

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертацию Ивойловой Александры Всеволодовны
«Вольтамперометрическое определение противовирусных средств:
Триазавирина® и Триазида. Механизмы их электропревращений»,
представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по
специальности 1.4.2. Аналитическая химия

Одной из современных и актуальных проблем аналитической химии является создание экспрессных, простых, доступных, энерго- и ресурсосберегающих методик контроля основного вещества в объектах фармации. Успех экспериментальных электрохимических методов в области анализа лекарственных средств обусловлен их простотой, дешевизной и относительно коротким временем анализа по сравнению с другими методами, такими как ВЭЖХ, спектроскопия, титриметрия и т.д. Электрохимические методы оказались полезными для разработки чувствительных и селективных методик определения основного вещества в лекарственных средствах. Важно отметить, что применение электроаналитических методов включает определение механизмов электродных процессов. Окислительно-восстановительные свойства лекарств могут дать представление об их метаболическом пути, окислительно-восстановительных процессах *invivo* или фармацевтической активности. Кроме того, понимание механизмов протекающих редокс-реакций, расчет их термодинамических и кинетических характеристик является немаловажным фактором для установления природы аналитического сигнала. Указанное определяет *актуальность* диссертационной работы Ивойловой Александры Всеволодовны, посвященной разработке вольтамперометрических методов определения противовирусных препаратов (Триазавирина® и Триазида) и установлению вероятных механизмов их электровосстановления.

Научная новизна работы состоит в изучении особенностей электропревращения схожих по структуре соединений нитроазоло-азинового

ряда. Показано, что, несмотря на близость строения молекул, электропревращение Триазавирина и Триазида идет по разным путям. Выявлены закономерности влияния pH среды, заместителей, сопутствующих ионов и катионов на электровосстановление этих веществ. Установлены и описаны кинетические, термодинамические характеристики исследуемых веществ, выделены и определены промежуточные, побочные и конечные продукты этих реакций. Предложены вероятные механизмы электропревращения Триазида и Триазавирина, которые являются полезными не только в рамках данной работы для выбора оптимального аналитического сигнала и условий среды, но и для биолого-медицинских исследований механизмов действия лекарственного средства.

К основным достижениям, определяющим *теоретическую и практическую значимость* диссертационной работы, относятся следующие результаты:

Исследования влияния различных углеродных наномодификаторов (сажа, функционализированная сажа, углеродные нанотрубки) на аналитический сигнал Триазида. Количественно охарактеризована связь между природой модификатора и аналитическим сигналом нитрогруппы препарата Триазид.

Разработана и валидирована методика количественного вольтамперометрического определения Триазавирина® в лекарственной форме на толстопленочном углеродосодержащем электроде (ТУЭ). В рамках выбранного диапазона концентраций была доказана правильность, прецизионность и линейность методики. Показано, что предел количественного определения действующего вещества в препарате Триазавирин® ($0,12 \text{ мг/дм}^3$) почти в два раза ниже по сравнению с методом ВЭЖХ со спектрофотометрической детекцией.

Разработана и валидирована методика количественного вольтамперометрического определения Триазида в фармацевтической

субстанции на стеклоуглеродном электроде (СУЭ). Установлен предел количественного определения Триазида в фармацевтической субстанции – 6,3 мг/дм³. В рамках выбранного диапазона концентраций были доказаны правильность, прецизионность и линейность методики. Разработана экспрессная методика количественного вольтамперометрического определения Триазида в фармацевтической субстанции в условиях химического удаления кислорода на ТУЭ, модифицированном углеродными нанотрубками. Установлено, что предел количественного определения Триазида в фармацевтической субстанции по разработанной методике – 9,3 мг/дм³ почти в 50 раз превосходит метод ВЭЖХ.

Методика количественного определения Триазида методом вольтамперометрии защищена патентом РФ № 2733397.

В рамках сформулированной проблемы диссертантом были поставлены и успешно решены задачи, включающие установление вероятного механизма восстановления Триазида и Триазавирина®; изучение влияния материалов сенсора, режимов и условий регистрации на аналитических сигнал исследуемых соединений; разработку и валидацию методик количественного определения Триазавирина® и Триазида в субстанциях и лекарственных формах.

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии в выполнении исследований и общей постановке задач, в проведении анализа и статистической обработке полученных результатов; в написании статей и докладов, апробации и внедрении результатов исследования в разработку вольтамперометрических методик определения Триазавирина® и Триазида в лекарственных средствах.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, семи глав, заключения и списка литературы. Работа изложена на 161 печатных страницах и содержит 42

рисунка и 25 таблиц. Список литературы включает 277 наименований работ российских и зарубежных авторов.

Во **введении** раскрыты актуальность и степень разработанности темы диссертационной работы, определены цели и задачи исследования, сформулированы научная новизна, теоретическая и практическая значимость, а также положения, выносимые на защиту.

В **первой главе** рассмотрены основные достижения в области исследований механизмов электропревращений нитроароматических и нитрогетероциклических производных. Описаны основные проблемы по установлению промежуточных, конечных и побочных продуктов редокс-реакций нитрогруппы. Рассмотрены работы российских и зарубежных ученых за последние 30 лет в области аналитического контроля лекарственных средств. Особое внимание удалено направлениям исследований, в которых получены наиболее интересные результаты либо представлены новые методы анализа и пробоподготовки, а также методы улучшения аналитического отклика, требующие применения самых современных методов аналитической химии. Оценены их возможные достоинства и недостатки; представлен краткий обзор электрохимических сенсоров; дана их классификация; описаны принципы работы некоторых датчиков и области их применения. Представлены обоснование, цель и задачи исследования.

