ВОРОНЕЖСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

На правах рукописи

Колганова Татьяна Сергеевна

ПОТЕНЦИОМЕТРИЧЕСКИЕ МУЛЬТИСЕНСОРНЫЕ СИСТЕМЫ НА ОСНОВЕ ГИБРИДНЫХ ПЕРФТОРМЕМБРАН ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СЕРОСОДЕРЖАЩИХ И АМИНОСОДЕРЖАЩИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

02.00.02 – аналитическая химия

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Научный руководитель:

доктор химических наук,

Паршина А.В.

Воронеж – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ 13
1.1 Гибридные материалы в химических сенсорах 13
Материалы на основе перфторполимеров в химических сенсорах 17
Оксиды кремния и циркония в гибридных сенсорных материалах 24
Гетерополикислоты и их кислые соли в гибридных сенсорных материалах . 26
Углеродные нанотрубки в гибридных сенсорных материалах 28
1.2 Методы определения лекарственных веществ 31
Определение серосодержащих веществ 31
Определение аминосодержащих веществ 34
Мультисенсорные системы для анализа лекарственных веществ 37
1.3 Свойства исследуемых аналитов 40
ВЫВОДЫ ПО ОБЗОРУ ЛИТЕРАТУРЫ И ПОСТАНОВКА ЗАДАЧ ИССЛЕДОВАНИЯ 44
ГЛАВА 2. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 46
2.1. Физико-химические характеристики аналитов 46
Модельные растворы 46
Фармацевтические препараты 47
2.2. Физико-химические характеристики гибридных материалов на основе перфтормембран 51
2.3 Методики работы 55
2.3.1 Приготовление растворов 56
2.3.2 Подготовка мембран для ПД-сенсоров 56
2.3.3 Метод оценки потенциала Доннана 58
2.3.4 Аппаратно-программные комплексы для мультисенсорных систем 60
2.3.5 Оценка аналитических характеристик перекрёстно чувствительных ПД-сенсоров 63
Оценка стабильности и воспроизводимости откликов ПД-сенсоров 63
Градуировка ПД-сенсоров в полиионных растворах 64
Выбор диапазонов определяемых концентраций и pH 67
Представление результатов градуировки ПД-сенсоров в полиионных растворах. Расчет концентраций аналитов с помощью систем градуировочных уравнений 68
Оценка пределов обнаружения аналитов 71

Оценка правильности и воспроизводимости определения аналитов *72*

Алгоритм выбора сенсоров (массивов сенсоров), обеспечивающих наилучшие характеристики определения конкретного аналита (аналитов) *73*

2.3.6 Спектроскопический анализ мембран и лекарственных веществ *74*

2.3.7 Сорбционный анализ мембран *74*

2.3.8 Термогравиметрический анализ мембран *75*

ГЛАВА 3. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ 76

3.1. Мультисенсорные системы на основе перфтормембран и допантов с протонодонорными свойствами для определения анионов и цвиттер-ионов таурина и пировиноградной кислоты совместно с неорганическими ионами (K^+, NH_4^+, HS^-) 76

Чувствительность и стабильность отклика ПД-сенсоров в растворах таурина и пировиноградной кислоты *77*

Определение анионов пировиноградной кислоты и HS^- совместно с катионами K^+ и NH_4^+ *84*

Определение анионов и цвиттер-ионов таурина совместно с катионами K^+ *88*

3.2. Мультисенсорные системы на основе перфтормембран и допантов с протоноакцепторными свойствами для определения анионов, цвиттер-ионов дикарбоновых аминокислот и катионов калия 92

Чувствительность и стабильность отклика ПД-сенсоров в растворах, содержащих дикарбоновые аминокислоты и гидроксид калия *92*

Определение анионов, цвиттер-ионов дикарбоновых аминокислот и катионов калия в растворах в диапазоне pH 4-9 ..... *98*

Определение аспарагинат-ионов и катионов калия в фармацевтическом препарате *104*

3.3. Мультисенсорные системы на основе перфтормембран и углеродных нанотрубок для определения анионов сульфацетамида и катионов щелочных металлов (K^+, Na^+) 106

Чувствительность и стабильность отклика ПД-сенсоров в растворах, содержащих сульфацетамид и гидроксиды калия и натрия *107*

Определение анионов сульфацетамида и катионов щелочных металлов в растворах в диапазоне pH 5-8 ..... *111*

Определение ионов сульфацетамида и натрия в фармацевтическом препарате *115*

3.4. Мультисенсорные системы на основе термообработанных перфтормембран и допантов с протоноакцепторными свойствами для совместного определения аспарагинат-, глутамат-ионов и катионов калия 117

Чувствительность и стабильность отклика ПД-сенсоров в растворах, содержащих две дикарбоновые аминокислоты и гидроксид калия 118

Совместное определение аспарагинат-, глутамат-ионов и катионов калия в растворах в диапазоне pH 4-7 125

3.5 Мультисенсорные системы на основе перфтормембран и допантов с протоноакцепторными свойствами для совместного определения катионов прокаина и лидокаина 130

Чувствительность и стабильность отклика ПД-сенсоров в растворах, содержащих катионы прокаина и лидокаина 131

Совместное определение катионов прокаина и лидокаина в фармацевтическом препарате 136

ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ОСНОВНЫЕ ВЫВОДЫ 139

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ, УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ И АББРЕВИАТУР 143

ПРИЛОЖЕНИЕ А Ионный состав исследуемых растворов лекарственных веществ 176

ПРИЛОЖЕНИЕ Б Градуировочные уравнения ПД-сенсоров в исследуемых растворах лекарственных веществ 186

ПРИЛОЖЕНИЕ В Характеристики сорбции катионов местных анестетиков мембранами Nafion и МФ-4СК 195

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность. Серо- и аминосодержащие водорастворимые лекарственные вещества являются актуальными объектами анализа, поскольку широко используются в медицине как анестезирующие, противомикробные, антиаритмические, нейротропные средства. Необходимость количественного анализа фармацевтических препаратов, а также контроля процессов их промышленного производства обусловливает актуальность разработки экспрессных, безреагентных, внелабораторных методов определения лекарственных веществ. Этим требованиям отвечают электрохимические сенсоры. Для анализа фармацевтических и технологических сред перспективы имеют потенциометрические сенсоры, что определяется диапазонами концентраций ионных компонентов данных сред и относительной простотой аппаратуры потенциометрического анализа. Разнообразие органических электролитов, применяемых в качестве лекарственных веществ, требует разработки и исследования новых сенсорных материалов, в том числе на основе ионообменных мембран.

Число промышленно выпускаемых мембран ограничено, поэтому современные исследования направлены на улучшение их свойств путем модификации. В потенциометрических твердоконтактных сенсорах полимерные пленки (перфторированные сульфокатионообменные мембраны типа Nafion, полипиррол, политиофен, полианилин и др.), содержащие неорганические наноматериалы или молекулярные допанты, решают проблему низкой адгезии чувствительного слоя к поверхности электрода и служат ионно-электронными преобразователями. Использование в таких сенсорах мембран типа Nafion препятствует сорбции редокс-активных соединений, отравляющих материал электрода, и повышает сорбцию аналита. Общие подходы к использованию модифицированных мембран в потенциометрических сенсорах с внутренним раствором сравнения в настоящее время не предложены. В том числе, это связано с необходимостью разработки индивидуальных приемов закрепления новых материалов в корпусе сенсора и устранения трансмембранных потоков из раствора

сравнения. Одним из способов минимизации потоков ионов через мембрану является увеличение расстояния между ее границами с раствором сравнения и исследуемым раствором, благодаря чему отклик определяется потенциалом Доннана (ПД) на границе мембраны с исследуемым раствором. Это позволяет использовать в ПД-сенсорах мембраны, градиентно модифицированные по длине.

ПД-сенсоры не содержат селективно взаимодействующих с аналитами компонентов, поэтому обладают перекрестной чувствительностью к органическим и неорганическим ионам, которая варьируется за счет изменения сорбционных свойств мембран. Перекрестно чувствительные сенсоры, объединенные в массив, позволяют выполнять определение компонентов и оценку интегральных характеристик сложных сред, с помощью многомерных математических методов. Интерес представляет определение близких по химическим свойствам лекарственных веществ, совместно присутствующих в объектах анализа, посредством использования в мультисенсорных системах гибридных ионообменных мембран.

Работа выполнялась при поддержке ФЦП «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2014-2020 годы» (Соглашение № 14.577.21.0005 от 05.06.2014), РНФ (грант № 15-13-10036 от 02.06.2015), РФФИ (гранты № 13-03-97502_р_центр_а, 19-48-363008 р_мол_а) и стипендии Президента Российской Федерации аспирантам, проявившим выдающиеся способности в учебной и научной деятельности (приказ № 3-3254 от 20.12.2018).

Таким образом, тема работы является актуальной.

Степень разработанности темы. Лекарственные вещества и содержащие их фармацевтические препараты являются одними из наиболее актуальных объектов анализа. Их разнообразие и необходимость определения близких по химическим свойствам веществ открывает широкие перспективы для получения новых научных результатов в данной области. Количество работ, посвященных поиску новых материалов, которые могут быть использованы в электрохимических сенсорах и мультисенсорных

системах, возрастает в последние годы. Примеров использования гибридных мембран в потенциометрических сенсорах с внутренним раствором сравнения существенно меньше, чем в твердоконтактных сенсорах с разными типами детектирования. В частности, возможности применения углеродных нанотрубок (УНТ) в качестве компонента материалов для потенциометрических сенсоров с внутренним раствором сравнения до настоящего времени не были исследованы. Недостаточно внимания уделено обоснованию выбора гибридных материалов с учетом механизмов их взаимодействия с аналитами и выявления взаимосвязанных характеристик материалов и сенсоров на их основе.

Цель работы. Разработка потенциометрических мультисенсорных систем для определения серо- и аминосодержащих лекарственных веществ посредством использования гибридных материалов на основе перфторированных сульфокатионообменных мембран (МФ-4СК и Nafion), диоксидов циркония и кремния с функционализированной поверхностью, кислых солей гетерополикислот (ГПК) и УНТ.

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

1. Определить влияние объемной доли и протонодонорных свойств допантов, вводимых в мембраны, на перекрёстную чувствительность ПД-сенсоров к анионам и цвиттер-ионам таурина и пировиноградной кислоты и неорганическим катионам, и анионам.

2. Выявить закономерности влияния размера и протоноакцептоных свойств групп на поверхности диоксида кремния, присутствующего в мембранах, а также условий физико-химической обработки мембран на перекрёстную чувствительность ПД-сенсоров к аспарагинат-, глутамат-ионам и катионам калия.

3. Установить особенности изменения перекрёстной чувствительности ПД-сенсоров к анионам сульфацетамида и катионам калия и натрия при введении в мембраны УНТ и варьировании их концентрации.

4. Определить условия увеличения чувствительности ПД-сенсоров к катионам прокаина и лидокаина и ее снижения к ионам гидроксония посредством варьирования способа получения мембран и протоноакцептоных свойств допантов.

5. Разработка мультисенсорных систем для определения лекарственных веществ в водных растворах в широких диапазонах pH и фармацевтических препаратах, в том числе для совместного определения близких по химическим свойствам веществ.

Научная новизна.

1. Определены факторы, обеспечивающие значимое влияние на отклик перекрестно чувствительных ПД-сенсоров анионов и цвиттер-ионов лекарственных веществ, поступающих в перфторированные сульфокатионообменные мембраны путем необменной сорбции. Для прогнозирования изменения чувствительности ПД-сенсоров к отдельным группам лекарственных веществ в результате модификации и термической обработки мембран, предложено использовать изменение их диффузионной проницаемости.

2. Установлено влияние объемной доли и кислотных свойств диоксидов циркония и кремния, поверхностно модифицированных сульфосодержащими группами и кислой солью гетерополикислоты, а также кислых солей гетерополикислот, вводимых в мембраны МФ-4СК и Nafion, на перекрёстную чувствительность ПД-сенсоров к анионам и цвиттер-ионам таурина, пировиноградной кислоты и неорганическим ионам (K^+, NH_4^+, HS^-).

3. Выявлены закономерности изменения перекрестной чувствительности ПД-сенсоров к аспарагинат-, глутамат-ионам и катионам K^+ при модификации мембран МФ-4СК и Nafion диоксидом кремния с группами 3-аминопропила и 3-(2-имидазолин-1-ил)пропила на поверхности, а также варьировании условий термобработки мембран.

4. Предложено использовать мембраны МФ-4СК, содержащие УНТ, в качестве материала ПД-сенсоров для определения анионов сульфацетамида.

Исследована роль противоиона в формировании отклика ПД-сенсора в растворах, содержащих анионы сульфацетамида и катионы K^+ и Na^+.

5. Определены характеристики ПД-сенсоров (перекрестная чувствительность, стабильность, пределы обнаружения, правильность и воспроизводимость определения аналитов) на основе мембран МФ-4СК и Nafion, полученных разными способами, а также модифицированных диоксидом кремния с азотсодержащими группами, в растворах гидрохлоридов прокаина и лидокаина. Выявлены особенности сорбции катионов местных анестетиков мембранами, обусловленные различиями их размера и гидрофильности.

6. Показана возможность совместного определения близких по химическим свойствам аналитов (на примере гомологов дикарбоновых аминокислот, а также местных анестетиков) с помощью массивов ПД-сенсоров на основе мембран, отличающихся способом получения, условиями обработки и составом.

Теоретическая и практическая значимость работы.

1. Разработаны способы увеличения влияния необменно сорбированных анионов и цвиттер-ионов лекарственных веществ на отклик потенциометрического мембранного сенсора за счет варьирования объема внутрипорового пространства перфторированных сульфокатионообменных мембран, а также концентрации, размера и кислотно-основных свойств, вводимых в них допантов. Данные факторы определяют концентрацию реакционных центров мембране и их доступность для формирования водородных связей и электростатического взаимодействия с аналитами.

2. Выявлены существенные различия значений чувствительности ПД-сенсоров к аспарагинат- и глутамат-ионам при малом влагосодержании и диффузионной проницаемости мембран, модифицированных оксидом кремния с азотсодержащими группами и термообработанных при различной относительной влажности. Это обусловлено влиянием объема внутрипорового пространства на конформацию аналитов и механизмы их взаимодействия с группами мембраны и допанта. Это использовано для

определения совместно присутствующих в растворах ионов дикарбоновых аминокислот, отличающихся на одну группу $-CH_2-$, и катионов K^+.

3. Реализовано использование перфторированных сульфокатионообменных мембран, градиентно модифицированных УНТ, в потенциометрических сенсорах с внутренним раствором сравнения. Показано, что они могут обеспечивать увеличение чувствительности и точности определения аминосодержащих ароматических анионов за счет частичного присутствия УНТ в порах мембраны, являющихся дополнительными центрами для π-π-взаимодействий (поверхность УНТ), а также образования водородных связей и электростатического взаимодействия (группы $-COO^-$ на поверхности УНТ).

4. Установлена взаимосвязь между перекрестной чувствительностью ПД-сенсоров к противо- и коионам и диффузионной проницаемостью гибридных мембран, косвенно характеризующей размеры пространства и объем «электронейтрального» раствора внутри пор. Чувствительность ПД-сенсоров к анионам и цвиттер-ионам гидрофильных аналитов преимущественно возрастает при увеличении проницаемости мембран для анионов или имеет зависимость с максимумом. Тогда как зависимости чувствительности ПД-сенсоров к анионам и цвиттер-ионам гидрофобных аналитов от диффузионной проницаемости имеют противоположный характер. Выявленные общие закономерности для отдельных групп аналитов могут быть использованы для направленного подбора сенсорных материалов.

5. Показано, что различия значений чувствительности ПД-сенсоров к катионам прокаина и лидокаина, связанные с различиями их размера и гидрофильности, могут быть использованы для их совместного определения в водных растворах. При этом модификация мембран допантами с протоноакцепторными свойствами позволяет снизить чувствительность ПД-сенсоров к ионам H_3O^+, мешающим определению катионов местных анастетиков.

6. Мультисенсорные системы использованы для определения сульфацетамида натрия моногидрата в препарате «Сульфацил натрия

(Альбуцид)», калия аспарагината гемигидрата и магния аспарагината тетрагидрата в препарате «Панангин®», а также прокаина и лидокаина в комбинированном препарате без пробоподготовки и фиксирования pH.

7. В рамках выполнения работ по Соглашению № 14.577.21.0005 от 05.06.2014 предоставлено неисключительное право использования изобретения (Пат. 2617347 РФ, государственная регистрация лицензионного договора №РД0241506 от 16.01.2018).

Методология и методы исследования. Для решения поставленных задач использованы потенциометрия, ИК-спектроскопия, просвечивающая электронная микроскопия, термогравиметрия, сорбционные и многомерные математические методы анализа.

Положения, выносимые на защиту.

1. Чувствительность ПД-сенсоров на основе перфторированных сульфокатионообменных мембран к анионам и цвиттер-ионам лекарственных веществ существенно увеличивается в результате влияния объемной доли, кислотно-основных свойств допантов и объема внутрипорового пространства на концентрацию и конформацию аналитов в мембране.

2. Введение УНТ в перфторированные сульфокатионообменные мембраны обеспечивает высокую чувствительность и точность определения ПД-сенсорами сульфацетамида в фармацевтическом препарате за счет дополнительных реакционных центров для анионов и цвиттер-ионов аналита в виде карбоксильных групп на поверхности УНТ и самой поверхности УНТ.

3. Мультисенсорные системы на основе перфторированных сульфокатионообменных мембран, содержащих функционализированные диоксиды циркония и кремния и термообработанных при различной относительной влажности, позволяют выполнять совместное определение дикарбоновых аминокислот, а также местных анестетиков.

Степень достоверности результатов подтверждается большим объемом статистически обработанных экспериментальных данных, использованием современного сертифицированного оборудования,

согласованием результатов с современными представлениями о свойствах систем с ионообменными мембранами и растворами органических и неорганических электролитов.

Апробация результатов диссертационной работы выполнена на конференциях: II, III Съезды аналитиков России (Москва, 2013, 2017); Международная конференция «Membrane and Electromembrane Processes» (Прага, 2014); Международная конференция «PERMEA & MELPRO» (Прага, 2016); Международная конференция «Ion Transport in Organic and Inorganic Membranes» (Краснодар, 2013, 2014; Сочи, 2015-2017, 2019); XIII Всероссийская конференция (с международным участием) «Мембраны» (Нижний Новгород, 2016); VII, VIII Всероссийские конференции (с международным участием) «Физико-химические процессы в конденсированных средах и на межфазных границах (ФАГРАН)» (Воронеж, 2015, 2018); XIV, XV Международные конференции «Физико-химические основы ионообменных и хроматографических процессов (ИОНИТЫ)» (Воронеж, 2014, 2017).

Личный вклад автора состоял в участии в постановке цели и задач исследования, анализе литературных данных по теме работы, планировании и выполнении эксперимента, обсуждении результатов, формулировке выводов. Публикации по результатам исследования подготовлены совместно с соавторами.

Публикации. По результатам диссертационной работы опубликовано 7 статей в рекомендованных ВАК РФ рецензируемых научных изданиях, 15 тезисов и материалов конференций, 1 патент РФ на изобретение.

