

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ВОРОНЕЖСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

На правах рукописи



Хабтемариам Гебремариам Зевельди

ПОТЕНЦИОМЕТРИЧЕСКИЕ СЕНСОРЫ НА ОСНОВЕ
ПЕРФТОРИРОВАННЫХ МЕМБРАН И ПОВЕРХНОСТНО
МОДИФИЦИРОВАННЫХ НАНОЧАСТИЦ ДЛЯ АНАЛИЗА
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ НИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ

1.4.2. Аналитическая химия

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Научный руководитель:
доктор химических наук,
Паршина А.В.

Воронеж – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|---|-----------|
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ, УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ И АББРЕВИАТУР..... | 4 |
| ВВЕДЕНИЕ..... | 6 |
| ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ..... | 14 |
| 1.1 Потенциометрические сенсоры | 14 |
| <i>Организация электрохимической цепи и описание отклика ионоселективных электродов</i> | <i>14</i> |
| <i>Конструкции потенциометрических сенсоров, их влияние на пределы обнаружения и стабильность</i> | <i>19</i> |
| <i>Снижение селективности потенциометрических сенсоров в многокомпонентных средах. Мультисенсорный подход</i> | <i>29</i> |
| <i>Фаулинг мембран потенциометрических сенсоров</i> | <i>31</i> |
| 1.2 Гибридные материалы в электрохимических сенсорах | 35 |
| <i>Мембраны типа Nafion в сенсорах.....</i> | <i>37</i> |
| <i>Углеродные нанотрубки в сенсорах</i> | <i>40</i> |
| 1.3 Методы определения никотиновой кислоты..... | 42 |
| ВЫВОДЫ ПО ОБЗОРУ ЛИТЕРАТУРЫ И ПОСТАНОВКА ЗАДАЧ ИССЛЕДОВАНИЯ..... | 46 |
| ГЛАВА 2. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ..... | 48 |
| 2.1. Объекты исследования | 48 |
| <i>Градуировочные и модельные растворы для потенциометрического анализа</i> | <i>48</i> |
| <i>Подготовка фармацевтических препаратов к анализу</i> | <i>52</i> |
| <i>Получение, подготовка к работе и регенерация мембран ПД-сенсоров</i> | <i>53</i> |
| 2.2. Оборудование и методики эксперимента | 57 |
| <i>Ячейка для потенциометрического анализа.....</i> | <i>58</i> |
| <i>Оценка характеристик ПД-сенсоров и мультисенсорных систем на их основе</i> | <i>59</i> |

| | |
|---|-----|
| <i>Устройство для потенциометрического анализа препаратов никотиновой кислоты</i> | 62 |
| <i>Спектрофотометрический анализ растворов никотиновой кислоты</i> | 64 |
| <i>Термогравиметрический анализ мембран</i> | 65 |
| <i>Оценка сорбционных свойств мембран</i> | 66 |
| ГЛАВА 3. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ..... | 67 |
| 3.1 Стабильность отклика ПД-сенсоров в растворах никотиновой кислоты . | 67 |
| 3.2 Оценка диапазона линейности концентрационной зависимости ПД-сенсоров и пределов обнаружения в растворах никотиновой кислоты | 71 |
| 3.3 Перекрестная чувствительность ПД-сенсоров к ионам никотиновой кислоты и гидроксония..... | 75 |
| 3.4 Сорбционные характеристики мембран МФ-4СК с функционализированными УНТ в растворах никотиновой кислоты..... | 84 |
| 3.5 Анализ многокомпонентных модельных растворов | 87 |
| 3.6. Анализ фармацевтических препаратов | 92 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ | 98 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ..... | 101 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ А | 128 |
| Хронопотенциометрические зависимости отклика ПД-сенсоров в растворах никотиновой кислоты | 128 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ Б..... | 135 |
| Оценка диапазона линейности логарифмической концентрационной зависимости отклика ПД-сенсоров в растворах никотиновой кислоты..... | 135 |

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ, УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ И АББРЕВИАТУР

Латинские символы

A – оптическая плотность

b_0 – свободный член градуировочного уравнения, мВ

b_i – коэффициенты регрессии, являющиеся оценками чувствительности сенсора к i -му компоненту раствора, мВ/рс

Δb_i – погрешность оценки коэффициента регрессии, мВ/рс

c – молярная концентрация раствора, М

c_{\min} – предел обнаружения, М

\det – определитель матрицы

F – критерий Фишера

M – молярная масса вещества, г/моль

n – объем выборочной совокупности

p – доверительная вероятность

p_{NA} – отрицательный десятичный логарифм молярной концентрации цвиттер-ионов никотиновой кислоты

p_{Na} – отрицательный десятичный логарифм молярной концентрации ионов натрия

pH – показатель кислотности среды

r_{ij} – коэффициент корреляции

s – стандартное отклонение

s_r – относительное стандартное отклонение, %

s^2 – дисперсия

$s^2_{\text{восп}}$ – дисперсия воспроизводимости

$t_{p,f}$ – коэффициент Стьюдента при заданной доверительной вероятности p и степени свободы $f=n-1$

Греческие символы

δ – относительная погрешность, %

τ – время, мин

ω – массовая доля, %

$\Delta\varphi_D$ – отклик ПД-сенсора, мВ

ε – систематическая ошибка градуировочного уравнения, мВ

λ – длина волны, нм

Нижние индексы

D – доннановский

теор – теоретический

эксп – экспериментальный

фон – характеристики, установленные в бидистиллированной воде

Аббревиатуры

ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография

ГФ – Государственная фармакопея

ДМФА – диметилформамид

ИОЕ – ионообменная емкость

ИЮПАК – Международный союз теоретической и прикладной химии
(International Union of Pure and Applied Chemistry)

МИП – молекулярно импринтированный полимер

МФ-4СК – мембрана фторопластовая, полностью фторированная,
сульфокатионообменная

ПВХ – поливинилхлорид

ПД – потенциал Доннана

СУЭ – стеклоуглеродный электрод

УЗ – ультразвуковая

УНТ – углеродные нанотрубки

УФ – ультрафиолетовый

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность. Никотиновая кислота является основным лекарством для профилактики и лечения атеросклероза. Рекомендованные в фармакопее для анализа препаратов никотиновой кислоты методики титриметрии, спектрофотометрии, высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) и микробиологический тест с использованием микроорганизмов *Lactobacillus plantarum* не лишены недостатков. Привлекательным инструментом для внелабораторного безреагентного экспресс-анализа являются электрохимические сенсоры. Для анализа фармацевтических препаратов, имеющих относительно высокое содержание действующих веществ и не столь сложный компонентный состав, имеют перспективы потенциометрические сенсоры. Миниатюризация, простота эксплуатации и хранения обуславливают более высокий интерес к твердоконтактным датчикам, чем к сенсорам с внутренним раствором сравнения. Однако ранее была показана возможность улучшения аналитических характеристик потенциометрических сенсоров с внутренним раствором посредством увеличения расстояния между границами ионообменной мембраны с раствором сравнения и исследуемым раствором. Это позволяет минимизировать трансмембранный перенос ионов, поэтому откликом является потенциал Доннана (ПД). Кроме того, оригинальная конструкция ПД-сенсоров устраняет ряд эксплуатационных проблем и позволяет использовать гибридные ионообменные материалы.

Поскольку возможности получения высокоселективных материалов для ионометрии ограничены, актуальным является мультисенсорный подход. Невысокая селективность (перекрестная чувствительность) сенсоров, объединенных в массив, компенсируется применением многомерных математических методов обработки данных. Многообещающим представляется использование в мультисенсорных системах материалов, применяемых в других аналитических методах для извлечения и определения соответствующих аналитов. В литературе показана эффективность использования в качестве

сорбентов никотиновой кислоты, как катионообменных (TiO_2 , композиционные материалы карбоксиметилцеллюлоза/молибдофосфат Ce (IV) и гидроксиапатит/ Cu), так и анионообменных материалов (CeO_2 , анионообменник высокоосновный АВ-17-8), а также углеродных наноматериалов, модифицированных молекулярно импринтированными полимерами (МИП). В данной работе для организации перекрестно чувствительных ПД-сенсоров для определения никотиновой кислоты совместно с неорганическими катионами исследованы перфторированные сульфокатионообменные мембраны МФ-4СК (российский аналог мембраны Nafion), содержащие допанты с протонодонорными, протоноакцепторными группами и π - π -сопряжением (поверхностно модифицированные углеродные нанотрубки (УНТ), диоксиды циркония и кремния). Модификация мембран направлена на повышение сорбции аналита, как по ионообменному, так и по необменному механизмам, а также на подавление сорбции мешающих ионов гидроксония. Частицы допанта, расположенные в порах мембраны, служат дополнительными центрами для взаимодействия с аналитом. Кроме того, совокупное действие электростатических, осмотических и упругих сил, обусловленное присутствием допанта в порах и/или матрице мембраны, оказывает влияние на систему пор и каналов гибридной мембраны, позволяя варьировать ее проницаемость для ионов разного знака заряда и размера. В разрабатываемых материалах функциональные группы ковалентно связаны с матрицей полимера или допантом, а допанты не вымываются из мембраны.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента Российской Федерации (грант № МД-5732.2021.1.3).

Таким образом, тема работы является актуальной.

Степень разработанности темы. Разработке методик определения никотиновой кислоты с использованием традиционных методов (масс-спектрометрии в сочетании с экстракционным и хроматографическим концентрированием и разделением, а также ВЭЖХ с электрохимическим

детектированием), а также новых подходов и материалов уделено большое внимание. Для определения никотиновой кислоты в модельных растворах, фармацевтических и физиологических средах известны вольтамперометрические сенсоры на основе разнообразных композиционных материалов (графитовая паста/оксид графена/МИП, графитовая паста/Nafion/5,10,15,20-тетракис(4-метоксифенил)-21Н,23Н-порфирин Со (II), парафин/УНТ/La-TiO₂, поликристаллическое Au, Au/монослой меркаптоуксусной кислоты, стеклоуглерод/УНТ). Большинство из описанных сенсоров характеризуются низкими пределами обнаружения и значениями рабочих концентраций, что позволяет снижать влияние мешающих компонентов посредством многократного разбавления объекта анализа. В то же время подготовка проб требует особого внимания. Кроме того, высокая воспроизводимость результатов для данных сенсоров достигается при условии специальной подготовки материала сенсора перед каждым измерением или после небольшой серии измерений. Приемы разработки новых материалов и управления их селективностью для потенциометрических сенсоров не столь разнообразны. Для определения никотиновой кислоты описан твердоконтактный потенциометрический сенсор на основе графитового электрода с пластифицированной поливинилхлоридной мембраной, содержащей ионную пару протонированного аналита с анионом борорганического соединения. Однако его характеристики установлены лишь в модельных растворах и время стабильной работы не превышает 50 дней.

Цель работы. Разработка потенциометрических мультисенсорных систем на основе перфторированных сульфокатионообменных мембран МФ-4СК и поверхностно модифицированных допантов (УНТ, диоксидов циркония и кремния) для определения никотиновой кислоты и неорганических катионов в фармацевтических препаратах.

Для достижения поставленной цели требовалось решить следующие **задачи:**

1. Оценить стабильность, воспроизводимость и область линейности концентрационной зависимости отклика ПД-сенсоров, а также пределы обнаружения никотиновой кислоты в зависимости от состава модифицированных мембран МФ-4СК.

2. Исследовать влияние объемной доли и кислотно-основных свойств поверхностно модифицированных оксидов, вводимых в поры мембран МФ-4СК, на перекрёстную чувствительность ПД-сенсоров к цвиттер-ионам никотиновой кислоты, катионам гидроксония и натрия при различных рН.

3. Изучить влияние модификации мембран МФ-4СК наночастицами УНТ с карбоксилированной, сульфированной и аминированной поверхностью на перекрёстную чувствительность ПД-сенсоров к цвиттер-ионам никотиновой кислоты, катионам гидроксония и натрия при различных рН.

4. Разработать перекрестно чувствительные ПД-сенсоры и мультисенсорные системы на основе модифицированных мембран МФ-4СК для безреагентного экспресс-анализа фармацевтических препаратов никотиновой кислоты.

Научная новизна.

1. Установлена высокая чувствительность ПД-сенсоров на основе катионообменных мембран МФ-4СК к цвиттер-ионам никотиновой кислоты за счет ее необменного поглощения с последующим протонированием в порах мембраны, содержащих раствор с более низким рН (на ~ 2 единицы), чем во внешнем растворе.

2. Выявлено, что введение в мембрану МФ-4СК наночастиц сульфированных или аминированных оксидов обеспечивает высокую чувствительность ПД-сенсоров к цвиттер-ионам никотиновой кислоты, которая возрастает с увеличением концентрации катионо- и анионообменных центров в мембране и ее проницаемости для коионов и незаряженных частиц, особенно при пониженном влагосодержании. Наименьшее влияние мешающих ионов гидроксония на отклик ПД-сенсоров достигается для мембран с пониженной диффузионной проницаемостью, поскольку присутствие в порах

ограниченного объема катионов органического анализита исключает часть протонов из ионного обмена.

3. Показано, что введение поперхностно модифицированных УНТ в матрицу и поры мембраны МФ-4СК с использованием предварительной ультразвуковой (УЗ) обработки раствора полимера и допанта повышает чувствительность ПД-сенсоров к цвиттер-ионам никотиновой кислоты вследствие формирования более развитой структуры и облегчения диффузионного транспорта. Учитывая снижение ионообменной емкости (ИОЕ) мембран, содержащих карбоксилированные и аминированные УНТ, рост чувствительности ПД-сенсоров к ионам никотиновой кислоты может свидетельствовать о наличии взаимодействий между пиридиновым циклом анализита и поперхностью УНТ. Мембраны, содержащие 0.5-1.0 мас.% сульфированных УНТ и характеризующиеся более высокой ИОЕ и низкой скоростью переноса противоионов, обеспечивают некоторое снижение чувствительности ПД-сенсоров к никотиновой кислоте и существенное снижение чувствительности к ионам гидроксония из-за одновременного увеличения числа катионообменных групп, уменьшения объема внутрипорового пространства, а также повышения жесткости матрицы мембран вследствие присутствия в ней наночастиц УНТ.

4. Установлены метрологические характеристики определения никотиновой кислоты в фармацевтических препаратах (таблетки, растворы для инъекций). Показано соответствие результатов определения рецептурным данным и данным, установленным по рекомендованной в Государственной Фармакопее РФ методике. Установлены преимущества предложенных сенсорных систем по сравнению с описанными в литературе электрохимическими сенсорами для анализа препаратов никотиновой кислоты.

Теоретическая и практическая значимость работы.

1. Доказана возможность улучшения характеристик потенциометрических сенсоров с внутренним раствором сравнения

посредством модификации мембран допантами, способными к неспецифическим кислотно-основным и гидрофобным взаимодействиям с органическими амфолитами. Впервые в датчиках такого типа использованы мембраны МФ-4СК, содержащие функционализированные УНТ. Установлено, что существенное влияние на чувствительность ПД-сенсоров оказывает не только концентрация УНТ и кислотно-основные свойства поверхностных групп, но и условия обработки раствора полимера и допанта при формировании пленок.

2. Разработанные перекрестно чувствительные ПД-сенсоры использованы для определения никотиновой кислоты в таблетках “Никотиновая кислота” (ОАО “Фармстандарт-Уфимский витаминный завод”), а также для совместного определения никотиновой кислоты и натрия в инъекциях “Никотиновая кислота БУФУС” (Renewal, “ПФК Обновление”). Преимуществами разработанных сенсорных систем для анализа фармацевтических препаратов никотиновой кислоты по сравнению с методиками, рекомендованными в фармакопейных статьях, являются возможность совместного определения действующего и вспомогательного веществ, экспрессность анализа, невысокое разбавление препарата и отсутствие реагентов. ПД-сенсоры лишены проблем с регенерацией активного слоя, коррекцией рН и дополнительных требований к подготовке проб, что обуславливает их преимущества перед известными электрохимическими сенсорами для определения никотиновой кислоты в фармацевтических средах.

3. Получен патент на полезную модель, предназначенную для анализа препаратов на основе никотиновой кислоты.

Методология и методы исследования. Для решения поставленных задач использованы потенциометрический, спектрофотометрический, термогравиметрический, сорбционные и многомерные математические методы.

Положения, выносимые на защиту.

1. Модификация мембран МФ-4СК наночастицами оксидов с сульфо- и аминоксодержащими фрагментами обеспечивает высокую чувствительность ПД-сенсоров к цвиттер-ионам никотиновой кислоты и низкую чувствительность к мешающим ионам гидроксония при пониженной диффузионной проницаемости образцов.

2. Наилучшее соотношение чувствительности ПД-сенсоров к никотиновой кислоте и мешающим ионам гидроксония достигается при введении наночастиц сульфосодержащих УНТ в матрицу и поры мембран МФ-4СК из-за появления новых центров связывания аналита и изменения условий ионного переноса.

3. Перекрестно чувствительные ПД-сенсоры на основе мембран МФ-4СК, содержащих наночастицы функционализированных оксидов и УНТ, позволяют выполнять анализ фармацевтических препаратов никотиновой кислоты с высокой точностью.

Степень достоверности результатов подтверждается большим объемом статистически обработанных экспериментальных данных, использованием современного сертифицированного оборудования, согласованием результатов с современными представлениями о закономерностях процессов, протекающих на границе ионообменная мембрана/раствор амфолита.

Апробация результатов диссертационной работы выполнена на конференциях: Всероссийский интернет-симпозиум с международным участием «Химически модифицированные минералы и биополимеры в XXI веке» CHEMOPOLYS (1-3 декабря 2020, Воронеж, РФ), X Юбилейная Всероссийская конференция по электрохимическим методам анализа «ЭМА-2020» (16-20 ноября 2020, Казань, РФ), International conference «Ion transport in organic and inorganic membranes (I.T.I.M. 2021)» (20-25 сентября 2021, Сочи, РФ), IX Всероссийская конференция с международным участием «Физико-химические процессы в конденсированных средах и на межфазных границах (ФАГРАН-2021)» (4-7 октября 2021,

Воронеж, РФ), Всероссийский симпозиум и школа-конференция молодых ученых «Физико-химические методы в междисциплинарных экологических исследованиях» (27 октября-3 ноября 2021, Севастополь, РФ).

Личный вклад автора состоял в анализе литературных данных по теме работы, выполнении эксперимента, статистической обработке и математическом анализе экспериментальных данных, обсуждении результатов. Публикации по результатам исследования подготовлены совместно с соавторами.

Публикации. По результатам диссертационной работы опубликовано 4 статьи в рекомендованных ВАК РФ рецензируемых научных изданиях, 5 тезисов и материалов конференций, 1 патент РФ на полезную модель.

Структура и объем работы. Работа состоит из введения, трех глав, выводов, списка цитируемой литературы (223 источника) и двух приложений. Работа изложена на 141 странице, содержит 47 рисунков, 14 таблиц.

Автор выражает благодарность д.х.н., проф., член.-корр. РАН Ярославцеву А.Б. и к.х.н. Сафроновой Е.Ю. за предоставление образцов мембран и помощь в обсуждении результатов с ними связанных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ

1.1 Потенциометрические сенсоры

Анализ современных научных публикаций свидетельствует о высоком интересе исследователей к потенциометрическим мембранным сенсорам [1-8]. Это обусловлено широким диапазоном концентраций аналитов, достаточно низким пределом обнаружения, адекватной селективностью и высокой точностью, простой конструкцией сенсоров, возможностью их миниатюризации до микро- и ультрамикроразмеров, а также низкой стоимостью аппаратуры, возможностью автоматизации анализа и низким электропотреблением [1-8]. Потенциометрические датчики способны определять аналиты разной природы, присутствующие в объектах анализа в ионной форме, в том числе в мутных и окрашенных средах, позволяют осуществлять неразрушающий экспресс-анализ в небольшом объеме образца с минимальной предварительной подготовкой, могут функционировать в режиме проточного анализа [1-8]. В то же время широкое применение потенциометрических мембранных сенсоров для анализа объектов окружающей среды и технологических растворов, а также в клиническом и биохимическом анализе требует поиска новых решений для расширения круга аналитов, прежде всего органических ионов, и повышения надежности результатов их определения в реальных средах.

Организация электрохимической цепи и описание отклика ионоселективных электродов

Потенциометрия – метод, основанный на измерении напряжения электрохимической цепи, состоящей из индикаторного электрода и электрода сравнения, погруженных в исследуемый раствор и подключенных к потенциометру, в отсутствие (или минимизации) тока. Потенциал электрода сравнения в условиях выполнения анализа остается неизменным, потенциал

индикаторного электрода функционально связан с активностью (концентрацией) определяемых ионов [9].

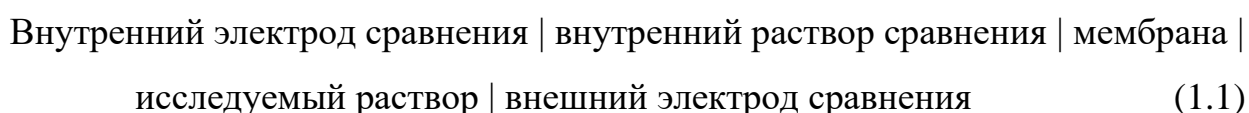
В качестве электродов сравнения традиционно используют электроды второго рода, представляющие собой равновесную трехфазную систему металл/твердая малорастворимая соль этого металла/насыщенный раствор данной соли в растворе хорошо растворимой соли (или соответствующей кислоты), содержащим в избытке анионы данной соли [5, 9]. Наиболее известны хлоридсеребряный $\text{Ag(тв.)}|\text{AgCl(тв.)}, \text{Cl}^-(\text{р.})$ и каломельный $(\text{Pt})|\text{Hg(ж.)}|\text{Hg}_2\text{Cl}_2(\text{тв.}), \text{Cl}^-(\text{р.})$ электроды. К данному типу также относят металлооксидные электроды типа $\text{M}, \text{M}_x\text{O}_y, (\text{H}_2\text{O})_z(\text{тв.})/\text{H}^+(\text{р.})$, где $\text{M} = \text{Sb}, \text{Bi}, \text{Pd}, \text{Ir}, \text{Mo}, \text{W}, \text{Fe}$. Преимуществом электродов второго рода для их использования в качестве электродов сравнения является высокая стабильность электродного потенциала за счет неизменной высокой активности анионов. Направления современных исследований в области разработки электродов сравнения для потенциометрии, в частности, твердоконтактных, рассмотрены в работах [10-13].

В качестве индикаторных электродов могут выступать электроды нулевого и первого рода, в которых протекают окислительно-восстановительные реакции, а также ионоселективные электроды (ИСЭ), отличающиеся наличием ионоселективной мембраны, в которой протекают обменные реакции.

Электроды нулевого рода (редокс-электроды) представляют собой систему, состоящую из материала с электронной проводимостью (золото, платина, графит и т.п.), химически инертного по отношению к раствору, в котором находится редокс-пара, и этого раствора (между компонентами редокс-пары в растворе устанавливается равновесие электронного обмена) [9]. Примерами редокс-электродов являются $\text{Au}|\text{[K}_3\text{Fe(CN)}_6\text{/K}_4\text{Fe(CN)}_6\text{]}, \text{Pt}|\text{(Fe}^{3+}\text{/Fe}^{2+}\text{)}, \text{Pt}|\text{(хинон/гидрохинон)}$ и др. К электродам первого рода относятся обратимые редокс-пары металл/ионы металла или неметалл/ионы неметалла (простые вещества в твердом, жидком или газообразном

состоянии, обменивающиеся ионами с раствором электролита, содержащим их собственные ионы) [9]. Данные электроды представлены ион-металлическими электродами $\text{Ag}|\text{Ag}^+$; $\text{Zn}|\text{Zn}^{2+}$; $(\text{Pt})|\text{Se}(\text{тв.})|\text{Se}^{2+}$; $(\text{Pt})|\text{I}_2(\text{тв.})|\text{I}^-$; $(\text{Pt})|\text{Br}_2(\text{ж.})|\text{Br}^-$; газовые электроды типа $\text{Pt}, \text{H}_2(\text{г.})|\text{H}^+(\text{р.})$; $\text{Pt}, \text{Cl}_2(\text{г.})|\text{Cl}^-(\text{р.})$ и др.

ИСЭ включают ионоселективную мембрану, внутренний раствор сравнения и электрод второго рода в качестве внутреннего электрода сравнения (ИСЭ с внутренним раствором сравнения) или ионоселективную мембрану, нанесенную непосредственно на электронный проводник (твердоконтактный ИСЭ) [9]. Типы конструкций ИСЭ и используемых в них мембран описаны в следующем подразделе настоящей главы. Функционирование ИСЭ основано на взаимодействии компонентов мембраны с ионами определенного сорта за счет реакций ионного обмена или комплексообразования. Это обуславливает изменение потенциала на границе мембраны с раствором, содержащим ионы данного сорта, в зависимости от их активности (концентрации). Общая схема электрохимической цепи с мембранным электродом может быть описана следующим образом:



Теоретически отклик ИСЭ в растворе, содержащем определяемые и мешающие ионы, с различной степенью достоверности описывается уравнением Никольского, выведенным для стеклянного электрода в 1937 г [14]. В теории стеклянного электрода рассматривается равновесие ионного обмена между слоем гидратированного геля на поверхности стеклянной мембраны и исследуемым раствором. На поверхности сухой стеклянной мембраны, состоящей из химически связанных оксидов Na_2O и SiO_2 , располагаются фиксированные катионообменные группы $-\text{SiO}^-\text{Na}^+$. В гидратированном слое на внешней поверхности мембраны, погруженной в водный раствор, ионы Na^+ замещаются присутствующими в нем ионами H^+ . Первоначальный вывод уравнения Никольского для потенциала стеклянного

электрода (1.2) основан на положениях о равновесии обмена ионов и разности их химических потенциалов в фазах мембраны и раствора, с допущениями о постоянстве коэффициентов активности ионов (равенстве единице) и суммы обменных мест в мембране [14]

$$E = E^0 + \frac{2.3RT}{F} \cdot \lg(\alpha_{H^+} + K_{обм} \alpha_{Na^+}), \quad (1.2)$$

где $R = 8.31$ Дж/(моль·К); F – число Фарадея (Дж/моль); T – температура (К); E^0 – стандартный потенциал стеклянного электрода (мВ); α_i – активность i -го иона в фазе раствора; $K_{обм}$ – константа ионообменного равновесия, называемая в теории стеклянного электрода константой обмена и описываемая формулой (1.3) [14]

$$K_{обм} = \exp\left(\frac{\overline{\mu_{H^+}^0} - \mu_{H^+}^0 + \mu_{Na^+}^0 - \overline{\mu_{Na^+}^0}}{RT}\right) = \frac{\alpha_{H^+} \overline{c_{Na^+}}}{\overline{c_{H^+}} \alpha_{Na^+}}, \quad (1.3)$$

где μ_i^0, c_i – стандартный химический потенциал и концентрация i -го иона в фазе раствора; $\overline{\mu_i^0}$ и $\overline{c_i}$ – стандартный химический потенциал и концентрация i -го иона в фазе мембраны.

Структурно-химическое направление развития теории стеклянного электрода обусловило вывод уравнения Никольского (1.4), в котором учтены энергетическая неравноценность связей ионов H^+ с отрицательно заряженными фиксированными группами стекла, отличающимися по составу, структуре и доступности, а также различная степень диссоциации ионообменных групп для стекол более сложного состава $M_2O-R_2O_3-SiO_2$ (где $M - Li, Na; R - B, Al, Fe(III), Ga$) [14]

$$E = E^0 - \frac{2.3RT}{F} \cdot \lg \sum \frac{\overline{Y_{(H^+)_i} c_{R_i^-}}}{(\alpha_{H^+} + \overline{Y_{(H^+)_i}} K_{обм} \alpha_{Na^+})}, \quad (1.4)$$

где $\overline{Y_{(H^+)_i}}$ – коэффициент активности ионов H^+ , взаимодействующих с фиксированными группами i -го сорта; $\overline{c_{R_i^-}}$ – концентрация фиксированных групп i -го сорта.

Другой подход, формально-термодинамический, характеризующийся отказом от постулата о независимости коэффициентов активности ионов в

мембране от положения равновесия ионного обмена и введением эмпирического параметра для описания связи активности и концентрации ионов в мембране $\bar{a} = (\bar{c})^n$, отражен в уравнении Эйзенмана или Эйзенмана-Никольского (1.5) [14]

$$E = E^0 + \frac{2.3nRT}{F} \cdot \lg \left(\alpha_{H^+}^{\frac{1}{n}} + (K_{\text{обм}})^{\frac{1}{n}} \alpha_{Na^+}^{\frac{1}{n}} \right). \quad (1.5)$$

Вышеописанные уравнения основаны на представлении, что потенциал стеклянного электрода определяется разностью потенциалов (потенциалом Доннана) на границе стеклянной мембраны с исследуемым раствором. В то же время, как для стеклянных, так и для полимерных ионообменных мембран необходимо учитывать влияние на отклик ИСЭ по меньшей мере трех составляющих, формирующих мембранный потенциал (1.6): скачков потенциала на границах мембраны с исследуемым раствором и раствором сравнения, а также диффузионного потенциала, обусловленного встречными потоками ионов, участвующих в ионном обмене. Вследствие этого для описания отклика ИСЭ в растворе, содержащем, помимо определяемого иона А, мешающие ионы B_i того же знака, предложено уравнение (1.6), которое учитывает участие в ионном обмене мешающих ионов наряду с определяемыми и возникновение потенциала взаимодействия ионов разной подвижности в фазе мембраны [14]. Число слагаемых под знаком логарифма в уравнении (1.6) определяется количеством мешающих ионов, а множитель перед значением активности мешающего иона характеризует селективность ИСЭ к определяемому иону в присутствии данного иона.

$$E = E^0 + \frac{2.3RT}{F} \cdot \lg \left(\alpha_A + \sum \frac{\bar{u}_{B_i}}{\bar{u}_A} K_{\text{обм}} (\alpha_{B_i})^{\frac{z_A}{z_{B_i}}} \right) \quad (1.6)$$

где z_A, z_{B_i} – заряды определяемого А и мешающих B_i ионов; \bar{u}_A, \bar{u}_{B_i} – подвижности определяемого А и мешающих B_i ионов в фазе мембраны; $\frac{\bar{u}_{B_i}}{\bar{u}_A} K_{\text{обм}}$ – коэффициент селективности к определяемому иону А в присутствии мешающего иона B_i .

Коэффициент селективности ИСЭ зависит от ионно-молекулярного состава исследуемого раствора, параметров межфазных и внутримембранных реакций определяемого и мешающих ионов, а также параметров диффузии и миграции определяемого и мешающих ионов в мембране [15]. В соответствии с рекомендациями ИЮПАК величина коэффициента селективности может быть экспериментально установлена методом отдельных растворов или методом смешанных растворов.

Таким образом, преимущественный вклад в отклик ИСЭ вносит разность потенциалов, возникающая вследствие выравнивания электрохимических потенциалов ионов в фазах мембраны и исследуемого раствора. Однако другие межфазные и диффузионные потенциалы могут вносить в напряжение электрохимической цепи значимый вклад, в том числе невоспроизводимый или изменяющийся во времени. Следует учитывать влияние на отклик ИСЭ ряда процессов, сопутствующих их взаимодействию с ионами аналита, таких как поступление мешающих ионов и растворителя в мембрану, десорбция компонентов мембраны в исследуемый раствор, накопление растворителя между электронным проводником и мембраной при недостаточной адгезии между ними (в твердоконтактных сенсорах), отравление материала электронного проводника вследствие сорбции редокс-активных соединений (в твердоконтактных сенсорах), а также фаулинг мембраны [1-8]. Некоторым из этих вопросов уделено внимание в следующих подразделах данной главы.

Конструкции потенциометрических сенсоров, их влияние на пределы обнаружения и стабильность

Усложнение конструкций индикаторных электродов, а также разнообразие по составу и строению используемых в них материалов, обуславливает распространение в их отношении более широкого понятия, «сенсор». Согласно [1], сенсор – это первичное устройство, реагирующее (откликающееся) на изменение определенных свойств окружающей среды и

позволяющее регистрировать этот отклик в виде соответствующего электрического (оптического или др.) сигнала.

Конструкция потенциометрических сенсоров с внутренним раствором сравнения в общем случае включает корпус из инертного материала, заполненный раствором сравнения, при этом в торце корпуса закреплена ионоселективная мембрана, а в раствор сравнения погружен внутренний электрод сравнения (рис. 1.1).

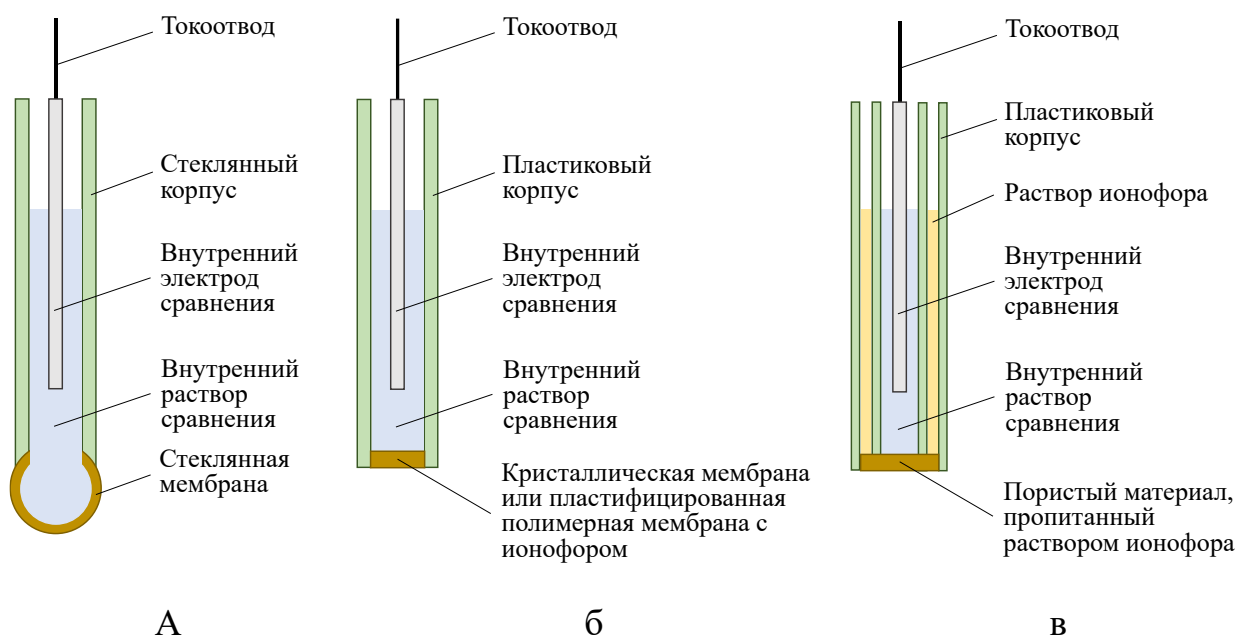


Рисунок 1.1 – Конструкции сенсоров с внутренним раствором сравнения на основе стеклянной (а), кристаллической или «жидкой» (б) мембранами, а также «жидкой» мембраной с раствором ионообменника (в)

В потенциометрических сенсорах с внутренним раствором сравнения могут быть использованы твердые мембраны (рис. 1.1, а, б), такие как стеклянные (силикатные и халькогенидные [9, 14, 16, 17]), поли- и монокристаллические (на основе сульфидов и галогенидов металлов [1, 9, 18, 19], в том числе модифицированных наночастицами ZnO и Fe_xO_y [20, 21], а также на основе титанил-фосфата калия [22] и смешанных оксидов [23]), селективность которых определяется наличием ионогенных группировок, а аналитами выступают соответствующие неорганические катионы и анионы.

Следует отметить, стеклянный электрод для контроля рН представляет собой один из наиболее селективных и стабильных сенсоров, широко используемых в рутинном анализе разнообразных жидких сред [14]. Применение кристаллических мембран прогнозировало возможность снижения пределов обнаружения ионов, значения которых должны определяться произведением растворимости компонентов мембраны. Недостижение термодинамически обоснованных пределов обнаружения и снижение стабильности сенсоров на основе кристаллических мембран обусловлено протеканием побочных процессов на их поверхности, например, адсорбции компонентов объекта анализа или окислительно-восстановительных реакций, способствующих высвобождению ионов, загрязняющих поверхность мембраны и объект анализа [5, 24]. Решению данных проблем способствует предварительное разбавление и коррекция рН объекта анализа, а также регулярное кондиционирование мембраны.

«Жидкие» мембраны для потенциометрических сенсоров (рис. 1.1, б, в) могут быть изготовлены посредством растворения ионофоров в органических растворителях, несмешивающихся с исследуемым раствором, или введением их в полимерные матрицы [1, 3, 9]. В первом случае в конструкции сенсора может присутствовать резервуар с раствором ионофора для поддержания постоянства состава мембраны (рис. 1.1, в). В качестве ионофоров используют нейтральные или заряженные липофильные соединения, выступающие лигандами в реакциях комплексообразования с ионами аналита (краун-эфиры, каликсарены, металлопорфирины) и ионообменники (соли производных тетрафенилборной кислоты, четвертичные аммониевые соли с длиной алкильных цепей не менее C_8 , алкилсульфаты) [3, 7, 25, 26], в том числе изначально разработанные для жидкостной экстракции (хлорированный дикарболлид кобальта, ди(2-этилгексил)сульфоцукцинат натрия) [27]. Применение мембран с ионофорами существенно расширяет круг аналитов, представленный разнообразными неорганическими и органическими ионами. Особого внимания заслуживают работы,

посвященные синтезу новых ионофоров для актуальных аналитов, в том числе с использованием предварительного математического моделирования состава и структуры новых соединений [28, 29]. Наиболее распространенной полимерной матрицей для мембран потенциометрических сенсоров является поливинилхлорид (ПВХ), сенсоры на его основе широко представлены среди коммерческих устройств. При разработке сенсоров на основе полимерных мембран наряду с выбором ионофоров, обеспечивающих чувствительность и селективность к аналиту, важен подбор пластификаторов, служащих растворителями для активных компонентов и обеспечивающих эластичные свойства полимера с высокой температурой стеклования [30].

Ухудшение характеристик сенсоров на основе полимерных мембран с внутренним заполнением обусловлено, трансмембранным переносом ионов из концентрированного раствора сравнения в исследуемый раствор, что наиболее выражено в области разбавленных исследуемых растворов и обеспечивает завышенные значения пределов обнаружения [3, 31]. Неравновесный характер процессов, протекающих в мембране вследствие градиента концентраций ионов разной природы, приводит к снижению стабильности отклика сенсора. Известны различные подходы для снижения потока ионов из раствора сравнения. Химический подход, состоящий в поддержании в растворе сравнения низкой активности определяемого иона и высокой активности мешающего иона посредством использования буфера или ионообменных смол, оказался малоэффективным, поскольку привел к возникновению противоположно направленного потока определяемых ионов, обуславливающего супернормальный наклон градуировочной функции [3, 31]. Более успешными являются подходы, направленные на снижение диффузионной проницаемости мембраны посредством увеличения ее толщины, повышения доли полимера или введения микрочастиц силикагеля [3, 31, 32]. Отдельный интерес представляет подход, основанный на гальваностатической поляризации сенсора, в котором аналитическим сигналом выступает потенциал, значения которого устанавливаются сразу

после омических перепадов, возникающих при пропускании тока (плотность тока варьируется в зависимости от концентрации аналита) [31].

Не менее важной проблемой сенсоров на основе пластифицированных мембран является снижение срока их надежной работы из-за вымывания недостаточно липофильных компонентов мембран. Для устранения этого недостатка предлагается замена ПВХ мембран само-пластифицированными акриловыми и метакриловыми, а низкомолекулярных пластификаторов их полимерными аналогами [30]. С этой же целью применяют ионофоры, химически связанные с матрицей мембраны или внедренными в нее наночастицами [4]. Стоит также отметить некоторые практические неудобства сенсоров с внутренним раствором сравнения, вызванные необходимостью восполнения или замены раствора сравнения в процессе анализа или хранения и транспортировки.

Решением некоторых проблем потенциометрических сенсоров с внутренним раствором сравнения является переход к твердоконтактным сенсорам. Вследствие разнообразия конструкций таких сенсоров на рисунке 1.2. представлена лишь принципиальная схема их организации.

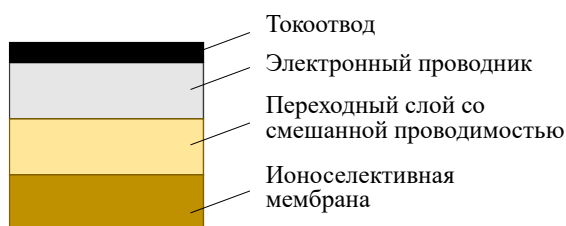


Рисунок 1.2 – Принципиальная схема твердоконтактного потенциометрического сенсора

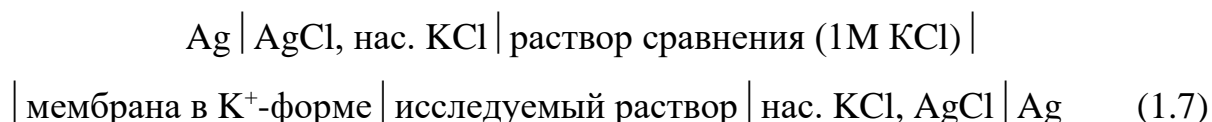
Первые твердоконтактные сенсоры представляли собой металлические электроды, покрытые электропроводящими полимерами, модифицированными лигандами, образующими комплексы с определяемыми ионами. В дальнейшем электропроводящие полимеры (полианилина [33], полипиррола [34, 35], политиофена [35]) стали использовать в качестве

переходного слоя с электронно-ионной проводимостью между электронным проводником и ионоселективной мембраной [5, 36]. Переходный слой может быть сформирован с использованием синтетических углеродных материалов (одностенные [37-39] и многостенные [40-43] УНТ, графен [44, 45], химически [46, 47] и электрохимически [48] восстановленный оксид графена, фуллерены [49], мезопористый углерод с коллоидным отпечатком [50], аморфный углерод в виде сажи [51], трехмерный упорядоченный микропористый углерод [52]), наночастиц металлов (платины [53], золота [54]) и молекулярных допантов (сульфированных перфторполимеров типа Nafion [55]). Наиболее распространенными материалами электронного проводника являются металлы, стеклоуглерод, графитовая паста.

