

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

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Воронеж – 2022

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Воронежский государственный университет»

Научный руководитель: доктор химических наук
Паршина Анна Валерьевна

Официальные оппоненты: **Стенина Ирина Александровна**, доктор химических наук, профессор РАН, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова Российской академии наук, Лаборатория ионики функциональных материалов, ведущий научный сотрудник

Суханов Павел Тихонович, доктор химических наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный университет инженерных технологий», факультет экологии и химической технологии, кафедра физической и аналитической химии, профессор

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань

Защита состоится «29» июня 2022 г. в 16⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета 24.2.288.07 по химическим наукам при Воронежском государственном университете по адресу: 394018 Воронеж, Университетская пл., 1, химический факультет, ауд. 439.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Воронежского государственного университета и на сайте <http://www.science.vsu.ru>.

Автореферат разослан «12» мая 2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета



Столповская Н.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 гидроксипатит/ 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-тетраakis(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 аналита исключает часть протонов из ионного обмена.

3. Показано, что введение поверхностно 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 аналита и поверхностью УНТ. Мембраны, содержащие 0.5-1.0 мас.% сульфированных УНТ и характеризующиеся более высокой ИОЕ и низкой скоростью переноса противо- и коионов, 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 внутривещного 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 аминокислотными 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» СЕМОРОPOLYS (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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Глава 1. Обзор литературных данных. Рассмотрены принципы организации потенциометрических сенсоров разного типа, основные причины снижения селективности и стабильности их отклика, а также известные подходы для устранения данных проблем. Выявлены перспективные материалы для создания модифицированных электрохимических сенсоров и мультисенсорных систем на их основе. Представлен обзор методик определения никотиновой кислоты в различных средах.

Глава 2. Объекты и методы исследования. Объектами исследования были растворы 3-пиридинкарбоновой кислоты (никотиновая кислота, $\geq 99\%$, Sigma-Aldrich, США), в том числе содержащие NaHCO_3 и NaOH , а также растворы препаратов (таблетки “Никотиновая кислота”, ОАО “Фармстандарт-Уфимский витаминный завод”, раствор для инъекций “Никотиновая кислота БУФУС”, Renewal, “ПФК Обновление”).

Для организации ПД-сенсоров использовали перфторированные сульфокатионообменные мембраны МФ-4СК в K^+ -форме, содержащие поверхностно модифицированные допанты: оксиды циркония и кремния с сульфо-, сульфопропиловыми и 3-аминопропиловыми группами ($\text{МФ-4СК/ZrO}_2\text{-SO}_3^-$, $\text{МФ-4СК/SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-SO}_3^-$, $\text{МФ-4СК/SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_3^+$), УНТ с карбокси-, сульфо- и 3-аминопропилтриметоксисиланольными группами (МФ-4СК/УНТ-COO^- , МФ-4СК/УНТ-SO_3^- , МФ-4СК/УНТ-NH_3^+). Далее использованы указанные в скобках условные обозначения образцов. УНТ с функционализированной поверхностью были получены обработкой коммерческих УНТ Таунит S12 (ООО “НаноТехЦентр”, РФ), а гибридные мембраны – отливкой из раствора перфторсульфополимера (ОАО “Пластполимер”, РФ) в присутствии частиц допанта или прекурсора для его получения. При получении мембран с модифицированными УНТ раствор полимера и допанта предварительно подвергали УЗ обработке. Массовая доля оксидов в мембранах составляла 3-5 мас. % с концентрацией модифицирующих групп 5-15 мол.% от количества оксида, а УНТ – 0.5-1.5 мас.% с ИОЕ 0.014, 0.27 и 0.64 ммоль/г для УНТ- COO^- , УНТ- SO_3^- и УНТ- NH_3^+ , соответственно.

Потенциометрические измерения осуществляли с помощью оригинальной ячейки (патент на полезную модель RU 2617347, 2017), четырехканального иономера Эксперт-001 (ООО “Эконикс-эксперт”, РФ), одиннадцатиканального высокоомного потенциометра и программного обеспечения (свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RU 2013660973). Спектрофотометрический анализ растворов препаратов никотиновой кислоты, а также ее равновесных растворов при исследовании сорбционных характеристик мембран выполняли с помощью спектрофотометра Shimadzu UV-1800 (Shimadzu, Япония). Для термогравиметрического исследования мембран использовали установку “Thermoscan-2” (ООО “Аналитприбор”, РФ). Для дискриминации отклика перекрестно чувствительных ПД-сенсоров использовали многомерный регрессионный анализ.

Глава 3. Обсуждение результатов.