Структура и объем работы. Работа состоит из введения, трех глав, выводов, списка цитируемой литературы (255 источников) и 3 приложений. Работа изложена на 197 страницах, содержит 22 рисунка, 55 таблиц.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ

1.1 Гибридные материалы в химических сенсорах

Термин «гибридный материал» охватывает широкую область различных материалов как природного (костная ткань, перламутр), так и синтетического происхождения. Гибридный материал, как правило, включает две составляющие, органическую и неорганическую, смешанные и взаимодействующие на молекулярном уровне [1]. Взаимодействие химически разных компонентов в гибридных материалах приводят к формированию пространственной структуры, отличающейся от структур исходных веществ, но наследующей определенные их признаки [1, 2]. В гибридных материалах выделяют матрицу и допанты – легирующие примеси (добавки, присадки), вводимые в матрицу в относительно небольших количествах и значительно изменяющая ее свойства и/или придающие новые. В работах, посвященных гибридным материалам, также используются понятия «органо-неорганические материалы», «органо-неорганические композиты», «материалы типа органика/неорганика».

Существует несколько типов классификаций гибридных материалов. В соответствии с размерами органических и неорганических компонентов гибридные материалы условно делят на молекулярные (донорно-акцепторные комплексы), супрамолекулярные или наноразмерные (органически-модифицированные мезопористые материалы; активные органические молекулы, интеркалированнае в слоистые силикаты, оксиды, халькогениды) и протяженные структуры (неорганические наночастицы, покрытые полимерами; биологически активные вещества, встроенные в силикатные матрицы) [2]. Однако наиболее известная и используемая в литературе классификация гибридных материалов основана на характере взаимодействия между составляющими компонентами [1, 2]. В соответствии с возможными типами взаимодействия между неорганической и органической составляющими гибридные материалы делят на два класса [1]. К первому классу относят материалы со слабым взаимодействием между компонентами (слабые электростатические взаимодействия, ван-дер-

ваальсовы взаимодействия, водородная связь). Примерами таких материалов являются органические красители в неорганических матрицах; полимеры, содержащие неорганические частицы; органические мономеры, встроенные и полимеризованные в пористых неорганических матрицах и др. Ко второму классу относят материалы с сильным химическим взаимодействием (ковалентная связь) между составляющими компонентами, например, органически модифицированные алкоксиды кремния; полифункциональные алкоксисиланы; функционализированные полимеры; гибридные материалы на основе сетей оксидов переходных металлов и др.

Возрастающий интерес к использованию гибридных материалов в водородной энергетике [3-5], водоочистке [6, 7], методах разделения (электродиализ [8, 9], обратный осмос [10], ультрафильтрация [11], нанофильтрация [12]), газоразделение [13]), катализе [14, 15], в качестве стационарных фаз в хроматографии [16, 17], антикоррозионных покрытий [18] обусловлен возможностью выгодно сочетать свойства органических (гибкость, пластичность, технологичность) и неорганических (термическая стабильность, химическая стойкость, механическая прочность, оптическая активность, магнитные свойства и др.) компонентов в одном материале. Более того, благодаря синергизму свойств отдельных компонентов гибридные материалы приобретают новые свойства по сравнению со свойствами каждого из компонентов в отдельности [1, 2].

Гибридные материалы широко используются при создании датчиков для определения физических величин (датчики влажности [19-21], УФ-датчики [22], датчики деформации [23, 24]) и химических сенсоров [25, 26]. Для последних материалы могут быть изготовлены в нескольких типах конфигурации: интеркалирующий тип, тип ядро-оболочка, тип покрытия и смешанный тип [25]. Материал может быть представлен в тонкопленочной, толстопленочной или гранулированной форме, а чувствительные характеристики могут измеряться в проточной или статической системах. В гибридных материалах интеркалирующего типа органические компоненты «гостя» встроены в прослойки каркасов неорганических «хозяев», а

органические и неорганические слои укладываются попеременно в нанометровом масштабе [27-29]. Синтез гибридных материалов типа ядро-оболочка требует полимеризации мономеров различными способами в присутствии частиц допанта [30]. Получение гибридных материалов смешанного типа заключается либо в смешивании чистых веществ в желаемом соотношении [31], либо в синтезе полимера в присутствии частиц допанта [32, 33]. Второй случай приводит к более равномерному распределению частиц в полимерной матрице.

В литературе описаны оптические сенсоры на основе гибридных материалов для определения ДНК [34, 35], допамина [36], взрывчатых веществ [37], ионов тяжелых металлов [38], газов [26], и др. [39]. Использование фотостабильных, нетоксичных, наноразмерных неорганических допантов позволяет ограничить использование органических объемных флуорофоров, подвергающихся фотодеградации, и использовать разработанные датчики для измерений во внутриклеточных средах. Использование допантов, обладающих высоким коэффициентом светопоглощения (например, наночастицы золота), обусловливает образование окрашенных комплексов, имеющих интенсивные полосы поглощения в видимой и ближней ИК-областях, что усиливает интенсивность сигнала датчика.

При создании электрохимических сенсоров наибольшее распространение получил подход, заключающийся во введении наноматериалов различной природы и структуры в проводящие полимеры (поливинилхлорид (ПВХ), полипиррол, политиофен, полианилин и др.) [25, 40, 41] и графен [25, 42, 43].

Модификация электродов (УНТ, нановолокнами, наночастицами металлов, оксидов металлов и неметаллов и др.) при создании вольтамперометрических и амперометрических сенсоров направлена на снижение перенапряжения электродной реакции, повышение сорбции аналита для его накопления на электроде, снижение мешающего влияния ионов и молекул при определении основного вещества (увеличение

селективности), увеличение электрокаталитической активности к аналиту, увеличение стабильности и срока службы датчика [25, 44, 45].

Использование углеродных наноматериалов (фуллеренов [46, 47], графена [48] и его оксидов [49, 50], УНТ [51], макропористого углерода [52]) в потенциометрических твердоконтактных сенсорах в качестве ион-электронных преобразователей препятствует образованию нежелательного слоя воды между электронным проводником и ионоселективной мембраной и способствует снижению общего сопротивления переносу заряда по сравнению с обычно используемыми для этих целей проводящими полимерами (полипиррола, полианилина, поли(3-октилтиофена), поли(3,4-этилендиоксиофена)), основными недостатками которых являются высокая светочувствительность, побочные реакции с окислительно-восстановительными веществами и чувствительность к растворенному O_2 и CO_2, поглощение некоторых из них мембраной сенсора, поглощение воды остатками соли в процессе полимеризации и др. [53]. Механически прочный, химически и фотостабильный, гидрофобный внутренний твердый контакт обеспечивает хорошую воспроизводилось результатов измерений и высокую стабильность характеристик датчика. Объединение свойств электропроводящих полимеров и углеродных наноматериалов позволяет значительно увеличить емкость двойного электрического слоя на границе раздела между электропроводящим контактом и ионоселективной мембраной и способствует более быстрому переносу заряда, что является одним из основных требований к твердым контактам. Кроме того, благодаря хорошей растворимости наноматериалов в полимерах, возможно получение однородных пленок, легко наносимых на поверхность электрода [54, 55].

Иммобилизация ионофора на наноматериалах (наночастицах, нанотрубках, нановолокнах и др.) может эффективно снизить его подвижность, устранив проблему выщелачивания компонентов из мембраны [56, 57]. Подавляющее большинство работ в этом направлении посвящено разработке твердоконтактных потенциометрических сенсоров или электродов, изготовленных по методу трафаретной печати [56-59].

Авторами [56] синтезированы наночастицы золота, модифицированные дитизоном для определения ионов Cu^{2+}. Такой материал обеспечивает нернстовский отклик в отсутствие полимерной мембранной матрицы вследствие взаимодействия между ионами Cu^{2+} и ионофором, иммобилизованным на наночастицах золота. Селективность, превосходящая таковую для сенсоров на основе ПВХ-мембраны, достигается благодаря не только свойствам самого применяемого лиганда, но и устойчивой конформации комплекса на поверхности наночастиц золота. Нанопористое золото, изготовленное путем химического осаждения на поверхности трековых поликарбонатных нанопористых мембран, используется для иммобилизации Ag^{+}-селективного ионофора. Полученный таким образом Ag^{+}-селективный сенсор имеет высокую селективность и быстрый отклик с пределом обнаружения в субнаномолярном диапазоне [58]. Для высокочувствительного селективного определения следовых количеств Hg^{2+} в водопроводной и речной воде, промышленных сточных водах, отходах зубной амальгамы, рыбе, и волосах человека разработан потенциометрический сенсор на основе углеродной пасты, наночастиц оксида алюминия Al_2O_3, Hg^{2+}-импринтированного полимера (чувствительный модификатор) и 1-бутил-1-метилпирролидиний бис(трифторметилсульфонил)имида (ионная жидкость, связующее) [59]. Авторами [57] для высокочувствительного и селективного определения ионов Ce^{3+} в образцах природных вод разработаны печатные электроды на основе углеродной пасты и наночастиц золота, модифицированных 1,4-бис-(8-меркаптооктилокси)бензолом (ионофор).

Материалы на основе перфторполимеров в химических сенсорах

Одними из наиболее перспективных при создании гибридных материалов для химических сенсоров являются перфторированные сульфокатионообменные мембраны типа Нафион (Nafion, DuPont, США; Flemion, Asahi Glass, Japan; Dow, Dow Chemical, США; МФ-4СК, ОАО «Пластполимер», Россия). Они представляют собой продукт радикальной сополимеризации тетрафторэтилена и сомономера, имеющего боковые цепи

перфторированного винилового эфира, оканчивающегося сульфокислотными группами (рис. 1.1) [60, 61].

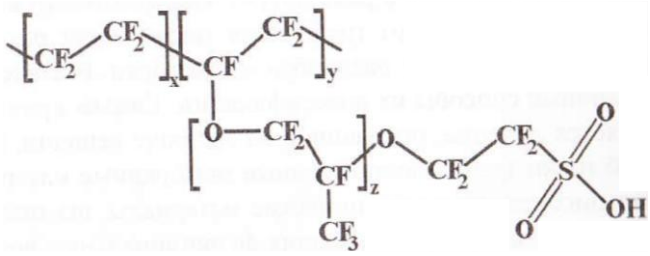


Рисунок 1.1 – Химическая структура перфторированной сульфокатионообменной мембраны Nafion

Вследствие одновременного присутствия гидрофильных ($-SO_3H$) и гидрофобных (перфторированные цепи) участков, в перфтормембранах протекают процессы саморганизации/наноструктурирования, приводящие к формированию упорядоченной системы пор и каналов с размерами ≈ 5 нм и ≈ 1 нм, соответственно. Вывод о пористой структуре перфтормембран сделан на основании данных малоуглового рассеяния рентгеновских лучей и нейтронов для мембран Nafion [60-63] и МФ-4СК [64, 65]. Кроме того, пористая структура перфтормембран, описываемая кластерно-канальной моделью Гирке (рис. 1.2), косвенно подтверждается их специфическими транспортными свойствами.

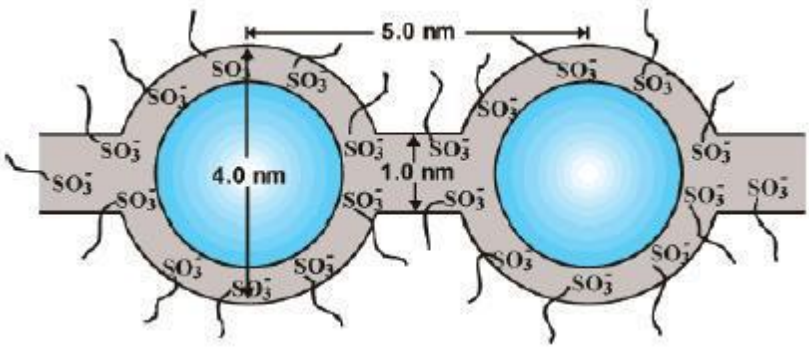


Рисунок 1.2 – Схема строения перфторированных сульфокатионообменных мембран согласно кластерно-канальной модели Гирке

Перспективы использования таких материалов в сенсорах определяются сочетанием ряда структурных и физико-химических свойств, а также возможностью направленно варьировать свойства мембран путем их модификации (химической обработкой [66, 67], обработкой физико-химическими методами [68], внедрением в поры наночастиц различной природы [69, 70], иммобилизации органических молекул и др.). Для интерпретации влияния модификации перфторированных мембран наночастицами допантов на их свойства предложена модель «ограниченной эластичности» стенок пор мембран [71]. Структурные и транспортные свойства гибридных мембран типа Nafion описаны в работах [60-63, 72-77].

При создании оптических сенсоров перфтормембраны с введенными в них допантами наносят на поверхность оптических элементов. В работе [78-80] описаны высокочувствительные оптические сенсоры на основе пленок Nafion для контроля относительной влажности воздуха. Действие датчиков основано на изменении показателя преломления пленок и их толщины при поглощении паров воды из окружающей среды. На основе мембран Nafion с введенным в них окислительно-восстановительным реагентом разработан оптический сенсор для определения общего уровня антиоксидантов во фруктовых соках [81]. Для определения пероксида водорода в природных, медицинских и промышленных средах разработаны оптические датчики с пленками Nafion, содержащими наночастицы серебра [82] и оксиацетилацетонат титана [83]. С использованием угольно-пастового электрода, модифицированного пленкой Nafion с наночастицами оксида иттербия (III) Yb_2O_3 и $Ru(bpy)_3^{2+}$ (люминофор в электрохемилюминесцентной композиции) проведено определение метадона в образцах мочи и отмечена перспективность использования разработанного сенсора для определения следовых количеств данного лекарственного препарата в различных биологических и фармацевтических образцах [84]. Авторы [66] при создания оптических сенсоров для контроля pH рекомендуют использовать синтезированные и исследованные ими композитные пленки на основе полианилина и непроводящего предшественника при синтезе МФ-4СК,

являющегося сополимером тетрафтороэтилена и перфторо-3,6-диокси-4-метил-7-октен-сульфокислоты (Ф-4СФ). Введение полианилина в мембраны Nafion и МФ-4СК способствует стабилизации его цепей (по сравнению с чистым полианилином в виде порошка или таблетки), однако подавляет его сенсорные свойства ионообменной матрицей мембран.

При разработке электрохимических сенсоров гибридные перфтормембраны наносят на поверхность стеклянных [85-91], пастовых [92, 93], металлических [94, 95, 96], графитовых [97, 98] электродов и микроэлектродов [99].

Набольшее разнообразие гибридных материалов и определяемых аналитов и анализируемых сред демонстрируется при разработке амперометрических и вольтамперометрических сенсоров. Для одновременного вольтамперометрического определения допамина и серотонина в присутствии аскорбиновой кислоты разработан сенсор на основе стеклоуглеродного электрода и пленки Nafion, содержащей наночастицы $Ni(OH)_2$ и многостенные углеродные нанотрубки (МУНТ). Одновременное присутствие МУНТ и наночастиц $Ni(OH)_2$ в матрице перфтормембраны способствует облегчению переноса электронов (синергетический эффект) [86]. Авторами [99] для высокоселективного и чувствительного вольтамперометрического определения допамина во внеклеточной и спинно-мозговой жидкостях разработаны микроэлектродные массивы на основе платинового проводящего слоя на стеклянной подложке и изолирующего слоя из нитрида кремния, модифицированные мембранами Nafion, высушенными при различной температуре. Nafion способствует накоплению аналита на поверхности электродов, что усиливает электрохимический сигнал, и также является барьером для аскорбиновой кислоты, являющейся основным мешающим компонентом при определении допамина. Для одновременного определения парацетамола и домперидона в фармацевтических препаратах, моче образцах сыворотки крови человека методом адсорбционной инверсионной вольтамперометрии использован композитный материал на основе Nafion, наночастиц платины и графена,

нанесенный на поверхность стеклянного электрода [85]. В работе [97] для селективного неферментативного определения билирубина в цельной крови и сыворотке разработан вольтамперометрический сенсор на основе медного диска, сформированного на его поверхности наноразмерного биметаллического кристалла Mn-Cu (в форме чешуек с большой площадью поверхности) и пленки Nafion. Описан сенсор на основе стеклоуглеродного электрода и пленки Nafion с наночастицами золота, покрытыми ибупрофеном, для определения метиленового синего в пробах воды [90]. Для высокоселективного определения ионов тяжелых металов (Hg^{2+} в речной воде [87] и As^{3+} в грунтовых и питьевой воде [89]) разработаны сенсоры на основе стеклянного электрода и пленок Nafion с введенными в них наночастицами золота [89], мезопористыми углеродными нановолокнами и ионофром бис(индолил)метаном [87]. На основе графитового электрода, модифицированного композитом на основе Nafion, салицилальдегид-азина и МУНТ разработан сенсор для селективного определения ионов Cu^{2+} в речной воде [96]. Селективная комплексообразующая способность салицилальдегид-азина по отношению к ионам Cu^{2+} (определению не мешают ионы других тяжелых металлов, такие как Cd^{2+}, Pb^{2+} и Hg^{2+}), высокая адсорбционная способность и электропроводность МУНТ синергически улучшают электрохимические характеристики сенсора. Для обнаружения следов кадмия в почве использовали электроды из углеродной пасты, модифицированные пленкой Nafion с наночастицами олова [93]. Для определения ионов NO^{2-} в образцах колбасы предложен сенсор на основе стеклоуглеродного электрода и нанесенной на его поверхность пленки Nafion, содержащей наночастицы диоксида кремния и нейролептика хлорпромазина [92]. Одним из основных преимуществ полученной композитной пленки является ее блестящая электрокататлитическая активность при восстановлении NO^{2-} при низких значениях потенциала. Для не ферментативного определения пероксида водорода разработан амперометрический сенсор на основе стеклянного электрода, наночастиц оксида меди Cu_2O, графена и пленки Nafion [88]. Для определения кофеина в напитках и лекарственных препаратах методом

дифференциальной импульсной вольтамперометрии использованы стеклянные электроды, модифицированные поли(3,4-этилендиоксиофеном), пленкой Nafion и МУНТ [91]. Авторами [98] для вольтамперометрического экспрессного определения кофеина в энергетических напитках, Кока-Коле и растворимом кофе разработаны одноразовые печатные графитовые электроды, модифицированные пленкой Nafion. Модификация значительно увеличивает чувствительность сенсора и улучшает его устойчивость к загрязнениям компонентами матрицы, в частности, поверхностно-активным веществами (ПАВ), при анализе реальных сред.

Примеров использования гибридных материалов на основе перфторполимеров в потенциометрических сенсорах существенно меньше и подавляющее большинство из них относятся к твердоконтактным датчикам. В работе [100] пленка на основе полипиррола и Nafion успешно использована в качестве эффективного ион-электронного преобразователя между электрохимически активным стеклоуглеродным электродом и полимерной Pb^{2+}-селективной мембраной. Выступая в качестве молекулярного допанта, Nafion способен эффективно увеличить емкостное сопротивление проводящего полимера, повысить его гидрофобность и улучшить механические свойства покрытия в целом. Авторами [101] для определения пероксида водорода разработан потенциометрический сенсор на основе платинового электрода и пленки Nafion, действующей как эффективный селективный барьер для некоторых редокс-активных соединений, в частности, для аскорбат-ионов. Особый интерес представляет то, что покрытый слоем Nafion платиновый электрод имеет повышенную чувствительность к H_2O_2, когда измерения проводятся в растворах с высокой ионной силой. Электрод демонстрирует линейную зависимость потенциала от логарифма концентрации H_2O_2 в диапазоне от 10^{-5} М до 10^{-3} М с чувствительностью -125.1±5.9 мВ/дек, что в несколько раз больше, чем для обычного платинового электрода. Ключевую роль в этом усилении играет связь между окислительно-восстановительным потенциалом на Pt-электроде и потенциалом Доннана мембраны. Для обнаружения дифтерийного ангигена

разработан потенциометрический иммуносенсор на основе платинового электрода, Nafion, поливинилбутираля и наночастиц серебра с иммобилизованными на нах дифтерийными антителами [102]. В работе [103] исследовано влияние модификации поверхности потенциометрического сенсора на основе графитового электрода и ионоселективной ПВХ-мембраны пленкой Nafion для устранения мешающего влияния ионов Fe^{3+}, Th^{4+}, ЭДТА и F^- при определении ионов урана UO_2^{2+} в водных растворах.