Основными преимуществами твердоконтактных сенсоров являются менее выраженный трансмембранный перенос (который, однако, возможен из-за повышенной концентрации ионов во внутреннем переходном слое), разнообразие материалов с электронной и электронно-ионной проводимостью, которые могут быть использованы в составе сенсора, широкие возможности миниатюризации и изменения формы сенсора, обеспечивающих возможность выполнения измерений в любом положении и в пробах малого объема. Применение в твердоконтактных потенциометрических сенсорах пластифицированных мембран с ионофорами обуславливает те же проблемы с вымыванием их компонентов, которые свойственны сенсорам с внутренним раствором сравнения, и аналогичные подходы для их решения. Кроме того, на характеристики сенсоров данного типа оказывают влияние процессы, протекающие на границе электронного проводника и чувствительного слоя, устранение которых является необходимым для достижения низких пределов обнаружения и долговременной стабильности характеристик сенсоров. К таким процессам относятся образование нежелательного слоя воды и протекание окислительно-восстановительных реакций на поверхности электронного проводника [4, 5]. Поэтому поиск новых материалов для твердоконтактных

потенциометрических сенсоров и способов их получения направлен на повышение адгезии чувствительного слоя к электронному проводнику и ингибировании сорбции воды и редокс-активных соединений из объекта анализа [4, 5]. Наиболее распространенными приемами для решения этих задач является увеличение емкости двойного электрического слоя на границе между электронным проводником и ионоселективной мембраной и повышение гидрофобности материалов за счет использования наночастиц металлов [53, 54], углеродных материалов [37-42, 44, 47-52], гидрофобных полимеров [55-58] или сочетающих их композиционных материалов [43, 45, 59]. Повышение адгезии электропроводящих полимеров к электронному проводнику достигается при их получении непосредственно на его поверхности путем электрополимеризации, при этом морфология и свойства покрытия зависят от электрохимических параметров синтеза [33-35]. Снижению сорбции редокс-активных способствует покрытие сенсоров пленками Nafion [60].

В работах [61-63] предложен другой подход к нивелированию влияния трансмембранного переноса в мембране потенциометрического сенсора с внутренним раствором сравнения, а также устранению эксплуатационных проблем, обусловленных наличием внутреннего заполнения. Конструкция сенсора изменена таким образом, чтобы границы мембраны с раствором сравнения и исследуемым раствором были пространственно разделены и основной вклад в измеряемое напряжение цепи (1.7) вносил потенциал Доннана на границе мембраны с исследуемым раствором. Вследствие этого принято название ПД-сенсор.



В ПД-сенсоре мембрана длиной не менее 6 см располагается таким образом, чтобы один ее конец контактировал с исследуемым раствором, а второй – с раствором сравнения, соединяя их подобно мостику. Время диффузии электролита через 6 см мембраны (с учетом среднего значения

интегрального коэффициента проницаемости мембраны $P \approx 10^{-7} \text{ см}^2/\text{с}$) существенно превышает время достижения постоянного значения измеряемого напряжения цепи (изменение величины напряжения цепи не превышает разброс значений при дублировании эксперимента уже через несколько секунд). Благодаря этому квазиравновесия, формирующиеся на границах мембраны с исследуемым раствором и раствором сравнения, устойчивы во времени и независимы друг от друга, а ионный состав в объеме мембраны не изменяется. Поэтому диффузионный потенциал в фазе мембраны складывается из двух диффузионных потенциалов в мембране вблизи границ с исследуемым раствором и раствором сравнения. На границе мембрана/ исследуемый раствор выравнивание концентраций противоионов в растворе и мембране ограничивается ее селективностью. На границе раствора сравнения и мембраны диффузионный потенциал устраняется за счет близости концентраций внешнего и внутреннего раствора (для мембран в K^+ -форме с ИОЕ ~ 1.0 ммоль/г в качестве раствора сравнения используют 1 М раствор KCl). По этой же причине величина потенциала Доннана на границе мембраны с раствором сравнения мала.

В ПД-сенсорах используются перфторированные сульфокатионообменные мембраны типа Nafion в K^+ -форме, выбор которой обусловлен рядом причин. Ранее было показано, что перевод мембран из протонной в солевую форму снижает влияние на величину и стабильность отклика ПД-сенсора ионов гидроксония, которые имеют аномальную подвижность и могут участвовать как в ионообменных, так и в протолитических реакциях в фазах раствора и мембраны. Высокое сродство к катионам K^+ катионообменников с сильнокислотными группами облегчает процесс «регенерации» мембран после контакта с полиионными растворами органических и неорганических электролитов. Кроме того, в этом случае в качестве раствора сравнения для ПД-сенсора используется 1 М раствор KCl , что обеспечивает наименьшие значения диффузионного потенциала жидкостного соединения на границе раствора сравнения ПД-сенсора и

внутреннего раствора хлоридсеребряного электрода, используемого в качестве электрода сравнения.

Распространенный подход, состоящий в переводе мембраны сенсора в ионную форму аналита, имеет ряд ограничений. Перевод мембран в форму определяемых органических ионов, возможен лишь в случаях, когда лекарственные вещества присутствуют в объектах анализа в виде противоионов. Однако это потребовало бы предварительных исследований сорбции органических аналитов, поскольку установлено, что полное замещение неорганических катионов на органические в мембранах типа Nafion не всегда достигается [64]. Кроме того, следует учитывать, что в объектах анализа могут присутствовать несколько аналитов, а также анионные и цвиттер-ионные формы аналитов.

В ПД-сенсорах реализовано использование мембран типа Nafion с градиентным распределением допанта по длине пленки [65-67]. Частицы допанта вводили только в часть мембраны, конец которой контактировал с исследуемым раствором. Отсутствие допанта в части, контактирующей с раствором сравнения, обеспечивало близость составов раствора внутри мембраны и раствора сравнения. Разность потенциалов в фазе мембраны между модифицированной и немодифицированной частями не зависит от концентрации исследуемого раствора, поскольку при оценке отклика ПД-сенсора состав в объеме мембраны не изменяется, а также мала по величине в силу следующих причин. Противоионы (ионы K^+) в мембране локализуются вдоль стенок пор в пределах узкого дебаевского слоя, образованного ими и функциональными группами мембраны. При этом концентрация фиксированных групп, как правило, слабо меняется в результате модификации и в соответствие с условиями синтеза между модифицированной и немодифицированной частями присутствует переходная по составу и структуре зона. Таким образом, градиент концентрации противоионов между модифицированной и немодифицированной частями представляется несущественным.

Хронопотенциометрическое исследование откликов ПД-сенсоров на основе гибридных мембран показало, что вид зависимости сохраняется такой же, что и для немодифицированных мембран. При этом время установления отклика и его дрейф не ухудшаются при использовании гибридных мембран, а в ряде случаев наблюдается увеличение стабильности отклика сенсоров.

В отличие от традиционных потенциометрических мембранных электродов мембраны ПД-сенсоров не содержат компонентов, селективно взаимодействующих с аналитами. Для определения органических амфолитов показаны перспективы модификации мембран типа Nafion наночастицами допантов различной природы (неорганические оксиды и УНТ, в том числе с модифицированной поверхностью, кислые соли гетерополикислот) [65-67]. Модификация мембран не столько обеспечивает повышение селективности ПД-сенсоров к аналитам, сколько позволяет варьировать их чувствительность посредством изменения условий сорбции определяемых и некоторых мешающих ионов (например, ионов гидроксония при $\text{pH} < 7$). Допант, располагаясь в порах мембраны, служит дополнительными реакционными центрами для аналитов. Кроме того, совокупное действие электростатических, осмотических и упругих сил, обусловленное присутствием допанта в порах или матрице мембраны, позволяет варьировать ее проницаемость для ионов разного знака заряда и размера. Не менее эффективно для этих целей к исходным и гибридным мембранам могут быть применены физические методы обработки, например, термическая обработка при различной относительной влажности или механическая деформация [61, 63]. Вследствие описанных выше особенностей используемых в ПД-сенсорах материалов они не позволяют выполнять селективное определение аналитов, однако имеют преимущества для создания массивов перекрестно чувствительных сенсоров. Идея мультисенсорного подхода и основные требования, предъявляемые к перекрестно чувствительным сенсорам, изложены в следующем подразделе.

Снижение селективности потенциометрических сенсоров в многокомпонентных средах. Мультисенсорный подход

Селективность потенциометрических сенсоров зависит, прежде всего, от селективности ионофора, входящего в состав ионообменной мембраны. Однако реакции комплексообразования и ионного обмена не относятся к высокоспецифичным, поэтому приемлемая селективность к определяемым ионам достигается лишь при относительно низких концентрациях мешающих ионов. Вследствие этого характеристики сенсоров, установленные в лабораторных условиях, не сохраняются в реальных средах. В то же время растет спрос на идентификацию, классификацию и количественный анализ более или менее сложных матриц.

Если сенсоры имеют невысокую селективность, но при этом характеризуются высокой чувствительностью одновременно к нескольким компонентам матрицы (перекрестной чувствительностью), а также стабильностью и воспроизводимостью сигнала, то они могут быть объединены в массивы, многомерный отклик которых обрабатывается с использованием специальных хемометрических подходов, позволяющих получать качественную или количественную информацию об исследуемом объекте. При этом отклик отдельного сенсора не несет информации о составе объекта анализа. Эта идея заимствована у биологических сенсорных систем (обоняния и вкуса), поэтому массивы перекрестно чувствительных сенсоров для анализа жидких сред получили название «электронный язык» [1]. Согласно [1], «электронный язык» – это аналитический инструмент для качественного и количественного анализа многокомпонентных жидких сред, состоящий из массива (набора) слабоселективных химических сенсоров с перекрестной чувствительностью и использующий для обработки сигналов от данной мультисенсорной системы различные математические методы распознавания образов (искусственные нейронные сети, нечеткая логика и др.). Однако, распространение данного подхода за рамки анализа пищевых сред, обуславливает применение более общего термина «мультисенсорная

система». Наиболее полно принципы мультисенсорного подхода изложены в монографии [1] и обзорах [68, 69].

В потенциометрических перекрестно чувствительных сенсорах используют преимущественно мембраны из халькогенидных стекол и пластифицированных полимеров с ионофорами [1]. В [62, 63, 65, 70, 71] показаны перспективы использования для этих целей перфторированных сульфокатионообменных мембран типа Nafion, ионная проницаемость которых варьируется посредством модификации или физической обработки. В [72] представлен обзор, посвященный применению МИП в потенциометрических мультисенсорных системах. Такие недостатки МИП, как недостаточная селективность к родственным анализам и неспецифическое связывание с матричным материалом [73], могут быть нивелированы применением хемометрических инструментов. В то же время сложность извлечения связанного анализата и различие констант повторного взаимодействия анализата с реакционными центрами требует внимания при использовании МИП, как в селективных, так и в перекрестно-чувствительных сенсорах [73]. Многообещающим представляется использование в мультисенсорных системах материалов, применяемых в других методах для извлечения и определения соответствующих анализатов [27].

Потенциометрические мультисенсорные системы наиболее востребованы в следующих практических областях. В анализе пищевых сред основными задачами являются оценка вкусовых характеристик [74], свежести [75] и подлинности продуктов [76]. Сходные задачи, прежде всего оценку горечи и ее маскировки [77], можно отметить для фармацевтических препаратов. В [78] представлен критический обзор возможностей применения мультисенсорных систем в мониторинге биотехнологических процессов. Получение информации о составе сред в режиме реального времени посредством неразрушающего анализа является важным преимуществом массивов перекрестно чувствительных

потенциометрических сенсоров. Однако проблемы дрейфа отклика и стабильности градуировки сенсоров при длительном использовании, в том числе вследствие фаулинга мембран, должны быть решены для их внедрения в технологические схемы. Перспективными, но менее проработанными направлениями потенциометрического мультисенсорного анализа являются экологический мониторинг [79] и медицинская диагностика [80]. При этом в литературе описано успешное использование для этих целей массивов вольтамперометрических и амперометрических сенсоров [81-83]. Это может быть обусловлено тем, что целевыми компонентами воды и почвы являются новые органические загрязнители, а физиологических сред – органические маркеры различных заболеваний, потенциометрическое определение которых требует разработки новых мембран. Согласно [79], накопленный научный и экспериментальный задел различных научных групп во всем мире в области разработки и исследования мультисенсорных систем, должен обеспечить широкое их внедрение в ближайшее время, в том числе в мониторинг объектов окружающей среды и клинический анализ.

Фаулинг мембран потенциометрических сенсоров

Фаулинг ионообменных мембран в потенциометрических сенсорах обусловлен физической и химической адсорбцией компонентов анализируемых сред, механическим загрязнением, высоким содержанием органических макромолекул и активностью микроорганизмов [5]. Можно отметить различные подходы к снижению загрязнения мембран потенциометрических сенсоров: модификация мембраны, варьирование методики нанесения мембраны на электронный проводник, изменение методологии анализа.

Наиболее часто обсуждается модификация ионообменных мембран потенциометрических сенсоров, направленная на предотвращение биологического фаулинга в клиническом и экологическом анализе. Распространенным подходом к модификации является повышение

гидрофильности поверхности мембраны и придания ей антибактериальных свойств (снижения адгезии и жизнеспособности бактерий) (рис. 1.3). Так в работах [84, 85] кальций- и калий-селективные мембраны на основе ПВХ были модифицированы полидофамином, в том числе с последующим *in situ* осаждением наночастиц серебра (рис. рис. 1.3, б). Введение для этих целей в ионоселективную мембрану органических веществ, обладающих противомикробными свойствами (например, 6-хлориндола [86]), представляется спорным, т.к. подавление фаулинга достигается десорбцией модификатора в анализируемый раствор (рис. 1.3, в). Изменение олеофильных свойств поверхности классических ПВХ мембран с ионофорами на олеофобные аналогичным образом может способствовать повышению стабильности потенциометрических сенсоров, используемых в загрязненных нефтью водных средах. Для данных приложений в работе [87] предложена модификация кальций-селективной мембраны цвиттерионным полимером, полисульфобетатаинметакрилатом. Противоположный подход к защите мембраны от биологического фаулинга – включение в полимерную матрицу гидрофобного политетрафторэтилена – продемонстрирован на примере определения нитрат-ионов в сточных водах [88]. Авторы полагают, что уменьшение сродства к микроорганизмам обусловлено снижением шероховатости поверхности мембраны, а также, согласно оценке дзета-потенциала, увеличением концентрации нитрат-ионов, формирующих дебаевский слой у поверхности мембраны (рис. 1.3, г). Реже модификация мембран потенциометрических сенсоров направлена на устранение механического загрязнения, посредством нанесения защитного полимерного покрытия, например, полиэтиленгликоля или кремнийорганического каучука. При этом в работе [89] обсуждается одновременное снижение адсорбции белка плазмы крови на калий-селективной ПВХ мембране, модифицированной кремнийорганическим каучуком, в то время как селективность мембраны не ухудшается поскольку пластификатор, ионофор и липофильный анион диффундируют в полимерный слой.

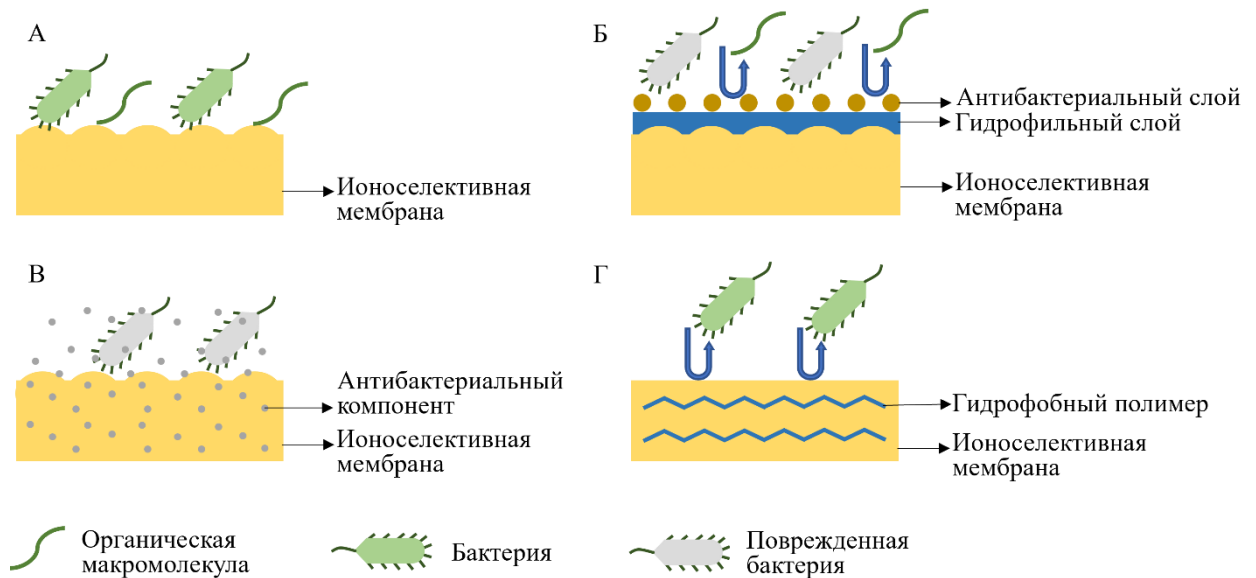


Рисунок 1.3 – Схемы защиты ионообменной мембраны потенциметрического сенсора от биологического фаулинга

Для твердоконтактных потенциметрических сенсоров фаулинг ионоselectивной мембраны может быть нивелирован подбором методики ее осаждения на электронный проводник. В работе [90] проблемы плохой стабильности отклика аммоний-селективного сенсора вследствие загрязнения мембраны и ее низкой адгезии к поверхности электрода были решены применением электрораспылительной печати ПВХ мембраны. По сравнению с известными сенсорами положительным результатом считалась стабильность характеристик сенсора в течение 10 дней в условиях непрерывного анализа сточных вод. По истечении этого времени погрешность анализа возрастала вследствие закрепления на поверхности мембраны клеток микроорганизмов. Недостатком предложенного подхода является ограниченный выбор полимеров, которые могут быть использованы для электрораспыления, вследствие необходимости выполнения ряда требований к их степени гидрофобности, вязкости и т.д.

В борьбе с фаулингом потенциметрических мембранных сенсоров важную роль играет методология выполнения измерений. В условиях лабораторного анализа может быть эффективна регулярная отмывка мембран

в растворах сравнения (для устранения последствий физической и химической адсорбции компонентов анализируемых сред) или растворах поверхностно-активных веществ (для удаления органических макромолекул и микроорганизмов). Механического загрязнения мембраны можно избежать, если анализируемый раствор доставляется к поверхности сенсора за счет капиллярных сил при использовании микрофлюидной подложки на основе бумаги [91], полиэфирного и полиамидного текстиля или полиуретановой губки [92]. При этом возможна модификация подложки, например, наночастицами золота, для защиты от биологического загрязнения [90]. Применение микрофлюидных подложек может быть полезным для анализа сред с высоким содержанием твердых примесей (осадки сточных вод), а также анализа малых объемов проб (потоковая жидкость человека) [91-93]. Недостатком данного способа представляется необходимость насыщения подложки раствором соли определяемых ионов, вследствие чего влияние процессов диффузии на отклик сенсора требует отдельного обсуждения. Поскольку полностью устранить фаулинг мембраны невозможно, для увеличения срока ее использования в непрерывном *in situ* анализе (между этапами регенерации и повторной градуировки) перспективным подходом является стандартизация отклика во времени с помощью хемометрических инструментов. В этом случае градуировка сенсоров учитывает изменения характеристик мембран в процессе анализа. В работе [94] показано, что в мультисенсорном анализе образцов водопроводной воды математическая коррекция дрейфа позволяет увеличить время между повторными градуировками с одного до трех месяцев без существенной потери точности.

Особую роль в повышении стабильности вольтамперометрических и потенциометрических сенсоров отводят перфторированным сульфокатионообменным мембранам (Nafion, МФ-4СК, Aquivion). Их амфифильные свойства, высокая селективность по отношению к катионам и наноструктурированная матрица обуславливают более высокую устойчивость к фаулингу по сравнению с мембранами на основе ПВХ и

электропроводящих полимеров. Вследствие этого мембраны типа Nafion и гибридные материалы на их основе могут быть использованы в качестве чувствительного элемента сенсора, не требующего дополнительной защиты от загрязнения [61-63, 65-67, 70, 71, 95], или как защитное покрытие чувствительного элемента [60, 96, 97].

1.2 Гибридные материалы в электрохимических сенсорах

Природные и синтетические материалы, включающие одновременно неорганическую и органическую фазы, называют гибридными. Наноструктура и свойства гибридных материалов зависят от способа их получения, природы составляющих компонентов, а также взаимодействия между ними, обуславливающие синергетический эффект [98]. К первому классу относят гибридные материалы с низкоэнергетическими связями между органическими и неорганическими компонентами (Ван-дер-Ваальсовы, водородные, электростатические), а ко второму – с ковалентной связью [98]. Гибридные материалы могут быть получены в различных типах: интеркалированные [99, 100], ядро-оболочка [101], допированные [102], с покрытием и смешанного типа [103].

При разработке новых материалов для электрохимических сенсоров следует принимать во внимание достижения в области создания и исследования гибридных мембранных материалов для различных приложений, т.к. протекающие в них процессы могут иметь сходную природу. Среди основных задач, которые решаются при разработке гибридных мембран, можно отметить увеличение селективности, механической и химической устойчивости, а также повышение производительности и снижение стоимости процессов и устройств на их основе [104]. Сегодня гибридные мембраны используют в установках для альтернативной энергетики [105, 106], очистки воды [107-109], электродиализа [110, 111], ультрафильтрации [112], нанофильтрация [113], обратного осмоса [114, 115], разделения газов [116, 117], катализа [118, 119],

а также в качестве стационарных фаз в хроматографии [120], для защиты металлов от коррозии [121] и ряда других прикладных задач.

Использование гибридных материалов в электрохимических сенсорах достаточно распространено [98, 122-128]. Они могут включать наночастицы различных металлов и их оксидов (Ag [129, 130], Au [131, 132], Fe₃O₄ [133, 134]), углеродные материалы (графен и оксид графена [135, 136], пористый углерод [137], квантовые точки [138, 139], УНТ [140, 141]), проводящие полимеры (полианилин [142, 143], полипиррол [144, 145], поли-3,4-этилендиокситиофен [146, 147]), ионообменные материалы [148-150]. В то же время подходы для улучшения характеристик потенциометрических сенсоров посредством их модификации не столь разнообразны, как для вольтамперометрических сенсоров.

Как отмечалось ранее, одной из задач при разработке твердоконтактных потенциометрических сенсоров является поиск материалов, которые включают соединительный слой между электронным проводником и чувствительным элементом. Фуллерен C₆₀, который имеет выраженные электрохимические свойства, предложен в качестве электрохимического посредника между металлическим контактом и сенсорной мембраной в [151]. Листы графена использованы в качестве промежуточного слоя между полимерной мембраной на основе растворителя, легированной ионофором, и стеклоуглеродным электродом (СУЭ) [44]. В работе [152] исследовано использование пленок восстановленного оксида графена различной толщины в качестве электронно-ионного преобразователя. Для создания одноразового сенсора графеновая пленка была приготовлена на электроде с трафаретной печатью непосредственно из дисперсии оксида графена с использованием одноэтапной техники электроосаждения [48]. Согласно работе [153], смесь поли (3-октилтиофена) и многостенных УНТ, а также других материалов из набора ионофоров для определения K⁺ (валиномицин, тетраакис(4-хлорфенил)борат калия,

о-нитрофенилоктиловый эфир, поливинилхлорид, тетрагидрофуран), была изучена при изготовлении сенсоров на стеклоуглеродной подложке.

Применение гибридных материалов также может быть направлено на решение проблемы выщелачивания компонентов ионоселективных мембран. Подавляющее большинство работ в этом направлении описывает твердоконтактные сенсоры, изготовленные методом трафаретной печати [154-157]. В работах [154, 155] ионофоры были иммобилизованы на наноматериалах для определения катионов металлов. Мембрана из наночастиц Au, модифицированная комплексообразующим лигандом, предложена для определения ионов Cu^{2+} [154]. В статье [155] для определения ионов Ce^{3+} использован лиганд 1,4-бис-(8-меркаптооктилокси)-бензол, самоорганизующийся на наночастицах Au. В работе [156] предложены конъюгаты ионофор-наночастицы Au, основанные на спонтанной самосборке Ag^+ -селективных производных тиакаликс-арена с дитиолановыми фрагментами на поверхности наночастиц Au. Согласно исследованию [157], простой и высокочувствительный датчик из углеродной пасты, графеновых нанолитов, наночастиц Al_2O_3 и импринтированного ионами Hg^{2+} полимера (в качестве модификатора) и ионной жидкости (в качестве связующего вещества) разработан для определения ионов Hg^{2+} в широком диапазоне концентраций в реальных образцах.

Мембраны типа Nafion в сенсорах

Перфторированные сульфокатионообменные мембраны типа Nafion промышленно получают в результате сополимеризации тетрафторэтилена и мономера, имеющего боковые цепи перфторированного винилового эфира, оканчивающиеся группами сульфоновой кислоты (рис. 1.4). Такие мембраны имеют самоорганизующуюся упорядоченную систему пор и каналов с размерами около 5 нм и 1 нм, соответственно. Вывод об их пористой структуре был сделан на основе результатов малоуглового рентгеновского

рассеяния (кластерно-канальная модель Гирке, рис. 1.5) [158-161] и подтвержден в независимых работах различных научных групп при изучении транспортных свойств данных мембран [102]. Перфторированные сульфокатионообменные мембраны успешно используют при создании гибридных материалов [102]. Влияние допирования на свойства получаемых материалов принято трактовать с помощью теории ограниченной эластичности стенок пор, согласно которой их структура определяется совокупным действием электростатических, осмотических и упругих сил внутри пор [102].

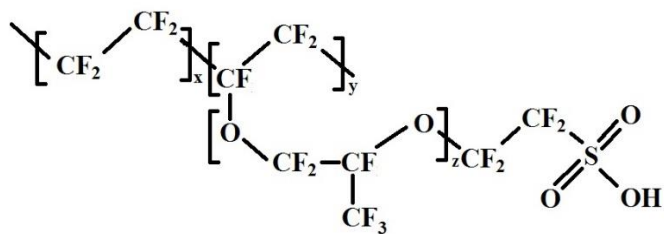


Рисунок 1.4 – Химическая структура перфторированной сульфокатионообменной мембраны

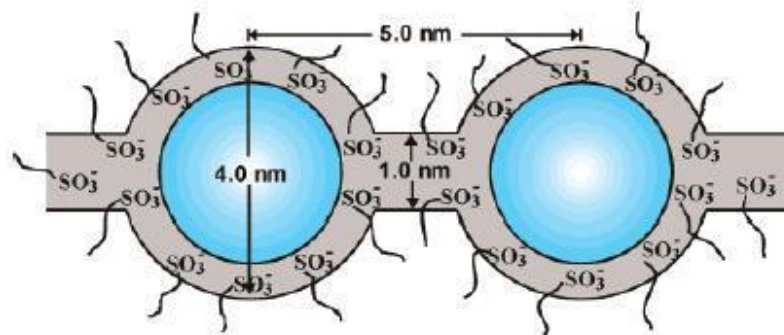


Рисунок 1.5 – Кластерно-канальная модель Гирке

В электрохимических сенсорах пленки Nafion могут использоваться в качестве проводящих связующих агентов, увеличивая электропроводность и стабильность получаемого материала, а также в качестве непосредственного чувствительного элемента или в качестве диспергирующего компонента.

Описаны вольтамперометрические сенсоры на основе матрицы Nafion для определения циркулирующей рибонуклеиновой кислоты в сыворотке крови [162], дофамина [163], диурона [164], мочевой кислоты [165], 2-амино-3,8-диметилимидазо[4,5-f] хиноксалина в продуктах питания [166], рибофлавина в фармацевтических и биологических образцах [167], Cd^{2+} и Pb^{2+} на уровне следовых количеств в водопроводной и сточной воде [168]. В работе [169] оксид графена и платино-гексахлорплатиновая кислота были электрохимически восстановлены на поверхности СУЭ с образованием композита графен/наночастицы Pt, который в дальнейшем покрывали пленкой Nafion, с целью определения парацетамола и домперидона в фармацевтических препаратах, моче и сыворотки крови. Модифицированный СУЭ, сочетающий в себе комплексообразующие свойства бис-(индолил)метана с уникальными свойствами мезопористого углеродного нановолокна и нанопористого Nafion, был применен для обнаружения Hg^{2+} в речных водах [170]. СУЭ был модифицирован наночастицами CuO , легированным азотом графеном и Nafion для создания новой сенсорной платформы для неферментативного обнаружения H_2O_2 [171]. Для получения композита Nafion с внедренными наночастицами Au в работе [172] было предложено восстановление Au с ионами Cu (I). Сенсор на основе созданного композита использован для анализа подземных вод, озерной и питьевой воды. На СУЭ без покрытия и на модифицированных Nafion электродах был разработан простой, экономичный, высокочувствительный и высокоселективный метод определения содержания кофеина в коммерческих напитках и лекарствах [173]. В работе [174] электрохимическое поведение хлоропромазина было исследовано на СУЭ, модифицированном нанокompозитом SiO_2 /хлоропромазин/Nafion, а затем использовалось для определения нитрита в образцах пищевых продуктов. В статье [175] описан сенсор на основе углеродного пастового электрода, полимерной пленки Nafion и металлической пленки из Sn для определения следов Cd^{2+} в почвенных экстрактах. Сенсор из пиролитического графита и композита

азинсалициловый альдегид/УНТ/Nafion был предложен для определения следовых количеств ионов Cu^{2+} методом анодной вольтамперометрии [176].

Примеры использования Nafion в потенциометрических сенсорах также известны. Мембранный Pb^{2+} -селективный электрод с твердым контактом был создан путем легирования полипиррола Nafion [55]. В работе [60] потенциометрический отклик на H_2O_2 был получен путем покрытия платинового электрода слоем Nafion, в котором Nafion действует как эффективный селективный барьер, значительно снижая реакцию на некоторые редокс-активные частицы, такие как аскорбат. Цикл работ [62, 63, 65] демонстрирует возможности применения материалов на основе мембран Nafion и их российского аналога, МФ-4СК, в потенциометрических сенсорах с внутренним раствором сравнения, аналитическим сигналом которых является потенциал Доннана. Показана возможность определения с помощью ПД-сенсоров органических амфолитов (аминокислот и лекарственных веществ) в различных ионных формах, посредством повышения сродства мембран к аналитам в результате введения допантов различной природы (оксидов, поверхностно модифицированных кислотно-основными фрагментами, УНТ) [62, 63, 65] и/или термической обработки при различной относительной влажности [63].

Углеродные нанотрубки в сенсорах

УНТ – это свернутые в цилиндрическую форму графеновые листы (шестиугольные структуры). В зависимости от количества графеновых плоскостей, свернутых в цилиндр и установленных одна в другую, УНТ подразделяют на одностенные и многостенные [177]. Углеродные слои трубок отличаются по хиральности и электронным свойствам. Проводимость плоскости графена относительно оси нанотрубки зависит от ее ориентации. Несмотря на то, что большинство нанотрубок являются полупроводниками по своей природе, среди них есть также изоляторы и сверхпроводники.

Свойства, структура и методы синтеза УНТ подробно обсуждаются в научных публикациях, например, в работах [177, 178].

С помощью вольтамперометрических сенсоров на основе УНТ описано определение тяжелых металлов [179], кофеиновой кислоты [180], дофамина [181], Hg^{2+} в воде [182, 183]. Сенсор из углеродной пасты, модифицированный УНТ и производным гидрохинона, предложен для одновременного определения норадrenalина, ацетаминофена и триптофана [184]. Пастообразный электрод из УНТ, модифицированных бензоилферроценом, использован для обнаружения гидроксилamina в пробах воды [185]. СУЭ, модифицированный одностенными УНТ, разработан для контроля качества фармацевтических продуктов [186]. УНТ могут быть использованы в электрохимических биосенсорах, создавая условия для прямого переноса электронов между ферментом и активной областью электрода [187-191], например, для обнаружения нейротрансмиттеров, белков, малых молекул, таких как глюкоза, и дезоксирибонуклеиновой кислоты. Получение и фотофизические свойства композитов на основе УНТ и функциональных компонентов, которые специфически распознают различные биомолекулы, обобщены в обзоре [188].

Известны потенциометрические твердоконтактные сенсоры на основе УНТ для определения Pb^{2+} в воде [192], Ca^{2+} совместно с SO_4^{2-} в водных растворах [193], сульфата гентамицина в фармацевтических препаратах и пробах поверхностных вод [194]. Описан сенсор на основе УНТ, функционализированных аптамерами, для обнаружения золотистого стафилококка [195]. Пастовый электрод, состоящий из ионной жидкости 1-бутил-3-метилимидазолия гексафторфосфата, многостенных УНТ, наночастиц Si и ионофора, предложен для определения следовых количеств Cd^{2+} в экологических и биологических образцах [196]. Описано определение пироксикамы в фармацевтическом препарате путем модификации углеродного пастового электрода многостенными УНТ и β -циклодекстрином [197]. Медный электрод, модифицированный МИП и многостенными УНТ,

разработан для определения пестицида γ -гексахлорциклогексана в воде, фруктах и овощах [198]. С использованием многостенных УНТ в качестве внутреннего слоя разработаны сенсоры для определения анионов CO_3^{2-} , NO_3^- , NO_2^- и H_2PO_4^- в объектах окружающей среды [199]. Одноразовые миниатюризированные электроды на основе слоя УНТ или графена, покрытых обычной ионоселективной мембраной на основе ПВХ, были предложены вместо макроскопических ИСЭ, в частности, для определения Na^+ [200]. Авторы отмечают перспективы использования таких сенсоров при поляризационных потенциометрических измерениях. В работе [65] для анализа сульфаниламидных препаратов предложены ПД-сенсоры на основе перфторированных сульфокатионообменных мембран, содержащих УНТ, предварительно обработанных раствором окислителя для частичной гидрофилизации поверхности.

1.3 Методы определения никотиновой кислоты

Никотиновая кислота входит в состав препаратов, применяемых при атеросклерозе [201, 202], и является по отношению к окружающей среде поллютантом.

В фармакопее для анализа препаратов никотиновой кислоты рекомендованы методики титриметрии, спектрофотометрии, высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) и микробиологический тест с использованием микроорганизмов *Lactobacillus plantarum*. Для ее определения в препаратах со сложной матрицей и физиологических жидкостях разработаны методики масс-спектрометрии [203] в сочетании с экстракционным [204, 205] и хроматографическим [205] концентрированием и разделением, а также ВЭЖХ с электрохимическим детектированием [206].

Большое внимание уделено определению никотиновой кислоты в фармацевтических и физиологических средах с использованием вольтамперометрических сенсоров [207-212] (табл. 1). Для повышения

величины и разрешения пика окисления аналита в них используют различные материалы проводника (графитовая паста [207, 209], композит на основе углеродных нанотрубок (УНТ) и TiO_2 , легированного лантаном [208], золото [210, 211], стеклоуглеродный электрод [212]), а также модификаторы, которые, кроме того, способствуют накоплению аналита на электроде (восстановленный оксид графена и полимеры с молекулярными отпечатками [207], УНТ [212], 5,10,15,20-тетракис(4-метоксифенил)-21Н,23Н-порфин кобальта (II) [210], меркаптоуксусная кислота [211]). Большинство из описанных сенсоров характеризуются низкими пределами обнаружения и значениями рабочих концентраций (табл. 1), что позволяет снижать влияние мешающих компонентов посредством многократного разбавления объекта анализа. При этом подготовка проб требует особого внимания. Кроме того, высокая воспроизводимость результатов для данных сенсоров достигается при условии специальной подготовки материала сенсора перед каждым измерением или после небольшой серии измерений [207-212] (табл. 1).

Для определения никотиновой кислоты известен твердоконтактный потенциометрический сенсор на основе графитового электрода и пластифицированной поливинилхлоридной мембраны с ионной парой катиона аналита и аниона борорганического соединения [213]. Причина хорошей работы предложенного ионофора – способность образовывать водородные связи одновременно с катионом и пластификатором, что предотвращает утечку электроактивного компонента. Показано, что при ежедневном использовании сенсора не более 3 часов изменения в его отклике наблюдаются через 50 дней. Диапазон определяемых концентраций и предел обнаружения никотиновой кислоты с его помощью составляют 10^{-6} - 10^{-2} М и $0.70 \cdot 10^{-6}$ М, соответственно (табл. 1). Характеристики сенсора установлены только в модельных растворах.

В таблице 1.1, представлены основные характеристики известных электрохимических сенсоров для определения никотиновой кислоты в модельных растворах, фармацевтических и физиологических средах.

Таблица 1.1 – Электрохимические сенсоры для определения никотиновой кислоты в модельных, фармацевтических и физиологических средах

| Объект | Метод. Состав сенсора | $c, \text{M} / c_{\text{min}}^*, \text{M}$ | Относит. погр. % / $s_r^* \%$ | Требования к проведению анализа | Источник |
|--------------------------------|---|--|-------------------------------|---|----------|
| Плазма | Дифференциальная импульсная вольтамперометрия. Пастовый электрод: графитовая паста/оксид графена/МИП | $1.0 \cdot 10^{-9}$ - $0.2 \cdot 10^{-6}$ / $8.0 \cdot 10^{-9}$ | 5.5-7.5 / - | Косвенный метод определения; механическая очистка поверхности электрода после каждого измерения | [207] |
| Моча | | | 2-3.7 / - | | |
| Таблетки (Sobhan Pharma, Иран) | | | 2.8-4.7 / - | | |
| Моча | Циклическая вольтамперометрия. Пастовый электрод: парафин/УНТ/La-TiO ₂ | $1.0 \cdot 10^{-6}$ - $1.2 \cdot 10^{-4}$ / $2.7 \cdot 10^{-7}$ | 1.8 / 2.6 | Рабочий диапазон pH 7.0-10.0; механическая полировка и очистка поверхности электрода перед каждым измерением | [208] |
| Поливитаминовые сиропы | Дифференциальная импульсная вольтамперометрия. Пастовый микроэлектрод: графитовая паста/ Nafion/5,10,15,20-тетраakis(4-метоксифенил)-21H,23H-порфирин Co (II) | $1.00 \cdot 10^{-7}$ - $1.00 \cdot 10^{-4}$ / $3.03 \cdot 10^{-8}$ | 5.1-5.8 / 0.74-1.21 | Рабочее значение pH 3.9; периодическая механическая полировка и очистка поверхности электрода | [209] |

продолжение таблицы 1.1

| | | | | | |
|---|---|--|-------------|--|-------|
| Таблетки (Xiangfan Pharmaceutical Com., Китай) | Циклическая вольтамперометрия. Поликристаллический Au- электрод | $2.7 \cdot 10^{-6}$ - $2.4 \cdot 10^{-3}$ / $0.27 \cdot 10^{-6}$ | 1.8-7.4 / - | Рабочее значение pH 5.0; механическая, ультразвуковая и электрохимическая (1.0 М H ₂ SO ₄) полировка и очистка поверхности электрода перед каждым измерением | [210] |
| Модельные растворы | Циклическая вольтамперометрия. Au-электрод/монослой меркаптоуксусной кислоты | $0.45 \cdot 10^{-6}$ - $0.8 \cdot 10^{-3}$ / $0.14 \cdot 10^{-6}$ | - / 2.0 | Рабочее значение pH 7.4; электрохимическая очистка поверхности электрода в 1.0 М H ₂ SO ₄ после 80 измерений | [211] |
| Модельные растворы | Циклическая вольтамперометрия. СУЭ/пленка многостенных УНТ | $2 \cdot 10^{-7}$ - $4 \cdot 10^{-5}$ / $8 \cdot 10^{-8}$ | - / 5.4 | Рабочее значение pH 6.5; электрохимическая очистка поверхности электрода в фосфатном буфере (pH 6.5) после каждого измерения | [212] |
| Таблетки | | | 0.8-2.2 / - | | |
| Модельные растворы | Прямая потенциометрия. Графитовый электрод/ПВХ- мембрана с ионной парой протонированный аналит/анион борорганического соединения | $1.00 \cdot 10^{-6}$ - $1.00 \cdot 10^{-2}$ / $0.70 \cdot 10^{-6}$ | - / - | Рабочий диапазон pH 3.00-3.50; время стабильной работы 50 дней | [213] |

*C_{min} – предел обнаружения,S_r – относительное стандартное отклонение

ВЫВОДЫ ПО ОБЗОРУ ЛИТЕРАТУРЫ И ПОСТАНОВКА ЗАДАЧ ИССЛЕДОВАНИЯ

Рассмотрены принципы организации потенциометрических сенсоров разного типа, основные причины снижения селективности и стабильности их отклика, а также известные подходы для устранения данных проблем. Выявлены перспективы использования для организации сенсоров с внутренним раствором оригинального подхода, позволяющего минимизировать трансмембранный перенос ионов за счет увеличения расстояния между границами ионообменной мембраны с раствором сравнения и исследуемым раствором. Основной вклад в измеряемое напряжение цепи вносит потенциал Доннана на границе мембраны с исследуемым раствором (ПД). Мембрана в конструкции ПД-сенсора соединяет раствор сравнения и исследуемый раствор подобно мостику, что устраняет ряд эксплуатационных проблем и позволяет использовать гомогенные ионообменные мембраны и гибридные материалы на их основе. В качестве подхода, компенсирующего ограниченный выбор высокоселективных материалов для ионометрии, отмечен мультисенсорный анализ. Его реализация основана на использовании массивов сенсоров с невысокой селективностью (перекрестной чувствительностью), отклики которых обрабатываются многомерными математическими методами, что позволяет получать надежную информацию о составе объекта анализа без необходимости существенной подготовки проб, несмотря на сложность их матрицы.