Стабильность отклика ПД-сенсоров в растворах никотиновой кислоты. Исследование отклика ПД-сенсоров на основе исходной и модифицированных мембран, находящихся в непрерывном контакте с $1.0 \cdot 10^{-3}$ М раствором никотиновой кислоты в течение 1 ч показало, что его постоянное значение достигается уже через несколько секунд и дальнейшее изменение (дрейф отклика) соизмеримо с разбросом значений при дублировании эксперимента. Значения дисперсии воспроизводимости отклика ПД-сенсоров составили 3-58 мВ² в растворах никотиновой кислоты в диапазоне концентраций от $1.0 \cdot 10^{-4}$ до $1.0 \cdot 10^{-1}$ М. ПД-сенсоры не содержат компонентов, способных вымываться

из мембраны, однако возможен фаулинг мембран по причине накопления в порах ионов органического аналита, влияющего на сорбционные и транспортные свойства образцов. Для его устранения в ПД-сенсорах использовали мембраны в форме катионов K^+ , высокое сродство к которым обеспечивало быструю и полную регенерацию мембран посредством приведения в равновесие с 0.1 М раствором KCl. 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 деионизованной воде и ее отмывки между сериями измерений (~100 измерений).

Оценка диапазона линейности концентрационной зависимости ПД-сенсоров и пределов обнаружения в растворах никотиновой кислоты. Для немодифицированной мембраны МФ-4СК, а также мембран, содержащих функционализированные оксиды и УНТ с карбокси- и аминокислотными группами, линейная зависимость отклика ПД-сенсоров от логарифма концентрации никотиновой кислоты наблюдалась в диапазоне от $5.0 \cdot 10^{-6}$ до $1.0 \cdot 10^{-1}$ М, а для образцов, содержащих сульфированные УНТ, – от $1.0 \cdot 10^{-6}$ до $1.0 \cdot 10^{-1}$ М. Предел обнаружения никотиновой кислоты с помощью немодифицированного образца МФ-4СК составил $5.0 \cdot 10^{-8}$ М. Наименьшие значения предела обнаружения никотиновой кислоты среди ПД-сенсоров на основе модифицированных мембран были достигнуты для образцов, содержащих 5 мас.% $SiO_2-(CH_2)_3-SO_3^-$, 3 мас.% $SiO_2-(CH_2)_3-NH_3^+$ (5 мол.%) и 0.5 мас.% УНТ- SO_3^- ($1.0 \cdot 10^{-8}$ - $5.0 \cdot 10^{-8}$ М). Причины влияния модификации мембран на пределы обнаружения будут рассмотрены далее при исследовании перекрестной чувствительности ПД-сенсоров к ионам аналита и мешающим ионам гидроксония.

Перекрестная чувствительность ПД-сенсоров к ионам никотиновой кислоты и гидроксония. При выборе мембран для перекрестно чувствительных ПД-сенсоров необходимо учитывать природу взаимодействия аналита с сорбционными центрами материала, а также изменение условий переноса ионов разного размера и знака заряда через мембрану и доступности сорбционных центров в результате модификации.

При получении гибридной мембраны из раствора полимера, содержащего гидрофильный допант или прекурсор, наночастицы располагаются в порах мембраны. У поверхности сульфированного оксида образуется дебаевский слой, направленный навстречу аналогичному слою, сформированному противоположно ионами и фиксированными группами мембраны. У поверхности оксида с аминокислотными фрагментами, напротив, образуется дебаевский слой, противоположно направленный слою, сформированному вблизи стенок пор мембраны. УНТ имеют гидрофобную природу, поэтому преимущественно располагаются в гидрофобной матрице мембран, а функционализация поверхности УНТ гидрофильными группами способствует частичному их расположению в порах^[1]. Совокупное действие электростатических, осмотических и упругих сил, обусловленное присутствием допанта в порах мембраны, оказывает влияние на систему пор и каналов ги-

¹ Potentiometric multisensory system based on perfluorosulfonic acid membranes and carbon nanotubes for sulfacetamide determination in pharmaceuticals / E. Safronova, A. Parshina, T. Kolganova [et al.] // Journal of Electroanalytical Chemistry. – 2020. – V. 873. – P. 114435.

бридной мембраны. Присутствие УНТ в матрице мембран обеспечивает повышение ее жесткости. С другой стороны, предварительная УЗ обработка раствора полимера и УНТ способствует более выгодному укладыванию полимерных цепей в процессе получения мембраны, способствуя формированию более разветвленной системы пор и каналов, размер которых может быть больше, чем в мембране, полученной из раствора, не подвергнутого УЗ обработке^[2]. Эти закономерности, а также равновесные (ИОЕ, влагосодержание) и транспортные (ионная проводимость, диффузионная проницаемость) свойства мембран^[1,3,4] были учтены при обсуждении влияния их модификации на перекрестную чувствительность 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), который был выбран, 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. 1-5). 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 внутрисорбционного раствора по сравнению с рН внешнего раствора (на ~ 2 единицы^[5]) вследствие вытеснения ионов гидроксила из фазы катионообменной мембраны.