Во **второй главе** представлены сведения о реактивах, материалах, объектах, методологической и инструментальной базе диссертационного исследования.

Третья глава посвящена исследованию вероятного механизма электропревращения действующего вещества препарата Триазавирин®. Согласно расчетным и экспериментальным данным электропревращение Триазавирина® происходит посредством необратимого электровосстановления нитрогруппы, сопряженной с ароматической

системой. Основным направлением превращений на первой стадии (рН 2-6) является четырехэлектронная схема восстановления нитрогруппы соединения, лимитирующей стадией является медленная дегидратация гидроксиаминопроизводного вследствие внутримолекулярных переносов протонов между атомами азота цикла и кислорода нитрогруппы. Реакция сопровождается образованием дианион-радикала, промежуточными продуктами реакции являются димеры.

В четвертой главе представлены результаты вольтамперометрического определения действующего вещества препарата Триазавирин®. На основании результатов исследования (гл. 3) в качестве аналитического сигнала автором был выбран максимальный ток первого пика восстановления нитрогруппы Триазавирина®. Диссертант приводит результаты выбора условий среды, регистрации вольтамперограмм и оптимизации параметров выбранного режима регистрации. В качестве рабочего электрода выбран толстопленочный углеродосодержащий электрод на основе чернил марки Electrodag PF 407C. Ивойлова А.В. заключает, что аналитический сигнал триазавирина линейно зависит от концентрации в интервале 0,1–180,0 мг/дм³ в режиме прямой квадратно-волновой вольтамперометрии, что позволяет использовать метод стандартных добавок для определения Триазавирина®. Так же автором приведено сравнение разработанной методики с известной ВЭЖХ методикой количественного определения Триазавирина® в капсуле.

Пятая глава посвящена исследованию вероятного механизма электропревращения Триазида. По результатам исследования автор заключает, что электровосстановление Триазида в кислой водной среде идет необратимо в одну шестиэлектронную стадию с образованием соответствующего гетероциклического амина через образование радикала, локализованного как на нитрогруппе, так и на атоме азота в 4 положении кольца гетероцикла.

Шестая глава включает в себя результаты исследования по количественному определению Триазида на СУЭ. Диссертант приводит результаты выбора условий среды, регистрации вольтамперограмм и оптимизации параметров выбранного режима регистрации. Так же автором проведена апробация химического способа удаления кислорода из раствора. Представлены протоколы валидационных испытаний разработанной методики.

В седьмой главе автор описывает исследования по созданию электрохимического сенсора на основопечатных электродов. Представлены результаты исследования влияния материала трансдьюсера, методов активации и различных углеродных наномодификаторов (сажа, функционализированная сажа, многостенные углеродные нанотрубки) на аналитический сигнал Триазида. Количественно охарактеризована связь между природой модификатора и аналитическим сигналом нитрогруппы Триазида. Диссертантом разработана методика определения Триазида в фармацевтической субстанции на печатном углеродосодержащем электроде, модифицированном углеродными нанотрубками.

Задачи, поставленные в диссертации, выполнены полностью. Тем не менее, есть некоторые вопросы и замечания непринципиального характера:

1. Электровосстановление соединения I класса 2-R-6-X-4,7-дигидро1,2,4-триазоло[5,1-с] [1,2,4]триазины-7 протекает с меньшим перенапряжением в кислой среде, чем в нейтральной или щелочной (рис. 3.6), поэтому можно было ожидать, что ток этого процесса будет больше в кислом растворе ($\text{pH}=2$). Однако, как видно из рис. 3.5, ток электровосстановления соединения I больше в нейтральной среде, чем в кислой. Как можно объяснить этот факт?
2. Как размер катионов Li^+ , Na^+ , BuN^+ влияет на процессы электропревращения соединения V в протонных и апротонных средах?

3. Изучалось ли влияние размерностей нанотрубок на электрохимические и электроаналитические характеристики сенсора?
4. Как долго может храниться разработанный сенсор (ТУЭ/УНТ) без потери своей чувствительности, и сколько раз его можно использовать в повторных анализах?

Характеризуя работу в целом, хочется отметить, что диссертация Ивойловой А.В. представляет собой рационально спланированное и завершенное научное исследование, выполненное на высоком теоретическом и практическом уровне с привлечением широкого круга современных физико-химических методов. Содержание диссертации соответствует Паспорту научной специальности 1.4.2. Аналитическая химия. Автореферат и опубликованные работы отражают содержание диссертации, Положения и выводы, сформулированные в диссертации, экспериментально доказаны.

На основании вышесказанного считаю, что диссертационная работа Ивойловой А.В. «Вольтамперометрическое определение противовирусных средств: Триазавирина® и Триазида. Механизмы их электропревращений» по актуальности, объему выполненной работы, научной новизне, теоретической и практической значимости, уровню обсуждения, достоверности полученных результатов, обоснованности научных положений и выводов полностью соответствует требованиям по п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», предъявляемым к кандидатским диссертациям, является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи, имеющей существенное значение для развития аналитической химии, а ее автор, Ивойлова Александра Всеволодовна, заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.2. Аналитическая химия.

Официальный оппонент

Стожко Наталия Юрьевна, доктор химических наук, профессор,
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Уральский государственный экономический
университет», кафедра физики и химии, заведующий кафедрой.

450000, г. Екатеринбург, ул. 8 Марта, 62

Тел.: (343) 283-10-65

(343) 283-10-13

E-mail: sny@usue.ru


Стожко Наталия Юрьевна

12.12.2022

Подпись Н.Ю. Стожко удостоверяю

Ученый секретарь ученого совета ФГБОУ ВО «Уральский государственный
экономический университет»



Е.А. Надеина