Авторами [104-108] разработаны потенциометрические сенсоры с внутренним раствором сравнения, аналитическим сигналом которых является потенциал Доннана (ПД-сенсоры), на основе перфтормембран Nafion, МФ-4СК и гибридных материалов на их основе для определения некоторых аминокислот и витаминов. В качестве допантов использованы кислые соли гетерополикислот (ГПК) и неорганические оксиды, в том числе поверхностно модифицированные протонодонорными, протоноакцепторными и гидрофобными фрагментами. Варьирование характеристик сенсоров при этом достигалось за счет изменения сорбционных характеристик по отношению к аналитам и мешающим ионам, путем изменения размера пор и каналов мембран, распределения зарядов в порах, транспортных и селективных свойств.

В работах [68, 109, 110] показано, что на свойства мембран оказывает существенное влияние не только присутствие наночастиц в матрице мембраны, а также физико-химическая обработка образцов. Это обусловлено несшитой кластерной структурой мембран, способной к самоорганизации. Необратимое изменение системы пор и каналов перфтормембран в результате температурного воздействия на них при различной относительной влажности получило название «эффект памяти мембран». Описаны изменения ионных кластеров и других структурных компонентов мембран при их обработке в воде при высоких температурах (при 100, 170, 220 °С) и сушке при 120°С [68]. В работах [111-114] показано, что термическая обработка перфторированных сульфокатионообменных мембран (Nafion, МФ-4СК) при различной относительной влажности, и их механическая

деформация могут быть использованы для улучшения характеристик ПД-сенсоров не менее эффективно, чем их модификация наночастицами. Определены условия обработки мембран, позволяющие снизить влияние ионов гидроксония на результаты определения катионов гистидина в кислых растворах [111, 113], а также увеличить чувствительность сенсоров к анионам метионина в щелочных растворах [114]. Полученные результаты позволяют полагать, что применение подобной обработки к гибридным мембранам может открыть новые возможности для оптимизации характеристик ПД-сенсоров.

Оксиды кремния и циркония в гибридных сенсорных материалах

Перспективность использования оксидов поливалентных элементов, в частности, оксидов кремния и циркония, в качестве допантов в сенсорных материалах связана с их ионообменными и сорбционными свойствами, высокой развитостью поверхности, низкой растворимостью как в кислых, так и в щелочных средах, а также легкостью модификации [75, 115, 116].

Гидратированные оксиды кремния и циркония относятся к глобулярным гидратам [75]. Их осадки представляют собой смесь наноразмерных аморфных и кристаллических частиц сферической формы, ядра которых по составу близки к оксидам соответствующих элементов. Развитая поверхность глобул содержит множество нескомпенсированных связей (атомы на поверхности координационно не насыщены), которые стабилизируются в растворах в результате сорбции ионов и молекул воды [75]. Связи сорбирующихся частиц с ядром оказываются сравнительно слабыми и неоднородными, поэтому, например, диссоциация ОН-групп на поверхности оксидов может протекать как по кислотному, так и основному механизму с переходом образующихся ионов в межзеренное пространство, где преимущественно протекает ионный транспорт. Соотношение катионо- и анионообменных свойств у гидратированных оксидов определяется электроотрицательностью структурообразующего катиона [75]. Размер частиц, их морфология и свойства поверхности напрямую зависят от условий синтеза (величины pH осаждения, степени отмывки образцов и др.) и

условий термообработки [115, 117]. Кроме того, изменение свойств поверхности частиц оксидов возможно за счет сорбции молекул или ковалентного связывания фрагментов с гидроксильными группами [118].

В химических сенсорах диоксиды циркония и кремния могут быть использованы в качестве матрицы для иммобилизации молекул или в качестве вводимых в полимеры допантов, в том числе с функционализированной поверхностью.

Возможность использования SiO_2 и ZrO_2 в качестве матриц для иммобилизации молекул (прежде всего, биомолекул) обусловлена хорошей биосовместимостью, стабильностью, отсутствию фотокаталитической активности (важно при стабилизации ферментов) и легкостью синтеза. Авторами [119] обобщены сведения по использованию мезопористого SiO_2 и материалов на его основе (MCM-41, MCM-48, SBA-15 и др.) в электрохимических биосенсорах для определения глюкозы, ДНК, иммуноглобулина, гормонов и др. Структурные особенности мезопористого ZrO_2, обеспечивающие усиление адсорбции аналита и быстрый перенос электронов, делают его особенно перспективным для определения нейротрансмиттеров [120]. Допирование мезопористой матрицы ZrO_2 углеродом, приводящее к увеличению площади поверхности, уменьшению размера кристаллитов и ширины запрещенной зоны, используется для высокочувствительного определения содержания спиртов (метанол, этанол, пропанол) и ацетона в парах при низкой (комнатной) рабочей температуре [121]. Кроме того, материалы на основе ZrO_2, стабилизированного оксидом иттрия, широко используются в газовых сенсорах [122], а тиол-функционализированный мезопористый SiO_2 входит в состав композитного материала для определения ионов токсичных металлов (Cd, Pb, Cu) в образцах природных вод и моче [123].

В качестве допантов наночастицы SiO_2 и ZrO_2 (в том числе с поверхностью, модифицированной функциональными группами, фрагментами молекул, полимерами) могут быть введены в различные полимерные матрицы [124, 125]. Разработаны электрохемилюминесцентные

сенсоры на основе наночастиц SiO_2, Nafion, и высокостабильного комплекса $Ru(bpy)_3^{2+}$ (люминофор) для определения содержания метамфетамина в наркотиках [126], тетрациклинов в препаратах [127], трипропиламина и оксалата в водных растворах [128], меламина в сухом молоке [129]. Наличие отрицательно заряженных наночастиц диоксида кремния в перфторированной матрице позволяет стабилизировать положительно заряженный комплекс $Ru(bpy)_3^{2+}$, предотвращая его миграцию в электророхмически неактивную гидрофобную область полимера, и повысить стабильность характеристик сенсора. Благодаря большой ширине запрещенной зоны наночастицы ZrO_2 демонстрируют высокую электрокатиалическую активность по отношению к восстановлению O_2 и H_2O_2 на стеклоуглеродном электроде при низких перенапряжениях [130]. Кроме того, иммобилизация глюкозооксидазы на поверхности такого вольтамперометрического сенсора позволяет использовать его для определения глюкозы и совместного определения аскорбиновой, мочевой кислот и допамина. Вследствие высокого сродства наночастиц ZrO_2 к фосфорной группе фосфорорганических пестицидов, они используются для определения данных соединений в объектах окружающей среды [131, 132]. Варьирование кислотно-основных свойств поверхности наночастиц SiO_2 путем модификации азот- и сульфо-содержащими группами использовано для определения катионов и анионов нейтральных аминокислот различного размера (глицина, аланина, лейцина, глутамина, треонина) в водных растворах при различных pH [133, 134]. Введение в матрицу мембран наночастиц SiO_2 с гидрофобизированной поверхностью позволило разработать ПД-сенсоры для определения катионов гидрофобных аминокислот фенилаланина, валина и метионина при pH<7 [135].

Гетерополикислоты и их кислые соли в гибридных сенсорных материалах

Гетерополикислотами называют соединения протона с комплексным анионом неорганических полиоксометаллатов – молибденовых, вольфрамовых, ванадиевых и др. [136]. В твердом состоянии ГПК

представляют собой ионные кристаллы, состоящие из гетерополианиона, катиона и кристаллизационной воды. При удалении воды образуется ультрамикропористая структура с порами размером ~1 нм. ГПК характеризуются наибольшими значениями проводимости среди твердых протонных электролитов, а их кислотность близка к кислотности 100% H_2SO_4 [136].

Высокая проводимость и варьируемые кислотные свойства (за счет выбора комплексообразователя) обусловливает возможность использования ГПК в потенциометрических сенсорах [137]. Благодаря способности ГПК к многоэлектронным обратимым редокс-превращениям, обусловленным их широким структурным разнообразием, они используются в качестве гомогенных и гетерогенных катализаторов [138], в том числе, в материалах для вольтамперометрических сенсоров [139, 140]. В большинстве случаев для организации сенсоров ГПК используют в составе гибридных материалов, в частности в качестве допантов, вводимых в полимерные матрицы. В связи с высокой растворимостью ГПК наиболее перспективными способами их стабилизации в матрице полимера являются совместное введение в матрицу их и кислотных оксидов (основные оксиды способствуют разложению ГПК) [141, 142] либо формирование в мембране наночастиц их малорастворимых солей с катионами щелочных металлов, поверхность которых после обработки в кислотах содержит большое число легко диссоциирующих протонов [143].

Авторами [139] разработан вольтамперометрический сенсор на основе угольно-пастового электрода и полианилина, допированного фосфорновольфрамовой кислотой, для электрокаталитического определения норэпинефрина, ацетаминофена и фолиевой кислоты индивидуально и при их совместном присутствии в фармацевтических препаратах и сыворотке крови. Использование композитного материала смещает потенциал окисления этих веществ в отрицательные значения, а их ток окисления резко возрастает по сравнению с использованием немодифицированного угольно-пастового электрода. Для высокочувствительносго и селективного

определения допамина в присутствии высоких концентраций аскорбиновой кислоты разработан вольтамперометрический сенсор на основе композита восстановленный оксид графена/МУНТ/фосфорновольфрамовая кислота, нанесенного на стеклоуглеродный электрод [140]. Синергетический эффект обусловлен высокими проводимостью и площадью поверхности, а также электростатическим взаимодействием между положительно заряженным аналитом и отрицательно заряженной поверхностью модифицированного электрода. Это увеличивает концентрацию допамина на электроде и ускоряет перенос электронов, тогда как влияние аскорбиновой кислоты на определение допамина уменьшается. Введение наночастиц кислых цезиевых солей фосфорновольфрамовой и кремнийвольфрамовой ГПК в мембрану МФ-4СК позволило снизить влияние мешающих ионов гидроксония на определение катионов тиамина при pH <7 с помощью потенциометрического ПД-сенсора [144]. В работе [137] синтезирован композитный материал на основе каликсаренсульфоновой кислоты и 12-фосфорновольфрамовой кислоты для использования его в потенциометрических сенсорах, чувствительных к водороду и устойчивых к окиси углерода CO в условиях окружающей среды. Одновременное использование указанных кислот позволяет сделать проводимость материала сенсора менее зависимой от температуры и влажности.

Углеродные нанотрубки в гибридных сенсорных материалах

УНТ представляют собой полые протяженные структуры, состоящие из одного или нескольких свернутых в трубку слоев графена, диаметром от нескольких до десятков нанометров и длиной, обычно находящейся в микрометровом диапазоне. В зависимости от количества свернутых в цилиндр и установленных одна в другую плоскостей грефена УНТ делят на одностенные (ОУНТ) и МУНТ [145]. В отличие от ОУНТ, МУНТ имеют сложную структуру, в которой углеродные слои отличаются хиральностью и электронными свойствами. От ориентации графеновой плоскости относительно оси нанотрубки зависит ее проводимость. Большинство нанотрубок – полупроводники, но есть среди них проводники со

сверхпроводимостью и изоляторы. Подробное описание структур, свойств и способов получения УНТ представлено в обзорах [146-148].

УНТ используются в качестве ион-электронных преобразователей для твердоконтактных электрохимических сенсоров [149, 150]. Хорошая растворимость УНТ в органических растворителях позволяет получать однородные пленки без использования ПАВ, которые, как правило, ухудшают характеристики электрода. Твердоконтактные сенсоры на основе УНТ в качестве преобразователя характеризуются высокой стабильностью и нечувствительны к давлению и свету, что важно при использовании их для *in situ* мониторинга объектов окружающей среды, в частности при определении ионов CO_3^-, NO_3^-, NO_2^- и $H_2PO_4^-$ в природных водах [149].

Распространен подход, при котором УНТ, в том числе совместно с другими допантами, вводят в полимерные пленки, которые наносят на поверхность электродов (угольно-пастовых, стеклоуглеродных, металлических) [151-153], оптических элементов [154, 155] и пьезокристаллов [156, 157]. Широкое использование УНТ в сенсорике обусловлено их высокой электрокаталитической активностью, прочностью (как на растяжение, так и на изгиб), быстрой кинетикой переноса электронов, большой площадью поверхности, обеспечивающей эффективную адсорбцию молекул [158-160]. Кроме того, преимуществами являются высокая биосовместимость и возможность функционализации (как поверхностной, так и введением допантов внутрь нанотрубки или в межслоевое пространство) [161]. При ковалентной функционализации боковые стенки УНТ окисляют до карбоновых кислот, затем модифицируют рядом групп (амиды, тиолы и др.). При нековалентной функционализации УНТ содержат молекулы ДНК, ПАВ, ароматические соединения, полимеры и др. [161, 162].

Для совместного высокочувствительного и селективного определения норэпинефрина, ацетаминофена, триптофана в синтетических смесях [151] и гидроксиламина в образцах воды [152] разработаны вольтамперометрические сенсоры на основе угольно-пастовых электродов, модифицированных УНТ и производным гидрохинона и бензоилферроценом, соответственно. Для

чувствительного обнаружения валацикловира в плазме крови человека и фармацевтических препаратах разработан вольтамперометрический сенсор на основе стеклоуглеродного электрода, модифицированного ОУНТ [153].

Авторами [163] разработаны амперометрические моноаминоксидазные биосенсоры на основе печатных графитовых электродов, модифицированных МУНТ, наночастицами золота и серебра для определения антидепрессантов (моклобемид, тианептин и амитриптилин) в биологических жидкостях (моча) и лекарственных формах. Для определения бактерий *Staphylococcus aureus* в образцах кожи в режиме *in situ* разработаны потенциометрические биосенсоры на основе ОУНТ и аптамеров (распознающий элемент), ковалентно и нековалентно связанных с ними [164].

Для определения ионов Ce (III) при высоких концентрациях щелочных, щелочноземельных, переходных металлов [165], для определения следовых количеств ионов Cd^{2+} в биологических и экологических средах [166] разработаны потенциометрические сенсоры на основе угольно-пастовых электродов, модифицированных УНТ и наночастицами SiO_2. Комбинация УНТ, наночастиц SiO_2 и ионофоров усиливает сигнал датчиков, а их поверхность легко обновляется механической полировкой при необходимости, что обеспечивает высокую чувствительность, селективность, малое время отклика и стабильность работы. Модификация угольно-пастового электрода МУНТ и β-циклодекстрином позволила разработать потенциометрический сенсор для определения пироксикама в фармацевтическом препарате [167]. Для селективного определения пестицида γ-гексахлорциклогексана в воде, фруктах и овощах разработан потенциометрический сенсор на основе медного электрода, молекулярного импринтированного полимера и МУНТ [168].

Интересной является исследование и разработка систем УНТ/хлопчатобумажная пряжа/ ионоселективная мембрана для создания встраиваемых в одежду простых потенциометрических датчиков (электрохимически чувствительный текстиль), позволяющих надежно контролировать состояние здоровья человека [169].

1.2 Методы определения лекарственных веществ

Определение серосодержащих веществ

Среди серосодержащих известны лекарственные вещества, оказывающие антибактериальный, противовирусный, фунгицидный, антидотный, радиозашитный и другие эффекты [170]. Введение серы и серосодержащих групп в различные лекарственные формы не только увеличивает спектр их биологической активности, но и в значительной мере снижает их токсичность вследствие легкой окисляемости полученных производных в организме, а также повышает растворимость в воде, что является важным при получении лекарственных средств [171].

В органических соединениях атом серы может быть в нескольких валентных состояниях: сульфидном (сульфиды и полисульфиды), сульфоксидном, сульфонном, сульфониевом. Примеры лекарственных веществ, содержащих серу в сульфидном состоянии, многочисленны: аминокислоты цистеин, метионин и цистин, коферменты А, М и липоевая кислота, витамины биотин и тиамин, антибиотики цефалоспоринового ряда и др. [171]. Типичным представителем сульфоксидных соединений является диметилсульфоксид (препарат «Димексид»). Примерами сульфонных соединений являются сульфонамиды, диметилсульфон [170].

Для идентификации функциональных групп, содержащих атом серы, в фармацевтическом анализе используют качественные реакции. Так, для идентификации сульфгидрильной (тиольной) –SH (цистеин, мерказолил, меркаптопурил и др.) и сульфамидной $–SO_2–NH–$ (сульфадиметоксин, фталазол, норсульфазол и др.) групп в структуре лекарственных веществ используют реакции образования цветных осадков с солями тяжелых металлов (Fe, Hg, Co, Cu, Pb). Соответствующие методики определения представлены в [172].

Фармакопейными методами определения лекарственных веществ, содержащих атомы серы, являются титриметрические методы [173]. Так, для определения сульфацетамида натрия точную навеску субстанции растворяют в смеси воды и разбавленной хлористоводородной кислоты, добавляют калия

бромид, титруют раствором нитрита натрия, охлаждают раствор в ледяной воде и проводят определение по реакции диазотирования (точку эквивалентности определяют потенциометрически). Количественным методом определения таурина является титрование гидроксидом натрия точной навески субстанции, растворенной в воде с добавлением раствора формалина в присутствии индикатора фенолфталеина до появления слабо-розового окрашивания (или точку эквивалентности определяют потенциометрически).

В современных исследованиях для определения тиолов и дисульфидов в биологических жидкостях (соотношение концентраций которых является биомаркером для широкого круга заболеваний [174, 175]) разрабатываются методики с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) [176-179], капиллярного электрофореза (КЭ) [180, 181], вольтамперометрических сенсоров [182-187].

В работе [176] проведено прямое определения цистеина, гомоцистеина, цистина и гомоцистина в образцах мочи и плазмы человека методом ВЭЖХ с использованием сферических наночастиц золота, покрытых фторсодержащими поверхностно-активными веществами, в качестве постколоночных колориметрических реагентов. Для определения четырех различных форм цистеина и глутатиона в листьях огурца использован метод ВЭЖХ с УФ-детектированием [177]. Для определения биологически активных тиолов с низкой молекулярной массой (глутатион, цистеин, гомоцистеин, цистеинилглицин) в плазме человека, моче и слюне использован метод ВЭЖХ с 4-хлор-3,5-динитробензотрифторидом в качестве реагента для дериватизации [178]. Авторами [179] для определения серосодержащих аминокислот (цистеина и гомоцистеина) и трипептида глутатиона в биологических жидкостях (плазме/сыворотке крови, слюне, слезной, цереброспинальной жидкостях) и клетках (эритроцитах) предложен экстракционно-хроматографический способ с УФ-детектированием.

Для определения цистеина совместно с аскорбиновой и мочевой кислотами в образцах сыворотки и мочи человека использован метод КЭ с

электрохемилюминесцентным детектированием при использовании комплекса $Ru(bpy)_3^{2+}$ трипропиламина [180]. Авторы рекомендуют использовать данный метод в клинических исследованиях и диагностике, анализе лекарств, биохимии. Для определения глутатиона в слюне разработан метод КЭ с индуцированной лазером флуоресценцией [181].