При использовании мембран, содержащих 3 мас.% сульфированных оксидов, чувствительность ПД-сенсоров к цвиттер-ионам никотиновой кислоты увеличивается (34 ± 2 , 39 ± 4 мВ/рНА, рис. 1) по сравнению с исходной (32 ± 3 мВ/рНА, рис. 1). Это свидетельствует о возрастании содержания аналита в мембране из-за увеличения концентрации катионообменных центров, чему способствует введение дополнительных сульфогрупп и некоторое снижение объема внутрисорбционного раствора поскольку допант занимает часть поры^[3]. Рост диффузионной проницаемости и снижение влагосодержания образцов, содержащих 10-15 мол.% 3-аминопропиловых групп на поверхности оксида кремния^[4], также приводит к увеличению чувствительности ПД-сенсоров к цвиттер-ионам никотиновой кислоты. При концентрации аминосодержащих группировок на поверхности оксида кремния 15 мол.% чувствительность ПД-сенсоров к никотиновой кислоте оказывается даже выше (42.4 ± 1.2 мВ/рНА, рис. 2), чем при введении сульфированных оксидов. 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.

² Safronova E.Y. The transformation and degradation of Nafion® solutions under ultrasonic treatment. The effect on transport and mechanical properties of the resultant membranes / E.Y. Safronova, G. Pourcelly, A.B. Yaroslavtsev // Polymer Degradation and Stability. – 2020. – V. 178. – Article 109229.

³ Определение серосодержащих анионов в щелочных растворах с помощью массивов ПД-сенсоров на основе гибридных перфторированных мембран с допантами с протонодонорными свойствами / А.В. Паршина, Т.С. Денисова, Е.Ю. Сафронова [и др.] // Журнал аналитической химии. – 2017. – Т. 72, № 12. – с. 1104-1112.

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

⁵ Сарапулова В.В. Электростатические взаимодействия ионообменных материалов с антоцианами в процессах их сорбционного и электродиализного извлечения из жидких сред / В.В. Сарапулова, А.В. Клевцова, Н.Д. Письменская // Мембраны и мембранные технологии. – 2020. – Т. 10, № 4. – С. 281-292.

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. 1, 2). Для данных образцов по разным причинам выявлено снижение неселективного переноса^[3,4]. В первом случае это, видимо, обусловлено значительным объемом частиц допанта, соизмеримым с размером пор^[3], во втором – связыванием части групп мембраны с группами допанта из-за образования солевых мостиков^[4]. 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. 1, 2), 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.

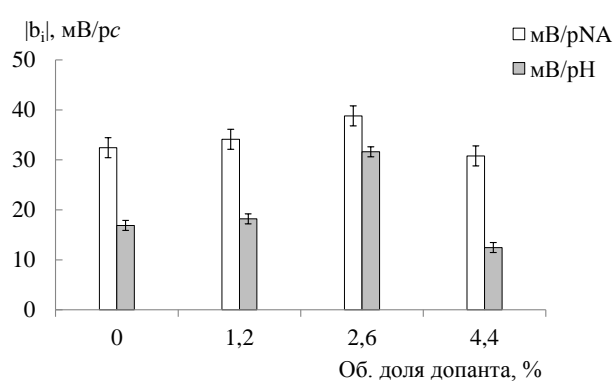


Рисунок 1 – Зависимость чувствительности ПД-сенсоров к ионам никотиновой кислоты и гидроксония от объемной доли сульфированного оксида в мембране МФ-4СК (объемная доля возрастает в ряду 3 мас.% $\text{ZrO}_2\text{-SO}_3^-$, 3 мас.% $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-SO}_3^-$, 5 мас.% $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-SO}_3^-$)

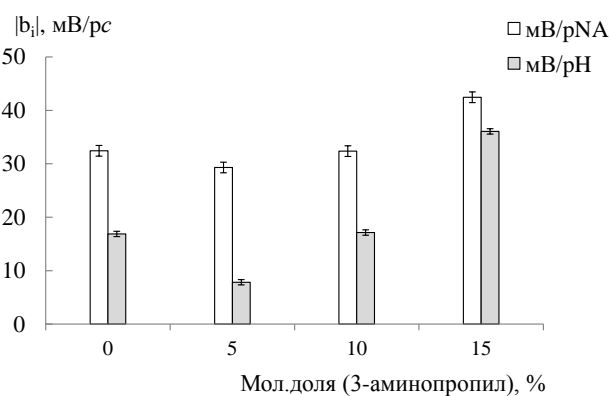


Рисунок 2 – Зависимость чувствительности ПД-сенсоров к ионам никотиновой кислоты и гидроксония от концентрации 3-аминопропиловых групп на поверхности допанта в мембранах МФ-4СК/3 мас.% $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_3^+$

