

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по административной работе
ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский)
федеральный университет», к.и.н.

« 8 »  2022 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

на диссертацию Хабтемариам Гебремариам Зевельди
«Потенциометрические сенсоры на основе перфторированных
мембран и поверхностно модифицированных наночастиц для
анализа фармацевтических препаратов никотиновой кислоты», представленную на
соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности
1.4.2. Аналитическая химия

Актуальность темы исследования. Развитие теории и практики мультисенсорного потенциометрического анализа имеет большое значение для создания простых экспрессных средств контроля различных объектов, включая фармацевтические препараты. Благодаря относительно высокой концентрации аналита и простоте состава таких объектов они вполне доступны для безреагентного анализа с использованием потенциометрических сенсоров. Однако реализация преимуществ такого рода подхода требует развития материальной, методологической и теоретической базы. Это в полной мере относится к совершенствованию способов модификации ионообменных мембран сенсоров для измерения потенциала Доннана (ПД-сенсоров) и развитию хемометрических подходов к обработке их сигнала для достижения селективности и чувствительности определения аналитов без сложной пробоподготовки. Никотиновая кислота – основное лекарство для профилактики и лечения атеросклероза. Использование альтернативных потенциометрии универсальных методов анализа имеет ограничениями высокую стоимость и сложность аналитического оборудования и высокие требования к квалификации персонала. В связи с вышесказанным тема диссертационной работы Хабтемариам Гебремариам Зевельди, связанной с созданием ПД-сенсоров и мультисенсорных систем на основе перфторированных сульфокатионообменных мембран и поверхностно модифицированных допантов для определения никотиновой кислоты и неорганических катионов в фармпрепаратах, является актуальной, научно и практически значимой.

Для достижения поставленной цели автором сформулированы и решены задачи, связанные с изучением индивидуальных откликов ПД-сенсоров в отношении никотиновой кислоты, выявления влияния поверхностно модифицированных оксидов и различным образом модифицированных углеродных нанотрубок в порах мембран на характеристики сенсоров, а также разработкой мультисенсорных систем для безреагентного экспресс-анализа фармпрепаратов никотиновой кислоты.

Диссертация Хабтемариам Гебремариам Зевельди изложена на 141 странице текста компьютерной верстки и состоит из введения, трех глав, заключения, списка литературы, содержащего 223 библиографических описания работ отечественных и зарубежных авторов, а также приложений, содержащих хронопотенциометрические зависимости отклика ПД-сенсоров и оценки диапазона линейности соответствующих концентрационных зависимостей отклика. Основной текст диссертации содержит 47 рисунков и 14 таблиц.

Во *Введении* обоснована актуальность проведенного исследования, определена степень разработанности темы исследования, сформулированы цель исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость исследования, задачи, положения, составляющие научную новизну и практическую значимость исследования, а также положения, выносимые на защиту. Определены степень достоверности результатов, личный вклад автора и сведения по апробации диссертации на конференциях различного уровня и в публикациях. Кратко приводится структура работы.

Глава 1 «Обзор литературных данных» начинается с общего описания принципов потенциометрических измерений и конструкции ионоселективных электродов. Отдельное внимание уделено ПД-сенсорам, примененным в исследовании. Далее рассмотрены особенности явления биозараствания мембран сенсоров при их эксплуатации в биологических средах (термин «фаулинг» как производное от английского *fouling* нельзя признать удачным). Важным для понимания проведенных исследований является анализ модификаторов, применяемых для изменения характеристик ионообменных мембран, включая мембран типа Nafion, с особым вниманием к строению таких мембран и влиянию допантов на их ионообменные свойства. Даны примеры использования ионообменных мембран в составе амперометрических и потенциометрических сенсоров и внедрения в них углеродных наноматериалов, включая углеродные нанотрубки и графен. Заканчивается обзор литературы краткой сводкой современных методов определения никотиновой кислоты с помощью электрохимических сенсоров. Литературный обзор дает понимание существующих задач

в области развития ПД-сенсоров и путях их решения применительно к использованию наноразмерных допантов и анализу никотиновой кислоты. К числу принципиальных замечаний по обзору литературы можно отметить использование некоторых терминов после введения для них сокращений (МИП – полимеры с молекулярными отпечатками).

Глава 2 «Объекты и методы исследования» содержит подробное описание состава растворов никотиновой кислоты и использованных градуировочных растворов, пробоподготовки фармпрепаратов, подготовки к работе мембран ПД-сенсоров и модификаторов. Также приведено описание ячейки для измерения потенциалов Доннана и оценки параметров сенсоров и мультисенсорной системы. Помимо собственно электрохимических измерений, приведены сведения о спектрофотометрическом исследовании растворов никотиновой кислоты, оценки сорбционных свойств мембран и термогравиметрического анализа (определения влагосодержания мембран). Представленная информация позволяет сделать заключение о *достоверности* полученных научных результатов и их обсуждения. В качестве незначительного замечания можно указать на неудачный выбор сокращений для отрицательного логарифма концентрации цвиттер-формы никотиновой кислоты (pNA – слишком близко к pNa). Таблица 2.4 (Значения коэффициента корреляции между парами факторов pNA , pNa , pH и определителя матриц коэффициентов корреляции) к экспериментальной части не относится и лучше бы смотрелась в Главе 3.