В работе [182] проведено селективное определение гомоцистеина в присутствии цистеина и глутатиона на стеклоуглеродном электроде, модифицированном УНТ, методом циклической вольтамперометрии. Авторами [183] сообщается об использовании одноразовых печатных электродов с УНТ для совместного определения гомоцистеина и глутатиона в водных растворах с использованием *о*-хинона в качестве медиатора методом циклической вольтамперометрии. Разработан способ селективного вольтамперометрического определения цистеина, метионина и цистина в лекарственных средствах и витаминных комплексах на стеклоуглеродном электроде с осажденной на нем пленкой из гексахлороплатината рутения (III) $RuPtCl_6$ [184]. В работах [185, 186] предложен вольтамперометрический способ определения глутатиона и цистеина в водных растворах с использованием графитовых электродов, модифицированных наночастицами золота. Для определения глутатиона и ацетаминофена в фармацевтических и биологических образцах разработан вольтамперометрический сенсор на основе угольно-пастового электрода, модифицированного этинилферроценом, NiO и МУНТ [187]. Одним из наиболее доступных способов определения тиолов и дисульфидов является амперометрическое титрование нитратом серебра [188].

Сульфонамидные соединения могут быть электрохимически окислены в группе $-NH_2$ и восстановлены в $-SO_2NH$-группе. Поэтому для их определения широко используются вольтамперометрические сенсоры и методы ВЭЖХ с электрохимическим детектированием. Наличие окисляемой серы в молекулярной структуре серосодержащих антибиотиков позволяет проводить ее прямое обнаружение методом импульсной амперометрии. Авторами [189] для определения серосодержащих антибиотиков

(пенициллинов, цефалоспоринов, линкомицина, сульфаниламида, сульфаметоксазола, триметоприма) использован метод обращеннофазовой ВЭЖХ с амперометрическим детектированием. Авторами [190] разработан вольтамперометрический сенсор на основе углеродной пасты и полимера с молекулярными отпечатками для определения сульфадиазина в образцах сыворотки человека и молоке. В работе [191] проведено сравнительное исследование характеристик различных электрохимических сенсоров на основе углеродсодержащих материалов с целью определения наиболее подходящего из них для определения ряда сульфаниламидов (сульфадиазин, сульфацетамид, сульфадиметоксин, сульфатиазол, сульфаметиазол и сульфамеразин). Известна методика селективного и высокочувствительного определения сульфаметоксазола (антибактериальное лекарственное средство группы сульфаниламидов) в природных водных объектах методом электрохимической импедансной спектроскопии с использованием сенсорной системы на основе печатных электродов, полимера с молекулярными отпечатками и наночастицами магнетита Fe_3O_4 [192].

Определение аминосодержащих веществ

К лекарственным веществам, содержащим в своей структуре аминогруппы, относятся химические соединения как природного, так и синтетического происхождения различного строения и классов [172]. По фармакологическому действию аминосодержащие лекарственные вещества представлены противовирусными (адамантан-1-амин), противомикробными (сульфаниламиды), анальгезирующими (прокаина гидрохлорид, лидокаина гидрохлорид, бупивакаина гидрохлорид и др.), противоаллергическими (дифенгидрамина гидрохлорид), противоэпилептическими, психотропными (габапентин, карбамазепин, фенитоин и др.), муколитическими (бромгексина гидрохлорид) средствами и т.д. [170, 172].

В структуре аминосодержащих лекарственных веществ могут присутствуют первичные (алифатическая или ароматическая), вторичные или третичные аминогруппы. Для подтверждения принадлежности препарата к той или иной химической группе в фармацевтическом анализе используют

реакции идентификации, которые обнаруживают присутствие в молекуле определённой функциональной группы по характерному окрашиванию продуктов реакции [172]. Для идентификации первичной алифатической аминогруппы (аминокислоты) используются реакции окисления нингидрином при нагревании с образованием фиолетового окрашивания. Для идентификации первичной ароматической аминогруппы используют реакции образования азокрасителя (красно-оранжевое, красное или малиновое окрашивание), окисления с образованием окрашенных продуктов (синее, сине-зелёное, жёлто-зелёное, жёлтое, жёлто-оранжевое окрашивание), реакции конденсации с альдегидами в кислой среде с образованием оранжево-желтого окрашивания (лигниновая проба) [172]. Вторичная аминогруппа (тетракаин, эфедрин, адреналин и др.) в реакции с нитритом натрия в кислой среде образует осадки белого и зеленовато-бурого цветов. Для третичной аминогруппы (прокаин, хлорпромазин, дифенгидрамин, папаверин и др.) характерной являются реакции окисления с использованием различных окислителей с образованием окрашенных продуктов (цвет зависит от выбранного окислителя).

В фармакопейном анализе для определения аминосодержащих лекарственных веществ используют титриметрические методы [173]. Для определения прокаина гидрохлорида точную навеску субстанции растворяют в смеси воды и хлористоводородной кислоты, затем полученный раствор титруют нитритометрически. При определении лидокаина гидрохлорида точную навеску субстанции растворяют в этиловом спирте (96%), прибавляют раствор хлористоводородной кислоты и титруют потенциометрически раствором гидроксида натрия. При определении глутаминовой и аспарагиновой кислот точные навески субстанций растворяют при нагревании в кипяченой воде, охлаждают и титруют раствором гидроксида натрия в присутствии индикатора бромтимолового синего до перехода желтой окраски в голубовато-зеленую и синюю соответственно [173].

В современных исследованиях для определения аминосодержащих лекарственных веществ в объектах окружающей среды, фармацевтических препаратах, биологических жидкостях используют хроматографические [193, 194], КЭ [195, 196] и электрохимические [197-202] методы анализа.

Для определения декспантенола, лидокаина гидрохлорида и мепирамина малеата в комбинированных лекарственных препаратах разработана методика ВЭЖХ с обращенной фазой, позволяющая определять данные вещества в присутствии продуктов их разложения [193], а также электрофоретическая методика без предварительной экстрации из сложных матриц [195]. Авторами [194] разработана методика экстракционно-хроматографического определения местных анестетиков (новокаина, лидокаина, анестезина), основанная на их извлечении из водных сред органическими растворителями и последующем определении методом ТСХ. Для совместного определения прокаина, лидокаина, ропивакаина и бупивакаина в биологических жидкостях человека (моче и сыворотке крови) использован КЭ с электрохемилюминесцентным детектированием [196].

Для определения тетракаина гидрохлорида в таблетках разработан амперометрический сенсор на основе стеклянного углеродного электрода и карбоксилированных МУНТ [200]. Модифицированный электрод проявил высокую электрокаталитическую активность при окислении тетракаина гидрохлорида с увеличением пиковых токов и отрицательным сдвигом пикового потенциала окисления. Авторами [201] разработаны потенциометрические сенсоры на основе ионных ассоциатов цефалоспориновых антибиотиков с катионами тетраалкиламмония для определения цефалексина, цефуроксима, цефуроксим аксетила и цефиксима в биологических средах и лекарственных препаратах. В работе [197] для селективного определения антибиотика тетрациклина в модельных растворах разработан амперометрический сенсор на основе молекулярно-импринтированного полимера, термополимеризованного на титановой подложке. Для совместного определения морфина и диклофенака в биологических и фармацевтических образцах разработан

вольтамперометрический сенсор на основе угольно-пастового электрода, винилферроцена и МУНТ [198]. Для контроля антидепрессантов (имипрамин, тианептин, феназепам) в биологических жидкостях (моче) и лекарственных формах разработаны амперометрические биосенсоры на основе планарных печатных графитовых электродов, оксида графена и моноаминоксидазы [199]. Для определения местного анестетика беноксината гидрохлорида в модельных растворах и глазных каплях разработаны потенциометрические сенсоры на основе различных ионных ассоциатов и пластификаторов [202].

Мультисенсорные системы для анализа лекарственных веществ

Под мультисенсорной системой понимают аналитическое устройство, включающее в себя массив низкоселективных химических сенсоров, обладающих чувствительностью к нескольким компонентам анализируемой смеси одновременно (перекрестной чувствительностью) в многокомпонентных системах (газовых или жидких), и использующее соответствующий многомерный метод обработки данных, получаемых от массива сенсоров [203, 204]. При создании мультисенсорных систем могут быть использованы сенсоры с любым типом аналитического сигнала и природой взаимодействия с аналитом, обладающие хорошо воспроизводимыми аналитическими характеристиками и высокой перекрёстной чувствительностью в многокомпонентных средах. Мультисенсорные системы для анализа газов и распознавания запахов получили название «электронные носы», а для анализа жидких сред – «электронные языки» (по аналогии с органами обоняния и вкуса у человека) [203, 204]. Кроме того, перспективным является использование комбинированных (гибридных) мультисенсорных систем, поскольку одновременное использование в анализе систем жидкостных и газовых сенсоров способно значительно увеличить объем информации об анализируемом сложном образце [205, 206]. Выбор метода обработки данных, полученных от массива сенсоров, зависит от аналитической задачи: изучение структуры данных и распознавание; классификация и

идентификация; количественный анализ [203, 207]. На сегодняшний день системы типа «электронный нос» и «электронный язык» доступны коммерчески (приборы «VOCmeter» (AppliedSensor, Германия); «Alpha Astree II» (Alpha MOS, Франция); «MAG-8» (ООО «Сенсорные технологии», Россия); «PEN2» (Win Muster Airsense, Германия), «α-FOX3000» (Alpha MOS, Франция) и др.). Распространенными объектами анализа мультисенсорных систем являются пищевые продукты, фармацевтические и промышленные среды, объекты окружающей среды [208-213]. Далее будут рассмотрены электрохимические мультисенсорные системы для анализа фармацевтических продуктов.

Подавляющее большинство работ по использованию мультисенсорных систем типа электронный язык в фармацевтическом анализе посвящено оценке параметров вкуса и эффективности маскировки неприятных вкусов препаратов подсластителями и ароматизаторами [210, 214-216]. Использование для этих целей панелей дегустаторов (традиционный способ оценки вкуса) и животных помимо этических аспектов связано с высокой стоимостью, длительностью процесса, невозможностью анализа токсичных веществ, зависимостью оценки вкуса от физического и физиологического состояния каждого индивидуума. Искусственная оценка вкуса препаратов с помощью массивов сенсоров является экспрессной, более объективной и чувствительной, а также позволяет проводить проверку органолептической приемлемости препарата на самых ранних стадиях его разработки (когда использование панелей дегустаторов невозможно) [210, 214-216]. Авторами [214] для количественной оценки горечи вкуса активных фармацевтических ингредиентов различной структуры (на примере азеластина, кофеина, хлоргексидина, нитрата калия, наратриптана, парацетамола, хинина и суматриптана) использован потенциометрический электронный язык, состоящий из 27 сенсоров на основе ПВХ-мембран и халькогенидных стеклянных мембран. Для оценки параметров вкуса фармацевтических препаратов на основе ибупрофена разработан массив сенсоров на основе миниатюризированных ионоселективных электродов [210]. Сравнение

результатов классификации было получено с использованием классической и проточной систем, что позволяет значительно упростить процесс обучения (калибровки) электронного языка и повысить производительность системы. Для оценки степени горечи лекарственных веществ (ацетаминофен, ибупрофен, гидрохлорид трамадола и цитрат силденафила) и оценке эффекта маскировки их вкуса подсластителями (неогесперидин дигидрохалкон, сахароза, сукралоза, аспартам) известен коммерческий электронный язык «Alpha Astree II» (Alpha MOS, Тулуза, Франция), состоящий из семи датчиков [215]. В работе [216] проведено сравнение шести различных электронных языков, используемых в фармацевтическом анализе для оценки качества вкуса лекарственных препаратов, на примере девяти различных составов, содержащих цитрат кофеина, моногидрат лактозы, мальтодекстрин, натрия сахарин и лимонную кислоту в различных сочетаниях.

При определении и обнаружении компонентов фармацевтических сред использование мультисенсорных систем направлено в основном на анализ веществ, придающих горечь препаратам. Меньшее количество работ направлено на анализ действующих веществ в препаратах. Для одновременного распознавания и определения шести нестероидных противовоспалительных лекарственных веществ (ибупрофен, напроксен, диклофенак, флурбипрофен, кетопрофен, мефенамовая кислота) в широком диапазоне концентраций (0.5 -100 ppm), а также для идентификации (со 100% -ной классификационной точностью) четырнадцати фармацевтически и биологически важных карбоксилатов в воде и физиологических жидкостях (на примере мочи человека) разработана супрамолекулярная матрица датчиков, состоящая из восьми хемосенсоров на основе каликспиррола и полиуретана, встроенных в гидрогелевую матрицу [217]. Для одновременного определения ацетаминофена, аскорбиновой кислоты и ацетилсалициловой кислоты в присутствии различных количеств кофеина использован потенциометрический электронный язык на основе 8 миниатюризированных классических сенсоров в условиях проточно-инжекционного анализа [218]. Авторами [219] разработан

вольтамперометрический электронный язык на основе модифицированных полиариленфталидами стеклоуглеродных электродов для идентификации антиаритмических лекарственных средств, входящих в группу β-адреноблокаторов (атенолол, пропранолол), различных производителей. Разработаны массивы потенциометрических сенсоров с пластифицированными полимерными мембранами на основе органических ионообменников тетраалкиламмония с анионами антибиотиков пенициллинового ряда (бензилпенициллина, ампициллина, оксациллина и амоксициллина) для раздельного определения β-лактамных антибиотиков в модельных смесях и лекарственных препаратах [220].

Известны работы, посвященные оценки токсичности препаратов традиционной китайской медицины. Авторами [221] разработан потенциометрический электронный язык, состоящий из 18 сенсоров на основе ПВХ-мембран, 2 халькогенидных стеклянных электродов, стеклянного pH-электрода и хлоридсеребряного электрода сравнения, позволяющий прогнозировать токсичность исследуемых образцов с относительной погрешностью менее 11%.

1.3 Свойства исследуемых аналитов

В качестве исследуемых аналитов были выбраны широко используемые в медицинской практике, растворимые в воде лекарственные вещества: синтетические местные анестетики прокаина гидрохлорид, лидокаина гидрохлорид; глутаминовая и аспарагиновая кислоты; сульфокислота таурин; сульфацетамид. Кроме того, исследовали растворы, содержащие анионы пировиноградной кислоты и гидросульфид-ионы.

Прокаина гидрохлорид

Прокаина гидрохлорид (2-(диэтиламино)этил-4-аминобензоат гидрохлорид) относится к группе эфирных местных анестетиков, что обусловливает его умеренную активность (легко гидролизуется в растворе и плазме крови благодаря нестабильности сложноэфирной связи) [170]. Благодаря низкой токсичности широко применяется в медицинской практике, как индивидуально, так и в составе комбинированных препаратов

для проведения анестезии («Новокаин», «Септокаин»), лечения патологий сердца и сосудов в кардиологии («Сульфокамфокаин»), при зудящих кожных дерматозах («Меновазин») и др. [170].

Лидокаина гидрохлорид

Лидокаина гидрохлорид (2-(диэтиламино)-N-(2',6'-диметилфенил) ацетамид гидрохлорид) – местный анестетик амидного ряда, обладающий более интенсивным действием и более длительным эффектом, чем прокаин. Широко используется в офтальмологической практике при проведении контактных методов исследования и кратковременных оперативных вмешательствах на роговице, в стоматологии («Лидокаин», «Динексан А»), а также в кардиологии в качестве антиаритмического средства [170].

Глутаминовая кислота

Глутаминовая кислота (2-аминопентандиовая кислота) – алифатическая моноаминодикарбоновая кислота, относящаяся к группе заменимых аминокислот. Биологическая активность оптических изомеров глутаминовой кислоты неодинакова: промышленное значение имеет L(+)-форма, тогда как D-форма токсична [222]. L-глутаминовая кислота относится к нейромедиаторным аминокислотам, стимулирующим передачу возбуждения в синапсах центральной нервной системы. Широко используется в составе лекарственных средств для лечения эпилепсии, психозов, депрессий, полиомиелита, задержки/нарушения психического развития у детей [170]. Широкое применение глутаминовая кислота и ее соли находят в пищевой промышленности в качестве пищевых добавок (глутаминовая кислота (E620), глутамат натрия (E621), глутамат калия (E622) и др.) и в производстве кормов для животных.

Аспарагиновая кислота

Аспарагиновая кислота (2-аминобутандиовая кислота) – алифатическая моноаминодикарбоновая кислота, относящаяся к группе заменимых аминокислот, схожая по физическим свойствам с глутаминовой кислотой [222]. Благодаря способности аспарагиновой кислоты эффективно переносить ионы K^+ и Mg^{2+} во внутриклеточное пространство, в кардиологии

широко используют препарат «Панангин» («Аспаркам»), содержащий калия аспарагинат и магния аспарагинат и оказывающий выраженное антиаритмическое действие [170].

Таурин

Таурин (2-аминоэтансульфоновая кислота) – сульфокислота, способная синтезироваться в живых организмах из метионина и цистеина в присутствии витамина B6. Таурин часто относят к серосодержащим аминокислотам (нейтральная β-аминокислота), однако от типичных представителей этого класса его отличает наличие сульфоновой группы вместо карбоксильной и то, что он не входит в состав белков. В организме человека таурин находится в свободном состоянии и входит в состав короткоцепочечных пептидов [223]. Препараты таурина широко используются как лекарственные средства и пищевые добавки. Для лечения дистрофических заболеваний глаз широко используются капли «Тауфон» (4%-ый водный раствор таурина), а при сердечной недостаточности и сахарном диабете – препарат «Дибикор» [170, 224]. Таурин является распространенным ингредиентом энергетических напитков, необходим для создания сбалансированных кормов для кошек и собак [225, 226], его магниевая соль входит в состав спортивного питания.

Сульфацетамид

Сульфацетамид (N- [4-аминофенил) сульфонил]-ацетамид) является представителем сульфаниламидов (производных *пара*-аминобензосульфокислоты) – противомикробных синтетических средств широкого спектра действия [170]. В медицинской практике при лечении окулярных инфекций, инфекций мочеполовых путей, инфицированных ранах и др. используется натриевая соль сульфацетамида («Сульфацил-натрия»).

Гидросульфиды и пировиноградная кислота

Ключевая роль H_2S в состоянии здоровья человека подтверждается многочисленными экспериментальными исследованиями и наличием корреляций между низким уровнем эндогенной серы или H_2S-генерирующих ферментов и сердечной недостаточностью, воспалительными заболеваниями кишечника, хроническим заболеванием почек, болезнью Альцгеймера,

заживлением ран, инсультом, диабетом, раком и др. [227]. Особым направлением в разработке «сероводородных» препаратов является встраивание сероводород-высвобождающих группировок в используемые лекарственные молекулы, в частности, добавление сульфидных групп к нестероидным противовоспалительным препаратам. Например, S-диклофенак содержит тионовые группы, прикрепленные эфирными связями к молекуле-носителю, которые в растворе играют роль источника сероводорода [228]. Встраивание тиоловых группировок в молекулу силденафила приводит к развитию эффекта, связанного с существенной релаксацией гладкомышечных клеток кавернозных тел [229]. Благодаря мощным антиоксидантным свойствам, противовоспалительному и цитопротекторному действию на клетки, сульфиды, в том числе совместно с пировиноградной кислотой (2-оксопропановая кислота), широко используются в медицине для детоксикации при отравлении тяжелыми металлами, при радиационном заражении, в качестве индикаторов онкологических заболеваний [227, 230, 231].

Таким образом, дикарбоновые аминокислоты, сульфокислоты и сульфаниламиды присутствуют в фармацевтических препаратах в форме солей со щелочными и/или щелочноземельными металлами. Поэтому исследуемыми явились растворы, содержащие наряду с указанными лекарственными веществами катионы калия или натрия.

В случае местных анестетиков исследовали их индивидуальные и смешанные растворы, что обусловлено использованием их в медицинской практике как индивидуально, так и в виде комбинированных препаратов.

Растворы, содержащие анионы пировиноградной кислоты и гидросульфид-ионы, готовили с использованием аминокислоты цистеина и гидроксида калия (в щелочной среде цистеин разлагается [222]).