При введении УНТ- COO^- ионная проводимость и диффузионная проницаемость мембран возрастает^[1]. 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^[2], 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). Однако в силу тех же причин повышается чувствительность ПД-сенсоров к мешающим ионам гидроксония (до 21.5 ± 0.4 мВ/pH, рис. 3). Следует отметить, что для данных мембран наблюдается некоторое снижение ИОЕ (обусловленное отрывом части боковых цепочек полимера вследствие УЗ обработки)^[1], 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.

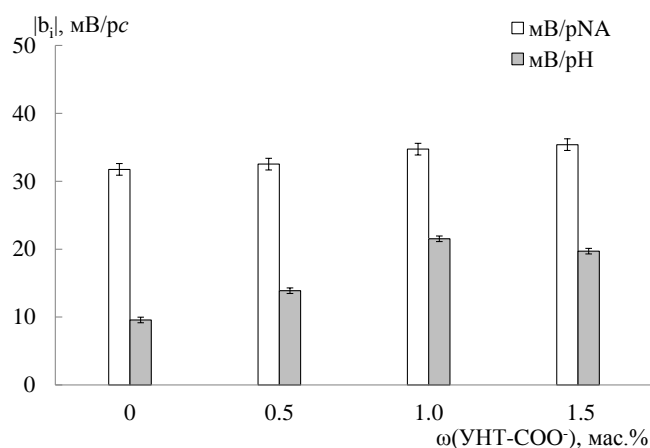


Рисунок 3 – Зависимость чувствительности ПД-сенсоров на основе мембран МФ-4СК/УНТ-COO⁻ к ионам никотиновой кислоты и гидроксония в водных растворах

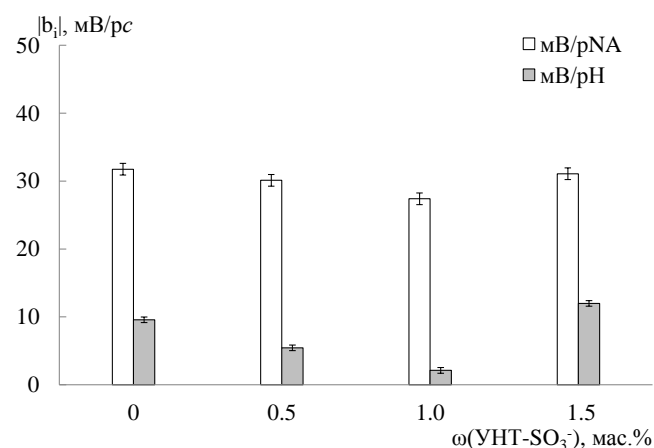


Рисунок 4 – Зависимость чувствительности ПД-сенсоров на основе мембран МФ-4СК/УНТ-SO₃⁻ к ионам никотиновой кислоты и гидроксония в водных растворах

Мембраны, содержащие 0.5 и 1.0 мас.% УНТ-SO₃⁻, 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-SO₃⁻ (6.8 мСм/см, $18.0 \cdot 10^{-8}$ см²/с). Также, как для описанных выше образцов с пониженной скоростью неселективного переноса (МФ-4СК/5 мас.% SiO₂-(CH₂)₃-SO₃⁻ и МФ-4СК/3 мас.% SiO₂-(CH₂)₃-NH₃⁺ (5 мол.%)), мембраны с низкой концентрацией УНТ-SO₃⁻ обеспечивают достаточно высокую чувствительность к цвиттер-ионам никотиновой кислоты (30.1 ± 0.9 , 27.4 ± 1.2 мВ/рНА, рис. 4) и существенно более низкую чувствительность к ионам гидроксония (5.4 ± 0.4 , 2.1 ± 0.6 мВ/рН, рис. 4). 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. 4). Причиной является эластичность матрицы немодифицированной мембраны, благодаря которой ее 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. 4). 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⁻ (ИОЕ 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 ограниченная эластичность пор приводят к снижению доступности фиксированных групп для протонов в присутствии аналита и снижению их мешающего влияния на отклик ПД-сенсоров (рис. 4).