Отмечены перспективы разработки новых материалов для электрохимических сенсоров посредством получения разнообразных гибридных материалов на основе известных коммерчески доступных материалов. Для создания потенциометрических сенсоров представляет интерес заимствование гибридных материалов на основе ионообменных мембран из других приложений, т.к. протекающие в них процессы имеют сходную природу. Основой таких материалов могут выступать

перфторированные сульфокатионообменные мембраны вследствие наличия самоорганизующейся системы гидрофильных пор и каналов, соизмеримых по размеру с ионами органических аналитов, на которую можно воздействовать модификацией или физической обработкой, варьируя тем самым условия сорбции ионов различной природы. Для потокового анализа важным фактором является высокая механическая и химическая стойкость перфтормембран, обеспечивающая низкую подверженность загрязнению, быстроту и эффективность регенерации.

Анализ публикаций последних лет свидетельствует об интересе к разработке новых методик инструментального определения никотиновой кислоты, широко используемой в фармацевтике и являющейся поллютантом. В то же время в литературе описан только один потенциометрический сенсор для определения никотиновой кислоты, характеристики которого установлены в модельных растворах, а время стабильной работы невысоко, вследствие вымывания ионофора из пластифицированной ПВХ мембраны. Это открывает широкие перспективы для получения новых научных результатов в данной области.

ГЛАВА 2. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Объекты исследования

Градуировочные и модельные растворы для потенциометрического анализа

Для приготовления исследуемых растворов использовали 3-пиридинкарбоновую кислоту (никотиновая кислота, $\geq 99\%$, Sigma-Aldrich, США), гидрокарбонат натрия (стандарт-титр, НПО “РЕАГЕНТ”, РФ), гидроксид натрия (стандарт-титр, НПО “РЕАГЕНТ”, РФ), воду деионизованную (сопротивление 18.2 МОм).

Равновесие ионных форм никотиновой кислоты (NA^+ , NA^\pm , NA^-), а также диаграмма их распределения в зависимости от рН среды, построенная с учетом значений констант диссоциации функциональных групп ($\text{pK}_a(-\text{COOH})=2.08$, $\text{pK}_b(=\text{NH}^+)=4.82$), представлены на рисунке 2.1.

Исследовали растворы никотиновой кислоты следующего состава:

- водные растворы, содержащие никотиновую кислоту в диапазоне концентраций от $1.0 \cdot 10^{-4}$ до $1.0 \cdot 10^{-1}$ М, рН 3.45-4.30 (табл. 2.1);
- водные растворы, содержащие никотиновую кислоту и NaHCO_3 в диапазоне концентраций от $1.0 \cdot 10^{-4}$ до $1.0 \cdot 10^{-2}$ М, рН 3.75-5.83 (табл. 2.2);
- водные растворы, содержащие никотиновую кислоту и NaOH в диапазоне концентраций от $1.0 \cdot 10^{-4}$ до $1.0 \cdot 10^{-2}$ М, рН 3.72-7.24 (табл. 2.3).

Согласно диаграмме распределения (рис. 2.1, б) и экспериментальным значениям рН (табл. 2.1-2.3), в исследуемых растворах никотиновая кислота присутствует в цвиттер-ионной форме.

Концентрацию никотиновой кислоты и неорганического электролита (NaHCO_3 или NaOH) в градуировочных растворах варьировали таким образом, чтобы добиться наименьшей корреляции между значениями их отрицательных десятичных логарифмов и рН (табл. 2.2, 2.3). Для предотвращения плохой обусловленности градуировочного уравнения коэффициенты корреляции между факторами должны быть ≤ 0.5 , а

определитель матрицы коэффициентов корреляции ≥ 0.5 . Значения коэффициента корреляции (r_{ij}) между парами факторов рNA (отрицательный десятичный логарифм концентрации цвиттер-ионов никотиновой кислоты), рNa (отрицательный десятичный логарифм концентрации ионов натрия) и рН, а также значения определителя матриц коэффициентов корреляции ($\det r$) представлены в таблице 2.4.

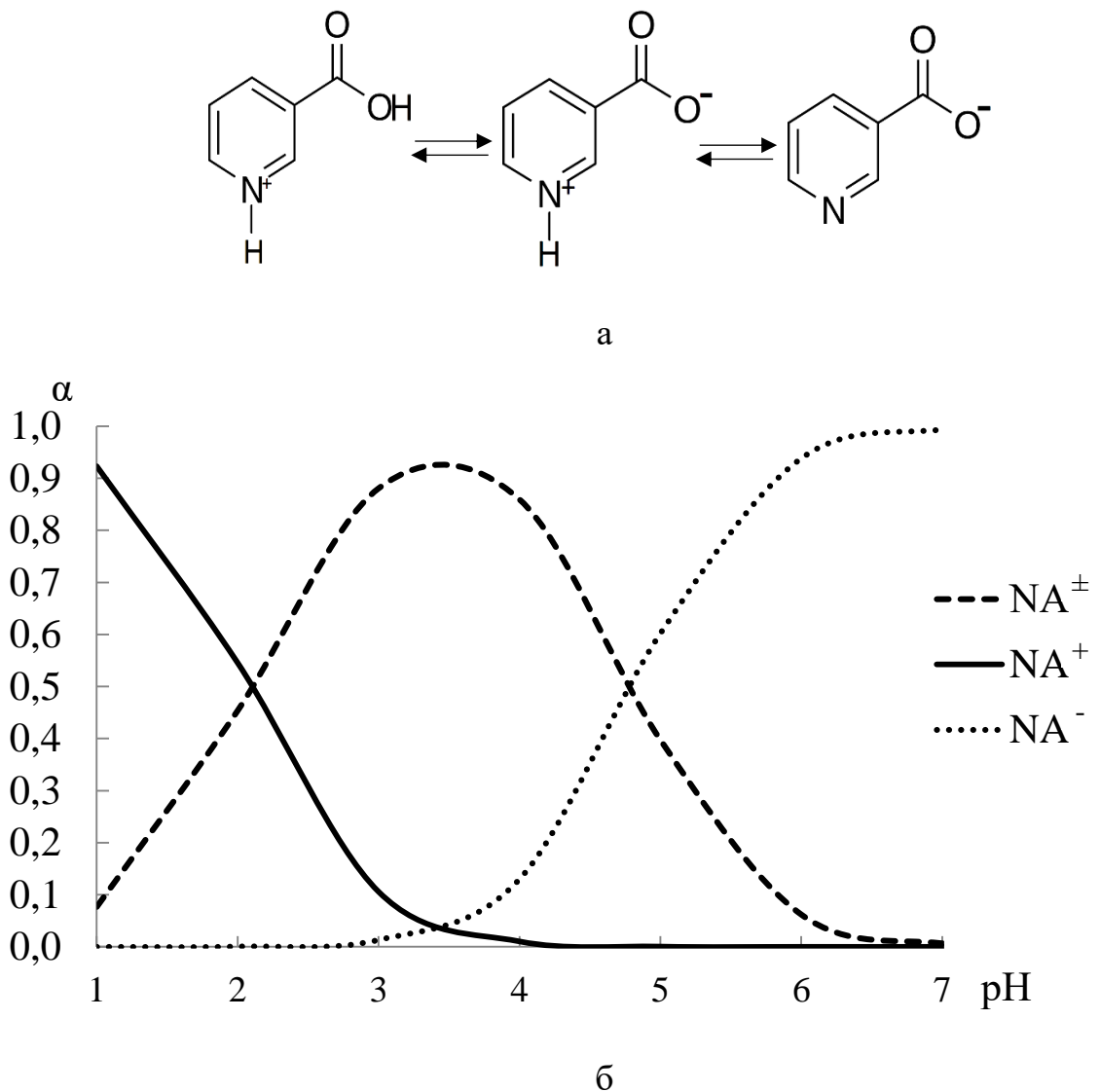


Рисунок 2.1 – Равновесие (а) и диаграмма распределения (б) ионных форм никотиновой кислоты в зависимости от рН

Таблица 2.1 – Значения отрицательного десятичного логарифма концентраций компонентов градуировочных растворов, содержащих никотиновую кислоту

| № градуировочного раствора | pNA | pH |
|----------------------------|-----|-------------|
| 1 | 4.0 | 4.301±0.015 |
| 2 | 3.3 | 4.103±0.017 |
| 3 | 3.0 | 3.794±0.015 |
| 4 | 2.3 | 3.657±0.016 |
| 5 | 2.0 | 3.613±0.016 |
| 6 | 1.3 | 3.483±0.016 |
| 7 | 1.0 | 3.453±0.015 |

Таблица 2.2 – Значения отрицательного десятичного логарифма концентраций компонентов градуировочных растворов, содержащих никотиновую кислоту и NaHCO₃

| № градуировочного раствора | pNA | pNa | pH |
|----------------------------|-----|-----|-------------|
| 1 | 4 | 4 | 5.83±0.05 |
| 2 | 3 | 4 | 4.11±0.03 |
| 3 | 3 | 3 | 5.80±0.03 |
| 4 | 2 | 4 | 3.751±0.013 |
| 5 | 2 | 3 | 4.499±0.005 |
| 6 | 2 | 2 | 5.703±0.015 |

Таблица 2.3 – Значения отрицательного десятичного логарифма концентраций компонентов градуировочных растворов, содержащих никотиновую кислоту и NaOH

| № градуировочного раствора | pNA | pNa | pH |
|----------------------------|-----|-----|-----------|
| 1 | 4 | 4 | 6.44±0.17 |
| 2 | 3.3 | 4 | 4.33±0.18 |
| 3 | 3.3 | 3.3 | 6.1±0.3 |
| 4 | 3 | 4 | 4.26±0.10 |
| 5 | 3 | 3.3 | 4.76±0.12 |
| 6 | 3 | 3 | 6.5±0.3 |
| 7 | 2.3 | 4 | 3.84±0.02 |
| 8 | 2.3 | 3.3 | 3.92±0.07 |
| 9 | 2.3 | 3 | 4.22±0.05 |
| 10 | 2.3 | 2.3 | 7.24±0.11 |
| 11 | 2 | 4 | 3.72±0.06 |
| 12 | 2 | 3.3 | 3.75±0.05 |
| 13 | 2 | 3 | 3.99±0.08 |
| 14 | 2 | 2.3 | 4.69±0.05 |

Таблица 2.4 – Значения коэффициента корреляции (r_{ij}) между парами факторов pNA, pNa, pH и определителя матриц коэффициентов корреляции (det r)

| Матрица и число (k) растворов | * r_{12} | * r_{13} | * r_{23} | det r |
|--------------------------------------|------------|------------|------------|-------|
| pNA=2-4, pNa=2-4, pH=3.75-5.83, k=6 | 0.50 | 0.46 | 0.50 | 0.52 |
| pNA=2-4, pNa=2-4, pH=3.72-7.24, k=14 | 0.44 | 0.52 | 0.37 | 0.57 |
| pNA=2-4, pNa=2-4, pH=3.72-7.24, k=20 | 0.46 | 0.52 | 0.37 | 0.59 |

* r_{12} - коэффициент корреляции между факторами pNA и pNa,
 r_{13} - коэффициент корреляции между факторами pNA и pH,
 r_{23} - коэффициент корреляции между факторами pNa и pH.

Модельные растворы для анализа имели тот же состав, что и градуировочные растворы. Значения откликов ПД-сенсоров для них получали независимо (не были включены в выборки, используемые при градуировке).

Подготовка фармацевтических препаратов к анализу

Для приготовления исследуемых растворов использовали таблетки “Никотиновая кислота” (ОАО “Фармстандарт-Уфимский витаминный завод”, РФ); раствор для инъекций “Никотиновая кислота БУФУС” (Renewal, “ПФК Обновление”, РФ); соляную кислоту (стандарт-титр, НПО “РЕАГЕНТ”, РФ); воду деионизованную (сопротивление 18.2 МОм).

В одной таблетке препарата “Никотиновая кислота” содержится 50 мг никотиновой кислоты, а также нерастворимые и/или недиссоциированные в воде вспомогательные вещества (2.010 мг кальция стеарата, 47.503 мг крахмала кукурузного, 98.477 мг сахарозы, 2.010 мг талька). Для потенциометрического анализа одну таблетку препарата растворяли в деионизованной воде для получения 100 мл раствора. Для спектрофотометрического анализа одну таблетку препарата растворяли в 0.1 М растворе HCl для получения 250 мл раствора, а затем разбавляли его в 10 раз 0.1 М раствором HCl.

Раствор для инъекций “Никотиновая кислота БУФУС” содержит 10 мг/мл (0.081 М) никотиновой кислоты (действующее вещество), а также NaHCO_3 (вспомогательное вещество для коррекции pH) и воду очищенную. Растворы инъекций для потенциометрического анализа готовили разбавлением в 50 раз деионизованной водой, а для спектрофотометрического анализа – разбавлением в 1000 раз 0.1 М раствором HCl.

Получение, подготовка к работе и регенерация мембран ПД-сенсоров

Образцы гибридных мембран предоставлены Лабораторией ионки функциональных материалов ИОНХ РАН (зав. лабораторией – д.х.н., проф., член.-корр. РАН А.Б. Ярославцев). Синтез материалов выполнен к.х.н., ст. науч. сотр. ИОНХ РАН Е.Ю. Сафроновой. Исходными материалами служили 10% раствор перфторсульфополимера МФ-4СК в литиевой форме в диметилформамиде (эквивалентная масса ЭМ=1100, ОАО “Пластполимер”, РФ), многостенные УНТ Таунит S12 (внешний диаметр 20-40 нм, внутренний диаметр 5-10 нм, длина до 10 мкм, полученные каталитическим пиролизом-CVD углеводородов на Ni/Mg катализаторе, ООО “НаноТехЦентр”, РФ), тетрахлорид циркония ($\geq 99\%$, Merck, Германия), модифицированный 3-пропилсульфокислотной группой оксид кремния (ИОЕ~0.74 мг-экв/г, Sigma-Aldrich, США), 3-аминопропилтриметоксисилан (98%, Fluka, Швейцария), серная кислота (93.5-95.6%, “Сигма Тек”, РФ), ацетон ($>99.75\%$, “Химмед”, РФ), метанол (Macron, США), вода деионизованная (сопротивление 18.2 МОм).

Были исследованы следующие типы образцов (далее в работе будут использованы указанные в скобках обозначения):

- мембраны МФ-4СК, содержащие поверхностно модифицированные сульфони и сульфопропиловыми группами оксиды циркония и кремния (МФ-4СК/ $ZrO_2-SO_3^-$, МФ-4СК/ $SiO_2-(CH_2)_3-SO_3^-$);
- мембраны МФ-4СК, содержащие поверхностно модифицированный 3-аминопропиловыми группами оксид кремния (МФ-4СК/ $SiO_2-(CH_2)_3-NH_3^+$);
- мембраны МФ-4СК, содержащие поверхностно модифицированные карбоксильными группами УНТ (МФ-4СК/УНТ- COO^-);
- мембраны МФ-4СК, содержащие поверхностно модифицированные сульфогруппами УНТ (МФ-4СК/УНТ- SO_3^-);
- мембраны МФ-4СК, содержащие поверхностно модифицированные группировками $-O-Si(OCH_3)_2-(CH_2)_3-NH_3^+$ УНТ (МФ-4СК/УНТ- NH_3^+).

Мембраны МФ-4СК/ $ZrO_2-SO_3^-$ и МФ-4СК/ $SiO_2-(CH_2)_3-SO_3^-$ были получены отливкой из раствора полимера, содержащего навески допантов с заданной концентрацией (3 и 5 мас.% от массы полимера). Для этого использовали наночастицы ZrO_2-SO_3H (ИОЕ 1.1 мг-экв/г), полученные по методике, описанной в [214], а также коммерческий материал $SiO_2-(CH_2)_3-SO_3H$ (ИОЕ 0.74 мг-экв/г). Раствор полимера с наночастицами допантов гомогенизировали путем перемешивания на магнитной мешалке (1400 об/мин) в течение 1 ч, выливали на стеклянную поверхность и сушили на воздухе при комнатной температуре в течение 24 ч. Для постепенного удаления растворителя и формирования мембран сушку продолжали при 80°C (1 ч), 90°C (1 ч), 100°C (1 ч), 120°C (1 ч), 80°C (4 ч). Заключительным этапом получения образцов являлось горячее прессование под давлением 5 МПа при температуре 110°C в течение 3 мин для обеспечения лучшей прочности. Объемная доля допанта в полученных мембранах составила 1.2 об.% (МФ-4СК/3 мас.% $ZrO_2-SO_3^-$), 2.6 об.% (МФ-4СК/3 мас.% $SiO_2-(CH_2)_3-SO_3^-$) и 4.4 об.% (МФ-4СК/5 мас.% $SiO_2-(CH_2)_3-SO_3^-$).

Образцы МФ-4СК/ $SiO_2-(CH_2)_3-NH_3^+$ были получены отливкой из раствора полимера в присутствии расчетного количества тетраэтоксисилана (3 мас.% от массы полимера) и 3-аминопропилтриметоксисилана для дальнейшего получения допанта. Концентрация 3-аминопропила составляла 5, 10 и 15 мол.% от количества SiO_2 . Раствор полимера с прекурсором гомогенизировали механическим перемешиванием, выливали на стеклянную поверхность и сушили на воздухе при комнатной температуре в течение 24 ч. Для постепенного удаления растворителя и формирования пленки мембраны сушку продолжали последовательно при 60°C (1 ч), 70°C (1 ч), 80°C (1 ч), 85°C (1 ч), 60°C (4 ч). Затем образцы подвергали горячему прессованию под давлением 5 МПа при температуре 110°C в течение 3 мин для обеспечения лучшей прочности. На конечной стадии получения образцов проводили формирование допанта в порах мембраны посредством гидролиза

прекурсора, обрабатывая мембрану 10 мас.% раствором аммиака в течение 30 мин при перемешивании.

УНТ с функционализированной поверхностью были получены посредством обработки коммерческих УНТ по методикам, описанным в [215, 216].

Модификация поверхности УНТ карбоксильными группами достигалась в результате очистки коммерческих образцов от остатков катализатора, использованного при синтезе. Для этого готовили суспензию УНТ в растворе, содержащем 30% HNO_3 , в соотношении по массе 1:8, выдерживали в течение 1 ч при 90°C при постоянном перемешивании, затем промывали большим количеством воды до нейтрального рН и сушили на воздухе при 90°C в течение 24 ч.

Сульфирование очищенных УНТ проводили в гидротермальных условиях в присутствии пара-толуолсульфоновой кислоты и D-глюкозы (в соотношении 0.2 г УНТ, 0.25 г пара-толуолсульфоновой кислоты, 0.25 г D-глюкозы, 20 мл воды) при температуре 180°C в течение суток. Затем полученную смесь центрифугировали и многократно промывали деионизованной водой до нейтрального рН, после чего дополнительно промывали этанолом и сушили при 110°C в течение 24 ч.

Для получения УНТ с аминсодержащими группами на поверхности к водной дисперсии, содержащей 1 мас.% очищенных УНТ, добавляли 5 мас.% раствор 3-аминопропилтриметоксисилана в ацетоне (для получения смеси с массовым соотношением 3-аминопропилтриметоксисилана и УНТ 1/10). Затем полученную смесь выдерживали при 80°C при постоянном перемешивании в течение 30 мин, промывали водой и сушили.

ИОЕ функционализированных УНТ была установлена титриметрически и составила 0.17 ммоль/г для УНТ- COO^- , и 0.27 ммоль/г для УНТ- SO_3^- и 0.64 ммоль/г для УНТ- NH_3^+ .

Мембраны МФ-4СК/УНТ-X (где X: $-\text{COO}^-$, $-\text{SO}_3^-$, $-\text{O-Si}(\text{OCH}_3)_2-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}_3^+$) были получены отливкой из раствора полимера,

смешанного с навеской предварительно подготовленных УНТ-Х для получения образцов с 0.5, 1.0, 1.5 мас.% допанта. Полученную смесь подвергали ультразвуковой (УЗ) обработке по методике, описанной в [215]. Полученную однородную взвесь из раствора полимера и допанта выливали на стеклянную поверхность и удаляли растворитель путем сушки при 60°C (12 ч), 80°C (1 ч), 100°C (1 ч), 120°C (1 ч), 80°C (4 ч). На заключительном этапе образцы подвергали горячему прессованию под давлением 5 МПа при температуре 110°C в течение 3 мин для обеспечения лучшей прочности.

Образцы с градиентным распределением допанта по площади получали с помощью специальной ячейки, одновременно выливая с одной стороны раствор полимера без УЗ обработки, а с другой – раствор полимера с допантом после УЗ обработки. Полученные пленки имели два участка равной длины, один из которых содержал допант, при этом граница между модифицированной и немодифицированной частями была несколько размыта (ширина переходной области не превышала 0.5 см для образцов длиной 6 см). Наличие переходной области не вносило погрешность в отклик ПД-сенсора, т.к. в процессе измерения концы мембраны погружались в исследуемый раствор и раствор сравнения только на ~0.3 см. При этом с раствором сравнения контактировал конец немодифицированной части, отсутствие допанта в которой, обеспечивало близость составов раствора сравнения и внутрипорового раствора, нивелируя межфазный скачок на соответствующей границе.

В ПД-сенсорах использовали мембраны в K^+ -форме. Для приведения к стандартным условиям мембраны кондиционировали, последовательно обрабатывая при комнатной температуре сначала дважды 5% раствором HCl в течение 1.5 ч, затем деионизованной водой до исчезновения реакции на Cl^- -ионы. Затем образцы переводили в K^+ -форму, выдерживая в течение 72 ч в 2 М растворе KCl с последующей промывкой в деионизованной воде. Аналогичным образом осуществляли “регенерацию” мембран после

длительного использования (до 3 месяцев). Высокое сродство сульфокатионообменников к катионам K^+ обеспечивало быструю и полную “регенерацию” образцов после контакта с многокомпонентными исследуемыми растворами. Между сериями повторных измерений (~100) мембраны сначала выдерживали в 0.1 М растворе KCl в течение 30 мин при постоянном перемешивании, затем помещали на хранение в деионизованную воду.

Такие характеристики гибридных мембран, как влагосодержание, ионная проводимость и диффузионная проницаемость в K^+ -форме, а также ИОЕ установлены к.х.н., ст. науч. сотр. ИОНХ РАН Е.Ю. Сафроновой и приняты во внимание при выборе типа модификации мембран для определения никотиновой кислоты и интерпретации закономерностей изменения характеристик ПД-сенсоров в исследуемых растворах.

2.2. Оборудование и методики эксперимента

В работе использовано следующее оборудование:

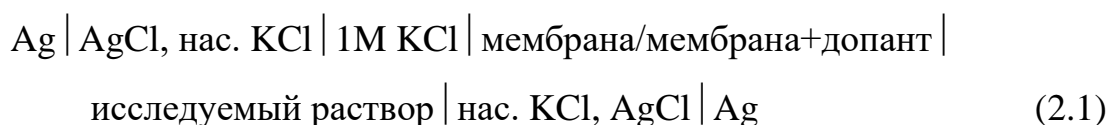
- рН-метр-иономер Эксперт-001, четыре измерительных канала (ООО “Эконикс-эксперт”, РФ);
- спектрофотометр Shimadzu UV-1800 (Shimadzu, Япония);
- установка дифференциально-термического и термогравиметрического анализа “Thermoscan-2” (ООО “Аналитприбор”, РФ);
- программируемый высокоомный потенциометр, 11 измерительных каналов (оригинальное устройство [217]);
- магнитная мешалка ULAB US-1500D (ООО “Генприбор”, РФ);
- весы аналитические лабораторные ВЛ-120С (НПП “Госметр”, РФ);
- весы электронные лабораторные AND НТ-300 (ООО “Мир весов”, РФ);
- бидистиллятор-УПВА-5 (ООО ПФ “Ливам”, РФ);
- стеклянные электроды ЭС-10301/4 (ООО “Эконикс-эксперт”, РФ);

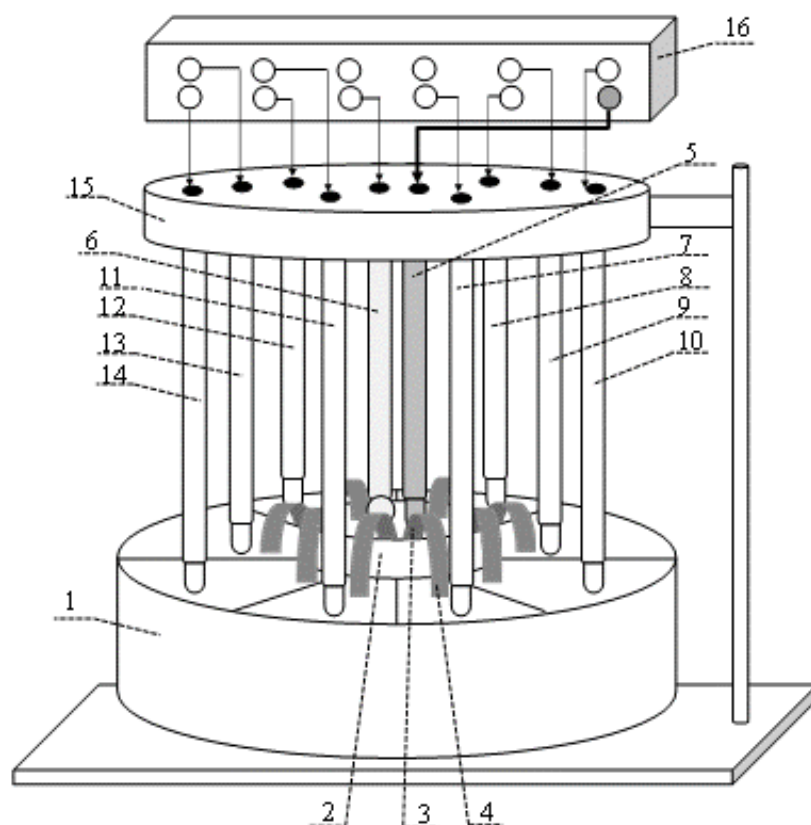
– электрод сравнения ЭСр-10103 (ООО “Эконикс-эксперт”, ООО “Сенсорные Системы”, РФ);

Ячейка для потенциометрического анализа

Для исследования характеристик ПД-сенсоров на основе мембран разного состава использовалась ячейка (рис. 2.2), позволяющую выполнять оценку потенциала Доннана на границе мембран с исследуемым раствором одновременно для нескольких образцов (от 1 до 8 образцов). Мембраны не являются жестко закрепленными в корпусе сенсоров, а соединяют раствор сравнения и исследуемый раствор подобно мостикам. Поэтому отсутствуют проблемы, связанные с транспортировкой, хранением, заменой раствора сравнения и обслуживанием мембраны.

Ячейка из непроводящего материала включает корпус для исследуемого раствора и многосекционный корпус для раствора сравнения (1 М КСl). Мембраны концом модифицированной части погружают в общий корпус с исследуемым раствором, а противоположным (немодифицированным) концом – в отдельные секции с раствором сравнения. Хлоридсеребряный электрод, подключенный к входу многоканального потенциометра для электрода сравнения, погружают в корпус с исследуемым раствором, а хлоридсеребряные электроды, подключенные к измерительным входам, – в секции с раствором сравнения. Напряжение электрохимических цепей (2.1), включающих мембраны разного состава, измеряют с помощью многоканального потенциометра. Одновременно с этим измеряют рН исследуемого раствора с использованием стеклянного электрода.





1 – корпус для раствора сравнения с восемью секциями; 2 – корпус для исследуемого раствора; 3, 4 – немодифицированный и модифицированный концы мембраны, контактирующие с раствором сравнения и исследуемым раствором соответственно; 5 – хлоридсеребряный электрод, погружённый в исследуемый раствор; 6 – стеклянный электрод для измерения pH; 7-14 – хлоридсеребряные электроды, погружённые в растворы сравнения; 15 – держатель для электродов; 16 – многоканальный потенциометр

Рисунок 2.2 – Электрохимическая ячейка для оценки потенциала Доннана на границе мембран разного состава с исследуемым раствором

Оценка характеристик ПД-сенсоров и мультисенсорных систем на их основе

Время установления и дрейф отклика ПД-сенсоров оценивали на основе результатов хронопотенциометрических измерений в течение 1 ч. Достижением квазиравновесия на границе мембраны сенсора и исследуемого раствора считали момент, когда разброс значений отклика не превышал разброс значений при дублировании эксперимента. Дрейф отклика

рассчитывали как его изменение в единицу времени, после установления квазиравновесия в системе.

Для оценки предела обнаружения (c_{\min} , М) и ширины диапазона концентраций, в котором наблюдается линейная зависимость отклика от логарифма концентрации аналита, определяли значения отклика ПД-сенсоров в деионизированной воде и растворах никотиновой кислоты в диапазоне концентраций 10^{-8} - 10^{-1} М. За предел обнаружения принимали заданное значение концентрации никотиновой кислоты, при котором среднее значение отклика в растворе превышало значение отклика в фоне не менее чем на утроенное стандартное отклонение отклика в фоне.

Измерения отклика ПД-сенсора в градуировочных растворах дублировали не менее 10 раз. Полученные малые выборки анализировали с помощью статистики Стьюдента по стандартным алгоритмам. Проверку выборок на наличие грубых промахов проводили с помощью t -критерия. Характеристикой воспроизводимости откликов являлась дисперсия воспроизводимости ($s^2_{\text{восп}}$, мВ²) – среднее значение дисперсии отклика для матрицы градуировочных растворов.

Градуировочные зависимости устанавливали не во всем линейном диапазоне, а на его участке, выбранном с учетом состава таблеток и растворов для инъекций никотиновой кислоты. Градуировку выполняли методом многомерного регрессионного анализа в растворах никотиновой кислоты с концентрацией от $1.0 \cdot 10^{-4}$ до $1.0 \cdot 10^{-1}$ М (2.2), а также в растворах, содержащих никотиновую кислоту и неорганических электролит (NaHCO_3 или NaOH) с концентрациями компонентов от $1.0 \cdot 10^{-4}$ до $1.0 \cdot 10^{-2}$ М (2.3). Градуировочные уравнения (2.2), (2.3) учитывали влияние определяемых (NA^{\pm} , Na^+) и мешающих ионов (H_3O^+) на отклик ПД-сенсоров.

$$\Delta\varphi_D = b_0 + b_1 pNA + b_2 pH, \quad (2.2)$$

$$\Delta\varphi_D = b_0 + b_1 pNA + b_2 pH + b_3 pNa, \quad (2.3)$$

где $\Delta\varphi_D$ – величина отклика ПД-сенсора, мВ; pNa – отрицательный десятичный логарифм молярной концентрации ионов Na^+ ; pNA – отрицательный десятичный логарифм молярной концентрации цвиттер-ионов NA^\pm ; b_0 – свободный член градуировочного уравнения, мВ; b_i – коэффициенты чувствительности ПД-сенсора к соответствующим ионам, мВ/рс.

Коэффициенты уравнений (2.2) и (2.3) рассчитывали, выполняя операции с матрицами (2.4) и (2.5), соответственно.

$$\begin{bmatrix} b_0 \\ b_1 \\ b_2 \\ b_3 \end{bmatrix} = \left(\begin{bmatrix} 1; pNA_1; pH_1 \\ 1; pNA_2; pH_2 \\ \dots \\ 1; pNA_7; pH_7 \end{bmatrix}^T \begin{bmatrix} 1; pNA_1; pH_1 \\ 1; pNA_2; pH_2 \\ \dots \\ 1; pNA_7; pH_7 \end{bmatrix} \right)^{-1} \begin{bmatrix} 1; pNA_1; pH_1 \\ 1; pNA_2; pH_2 \\ \dots \\ 1; pNA_7; pH_7 \end{bmatrix}^T \begin{bmatrix} \Delta\varphi_1 \\ \Delta\varphi_2 \\ \dots \\ \Delta\varphi_7 \end{bmatrix} \quad (2.4)$$

$$\begin{bmatrix} b_0 \\ b_1 \\ b_2 \\ b_3 \end{bmatrix} = \left(\begin{bmatrix} 1; pNA_1; pNa_1; pH_1 \\ 1; pNA_2; pNa_2; pH_2 \\ \dots \\ 1; pNA_6; pNa_6; pH_6 \end{bmatrix}^T \begin{bmatrix} 1; pNA_1; pNa_1; pH_1 \\ 1; pNA_2; pNa_2; pH_2 \\ \dots \\ 1; pNA_6; pNa_6; pH_6 \end{bmatrix} \right)^{-1} \begin{bmatrix} 1; pNA_1; pNa_1; pH_1 \\ 1; pNA_2; pNa_2; pH_2 \\ \dots \\ 1; pNA_6; pNa_6; pH_6 \end{bmatrix}^T \begin{bmatrix} \Delta\varphi_1 \\ \Delta\varphi_2 \\ \dots \\ \Delta\varphi_6 \end{bmatrix} \quad (2.5)$$

Значимость коэффициентов градуировочных уравнений оценивали по t -критерию Стьюдента. Адекватность уравнений оценивали по F -критерию Фишера. Значения разности между экспериментальными значениями откликов ПД-сенсоров и значениями откликов, полученными по уравнению регрессии, являлись оценками систематических ошибок уравнений (ε , мВ).

Для оценки возможности объединения ПД-сенсоров в массив оценивали корреляцию между откликами пар ПД-сенсоров оценивали по r -критерию (рекомендуется выбирать пары с наименьшей корреляцией).

Для определения концентраций аналитов в модельных растворах и растворах фармацевтических препаратов находили корни градуировочного уравнения (2.2) или корни системы градуировочных уравнений (2.3) для

выбранных перекрестно чувствительных ПД-сенсоров. Экспериментальными данными для расчета концентраций были значения откликов ПД-сенсоров и рН в объекте анализа. Решение системы двух уравнений типа (2.3) имеет вид (2.6).

$$\begin{cases} \Delta\varphi_D^{(1)} = b_0^{(1)} + b_1^{(1)} \cdot pNA + b_2^{(1)} \cdot pNa + b_3^{(1)} \cdot pH, \\ \Delta\varphi_D^{(2)} = b_0^{(2)} + b_1^{(2)} \cdot pNA + b_2^{(2)} \cdot pNa + b_3^{(2)} \cdot pH. \end{cases}$$

$$\begin{bmatrix} pNA \\ pNa \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} b_1^{(1)} & b_2^{(1)} \\ b_1^{(2)} & b_2^{(2)} \end{bmatrix}^{-1} \cdot \begin{bmatrix} \Delta\varphi^{(1)} - b_0^{(1)} - b_3^{(1)} \cdot pH \\ \Delta\varphi^{(2)} - b_0^{(2)} - b_3^{(2)} \cdot pH \end{bmatrix}, \text{ где } \begin{matrix} c_{NA} = 10^{-pNA}, M \\ c_{Na} = 10^{-pNa}, M \end{matrix} \quad (2.6)$$

Для оценки правильности установленную концентрацию аналита сравнивали с заявленной производителем, а также с найденной стандартным методом. Для оценки воспроизводимости определения аналитов рассчитывали относительное стандартное отклонение (s_r , %).

Устройство для потенциометрического анализа препаратов никотиновой кислоты

Работа устройства для потенциометрического анализа препаратов никотиновой кислоты реализуется следующим образом. Измерение потенциала Доннана на границах модифицированной части мембран с градуировочным раствором (или раствором препарата) и рН градуировочного раствора (или раствора препарата) осуществляют с помощью ячейки (рис. 2.3), включающей центральный корпус 1 из непроводящего материала (высота/ диаметр = 3.5 см/ 4.5 см), второй корпус 2 из непроводящего материала (высота/ длина/ ширина = 4.0 см/ 10.0 см/ 4.9 см), мембраны разного состава 3 и 4 (длина/ ширина = 8.0 см/ 0.5 см), содержащие до половины длины допант, хлоридсеребряные электроды сравнения 5-7 и стеклянный электрод 8, закрепленные в держателе 9, многоканальный потенциометр 10.

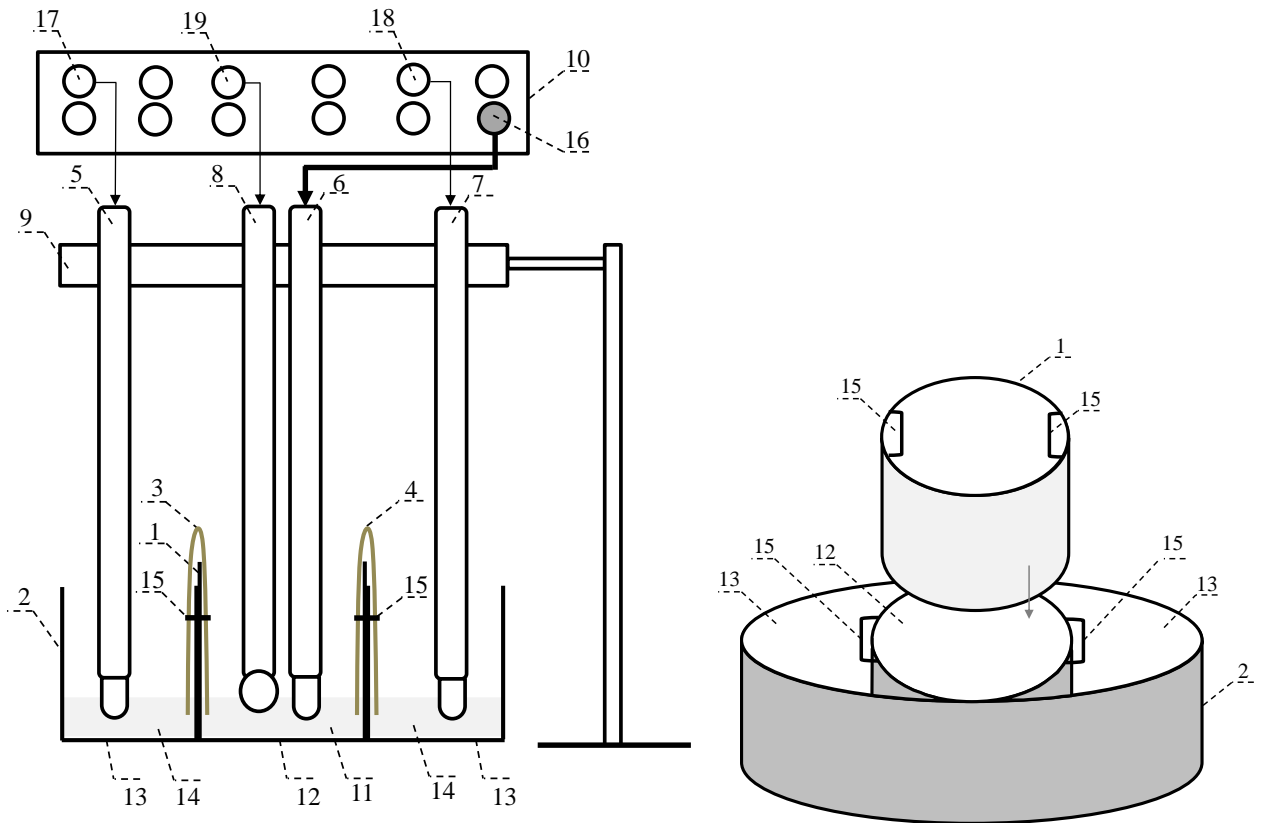


Рисунок 2.3 – Электрохимическая ячейка для анализа препаратов никотиновой кислоты (нумерация составных частей расшифрована в тексте)

Корпус 1 частично (2-3 мл) заполняется исследуемым раствором 11. В центральную секцию 12 корпуса 2 помещается корпус 1, а другие две не сообщающиеся секции 13 корпуса 2 частично (2-3 мл) заполняются раствором сравнения – 1М раствором KCl 14. Каждая мембрана в набухшем состоянии в K^+ -форме проходит через держатели 15, закрепленные на стенках секции 1 и центральной секции 12 корпуса 2, соединяя раствор сравнения и исследуемый раствор подобно мостику, погружаясь в них противоположными концами на 1-2 мм. Конец модифицированной части каждой мембраны погружается в исследуемый раствор в секцию 1, а конец немодифицированной – в раствор сравнения в одну из секций 13 корпуса 2. Хлоридсеребряный электрод, подключенный к входу многоканального потенциометра для электрода сравнения 16, погружается в исследуемый раствор в секцию 1, а хлоридсеребряные электроды, подключенные к

измерительным входам 17 и 18, – в раствор сравнения в отдельные секции корпуса 2. Стекланный электрод погружается в исследуемый раствор в секцию 1 и подключается к одному из измерительных входов 19 потенциометра. С помощью многоканального потенциометра, измеряется напряжение двух цепей вида (2.1) и напряжение стекланныго электрода.

Спектрофотометрический анализ растворов никотиновой кислоты

Спектрофотометрический анализ растворов препаратов никотиновой кислоты, а также равновесных растворов никотиновой кислоты при исследовании сорбционных характеристик мембран выполняли по методике, рекомендованной в Государственной Фармакопее РФ (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимых областях», ФС.3.1.0066.18 [218]). Измерения проводили с помощью спектрофотометра Shimadzu UV-1800 с использованием кюветы толщиной 10 мм. Для определения аналитической длины волны, соответствующей максимуму спектра поглощения никотиновой кислоты, выполняли измерения в интервале длин волн 230-300 нм с шагом $\lambda=1$ нм. Для определения аналитической длины волны, соответствующей максимуму спектра поглощения никотиновой кислоты, и градуировки готовили растворы никотиновой кислоты в 0.1 М растворе HCl.

Спектр поглощения раствора никотиновой кислоты с концентрацией $1.0 \cdot 10^{-4}$ М в 0.1 М растворе HCl представлен на рисунке 2.4. Максимум поглощения наблюдался при длине волны 260 нм. В градуировочных растворах никотиновой кислоты в 0.1 М растворе HCl концентрация аналита варьировалась от $1.0 \cdot 10^{-5}$ до $1.0 \cdot 10^{-3}$ М. Зависимость оптической плотности растворов от концентрации никотиновой кислоты описывалась линейным уравнением (2.7) в диапазоне от $1.0 \cdot 10^{-5}$ до $5.0 \cdot 10^{-4}$ М.

$$A = 5.2 \cdot 10^3 \cdot c_{NA} \quad (2.7)$$

где A – оптическая плотность раствора; c_{NA} – концентрация раствора никотиновой кислоты, М.