ВЫВОДЫ ПО ОБЗОРУ ЛИТЕРАТУРЫ И ПОСТАНОВКА ЗАДАЧ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ литературных данных показал, что в последние годы количество работ, посвященных разработке новых способов определения различных лекарственных веществ, возрастает, причем среди них высока доля сенсорных методов. Можно отметить, что для определения лекарственных веществ в физиологических и биологических объектах преимущества имеют химические и биологические сенсоры с вольтамперометрическим типом детектирования. Перспективы потенциометрических сенсоров преимущественно связаны с анализом фармацевтических, технологических сред и объектов окружающей среды в связи с относительно высокими концентрациями ионных компонентов данных сред. При этом применение мультисенсорного подхода позволят вместо селективных мембран использовать материалы, обеспечивающие одновременную чувствительность потенциометрических сенсоров к различным компонентам фармацевтических и технологических сред, имеющих сложный ионно-молекулярный состав. Практически значимыми достоинствами потенциометрических сенсоров является возможность внелабораторного автоматизированного анализа, в том числе в непрерывных технологических процессах с применением относительно простой аппаратуры. В связи с этим диссертационное исследование посвящено разработке потенциометрических мультисенсорных систем для определения ряда серо- и аминосодержащих лекарственных веществ, входящих в состав анестезирующих, противомикробных, антиаритмических и нейротропных средств. В том числе в задачи исследования входила разработка систем для определения близких по химическим свойствам лекарственных веществ (на примере гомологов дикарбоновых аминокислот и местных анестетиков), совместно присутствующих в объектах анализа.

Систематизированы литературные данные, посвященные использованию гибридных материалов в сенсорах с различным типом дтектирования. В вольтамперометрических сенсорах такие материалы

снижают перенапряжение электродной реакции и увеличивают селективность и электрокаталитическую активность к аналиту, а в потенциометрических повышают адгезию чувствительного слоя к поверхности электрода и служат ион-электронными преобразователями. Кроме того, гибридные материалы могут повышать сорбцию аналита на электроде или препятствовать сорбции соединений, отравляющих материал электрода. Распространенными компонентами гибридных материалов (как в роли матрицы, так и в роли допанта) являются перфторированные сульфокатионообменные полимеры типа Nafion, оксиды диоксидов циркония и кремния, в том числе поверхностно модифицированных, кислые соли гетерополикислот и УНТ. Это обусловлено сочетанием их проводящих, сорбционных и структурных свойств. Количество публикаций, описывающих применение подобных материалов в потенциометрических сенсорах с внутренним раствором сравнения, существенно меньше, чем публикаций, посвященных твердоконтактным потенциометрическим и вольтамперометрическим сенсорам. Поэтому задачами работы было исследование характеристик ПД-сенсоров на основе перфторированных сульфокатионообменных мембран МФ-4СК и Nafion, модифицированных диоксидами циркония и кремния с функционализированной поверхностью, кислыми солями гетерополикислот и УНТ, в растворах серо- и аминосодержащих лекарственных веществ.

В большинстве публикаций не приводится однозначного обоснования выбора качественного и количественного состава гибридных материалов, используемых в сенсорах для определения тех или иных аналитов. Поэтому задачами работы было выявление взаимосвязей между равновесными и транспортными свойствами гибридных мембран и характеристиками ПД-сенсоров на их основе, а также исследование сорбционных свойств мембран в растворах аналитов и механизмов их взаимодействия. Это необходимо для направленного выбора типа материала, способа его получения и модификации в зависимости от особенностей структуры и химических свойств ионов лекарственных веществ.

ГЛАВА 2. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Физико-химические характеристики аналитов

Модельные растворы

Качественный состав исследуемых растворов и диапазоны концентраций компонентов были выбраны с учетом состава лекарственных форм соответствующих лекарственных веществ, описанных в п. 1.3. Исследуемыми растворами стали:

- водные растворы гидрохлоридов прокаина (ProcaineHCI) и лидокаина (LidocaineHCI) с концентрациями компонентов от $1.0 \cdot 10^{-4}$ до $1.0 \cdot 10^{-2}$ М (значения pH растворов ProcaineHCI, LidocaineHCI и ProcaineHCI+LidocaineHCI составили 4.39-5.92, 4.74-5.76 и 4.06-6.09, соответственно);

- водные растворы аспарагиновой (Asp) и глутаминовой (Glu) кислот, таурина (Taurine) и сульфацетамида (Sulfacetamide), содержащие гидроксид калия или гидроксид натрия, с различным соотношением их концентраций, варьируемых от $1.0 \cdot 10^{-4}$ до $1.0 \cdot 10^{-2}$ М (значения pH растворов Asp+KOH, Glu+KOH, Asp+Glu+KOH, Taurine+KOH, Sulfacetamide+KOH, Sulfacetamide+NaOH составили 3.99-8.20, 4.76-8.65, 3.88-6.80, 6.92-9.87, 5.60-7.93, 5.32-7.58, соответственно);

- водные растворы, содержащие анионы HS^-, CH_3COCOO^- и катионы NH_4^+, K^+, исходными реагентами для приготовления которых явились аминокислота цистеин и гидроксид калия с концентрациями компонентов от $1.0 \cdot 10^{-4}$ до $1.0 \cdot 10^{-2}$ М (диапазон pH растворов составил 7.63-11.34).

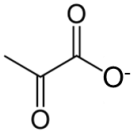
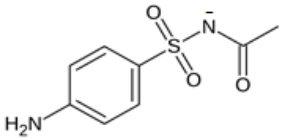
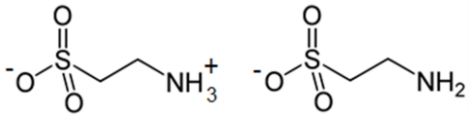
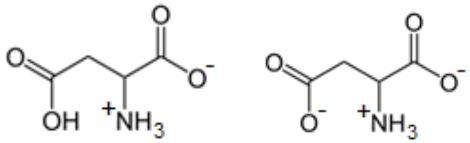
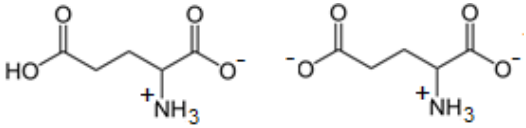
При растворении аналитов в воде между их ионными формами (катионы, анионы, цвиттер-ионы) и продуктами диссоциации воды (ионы H_3O^+ и OH^-) устанавливаются равновесия, состояния которых зависят от присутствия других электролитов (органических или неорганических). Ионно-молекулярный состав исследуемых растворов определяли на основании уравнений электронейтральности, материального баланса, с учетом экспериментальных значений pH и теоретических значений констант

диссоциации функциональных групп аналитов. Уравнения для расчета, качественный и количественный состав исследуемых растворов представлены в Приложении А. Показано, что в исследуемых растворах таурин, аспарагиновая и глутаминовая кислоты находятся преимущественно в форме однозарядных анионов и частично в цвиттер-ионной форме (табл. А.1, А.5-А7 Приложения А); сульфацетамид – в форме однозарядных анионов (табл. А.2, А.3 Приложения А); прокаин и лидокаин – в форме однозарядных катионов (табл. А.8-А.10 Приложения А). Определяемые ионные формы и некоторые физико-химические характеристики лекарственных веществ представлены в таблице 2.1.

Фармацевтические препараты

Исследуемыми фармацевтическими препаратами явились «Сульфацил натрия (Альбуцид)», «Панангин®», «Новокаин», «Лидокаин». Состав препаратов представлен в таблице 2.2.

Таблица 2.1 – Физико-химические характеристики лекарственных веществ

Аналит	Систематическое наименование	Определяемые ионные формы	pK [222]	pI [222]	Растворимость в воде (25°C) [170, 222] *г/100 см^3 **M
Пировиноград-ная кислота	2-оксопропановая кислота		2.49 (-COOH)	-	-
Сульфацет-амид	N- [4-аминофенил) сульфонил]-ацетамид		1.8 (-NH_3^+) 5.4 (=NH)	-	*1.25 **0.058
Таурин	2-аминоэтансульфоновая кислота		1.5 (-SO_3H) 8.82 (-NH_3^+)	5.16	*10.48 **0.84
Аспарагиновая кислота	2-аминобутандиовая кислота		1.88 (α-COOH) 3.65 (β-COOH) 9.60 (-NH_3^+)	2.77	*0.51 **0.038
Глутаминовая кислота	2-аминопентандиовая кислота		2.16 (α-COOH) 4.32 (γ-COOH) 9.96 (-NH_3^+)	3.24	*0.86 **0.058

продолжение таблицы 2.1

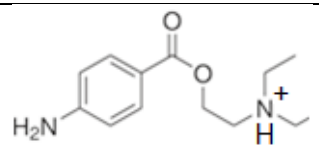
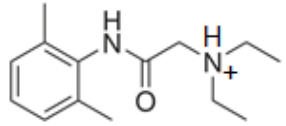
Прокаина гидрохлорид	2-(диэтиламино)этил-4-аминобензоат		8.9 (-NH_3^+)	-	*98 **3.59
Лидокаина гидрохлорид	2-(диэтиламино)-N-(2,6-диметилфенил)ацетамид		7.7 (=NH_2^+)	-	*75 **2.77

Таблица 2.2 – Характеристики фармацевтических препаратов

Название	Лекарственная форма	Действующее вещество	Вспомогательные вещества	Фармакологическая группа
Сульфацил натрия (Альбуцид) (ЗАО «ЛЕККО», Россия)	Капли глазные	Сульфацетамида натрия моногидрат (200 мг/мл)	Натрия тиосульфата пентагидрат (1,5 мг/мл), хлороводородная кислота (коррекция pH до 7.5-8.5), вода очищенная	Противомикробные средства

продолжение таблицы 2.2

Панангин® (Gedeon Richter, Венгрия)	Концентрат для приготовления раствора для инфузий	Калия аспарагинат гемигидрат (45.2 мг/мл), магния аспарагинат тетрагидрат (40 мг/мл)	Вода для инъекций	Антиаритмические средства в комбинациях, макро- и микроэлементы в комбинациях
Новокаин (ОАО «Дальхимфарм», Россия)	Раствор для инъекций	Прокаина гидрохлорид (5 мг/мл)	Хлороводородная кислота (коррекция pH до 3.8-4.5), вода для инъекций	Местные анестетики
Лидокаин (ОАО «Мосхимфарм-препараты» им. Н.А. Семашко», Россия)	Раствор для инъекций	Лидокаина гидрохлорид (100 мг/мл)	Натрия гидроксид (коррекция pH до 5.0-7.0), вода для инъекций	Местные анестетики, антиаритмические средства

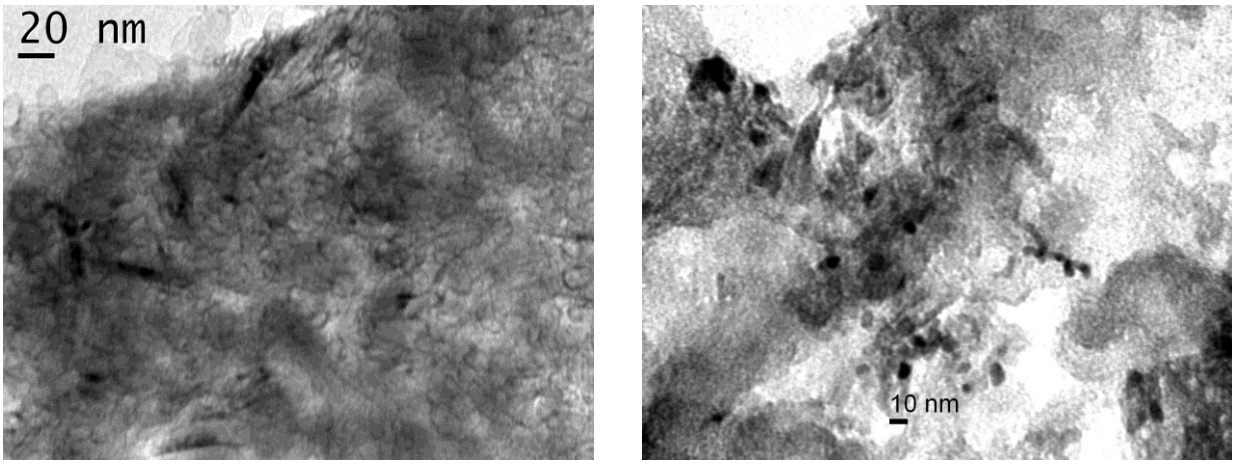
2.2. Физико-химические характеристики гибридных материалов на основе перфтормембран

Образцы перфторированных сульфокатионообменных мембран Nafion и МФ-4СК, а также материалы на их основе были предоставлены Лабораторией ионики функциональных материалов ИОНХ РАН (зав. лабораторией – д.х.н., проф., член.-корр. РАН Ярославцев А.Б.). Синтез, модификация и обработка материалов, определение их состава, структурных характеристик, ионообменной емкости (ИОЕ), влагосодержания и транспортных свойств выполнены к.х.н, старшим научным сотрудником ИОНХ РАН Сафроновой Е.Ю. по методикам, подробно описанным в работах [105-108, 113, 114, 133, 135, 144, 235].

Исходные образцы мембран были получены методом отливки из раствора полимера и экструзией из его расплава [74].

Для получения гибридных мембран методом *in situ* допант вводился в матрицу готовой мембраны. Отливка мембран осуществлялась в присутствии расчетного количества прекурсора для дальнейшего получения допанта или в присутствии уже готовых частиц [74, 232]. В качестве допантов исследовали гидратированные оксиды циркония ZrO_2 и кремния SiO_2, в том числе поверхностно модифицированные 3-аминопропилом (R1), 3-(2-имидазолин-1-ил)-пропилом (R2), сульфогруппами ($-SO_3H$ и $-(CH_2)_3-SO_3H$)), кислой солью фосфорновольфрамовой гетерополикислоты ($K_xH_{3-x}PW_{12}O_{40}$); кислые соли фосфорновольфрамовой и кремнийвольфрамовой гетерополикислот ($Cs_xH_{3-x}PW_{12}O_{40}$, $Cs_xH_{4-x}SiW_{12}O_{40}$); УНТ. Концентрации допантов в образцах на основе мембран Nafion варьировались от 0.6 до 2.8 мас.%, на основе МФ-4СК – от 0.5 до 10 мас.%. Концентрация модифицирующих групп на поверхности допантов составила от 1.5 до 10 мол.% от количества допанта. По данным просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ) размер частиц, полученных методами *in situ* и отливки, составлял 5-7 нм и 6-18 нм (со средним размером около 10 нм) соответственно (рис. 2.1) [232, 233].

После модификации образцы подвергали кондиционированию и переводили в K^+-форму.



а) б)

Рисунок 2.1 – ПЭМ-микрофотографии мембран $Nafion_{(экструзия,\ in\ situ)}$ + 1.1мас.% SiO_2(10 мол.% R1) (а) и $МФ\text{-}4СК_{(отливка)}$ + 3мас.% SiO_2(5 мол.% R1) (б)

Все гибридные материалы были получены таким образом, что лишь ½ длины пленки содержала допант. Конец этой части мембраны контактировал с исследуемым раствором в процессе эксперимента. Часть пленки, контактирующая с раствором сравнения, модифицирована не была.

Обработка модифицированных и немодифицированных мембран в K^+-форме осуществлялась следующим образом. Образцы в исходном влажном состоянии были термически обработаны при различной относительной влажности (RH). По первому способу образцы выдерживали при 95°С и RH 60% в течение 24 часов, по второму – при температуре $t_{ГО}$=120°С в контакте с водой (гидротермальная обработка (ГО)). Также исследовали мембраны, обработанные в сухом состоянии. Они были выдержаны в вакууме при комнатной температуре, затем механически деформированы до 80%, затем выдержаны в вакууме при 80°С.

Список исследуемых образцов мембран и некоторые их характеристики представлены в таблице 2.3.

Таблица 2.3 – Состав исследуемых материалов

Образец	Способ получения/ модификации	Концентрация допанта, мас.% (от массы мембраны)	Концентрация групп на поверхности допанта, мол.% (от количества допанта)	Условия обработки
Nafion	экструзия	-	-	-
Nafion + ZrO_2	экструзия/ *in situ*	2.4	-	-
		2.8		
Nafion + SiO_2 ($K_xH_{3-x}PW_{12}O_{40}$)	экструзия/ *in situ*	0.6	1.5	-
Nafion	экструзия	-	-	$t_{ГО}$=120°C
		-	-	RH=60%, t=95°C
		-	-	мех. деформ., обработка в вакууме, t=80°C
Nafion + SiO_2(R1)	экструзия/ *in situ*	1.1-1.3	10 мол. %	$t_{ГО}$=120°C
				RH=60%, t=95°C
Nafion + SiO_2(R2)	экструзия/ *in situ*	1.1-1.3	10 мол. %	$t_{ГО}$=120°C
				RH=60%, t=95°C

продолжение таблицы 2.3

МФ-4СК	экструзия	-	-	-
	отливка	-	-	-
МФ-4СК	экструзия	-	-	RH=60%, t=95°C
		-	-	$t_{ГО}$=120°C
		-	-	мех. деформ., обработка в вакууме, t=80°C
МФ-4СК + ZrO_2-SO_3H	отливка	3	-	-
МФ-4СК + SiO_2-$(CH_2)_3$-SO_3H	отливка	3	-	-
		5	-	-
МФ-4СК + $Cs_xH_{4-x}SiW_{12}O_{40}$	отливка	3	-	-
МФ-4СК + $Cs_xH_{3-x}PW_{12}O_{40}$	отливка	3	-	-
		10	-	-
МФ-4СК + SiO_2(R1)	отливка	3	5	-
			10	-
МФ-4СК + SiO_2(R2)	отливка	3	5	-
			10	-
МФ-4СК + УНТ	отливка	0.5	-	-
		1.0	-	-
		1.5	-	-
		3.0	-	-

2.3 Методики работы

В работе использовали сухие лекарственные вещества (аспарагиновая и глутаминовая кислоты, цистеин, таурин, сульфацетамид, гидрохлориды прокаина, лидокаина) с чистотой ≥99% (х.ч) компании ООО «Сигма-Алдрич Рус» (Россия), стандарт-титры неорганических электролитов (калия гидроксид, натрия гидроксид, хлороводородная кислота) и сухие вещества неорганических электролитов (хлорид калия, дигидрофосфат натрия) квалификаций ч.д.а. и х.ч. компании ООО «Экохим» (Россия), бидистиллированную воду с удельным сопротивлением порядка 18 МОм·см (бидистиллятор-УПВА-5, Производственная фирма «Ливам», Россия), фармацевтические препараты «Сульфацил натрия (Альбуцид)» (ЗАО «ЛЕККО», Россия), «Панангин®» (Gedeon Richter, Венгрия), «Новокаин» (ОАО «Дальхимфарм», Россия), «Лидокаин» (ОАО «Мосхимфармпрепараты» им. Н.А. Семашко», Россия).

Оборудование, используемое в работе:

- установка дифференциально-термического и термогравиметрического анализа «Термоскан-2» (ООО «Аналит-прибор», Россия);

- ИК-Фурье спектрометр Vertex 70, «Bruker» (Германия), с библиотеками данных «Aldrich FT-IR Collection II» и «HR Aldrich Condensed Phase» (Центр коллективного пользования научным оборудованием Воронежского государственного университета);

- pH-метр-иономер Эксперт-001 (четыре измерительных канала; ООО «Эконикс-эксперт», Россия);

- лабораторные стеклянные pH-электроды марок ЭС-10301/4 и ЭС-10601/7 (ООО «Эконикс-эксперт», Россия);

- лабораторный электрод сравнения ЭСр-10103 (ООО «Сенсорные Системы», Россия);

- бидистиллятор-УПВА-5 (ООО ПФ «Ливам», Россия);

- весы аналитические лабораторные ВЛ-120С (НПП «Госметр», Россия);

- весы электронные лабораторные AND HT-300 (ООО «Мир весов» Россия);

- магнитная мешалка ULAB US-1500D (ООО «Генприбор», Россия)».