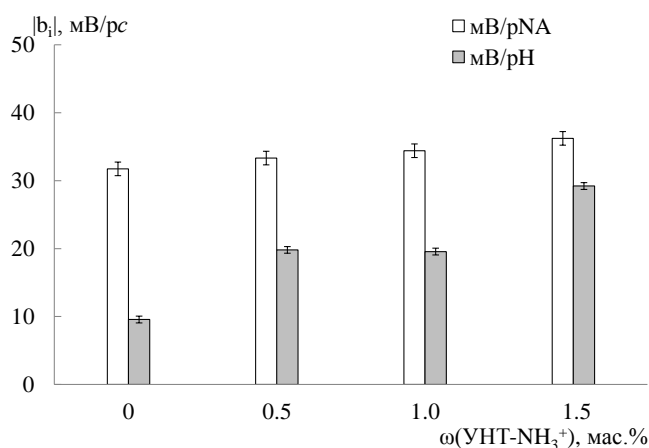


Рисунок 5 – Зависимость чувствительности ПД-сенсоров на основе мембран МФ-4СК/УНТ- NH_3^+ к ионам никотиновой кислоты и гидроксония в водных растворах

МФ-4СК/УНТ- NH_3^+ ($28.5 \cdot 10^{-8}$ - $56.5 \cdot 10^{-8}$ 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 объемных аминоксодержащих группировок ($-\text{O-Si}(\text{OCH}_3)_2-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}_3^+$) на поверхности УНТ 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.

Таким образом, 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.% $\text{SiO}_2-(\text{CH}_2)_3-\text{SO}_3^-$, 3 мас.% $\text{SiO}_2-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}_3^+$ (5 мол.%) и 0.5-1.0 мас. % УНТ- SO_3^-) вследствие снижения размеров внутриспорового 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 достигаются наименьшие значения пределов обнаружения никотиновой кислоты. 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.

Сорбционные характеристики мембран МФ-4СК с функционализированными УНТ в растворах никотиновой кислоты. Отмеченные закономерности изменения перекрестной чувствительности ПД-сенсоров согласуются с результатами оценки влагосо-

Модификация мембран УНТ с 3-аминопропилтриметоксисиланольными группами (рис. 5) оказывает на перекрестную чувствительность ПД-сенсоров сходное влияние с модификацией карбоксилированными УНТ и оксидом кремния, содержащим высокую концентрацию групп 3-аминопропила на поверхности. Связывание аминоксодержащих 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 не селективный перенос через мембраны

держания и концентрации аналита в мембранах МФ-4СК/УНТ-Х (где Х: $-\text{COO}^-$, $-\text{SO}_3^-$, $-\text{O-Si}(\text{OCH}_3)_2-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}_3^+$) после приведения образцов в исходной K^+ -форме в контакт с 0.1 М раствором никотиновой кислоты в течение 72 ч (рис. 6).

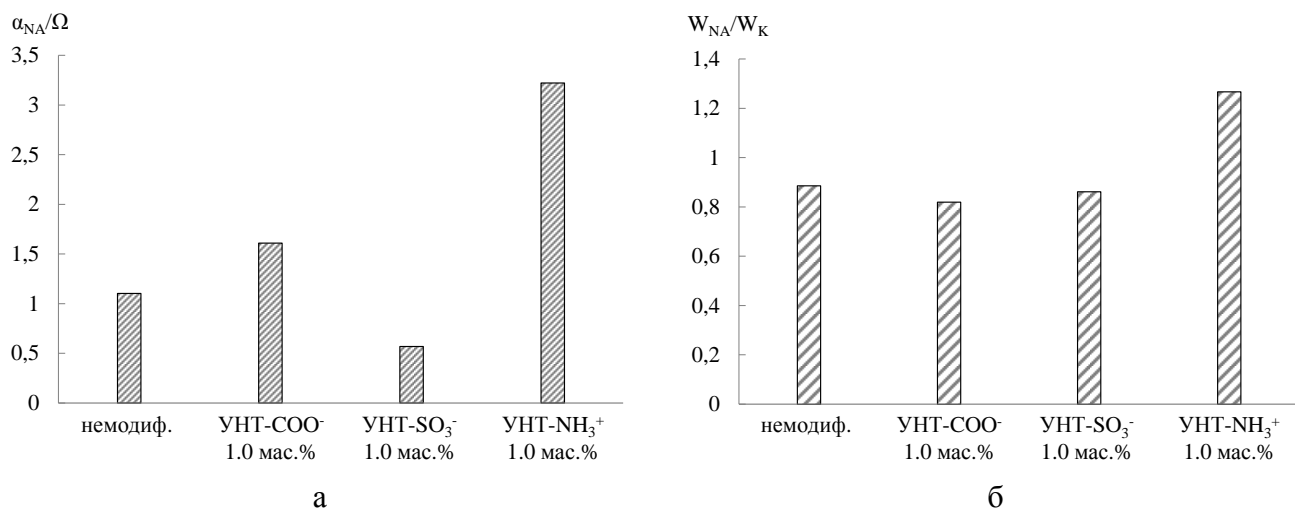


Рисунок 6 – Отношение концентрации сорбированного аналита (α_{NA} , ммоль/г) и ИОЕ мембран (Ω , ммоль/г) (а), соотношение влагосодержания мембран, приведенных в равновесие с раствором аналита (W_{NA} , мас.%), и мембран в K^+ -форме (W_{K} , мас.%) (б)