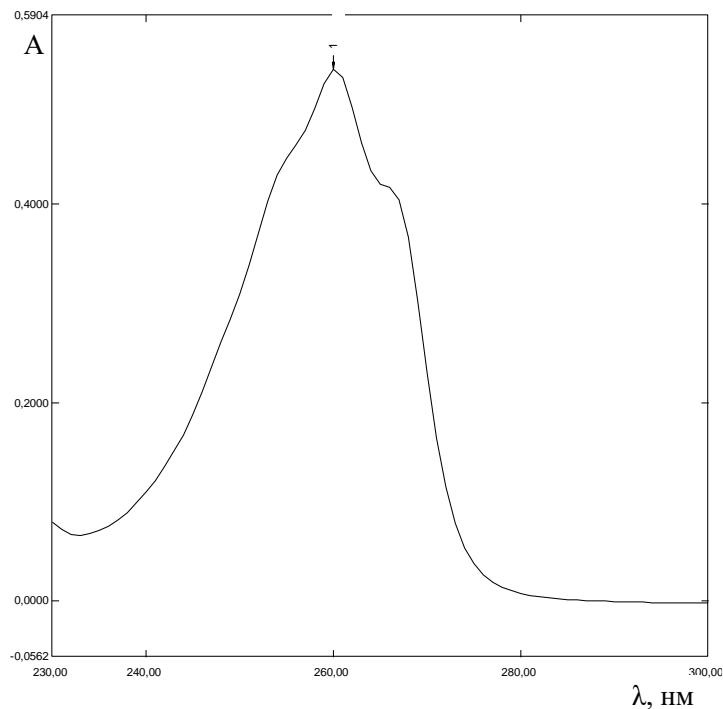


Рисунок 2.4 – Спектр поглощения раствора никотиновой кислоты в 0.1 М растворе HCl с концентрацией аналита $1.0 \cdot 10^{-4}$ М

Термогравиметрический анализ мембран

Влагосодержание мембран определяли с помощью установки дифференциально-термического и термогравиметрического анализа “Thermoscan-2”. Исследовали влагосодержание образцов в K^+ -форме после длительного контакта с водой, а также образцов в исходной K^+ -форме после их контакта в течение 72 ч с 0.1 М раствором никотиновой кислоты. Образцы предварительно нагревали в кварцевой кювете от 25 до 105°C со скоростью 5 град/мин. После этого их выдерживали в эксикаторе над насыщенным раствором Na_2HPO_4 (относительная влажность 95%) в течение 12 ч для сорбции воды, взвешивали на аналитических весах в набухшем состоянии, а затем нагревали до 105°C и взвешивали в сухом состоянии. Эксперимент дублировали не менее 3 раз. Влагосодержание и набухаемость мембран определяли по формулам (2.8) и (2.9).

$$W = \frac{(m' - m) \cdot 100}{m}, \quad (2.8)$$

где W – влагосодержание, %; m' и m – массы набухшей и сухой мембраны, соответственно, г.

Оценка сорбционных свойств мембран

Сорбцию цвиттер-ионов никотиновой кислоты из индивидуальных водных растворов мембранами исследовали в статических условиях методом ограниченного объема при комнатной температуре. Предварительно мембраны были приведены в K^+ -форму и отмыты от необменно сорбированного электролита в деионизованной воде. Затем образец мембраны, массой ~ 0.1 г, погружали в 0.1 М раствор никотиновой кислоты, объемом 20 мл. Установление равновесия между мембраной и раствором аналита контролировали спектрофотометрически по методике, описанной выше. Определение никотиновой кислоты во внешнем растворе выполняли каждые 12 ч до установления постоянного значения концентрации. Затем мембрану переводили в K^+ -форму и повторяли эксперимент не менее 3 раз. По окончании эксперимента образец мембраны переводили в K^+ -форму и определяли его массу в сухом состоянии по методике, описанной выше. Концентрацию сорбированного аналита устанавливали по разности концентраций исходного раствора и равновесного раствора в расчете на массу сухого образца в K^+ -форме по формуле (2.9).

$$\overline{c_{NA}} = \frac{(c_{NA} - c'_{NA}) \cdot V}{m}, \quad (2.9)$$

где $\overline{c_{NA}}$ – концентрация никотиновой кислоты в мембране, ммоль/г; c_{NA} , c'_{NA} – концентрация исходного и равновесного раствора, соответственно, М; V – объем раствора, мл; m – масса сухой мембраны в K^+ -форме, г.

ГЛАВА 3. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

3.1 Стабильность отклика ПД-сенсоров в растворах никотиновой кислоты

Исследование отклика ПД-сенсоров, находящихся в непрерывном контакте с 10^{-3} М раствором никотиновой кислоты в течение 1 ч показало, что его постоянное значение достигается уже через несколько секунд, а дальнейшее его изменение соизмеримо с разбросом значений при дублировании эксперимента (Приложение А, табл. 3.1). Вид зависимостей отклика ПД-сенсора от времени имел сходный вид для всех исследуемых образцов (Приложение А). Для примера, на рисунках 3.1-3.4 представлены соответствующие зависимости для ПД-сенсоров на основе мембран, содержащих 3 мас.% $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-SO}_3^-$, 3 мас.% $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_3^+$ (10 мол.%), 1.0 мас.% УНТ- SO_3^- и 1.0 мас.% УНТ- NH_3^+ . Результаты анализа хронопотенциометрических зависимостей отклика ПД-сенсоров представлены в таблице 3.1.

Дисперсии воспроизводимости отклика в растворах никотиновой кислоты, установленные в диапазоне концентраций от $1.0 \cdot 10^{-4}$ до $1.0 \cdot 10^{-1}$ М, представлены в таблице 3.1. Значения дисперсии воспроизводимости отклика ПД-сенсоров являются достаточно низкими, как для исходного (15 мВ^2), так и для модифицированных образцов ($3\text{-}58 \text{ мВ}^2$) (табл. 3.1). Для образцов с сульфированными оксидами и УНТ, которые согласно [65, 219] характеризуются повышенным влагосодержанием, наблюдается некоторое увеличение дисперсии отклика по причине влияния на сигнал ионов гидроксония, способных к реакциям протолиза и ионного обмена в мембране.

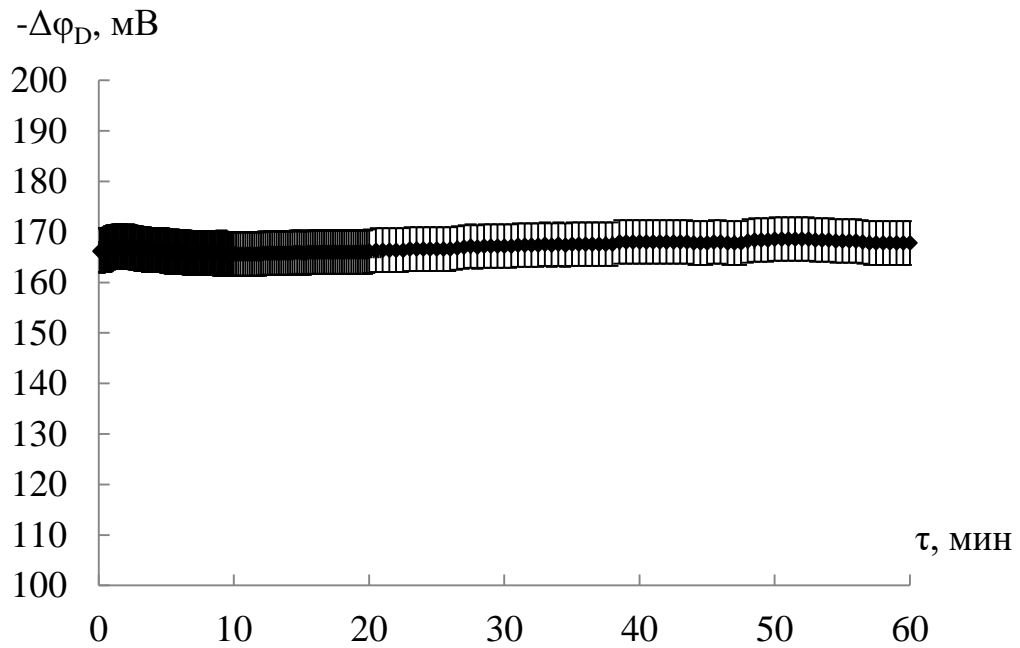


Рисунок 3.1 – Зависимость отклика ПД-сенсора на основе мембраны МФ-4СК/3 мас.% $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-SO}_3^-$ от времени в 10^{-3} М растворе никотиновой кислоты

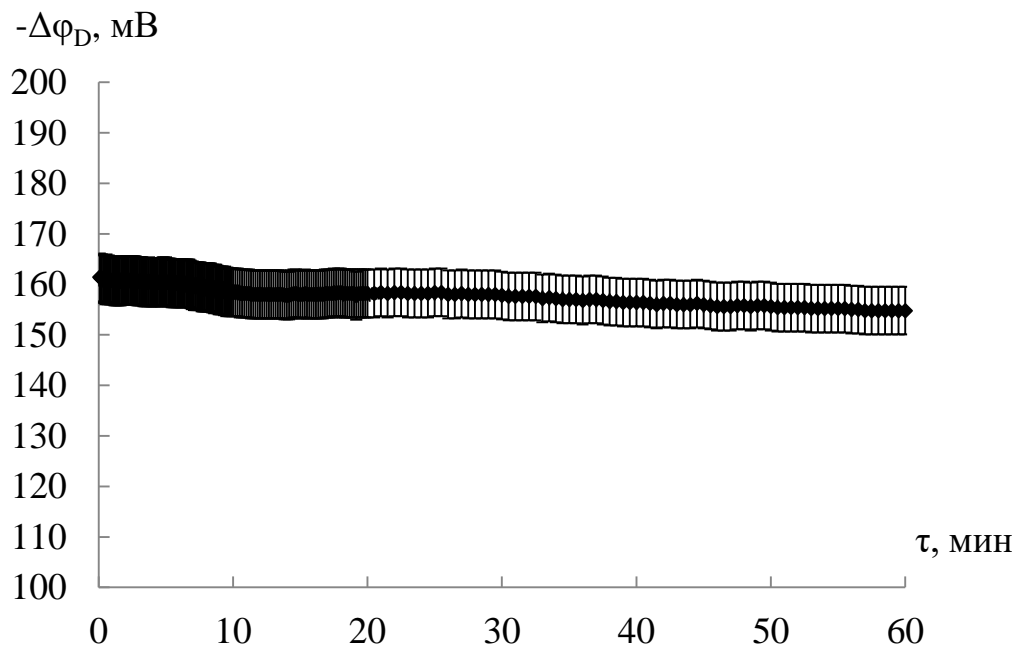


Рисунок 3.2 – Зависимость отклика ПД-сенсора на основе мембраны МФ-4СК/3 мас.% $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_3^+$ (10 мол.%) от времени в 10^{-3} М растворе никотиновой кислоты

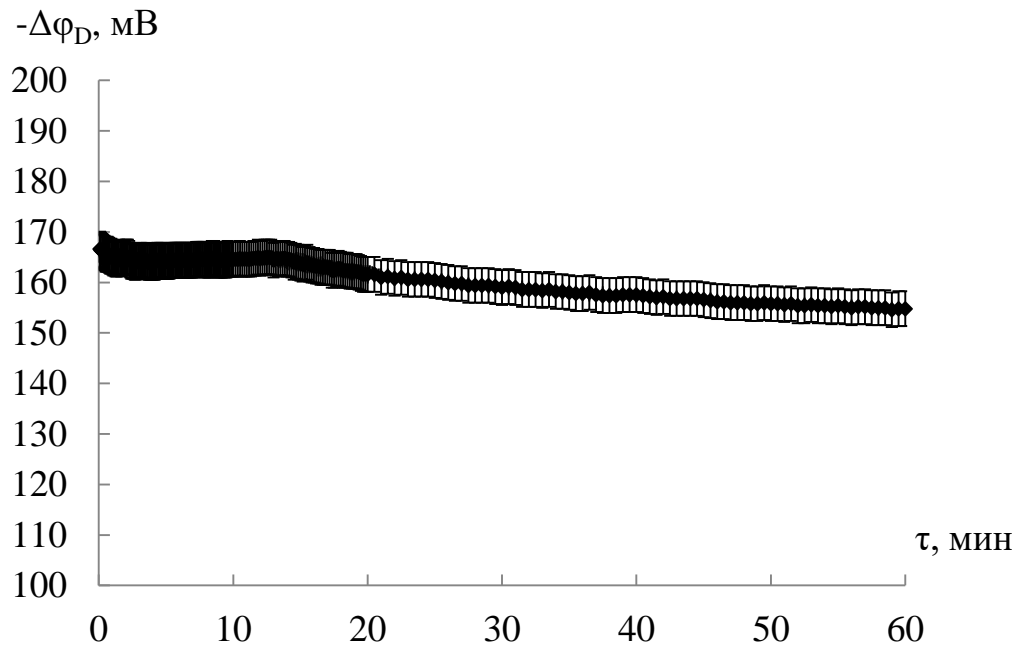


Рисунок 3.3 – Зависимость отклика ПД-сенсора на основе мембраны МФ-4СК/1.0 мас.% УНТ- SO_3^- от времени в 10^{-3} М растворе никотиновой кислоты

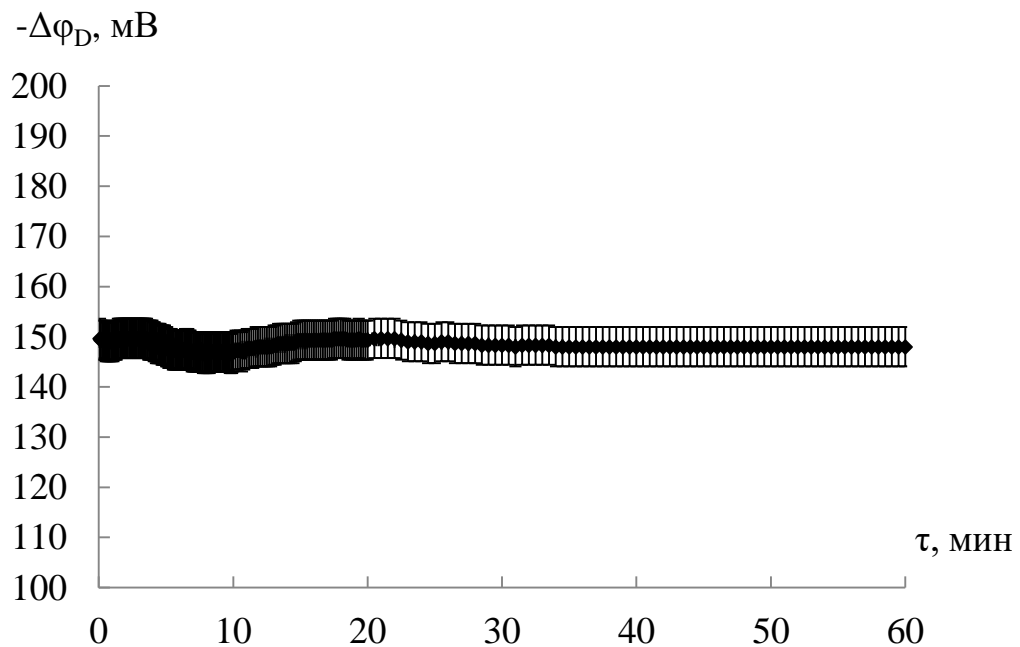


Рисунок 3.4 – Зависимость отклика ПД-сенсора на основе мембраны МФ-4СК/1.0 мас.% УНТ- NH_3^+ от времени в 10^{-3} М растворе никотиновой кислоты

Таблица 3.1 – Время, дрейф и дисперсия воспроизводимости ($s^2_{\text{восп}}$, мВ²) отклика ПД-сенсоров на основе исходной и модифицированных мембран МФ-4СК

| Допант | Время отклика, мин | Дрейф отклика, мВ/ч | $s^2_{\text{восп}}$, мВ ² |
|--|--------------------|---------------------|---------------------------------------|
| - | < 1 | незначим | 15 |
| 3 мас.% ZrO ₂ -SO ₃ ⁻ | < 1 | 4 | 29 |
| 3 мас. % SiO ₂ -(CH ₂) ₃ -SO ₃ ⁻ | < 1 | незначим | 22 |
| 5 мас. % SiO ₂ -(CH ₂) ₃ -SO ₃ ⁻ | < 1 | незначим | 58 |
| 3 мас.% SiO ₂ -(CH ₂) ₃ -NH ₃ ⁺ (5 мол.%) | < 1 | 11 | 13 |
| 3 мас.% SiO ₂ -(CH ₂) ₃ -NH ₃ ⁺ (10 мол.%) | < 1 | 6 | 6 |
| 3 мас.% SiO ₂ -(CH ₂) ₃ -NH ₃ ⁺ (15 мол.%) | < 1 | 9 | 3 |
| 0.5 мас.% УНТ-COO ⁻ | < 1 | незначим | 7 |
| 1.0 мас.% УНТ-COO ⁻ | < 1 | незначим | 11 |
| 1.5 мас.% УНТ-COO ⁻ | < 1 | незначим | 24 |
| 0.5 мас.% УНТ-SO ₃ ⁻ | < 1 | 9 | 31 |
| 1.0 мас.% УНТ-SO ₃ ⁻ | < 1 | 10 | 35 |
| 1.5 мас.% УНТ-SO ₃ ⁻ | < 1 | 13 | 12 |
| 0.5 мас.% УНТ-NH ₃ ⁺ | < 1 | 11 | 53 |
| 1.0 мас.% УНТ-NH ₃ ⁺ | < 1 | незначим | 37 |
| 1.5 мас.% УНТ-NH ₃ ⁺ | < 1 | 16 | 40 |

Еще одной характеристикой стабильности сенсоров является неизменность градуировочных зависимостей после длительного использования. В материалах ПД-сенсоров функциональные группы

ковалентно связаны с матрицей полимера и допанта, а допанты не вымываются из мембраны после длительного использования. Однако возможной причиной фаулинга ПД-сенсоров может быть накопление в порах мембран ионов органического аналита, влияющее на сорбционные и транспортные свойства образцов. Для избежания фаулинга в ПД-сенсорах использовали мембраны в форме катионов калия, высокое сродство к которым обеспечивает быструю и полную регенерацию мембран посредством приведения в равновесие с 0.1 М раствором КСl. Кроме того, пространственное разделение границ мембраны с анализируемым раствором и раствором сравнения в ПД-сенсорах минимизировало диффузию компонентов анализируемых сред в объем мембраны. Повторное установление градуировочных характеристик ПД-сенсоров показало, что они не имеют статистически значимых отличий после работы с мембранами в течение 1 года при условии хранения мембраны в деионизированной воде и ее отмытки между сериями измерений (~100 измерений).

3.2 Оценка диапазона линейности концентрационной зависимости ПД-сенсоров и пределов обнаружения в растворах никотиновой кислоты

Для всех исследуемых образцов получены зависимости отклика ПД-сенсора от отрицательного десятичного логарифма концентрации никотиновой кислоты в диапазоне от 1 до 8. Вид логарифмических концентрационных зависимостей отклика ПД-сенсора в растворах никотиновой кислоты имел сходный вид для всех исследуемых образцов. Для примера, на рисунках 3.5-3.8 представлены соответствующие зависимости для ПД-сенсоров на основе образцов, содержащих 3 мас.% $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-SO}_3^-$, 3 мас.% $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_3^+$ (10 мол.%), 1.0 мас.% УНТ- SO_3^- и 1.0 мас.% УНТ- NH_3^+ . Зависимости отклика ПД-сенсора от отрицательного десятичного логарифма концентрации никотиновой кислоты для остальных исследуемых образцов представлены в Приложении Б.

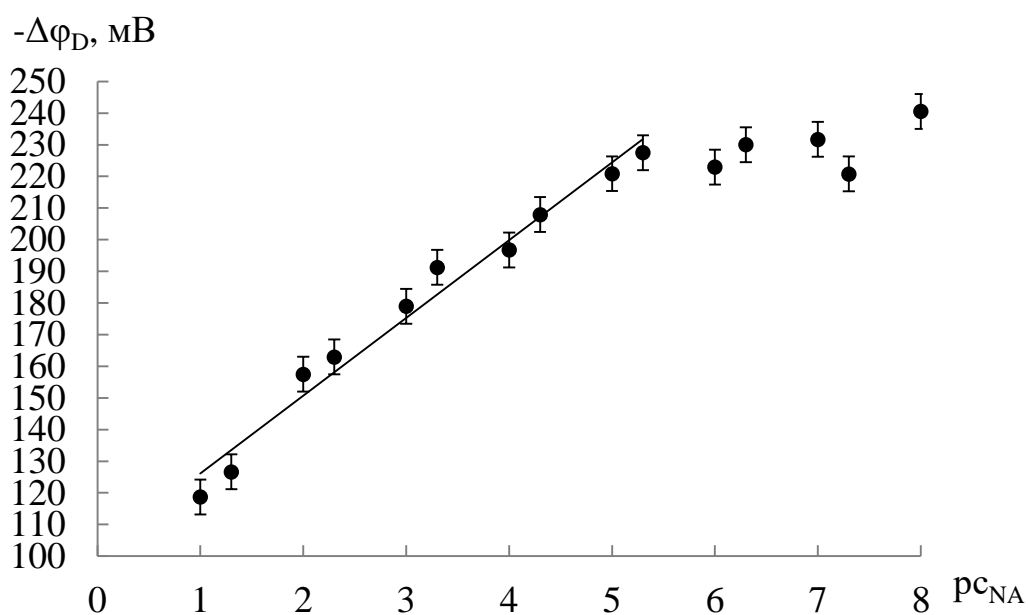


Рисунок 3.5 – Зависимость отклика ПД-сенсора на основе мембраны МФ-4СК/3 мас.% $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-SO}_3^-$ от отрицательного десятичного логарифма концентрации никотиновой кислоты в растворе

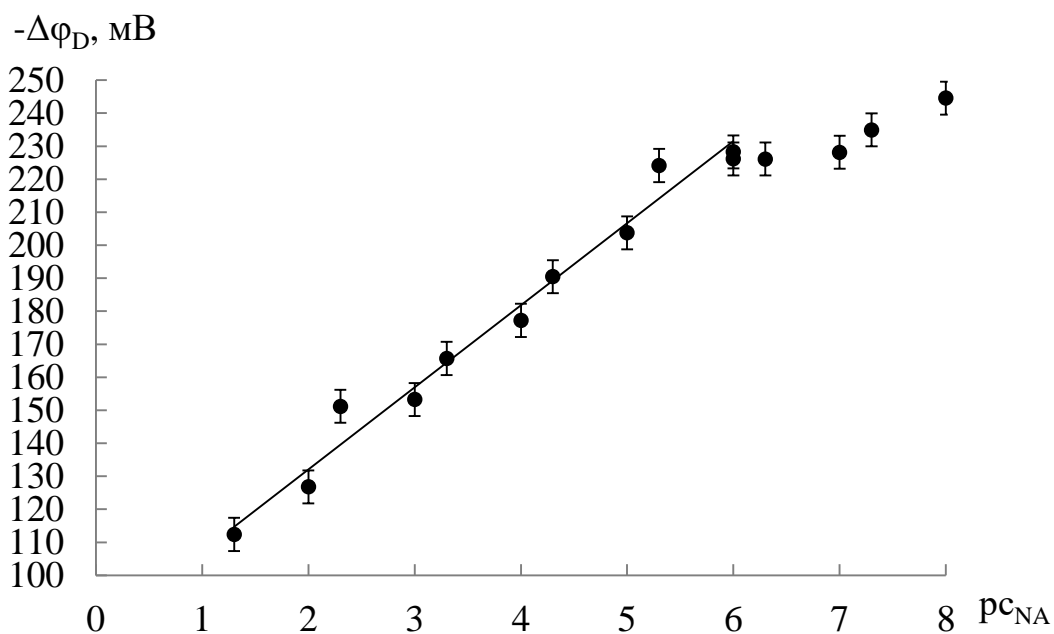


Рисунок 3.6 – Зависимость отклика ПД-сенсора на основе мембраны МФ-4СК/3 мас.% $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_3^+$ (10 мол.%) от отрицательного десятичного логарифма концентрации никотиновой кислоты в растворе

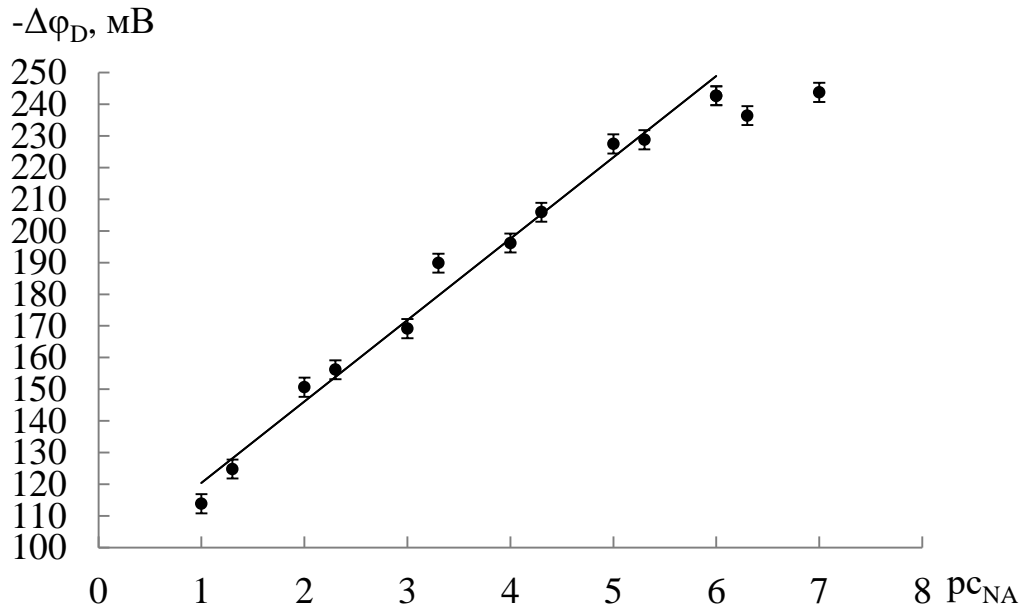


Рисунок 3.7 – Зависимость отклика ПД-сенсора на основе мембраны МФ-4СК/1.0 мас.% УНТ-SO₃⁻ от отрицательного десятичного логарифма концентрации никотиновой кислоты в растворе

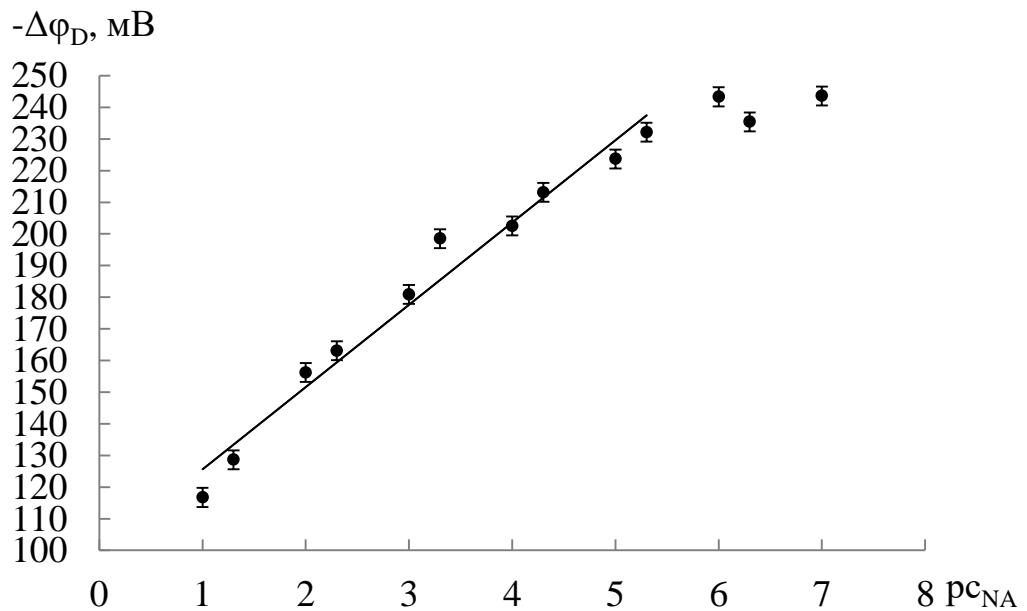


Рисунок 3.8 – Зависимость отклика ПД-сенсора на основе мембраны МФ-4СК/1.0 мас.% УНТ-NH₃⁺ от отрицательного десятичного логарифма концентрации никотиновой кислоты в растворе

Для немодифицированной мембраны МФ-4СК, а также мембран, содержащих функционализированные оксиды и УНТ с карбокси- и аминоксодержащими группами, диапазон концентраций, в котором наблюдалась линейная зависимость отклика ПД-сенсоров от логарифма концентрации никотиновой кислоты, составил $5.0 \cdot 10^{-6} - 1.0 \cdot 10^{-1}$ М, а для образцов, содержащих сульфированные УНТ, – $1.0 \cdot 10^{-6} - 1.0 \cdot 10^{-1}$ М.

Предел обнаружения никотиновой кислоты с помощью ПД-сенсора на основе немодифицированного образца МФ-4СК составил $5.0 \cdot 10^{-8}$ М. Наименьшие значения предела обнаружения ($1.0 \cdot 10^{-8} - 5.0 \cdot 10^{-8}$ М) никотиновой кислоты среди ПД-сенсоров на основе модифицированных мембран были достигнуты для образцов, содержащих 5 мас.% $\text{SiO}_2-(\text{CH}_2)_3-\text{SO}_3^-$, 3 мас.% $\text{SiO}_2-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}_3^+$ (5 мол.%) и 0.5 мас.% УНТ- SO_3^- . Причины влияния модификации мембран на пределы обнаружения никотиновой кислоты будут рассмотрены далее при исследовании перекрестной чувствительности ПД-сенсоров к ионам аналита и мешающим ионам гидроксония.

Таблица 3.2 – Пределы обнаружения цвиттер-ионов никотиновой кислоты (c_{min} , М) с помощью ПД-сенсоров на основе исходной и модифицированных мембран МФ-4СК

| Допант | $(\Delta\varphi_D)_{\text{фон}}$, мВ | $S_{\text{фон}}$, мВ | $c_{min}(\text{NA}^+)$, М |
|--|---------------------------------------|-----------------------|----------------------------|
| - | -255 ± 3 | 3 | $5.0 \cdot 10^{-8}$ |
| 3 мас.% $\text{ZrO}_2-\text{SO}_3^-$ | -252 ± 3 | 4 | $5.0 \cdot 10^{-8}$ |
| 3 мас. % $\text{SiO}_2-(\text{CH}_2)_3-\text{SO}_3^-$ | -253 ± 4 | 4 | $5.0 \cdot 10^{-8}$ |
| 5 мас. % $\text{SiO}_2-(\text{CH}_2)_3-\text{SO}_3^-$ | -253 ± 4 | 4 | $1.0 \cdot 10^{-8}$ |
| 3 мас.% $\text{SiO}_2-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}_3^+$ (5 мол.%) | -249.8 ± 1.7 | 1.9 | $1.0 \cdot 10^{-8}$ |

| | | | |
|--|--------|----|----------------------|
| 3 мас.% SiO ₂ -(CH ₂) ₃ -NH ₃ ⁺ (10 мол.%) | -246±3 | 4 | 5.0·10 ⁻⁸ |
| 3 мас.% SiO ₂ -(CH ₂) ₃ -NH ₃ ⁺ (15 мол.%) | -249±5 | 6 | 1.0·10 ⁻⁷ |
| 0.5 мас.% УНТ-COO ⁻ | -249±7 | 10 | 1.0·10 ⁻⁷ |
| 1.0 мас.% УНТ-COO ⁻ | -249±7 | 10 | 5.0·10 ⁻⁷ |
| 1.5 мас.% УНТ-COO ⁻ | -251±8 | 12 | 1.0·10 ⁻⁷ |
| 0.5 мас.% УНТ-SO ₃ ⁻ | -249±7 | 11 | 5.0·10 ⁻⁸ |
| 1.0 мас.% УНТ-SO ₃ ⁻ | -234±5 | 7 | 5.0·10 ⁻⁵ |
| 1.5 мас.% УНТ-SO ₃ ⁻ | -233±6 | 8 | 5.0·10 ⁻⁵ |
| 0.5 мас.% УНТ-NH ₃ ⁺ | -240±7 | 10 | 5.0·10 ⁻⁷ |
| 1.0 мас.% УНТ-NH ₃ ⁺ | -244±7 | 11 | 5.0·10 ⁻⁷ |
| 1.5 мас.% УНТ-NH ₃ ⁺ | -243±7 | 11 | 1.0·10 ⁻⁷ |

3.3 Перекрестная чувствительность ПД-сенсоров к ионам никотиновой кислоты и гидроксония

Способность аналита взаимодействовать с сорбционными центрами материала, и природа этого взаимодействия не являются единственными факторами, определяющими выбор гибридных мембран для перекрестно чувствительных ПД-сенсоров. Необходимо учитывать изменение условий переноса ионов разного размера и знака заряда через мембраны и доступности сорбционных центров в результате модификации.

При получении гибридной мембраны из раствора полимера, содержащего гидрофильный допант или прекурсор, наночастицы располагаются в порах мембраны [220]. У поверхности сульфированного оксида образуется дебаевский слой, направленный навстречу аналогичному слою, который образуется вблизи стенок пор мембраны. У поверхности

оксида с аминоксодержащими фрагментами, напротив, образуется противоположно направленный дебаевский слой. УНТ имеют гидрофобную природу, поэтому преимущественно располагаются в гидрофобной матрице мембран, а функционализация поверхности УНТ гидрофильными группами способствует частичному их расположению в порах [65]. Совокупное действие электростатических, осмотических и упругих сил, обусловленное присутствием допанта в порах мембраны, оказывает влияние на систему пор и каналов гибридной мембраны. А присутствие УНТ в матрице мембран обеспечивает повышение ее жесткости. С другой стороны, УЗ обработка раствора полимера и УНТ способствует более выгодному укладыванию полимерных цепей в процессе формирования мембраны, способствуя формированию более разветвленной системы пор и каналов, размер которых может быть больше, чем в мембране, полученной из необработанного раствора [65]. Эти закономерности, а также равновесные (ИОЕ, влагосодержание) и транспортные (ионная проводимость, диффузионная проницаемость) свойства гибридных мембран [65, 219, 221] были учтены в обсуждении закономерностей изменения перекрестной чувствительности ПД-сенсоров в растворах никотиновой кислоты.

Значения коэффициентов градуировочных уравнений ПД-сенсоров в растворах никотиновой кислоты были определены на участке линейного диапазона концентрационной логарифмической зависимости отклика от $1.0 \cdot 10^{-4}$ до $1.0 \cdot 10^{-1}$ М (рН 3.45-4.30), исходя из содержания аналита в реальных объектах анализа. ПД-сенсоры на основе исходной и гибридных мембран имеют высокую чувствительность к никотиновой кислоте (от 27.4 ± 0.9 до 42.4 ± 1.2 мВ/рНА, рис. 3.9-3.13). Это обусловлено тем, что цвиттер-ионы никотиновой кислоты, поступая в мембрану посредством необменной сорбции, переходят в катионную форму за счет протонирования аминогруппы в пиридиновом цикле. Это становится возможным из-за более низкого рН внутрипорового раствора по сравнению с рН внешнего раствора

(на ~ 2 единицы [222]) вследствие вытеснения ионов гидроксила из фазы катионообменной мембраны (доннановское исключение).

При использовании мембран, содержащих 3 мас.% сульфированных оксидов, чувствительность ПД-сенсоров к цвиттер-ионам никотиновой кислоты увеличивается (34 ± 2 , 39 ± 4 мВ/pNA, рис. 3.9) по сравнению с исходной (32 ± 3 мВ/pNA, рис. 3.9). Это свидетельствует о возрастании концентрации аналита в мембране из-за увеличения концентрации катионообменных центров, чему способствует введение дополнительных сульфогрупп и некоторое снижение объема внутрипорового раствора поскольку допант занимает часть поры [220]. Рост диффузионной проницаемости и снижение влагосодержания образцов, содержащих 10-15 мол.% 3-аминопропила на поверхности оксида кремния [221], также приводит к увеличению чувствительности ПД-сенсоров к цвиттер-ионам никотиновой кислоты. При концентрации 3-аминопропила на поверхности оксида кремния 15 мол.% чувствительность ПД-сенсоров к никотиновой кислоте оказывается даже выше (42.4 ± 1.2 мВ/pNA, рис. 3.10), чем при введении сульфированных допантов. Это может быть обусловлено не только стерическим облегчением перехода аналита в мембрану, но и формированием связей аналита одновременно с катионообменными группами мембраны и анионообменными группами допанта.

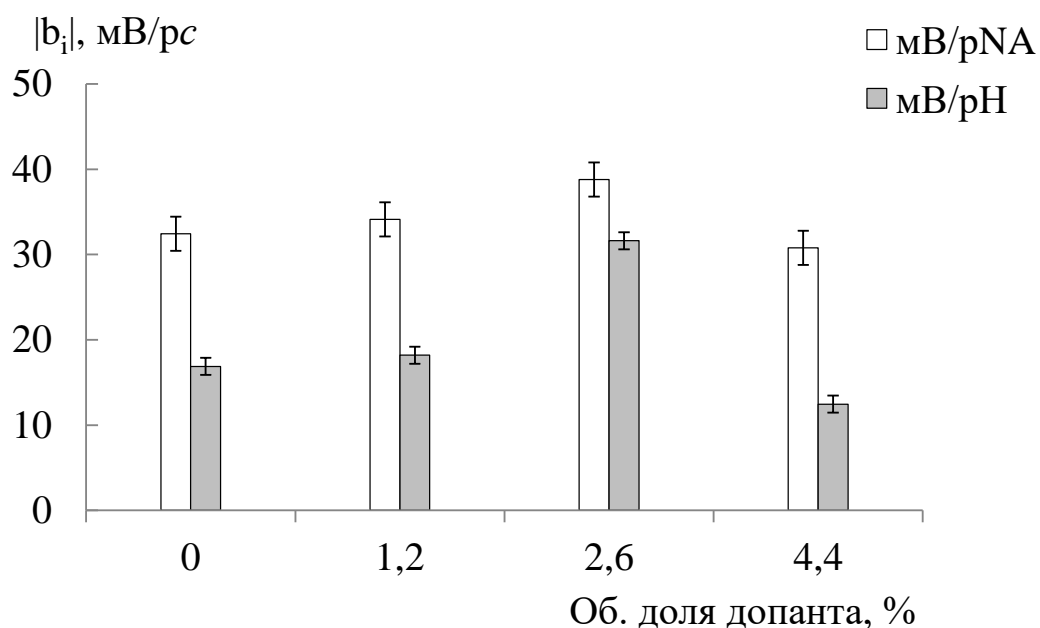


Рисунок 3.9 – Зависимость чувствительности ПД-сенсоров к ионам никотиновой кислоты и гидроксония от объемной доли сульфированного оксида в мембране МФ-4СК (объемная доля возрастает в ряду 3 мас.% $ZrO_2-SO_3^-$, 3 мас.% $SiO_2-(CH_2)_3-SO_3^-$, 5 мас.% $SiO_2-(CH_2)_3-SO_3^-$)

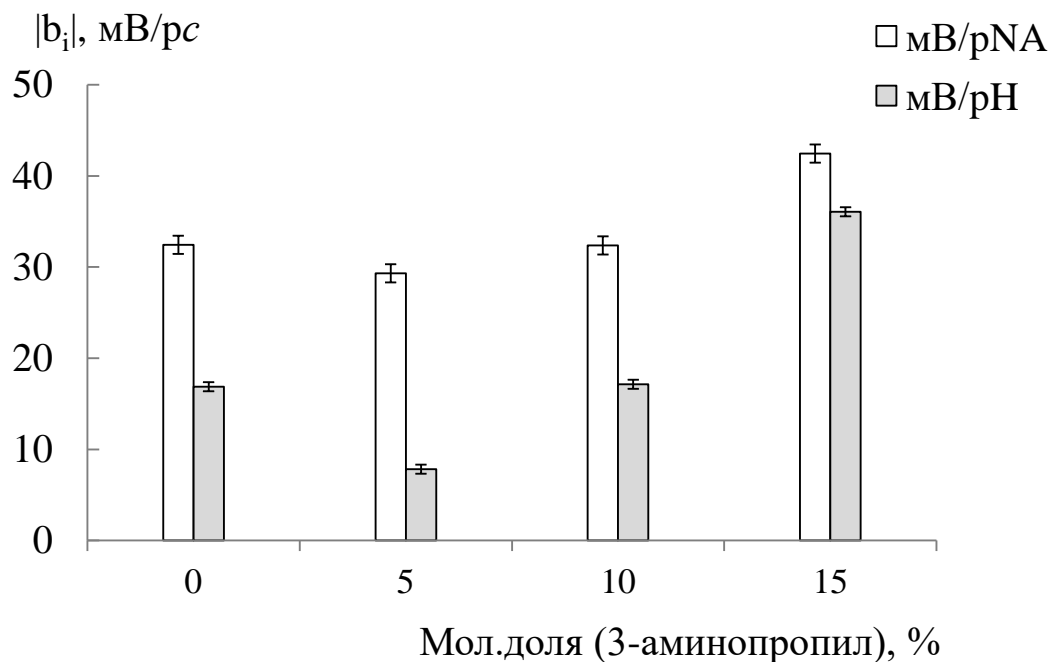


Рисунок 3.10 – Зависимость чувствительности ПД-сенсоров к ионам никотиновой кислоты и гидроксония от концентрации 3-аминопропила на поверхности допанта в мембранах МФ-4СК/3 мас.% $SiO_2-(CH_2)_3-NH_3^+$

Для мембран, содержащих 5 мас.% $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-SO}_3^-$ и 3 мас.% $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_3^+$ (5 мол.%), наблюдается уменьшение чувствительности ПД-сенсоров к никотиновой кислоте (31 ± 3 , 29.3 ± 1.1 мВ/pNA, рис. 3.9, 3.10). Для данных образцов по разным причинам выявлено снижение диффузионной проницаемости. В первом случае это, видимо, обусловлено значительным объемом частиц допанта, соизмеримым с размером пор [219], во втором – связыванием части групп мембраны с группами допанта из-за образования солевых мостиков [221]. Это ограничивает сорбцию цвиттер-ионов никотиновой кислоты. Однако небольшое уменьшение чувствительности ПД-сенсоров к ионам аналита сопровождается существенным снижением (в 1.5-2 раза) чувствительности к ионам гидроксония (рис. 3.9, 3.10), являющимся мешающими при определении никотиновой кислоты. Можно предположить, что присутствие в порах ограниченного объема органических ионов, способных к электростатическому взаимодействию и образованию водородных связей с фиксированными группами мембраны и допанта, исключает часть протонов из ионного обмена.