Интеллектуальная собственность, используемая в работе:

- многоканальные потенциометры (8-11 измерительных каналов с входным сопротивлением не менее 10^{11} Ом) [234];

- «Способ одновременной оценки потенциала Донанна в восьми электромембранных системах», патент РФ 2617347, 2017;

- «Программа для автоматизации хронопотенциометрических измерений откликов мультисенсорной системы», свидетельство о государственной регистрации № 2013660973, 2013;

- «Программа для многомерной градуировки мультисенсорных систем, оценки их аналитических характеристик и количественного определения компонентов водных технологических сред», свидетельство о государственной регистрации №201761179, 2017.

2.3.1 Приготовление растворов

Исходные растворы лекарственных веществ готовили путем растворения точных навесок сухих веществ в бидистиллированной воде. Исходные растворы неорганических электролитов готовили из фиксанала. Рабочие растворы готовили растворением точных навесок сухих веществ и/или разбавлением исходных растворов.

Растворы фармацевтических препаратов (капли глазные, растворы для инъекций, концентрат для приготовления растворов для инфузий) готовили разбавлением в 20-2000 раз бидистиллированной водой.

2.3.2 Подготовка мембран для ПД-сенсоров

В ПД-сенсорах использовали перфторированные сульфокатионообменные мембраны в K^+-форме, выбор которой был 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 [235, 236], которые имеют аномальную подвижность и могут участвовать как в ионообменных, так и в протолитических реакциях в фазах раствора и мембраны.

Перевод мембран в форму определяемых органических ионов, возможен лишь в случаях, когда лекарственные вещества присутствуют в объектах анализа

в виде противоионов (в катионной форме). Однако это потребовало бы предварительных исследований сорбции лекарственных веществ, поскольку, согласно представленным в разделе 3.5 данным и литературным данным [237, 238] полное замещение неорганических катионов на органические в перфтормембранах не достигается. Кроме того, следует учитывать, что в объектах анализа могут присутствовать несколько аналитов, а также анионные и цвиттер-ионные формы аналитов.

Преимущества использования K^+-формы мембран по сравнению с другими неорганическими катионами связаны с высоким сродством к ним катионообменников с сильнокислотными группами [239]. Это облегчает процесс «регенерации» мембран после контакта с полиионными растворами лекарственных веществ. Кроме того, в этом случае в качестве раствора сравнения для ПД-сенсора используется концентрированный (1 М) раствор KCl. Это обеспечивает наименьшие значения диффузионного потенциала жидкостного соединения на границе раствора сравнения ПД-сенсора с внутренним раствором хлоридсеребряного электрода сравнения (раздел 2.3.3).

После синтеза образцы мембран при комнатной температуре выдерживали 72 ч в 1 М растворе хлорида калия, а затем в течение 24 ч в бидистиллированной воде до исчезновения реакции на Cl^--ионы. Таким образом, получали образцы в K^+-форме. Аналогичным образом «регенерировали» мембраны после их длительного использования для одного типа аналитов перед работой с другим типом аналитов.

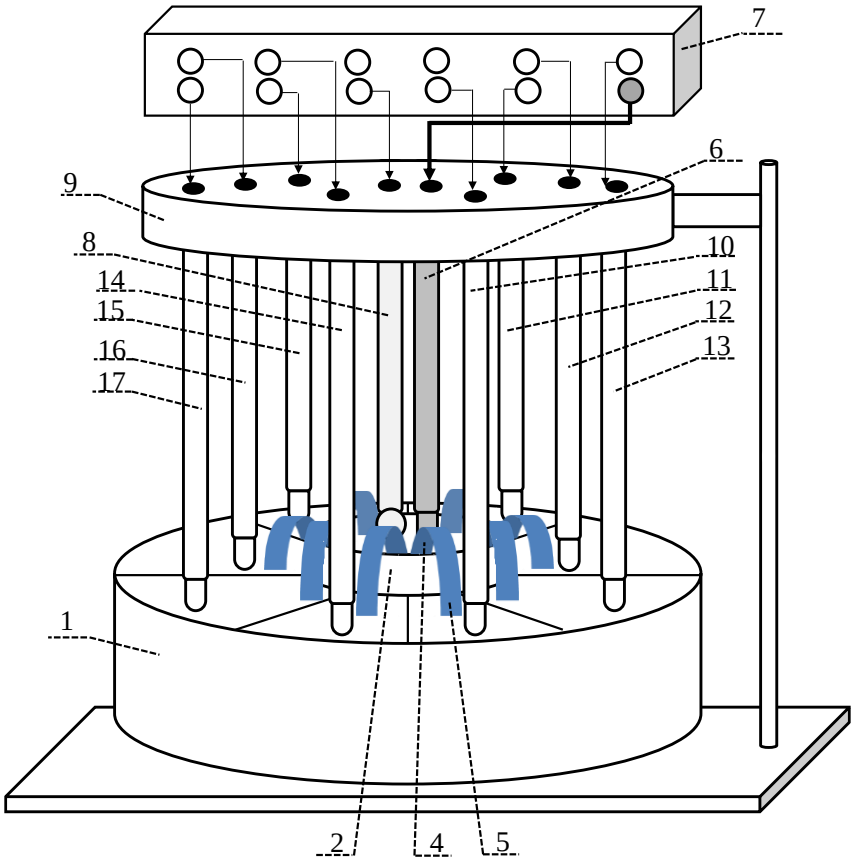
Между повторными измерениями при дублировании эксперимента, а также между последовательными измерениями в градуировочных растворах образцы выдерживали в бидистиллированной воде в течение 3-5 мин.

После серии повторных измерений (~100 измерений) мембраны выдерживали в 0.1 М растворе хлорида калия в течение 30 мин при постоянном перемешивании. Между сериями измерений образцы хранили в бидистиллированной воде.

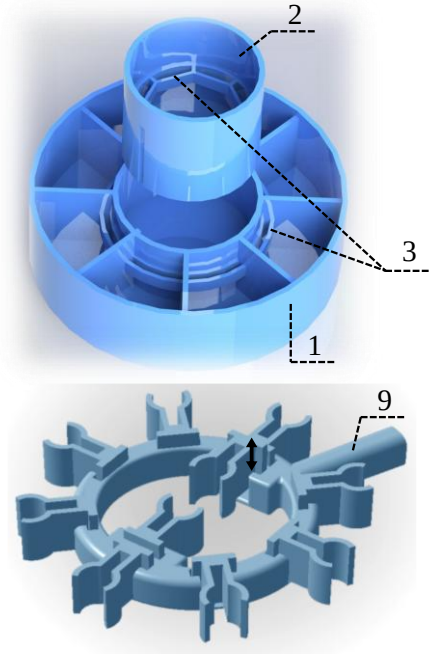
2.3.3 Метод оценки потенциала Доннана

Ячейка для оценки величин потенциала Доннана на границе образцов мембран разного состава с одним исследуемым раствором представлена на рисунке 2.2 [240, 241]. Корпуса ячейки выполнены из непроводящего материала (акрилонитрилбутадиенстирола (АБС-пластик)). Для выполнения измерений секции корпуса *1* (от 1 до 8 шт., объем каждой секции ~28 см^3, объем раствора 5-10 см^3) заполняются раствором сравнения (1 М KCl), а корпус *2* – исследуемым раствором (объем секции ~55 см^3, объем раствора 5-10 см^3). Образцы ионообменных мембран (от 1 до 8 шт., длиной ~6 см, шириной ~0.5 см) в набухшем состоянии закрепляются в фиксаторах *3* обоих корпусов. При этом с исследуемым раствором контактирует конец модифицированной части мембраны *4*, а с раствором сравнения – конец немодифицированной части *5*. Хлоридсеребряный электрод *6*, подключенный ко входу многоканального потенциометра *7* для электрода сравнения, и стеклянный электрод *8* для измерения pH, подключенный к одному из измерительных входов, закреплены в держателе для электродов *9* и погружены в корпус *2* с исследуемым раствором. Хлоридсеребряные электроды *10-17*, подключенные к измерительным входам потенциометра, закреплены в держателе для электродов и погружены в секции корпуса *1* с раствором сравнения. Измерения откликов хлоридсеребряных электродов *10-17* и стеклянного электрода *8* осуществляются одновременно относительно хлоридсеребряного электрода *6*. Таким образом, одновременно регистрируются значения напряжения нескольких электрохимических цепей вида Ag│AgCl, 1M KCl│мембрана /мембрана+допант │исследуемый раствор│нас. KCl, AgCl│Ag.

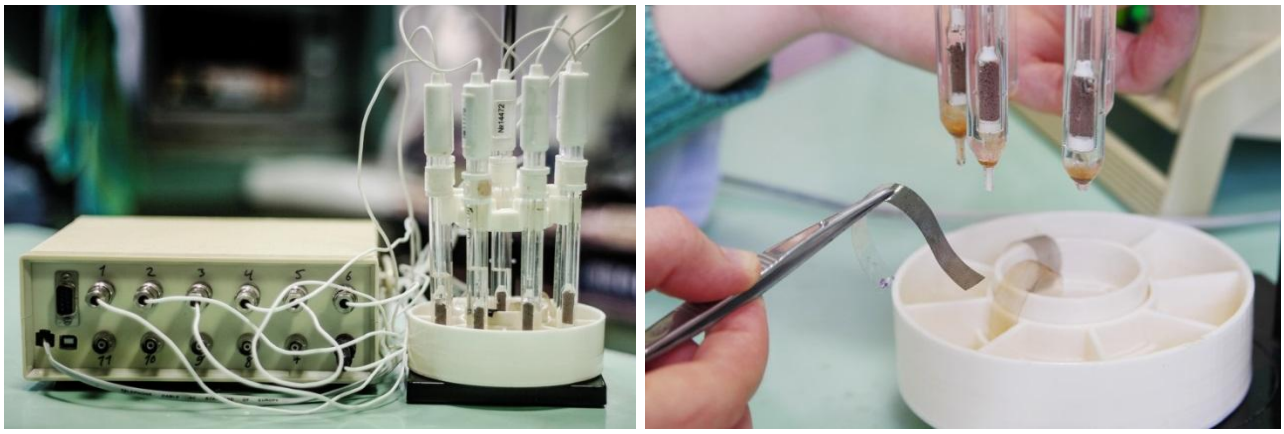
Следует отметить, что в предложенной ячейке мембраны жестко не закреплены в конструкции сенсора. Это облегчает процедуры их хранения, замены и переподготовки, а требования к форме и механическим свойствам – минимальны. Таким образом, одну ячейку можно использовать для исследования характеристик множества образцов мембран и анализа растворов разных аналитов.



а)



б)



в)

а) схема электрохимической ячейки; б) 3D-модели корпусов и держателя для электродов; в) фото электрохимической ячейки

Рисунок 2.2 – Способ оценки потенциала Доннана на границе мембрана/исследуемый раствор (обозначения составных частей ячейки расшифрованы в тексте)

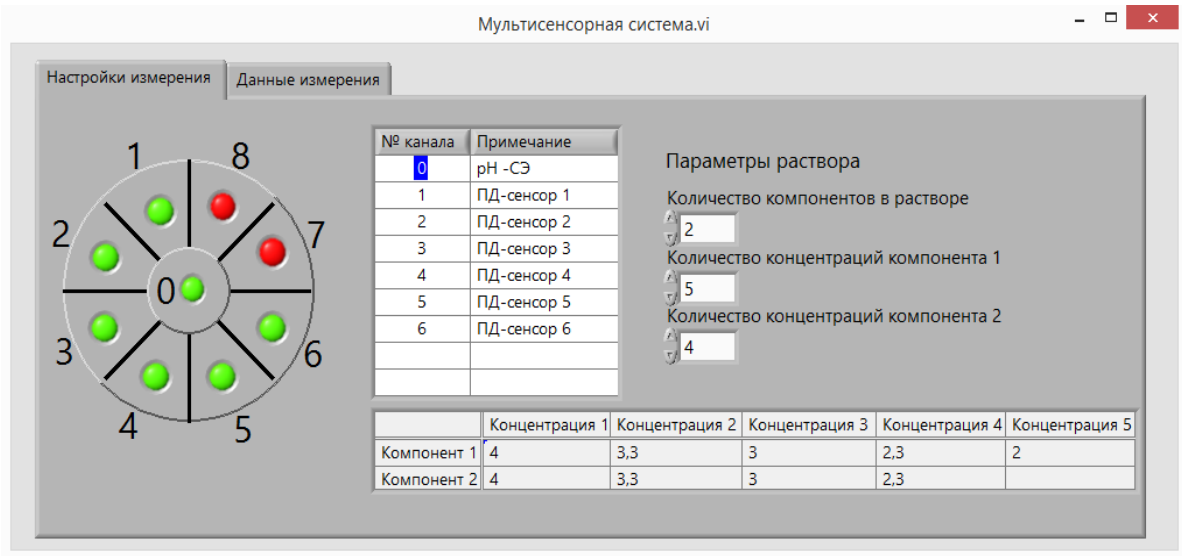
2.3.4 Аппаратно-программные комплексы для мультисенсорных систем

Аппаратно-программные комплексы для мультисенсорных систем включают программируемые многоканальные потенциометры [234] и программы для ЭВМ [242, 243].

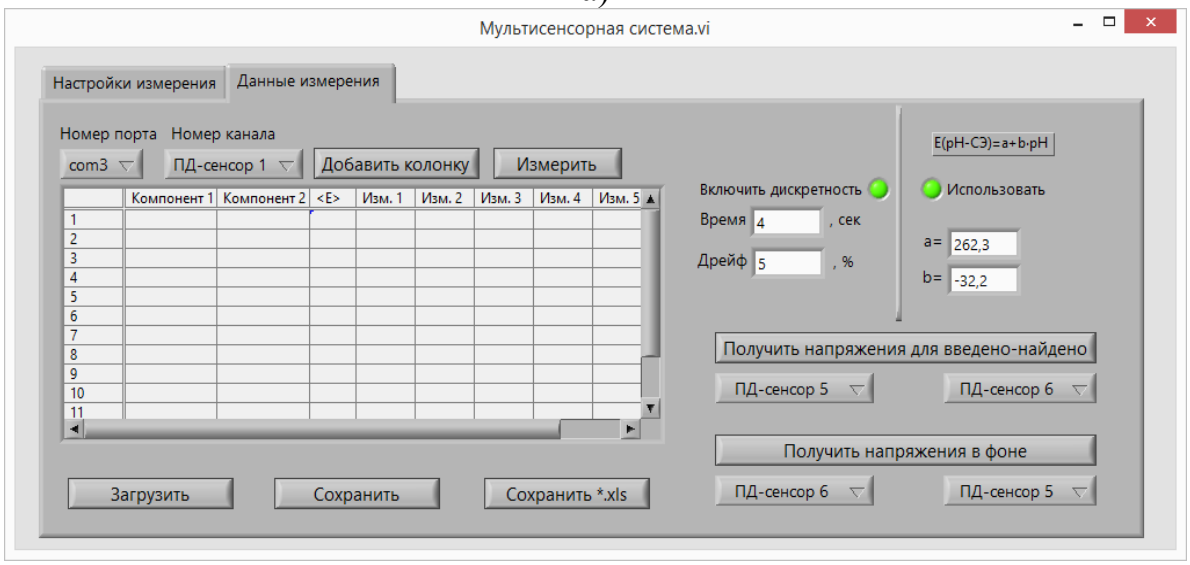
Измерение разности напряжений между каждым измерительным электродом и электродом сравнения осуществляется многоканальным потенциометром (количество измерительных каналов 8-11, входное сопротивление $\approx 10^{12}$ Ом, входные токи $\leq 4 \cdot 10^{-12}$ А). С помощью многоканального аналого-цифрового преобразователя быстро (доли секунды) осуществляется автоматическое «переключение» между электрическими цепями и на дисплей одновременно выводятся значения их напряжений. Для подключения к компьютеру используется преобразователь интерфейса USB-UART.

Диалоговые окна программы для многомерной градуировки мультисенсорных систем, оценки их аналитических характеристик и определения компонентов в полиионных растворах изображены на рисунке 2.3. Для выполнения градуировки в программе задаются исходные параметры системы: коэффициенты градуировки стеклянного электрода, количество аналитов в растворе, значения отрицательного десятичного логарифма концентраций аналитов в растворах, количество сенсоров в массиве и их номера каналов измерительной установки. На основании заданных параметров программа формирует план эксперимента в виде таблицы. После ее заполнения экспериментальными данными, нажатием кнопки «Сохранить .xls», генерируется файл Excel (Microsoft Office), в котором представлены измеренные значения откликов мультисенсорной системы, алгоритмы и результаты многомерной градуировки всех сенсоров, оценки значимости коэффициентов градуировочных уравнений, проверки адекватности градуировочных уравнений, расчета коэффициентов корреляции попарно для всех сенсоров. Для определения концентраций аналитов в анализируемом растворе измерение откликов мультисенсорной системы осуществляется нажатием кнопки «Получить напряжения для введено-найдено» после выбора сохраненного файла с данными

для градуировки, нажатием кнопки «Загрузить». Для оценки пределов обнаружения аналитов измерение откликов мультисенсорной системы осуществляется нажатием кнопки «Получить напряжения в фоне» после выбора сохраненного файла с данными для градуировки, нажатием кнопки «Загрузить». После измерения откликов сенсоров в анализируемом растворе или фоне генерируется файл Excel, в котором представлены измеренные значения, алгоритмы и результаты расчета.



а)



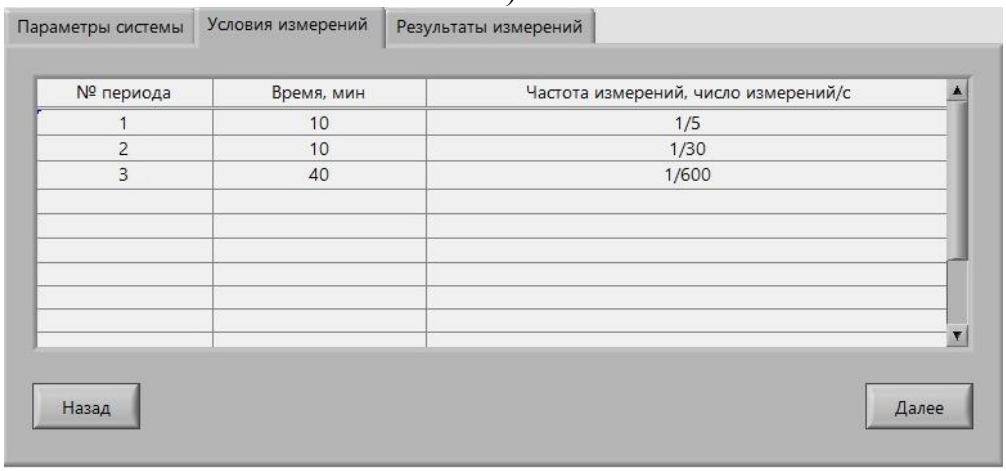
б)

а) исходные параметры системы; б) план эксперимента и значения откликов сенсоров

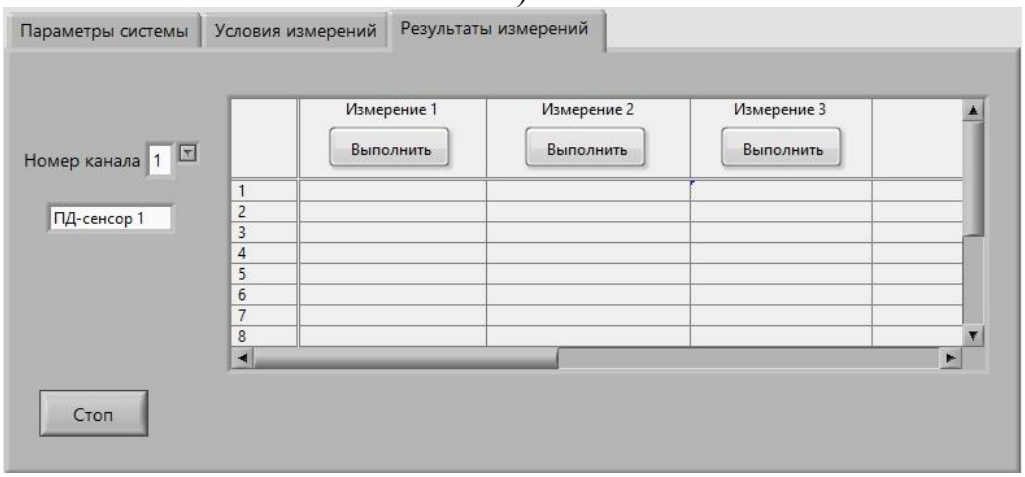
Рисунок 2.3 – Диалоговые окна программы для градуировки мультисенсорной системы и определения аналитов

Диалоговые окна программы для хронопотенциометрических измерений представлены на рисунке 2.4.