Концентрация никотиновой кислоты в немодифицированной мембране близка к ее ИОЕ (рис. 6, 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 1.0 мас.% карбоксилированных и аминированных УНТ превышает ИОЕ в 1.6 и 3 раза, соответственно (рис. 6, а). Это может быть обусловлено стерическими ограничениями сорбции органических цвиттер-ионов при невысоких значениях проводимости и диффузионной проницаемости и повышенной жесткости матрицы образца МФ-4СК/1.0 мас.% УНТ- SO_3^- и, напротив, облегчением необменной сорбции для образцов МФ-4СК/1.0 мас.% УНТ- COO^- и МФ-4СК/1.0 мас.% УНТ- NH_3^+ , характеризующихся высокой скоростью неселективного транспорта. При этом существенное превышение концентрации аналита в мембране МФ-4СК/1.0 мас. % УНТ- NH_3^+ по сравнению с ИОЕ подтверждает значимый вклад в поглощение аналита взаимодействий между карбоксильными группами никотиновой кислоты и аминокислотными фрагментами допанта, а также стэкинг-взаимодействий аналита с поверхностью допанта.

Поступление никотиновой кислоты в поры немодифицированной мембраны, а также образцов, содержащих карбоксилированные и сульфированные УНТ, обеспечивает соизмеримое снижение их влагосодержания по сравнению с исходным в K^+ -форме (рис. 6, 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. 6, б), может быть вызван дополнительным расширением пор, вследствие высокой концентрации аналита.

Анализ многокомпонентных модельных растворов. Для оценки возможности совместного определения цвиттер-ионов никотиновой кислоты и ионов Na^+ в широком диапазоне рН были установлены градуировочные характеристики ПД-сенсоров в растворах никотиновой кислоты, значения рН 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, а значения pH – от 3.72 до 7.24. 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. 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 ионного переноса 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 и присутствие ионов Na^+ в многокомпонентных растворах приводит к снижению чувствительности ПД-сенсоров к ионам гидроксония ($0.49-7.87$ мВ/pH) по сравнению с таковой в индивидуальных растворах никотиновой кислоты. 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.

Использование мембран, отличающихся типом допанта, способствовало снижению корреляции между откликами ПД-сенсоров, которая была наименьшей 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^+ . Для ПД-сенсоров на основе данных образцов в таблице 1 представлены коэффициенты градуировочных уравнений, 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. Относительное стандартное отклонение определения никотиновой кислоты и Na^+ в модельных растворах с помощью первого массива составило 4-10 и 5-13 %, второго массива – 4-13 и 5-16 %, третьего массива – 8-20 и 9-20 %, соответственно. Снижение воспроизводимости определения наблюдалось в разбавленных эквимольных растворах никотиновой кислоты и щелочи из-за существенного вклада относительного стандартного отклонения оценки pH растворов. Относительная погрешность определения никотиновой кислоты и Na^+ с помощью первого массива была 0.2-5 и 1.1-12 %, второго массива – 1.6-3 и 1.7-9 %, третьего массива – 0.4-2 и 2-8 %, соответственно.

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.% $\text{SiO}_2-(\text{CH}_2)_3-\text{SO}_3^-$, 3 мас.% $\text{SiO}_2-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}_3^+$ (5 мол.%) и 0.5-1.0 мас. % УНТ- SO_3^- , для которых было достигнуто наибольшее снижение влияния мешающих ионов гидроксония на отклик и низкие пределы обнаружения никотиновой кислоты.

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 растворе HCl). В таблице 2 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% (табл. 2). 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%, соответственно (табл. 2).

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. 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. 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.% $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-SO}_3^-$ и 1.5 мас.% УНТ- NH_3^+ . Для данных образцов в таблице 1 представлены градуировочные характеристики.

В таблице 3 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 потенциометрического 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. Наилучшие правильность и воспроизводимость анализа достигнуты для массивов ПД-сенсоров на основе мембран с кислотными группами на поверхности УНТ. Относительное стандартное отклонение определения ионов никотиновой кислоты с их помощью составило 1.1 и 0.9%, а ионов Na^+ – 1.2 и 1.0%. Относительная погрешность потенциометрического определения действующего вещества составила 5 и 3% относительно рецептурных данных (табл. 3). Тогда как относительно результатов определения по стандартной методике она была 13 и 11%, соответственно (табл. 3).