При введении УНТ- COO^- ионная проводимость и диффузионная проницаемость мембран возрастает [65]. Это обусловлено УЗ обработкой раствора полимера и допанта перед отливкой модифицированных образцов, которая уменьшает степень агломерации и среднюю молекулярную массу макромолекул перфторсульфополимера и увеличивает подвижность отдельных звеньев. Результатом является формирование более развитой микроструктуры и разветвленной системы пор и каналов мембран [223], что способствует поглощению цвиттер-ионов никотиновой кислоты из исследуемого раствора и приводит к увеличению чувствительности ПД-сенсоров к ним (до 35.4 ± 0.9 мВ/pNA, рис. 3.11). Однако в силу тех же причин повышается чувствительность ПД-сенсоров к мешающим ионам гидроксония (до 21.5 ± 0.4 мВ/pH, рис. 3.11). Следует отметить, что для данных мембран наблюдается некоторое снижение ИОЕ (обусловленное

отрывом части боковых цепочек полимера вследствие УЗ обработки [65]), поэтому рост чувствительности ПД-сенсоров к ионам никотиновой кислоты также может свидетельствовать о влиянии на ее концентрацию в мембране гидрофобных взаимодействий между пиридиновым циклом и поверхностью УНТ.

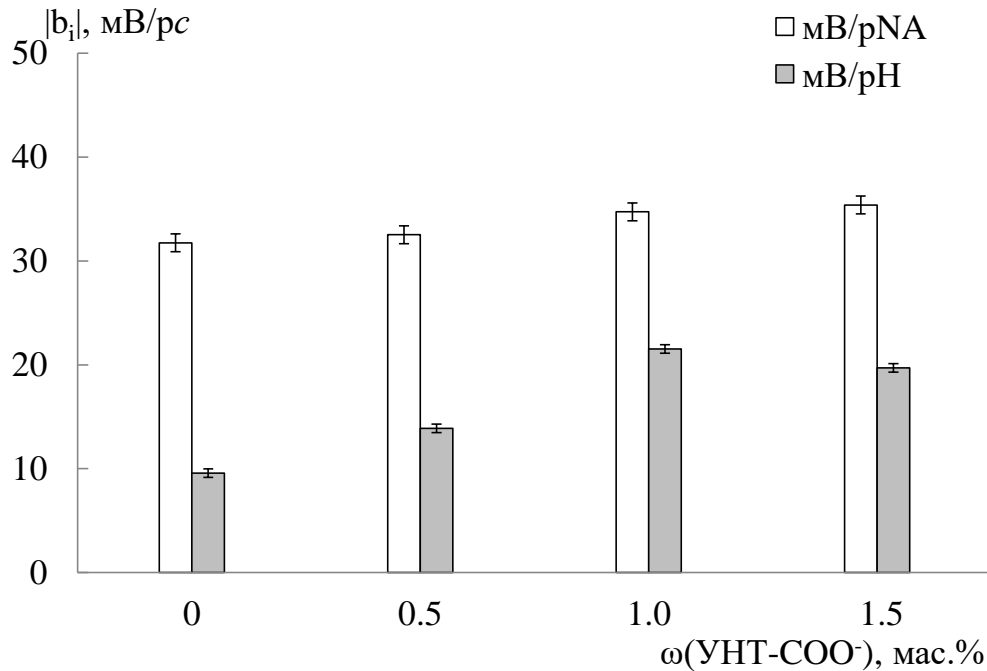


Рисунок 3.11 – Зависимость чувствительности ПД-сенсоров на основе мембран МФ-4СК/УНТ- COO^- к ионам никотиновой кислоты (NA^\pm) и H_3O^+ в водных растворах

Мембраны, содержащие 0.5 и 1.0 мас.% УНТ- SO_3^- , характеризуются более низкой ионной проводимостью (4.6, 5.2 мСм/см) и диффузионной проницаемостью ($9.83 \cdot 10^{-8}$, $12.6 \cdot 10^{-8}$ см²/с), чем образец, содержащий 1.5 мас.% УНТ- SO_3^- (6.8 мСм/см, $18.0 \cdot 10^{-8}$ см²/с). Также, как для описанных выше образцов с пониженной диффузионной проницаемостью (МФ-4СК/5 мас.% $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-SO}_3^-$ и МФ-4СК/3 мас.% $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_3^+$ (5 мол.%)), мембраны с низкой концентрацией УНТ- SO_3^- обеспечивают достаточно высокую чувствительность к цвиттер-ионам никотиновой кислоты (30.1 ± 0.9 , 27.4 ± 1.2 мВ/рNA, рис. 3.12) и существенно более низкую чувствительность к ионам гидроксония (5.4 ± 0.4 , 2.1 ± 0.6 мВ/рН, рис. 3.12).

При этом для исходного образца, имеющего еще более низкую скорость переноса противоионов (3.8 мСм/см, $7.94 \cdot 10^{-8}$ см²/с) по сравнению с образцами МФ-4СК/0.5 мас.% УНТ-SO₃⁻ и МФ-4СК/1.0 мас.% УНТ-SO₃⁻, чувствительность к мешающим ионам оказывается высокой (9.6 ± 0.4 мВ/рН, рис. 3.12). Причиной является эластичность матрицы немодифицированного образца, благодаря которой его поры могут расширяться при поступлении в них объемных частиц аналита, которые встраиваются в двойной электрический слой, сформированный сульфогруппами мембраны и катионами K⁺ (мембраны исходно находятся в K⁺-форме), способствуя удалению друг от друга фиксированных групп. В результате доступность сульфогрупп для ионов гидроксония и чувствительность к ним ПД-сенсора повышается (рис. 3.12). Присутствие УНТ-SO₃⁻ в матрице мембраны снижает ее эластичность подобно сшивающему агенту, ограничивая расширение пор. В то же время более высокая концентрация функциональных групп на поверхности УНТ-SO₃⁻ (ИОЕ 0.27 ммоль/г), чем на поверхности УНТ-COO⁻ (0.014 ммоль/г), способствует их распределению в гидрофильной фазе мембраны, о чем свидетельствует повышение ИОЕ мембраны (до значений, соизмеримых или превышающих ИОЕ исходного образца, полученного из раствора без УЗ обработки). Наличие дополнительных центров связывания аналита и ограниченный размер пор приводят к снижению доступности фиксированных групп для протонов в присутствии аналита и снижению их мешающего влияния на отклик ПД-сенсоров (рис. 3.12).

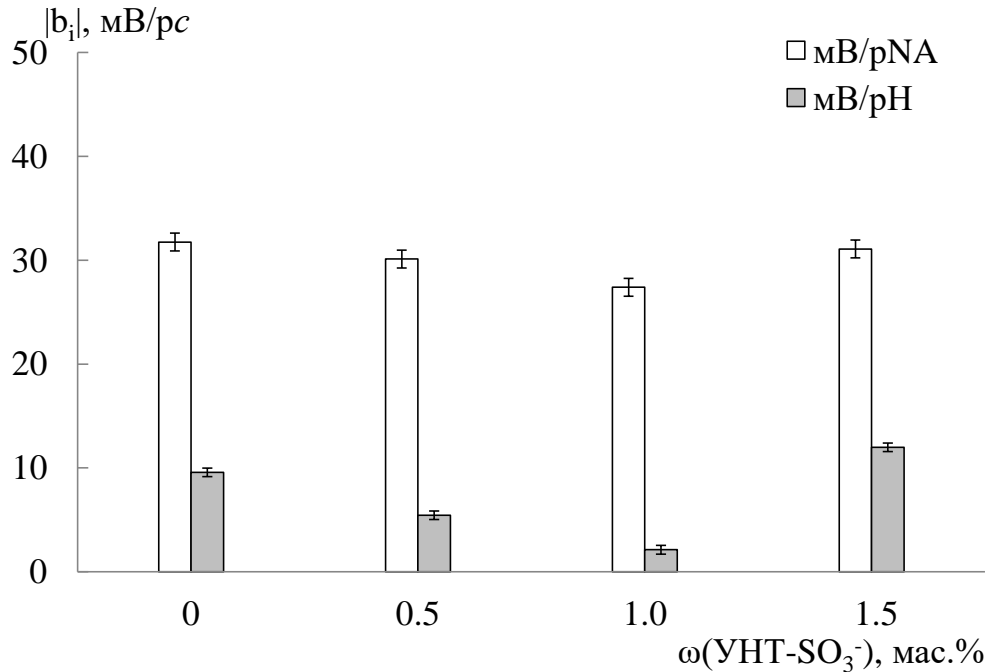


Рисунок 3.12 – Зависимость чувствительности ПД-сенсоров на основе мембран МФ-4СК/УНТ-SO₃⁻ к ионам никотиновой кислоты (NA[±]) и H₃O⁺ в водных растворах

Модификация мембран аминированными УНТ (рис. 3.13) оказывает на перекрестную чувствительность ПД-сенсоров сходное влияние с модификацией карбоксилированными УНТ (рис. 3.11) и оксидом кремния, содержащим высокую концентрацию групп 3-аминопропила на поверхности (рис. 3.10). Связывание аминосодержащих группировок на поверхности допанта с сульфогруппами перфторполимера приводит к более выраженному снижению ИОЕ по сравнению с наблюдавшимся при введении УНТ-COO⁻ и обусловленного воздействием УЗ на раствор полимера и допанта. При этом неселективный перенос через мембраны МФ-4СК/УНТ-NH₃⁺ ($28.5 \cdot 10^{-8}$ - $56.5 \cdot 10^{-8}$ см²/с) выше, чем через мембраны, модифицированные УНТ с кислотными группами, а столь же существенного отличия ионной проводимости не наблюдается. По-видимому, при отливке мембран совместное присутствие сульфогрупп перфторполимера и связанных с ним объемных аминосодержащих группировок УНТ (-O-Si(OCH₃)₂-(CH₂)₃-NH₃⁺) оказывает влияние на процесс самоорганизации гидрофильных кластеров и распределение допанта между гидрофильной и гидрофобной фазой, что

может приводить к большему размеру пор и соединяющих их каналов и более высокой концентрации допанта в порах. Это приводит к одновременному росту чувствительности ПД-сенсоров к определяемым и мешающим ионам вследствие причин, обсужденных ранее для образцов с повышенной диффузионной проницаемостью.

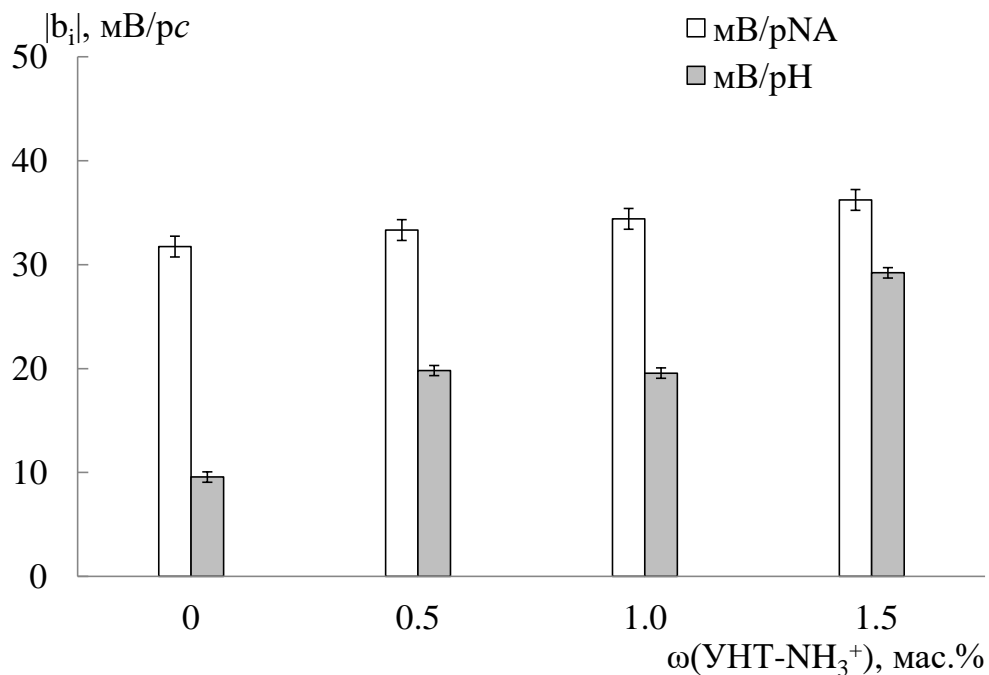


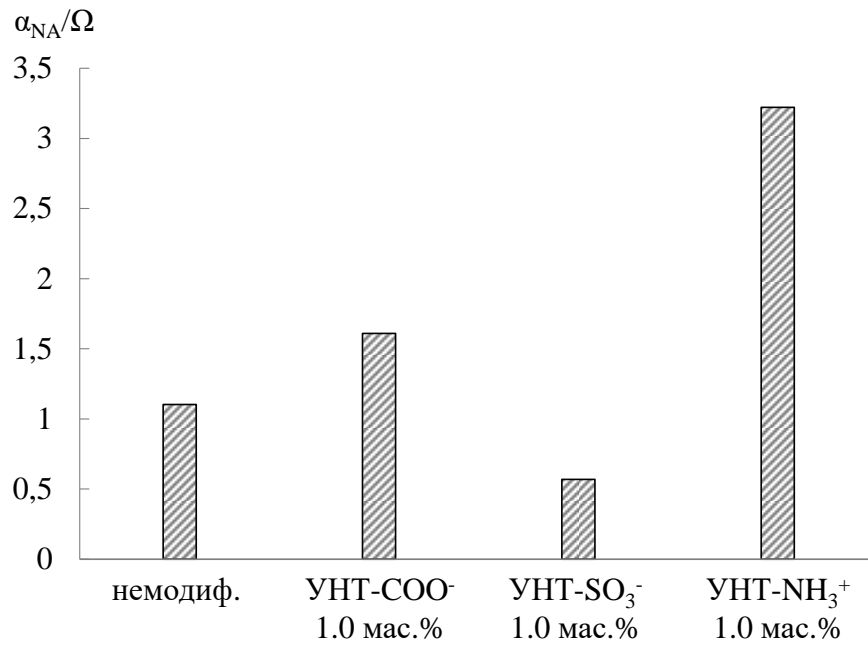
Рисунок 3.13 – Зависимость чувствительности ПД-сенсоров на основе мембран МФ-4СК/УНТ- NH_3^+ к ионам никотиновой кислоты (NA^\pm) и H_3O^+ в водных растворах

Таким образом, можно заключить, что для мембран с повышенной диффузионной проницаемостью наличие дополнительных ионообменных групп и фрагментов с π - π -сопряжением приводит к росту чувствительности ПД-сенсоров к цвиттер-ионам никотиновой кислоты, вследствие повышения концентрации и доступности сорбционных центров. При этом наилучшее соотношение чувствительности ПД-сенсоров к определяемым (27.5-30 мВ/рС) и мешающим (2-5.5 мВ/рС) ионам обеспечивают образцы с более низкой скоростью ионного переноса (мембраны, содержащие 5 мас.% $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-SO}_3^-$, 3 мас.% $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_3^+$ (5 мол.%) и 0.5-1.0 мас. % УНТ- SO_3^-) вследствие снижения размеров внутриводного

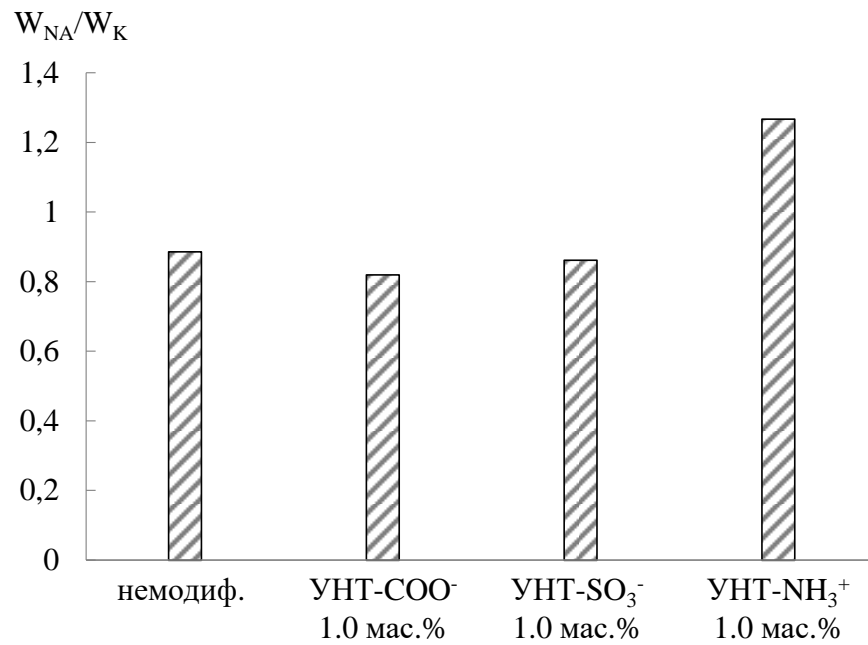
пространства из-за присутствия в них относительно крупных (соизмеримых с размерами пор) функционализированных наночастиц или «сшивающего» действия допанта (за счет формирования солевых мостиков с сульфогруппами мембраны или гидрофобных взаимодействий с матрицей). Для этих же образцов, как правило, достигаются наименьшие значения пределов обнаружения никотиновой кислоты (табл. 3.2). Данные образцы могут быть использованы для определения никотиновой кислоты без коррекции рН объекта анализа, однако его влияние должно быть учтено посредством контроля рН и введения соответствующего слагаемого ($b_i \cdot \text{pH}$) в градуировочные уравнения.

3.4 Сорбционные характеристики мембран МФ-4СК с функционализированными УНТ в растворах никотиновой кислоты

Отмеченные закономерности изменения перекрестной чувствительности ПД-сенсоров согласуются с результатами оценки влагосодержания мембран МФ-4СК/УНТ-Х (где Х: $-\text{COO}^-$, $-\text{SO}_3^-$, $-\text{O-Si}(\text{OCH}_3)_2-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}_3^+$) и концентрации аналита в них, после приведения образцов в исходной K^+ -форме в контакт с 0.1 М раствором никотиновой кислоты в течение 72 ч (рис. 3.14).



а



б

Рисунок 3.14 – Отношение концентрации сорбированного аналита (α_{NA} , ммоль/г) и ИОЕ мембран (Ω , ммоль/г) (а), соотношение влагосодержания мембран (W_{NA} , мас.%), приведенных в равновесие с раствором аналита, и мембран в K^+ -форме (W_K , мас.%) (б)

Концентрация никотиновой кислоты в немодифицированной мембране близка к ее ИОЕ (рис. 3.14, а), что подтверждает переход аналита, присутствующего во внешнем растворе в цвиттер-ионной форме, в катионную форму в фазе мембраны. В мембране, содержащей 1.0 мас.% сульфированных УНТ, концентрация никотиновой кислоты в 1.8 раз ниже, чем ИОЕ данного образца, а ее содержание в мембранах с карбоксилированными и аминированными УНТ превышает ИОЕ в 1.6 и 3 раза, соответственно (рис. 3.14, а). Это обусловлено стерическими ограничениями сорбции цвиттер-ионов аналита из-за невысоких значений проводимости и диффузионной проницаемости и повышенной жесткости матрицы образца МФ-4СК/1.0 мас.% УНТ-SO₃⁻ и, напротив, облегчением необменной сорбции для образцов МФ-4СК/1.0 мас.% УНТ-COO⁻ и МФ-4СК/1.0 мас.% УНТ-NH₃⁺, характеризующихся высокой скоростью неселективного транспорта. При этом существенное превышение концентрации аналита в мембране МФ-4СК/1.0 мас. % УНТ-NH₃⁺ по сравнению с ИОЕ подтверждает значимый вклад в поглощение аналита взаимодействий между карбоксильными группами никотиновой кислоты и аминокислотными фрагментами допанта, а также стеккинг-взаимодействий аналита с поверхностью допанта.

Поступление никотиновой кислоты в поры немодифицированной мембраны, а также образцов, содержащих 1.0 мас.% карбоксилированных и сульфированных УНТ, обеспечивает соизмеримое снижение их влагосодержания по сравнению с исходным в К⁺-форме (рис. 3.14, б), вследствие гидрофобной природы и относительно большого размера аналита. При этом некоторый рост влагосодержания мембран, содержащих аминированные УНТ, приведенных в равновесие с раствором никотиновой кислоты (рис. 3.14, б), может быть вызван дополнительным расширением пор, вследствие высокой концентрации аналита.

3.5 Анализ многокомпонентных модельных растворов

Для оценки возможности совместного определения цвиттер-ионов никотиновой кислоты и ионов Na^+ в широком диапазоне pH были установлены градуировочные характеристики ПД-сенсоров в растворах никотиновой кислоты, значения pH которых варьировали добавлением NaHCO_3 и NaOH . Концентрации исходных компонентов исследуемых растворов составляли от $1.0 \cdot 10^{-4}$ до $1.0 \cdot 10^{-1}$ М. Коэффициенты градуировочных уравнений ПД-сенсоров, разброс экспериментальных значений откликов относительно значений откликов, полученных по градуировочным уравнениям, а также дисперсия воспроизводимости отклика в исследуемых растворах при pH от 3.72 до 7.24 представлены в таблице 3.3.

Чувствительность ПД-сенсоров на основе мембраны МФ-4СК к ионам Na^+ является более низкой (4.47 ± 0.09 мВ/pNa), чем к цвиттер-ионам никотиновой кислоты (26.6 ± 0.2 мВ/pNA) и преимущественно снижается при модификации мембран (табл. 3.3). Некоторое увеличение чувствительности ПД-сенсоров к ионам Na^+ (7.55-10.35 мВ/pNa) при одновременном снижении чувствительности ПД-сенсоров к ионам никотиновой кислоты (21.2-22.0 мВ/pNA) и гидроксония (0.49-0.85 мВ/pH) по сравнению с исходными значениями достигалось лишь при введении в мембрану сульфированных УНТ, снижающих скорость переноса ионов через мембрану. Это является дополнительным подтверждением эффективности взаимодействия никотиновой кислоты, протонированной в фазе мембраны, с сульфогруппами мембраны и сорбционными центрами допантов. Более высокие значения pH (3.72-7.24) и присутствие ионов Na^+ в многокомпонентных растворах приводит к снижению чувствительности ПД-сенсоров к ионам гидроксония по сравнению с таковой в индивидуальных растворах никотиновой кислоты (рис. 3.9-3.13, табл. 3.3). По тем же причинам тенденции изменения перекрестной чувствительности ПД-сенсоров к ионам никотиновой кислоты и гидроксония в

многокомпонентных растворах менее выражены, чем в индивидуальных растворах никотиновой кислоты (рис. 3.9-3.13, табл. 3.3).

Для пар ПД-сенсоров, каждый из которых имел высокую чувствительность хотя бы к одному из аналитов (цвиттер-ионам никотиновой кислоты или Na^+), выполнена оценка коэффициента корреляции между откликами. Использование мембран, отличающихся типом допанта способствовало снижению корреляции между откликами. Наименьшая корреляция откликов ПД-сенсоров наблюдалась при использовании образцов, содержащих 1.0 мас.% УНТ- COO^- и 0.5 мас.% УНТ- SO_3^- , 1.0 мас.% УНТ- COO^- и 1.5 мас.% УНТ- SO_3^- , а также 5 мас.% $\text{SiO}_2-(\text{CH}_2)_3-\text{SO}_3^-$ и 1.5 мас.% УНТ- NH_3^+ . Результаты оценки правильности и воспроизводимости определения ионов никотиновой кислоты и Na^+ в модельных растворах с помощью выбранных пар ПД-сенсоров представлены в таблицах 3.4, 3.5.

Таблица 3.3 – Характеристики градуировочных уравнений ПД-сенсоров в растворах, содержащих цвиттер-ионы никотиновой кислоты (NA^{\pm}) и катионы Na^+ , в диапазоне рН от 3.72 до 7.24 ($1.0 \cdot 10^{-4}$ - $1.0 \cdot 10^{-2}$ М)

| Допант | Градуировочное уравнение | ε , мВ | $S_{\text{восп}}^2$, мВ ² |
|---|---|--------------------|---------------------------------------|
| - | $\Delta\varphi_D = -94.2 - 26.6 \cdot \text{pNA} + 6.00 \cdot \text{pH} - 4.47 \cdot \text{pNa}$ | 0.2-7 | 8 |
| 3 мас.% $\text{ZrO}_2\text{-SO}_3^-$ | $\Delta\varphi_D = -101 - 31.8 \cdot \text{pNA} + 7.87 \cdot \text{pH} - 1.9 \cdot \text{pNa}$ | 0.6-10 | 31 |
| 3 мас.% $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-SO}_3^-$ | $\Delta\varphi_D = -95.0 - 31.7 \cdot \text{pNA} + 7.47 \cdot \text{pH} - 2.23 \cdot \text{pNa}$ | 0.7-12 | 15 |
| 5 мас.% $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-SO}_3^-$ | $\Delta\varphi_D = -99 - 33.5 \cdot \text{pNA} + 7.64 \cdot \text{pH} - 0.4 \cdot \text{pNa}$ | 0.6-10 | 34 |
| 3 мас. % $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_3^+$ (5 мол.%) | $\Delta\varphi_D = -86.6 - 31.93 \cdot \text{pNA} + 7.08 \cdot \text{pH} - 5.62 \cdot \text{pNa}$ | 0.014-14 | 9 |
| 3 мас. % $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_3^+$ (10 мол.%) | $\Delta\varphi_D = -92.8 - 33.8 \cdot \text{pNA} + 7.18 \cdot \text{pH} - 2.26 \cdot \text{pNa}$ | 0.3-13 | 14 |
| 3 мас. % $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_3^+$ (15 мол.%) | $\Delta\varphi_D = -88.1 - 33.21 \cdot \text{pNA} + 7.59 \cdot \text{pH} - 4.33 \cdot \text{pNa}$ | 0.002-15 | 11 |
| 0.5 мас. % УНТ- COO^- | $\Delta\varphi_D = -90.9 - 27.38 \cdot \text{pNA} + 5.62 \cdot \text{pH} - 4.39 \cdot \text{pNa}$ | 0.06-9 | 6 |
| 1.0 мас. % УНТ- COO^- | $\Delta\varphi_D = -91.3 - 26.5 \cdot \text{pNA} + 5.23 \cdot \text{pH} - 4.97 \cdot \text{pNa}$ | 0.6-6 | 7 |
| 1.5 мас. % УНТ- COO^- | $\Delta\varphi_D = -95 - 21.1 \cdot \text{pNA} + 3.2 \cdot \text{pH} - 6.2 \cdot \text{pNa}$ | 0.13-12 | 19 |
| 0.5 мас. % УНТ- SO_3^- | $\Delta\varphi_D = -78.3 - 21.6 \cdot \text{pNA} + 0.85 \cdot \text{pH} - 7.55 \cdot \text{pNa}$ | 0.9-7 | 9 |
| 1.0 мас. % УНТ- SO_3^- | $\Delta\varphi_D = -62 - 21.2 \cdot \text{pNA} - 0.77 \cdot \text{pH} - 10.35 \cdot \text{pNa}$ | 0.3-9 | 11 |
| 1.5 мас. % УНТ- SO_3^- | $\Delta\varphi_D = -66 - 22.0 \cdot \text{pNA} - 0.49 \cdot \text{pH} - 8.46 \cdot \text{pNa}$ | 1.1-7 | 10 |
| 0.5 мас.% УНТ- NH_3^+ | $\Delta\varphi_D = -93.2 - 31.72 \cdot \text{pNA} + 7.19 \cdot \text{pH} - 3.81 \cdot \text{pNa}$ | 0.5-14 | 6 |
| 1.0 мас.% УНТ- NH_3^+ | $\Delta\varphi_D = -97.7 - 31.89 \cdot \text{pNA} + 7.58 \cdot \text{pH} - 3.52 \cdot \text{pNa}$ | 0.8-14 | 6 |
| 1.5 мас.% УНТ- NH_3^+ | $\Delta\varphi_D = -96.9 - 31.36 \cdot \text{pNA} + 7.26 \cdot \text{pH} - 3.72 \cdot \text{pNa}$ | 0.6-14 | 7 |

Таблица 3.4 – Результаты определения цвиттер-ионов никотиновой кислоты (NA^\pm) и катионов Na^+ в модельных растворах с помощью пары ПД-сенсоров на основе мембран МФ-4СК, содержащих 1.0 мас.% УНТ- COO^- и 0.5 мас.% УНТ- SO_3^- ($n = 5$, $p = 0.95$)

| pH | $c_{\text{теор}}, \text{M}$ | | $\bar{c}_{\text{эксп}}, \text{M}$ | | $\delta, \%$ | | $s_r, \%$ | |
|-------------|-----------------------------|---------------------|-----------------------------------|---------------------------------|-----------------|---------------|-----------------|---------------|
| | NA^\pm | Na^+ | NA^\pm | Na^+ | NA^\pm | Na^+ | NA^\pm | Na^+ |
| 4.381±0.015 | $1.0 \cdot 10^{-3}$ | $5.0 \cdot 10^{-4}$ | $(1.00 \pm 0.07) \cdot 10^{-3}$ | $(5.6 \pm 0.5) \cdot 10^{-4}$ | 0.2 | 12 | 5 | 5 |
| 4.039±0.005 | $5.0 \cdot 10^{-3}$ | $5.0 \cdot 10^{-4}$ | $(5.0 \pm 0.4) \cdot 10^{-3}$ | $(5.4 \pm 0.6) \cdot 10^{-4}$ | 0.8 | 8 | 5 | 7 |
| 4.756±0.012 | $5.0 \cdot 10^{-3}$ | $1.0 \cdot 10^{-3}$ | $(5.1 \pm 0.8) \cdot 10^{-3}$ | $(1.0 \pm 0.2) \cdot 10^{-3}$ | 1.5 | 3 | 10 | 13 |
| 3.778±0.014 | $1.0 \cdot 10^{-2}$ | $1.0 \cdot 10^{-4}$ | $(1.05 \pm 0.07) \cdot 10^{-2}$ | $(1.01 \pm 0.15) \cdot 10^{-4}$ | 5 | 1.1 | 4 | 9 |

Таблица 3.5 – Результаты определения цвиттер-ионов никотиновой кислоты (NA^\pm) и катионов Na^+ в модельных растворах с помощью пары ПД-сенсоров на основе мембран МФ-4СК, содержащих 1.0 мас.% УНТ- COO^- и 1.5 мас.% УНТ- SO_3^- ($n = 5$, $p = 0.95$)

| pH | $c_{\text{теор}}, \text{M}$ | | $\bar{c}_{\text{эксп}}, \text{M}$ | | $\delta, \%$ | | $s_r, \%$ | |
|-------------|-----------------------------|---------------------|-----------------------------------|---------------------------------|-----------------|---------------|-----------------|---------------|
| | NA^\pm | Na^+ | NA^\pm | Na^+ | NA^\pm | Na^+ | NA^\pm | Na^+ |
| 4.381±0.015 | $1.0 \cdot 10^{-3}$ | $5.0 \cdot 10^{-4}$ | $(1.03 \pm 0.07) \cdot 10^{-3}$ | $(4.5 \pm 0.3) \cdot 10^{-4}$ | 3 | 9 | 4 | 5 |
| 4.039±0.005 | $5.0 \cdot 10^{-3}$ | $5.0 \cdot 10^{-4}$ | $(5.1 \pm 0.5) \cdot 10^{-3}$ | $(5.1 \pm 0.8) \cdot 10^{-4}$ | 1.9 | 1.7 | 7 | 9 |
| 4.756±0.012 | $5.0 \cdot 10^{-3}$ | $1.0 \cdot 10^{-3}$ | $(5.1 \pm 1.0) \cdot 10^{-3}$ | $(1.0 \pm 0.3) \cdot 10^{-3}$ | 3 | 2 | 13 | 16 |
| 3.778±0.014 | $1.0 \cdot 10^{-2}$ | $1.0 \cdot 10^{-4}$ | $(0.98 \pm 0.07) \cdot 10^{-2}$ | $(1.00 \pm 0.16) \cdot 10^{-4}$ | 1.6 | 5 | 5 | 9 |

Таблица 3.6 – Результаты определения цвиттер-ионов никотиновой кислоты (NA^\pm) и катионов Na^+ в модельных растворах с помощью пары ПД-сенсоров на основе мембран МФ-4СК, содержащих 5 мас % $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-SO}_3^-$ и 1.5 мас.% УНТ- NH_3^+ ($n = 5, p = 0.95$)

| pH | $c_{\text{теор}}, \text{M}$ | | $\bar{c}_{\text{эксн}}, \text{M}$ | | $\delta, \%$ | | $s_r, \%$ | |
|-------------------|-----------------------------|---------------------|-----------------------------------|---------------------------------|-----------------|---------------|-----------------|---------------|
| | NA^\pm | Na^+ | NA^\pm | Na^+ | NA^\pm | Na^+ | NA^\pm | Na^+ |
| 5.83 ± 0.05 | $1.0 \cdot 10^{-4}$ | $1.0 \cdot 10^{-4}$ | $(1.0 \pm 0.4) \cdot 10^{-4}$ | $(0.9 \pm 0.4) \cdot 10^{-4}$ | 1.1 | 7 | 24 | 24 |
| 5.703 ± 0.015 | $1.0 \cdot 10^{-2}$ | $1.0 \cdot 10^{-2}$ | $(1.02 \pm 0.16) \cdot 10^{-2}$ | $(0.98 \pm 0.15) \cdot 10^{-2}$ | 1.6 | 2 | 10 | 10 |
| 4.756 ± 0.012 | $5.0 \cdot 10^{-3}$ | $1.0 \cdot 10^{-3}$ | $(4.9 \pm 1.0) \cdot 10^{-3}$ | $(1.1 \pm 0.3) \cdot 10^{-3}$ | 2 | 8 | 13 | 17 |
| 5.250 ± 0.010 | $1.0 \cdot 10^{-2}$ | $5.0 \cdot 10^{-3}$ | $(1.00 \pm 0.13) \cdot 10^{-2}$ | $(4.8 \pm 0.7) \cdot 10^{-3}$ | 0.4 | 5 | 8 | 9 |

3.6. Анализ фармацевтических препаратов

Для анализа таблетированных форм препаратов никотиновой кислоты, содержащих помимо действующего вещества нерастворимые и/или недиссоциированные в воде компоненты, были использованы ПД-сенсоры на основе мембран, содержащих 5 мас.% $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-SO}_3^-$, 3 мас.% $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_3^+$ (5 мол.%) и 0.5-1.0 мас. % УНТ- SO_3^- , для которых было достигнуто наибольшее снижение влияния мешающих ионов гидроксония на отклик (рис. 3.9, 3.10, 3.12) и низкие пределы обнаружения никотиновой кислоты (табл. 3.2).

Согласно заявленному производителем составу препарата “Никотиновая кислота”, растворы для потенциометрического анализа, полученные растворением одной таблетки в 100 мл в деионизованной воды, содержали $0.41 \cdot 10^{-2}$ М никотиновой кислоты, а для спектрофотометрического – $1.6 \cdot 10^{-4}$ М (одна таблетка на 2500 мл раствора в 0.1 М НСl). В таблице 3.7 представлены результаты определения ионов никотиновой кислоты в исследуемых растворах (c , М) и рассчитанные значения ее содержания в одной таблетке препарата (c , мг) обоими методами, а также результаты оценки правильности определения. Относительное стандартное отклонение определения никотиновой кислоты с помощью ПД-сенсоров на основе мембран МФ-4СК, содержащих 5 мас.% $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-SO}_3^-$, 3 мас.% $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_3^+$ (5 мол.%), 0.5 мас.% УНТ- SO_3^- и 1.0 мас.% УНТ- SO_3^- , составило 7, 17, 5 и 5%, соответственно, а относительная погрешность определения относительно состава, заявленного производителем – 6, 0.8, 0.8 и 1.3%, соответственно (табл. 3.7). При этом погрешность определения никотиновой кислоты с помощью ПД-сенсоров на основе данных образцов относительно концентрации, найденной спектрофотометрически, составила 3, 0.6, 3 и 1.3% (табл. 3.7).

Таблица 3.7 – Результаты определения цвиттер-ионов никотиновой кислоты (NA^\pm) и катионов Na^+ в препарате “Никотиновая кислота” (таблетки) с помощью ПД-сенсоров на основе мембран МФ-4СК, содержащих 5 мас.% $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-SO}_3^-$, 3 мас.% $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_3^+$ (5 мол.%), 0.5 мас.% УНТ- SO_3^- и 1.0 мас.% УНТ- SO_3^- (n = 5, p = 0.95)

| Характеристика | Спектро- фотометрия | 5 мас.% $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-SO}_3^-$ | 3 мас.% $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_3^+$ (5 мол.%) | 0.5 мас.% УНТ- SO_3^- | 1.0 мас.% УНТ- SO_3^- |
|---|-----------------------------------|--|---|-----------------------------------|-----------------------------------|
| $c(\text{NA}^\pm)$, М (раствор препарата) | $(1.667 \pm 0.005) \cdot 10^{-4}$ | $(0.43 \pm 0.04) \cdot 10^{-2}$ | $(0.41 \pm 0.09) \cdot 10^{-2}$ | $(0.40 \pm 0.02) \cdot 10^{-2}$ | $(0.41 \pm 0.02) \cdot 10^{-2}$ |
| рН (раствор препарата) | | 3.832 ± 0.004 | 3.832 ± 0.004 | 3.801 ± 0.009 | 3.801 ± 0.009 |
| $c(\text{NA}^\pm)$, мг (препарат, 1 таблетка) | 51.29 ± 0.16 | 53 ± 4 | 50 ± 11 | 50 ± 2 | 51 ± 2 |
| $s_r(\text{NA}^\pm)$, % | 0.5 | 7 | 17 | 5 | 5 |
| Относит. погр., % (производитель) | 3 | 6 | 0.8 | 0.8 | 1.3 |
| Относит. погр., % (спектрофотометрия) | - | 3 | 0.6 | 3 | 1.3 |

Для анализа растворов для инъекций никотиновой кислоты получены градуировочные уравнения ПД-сенсоров в растворах, содержащих никотиновую кислоту и NaHCO_3 в диапазоне концентраций от $1.0 \cdot 10^{-4}$ до $1.0 \cdot 10^{-2}$ М при рН 3.75-5.83 (табл. 3.8). Выбор более узкого диапазона рН нежели рассмотренного ранее при апробации ПД-сенсоров в модельных растворах обеспечил повышение чувствительности к ионам Na^+ и ее снижение к ионам гидроксония (табл. 3.8). Наименьшая корреляция также наблюдалась между откликом ПД-сенсора на основе мембраны с 1.0 мас.% УНТ- COO^- и откликами ПД-сенсоров на основе мембран с 0.5 и 1.5 мас.% УНТ- SO_3^- , а также между откликами ПД-сенсоров на основе мембран, содержащих 5 мас.% $\text{SiO}_2-(\text{CH}_2)_3-\text{SO}_3^-$ и 1.5 мас.% УНТ- NH_3^+ .

В таблице 3.9 представлены значения концентрации действующего и вспомогательного веществ препарата “Никотиновая кислота БУФУС” (раствор для инъекций), найденные с помощью указанных массивов ПД-сенсоров, а также концентрация никотиновой кислоты, установленная спектрофотометрически. При разбавлении препарата “Никотиновая кислота БУФУС” в 50 и 1000 раз для потенциметрического и спектрофотометрического анализа, соответственно, теоретическая концентрация никотиновой кислоты в растворах составляла $0.16 \cdot 10^{-2}$ М (рН 5.66 ± 0.02) и $0.81 \cdot 10^{-4}$ М. Относительное стандартное отклонение определения ионов никотиновой кислоты с помощью данных массивов ПД-сенсоров составило 1.1 и 0.9%, а ионов Na^+ – 1.2 и 1.0%. Для выбранных пар мембран относительная погрешность потенциметрического определения действующего вещества составила 5 и 3% относительно рецептурных данных (табл. 3.9). Тогда как относительно результатов определения по стандартной методике она составила 13 и 11%, соответственно (табл. 3.9).