а)



б)



в)

а) исходные параметры системы; б) окно «Условия измерений» программы; в) окно «Результаты измерений» программы

Рисунок 2.4 – Диалоговые окна программы для хронопотенциометрических измерений

Для выполнения хронопотенциометрических измерений в программе задаются исходные параметры системы: число сенсоров, число дублирований измерений, число периодов измерения. На основе заданных параметров программа генерирует таблицы, в которых задается время измерений (мин) и частота измерений для каждого периода измерений (число измерений/с). В окне программы «Результаты измерений», нажатием кнопки «Выполнить», запускается считывание откликов сенсоров. Файл программы Excel генерируется автоматически или путём нажатия кнопки «Стоп» в любой момент измерений. Файл Excel содержит количество листов, равное количеству сенсоров. На каждом листе представляются данные в виде таблицы, включающие столбцы с измеренными и рассчитанными данными: номер измерения, время измерения, n-столбцов (по количеству дублирований измерений) со значениями откликов сенсоров, средние значения откликов, полученных при дублировании измерений, стандартные отклонения откликов, полученных при дублировании измерений, стандартные отклонения средних значений откликов, полученных в течение каждой минуты первые 20 мин, время установления квазиравновесия в электромембранной системе, значения дрейфа отклика сенсоров.

2.3.5 Оценка аналитических характеристик перекрёстно чувствительных ПД-сенсоров

Оценка стабильности и воспроизводимости откликов ПД-сенсоров

Для оценки воспроизводимости отклика ПД-сенсора в исследуемом растворе определяли дисперсию отклика (s^2, $мВ^2$) при дублировании эксперимента от 5 до 8 раз.

Оценку стабильности откликов ПД-сенсоров выполняли на основе результатов хронопотенциометрических измерений. Значения откликов фиксировали в течении 1 ч: первые 10 мин – с частотой 1 измерение каждые 5 с, следующие 10 мин – через каждые 10 с, оставшиеся 40 мин – через каждые 30 с. Эксперимент дублировали не менее 3 раз. Результатом эксперимента являлись хронопотенциометрические зависимости откликов ПД-сенсоров в исследуемом

растворе (в качестве примера на рисунке 2.5 представлена зависимость отклика ПД-сенсора на основе мембраны МФ-4СК, содержащей 3 мас.% SiO_2, поверхностно модифицированного 5 мол.% 3-аминопропила, от времени в растворе, содержащем 10^{-3} М аспарагиновой кислоты и 10^{-3} М KOH). Для определения времени отклика сенсора (времени установления квазиравновесия) сравнивали разброс значений отклика в течение времени измерения с разбросом значений при дублировании эксперимента. Для определения дрейфа отклика оценивали его изменение в единицу времени (мВ/ч) после установления квазиравновесия.

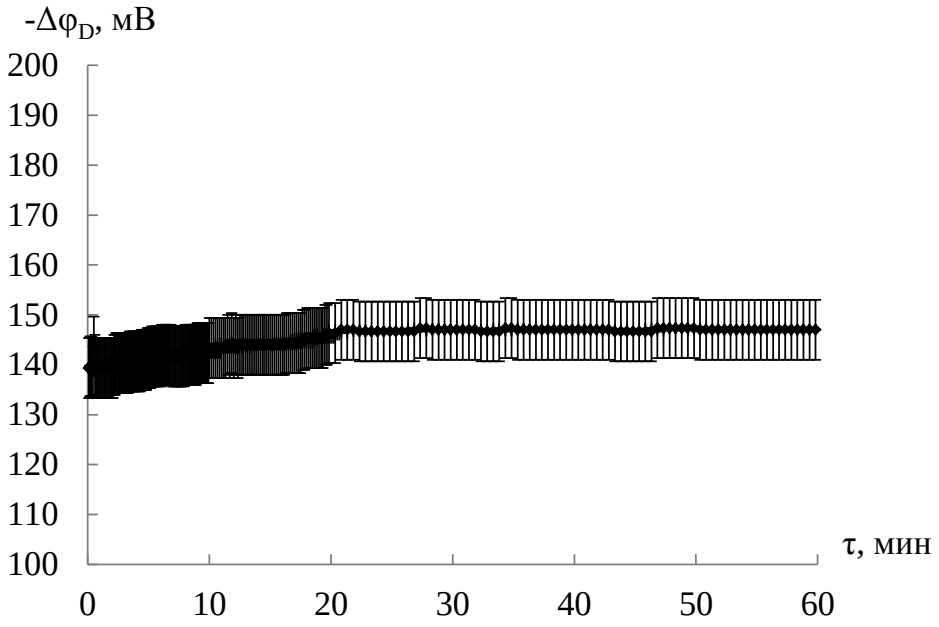


Рисунок 2.5 – Зависимость отклика ПД-сенсора на основе мембраны МФ-4СК + 3 мас.% SiO_2 (5 мол.% 3-аминопропила) от времени в растворе 10^{-3} М Asp + 10^{-3} М KOH

Градуировка ПД-сенсоров в полиионных растворах

Градуировку ПД-сенсоров в растворах лекарственных веществ выполняли с помощью многофакторного регрессионного анализа. Оценку коэффициентов градуировочных уравнений проводили методом наименьших квадратов по неортогональным схемам эксперимента (поскольку одним из факторов, влияющим на отклик ПД-сенсора, является pH, а варьирование его с постоянным шагом в растворах лекарственных веществ невозможно из-за реакций протолиза).

При градуировке ПД-сенсоров в однокомпонентных и содержащих хлороводородную кислоту водных растворах лекарственных веществ рассматривали уравнения, учитывающие влияние на отклик суммарной концентрации катионов и цвиттер-ионов органического аналита и pH растворов (2.1). При градуировке ПД-сенсоров в водных растворах лекарственных веществ, содержащих щелочь, рассматривали уравнения, которые учитывали влияние на отклик суммарной концентрации анионов и цвиттер-ионов органического аналита, катионов калия (или натрия) и pH растворов (2.2).

$$\Delta\varphi_D = b_0 + \sum_{i=1}^{k} b_i \cdot pA_i + b_{k+1} \cdot pH, \quad (2.1)$$

$$\Delta\varphi_D = b_0 + \sum_{i=1}^{k} b_i \cdot pA_i + b_{k+1} \cdot pH + b_{k+2} \cdot pMe, \quad (2.2)$$

где pA – отрицательный десятичный логарифм суммарной концентрации катионов и цвиттер-ионов (или анионов и цвиттер-ионов) органических аналитов, pMe – отрицательный десятичный логарифм концентрации катионов калия (или натрия), b_0 – свободный член градуировочного уравнения (мВ); b_i – предлогарифмические коэффициенты (мВ/p*c*), являющиеся оценками чувствительности отклика сенсора к соответствующим компонентам раствора.

Экспериментальными данными для нахождения коэффициентов градуировочных уравнений (матрица B) служит матрица параметра Y, включающая средние значения откликов ПД-сенсоров $\Delta\varphi_D$, матрица факторов X, включающая столбец фиктивной переменной равной единице, k столбцов задаваемых значений отрицательного десятичного логарифма концентрации аналитов (k=1 при анализе растворов ProcaineHCI, LidocaineHCI; k=2 при анализе растворов Asp+KOH, Glu+KOH, Taurine+KOH, Sulfacetamide+KOH (или NaOH), ProcaineHCI+LidocaineHCI, а также растворов, содержащих ионы K^+, NH_4^+, HS^-, CH_3COCOO^-; k=3 при анализе растворов Asp+Glu+KOH) и столбец контролируемых значений pH (2.3-2.7). Каждое из n средних значений $\Delta\varphi_D$ получено при дублировании эксперимента m раз в условиях воспроизводимости.

При градуировке ПД-сенсоров в растворах ProcaineHCI, LidocaineHCI матрицы Y, X, B имели вид:

$$Y = \begin{bmatrix} \Delta\varphi_1 \\ \Delta\varphi_2 \\ \dots \\ \Delta\varphi_n \end{bmatrix}, X = \begin{bmatrix} 1; pA_1; pH_1 \\ 1; pA_2; pH_2 \\ \dots \\ 1; pA_n; pH_n \end{bmatrix}, B = \begin{bmatrix} b_0 \\ b_1 \\ b_2 \end{bmatrix} \quad (2.3)$$

При градуировке ПД-сенсоров в растворах ProcaineHCI + LidocaineHCI матрицы Y, X, B имели вид:

$$Y = \begin{bmatrix} \Delta\varphi_1 \\ \Delta\varphi_2 \\ \dots \\ \Delta\varphi_n \end{bmatrix}, X = \begin{bmatrix} 1; p\,\mathrm{Pr}ocaine_1; pLidocaine_1; pH_1 \\ 1; p\,\mathrm{Pr}ocaine_2; pLidocaine_2; pH_2 \\ \dots \\ 1; p\,\mathrm{Pr}ocaine_n; pLidocaine_n; pH_n \end{bmatrix}, B = \begin{bmatrix} b_0 \\ b_1 \\ b_2 \\ b_3 \end{bmatrix} \quad (2.4)$$

При градуировке ПД-сенсоров в водных растворах Asp+KOH, Glu+KOH, Taurine+KOH, Sulfacetamide+KOH (или NaOH) матрицы Y, X, B имели вид:

$$Y = \begin{bmatrix} \Delta\varphi_1 \\ \Delta\varphi_2 \\ \dots \\ \Delta\varphi_n \end{bmatrix}, X = \begin{bmatrix} 1; pMe_1; pH_1; pA_1 \\ 1; pMe_2; pH_2; pA_2 \\ \dots \\ 1; pMe_n; pH_n; pA_n \end{bmatrix}, B = \begin{bmatrix} b_0 \\ b_1 \\ b_2 \\ b_3 \end{bmatrix} \quad (2.5)$$

При градуировке ПД-сенсоров в водных растворах Asp+Glu+KOH матрицы Y, X, B имели вид:

$$Y = \begin{bmatrix} \Delta\varphi_1 \\ \Delta\varphi_2 \\ \dots \\ \Delta\varphi_n \end{bmatrix}, X = \begin{bmatrix} 1; pK_1; pH_1; pAsp_1; pGlu_1 \\ 1; pK_2; pH_2; pAsp_2; pGlu_2 \\ \dots \\ 1; pK_n; pH_n; pAsp_n; pGlu_n \end{bmatrix}, B = \begin{bmatrix} b_0 \\ b_1 \\ b_2 \\ b_3 \\ b_4 \end{bmatrix} \quad (2.6)$$

При градуировке ПД-сенсоров в водных растворах, содержащих ионы K^+, NH_4^+, OH^-, HS^-, CH_3COCOO^-, матрицы Y, X, B имели вид:

$$Y = \begin{bmatrix} \Delta\varphi_1 \\ \Delta\varphi_2 \\ \dots \\ \Delta\varphi_n \end{bmatrix}, X = \begin{bmatrix} 1; pc_{(K^+,NH_4^+)1}; pH_1; pc_{(CH_3COCOO^-,HS^-)1} \\ 1; pc_{(K^+,NH_4^+)2}; pH_2; pc_{(CH_3COCOO^-,HS^-)2} \\ \dots \\ 1; pc_{(K^+,NH_4^+)n}; pH_n; pc_{(CH_3COCOO^-,HS^-)n} \end{bmatrix}, B = \begin{bmatrix} b_0 \\ b_1 \\ b_2 \\ b_3 \end{bmatrix} \quad (2.7)$$

Для нахождения коэффициентов градуировочных уравнений решали уравнение (2.8).

$$B = \left(X^T X\right)^{-1} X^T Y \tag{2.8}$$

После расчёта коэффициентов градуировочных уравнений проверяли значимость коэффициентов и адекватность уравнений по стандартным алгоритмам [244]. Значение коэффициента регрессии b_i считается значимым, если превышает величину погрешности его определения Δb_i, рассчитанную с учетом t-коэффициента Стьюдента при выбранном уровне значимости (0.05). Если коэффициент незначим, то соответствующее слагаемое из регрессии исключается. Регрессия считается адекватной, если отношение дисперсии адекватности и дисперсии воспроизводимости не превышает табличное значение критерия Фишера при выбранном уровне значимости (0.05) и числах степеней свободы f_1=n-k и f_2=n(m-1). Адекватность регрессии свидетельствует о том, что найденные по градуировочному уравнению значения отклика сенсора незначимо отличаются от экспериментальных, на основании которых были рассчитаны коэффициенты регрессии.

Выбор диапазонов определяемых концентраций и pH

Исходные диапазоны исследуемых концентраций были выбраны в соответствие с составами лекарственных форм (которые подробно описаны в п.1.3 и 2.1) и некоторыми аспектами, связанными с условиями выполнения эксперимента. Во-первых, относительная инструментальная ошибка приготовления растворов с концентрацией менее $1.0 \cdot 10^{-4}$ М без использования дополнительных средств очистки воды и специальной посуды увеличивается. Поэтому растворы с концентрацией менее $1.0 \cdot 10^{-4}$ М не исследовали. Во-вторых, при увеличении концентрации раствора до значений, соизмеримых с концентрацией функциональных групп в мембране ПД-сенсора, значения потенциала Доннана снижаются. При концентрации исследуемых растворов 0.1 М величина отклика составляла 20-60 мВ (в зависимости от аналита и состава мембраны). Поэтому растворы с концентрацией выше 0.1 М не исследовали.

Использование многомерных математических методов позволяет подобрать уравнение, адекватно описывающее зависимость отклика сенсора от

концентрации аналитов и мешающих ионов во всем исследуемом диапазоне. Это является отличием от классического подхода, когда в исследуемом диапазоне концентраций выбирают рабочий диапазон, в котором наблюдается линейная зависимость отклика сенсора от отрицательного логарифма концентрации аналита. Все полученные градуировочные уравнения являются адекватными на уровне значимости 0.05 и представлены в Приложении Б.

При исследовании растворов лекарственных веществ, содержащих щелочь, сначала определяли значения pH и отклика ПД-сенсоров в модельных растворах, в которых концентрации всех компонентов варьировали в различном соотношении в диапазонах от $1.0 \cdot 10^{-4}$ до $1.0 \cdot 10^{-2}$ М. Затем выбирали более узкие диапазоны pH, в которых наблюдалась наибольшая чувствительность ПД-сенсоров к анионам и цвиттер-ионам лекарственных веществ.

Представление результатов градуировки ПД-сенсоров в полиионных растворах. Расчет концентраций аналитов с помощью систем градуировочных уравнений

Традиционно принято представлять результаты градуировки потенциометрических сенсоров графически, аналитически или в виде таблицы. Графический вид представляет собой диаграмму рассеяния, показывающую зависимость величины отклика сенсора от отрицательного десятичного логарифма молярной концентрации аналита. Она должна быть линейной в рабочей области концентраций с тангенсом угла наклона (предлогарифмический коэффициент), близким к нернстовскому. Аналитический вид представляет собой уравнение регрессии вида (2.9).

$$E = b_0 + b_1 \cdot pc \tag{2.9}$$

В табличном виде, как правило, представляют только значения предлогарифмических коэффициентов градуировочных зависимостей, являющихся оценками чувствительности сенсора к аналиту, а свободный член градуироваочного уравнения не указывают. Для расчета концентрации аналита решают уравнение (2.9) для измеренных значений отклика в объекте анализа.

При градуировке ПД-сенсоров уравнения вида (2.9) не исследовали, т.к. даже в однокомпонентных растворах лекарственных веществ присутствуют мешающие ионы H_3O^+, влияние которых на отклик необходимо учитывать. Графически градуировочные уравнения вида (2.1) и (2.2) представляют собой поверхность значений отклика в пространстве с размерностью не менее трех: ось значений отклика сенсора, ось значений pH, оси значений отрицательного десятичного логарифма молярной концентрации каждого аналита (от 1 до 3 шт.). Представление распределения значений отклика в многомерном пространстве затруднительно и мало информативно. Поэтому результаты градуировки ПД-сенсоров представляли в виде градуировочных уравнений, а также таблиц со значениями предлогарифмических коэффициентов или гистограмм с их значениями, расположенными в зависимости от характеристик мембран (концентрация допанта, влагосодержание, диффузионная проницаемость и др.).

Для расчета концентраций аналитов в растворах и фармацевтических препаратах решали систему градуировочных уравнений (число уравнений равно числу аналитов) матричным способом. Экспериментальными данными для расчета концентраций были значения откликов ПД-сенсоров и pH в объекте анализа. Для k аналитов решение системы градуировочных уравнений (2.10) имеет вид (2.11). Решением системы уравнений являются значения p*c* аналитов, на основании которых рассчитываются значения их молярной концентрации.

$$\begin{cases} \Delta\varphi_D^{(1)} = b_0^{(1)} + b_1^{(1)} \cdot pc_1 + b_2^{(1)} \cdot pc_2 ... + b_k^{(1)} \cdot pc_k + b_{k+1}^{(1)} \cdot pH, \\ \Delta\varphi_D^{(2)} = b_0^{(2)} + b_1^{(2)} \cdot pc_1 + b_2^{(2)} \cdot pc_2 ... + b_k^{(2)} \cdot pc_k + b_{k+1}^{(2)} \cdot pH, \\ ... \\ \Delta\varphi_D^{(k)} = b_0^{(k)} + b_1^{(k)} \cdot pc_1 + b_2^{(k)} \cdot pc_2 ... + b_k^{(k)} \cdot pc_k + b_{k+1}^{(k)} \cdot pH. \end{cases} \quad (2.10)$$

$$\begin{bmatrix} pc_1 \\ pc_2 \\ ... \\ pc_k \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} b_1^{(1)} & b_2^{(1)} & ... b_k^{(1)} \\ b_1^{(2)} & b_2^{(2)} & ... b_k^{(2)} \\ ... \\ b_1^{(k)} & b_2^{(k)} & ... b_k^{(k)} \end{bmatrix}^{-1} \cdot \begin{bmatrix} \Delta\varphi_D^{(1)} - b_0^{(1)} - b_{k+1}^{(1)} \cdot pH \\ \Delta\varphi_D^{(2)} - b_0^{(2)} - b_{k+1}^{(2)} \cdot pH \\ ... \\ \Delta\varphi_D^{(k)} - b_0^{(k)} - b_{k+1}^{(k)} \cdot pH \end{bmatrix}, \; c_i = 10^{-pc_i}. \quad (2.11)$$

Например, значения градуировочных уравнений ПД-сенсоров на основе мембран МФ-4СК, содержащих оксид кремния, поверхностно

модифицированный протоноакцепторными группами, в растворах, содержащих глутаминовую кислоту и щелочь имеют вид:

$$\Delta\varphi_D = -33 - 14.9 \cdot pK + 3.0 \cdot pH - 34.2 \cdot pGlu \text{ (немодифицированный образец)}, \quad (2.12)$$

$$\Delta\varphi_D = -27 - 23.2 \cdot pK + 1.26 \cdot pH - 23.6 \cdot pGlu \text{ (3 мас.\% } SiO_2 \text{ (5 мол.\% R1))}, \quad (2.13)$$

$$\Delta\varphi_D = -48 - 3.5 \cdot pK + 4.0 \cdot pH - 42.3 \cdot pGlu \text{ (3 мас.\% } SiO_2 \text{ (10 мол.\% R1))}, \quad (2.14)$$

$$\Delta\varphi_D = -15.4 - 31.5 \cdot pK + 0.92 \cdot pH - 17.7 \cdot pGlu \text{ (3 мас.\% } SiO_2 \text{ (5 мол.\% R2))}, \quad (2.15)$$

$$\Delta\varphi_D = -17 - 16.0 \cdot pK + 1.93 \cdot pH - 35.6 \cdot pGlu \text{ (3 мас.\% } SiO_2 \text{ (10 мол.\% R2))}. \quad (2.16)$$

Значения предлогарифмических коэффициентов уравнений (2.12)-(2.16), представленные в виде гистограммы в зависимости от диффузионной проницаемости мембран (рис. 2.6), позволяют судить о влиянии модификации на чувствительность ПД-сенсоров.