Достигнутые показатели правильности и воспроизводимости находятся в тех же диапазонах, что и для известных вольтамперометрических сенсоров для определения никотиновой кислоты в фармацевтических препаратах. Описанный в литературе потенциометрический сенсор для определения никотиновой кислоты апробирован только для анализа модельных растворов и время его стабильной работы не превышало 50 дней вследствие вымывания ионофора из ПВХ мембраны. Тогда как ПД-сенсоры лишены проблем с изменением состава мембран при длительном использовании, не требуют коррекции рН и подготовки проб, помимо относительно невысокого разбавления. В отличие от методик, рекомендованных в фармакопейных статьях для анализа препаратов никотиновой кислоты, применение перекрестно чувствительных ПД-сенсоров обеспечивает малое время анализа и возможность совместного определения действующего и вспомогательного веществ без дополнительных реагентов.

Таблица 1 – Характеристики градуировочных уравнений ПД-сенсоров в растворах, содержащих цвиттер-ионы никотиновой кислоты (NA^\pm) и катионы Na^+ , в различных диапазонах pH

Мембрана	Градуировочное уравнение	ϵ , мВ	$s_{\text{восп}}^2$, мВ ²
$1.0 \cdot 10^{-4}$ - $1.0 \cdot 10^{-2}$ М, pH 3.72-7.24			
МФ-4СК / 5 мас.% $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-SO}_3^-$	$\Delta\varphi_D = -99.33.5 \cdot p\text{NA} + 7.64 \cdot \text{pH} - 0.4 \cdot p\text{Na}$	0.6-10	34
МФ-4СК / 1.0 мас. % УНТ- COO^-	$\Delta\varphi_D = -91.3-26.5 \cdot p\text{NA} + 5.23 \cdot \text{pH} - 4.97 \cdot p\text{Na}$	0.6-6	7
МФ-4СК / 0.5 мас. % УНТ- SO_3^-	$\Delta\varphi_D = -78.3-21.6 \cdot p\text{NA} + 0.85 \cdot \text{pH} - 7.55 \cdot p\text{Na}$	0.9-7	9
МФ-4СК / 1.5 мас. % УНТ- SO_3^-	$\Delta\varphi_D = -66-22.0 \cdot p\text{NA} - 0.49 \cdot \text{pH} - 8.46 \cdot p\text{Na}$	1.1-7	10
МФ-4СК / 1.5 мас.% УНТ- NH_3^+	$\Delta\varphi_D = -96.9-31.36 \cdot p\text{NA} + 7.26 \cdot \text{pH} - 3.72 \cdot p\text{Na}$	0.6-14	7
$1.0 \cdot 10^{-4}$ - $1.0 \cdot 10^{-2}$ М, pH 3.75-5.83			
МФ-4СК / 5 мас.% $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-SO}_3^-$	$\Delta\varphi_D = -176-49 \cdot p\text{NA} + 20.7 \cdot \text{pH} + 14.8 \cdot p\text{Na}$	1.1-7	58
МФ-4СК / 1.0 мас. % УНТ- COO^-	$\Delta\varphi_D = -65.5-23.07 \cdot p\text{NA} + 2.3 \cdot \text{pH} - 11.41 \cdot p\text{Na}$	0.15-6	4
МФ-4СК / 0.5 мас. % УНТ- SO_3^-	$\Delta\varphi_D = -57.2-21.71 \cdot p\text{NA} + 0.81 \cdot \text{pH} - 12.66 \cdot p\text{Na}$	0.3-6	3
МФ-4СК / 1.5 мас. % УНТ- SO_3^-	$\Delta\varphi_D = -57.12-21.35 \cdot p\text{NA} + 0.48 \cdot \text{pH} - 12.63 \cdot p\text{Na}$	0.3-6	4
МФ-4СК / 1.5 мас.% УНТ- NH_3^+	$\Delta\varphi_D = -70-22.7 \cdot p\text{NA} + 2.14 \cdot \text{pH} - 10.4 \cdot p\text{Na}$	0.5-6	8

Таблица 2 – 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	Спектрофотометрия	ПД-сенсор на основе мембраны МФ-4СК			
		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)	$(1.667 \pm 0.005) \cdot 10^{-4}$	$(0.43 \pm 0.04) \cdot 10^{-2}$	$(0.41 \pm 0.09) \cdot 10^{-2}$	$(0.40 \pm 0.02) \cdot 10^{-2}$	$(0.41 \pm 0.02) \cdot 10^{-2}$
pH (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

Таблица 3 – 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	Спектрофотометрия	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

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 внутрисетчатого 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/рНА) 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/рНА). 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 гидроксо-

ния на отклик ПД-сенсоров (от 2.1 ± 0.6 до 5.4 ± 0.4 мВ/рН) 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 анализа 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.% аминпропиловыми группами, 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.

Основное содержание диссертации изложено в следующих работах.