Таблица 3.8 – Характеристики градуировочных уравнений ПД-сенсоров в растворах, содержащих никотиновую кислоту и NaHCO_3 ($1.0 \cdot 10^{-4}$ - $1.0 \cdot 10^{-2}$ М, рН 3.75-5.83)

| Допант | Градуировочное уравнение | ε , мВ | $s^2_{\text{восп}}$, мВ ² |
|---|--|--------------------|---------------------------------------|
| - | $\Delta\varphi_D = -47.7 - 20.74 \cdot pNA - 0.29 \cdot pH - 13.88 \cdot pNa$ | 0.02-5 | 6 |
| 3 мас.% $\text{ZrO}_2\text{-SO}_3^-$ | $\Delta\varphi_D = -144 - 39.7 \cdot pNA + 15.6 \cdot pH + 5.1 \cdot pNa$ | 0.3-6 | 29 |
| 3 мас.% $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-SO}_3^-$ | $\Delta\varphi_D = -133 - 40.0 \cdot pNA + 14.7 \cdot pH + 4.5 \cdot pNa$ | 0.5-11 | 22 |
| 5 мас.% $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-SO}_3^-$ | $\Delta\varphi_D = -176 - 49 \cdot pNA + 20.7 \cdot pH + 14.8 \cdot pNa$ | 1.1-7 | 58 |
| 3 мас. % $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_3^+$ (5 мол.%) | $\Delta\varphi_D = -84 - 29.5 \cdot pNA + 7.09 \cdot pH - 7.1 \cdot pNa$ | 1.1-8 | 13 |
| 3 мас. % $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_3^+$ (10 мол.%) | $\Delta\varphi_D = -93 - 29.8 \cdot pNA + 7.56 \cdot pH - 4.80 \cdot pNa$ | 1.0-7 | 6 |
| 3 мас. % $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_3^+$ (15 мол.%) | $\Delta\varphi_D = -100.8 - 31.66 \cdot pNA + 9.43 \cdot pH - 3.47 \cdot pNa$ | 1.5-7 | 3 |
| 0.5 мас. % УНТ- COO^- | $\Delta\varphi_D = -46.6 - 20.40 \cdot pNA - 0.59 \cdot pH - 14.01 \cdot pNa$ | 0.05-6 | 5 |
| 1.0 мас. % УНТ- COO^- | $\Delta\varphi_D = -65.5 - 23.07 \cdot pNA + 2.3 \cdot pH - 11.41 \cdot pNa$ | 0.15-6 | 4 |
| 1.5 мас. % УНТ- COO^- | $\Delta\varphi_D = -61.9 - 22.36 \cdot pNA + 1.78 \cdot pH - 12.73 \cdot pNa$ | 0.7-7 | 5 |
| 0.5 мас. % УНТ- SO_3^- | $\Delta\varphi_D = -57.2 - 21.71 \cdot pNA + 0.81 \cdot pH - 12.66 \cdot pNa$ | 0.3-6 | 3 |
| 1.0 мас. % УНТ- SO_3^- | $\Delta\varphi_D = -55.2 - 22.67 \cdot pNA + 0.77 \cdot pH - 12.37 \cdot pNa$ | 0.5-7 | 4 |
| 1.5 мас. % УНТ- SO_3^- | $\Delta\varphi_D = -57.12 - 21.35 \cdot pNA + 0.48 \cdot pH - 12.63 \cdot pNa$ | 0.3-6 | 4 |
| 0.5 мас.% УНТ- NH_3^+ | $\Delta\varphi_D = -69 - 22.8 \cdot pNA + 2.23 \cdot pH - 10.2 \cdot pNa$ | 0.7-6 | 9 |
| 1.0 мас.% УНТ- NH_3^+ | $\Delta\varphi_D = -72 - 23.6 \cdot pNA + 2.73 \cdot pH - 9.7 \cdot pNa$ | 0.5-6 | 9 |
| 1.5 мас.% УНТ- NH_3^+ | $\Delta\varphi_D = -70 - 22.7 \cdot pNA + 2.14 \cdot pH - 10.4 \cdot pNa$ | 0.5-6 | 8 |

Таблица 3.9 – Результаты определения цвиттер-ионов никотиновой кислоты (NA^\pm) и катионов Na^+ в препарате “Никотиновая кислота БУФУС” (раствор для инъекций) ($n = 5$, $p = 0.95$)

| Характеристика | Спектро- фотометрия | Массив ПД-сенсоров на основе мембран МФ-4СК | | |
|---|-----------------------------------|---|---|---|
| | | 5 мас.% $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-SO}_3^-$ 1.5 мас.% УНТ- NH_3^+ | 1.0 мас.% УНТ- COO^- 0.5 мас.% УНТ- SO_3^- | 1.0 мас.% УНТ- COO^- , 1.5 мас.% УНТ- SO_3^- |
| $c(\text{NA}^\pm)$, М (раствор препарата) | $(0.887 \pm 0.006) \cdot 10^{-4}$ | $(0.150 \pm 0.018) \cdot 10^{-2}$ | $(0.1548 \pm 0.0017) \cdot 10^{-2}$ | $(0.1583 \pm 0.0011) \cdot 10^{-2}$ |
| $c(\text{Na}^+)$, М (раствор препарата) | - | $(0.165 \pm 0.016) \cdot 10^{-2}$ | $(0.1760 \pm 0.0017) \cdot 10^{-2}$ | $(0.1697 \pm 0.0014) \cdot 10^{-2}$ |
| $c(\text{NA}^\pm)$, мг/мл (препарат) | 10.92 ± 0.07 | 9.22 ± 0.08 | 9.531 ± 0.008 | 9.742 ± 0.006 |
| $c(\text{NaHCO}_3)$, мг/мл (препарат) | - | 6.94 ± 0.05 | 7.392 ± 0.006 | 7.126 ± 0.005 |
| $s_r(\text{NA}^\pm)$, % | 0.8 | 11 | 1.1 | 0.9 |
| $s_r(\text{Na}^+)$, % | - | 12 | 1.2 | 1.0 |
| Относит. погр., % (производитель) | 9 | 7 | 5 | 3 |
| Относит. погр., % (спектрофотометрия) | - | 8 | 13 | 11 |

Таким образом, достигнутые показатели правильности и воспроизводимости никотиновой кислоты в фармацевтических препаратах с помощью ПД-сенсоров на основе мембран МФ-4СК с функционализированными допантами находятся в тех же диапазонах, что и для известных вольтамперометрических сенсоров [207, 209, 210, 212] (табл. 1.1). Сравнение характеристик ПД-сенсоров с описанным в [213] потенциометрическим сенсором осложнено тем, что для него не представлены оценки правильности и воспроизводимости определения никотиновой кислоты. Рабочий диапазон рН для большинства описанных сенсоров существенно отличается от рН растворов препаратов никотиновой кислоты, поэтому необходима корректировка рН объекта анализа. Тогда как градуировка ПД-сенсоров учитывает влияние на отклик ионов гидроксония и позволяет определять катионы Na^+ . Кроме того, предложенный способ не требует специальной подготовки материалов сенсоров к анализу и их градуировочные характеристики не претерпевают значимых изменений в течение длительного периода.

По сравнению с методиками, рекомендованными в фармакопейных статьях для анализа фармацевтических препаратов никотиновой кислоты, предложенные сенсоры имеют малое время анализа, позволяют выполнять совместное определение действующего и вспомогательного веществ без дополнительных реагентов и при невысоком разбавлении препарата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследованы характеристики перекрестно чувствительных ПД-сенсоров на основе перфторированных сульфокатионообменных мембран МФ-4СК, содержащих поверхностно модифицированные наночастицы допантов, в растворах никотиновой кислоты и ее препаратов. В качестве допантов изучены диоксиды циркония и кремния, функционализированные сульфо- и аминокислотными фрагментами, а также УНТ с карбокси-, сульфо- и аминогруппами на поверхности. Варьирование концентрации и природы допантов, а также условий отливки гибридных мембран позволило установить условия, обеспечивающие увеличение чувствительности и точности определения действующих и вспомогательных компонентов препаратов никотиновой кислоты с помощью ПД-сенсоров и их массивов, а также снижение пределов обнаружения никотиновой кислоты.

На основании результатов работы сделаны следующие основные выводы.

1. ПД-сенсоры на основе мембран МФ-4СК, содержащих поверхностно модифицированные наночастицы оксидов и УНТ, демонстрируют высокую воспроизводимость и стабильность отклика в растворах никотиновой кислоты, в том числе устойчивость к фаулингу, установленные на основе результатов статистического анализа при дублировании эксперимента, хронопотенциометрических исследованиях в течение одного часа и повторной оценке градуировочных характеристик после одного года работы с образцами мембран. Наименьшие значения предела обнаружения никотиновой кислоты ($1.0 \cdot 10^{-8}$ М) с помощью ПД-сенсоров достигались для образцов, содержащих 5 мас.% оксида кремния, модифицированного сульфопропиловыми группами, и 3 мас.% оксида кремния, модифицированного 5 мол.% аминопропиловыми группами, обеспечивающих наименьшую чувствительность к мешающим ионам гидроксония.

2. Установлено, что увеличение числа сульфогрупп и некоторое снижение объема внутрипорового раствора при введении небольших концентраций сульфированных оксидов в мембрану МФ-4СК приводит к возрастанию чувствительности ПД-сенсоров к цвиттер-ионам никотиновой кислоты по

сравнению с таковой для немодифицированного образца. Для образцов, содержащих 10-15 мол.% 3-аминопропиловых групп на поверхности оксида кремния, наблюдается наибольшая чувствительность ПД-сенсоров к цвиттер-ионам никотиновой кислоты (42.4 ± 1.2 мВ/pNA) из-за присутствия одновременно катионо- и анионообменных центров, а также роста диффузионной проницаемости и снижения влагосодержания образцов, обеспечивающих рост концентрации необменно сорбированного аналита. Существенное снижение (в 1.5-2 раза) чувствительности ПД-сенсоров к мешающим ионам гидроксония достигается для мембран с пониженной диффузионной проницаемостью, поскольку присутствие в порах ограниченного объема катионов органического аналита, способных к электростатическому взаимодействию и образованию водородных связей с фиксированными группами мембраны и допанта, исключает часть протонов из ионного обмена.

3. Использование мембран с более развитой структурой пор и каналов и облегченным неселективным переносом, обусловленных УЗ обработкой раствора полимера и функционализированных УНТ при их отливке, обеспечивает высокую чувствительность ПД-сенсоров к цвиттер-ионам никотиновой кислоты (от 31.1 ± 0.9 до 36.2 ± 1.2 мВ/pNA). Повышение концентрации карбоксилированных и аминированных УНТ в мембране способствует возрастанию чувствительности ПД-сенсоров к аналиту, не смотря на снижение ИОЕ, что может быть вызвано его взаимодействием, не только с ионообменными группами мембраны и допанта, но и с поверхностью УНТ. Наименьшее влияние ионов гидроксония на отклик ПД-сенсоров (от 2.1 ± 0.6 до 5.4 ± 0.4 мВ/pH) достигается при использовании мембран МФ-4СК, содержащих 0.5-1.0 мас.% сульфированных УНТ, не смотря на более высокую ионную проводимость и диффузионную проницаемость данных образцов в K^+ -форме по сравнению с немодифицированным образцом в K^+ -форме. Это обусловлено повышением жесткости матрицы мембран вследствие присутствия в ней наночастиц УНТ, препятствующем расширению пор в присутствии ионов органического аналита и ограничивающем доступ протонов к фиксированным группам.

4. Разработаны перекрестно чувствительные ПД-сенсоры и мультисенсорные системы на основе мембран МФ-4СК, содержащих функционализированные наночастицы оксидов и УНТ, для экспресс-анализа фармацевтических препаратов никотиновой кислоты без подготовки проб (за исключением небольшого разбавления препарата) с возможностью длительной работы без повторной градуировки. – ПД-сенсоры на основе мембран МФ-4СК, содержащих 5 мас.% оксида кремния, модифицированного сульфопропиловыми группами, 3 мас.% оксида кремния, модифицированного 5 мол.% аминпропиловых групп, а также 0.5 мас.% и 1.0 мас.% сульфированных УНТ, апробированы при анализе препаратов в форме таблеток с погрешностью 6, 0.8, 0.8 и 1.3%, установленной относительно рецептурных данных (относительное стандартное отклонение 7, 17, 5 и 5%, соответственно). Массивы ПД-сенсоров на основе пар мембран МФ-4СК, содержащих 1.0 мас.% карбоксилированных УНТ и 0.5 мас.% сульфированных УНТ, а также 1.0 мас.% карбоксилированных УНТ и 1.5 мас.% сульфированных УНТ, использованы для определения цвиттер-ионов никотиновой кислоты и натрия в инъекциях. Для выбранных пар мембран относительная погрешность определения действующего вещества составила 5 и 3% относительно заявленной производителем концентрации (относительное стандартное отклонение 1.1 и 0.9%, соответственно).

Перспективы дальнейшей разработки темы связаны с комплексным изучением влияния условий формирования гибридных материалов на основе перфторированных сульфокатионообменных полимеров (таких как, природа диспергирующей жидкости, состав полимера, условия физико-химической обработки) на характеристики потенциометрических перекрестно чувствительных сенсоров.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Проблемы аналитической химии. Т.14: Химические сенсоры [Текст] / под ред. Ю.Г. Власова. – М.: Наука, 2011. – 399 с. – ISBN 978-5-02-037511-6.
2. Bakker E. Potentiometry at trace levels [Text] / E. Bakker, E. Pretsch // TrAC Trends in Analytical Chemistry. – 2001. – V. 20, № 1. – P. 11-19.
3. Михельсон К.Н. Химические сенсоры на основе ионофоров: достижения и перспективы [Текст] / К.Н. Михельсон, М.А. Пешкова // Успехи химии. – 2015. – Т. 84, № 6. – С. 555-578.
4. Yin T. Applications of nanomaterials in potentiometric sensors [Text] / T. Yin, W. Qin // TrAC Trends in Analytical Chemistry. – 2013. – V. 51. – P. 79-86.
5. Lisak G. Reliable environmental trace heavy metal analysis with potentiometric ion sensors-reality or a distant dream [Text] / G. Lisak // Environmental Pollution. – 2021. – V. 289. – Article 117882.
6. Isildak Ö. Application of potentiometric sensors in real samples [Text] / Ö. Isildak, O. Özbek // Critical Reviews in Analytical Chemistry. – 2021. – V. 51, № 3. – P. 218-231.
7. Özbek O. The use of porphyrins in potentiometric sensors as ionophores [Text] / O. Özbek, Ö. Isildak, C. Berkel // Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry. – 2020. – V. 98, № 1. – P. 1-9.
8. Wang J. Molecularly imprinted polymer-based potentiometric sensors [Text] / J. Wang, R. Liang, W. Qin // TrAC Trends in Analytical Chemistry. – 2020. – V. 130. – Article 115980.
9. Аналитическая химия. Методы идентификации и определения веществ: учебник для вузов [Текст] / М.И. Булатов, А.А. Ганеев, А.И. Дробышев [и др.]; под редакцией Л.Н. Москвина. – 2-е изд., стер. – Санкт-Петербург: Лань, 2020. – 584 с. – ISBN 978-5-8114-5931-5.
10. All-solid-state reference electrodes based on colloid-imprinted mesoporous carbon and their application in disposable paper-based potentiometric sensing devices

[Text] / J. Hu, K.T. Ho, X.U. Zou [et al.] // Analytical chemistry. – 2015. – V. 87, № 5. – P. 2981-2987.

11. Kim T.Y. A solid-state thin-film Ag/AgCl reference electrode coated with graphene oxide and its use in a pH sensor [Text] / T.Y. Kim, S.A. Hong, S. Yang // Sensors. – 2015. – V. 15, № 3. – P. 6469-6482.

12. Lewenstam A. All-solid-state reference electrode with heterogeneous membrane [Text] / A. Lewenstam, T. Blaz, J. Migdalski // Analytical chemistry. – 2017. – V. 89, № 2. – P. 1068-1072.

13. Brainina K.Z. Silver chloride/ferricyanide-based quasi-reference electrode for potentiometric sensing applications [Text] / K.Z. Brainina, A.V. Tarasov, M.B. Vidrevich // Chemosensors. – 2020. – V. 8, № 1. – Article 15.

14. Белюстин А.А. К 100-летию стеклянного электрода. Вклад школы Ленинградского – Санкт-Петербургского университета / А.А. Белюстин // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2008. – Сер. 4., № 1. – С. 122-142.

15. Егоров В.В. Ионоселективные жидкостные электроды: проблемы описания и экспериментального определения селективности [Текст] / В.В. Егоров // Российский химический журнал. – 2008. – Т. 52, № 2. – С. 37-51.

16. Potentiometric sensors with chalcogenide glasses as sensitive membranes: A short review [Text] / T.V. Moreno, L.C. Malacarne, M.L. Baesso [et al.] // Journal of Non-Crystalline Solids. – 2018. – V. 495. – P. 8-18.

17. Design and applications of potentiometric sensors based on proton-conducting ceramic materials. A brief review [Text] / A. Volkov, E. Gorbova, A. Vylkov [et al.] // Sensors and Actuators B: Chemical. – 2017. – V. 244. – P. 1004-1015.

18. New membrane material for thallium (I)-selective sensors based on arsenic sulfide glasses [Text] / Y. Ermolenko, D. Kalyagin, I. Alekseev [et al.] // Sensors and Actuators B: Chemical. – 2015. – V. 207. – P. 940-944.

19. Udkhao S. ZnS-Intercalated Montmorillonite: A Low Cost Potentiometric Sensor [Text] / S. Udkhao, A. Wongchaisuwat, L. Meesuk // Advanced Materials Research. – Trans Tech Publications Ltd, 2013. – V. 787. – P. 291-295.

20. Development of a New Potentiometric Sensor based on home made Iodide ISE Enriched with ZnO Nanoparticles and its Application for Determination of Penicillamine [Text] / A. Prkic, T. Vukusic, J. Giljanovic [et al.] // International Journal of Electrochemical Science. – 2018. – V. 13. – P. 10894-10903.
21. New sensor based on AgCl containing Iron Oxide or Zinc Oxide Nanoparticles for Chloride Determination [Text] / A. Prkic, T. Vukusic, I. Mitar [et al.] // International Journal of Electrochemical Science. – 2019. – V. 14. – P. 861-874.
22. Ion selective potentiometric sensor based on single crystalline KTiOPO₄ for determination of K⁺-ions [Text] / A.V. Kopytin, K.E. German, K.Y. Zhizhin [et al.] // Procedia Engineering. – 2016. – V. 168. – P. 440-443.
23. A potentiometric sensor based on SmMn₂O₅ sensing electrode for methane detection [Text] / B. Yang, J. Xu, C. Wang, J. Xiao // Materials Chemistry and Physics. – 2020. – V. 245. – Article 122679.
24. Recommendations for measurement of and conventions for reporting sodium and potassium by ion-selective electrodes in undiluted serum, plasma or whole blood [Text] / R.W. Burnett, A.K. Covington, N. Fogh-Andersen [et al.] // Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. – 2000. – V. 38, № 10. – P. 1065-1071.
25. Определение гомологов анионных поверхностно-активных веществ в технических препаратах с использованием мультисенсорной системы и ВЭЖХ [Текст] / Н.М. Макарова, Е.Г. Кулапина, А.А. Колотвин, Е.С. Погорелова // Журнал аналитической химии. – 2017. – Т. 72, № 1. – С. 69-77.
26. The novel anionic surfactant selective sensors based on newly synthesized quaternary ammonium salts as ionophores [Text] / M. Samardžić, M. Budetić, A. Széchenyi [et al.] // Sensors and Actuators B: Chemical. – 2021. – V. 343. – Article 130103.
27. Stepwise injection potentiometric determination of caffeine in saliva using single-drop microextraction combined with solvent exchange [Text] / I. Timofeeva, K. Medinskaia, L. Nikolaeva [et al.] // Talanta. – 2016. – V. 150. – P. 655-660.

28. QSPR modeling of potentiometric sensitivity towards heavy metal ions for polymeric membrane sensors [Text] / V. Soloviev, A. Varnek, V. Babain [et al.] // *Sensors and Actuators B: Chemical*. – 2019. – V. 301. – Article 126941.
29. QSPR Modeling of Potentiometric Mg^{2+}/Ca^{2+} Selectivity for PVC plasticized Sensor Membranes [Text] / E. Martynko, V. Solov'ev, A. Varnek [et al.] // *Electroanalysis*. – 2020. – V. 32, № 4. – P. 792-798.
30. Печенкина И.А. Материалы мембран ионоселективных электродов на основе ионофоров: проблемы и достижения (обзор) [Текст] / И.А. Печенкина, К.Н. Михельсон // *Электрохимия*. – 2015. – Т. 51, № 2. – С. 115-126.
31. Obtaining nernstian response of a Ca^{2+} -selective electrode in a broad concentration range by tuned galvanostatic polarization [Text] / M.A. Peshkova, T. Sokalski, K.N. Mikhelson, A. Lewenstam // *Analytical Chemistry*. – 2008. – V. 80, № 23. – P. 9181-9187.
32. Approaches to improving the lower detection limit of polymeric membrane ion-selective electrodes [Text] / Z. Szigeti, T. Vigassy, E. Bakker, E. Pretsch // *Electroanalysis: An International Journal Devoted to Fundamental and Practical Aspects of Electroanalysis*. – 2006. – V. 18, № 13-14. – P. 1254-1265.
33. Solid-contact potentiometric sensors and multisensors based on polyaniline and thiocalixarene receptors for the analysis of some beverages and alcoholic drinks [Text] / M. Sorvin, S. Belyakova, I. Stoikov [et al.] // *Frontiers in chemistry*. – 2018. – V. 6. – P. 134.
34. Electronic tongue for brand uniformity control: A case study of apulian red wines recognition and defects evaluation [Text] / L. Lvova, I. Yaroshenko, D. Kirsanov [et al.] // *Sensors*. – 2018. – V. 18, № 8. – Article 2584.
35. van de Velde L. Solid contact potassium selective electrodes for biomedical applications – a review [Text] / L. van de Velde, E. d'Angremont, W. Olthuis // *Talanta*. – 2016. – V. 160. – P. 56-65.
36. Bobacka J. Potentiometric ion sensors [Text] / J. Bobacka, A. Ivaska, A. Lewenstam // *Chemical reviews*. – 2008. – V. 108, № 2. – P. 329-351.

37. Электрохимическое поведение электродов, содержащих одностенные углеродные нанотрубки [Текст] / А.Г. Кривенко, В.И. Матюшенко, Е.В. Стенина [и др.] // Электрохимия. – 2003. – Т. 39, № 10. – С. 1273-1273.
38. Najafi M. Novel surfactant selective electrochemical sensors based on single walled carbon nanotubes [Text] / M. Najafi, L. Maleki, A.A. Rafati // Journal of Molecular Liquids. – 2011. – V. 159, № 3. – P. 226-229.
39. Liang R. A simple approach for fabricating solid-contact ion-selective electrodes using nanomaterials as transducers [Text] / R. Liang, T. Yin, W. Qin // Analytica Chimica Acta. – 2015. – V. 853. – P. 291-296.
40. Ion-selective electrodes using multi-walled carbon nanotubes as ion-to-electron transducers for the detection of perchlorate [Text] / E.J. Parra, G.A. Crespo, J. Riu [et al.] // Analyst. – 2009. – V. 134, № 9. – P. 1905-1910.
41. Wardak C. Solid contact cadmium ion-selective electrode based on ionic liquid and carbon nanotubes [Text] / C. Wardak // Sensors and Actuators B: Chemical. – 2015. – V. 209. – P. 131-137.
42. Determination of copper (II) ion in food using an ionic liquids-carbon nanotubes-based ion-selective electrode [Text] / Y. Fan, C. Xu, R. Wang [et al.] // Journal of Food Composition and Analysis. – 2017. – V. 62. – P. 63-68.
43. A general approach to one-step fabrication of single-piece nanocomposite membrane based Pb^{2+} -selective electrodes [Text] / Y. Liu, Y. Liu, Y. Gao, P. Wang // Sensors and Actuators B: Chemical. – 2019. – V. 281. – P. 705-712.
44. All-solid-state potassium-selective electrode using graphene as the solid contact [Text] / F. Li, J. Ye, M. Zhou [et al.] // Analyst. – 2012. – V. 137, № 3. – P. 618-623.
45. Pięk M. All-solid-state nitrate selective electrode with graphene/tetrathiafulvalene nanocomposite as high redox and double layer capacitance solid contact [Text] / M. Pięk, R. Piech, B. Paczosa-Bator // Electrochimica Acta. – 2016. – V. 210. – P. 407-414.

46. All-solid-state nitrate-selective electrode and its application in drinking water [Text] / W. Tang, J. Ping, K. Fan [et al.] // *Electrochimica acta*. – 2012. – V. 81. – P. 186-190.
47. Development of an all-solid-state potassium ion-selective electrode using graphene as the solid-contact transducer [Text] / J. Ping, Y. Wang, J. Wu, Y. Ying // *Electrochemistry Communications*. – 2011. – V. 13, № 12. – P. 1529-1532.
48. Application of electrochemically reduced graphene oxide on screen-printed ion-selective electrode [Text] / J. Ping, Y. Wang, Y. Ying, J. Wu // *Analytical Chemistry*. – 2012. – V. 84, № 7. – P. 3473-3479.
49. Fouskaki M. Fullerene-based electrochemical buffer layer for ion-selective electrodes [Text] / M. Fouskaki, N. Chaniotakis // *Analyst*. – 2008. – V. 133, № 8. – P. 1072-1075.
50. Ion-selective electrodes with colloid-imprinted mesoporous carbon as solid contact [Text] / J. Hu, X.U. Zou, A. Stein, P. Bühlmann // *Analytical chemistry*. – 2014. – V. 86, № 14. – P. 7111-7118.
51. Paczosa-Bator B. All-solid-state selective electrodes using carbon black [Text] / B. Paczosa-Bator // *Talanta*. – 2012. – V. 93. – P. 424-427.
52. Subnanomolar detection limit application of ion-selective electrodes with three-dimensionally ordered macroporous (3DOM) carbon solid contacts [Text] / C.Z. Lai, M.M. Joyer, M.A. Fierke [et al.] // *Journal of Solid State Electrochemistry*. – 2009. – V. 13, № 1. – P. 123-128.
53. Lowering the resistivity of polyacrylate ion-selective membranes by platinum nanoparticles addition [Text] / E. Jaworska, A. Kisiel, K. Maksymiuk, A. Michalska // *Analytical chemistry*. – 2011. – V. 83, № 1. – P. 438-445.
54. Gold nanoparticles solid contact for ion-selective electrodes of highly stable potential readings [Text] / E. Jaworska, M. Wójcik, A. Kisiel [et al.] // *Talanta*. – 2011. – V. 85, № 4. – P. 1986-1989.
55. Yin T. A solid-contact Pb^{2+} -selective polymeric membrane electrode with Nafion-doped poly (pyrrole) as ion-to-electron transducer [Text] / T. Yin, D. Pan, W. Qin // *Journal of Solid State Electrochemistry*. – 2012. – V. 16, № 2. – P. 499-504.

56. He N. Electropolymerized hydrophobic polyazulene as solid-contacts in potassium-selective electrodes [Text] / N. He, R.E. Gyurcsányi, T. Lindfors // *Analyst*. – 2016. – V. 141, № 10. – P. 2990-2997.
57. A solid-contact Pb^{2+} -selective electrode based on electrospun polyaniline microfibers film as ion-to-electron transducer [Text] / Liu C., Jiang X., Zhao Y. [et al.] // *Electrochimica Acta*. – 2017. – V. 231. – P. 53-60.
58. Selective and sensitive lead (II) solid-contact potentiometric sensor based on naphthalene-sulfonamide derivative [Text] / A. Kamal, R. Tejpal, V. Bhalla [et al.] // *International journal of environmental science and technology*. – 2015. – V. 12, № 8. – P. 2567-2578.
59. Boeva Z.A. Few-layer graphene and polyaniline composite as ion-to-electron transducer in silicone rubber solid-contact ion-selective electrodes [Text] / Z.A. Boeva, T. Lindfors // *Sensors and Actuators B: Chemical*. – 2016. – V. 224. – P. 624-631.
60. Parrilla M. Enhanced potentiometric detection of hydrogen peroxide using a platinum electrode coated with nafion [Text] / M. Parrilla, R. Cánovas, F.J. Andrade // *Electroanalysis*. – 2017. – V. 29, № 1. – P. 223-230.
61. Sensitivity of potentiometric sensors based on Nafion®-type membranes and effect of the membranes mechanical, thermal, and hydrothermal treatments on the on their properties [Text] / E. Safronova, D. Safronov, A. Lysova [et al.] // *Sensors and Actuators B: Chemical*. – 2017. – V. 240. – P. 1016-1023.
62. Potentiometric sensors arrays based on perfluorinated membranes and silica nanoparticles with surface modified by proton-acceptor groups, for the determination of aspartic and glutamic amino acids anions and potassium cations [Text] / E. Safronova, A. Parshina, T. Kolganova [et al.] // *Journal of Electroanalytical Chemistry*. – 2018. – V. 816. – P. 21-29.
63. Perfluorosulfonic acid membranes thermally treated and modified by dopants with proton-acceptor properties for asparaginate and potassium ions determination in pharmaceuticals [Text] / A. Parshina, T. Kolganova, E. Safronova [et al.] // *Membranes*. – 2019. – V. 9, № 11. – Article 142.

64. Сорбция прокаина и бупивакаина из водных растворов мембранами Nafion, модифицированными PEDOT [Текст] / Т.С. Титова, Т.С. Колганова, А.В. Паршина, О.В. Бобрешова // Сорбционные и хроматографические процессы. – 2020. – Т. 20, № 4. – С. 477-484.

65. Potentiometric multisensory system based on perfluorosulfonic acid membranes and carbon nanotubes for sulfacetamide determination in pharmaceuticals [Text] / Safronova E., Parshina A., Kolganova T. [et al.] // Journal of Electroanalytical Chemistry. – 2020. – V. 873. – Article 114435.

66. Мультисенсорные системы на основе мембран Nafion, модифицированных PEDOT, для определения сульфацетамида в водных растворах и фармацевтических препаратах [Текст] / Т.С. Титова, П.А. Юрова, Д.Д. Евдокимова [и др.] // Мембраны и мембранные технологии. – 2020. – Т. 10, № 6. – С. 447-456.

67. ПД-сенсоры на основе мембран МФ-4СК и оксида кремния с гидрофобной поверхностью для определения катионов фенилаланина, валина и метионина [Текст] / А.В. Паршина, Е.Ю. Сафронова, Т.С. Титова [и др.] // Журнал общей химии. – 2016. – Т. 86, № 6. – С. 1035-1045.

68. Химические сенсоры и их системы [Текст] / Ю.Г. Власов, Ю.Е. Ермоленко, А.В. Легин [и др.] // Журнал аналитической химии. – 2010. – Т. 65, № 9. – С. 900-919.

69. Власов Ю. Г. Электронный язык – системы химических сенсоров для анализа водных сред [Текст] / Ю.Г. Власов, А.В. Легин, А.М. Рудницкая // Российский химический журнал. – 2008. – Т. 52, № 2. – С. 102-112.

70. Определение глицина, аланина и лейцина при различных рН раствора с помощью ПД-сенсоров на основе гибридных мембран [Текст] / А.В. Паршина, Т.С. Титова, Е.Ю. Сафронова [и др.] // Журнал аналитической химии. – 2016. – Т. 71, № 3. – С. 272-281.

71. Потенциометрические сенсоры на основе мембран Nafion, модифицированных PEDOT, для определения прокаина, лидокаина и бупивакаина в водных растворах и фармацевтических препаратах [Текст] / Т.С. Титова,

П.А. Юрова, Т.С. Колганова [и др.] // Журнал аналитической химии. – 2020. – Т. 75, № 8. – С. 750-759.

72. Herrera-Chacón A. Molecularly imprinted polymers-towards electrochemical sensors and electronic tongues [Text] / A. Herrera-Chacón, X. Cetó, M. Del Valle // Analytical and Bioanalytical Chemistry. – 2021. – V. 413, № 24. – P. 6117-6140.

73. Hybrid molecularly imprinted polymer for amoxicillin detection [Text] / A.G. Ayankojo, J. Reut, A. Öpik [et al.] // Biosensors and Bioelectronics. – 2018. – V. 118. – P. 102-107.

74. Ross C.F. Considerations of the use of the electronic tongue in sensory science [Text] / C.F. Ross // Current Opinion in Food Science. – 2021. – V. 40. – P. 87-93.

75. Application of electronic tongue for fresh foods quality evaluation: A review [Text] / H. Jiang, M. Zhang, B. Bhandari, B. Adhikari // Food Reviews International. – 2018. – V. 34, № 8. – P. 746-769.

76. Geană E.I. Electrochemical sensors coupled with multivariate statistical analysis as screening tools for wine authentication issues: A review [Text] / E.I. Geană, C.T. Ciucure, C. Apetrei // Chemosensors. – 2020. – V. 8, № 3. – Article 59.

77. Quantitative prediction of bitterness masking effect of high-potency sweeteners using taste sensor [Text] / X. Wu, H. Onitake, T. Haraguchi [et al.] // Sensors and Actuators B: Chemical. – 2016. – V. 235. – P. 11-17.

78. Rudnitskaya A. Sensor systems, electronic tongues and electronic noses, for the monitoring of biotechnological processes [Text] / A. Rudnitskaya, A. Legin // Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology. – 2008. – V. 35, № 5. – P. 443-451.

79. Electronic tongues for inedible media [Text] / D. Kirsanov, D.S. Correa, G. Gaal [et al.] // Sensors. – 2019. – V. 19, № 23. – Article 5113.

80. Developing non-invasive bladder cancer screening methodology through potentiometric multisensor urine analysis [Text] / R. Belugina, E. Karpushchenko, A. Sleptsov [et al.] // Talanta. – 2021. – V. 234. – Article 122696.

81. Overview of electronic tongue sensing in environmental aqueous matrices: Potential for monitoring emerging organic contaminants [Text] / C. Magro, E.P. Mateus, M. Raposo, A.B. Ribeiro // *Environmental Reviews*. – 2019. – V. 27, № 2. – P. 202-214.
82. Pauliukaite R. Multisensor systems and arrays for medical applications employing naturally-occurring compounds and materials [Text] / R. Pauliukaite, E. Voitechovič // *Sensors*. – 2020. – V. 20, № 12. – Article 3551.
83. Multisensor systems by electrochemical nanowire assembly for the analysis of aqueous solutions [Text] / K.G. Nikolaev, Y.E. Ermolenko, A. Offenhäusser [et al.] // *Frontiers in chemistry*. – 2018. – V. 6. – Article 256.
84. Polymeric membrane ion-selective electrodes with anti-biofouling properties by surface modification of silver nanoparticles [Text] / L. Qi, T. Jiang, R. Liang, W. Qin // *Sensors and Actuators B: Chemical*. – 2021. – V. 328. – Article 129014.
85. Improving the biocompatibility of polymeric membrane potentiometric ion sensors by using a mussel-inspired polydopamine coating [Text] / X. Jiang, P. Wang, R. Liang, W. Qin // *Analytical Chemistry*. – 2019. – V. 91, № 10. – P. 6424-6429.
86. Self-sterilizing polymeric membrane sensors based on 6-chloroindole release for prevention of marine biofouling [Text] / T. Jiang, L. Qi, C. Hou [et al.] // *Analytical Chemistry*. – 2020. – V. 92, № 18. – P. 12132-12136.
87. Enhancing the oil-fouling resistance of polymeric membrane ion-selective electrodes by surface modification of a zwitterionic polymer-based oleophobic self-cleaning coating [Text] / L. Qi, T. Jiang, R. Liang, W. Qin // *Analytical Chemistry*. – 2021. – V. 93, № 18. – P. 6932-6937.
88. Toward Long-Term Accurate and Continuous Monitoring of Nitrate in Wastewater Using Poly (tetrafluoroethylene)(PTFE)-Solid-State Ion-Selective Electrodes (S-ISEs) [Text] / Y. Fan, Y. Huang, W. Linthicum [et al.] // *ACS sensors*. – 2020. – V. 5, № 10. – P. 3182-3193.

89. PVC-based ion-selective electrodes with a silicone rubber outer coating with improved analytical performance [Text] / N.K. Joon, N. He, T. Ruzgas [et al.] // *Analytical chemistry*. – 2019. – V. 91, № 16. – P. 10524-10531.
90. Enhancing long-term accuracy and durability of wastewater monitoring using electrosprayed ultra-thin solid-state ion selective membrane sensors [Text] / Y. Fan, X. Qian, X. Wang [et al.] // *Journal of Membrane Science*. – 2022. – V. 643. – Article 119997.
91. Paper as sampling substrates and all-integrating platforms in potentiometric ion determination [Text] / V. Krikstolaityte, R. Ding, E.C.H. Xia, G. Lisak // *TrAC Trends in Analytical Chemistry*. – 2020. – V. 133. – Article 116070.
92. Ding R. Sponge-based microfluidic sampling for potentiometric ion sensing [Text] / R. Ding, G. Lisak // *Analytica chimica acta*. – 2019. – V. 1091. – P. 103-111.
93. Gold-modified paper as microfluidic substrates with reduced biofouling in potentiometric ion sensing [Text] / R. Ding, N.K. Joon, A. Ahamed [et al.] // *Sensors and Actuators B: Chemical*. – 2021. – V. 344. – Article 130200.
94. Extending electronic tongue calibration lifetime through mathematical drift correction: Case study of microcystin toxicity analysis in waters [Text] / V. Panchuk, L. Lvova, D. Kirsanov [et al.] // *Sensors and Actuators B: Chemical*. – 2016. – V. 237. – P. 962-968.
95. Hoekstra R. IonSens: a wearable potentiometric sensor patch for monitoring total ion content in sweat [Text] / R. Hoekstra, P. Blondeau, F.J. Andrade // *Electroanalysis*. – 2018. – V. 30, № 7. – P. 1536-1544.
96. Liu J. An electrochemical sensor based on an anti-fouling membrane for the determination of histamine in fish samples [Text] / J. Liu, Y. Cao // *Analytical Methods*. – 2021. – V. 13, № 5. – P. 685-694.
97. Cánovas R. Modulating the mixed potential for developing biosensors: Direct potentiometric determination of glucose in whole, undiluted blood [Text] / R. Cánovas, P. Blondeau, F.J. Andrade // *Biosensors and Bioelectronics*. – 2020. – V. 163. – Article 112302.

98. Organic/inorganic hybrid sensors: A review [Text] / S. Wang, Y. Kang, L. Wang [et al.] // *Sensors and Actuators B: Chemical*. – 2013. – V. 182. – P. 467-481.
99. Nanohybrids of phenolic antioxidant intercalated into MgAl-layered double hydroxide clay [Text] / S.P. Lonkar, B. Kutlu, A. Leuteritz, G. Heinrich // *Applied Clay Science*. – 2013. – V. 71. – P. 8-14.
100. High antioxidative performance of layered double hydroxides/polypropylene composite with intercalation of low-molecular-weight phenolic antioxidant [Text] / Y. Feng, Y. Jiang, Q. Huang [et al.] // *Industrial & Engineering Chemistry Research*. – 2014. – V. 53, № 6. – P. 2287-2292.
101. Sensing of vaporous organic compounds by TiO₂ porous films covered with polythiophene layers [Text] / M. Kimura, R. Sakai, S. Sato [et al.] // *Advanced Functional Materials*. – 2012. – V. 22, № 3. – P. 469-476.
102. Ярославцев А.Б. Перфторированные ионообменные мембраны [Текст] / А.Б. Ярославцев // *Высокомолекулярные соединения, Сер.: А и Б*. – 2013.– Т. 55, № 11. – С. 1367-1392.
103. Khan A.A. Synthesis of nano sized ZnO and polyaniline zinc oxide composite: Characterization, stability in terms of DC electrical conductivity retention and application in ammonia vapor detection [Text] / A.A. Khan, M. Khalid // *Journal of applied polymer science*. – 2010. – V. 117, № 3. – P. 1601-1607.
104. Перспективы развития мембранной науки [Текст] / П.Ю. Апель, О.В. Бобрешова, А.В. Волков [Текст] // *Мембраны и мембранные технологии*. – 2019. – Т. 9, № 2. – С. 59-80.
105. Wycisk R. New developments in proton conducting membranes for fuel cells [Text] / R. Wycisk, P.N. Pintauro, J.W. Park // *Current Opinion in Chemical Engineering*. – 2014. – V. 4. – P. 71-78.
106. Kraytsberg A. Review of advanced materials for proton exchange membrane fuel cells [Text] / A. Kraytsberg, Y. Ein-Eli // *Energy & Fuels*. – 2014. – V. 28, № 12. – P. 7303-7330.
107. Yin J. Polymer-matrix nanocomposite membranes for water treatment [Text] / J. Yin, B. Deng // *Journal of membrane science*. – 2015. – V. 479. – P. 256-275.

108. Fabrication of a novel thin-film nanocomposite (TFN) membrane containing MCM-41 silica nanoparticles (NPs) for water purification [Text] / J. Yin, E.S. Kim, J. Yang, B. Deng // *Journal of membrane science*. – 2012. – V. 423. – P. 238-246.
109. Role of nanomaterials in water treatment applications: a review [Text] / C. Santhosh, V. Velmurugan, G. Jacob [et al.] // *Chemical Engineering Journal*. – 2016. – V. 306. – P. 1116-1137.
110. Khan M.A. Preparation and characterization of organic-inorganic hybrid anion-exchange membranes for electrodialysis [Text] / M.A. Khan, M. Kumar, Z.A. Allothman // *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*. – 2015. – V. 21. – P. 723-730.
111. Investigation of hybrid ion-exchange membranes reinforced with non-woven metal meshes for electro-dialysis applications [Text] / F.M. Allieux, L. He, F. She [et al.] // *Separation and Purification Technology*. – 2015. – V.147. – P. 353-363.
112. Kumar M. Preparation and characterization of negatively charged organic-inorganic hybrid ultrafiltration membranes for protein separation [Text] / M. Kumar, J. Lawler // *Separation and Purification Technology*. – 2014. – V. 130. – P. 112-123.
113. Preparation and properties of novel pH-stable TFC membrane based on organic-inorganic hybrid composite materials for nanofiltration [Text] / Y. Zhang, M. Guo, G. Pan [et al.] // *Journal of membrane science*. – 2015. – V. 476. – P. 500-507.
114. Improving the performance of polyamide reverse osmosis membrane by incorporation of modified multi-walled carbon nanotubes [Text] / H. Zhao, S. Qiu, L. Wu [et al.] // *Journal of Membrane Science*. – 2014. – V. 450. – P. 249-256.
115. State of the art and review on the treatment technologies of water reverse osmosis concentrates [Text] / A. Pérez-González, A.M. Urtiaga, R. Ibáñez, I. Ortiz // *Water research*. – 2012. – V. 46, № 2. – P. 267-2683.
116. Metal-organic framework nanosheets in polymer composite materials for gas separation [Text] / T. Rodenas, I. Luz, G. Prieto [et al.] // *Nature materials*. – 2015. – V. 14, № 1. – P. 48-55.

117. High performance ZIF-8/6FDA-DAM mixed matrix membrane for propylene/propane separations [Text] / C. Zhang, Y. Dai, J.R. Johnson [et al.] // Journal of Membrane Science. – 2012. – V. 389. – P. 34-42.

118. Silica-nanosphere-based organic-inorganic hybrid nanomaterials: synthesis, functionalization and applications in catalysis [Text] / R.K. Sharma, S. Sharma, S. Dutta [et al.] // Green Chemistry. – 2015. – V. 17, № 6. – P. 3207-3230.

119. Diaz U. Catalysis using multifunctional organosiliceous hybrid materials [Text] / U. Diaz, D. Brunel, A. Corma // Chemical Society Reviews. – 2013. – V. 42, № 9. – P. 4083-4097.

120. Zhang M. Progress in stationary phases modified with carbonaceous nanomaterials for high-performance liquid chromatography [Text] / M. Zhang, H. Qiu // TrAC Trends in Analytical Chemistry. – 2015. – V. 65. – P. 107-121.

121. Figueira R.B. Organic-inorganic hybrid sol-gel coatings for metal corrosion protection: a review of recent progress [Text] / R.B. Figueira, C.J. Silva, E.V. Pereira // Journal of Coatings Technology and Research. – 2015. – V. 12, № 1. – P. 1-35.