Собственные экспериментальные результаты автора и их обсуждение приведены в *Главе 3*. Автором последовательно определены стабильность сигналов ПД-сенсоров с различными допантами мембраны в условиях длительного использования и оценены диапазоны линейности концентрационной зависимости в растворах никотиновой кислоты и значения предела обнаружения в зависимости от состава мембраны. Далее исследована перекрестная чувствительность сигнала ПД сенсоров к ионам никотиновой кислоты и гидроксония с учетом природы и заряда функциональных групп оксидов и углеродных нанотрубок, находящихся в порах и гидрофобных участках мембраны. Наблюдаемые различия в наклонах градуировочных зависимостей связаны с изменениями внутриспорового объема и диффузионной проницаемости мембраны. Отмеченные закономерности согласуются с результатами оценки влагосодержания мембран и содержанием в них никотиновой кислоты.

После однокомпонентных растворов автор переходит к анализу никотиновой кислоты, содержащей ионы натрия. Установлены основные тренды изменения наклонов соответствующих зависимостей и даны оценки содержания компонентов в

рамках аддитивной модели отклика. Результаты анализа смесей хорошо согласуются с их составом и кислотностью, что подтверждает правомерность сделанных допущений о характере влияния и протокола обработки данных. Исследования заканчиваются результатами анализа фармпрепаратов, содержащих никотиновую кислоту и соли натрия (таблетки, растворы для инъекций). Диссертация завершается заключением и выводами.

Характеризуя диссертацию Хабтемариам Гебремариам Зевельди в целом, следует отметить, что это завершенная научная работа, обладающая целостностью, внутренним единством и логичностью полученных результатов, согласующихся с современными воззрениями о функционировании ПД-сенсоров и путях воздействия на их аналитические характеристики при анализе сложных органических объектов. Работа отличается несомненной *научной новизной*. Она связана с выводами о не-ионообменном поглощении цвиттер-ионов никотиновой кислоты с последующим протонированием в порах мембраны, учетом несовпадения рН в мембране и объеме анализируемого раствора, оценкой вклада наночастиц сульфированных или аминированных оксидов в проявление отклика мембраны к никотиновой кислоте, а также демонстрацией возможностей модификации углеродных нанотрубок перед их введением в мембрану для достижения более развитой структуры и облегчения ионного транспорта.

Практическая значимость проведенного исследования связана с установлением аналитических характеристик определения никотиновой кислоты сенсорами различного состава, предложенным мультисенсорным способом определения аналита в фармпрепаратах, а также протоколами модификации наночастиц модификаторов и самой сульфокатионообменной мембраны. Получен патент на полезную модель, связанный с анализом препаратов на основе никотиновой кислоты.

Несмотря на общее положительное заключение о диссертации, к ней имеются замечания непринципиального характера.

1. Автором несколько раз декларируется сходное влияние аминированных и карбоксилированных модификаторов на поведение ПД-сенсоров. Это не ставится под сомнение, но требует более детального обсуждения, учитывая разнонаправленное изменение рН в таких системах.
2. Остается открытым вопрос о возможном влиянии ионной силы растворов аналита на зависимости отклика мультисенсорных систем и индивидуальных ПД-сенсоров.

3. Авторы не обсуждают коэффициенты в аддитивной модели отклика и их метрологические характеристики, исключая общую дисперсию модели и оценки содержания никотиновой кислоты. В целом метрологическое описание результатов, включая сравнение с референсным методом без использования критерия Фишера требует большего внимания.
4. Имеются незначительные технические погрешности – неудачный выбор шкалы оси ординат на многих рисунках, указание во множественном числе на металлы как аналиты в преамбуле и фактический учет только ионов натрия в содержательной части работы, не всегда оправданное включение аббревиатур, отсутствие указания на число параллельных измерений в подписях к рисункам.

Указанные замечания не меняют общей положительной оценки диссертации. Полученные результаты опубликованы в 10 работах, включая 4 статьи в рекомендованных ВАК РФ рецензируемых научных изданиях, 5 тезисов доклада и материалов конференций и 1 патент РФ на полезную модель. Публикации и автореферат полностью отражают содержание диссертации. Результаты исследований докладывались на конференциях различного уровня и известны научной общественности. Исследования были поддержаны грантом Президента Российской Федерации (грант № МД-5732.2021.1.3).

С результатами диссертационной работы следует ознакомить научные центры, работающие в области электрохимического и фармаанализа - Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова, Санкт-Петербургский государственный университет, Саратовский, Нижегородский научные исследовательские университеты, Уральский федеральный университет имени первого Президента Российской Федерации, а также ведомственные лаборатории контроля качества фармпрепаратов.

Считаем, что диссертация Хабтемариам Гебремариам Зевельди «Потенциометрические сенсоры на основе перфторированных мембран и поверхностно модифицированных наночастиц для анализа фармацевтических препаратов никотиновой кислоты» удовлетворяет требованиям п. 9-11, 13-14 Положения о порядке присуждения ученых степеней (Постановление Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 в действующей редакции), предъявляемым к кандидатским диссертациям, как научно-квалификационная работа, в которой содержится решение научной задачи, имеющей значение для развития методов потенциометрического анализа фармацевтических препаратов. Автор работы,

Хабтемариам Гебремариам Зевельди, достоин присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.2. Аналитическая химия.

Отзыв рассмотрен и утвержден на заседании кафедры аналитической химии Химического института им. А.М.Бутлерова ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» 4 июня 2022 г., протокол № 15.

Отзыв составил

Заведующий кафедрой аналитической химии

ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»,

д.х.н., профессор

Геннадий Артурович Евтюгин

420008, г. Казань, ул. Кремлевская, 18

тел. 8-843-2337491,

e-mail: Gennady.Evtugyn@kpfu.ru

08.06.2022 г.