1. Перфторсульфокатионообменные мембраны с функционализированными углеродными нанотрубками в потенциометрических сенсорах для анализа фармацевтических препаратов никотиновой кислоты / А.В. Паршина, Е.Ю. Сафронова, Т.С. Колганова, Г.З. Хабтемариам, О.В. Бобрешова // Журнал аналитической химии. – 2022. – Т. 77, № 2. – С. 176-187.

2. Потенциометрическая мультисенсорная система на основе мембран МФ-4СК и поверхностно модифицированных оксидов для анализа препаратов никотиновой кислоты / А.В. Паршина, Г.З. Хабтемариам, Т.С. Колганова, Е.Ю. Сафронова, О.В. Бобрешова // Мембраны и мембранные технологии. – 2021. – Т. 11, № 3. – С. 175-184.

3. Потенциометрические сенсоры на основе мембран МФ-4СК и углеродных нанотрубок для определения никотиновой кислоты в водных растворах и фармацевтических препаратах / А.В. Паршина, Е.Ю. Сафронова, Г.З. Хабтемариам, Е.И. Рыжих, И.А. Прихно, О.В. Бобрешова, А.Б. Ярославцев // Мембраны и мембранные технологии. – 2020. – Т. 10, № 4. – С. 263-272.

4. Влияние кислотно-основных свойств допантов, вводимых в мембраны МФ-4СК, на характеристики потенциометрических сенсоров в растворах никотиновой кислоты / Г.З. Хабтемариам, А.В. Паршина, Т.С. Колганова, Е.Ю. Сафронова, О.В. Бобрешова // Сорбционные и хроматографические процессы. – 2020. – Т. 20, № 3. – С. 369-377.

5. Патент РФ 206250. Устройство для потенциометрического определения никотиновой кислоты в фармацевтических препаратах / А.В. Паршина, Т.С. Колганова, Е.Ю. Сафронова, Г.З. Хабтемариам, О.В. Бобрешова, А.Б. Ярославцев // заявитель и патентообладатель Воронеж. гос. ун-т., № 2021105720, заявл. 04.03.2021, опубл. 02.09.2021.

6. Потенциометрические сенсоры на основе перфторированных сульфосодержащих мембран и углеродных нанотрубок для определения никотиновой кислоты / Г.З. Хабтемариам, Е.И. Рыжих, А.В. Паршина, Е.Ю. Сафронова, О.В. Бобрешова // X Юбилейная Всероссийская конференция по электрохимическим методам анализа «ЭМА-2020», 16-20 ноября 2020 г., Казань. – сборник тезисов докладов, с. 118-119.

7. Мембраны МФ-4СК, содержащие поверхностно модифицированные оксиды и УНТ, в потенциометрических сенсорах для определения никотиновой кислоты / Г.З. Хабтемариам, Т.С. Колганова, А.В. Паршина, О.В. Бобрешова // Всероссийский интернет-симпозиум с международным участием «Химически модифицированные минералы и биополимеры в XXI веке», СМЕМОPOLYS, 1-3 декабря 2020 г., Воронеж. – сборник тезисов докладов, с. 190-195.

8. Potentiometric sensors based on MF-4SC membranes and functionalized carbon nanotubes for determination of nicotinic acid in pharmaceuticals / Т. Kolganova, G. Habtemariam, A. Parshina, E. Safronova, O. Bobreshova // International conference «Ion transport in organic and inorganic membranes (I.T.I.M. 2021)», 20-25 September 2021, Sochi. – conference proceeding, p.145.

9. Потенциометрические сенсоры на основе мембран МФ-4СК, содержащих функционализированные оксиды и углеродные нанотрубки, для анализа препаратов никотиновой кислоты / Т.С. Колганова, Г.З. Хабтемариам, А.В. Паршина, Е.Ю. Сафронова, О.В. Бобрешова // IX Всероссийская конференция с международным участием «Физико-химические процессы в конденсированных средах и на межфазных границах (ФАГРАН-2021)», 4-7 октября 2021 г., Воронеж. – материалы конференции, с. 487-488.

10. Перфторированные сульфокатионообменные мембраны МФ-4СК, содержащие функционализированные оксиды, для потенциометрического определения никотиновой кислоты в фармацевтических препаратах / Г.З. Хабтемариам, А.В. Паршина, Т.С. Колганова, Е.Ю. Сафронова, О.В. Бобрешова // Всероссийский симпозиум и школа-конференция молодых ученых «Физико-химические методы в междисциплинарных экологических исследованиях», 27 октября - 3 ноября 2021 г., Севастополь. – материалы конференции, с. 311-312.

Работы № 1-4 опубликованы в рекомендованных ВАК РФ рецензируемых научных изданиях.

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.