122. Aydemir N. Conducting polymer based electrochemical biosensors [Text] / N. Aydemir, J. Malmström, J. Travas-Sejdic // Physical Chemistry Chemical Physics. – 2016. – V. 18, № 12. – P. 8264-8277.

123. Prospects for graphene–nanoparticle-based hybrid sensors [Text] / P.T. Yin, T.H. Kim, J.W. Choi, K.B. Lee // Physical Chemistry Chemical Physics. – 2013. – V. 15, № 31. – P. 12785-12799.

124. Metal-organic framework materials as chemical sensors [Text] / L.E. Kreno, K. Leong, O.K. Farha [et al.] // Chemical reviews. – 2011. – V. 112, № 2. – P. 1105-1125.

125. Yi J. Vertically aligned ZnO nanorods and graphene hybrid architectures for high-sensitive flexible gas sensors [Text] / J. Yi, J.M. Lee, W.I. Park // Sensors and Actuators B: Chemical. – 2011. – V. 155, № 1. – P. 264-269.

126. Graphene-based flexible NO₂ chemical sensors [Text] / C. Lee, J. Ahn, K.B. Lee [et al.] // Thin Solid Films. – 2012. – V. 520, № 16. – P. 5459-5462.

127. Xu J. Nanocomposites of graphene and graphene oxides: synthesis, molecular functionalization and application in electrochemical sensors and biosensors – A review [Text] / J. Xu J, Y. Wang, S. Hu // *Microchimica Acta*. – 2017. – V. 184, № 1. – P. 1-44.

128. Organic-inorganic hybrid nanocomposite-based gas sensors for environmental monitoring [Text] / A. Kaushik, R. Kumar, S.K. Arya [et al.] // *Chemical reviews*. – 2015. – V. 115, № 11. – P. 4571-4606.

129. Silver nanoparticles decorated anchored type ligands as new electrochemical sensors for glucose detection [Text] / M. Ghiaci, M. Tghizadeh, A.A. Ensafi [et al.] // *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers*. – 2016. – V. 63. – P. 39-45.

130. Monodispersed and spherical silver nanoparticles/graphene nanocomposites from gamma-ray assisted in-situ synthesis for nitrite electrochemical sensing [Text] / X. Zhao, N. Li, M. Jing [et al.] // *Electrochimica Acta*. – 2019. – V. 295. – P. 434-443.

131. One-pot preparation of reduced graphene oxide-carbon nanotube decorated with Au nanoparticles based on protein for non-enzymatic electrochemical sensing of glucose [Text] / Y. Luo, F.Y. Kong, C. Li [et al.] // *Sensors and Actuators B: Chemical*. – 2016. – V. 234. – P. 625-632.

132. Electrochemical sensors based on gold nanoparticles modified with rhodamine B hydrazide to sensitively detect Cu (II) [Text] / D. Peng, B. Hu, M. Kang [et al.] // *Applied Surface Science*. – 2016. – V. 390. – P. 422-429.

133. A comparative study of different Fe₃O₄-functionalized carbon-based nanomaterials for the development of electrochemical sensors for bisphenol A [Text] / K. Deng, X. Liu, C. Li [et al.] // *Analytical Methods*. – 2017. – V. 9, № 37. – P. 5509-5517.

134. The synthesis of Fe₃O₄/MWCNT nanocomposites from local iron sands for electrochemical sensors [Text] / R. Rahmawati, A. Taufiq, Sunaryono [et al.] // *AIP Conference Proceedings*. – 2018. – V. 1958, № 1. – Article 020016.

135. Kirchner E.M. Recent developments in carbon-based two-dimensional materials: synthesis and modification aspects for electrochemical sensors [Text] / E.M. Kirchner, T. Hirsch // *Microchimica Acta*. – 2020. – V. 187, № 8. – P. 1-21.

136. Developing Graphene-Based Nanohybrids for Electrochemical Sensing [Text] / H. Song, X. Zhang, Y. Liu, Z. Su // *The Chemical Record*. – 2019. – V. 19, № 2-3. – P. 534-549.

137. Fabrication of 3D foam-like hybrid carbon materials of porous carbon/graphene and its electrochemical performance [Text] / Y. Liu, L. Yuan, Y. Yue [et al.] // *Electrochimica Acta*. – 2016. – V. 196. – P. 153-161.

138. Campuzano S. Carbon dots and graphene quantum dots in electrochemical biosensing [Text] / S. Campuzano, P. Yáñez-Sedeño, J.M. Pingarrón // *Nanomaterials*. – 2019. – V. 9, № 4. – Article 634.

139. High performance electrochemical sensors for dopamine and epinephrine using nanocrystalline carbon quantum dots obtained under controlled chronoamperometric conditions [Text] / T.C. Canevari, M. Nakamura, F.H. Cincotto [et al.] // *Electrochimica Acta*. – 2016. – V. 209. – P. 464-470.

140. Bhat V.S. Biomass derived carbon materials for electrochemical sensors [Text] / V.S. Bhat, S. Supriya, G. Hegde // *Journal of the Electrochemical Society*. – 2019. – V. 167, № 3. – Article 037526.

141. Bala K. Carbon-Nanotube-Based Materials for Electrochemical Sensing of the Neurotransmitter Dopamine [Text] / K. Bala, D. Sharma, N. Gupta // *ChemElectroChem*. – 2019. – V. 6, № 2. – P. 274-288.

142. Electrochemical sensors and biosensors based on the use of polyaniline and its nanocomposites: A review on recent advances sensors [Text] / N. Shoaie, M. Daneshpour, M. Azimzadeh [et al.] // *Microchimica Acta*. – 2019. – V. 186, № 7. – P. 1-29.

143. Singh P. Advances in polyaniline-based nanocomposites [Text] / P. Singh, S.K. Shukla // *Journal of Materials Science*. – 2020. – V. 55, № 4. – P. 1331-1365.

144. Molecularly imprinted polypyrrole based electrochemical sensor for selective determination of 4-ethylphenol [Text] / O. Domínguez-Renedo,

A.M. Navarro-Cuñado, V. Arnáiz-Lozano, M.A. Alonso-Lomillo // *Talanta*. – 2020. – V. 207. – Article 120351.

145. Titanium dioxide and polypyrrole molecularly imprinted polymer nanocomposites based electrochemical sensor for highly selective detection of p-nonylphenol [Text] / M. Yu, L. Wu, J. Miao [et al.] // *Analytica chimica acta*. – 2019. – V. 1080. – P. 84-94.

146. Three-dimensional PEDOT composite based electrochemical sensor for sensitive detection of chlorophenol [Text] / Q. Tian, J. Xu, Y. Zuo [et al.] // *Journal of Electroanalytical Chemistry*. – 2019. – V. 837. – P. 1-9.

147. Synthesis and electrochemical sensing application of poly(3,4-ethylenedioxythiophene)-based materials: a review [Text] / Y. Hui, C. Bian, S. Xia [et al.] // *Analytica chimica acta*. – 2018. – V. 1022. – P. 1-19.

148. Dabrowska S. A Breakthrough Application of a Cross-Linked Polystyrene Anion-Exchange Membrane for a Hydrogencarbonate Ion-Selective Electrode [Text] / S. Dabrowska, J. Migdalski, A. Lewenstam // *Sensors*. – 2019. – V. 19, № 6. – Article 1268.

149. Akl Z.F. Electrochemical selective determination of uranyl ions using PVC membrane sensor [Text] / Z.F. Akl // *Electroanalysis*. – 2017. – V. 29, № 5. – P. 1459-1468.

150. Electrochemical Sensors with Antifouling Properties for Sensitive Detection of Isoproturon Based on Glassy Carbon Electrode Modified with Nafion Membrane [Text] / X. Long, C. Deng, G. Xiao [et al.] // *International Journal of Electrochemical Science*. – 2020. – V. 15. – P. 4964-4977.

151. Li J. An all-solid-state polymeric membrane Pb^{2+} -selective electrode with bimodal pore C60 as solid contact [Text] / J. Li, T. Yin, W. Qin // *Analytica chimica acta*. – 2015. – V. 876. – P. 49-54.

152. Reduced graphene oxide films as solid transducers in potentiometric all-solid-state ion-selective electrodes [Text] / R. Hernández, J. Riu, J. Bobacka [et al.] // *The Journal of Physical Chemistry*. – 2012. – V. 116, № 42. – P. 22570-22578.

153. Comparison of Multi-walled Carbon Nanotubes and Poly (3-octylthiophene) as Ion to Electron Transducers in All Solid State Potassium Ion Selective Electrodes [Text] / Z. Mousavi, A. Teter, A. Lewenstam [et al.] // *Electroanalysis*. – 2011. – V. 23, № 6. – P. 1352-1358.

154. Dithizone modified gold nanoparticles films for potentiometric sensing [Text] / E. Woźnica, M.M. Wójcik, M. Wojciechowski [et al.] // *Analytical chemistry*. – 2012. – V. 84, № 10. – P. 4437-4442.

155. Thiol surfactant assembled on gold nanoparticles ion exchanger for screen-printed electrode fabrication. Potentiometric determination of Ce (III) in environmental polluted samples [Text] / T.A. Ali, G.G. Mohamed, E.M. Azzam, A.A. Abd-elaal // *Sensors and Actuators B: Chemical*. – 2014. – V.191. – P. 192-203.

156. Ionophore-gold nanoparticle conjugates for Ag⁺-selective sensors with nanomolar detection limit [Text] / G. Jągerszki, A. Grün, I. Bitter [et al.] // *Chemical Communications*. – 2010. – V. 46, № 4. – P. 607-609.

157. Shirzadmehr A. A new nano-composite potentiometric sensor containing an Hg²⁺-ion imprinted polymer for the trace determination of mercury ions in different matrices [Text] / A. Shirzadmehr, A. Afkhami, T. Madrakian // *Journal of Molecular Liquids*. – 2015. – V. 204. – P. 227-235.

158. Gierke T.D. The morphology in nafion perfluorinated membrane products, as determined by wide-and small-angle x-ray studies [Text] / T.D. Gierke, G.E. Munn, F.C. Wilson // *Journal of Polymer Science: Polymer Physics Edition*. – 1981. – V. 19, № 11. – P. 1687-1704.

159. Hsu W.Y. Ion transport and clustering in Nafion perfluorinated membranes [Text] / W.Y. Hsu, T.D. Gierke // *Journal of Membrane Science*. – 1983. – V. 13, № 3. – P. 307-326.

160. Yeo S.C. Physical properties and supermolecular structure of perfluorinated ion-containing (Nafion) polymers [Text] / S.C. Yeo, A Eisenberg // *Journal of applied polymer science*. – 1977. – V. 21, № 4. – P. 875-898.

161. Small-angle scattering studies of nafion membranes [Text] / E.J. Roche, M. Pineri, R. Duplessix, A.M. Levelut // *Journal of Polymer Science: Polymer Physics Edition*. – 1981. – V. 19, № 1. – P. 1-11.

162. Femtomolar direct voltammetric determination of circulating miRNAs in sera of cancer patients using an enzymeless biosensor [Text] / M. Zouari, S. Campuzano, J.M. Pingarrón, N. Raouafi // *Analytica chimica acta*. – 2020. – V. 1104. – P. 188-98.

163. Nafion coated Au nanoparticle-graphene quantum dot nanocomposite modified working electrode for voltammetric determination of dopamine [Text] / H.S. Jang, D. Kim, C. Lee [et al.] // *Inorganic Chemistry Communications*. – 2019. – V. 105. – P. 174-81.

164. Electrochemical Sensor Based on Nafion/Gold Nanoparticle/Electrochemically Reduced Graphene Oxide Composite-Modified Glassy Carbon Electrode for the Detection of Diuron [Text] / J. Qin, Y. Qin, X. Jiang [et al.] // *International Journal of Electrochemical Science*. – 2020. – V. 15. – P. 11203-11214.

165. A nanostructured sensor based on gold nanoparticles and nafion for determination of uric acid [Text] / N. Stozhko, M. Bukharinova, L. Galperin, K. Brainina // *Biosensors*. – 2018. – V. 8, № 1. – Article 21.

166. A screen-printed electrode modified with silver nanoparticles and carbon nanofibers in a nafion matrix for ionic liquid-based dispersive liquid-liquid microextraction and voltammetric assay of heterocyclic amine 8-MeIQx in food [Text] / C. Montes, A.M. Contento, M.J. Villaseñor, A. Ríos // *Microchimica Acta*. – 2020. – V. 187, № 3. – P. 1-11.

167. Sensitive voltammetric determination of riboflavin in pharmaceutical and biological samples using FSN-Zonyl-Nafion modified carbon paste electrode [Text] / C. Stefanov, C.C. Negut, L.A. Gugoasa, J.K. van Staden // *Microchemical Journal*. – 2020. – V. 155. – P. 104729.

168. Three-dimensional carbon nanofiber derived from bacterial cellulose for use in a Nafion matrix on a glassy carbon electrode for simultaneous voltammetric

determination of trace levels of Cd (II) and Pb (II) [Text] / D. Qin, S. Gao, L. Wang [et al.] // *Microchimica Acta*. – 2017. – V. 184, № 8. – P. 2759-2766.

169. Simultaneous voltammetric determination of paracetamol and domperidone based on a graphene/platinum nanoparticles/nafion composite modified glassy carbon electrode [Text] / P.K. Kalambate, B.J. Sanghavi, S.P. Karna, A.K. Srivastava // *Sensors and Actuators B: Chemical*. – 2015. – V. 213. – P. 285-294.

170. Development of a new electrochemical sensor for determination of Hg (II) based on Bis (indolyl) methane/Mesoporous carbon nanofiber/Nafion/glassy carbon electrode [Text] / Y. Liao, Q. Li, N. Wang, S. Shao // *Sensors and Actuators B: Chemical*. – 2015. – V. 215. – P. 592-597.

171. A non-enzymatic hydrogen peroxide sensor based on a glassy carbon electrode modified with cuprous oxide and nitrogen-doped graphene in a nafion matrix [Text] / B.B. Jiang, X.W. Wei, F.H. Wu [et al.] // *Microchimica Acta*. – 2014. – V. 181, № 11. – P. 1463-1470.

172. Huang J.F. Gold-nanoparticle-embedded nafion composite modified on glassy carbon electrode for highly selective detection of arsenic (III) [Text] / J.F. Huang, H.H. Chen // *Talanta*. – 2013. – V. 116. – P. 852-859.

173. Torres A.C. Simple electrochemical sensor for caffeine based on carbon and Nafion-modified carbon electrodes [Text] / A.C. Torres, M.M. Barsan, C.M. Brett // *Food chemistry*. – 2014. – V. 149. – P. 215-220.

174. Electrocatalytic and new electrochemical properties of chlorpromazine in to silicaNPs/chlorpromazine/Nafion nanocomposite: Application to nitrite detection at low potential [Text] / N. Amini, M. Shamsipur, M.B. Gholivand, K. Naderi // *Microchemical Journal*. – 2017. – V. 131. – P. 43-50.

175. Electrochemical detection of trace cadmium in soil using a Nafion/stannum film-modified molecular wire carbon paste electrodes [Text] / Z. Wang, G. Liu, L. Zhang, H. Wang // *Ionics*. – 2013. – V. 19, № 11. – P. 1687-1693.

176. Selective electrochemical determination of trace level copper using a salicylaldehyde azine/MWCNTs/Nafion modified pyrolytic graphite electrode by the

anodic stripping voltammetric method [Text] / Y. Liao, Q. Li, Y. Yue, S. Shao // RSC Advances. – 2015. – V. 5, № 5. – P. 3232-3238.

177. A review on carbon nanotubes and graphene as fillers in reinforced polymer nanocomposites [Text] / G. Mittal, V. Dhand, K.Y. Rhee [et al.] // Journal of Industrial and Engineering Chemistry. – 2015. – V. 21. – P. 11-25.

178. Carbon nanotube-based hierarchical composites: a review [Text] / H. Qian, E.S. Greenhalgh, M.S. Shaffer, A. Bismarck // Journal of Materials Chemistry. – 2010. – V. 20, № 23. – P. 4751-4762.

179. Wang T. Carbon nanotubes heavy metal detection with stripping voltammetry: a review paper [Text] / T. Wang, W. Yue // Electroanalysis. – 2017. – V. 29, № 10. – P. 2178-2189.

180. Carbon paste modified with Bi decorated multi-walled carbon nanotubes and CTAB as a sensitive voltammetric sensor for the detection of Caffeic acid [Text] / V. Erady, R.J. Mascarenhas, A.K. Satpati [et al.] // Microchemical Journal. – 2019. – V. 146. – P. 273-282.

181. Gold nanoparticles supported on multi-walled carbon nanotubes produced by biphasic modified method and dopamine sensing application [Text] / F.R. Caetano, L.B. Felipe, A.J. Zarbin [et al.] // Sensors and Actuators B: Chemical. – 2017. – V. 243. – P. 43-50.

182. Novel carbon nanotube (CNT)-based ultrasensitive sensors for trace mercury (II) detection in water: A review [Text] / L.R. Pokhrel, N. Ettore, Z.L. Jacobs [et al.] // Science of the Total Environment. – 2017. – V. 574. – P. 1379-1388.

183. Gayathri J. Fabrication of carbon nanotube and synthesized Octadentate ligand modified electrode for determination of Hg (II) in Sea water and Lake water using square wave anodic stripping voltammetry [Text] / J. Gayathri, K.S. Selvan, S. S. Narayanan // Sensing and bio-sensing research. – 2018. – V. 19. – P. 1-6.

184. Mazloum-Ardakani M. Nanomolar detection limit for determination of norepinephrine in the presence of acetaminophen and tryptophan using carbon nanotube-based electrochemical sensor [Text] / M. Mazloum-Ardakani, M.A. Sheikh-Mohseni, B.F. Mirjalili // Ionics. – 2014. – V. 20, № 3. – P. 431-437.

185. Hydroxylamine electrochemical sensor based on a modified carbon nanotube paste electrode: application to determination of hydroxylamine in water samples [Text] / M.M. Foroughi, H. Beitollahi, S. Tajik [et al.] // *International Journal of Electrochemical Science*. – 2014. – V. 9. – P. 2955-2965.

186. Shah B. Carbon nanotube based electrochemical sensor for the sensitive detection of valacyclovir [Text] / B. Shah, T. Lafleur, A. Chen // *Faraday discussions*. – 2013. – V. 164. – P. 135-146.

187. Electrochemical sensing based on carbon nanotubes [Text] / P. Yáñez-Sedeño, M.J. Pingarrón, J. Riu [et al.] // *TrAC Trends in Analytical Chemistry*. – 2010. – V. 29, № 9. – P. 939-953.

188. Li C. Carbon nanotube-based fluorescence sensors [Text] / C. Li, G. Shi // *Journal of Photochemistry and Photobiology C: Photochemistry Reviews*. – 2014. – V. 19. – P. 20-34.

189. Carbon nanotubes as optical biomedical sensors [Text] / S. Kruss, A.J. Hilmer, J. Zhang [et al.] // *Advanced drug delivery reviews*. – 2013. – V. 65, № 15. – P. 1933-1950.

190. Jacobs C.B. Carbon nanotube based electrochemical sensors for biomolecules [Text] / C.B. Jacobs, M.J. Peairs, B.J. Venton // *Analytica chimica acta*. – 2010. – V. 662, № 2. – P. 105-127.

191. Barsan M.M. Electrochemical sensors and biosensors based on redox polymer/carbon nanotube modified electrodes: a review [Text] / M.M. Barsan, M.E. Ghica, C.M. Brett // *Analytica chimica acta*. – 2015. – V. 881. – P. 1-23.

192. Ardalani M. A new generation of highly sensitive potentiometric sensors based on ion imprinted polymeric nanoparticles/multiwall carbon nanotubes/polyaniline/graphite electrode for sub-nanomolar detection of lead (II) ions [Text] / M. Ardalani, M. Shamsipur, A. Besharati-Seidani // *Journal of Electroanalytical Chemistry*. – 2020. – V. 879. – Article 114788.

193. Bimetallic AuCu nanoparticles coupled with multi-walled carbon nanotubes as ion-to-electron transducers in solid-contact potentiometric sensors [Text] /

Y. Liu, Y. Liu, R. Yan [et al.] // *Electrochimica Acta*. – 2020. – V. 331. – Article 135370.

194. Khaled E. Calixarene/carbon nanotubes based screen printed sensors for potentiometric determination of gentamicin sulphate in pharmaceutical preparations and spiked surface water samples [Text] / E. Khaled, M.M. Khalil, G.A. el Aziz // *Sensors and Actuators B: Chemical*. – 2017. – V. 2248. – P. 876-884.

195. Label-free detection of *Staphylococcus aureus* in skin using real-time potentiometric biosensors based on carbon nanotubes and aptamers [Text] / G.A. Zelada-Guillén, J.L. Sebastián-Avila, P. Blondeau [et al.] // *Biosensors and bioelectronics*. – 2012. – V. 31, № 1. – P. 226-232.

196. A potentiometric sensor for Cd^{2+} based on carbon nanotube paste electrode constructed from room temperature ionic liquid, ionophore and silica nanoparticles [Text] / A. Afkhami, H. Bagheri, A. Shirzadmehr [et al.] // *Electroanalysis*. – 2012. – V. 24, № 11. – P. 2176-2185.

197. Novel multi walled carbon nanotubes/ β -cyclodextrin based carbon paste electrode for flow injection potentiometric determination of piroxicam [Text] / E. Khaled, M.S. Kamel, H.N. Hassan [et al.] // *Talanta*. – 2012. – V. 97. – P. 96-102.

198. Anirudhan T.S. Design and fabrication of molecularly imprinted polymer-based potentiometric sensor from the surface modified multiwalled carbon nanotube for the determination of lindane (γ -hexachlorocyclohexane), an organochlorine pesticide [Text] / T.S. Anirudhan, S. Alexander // *Biosensors and Bioelectronics*. – 2015. – V. 64. – P. 586-593.

199. All-solid-state potentiometric sensors with a multiwalled carbon nanotube inner transducing layer for anion detection in environmental samples [Text] / D. Yuan, A.H. Anthis, A.M. Ghahraman [et al.] // *Analytical chemistry*. – 2015. – V. 87, № 17. – P. 8640- 8645.

200. Simple and disposable potentiometric sensors based on graphene or multi-walled carbon nanotubes-carbon-plastic potentiometric sensors [Text] / E. Jaworska, W. Lewandowski, J. Mieczkowski [et al.] // *Analyst*. – 2013. – V. 138, № 8. – P. 2363-2371.

201. Nicotinic acid (niacin): new lipid-independent mechanisms of action and therapeutic potentials [Text] / M. Lukasova, J. Hanson, S. Tunaru, S. Offermanns // Trends in pharmacological sciences. – 2011. – V. 32, № 12. – P. 700-707.

202. Nicotinic acid and derivatives as multifunctional pharmacophores for medical applications [Text] / N. Sinthupoom, V. Prachayasittikul, S. Prachayasittikul [et al.] // European Food Research and Technology. – 2015. – V. 240, № 1. – P. 1-17.

203. Shin H. Investigation of isotope dilution mass spectrometric (ID-MS) method to determine niacin in infant formula, breakfast cereals and multivitamins [Text] / H. Shin, B. Kim, J. Lee // Food chemistry. – 2013. – V. 138, № 2-3. – P. 1109-1115.

204. Shrivastava K. Quantitative determination of nicotinic acid in micro liter volume of urine sample by drop-to-drop solvent microextraction coupled to matrix assisted laser desorption/ionization mass spectrometry [Text] / K. Shrivastava, D.K. Patel // Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy. – 2011. – V. 78, № 1. – P. 253-257.

205. Simultaneous determination of niacin and its metabolites – nicotinamide, nicotinic acid and N-methyl-2-pyridone-5-carboxamide – in human plasma by LC-MS/MS and its application to a human pharmacokinetic study [Text] / J.K. Inamadugu, R. Damaramadugu, R. Mullangi, V. Ponneri // Biomedical Chromatography. – 2010. – V. 24, № 10. – P. 1059-1074.

206. Wang L.H. Determination of nicotinic acid and metabolites in urine, cosmetics, and pharmaceuticals by high-performance liquid chromatography with novel electrochemical detection [Text] / L.H. Wang // Analytical Letters. – 2016. – V. 49, № 10. – P. 1467-1479.

207. Alizadeh T. Indirect voltammetric determination of nicotinic acid by using a graphite paste electrode modified with reduced graphene oxide and a molecularly imprinted polymer [Text] / T. Alizadeh, S. Amjadi // Microchimica Acta. – 2017. – V. 184, № 8. – P. 2687-2695.

208. Wu J. Electrochemical performance of a carbon nanotube/La-doped TiO₂ nanocomposite and its use for preparation of an electrochemical nicotinic acid sensor [Text] / J. Wu, H. Liu, Z. Lin // *Sensors*. – 2008. – V. 8, № 11. – P. 7085-7096.

209. Rapidly renewable graphite paste electrode modified with 5, 10, 15, 20-tetrakis (4-methoxyphenyl)-21H, 23H-porphine cobalt (II) for electrochemical determination of nicotinic acid [Text] / C.C. Negut, C. Stefanov, L.A.D. Gugoasa, J.K.F. van Staden // *Journal of Electroanalytical Chemistry*. – 2020. – V. 863. – Article 114063.

210. Wang X. Cyclic voltammetric response of nicotinic acid and nicotinamide on a polycrystalline gold electrode [Text] / X. Wang, N. Yang, Q. Wan // *Electrochimica acta*. – 2006. – V. 52, № 1. – P. 361-368.

211. Yang N. Thin self-assembled monolayer for voltammetrically monitoring nicotinic acid in food [Text] / N. Yang, X. Wang // *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. – 2008. – V. 61, № 2. – P. 277-281.

212. Ли Ж.Я. Электрохимическое поведение и вольтамперометрическое определение метола с применением электрода, модифицированного многостенными углеродными нанотрубками [Текст] / Ж.Я. Ли, Ю.Ч. Ван, Ж.Р. Лиу // *Электрохимия*. – 2006. – Т. 42, № 1. – С. 31-35.

213. Ion selective electrodes for protonable nitrogen containing analytes: Metallacarboranes as active membrane components [Text] / A.I. Stoica, C. Kleber, C. Viñas, F. Teixidor // *Electrochimica Acta*. – 2013. – V. 113. – P. 94-98.

214. Транспортные свойства мембран МФ-4СК, допированных сульфированным оксидом циркония [Текст] / П.А. Юрова, У.С. Аладышева, И.А. Стенина, А.Б. Ярославцев // *Электрохимия*. – 2019. – Т. 55, № 12. – С. 1569-1576.

215. Prikhno I.A. Hybrid materials based on perfluorosulfonic acid membrane and functionalized carbon nanotubes: Synthesis, investigation and transport properties [Text] / I.A. Prikhno, E.Y. Safronova, A.B. Yaroslavtsev // *International journal of hydrogen energy*. – 2016. – V. 41, № 34. – P. 15585-15592.

216. Novel non-covalent sulfonated multiwalled carbon nanotubes from p-toluenesulfonic acid/glucose doped polypyrrole for electrochemical capacitors [Text] / Q. Fu, B. Gao, H. Dou [et al.] // Synthetic metals. – 2011. – V. 161, № 5-6. – P. 373-378.

217. Потенциометрическое совместное определение катионов натрия, калия и магния в водных растворах с использованием разработанного программно-аппаратного комплекса [Текст] / О.В. Бобрешова, А.В. Паршина, Ю.Ю. Разуваев, К.Ю. Янкина // Сорбционные и хроматографические процессы. – 2012. – Т. 12, № 5. – С. 693-701.

218. Государственная фармакопея Российской Федерации [Текст]: Т. 3. – 14е изд. – М.: ФЭМБ, 2018. – 4482-4485 с.

219. Определение серосодержащих анионов в щелочных растворах с помощью массивов ПД-сенсоров на основе гибридных перфторированных мембран с допантами с протонодонорными свойствами [Текст] / А.В. Паршина, Т.С. Денисова, Е.Ю. Сафронова [и др.] // Журнал аналитической химии. – 2017. – Т. 72, № 12. – С. 1104-1112.

220. Ярославцев А.Б. Ионная проводимость гибридных мембран [Текст] / А.Б. Ярославцев, Ю.А. Караванова, Е.Ю. Сафронова // Мембраны и мембранные технологии. – 2011. – Т. 1, № 1. – С. 3-11.

221. Михеев А.Г. Ионный транспорт в гибридных мембранах на основе МФ-4СК и оксида кремния с поверхностью, модифицированной протоноакцепторными группами [Текст] / А.Г. Михеев, Е.Ю. Сафронова, А.Б. Ярославцев // Мембраны и мембранные технологии. – 2013. – Т. 3, № 2. – С. 93-93.

222. Сарапулова В.В. Электростатические взаимодействия ионообменных материалов с антоцианами в процессах их сорбционного и электродиализного извлечения из жидких сред [Текст] / В.В. Сарапулова, А.В. Клевцова, Н.Д. Письменская // Мембраны и мембранные технологии. – 2020. – Т. 10, № 4. – С. 281.

223. Safronova E.Y. The transformation and degradation of Nafion® solutions under ultrasonic treatment. The effect on transport and mechanical properties of the resultant membranes [Text] / E.Y. Safronova, G. Pourcelly, A.B. Yaroslavtsev // Polymer Degradation and Stability. – 2020. – V. 178. – Article 109229.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

**Хронопотенциометрические зависимости отклика ПД-сенсоров в растворах
никотиновой кислоты**

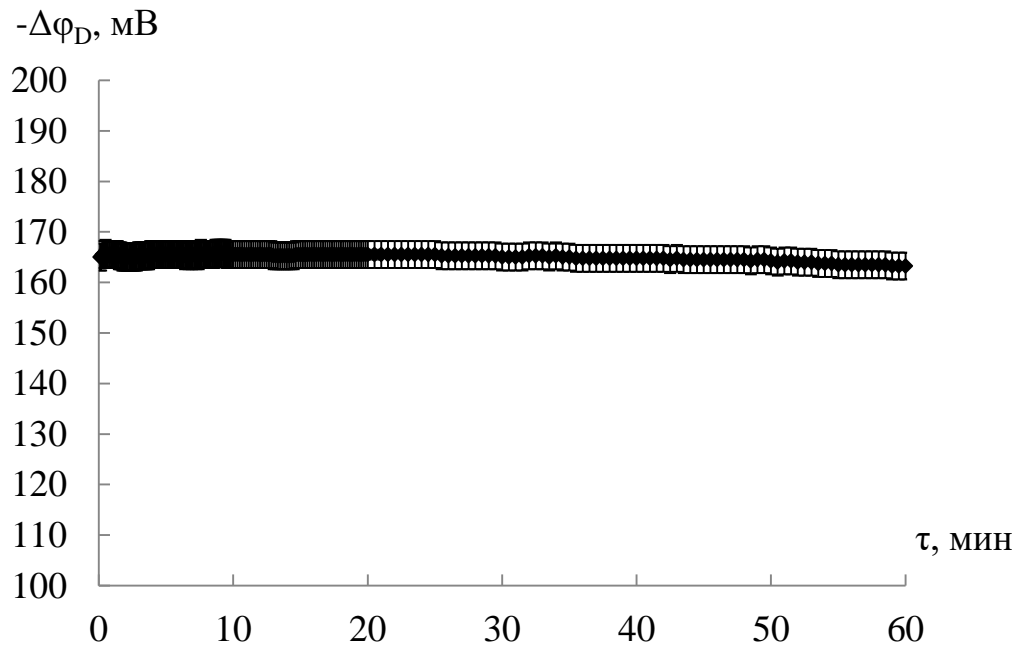


Рисунок А.1 – Зависимость отклика ПД-сенсора на основе мембраны МФ-4СК от времени в 10^{-3} М растворе никотиновой кислоты

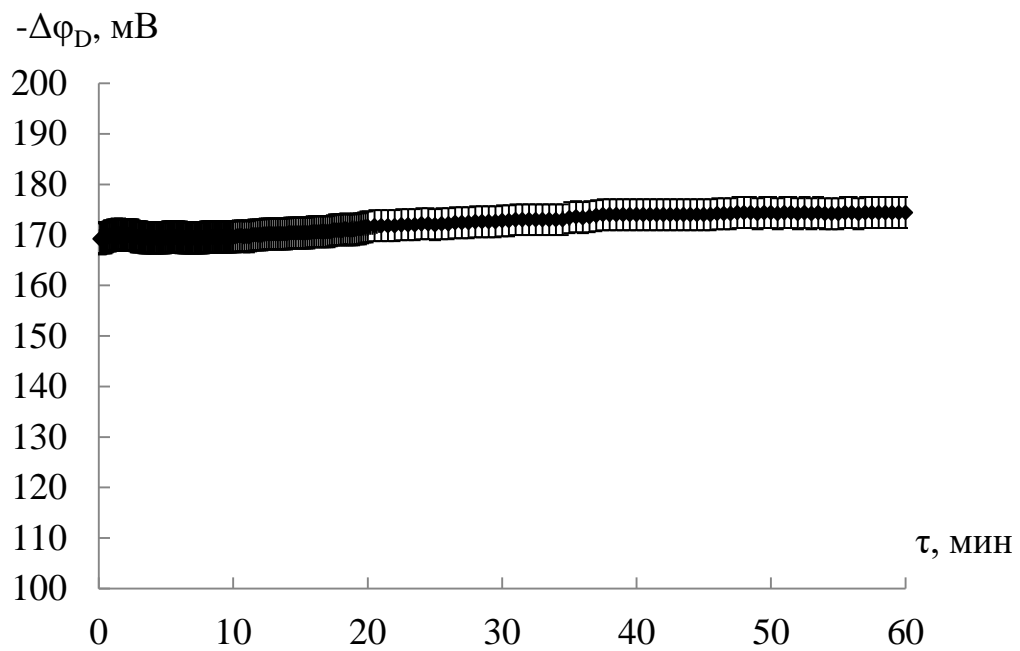


Рисунок А.2 – Зависимость отклика ПД-сенсора на основе мембраны МФ-4СК/3 мас.% $ZrO_2-SO_3^-$ от времени в 10^{-3} М растворе никотиновой кислоты

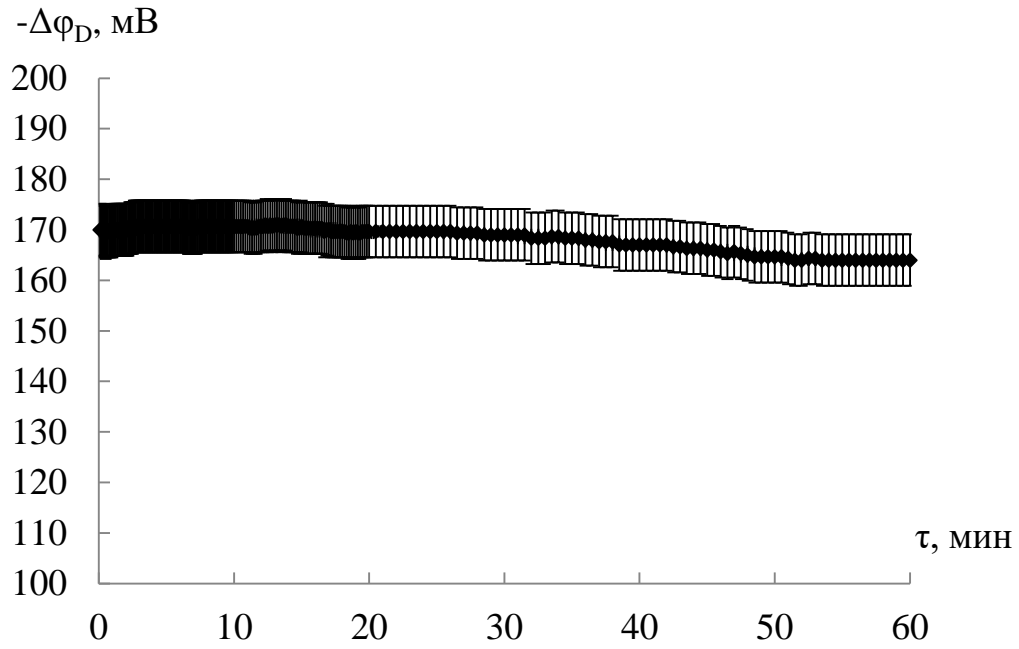


Рисунок А.3 – Зависимость отклика ПД-сенсора на основе мембраны МФ-4СК/5 мас.% $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-SO}_3^-$ от времени в 10^{-3} М растворе никотиновой кислоты

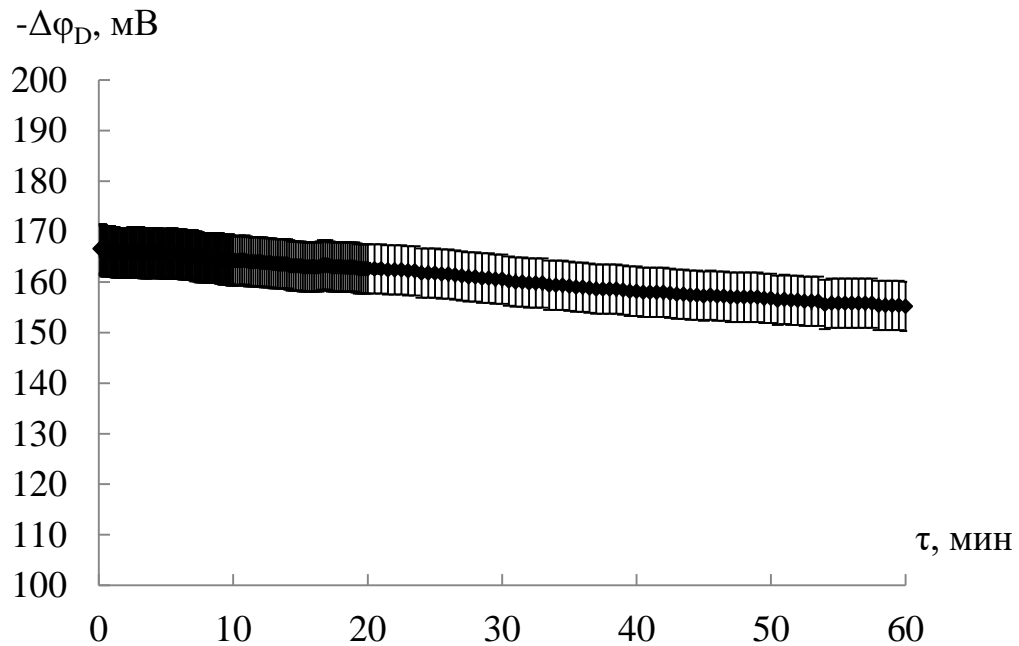


Рисунок А.4 – Зависимость отклика ПД-сенсора на основе мембраны МФ-4СК/3 мас.% $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_3^+$ (5 мол.%) от времени в 10^{-3} М растворе никотиновой кислоты

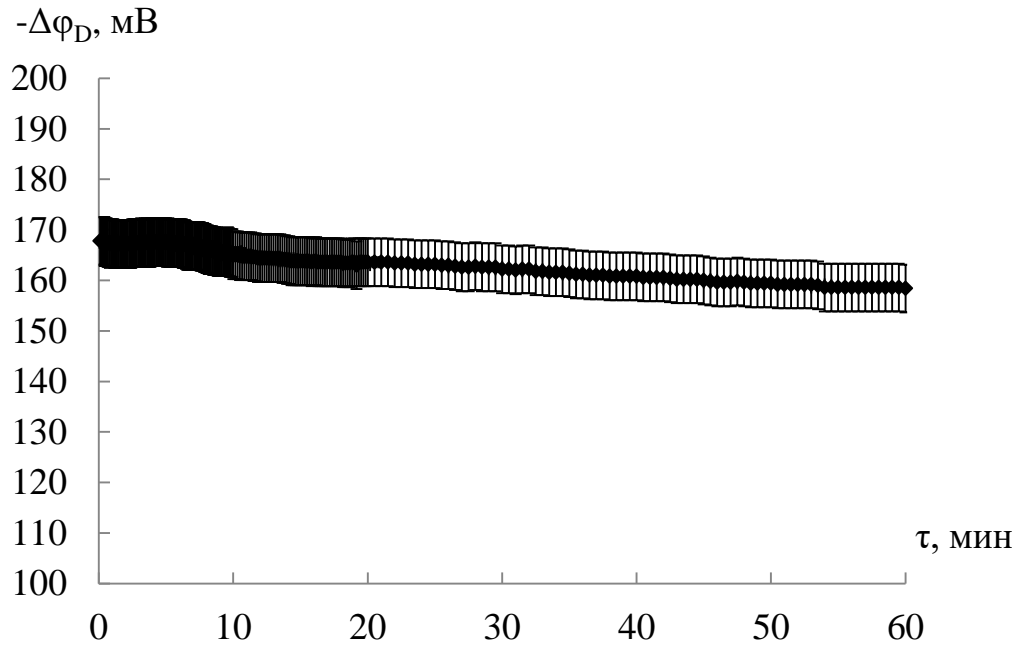


Рисунок А.5 – Зависимость отклика ПД-сенсора на основе мембраны МФ-4СК/3 мас.% $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_3^+$ (15 мол.%) от времени в 10^{-3} М растворе никотиновой кислоты

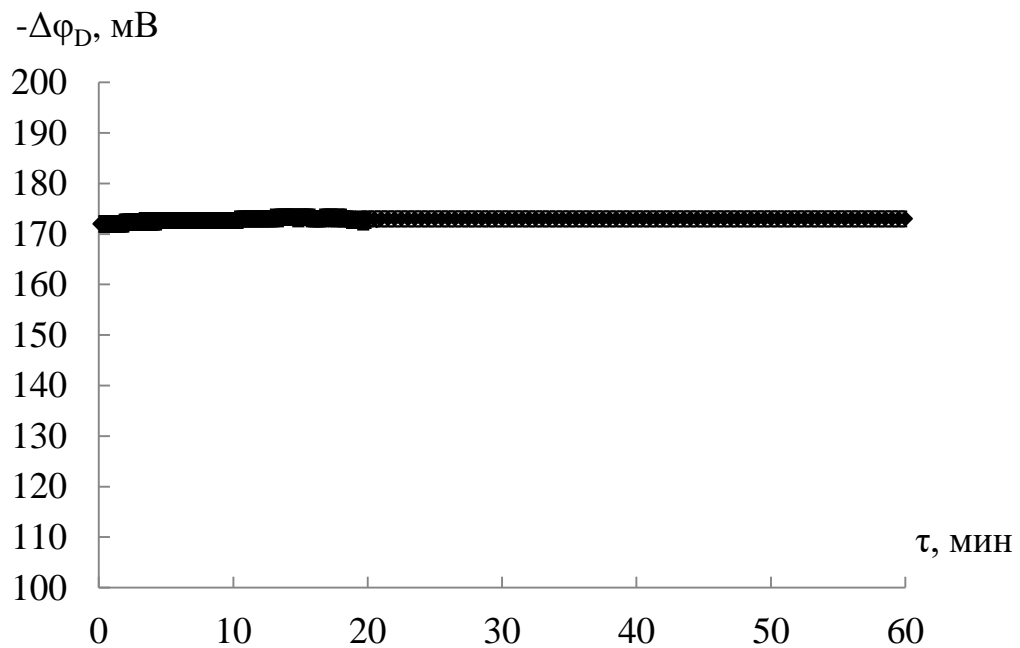


Рисунок А.6 – Зависимость отклика ПД-сенсора на основе мембраны МФ-4СК/0.5 мас.% УНТ-СОО⁻ от времени в 10^{-3} М растворе никотиновой кислоты

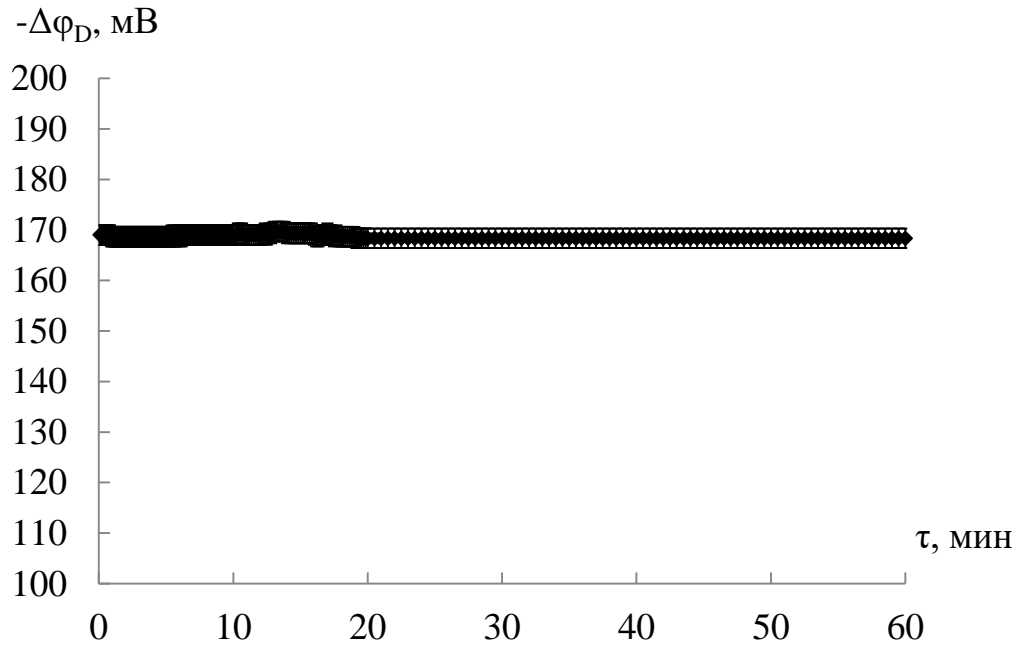


Рисунок А.7 – Зависимость отклика ПД-сенсора на основе мембраны МФ-4СК/1.0 мас.% УНТ-СОО⁻ от времени в 10^{-3} М растворе никотиновой кислоты

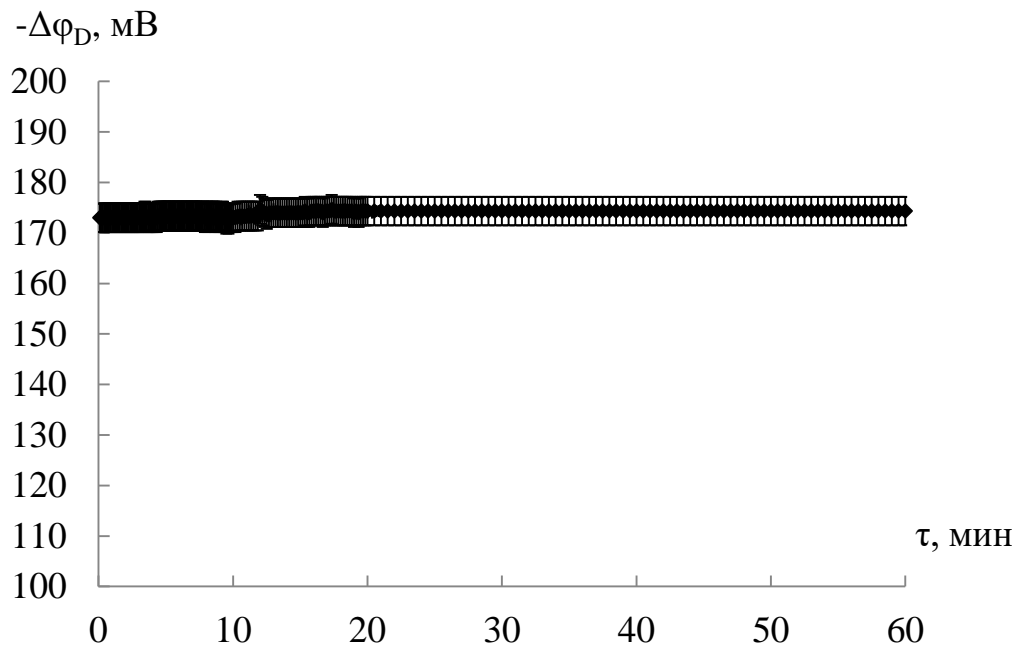


Рисунок А.8 – Зависимость отклика ПД-сенсора на основе мембраны МФ-4СК/1.5 мас.% УНТ-СОО⁻ от времени в 10^{-3} М растворе никотиновой кислоты

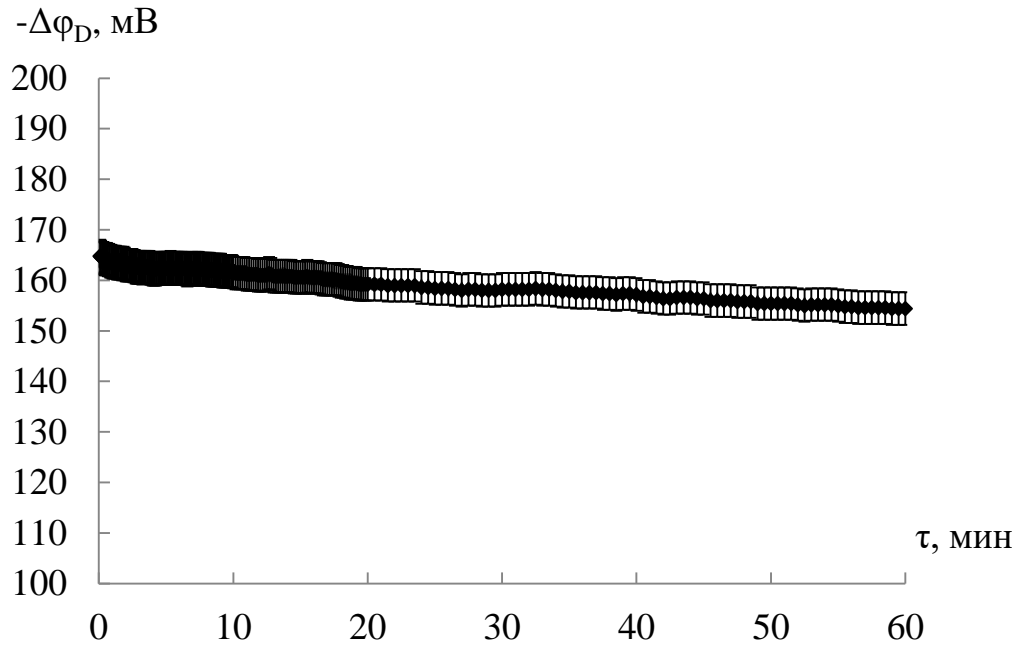


Рисунок А.9 – Зависимость отклика ПД-сенсора на основе мембраны МФ-4СК/0.5 мас.% УНТ- SO_3^- от времени в 10^{-3} М растворе никотиновой кислоты

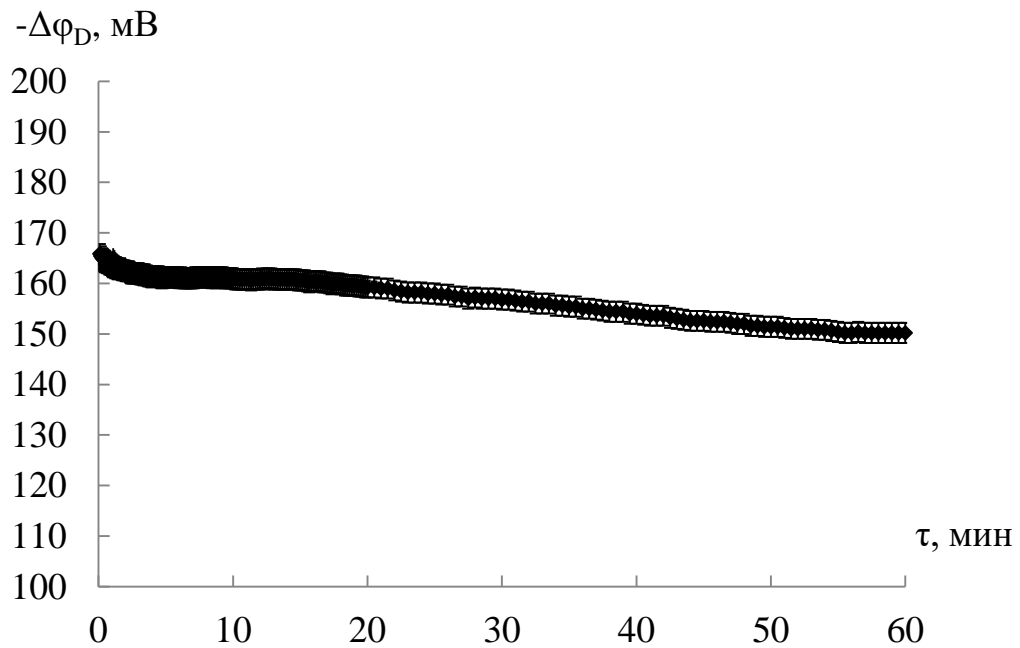


Рисунок А.10 – Зависимость отклика ПД-сенсора на основе мембраны МФ-4СК/1.5 мас.% УНТ- SO_3^- от времени в 10^{-3} М растворе никотиновой кислоты

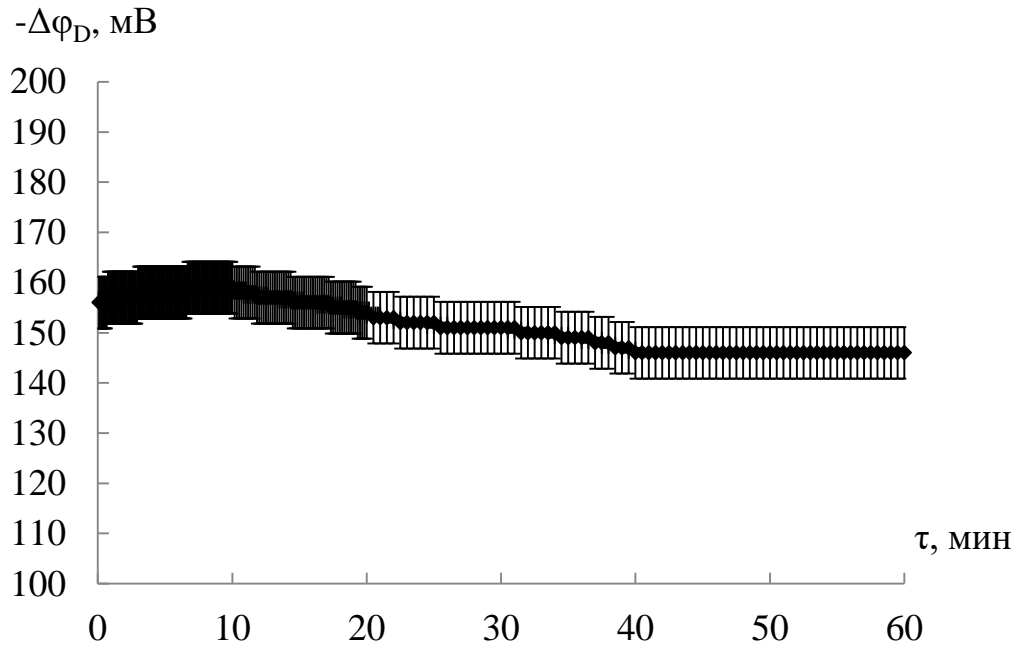


Рисунок А.11 – Зависимость отклика ПД-сенсора на основе мембраны МФ-4СК/0.5 мас.% УНТ- NH_3^+ от времени в 10^{-3} М растворе никотиновой кислоты

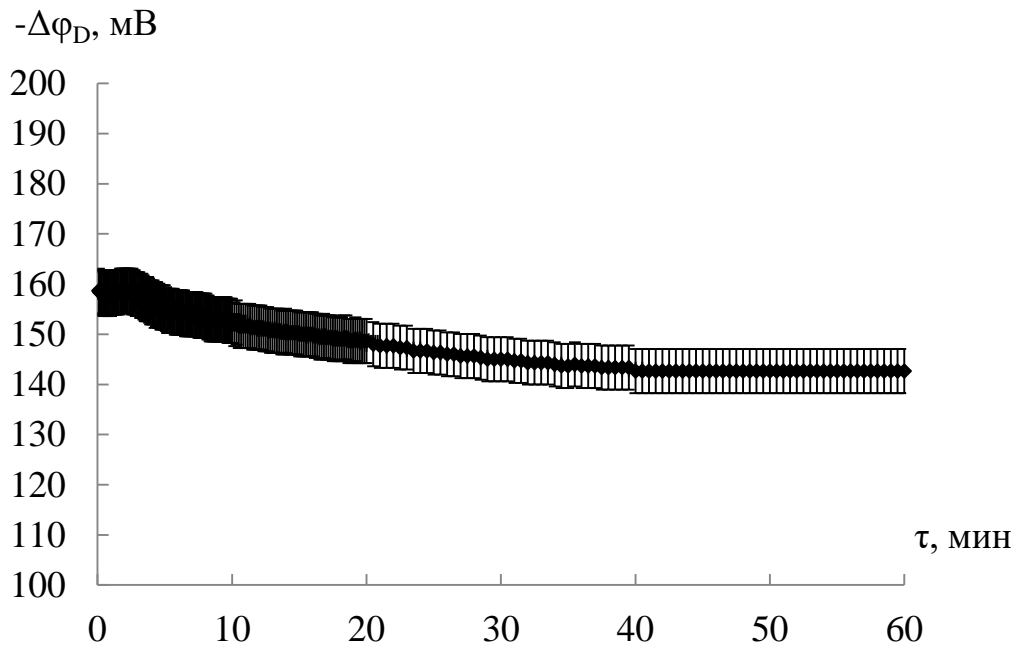


Рисунок А.12 – Зависимость отклика ПД-сенсора на основе мембраны МФ-4СК/1.5 мас.% УНТ- NH_3^+ от времени в 10^{-3} М растворе никотиновой кислоты

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Оценка диапазона линейности логарифмической концентрационной зависимости отклика ПД-сенсоров в растворах никотиновой кислоты

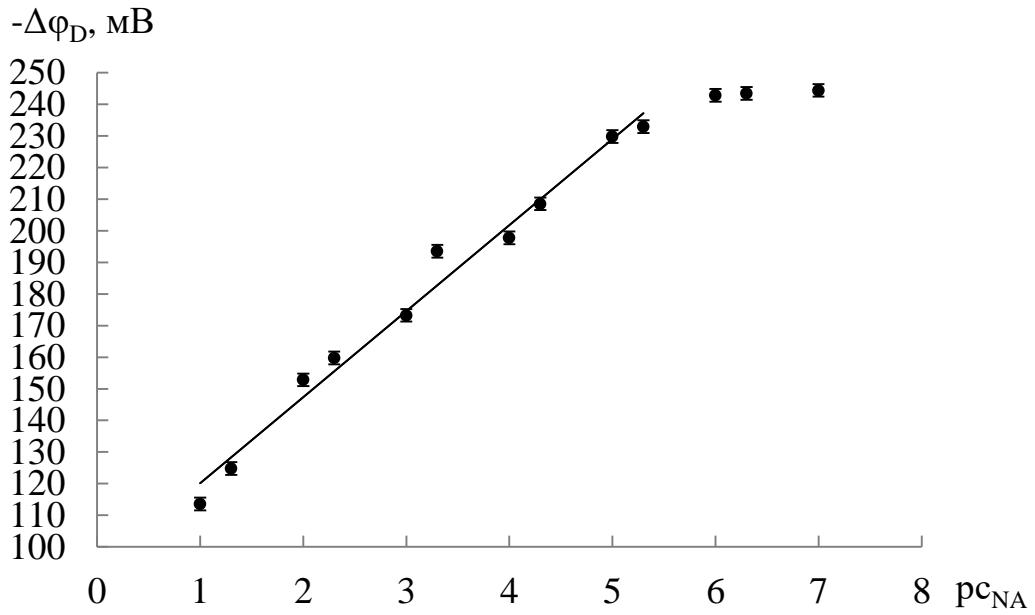


Рисунок Б.1 – Зависимость отклика ПД-сенсора на основе мембраны МФ-4СК от отрицательного десятичного логарифма концентрации никотиновой кислоты в растворе

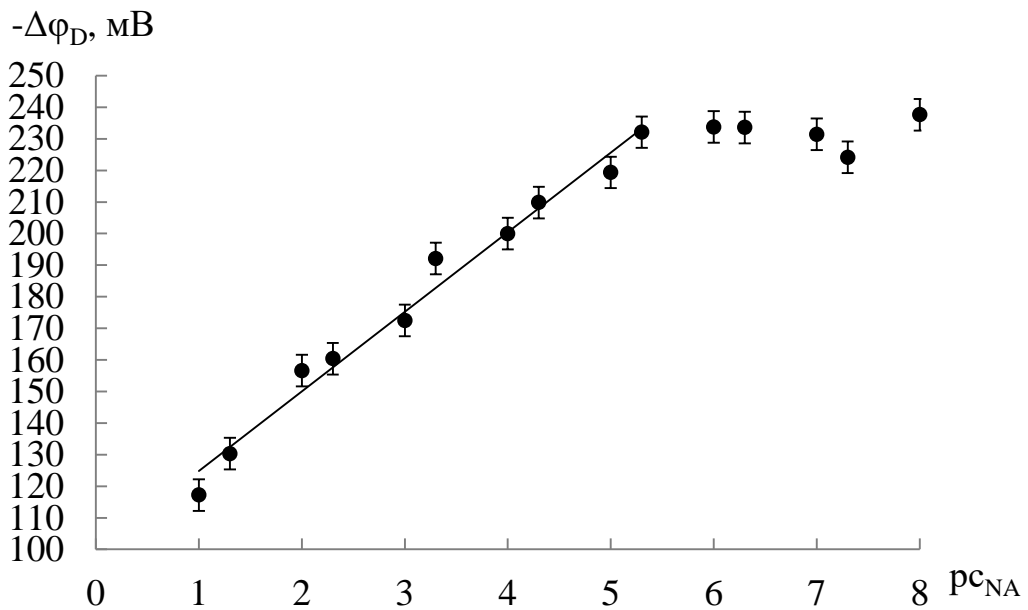


Рисунок Б.2 – Зависимость отклика ПД-сенсора на основе мембраны МФ-4СК/3 мас.% $ZrO_2-SO_3^-$ от отрицательного десятичного логарифма концентрации никотиновой кислоты в растворе

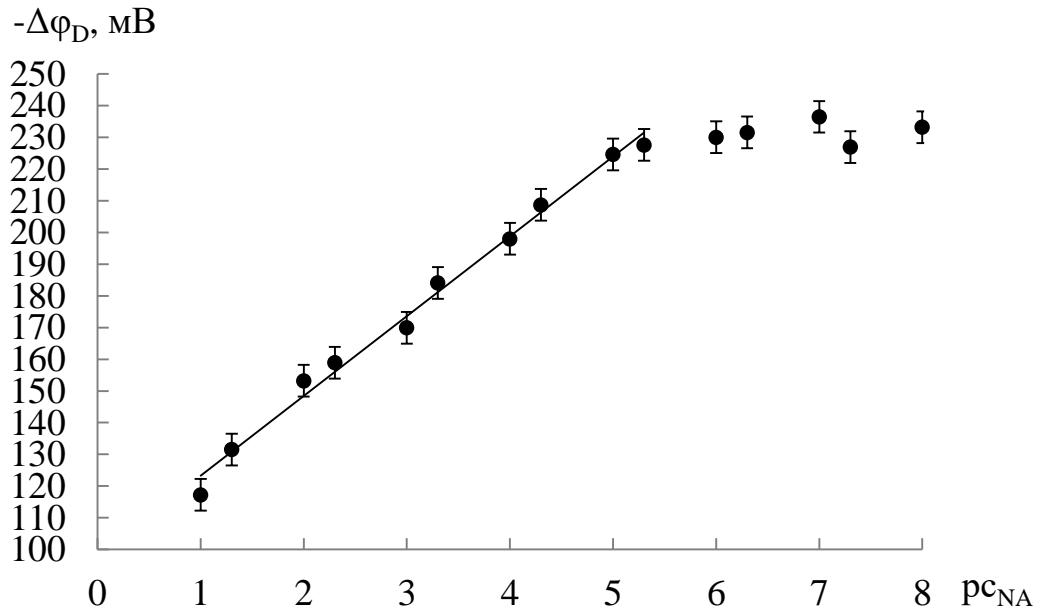


Рисунок Б.3 – Зависимость отклика ПД-сенсора на основе мембраны МФ-4СК/5 мас.% $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-SO}_3^-$ от отрицательного десятичного логарифма концентрации никотиновой кислоты в растворе

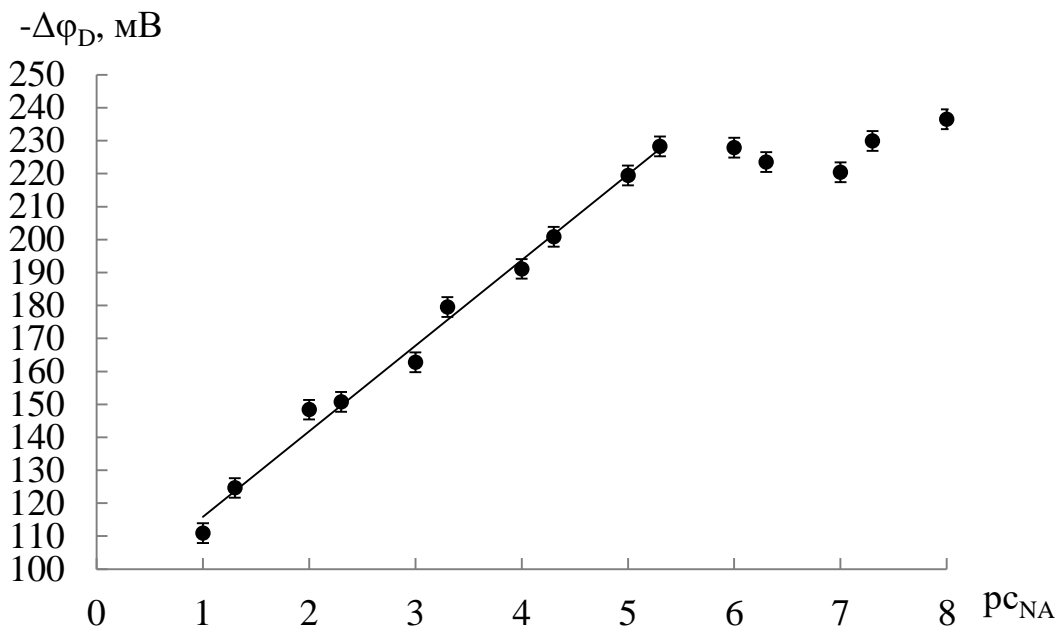


Рисунок Б.4 – Зависимость отклика ПД-сенсора на основе мембраны МФ-4СК/3 мас.% $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_3^+$ (5 мол.%) от отрицательного десятичного логарифма концентрации никотиновой кислоты в растворе

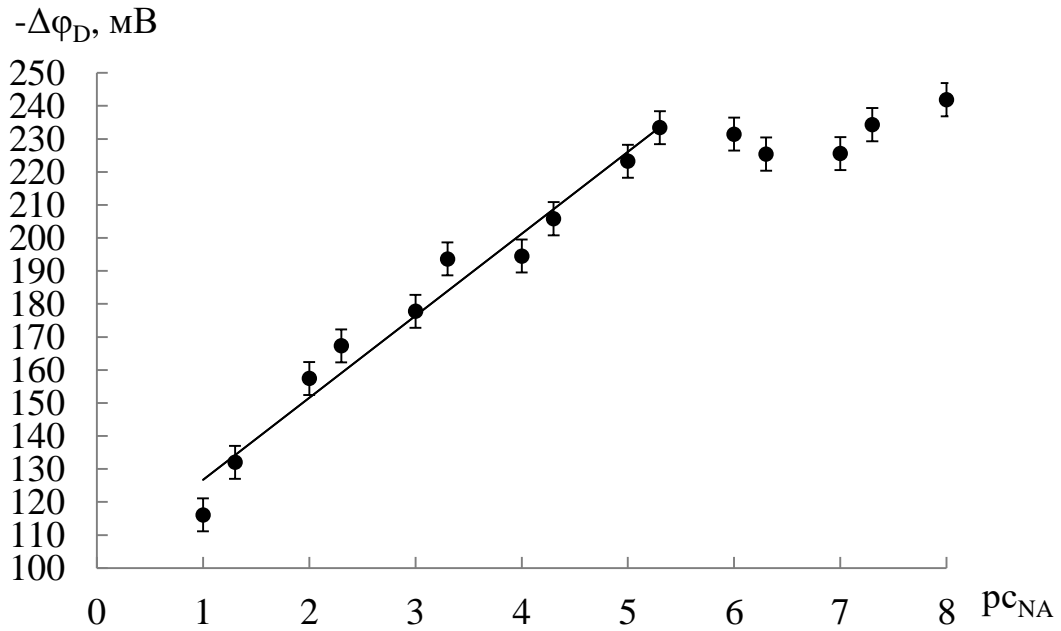


Рисунок Б.5 – Зависимость отклика ПД-сенсора на основе мембраны МФ-4СК/3 мас.% $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_3^+$ (15 мол.%) от отрицательного десятичного логарифма концентрации никотиновой кислоты в растворе

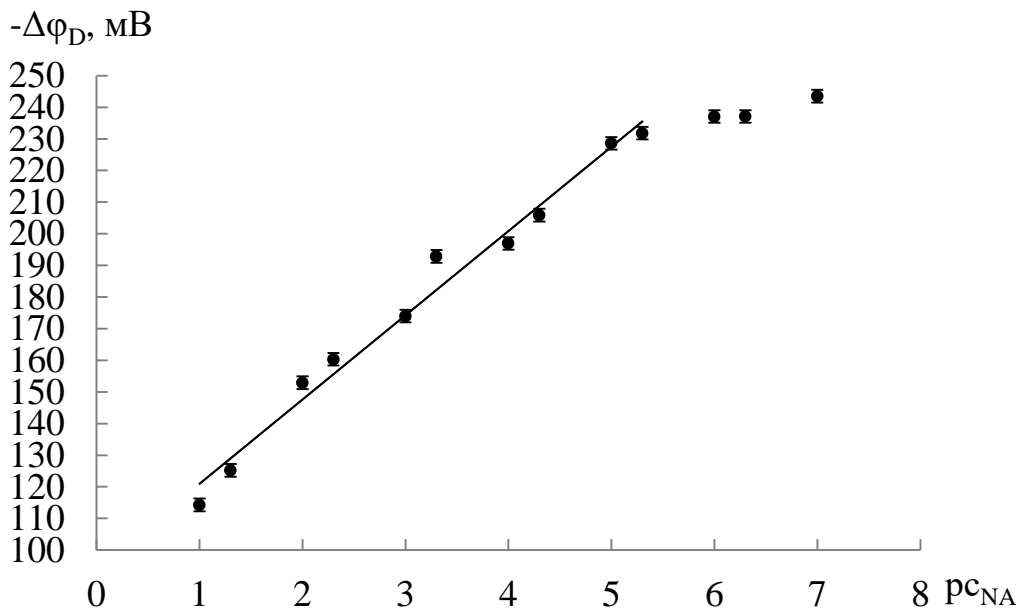


Рисунок Б.6 – Зависимость отклика ПД-сенсора на основе мембраны МФ-4СК/0.5 мас.% УНТ- COO^- от отрицательного десятичного логарифма концентрации никотиновой кислоты в растворе

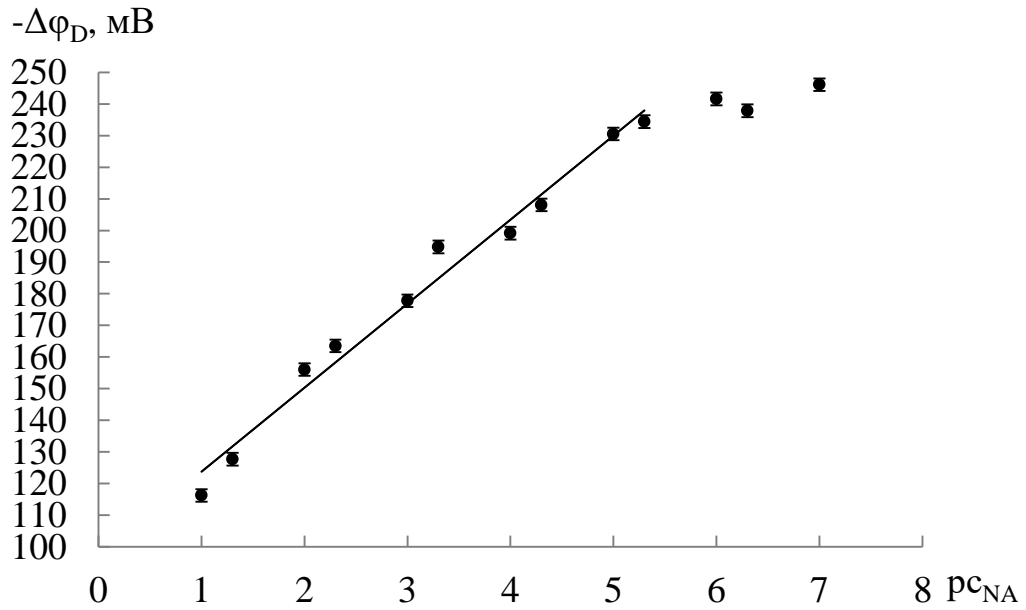


Рисунок Б.7 – Зависимость отклика ПД-сенсора на основе мембраны МФ-4СК/1.0 мас.% УНТ- COO^- от отрицательного десятичного логарифма концентрации никотиновой кислоты в растворе

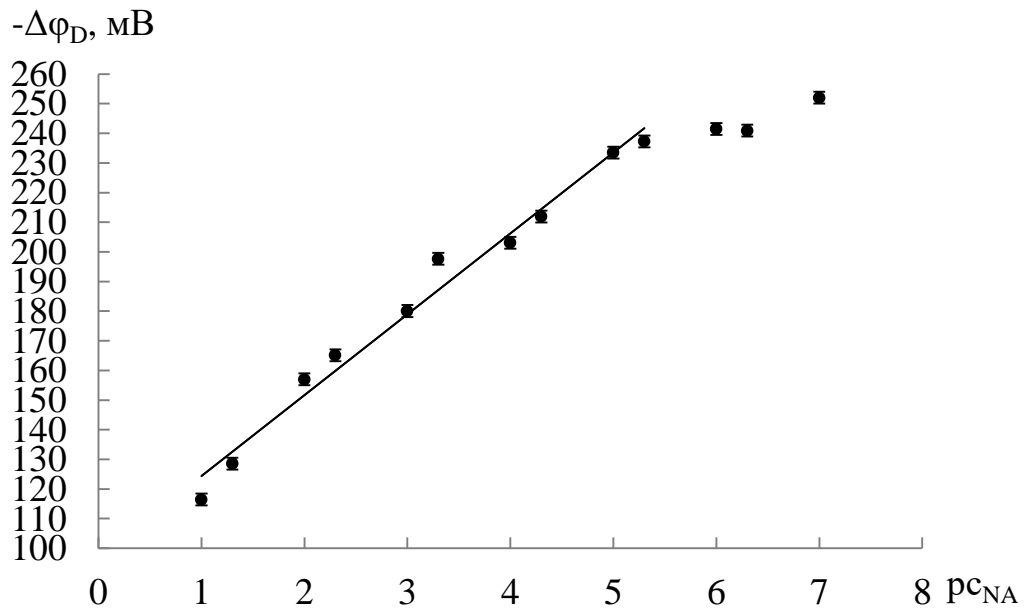


Рисунок Б.8 – Зависимость отклика ПД-сенсора на основе мембраны МФ-4СК/1.5 мас.% УНТ- COO^- от отрицательного десятичного логарифма концентрации никотиновой кислоты в растворе

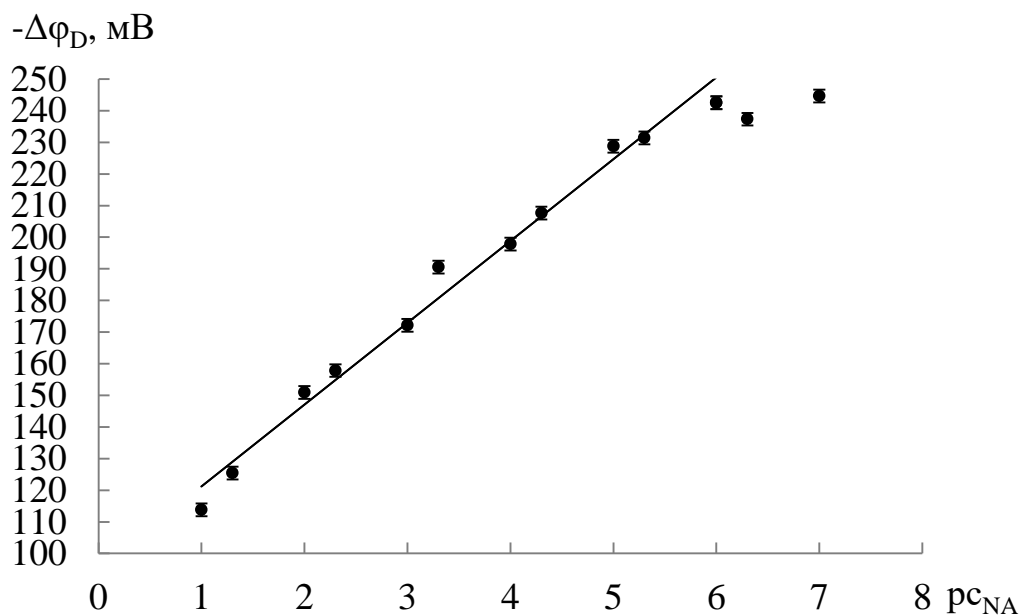


Рисунок Б.9 – Зависимость отклика ПД-сенсора на основе мембраны МФ-4СК/0.5 мас.% УНТ- SO_3^- от отрицательного десятичного логарифма концентрации никотиновой кислоты в растворе

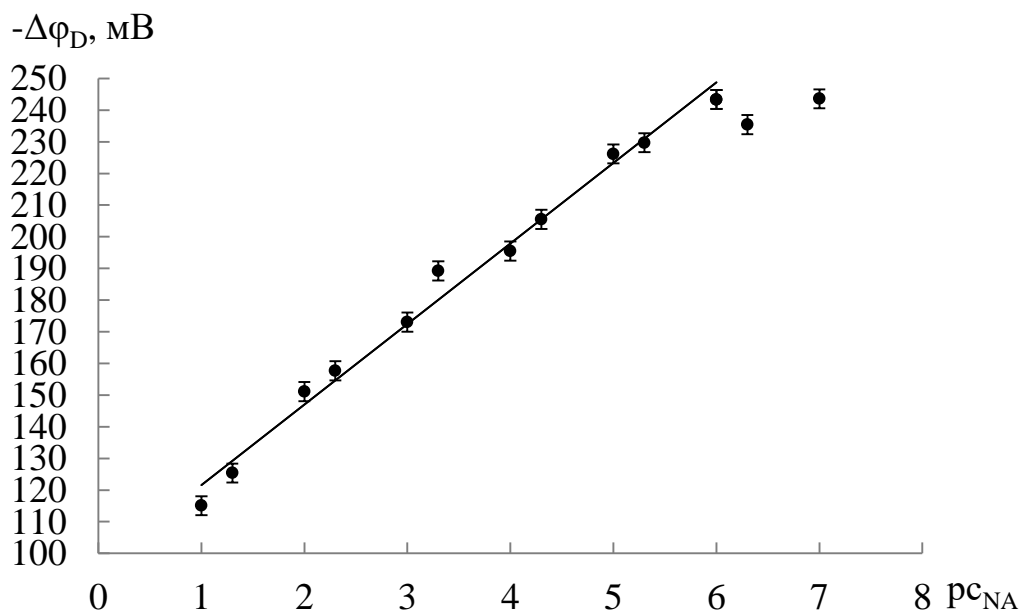


Рисунок Б.10 – Зависимость отклика ПД-сенсора на основе мембраны МФ-4СК/1.5 мас.% УНТ- SO_3^- от отрицательного десятичного логарифма концентрации никотиновой кислоты в растворе

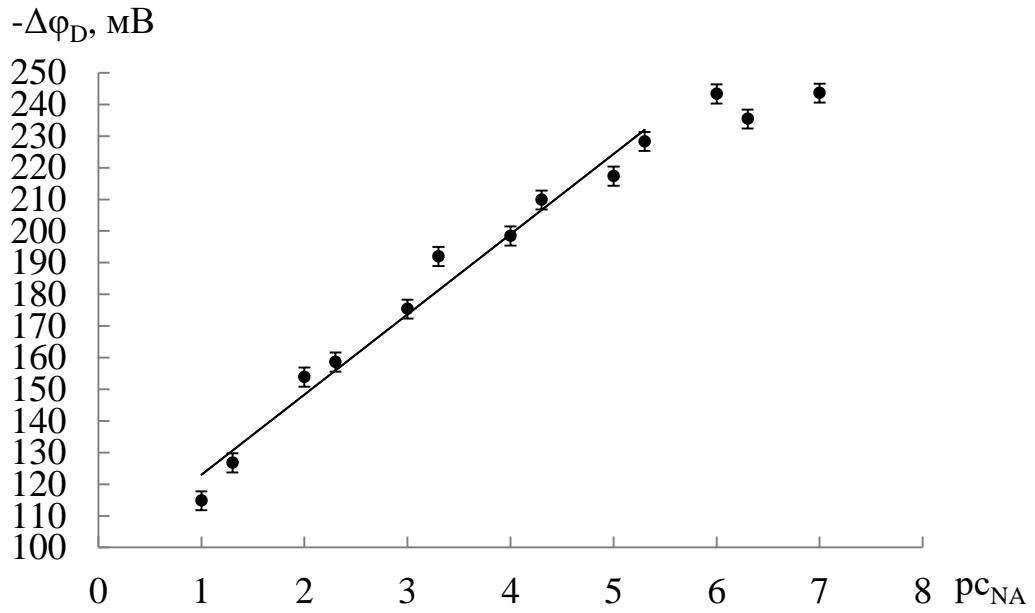


Рисунок Б. 11 – Зависимость отклика ПД-сенсора на основе мембраны МФ-4СК/0.5 мас.% УНТ- NH_3^+ от отрицательного десятичного логарифма концентрации никотиновой кислоты в растворе

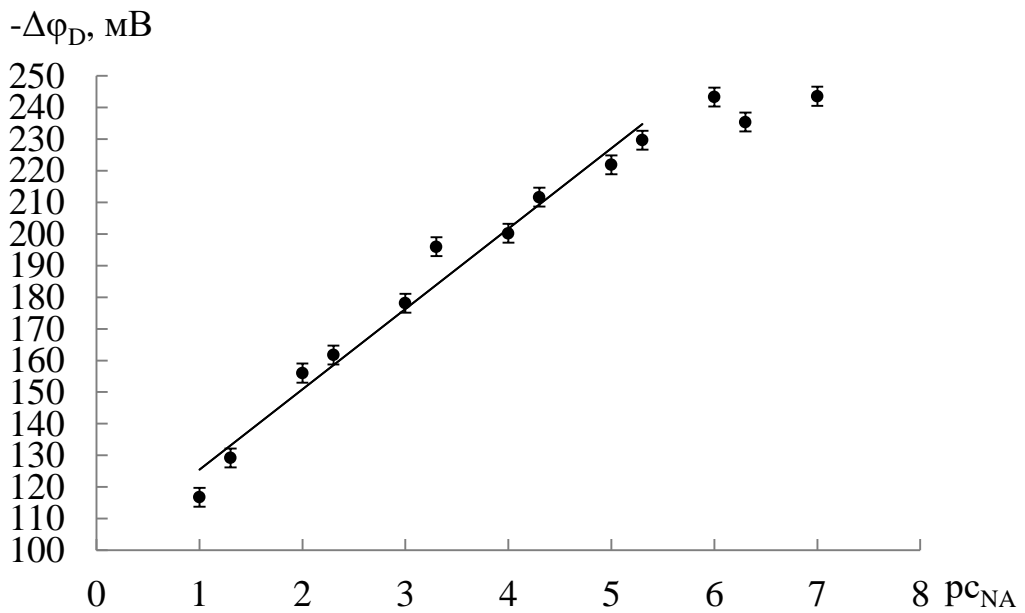


Рисунок Б.12 – Зависимость отклика ПД-сенсора на основе мембраны МФ-4СК/1.5 мас.% УНТ- NH_3^+ от отрицательного десятичного логарифма концентрации никотиновой кислоты в растворе