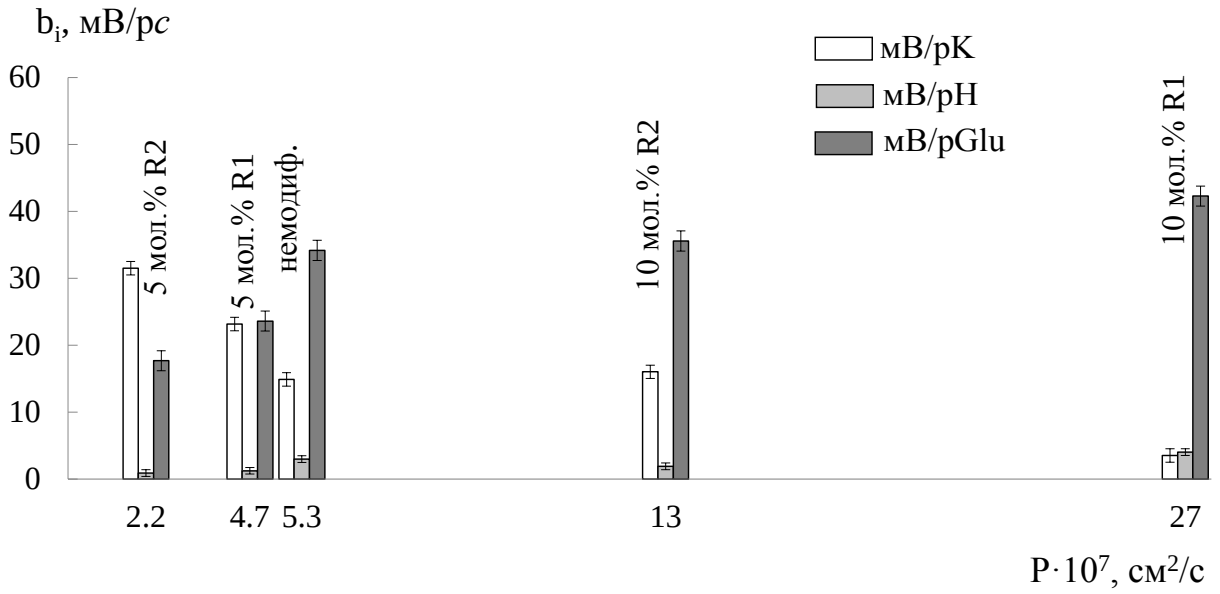


Рисунок 2.6 – Зависимость коэффициентов чувствительности ПД-сенсоров к катионам и анионам в растворах, содержащих глутаминовую кислоту и щелочь, (pH 4.76-8.65) от диффузионной проницаемости мембран МФ-4СК + 3 мас.% SiO_2 (R)

Для определения ионов K^+ и Glu^- в растворах и фармацевтических препаратах выбрали пару ПД-сенсоров на основе мембран МФ-4СК, содержащих 3 мас.% SiO_2, поверхностно модифицированный 10 мол.% R1 и 5 мол.% R2.

Решение системы градуировочных уравнений (2.14) и (2.15) матричным способом имеет вид:

$$\begin{bmatrix} pK \\ pGlu \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -3.5 & -42.3 \\ -31.5 & -17.7 \end{bmatrix}^{-1} \begin{bmatrix} \Delta\varphi_D + 48 - 4.0 \cdot pH \\ \Delta\varphi_D + 15.4 - 0.92 \cdot pH \end{bmatrix}, \ c_{K^+} = 10^{-pK}, \ c_{Glu^-} = 10^{-pGlu}. \qquad (2.17)$$

Оценка корреляции откликов сенсоров

Корреляцию между откликами пар ПД-сенсоров оценивали по r-критерию для оценки возможности объединения их в массив:

$$r = \frac{n\sum y_{1i} y_{2i} - \sum y_{1i} \sum y_{2i}}{\sqrt{(n\sum y_{1i}^2 - (\sum y_{1i})^2) \cdot (n\sum y_{2i}^2 - (\sum y_i)^2)}} \qquad (2.18)$$

где y_1 и y_2 – значения откликов сенсоров, n – объем выборки.

В массив включали ПД-сенсоры с наименьшей корреляцией между их откликами в исследуемых растворах.

Оценка пределов обнаружения аналитов

Предел обнаружения (c_{min}) аналита оценивали по правилу «три сигма» как минимальную концентрацию аналита, при которой величина отклика сенсора в растворе ($\Delta\varphi_{min}$) отличается от величины отклика в фоне ($\Delta\varphi_{фон}$) более, чем на утроенное стандартное отклонение отклика в фоне ($s_{фон}$, мВ). В качестве фона использовали бидистиллированную воду.

Исходными данными для оценки пределов обнаружения аналитов с помощью перекрестно чувствительного ПД-сенсора (или системы перекрестно чувствительных ПД-сенсоров) являлись средние значения отклика в бидистиллированной воде ($\Delta\varphi_{фон}$), стандартные отклонения отклика в бидистиллированной воде ($\sigma_{фон}$), коэффициенты градуировочных уравнений ПД-сенсоров в растворах аналитов в исследуемом диапазоне концентраций и коэффициенты зависимости pH раствора от концентрации аналитов в исследуемом диапазоне.

Для растворов, содержащих один аналит (A), система уравнений для оценки $c_{min}(A)$ имеет вид (2.19). Для растворов, содержащих два аналита (A_1, A_2), система уравнений для оценки $c_{min}(A_1)$ и $c_{min}(A_2)$ имеет вид (2.20).

$$\begin{cases} \Delta\varphi_{\min} = \Delta\varphi_{фон} + 3s_{фон}, \\ \Delta\varphi_{\min} = b_0 + b_1 pA + b_2 pH, \\ pH = a_0 + a_1 pA + a_2 (pA)^2. \end{cases} \quad (2.19)$$

$$\begin{cases} \Delta\varphi^{I}_{\min} = \Delta\varphi^{I}_{фон} + 3s^{I}_{фон}, \\ \Delta\varphi^{II}_{\min} = \Delta\varphi^{II}_{фон} + 3s^{II}_{фон}, \\ \Delta\varphi^{I}_{\min} = b^{I}_0 + b^{I}_1 pA_1 + b^{I}_2 pA_2 + b^{I}_3 pH, \\ \Delta\varphi^{II}_{\min} = b^{II}_0 + b^{II}_1 pA_1 + b^{II}_2 pA_2 + b^{II}_3 pH, \\ pH = a_0 + a_1 pA_1 + a_2 pA_2. \end{cases} \quad (2.20)$$

где b_i – коэффициенты градуировочных уравнений ПД-сенсора в исследуемом диапазоне концентраций аналитов; a_i – коэффициенты концентрационной зависимости pH раствора в исследуемом диапазоне концентраций аналитов; pA_i – отрицалельный десятичный логарифм $c_{\min}(A_i)$.

Решением системы уравнений (2.19) является выражение:

$$c_{\min}(A) = 10^{\frac{\beta \pm \sqrt{\beta^2 - 4\alpha\gamma}}{2\alpha}}, \text{ где } \begin{array}{l} \alpha = b_2 a_2, \\ \beta = b_1 + b_2 a_1, \\ \gamma = b_0 + b_2 a_0 - \Delta\varphi_{фон} - 3s_{фон}. \end{array} \quad (2.21)$$

Решением системы уравнений (2.20) является выражение:

$$\begin{vmatrix} pA_1 \\ pA_2 \end{vmatrix} = \begin{vmatrix} b^{I}_1 + b^{I}_3 a_1 & b^{I}_2 + b^{I}_3 a_2 \\ b^{II}_1 + b^{II}_3 a_1 & b^{II}_2 + b^{II}_3 a_2 \end{vmatrix}^{-1} \cdot \begin{vmatrix} \Delta\varphi^{I}_{фон} + 3s^{I}_{фон} - b^{I}_0 - b^{I}_3 a_0 \\ \Delta\varphi^{II}_{фон} + 3s^{II}_{фон} - b^{II}_0 - b^{II}_3 a_0 \end{vmatrix}, \quad (2.22)$$

$$c_{\min}(A_1) = 10^{-pA_1}, c_{\min}(A_2) = 10^{-pA_2}.$$

Оценка правильности и воспроизводимости определения аналитов

Правильность определения аналитов характеризовали относительной погрешностью определения их концентрации (δ, %) в модельных растворах (не входящих в набор градуировочных растворов) в условиях воспроизводимости (методом «введено-найдено» при дублировании эксперимента не менее 8 раз) и в лекарственных формах в условиях повторяемости (при дублировании эксперимента не менее 5 раз):

$$\delta = \frac{\left| c_{теор} - \bar{c}_{эксп} \right|}{c_{теор}} \cdot 100\%, \qquad (2.23)$$

где $c_{теор}$ – теоретическое значение концентрации аналита; $\bar{c}_{эксп}$ – найденное с помощью системы градуировочных уравнений среднее значение концентрации аналита.

Воспроизводимость и повторяемость определения аналитов характеризовали относительным стандартным отклонением (s_r, %) определения среднего значения концентрации:

$$s_r = \frac{s}{\bar{c}_{эксп}} \cdot 100\%, \qquad (2.24)$$

s – стандартное отклонение определения среднего значения концентрации аналита.

Алгоритм выбора сенсоров (массивов сенсоров), обеспечивающих наилучшие характеристики определения конкретного аналита (аналитов)

Ячейка для анализа растворов и фармацевтических препаратов, содержащих один аналит и мешающие ионы H_3O^+, включала один перекрёстно чувствительный ПД-сенсор, стеклянный электрод для контроля pH, электрод сравнения и многоканальный потенциометр. ПД-сенсор выбирали с наибольшей чувствительностью к аналиту, наименьшей чувствительностью к ионам H_3O^+ и малыми значениями дисперсии, дрейфа и времени установления отклика в исследуемом диапазоне концентраций. Если несколько образцов мембран, обеспечивали соизмеримые характеристики ПД-сенсоров, то оптимальный из них выбирали с учетом оценки относительной погрешности (методом «введено-найдено») и относительного стандартного отклонения определения данного аналита. При этом использовали градуировочное уравнение, учитывающее влияние на отклик перекрестно чувствительного ПД-сенсора как ионов аналита, так и мешающих ионов H_3O^+.

Ячейка для анализа растворов и фармацевтических препаратов, содержащих несколько аналитов и ионы H_3O^+ (или OH^-), включала несколько перекрёстно

чувствительных ПД-сенсора (число ПД-сенсоров было равно числу аналитов), стеклянный электрод для контроля pH, электрод сравнения и многоканальный потенциометр. Массив ПД-сенсоров выбирали с высокой чувствительностью ко всем аналитам, малыми значениями дисперсии, дрейфа, времени установления отклика и наименьшей корреляцией между откликами в исследуемом диапазоне концентраций. Если несколько массивов ПД-сенсоров, характеризовались соизмеримыми значениями указанных характеристик, то оптимальный из них выбирали с учетом оценки относительной погрешности (методом «введено-найдено») и относительного стандартного отклонения определения аналитов. Определение нескольких аналитов, совместно присутствующих в растворе, осуществлялось с помощью системы многомерных градуировочных уравнений (число уравнений было равно числу аналитов), каждое из которых учитывало влияние на отклик перекрестно чувствительных ПД-сенсоров как ионов всех аналитов, так и ионов H_3O^+ (или OH^-).

2.3.6 Спектроскопический анализ мембран и лекарственных веществ

ИК-спектроскопический анализ мембран и твердых образцов аналитов выполнен с помощью ИК-Фурье спектрометра VERTEX 70 в режиме нарушенного полного внутреннего отражения (НПВО) в спектральных диапазонах 4000-400 $см^{-1}$ и 2600-450 $см^{-1}$, соответственно.

Подготовка мембран к анализу включала перевод их в H^+-форму и уравновешивание с растворами органических электролитов, а затем термообработку при 100°С до постоянной массы.

Для расшифровки полученных ИК-спектров мембран использовали литературу [245]. Идентификацию лекарственных веществ проводили с помощью библиотек данных «Aldrich FT-IR Collection II» и «HR Aldrich Condensed Phase».

2.3.7 Сорбционный анализ мембран

Сорбцию катионов лекарственных веществ мембранами исследовали в статических условиях (при постоянном перемешивании и температуре 20°С) методом ограниченного объема [246]. Об установление равновесия в системе свидетельствовало прекращение изменения pH равновесного раствора, что

контролировали потенциометрически. Количество сорбированных мембраной катионов аналита a (ммоль/г) рассчитывали по изменению их концентрации в равновесном растворе с учетом объема раствора и массы контактирующей с раствором мембраны:

$$a = \frac{\left|c_0 - c_p\right| \cdot V}{m}, \qquad (2.25)$$

где c_0 – исходная концентрация катионов аналита (ммоль/л); c_p – равновесная концентрация катионов аналита (ммоль/л); V – объем раствора (л); m – масса мембраны (г).

2.3.8 Термогравиметрический анализ мембран

Влагосодержание мембран до и после контакта с растворами лекарственных веществ определяли с использованием Установки дифференциально-термического и термогравиметрического анализа «Thermoscan -2».

Образцы мембран выдерживали в эксикаторе над насыщенным раствором Na_2HPO_4 (влажность 95%) в течение 6-8 часов. Затем образцы нагревали со скоростью 5 град/мин до температуры 105°С (для обеспечения возможности дублирования эксперимента максимальная температура нагрева не превышала температуру стеклования перфторполимера 110°С). Эксперимент дублировали 3-5 раз. Влагосодержание мембран (W, %) рассчитывали по разнице массы мембраны в сухом и набухшем состоянии:

$$W = \frac{m_н - m_c}{m_c} \cdot 100, \qquad (2.26)$$

где $m_н$ и m_c – массы набухшей и сухой мембраны соответственно.

ГЛАВА 3. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

3.1. Мультисенсорные системы на основе перфтормембран и допантов с протонодонорными свойствами для определения анионов и цвиттер-ионов таурина и пировиноградной кислоты совместно с неорганическими ионами (K^+, NH_4^+, HS^-)

Поскольку материалами ПД-сенсоров являются катионообменные мембраны Nafion и МФ-4СК, для обеспечения их чувствительности к анионам и цвиттер-ионам лекарственных веществ рассматривали различные способы повышения влияния необменно сорбированных частиц на потенциал Доннана. Причинами такого влияния могут быть различие состава «электронейтрального» раствора внутри пор и внешнего раствора, а также взаимодействие анионов и цвиттер-ионов с функциональными группами мембран. При наличии в мембранах только катионообменных групп такими взаимодействиями могут быть электростатическое притяжение заряженных аминогрупп цвиттер-ионов аналитов к фиксированным группам мембраны, образование водородных связей аминогрупп цвиттер-ионов и анионов с фиксированными группами мембраны, а также образование водородных связей карбоксильных и сульфогрупп аналитов с гидратными оболочками противоионов, образующих двойной электрический слой (ДЭС) с фиксированными группами мембраны. Необходимо учитывать, что pH внутреннего раствора катионообменной мембраны с сильнокислотными группами может быть на 2-3 единицы ниже, чем внешнего раствора из-за донановского исключения ионов гидроксила из пор [247].

На примере относительно небольших по размеру таурина, присутствующего в растворе в анионной и цвиттер-ионной формах, и анионов пировиноградной кислоты исследовали влияние на отклик ПД-сенсоров размеров внутрипорового пространства и количества катионообменных групп в мембране. Поэтому в качестве вводимых в мембраны допантов были выбраны гидратированные диоксиды циркония и кремния (имеющие при pH>7 кислотные свойства за счет диссоциации поверхностных гидроксильных групп), кислые соли гетерополикислот, а также оксиды, поверхностно модифицированные

сульфосодержащими фрагментами и кислой солью гетерополикислоты. Свойства таких гибридных мембран являются результатом следующих процессов. Присутствие в центре пор наночастиц допантов приводит к вытеснению из мембраны части «электронейтрального» раствора. Гидратированные группы на поверхности допантов и противоионы формируют ДЭС, заряженный также как ДЭС, сформированный противоионами и закрепленными на стенках пор сульфогруппами. Электростатическое отталкивание поверхности допанта и стенок пор мембраны приводит к увеличению объема внутрипорового пространства. Предполагали, что варьирование концентрации и протонодонорных свойств допантов, позволит выявить составы мембран, при которых концентрация необменно сорбированных частиц увеличивается.

Чувствительность и стабильность отклика ПД-сенсоров в растворах таурина и пировиноградной кислоты

Характеристики стабильности отклика ПД-сенсоров в растворах, содержащих ионы K^+, NH_4^+, CH_3COCOO^-, HS^-, OH^- (табл. 3.1) и K^+, $Taurine^-$, $Taurine^{\pm}$, OH^- (табл. 3.2), соизмеримы, как для исходных мембран $Nafion_{(экструзия)}$ и $МФ\text{-}4СК_{(отливка)}$, так и для мембран на их основе, содержащих наночастицы допантов с протонодонорными свойствами. Установление отклика ПД-сенсоров наблюдалось менее чем за 1 мин, а дрейф и дисперсия отклика варьировались в диапазонах 0.3-5 мВ/ч и 3-30 мВ^2 соответственно (табл. 3.1, 3.2).

Таблица 3.1 – Время, дрейф и дисперсия отклика ПД-сенсоров на основе исходных и гибридных мембран в растворе, содержащем $c_{(K^+,NH_4^+)} = 1.5 \cdot 10^{-3}$ М и $c_{(CH_3COCOO^-,HS^-)} = 1.0 \cdot 10^{-3}$ М (pH 10.38±0.19)

Состав мембраны	Время, мин	Дрейф, мВ/ч	s^2, мВ^2
Nafion	< 1	3	16
МФ-4СК	< 1	10	12
Nafion + 2.8 мас.% ZrO_2	< 1	4	22

продолжение таблицы 3.1

Nafion + 0.6 мас.% SiO_2	< 1	6	30
Nafion + 0.6 мас.% SiO_2 + 1.5 мас.% $K_xH_{(3-x)}PW_{12}O_{40}$	< 1	6	9
МФ-4СК + 3 мас.% ZrO_2-SO_3H	< 1	5	12
МФ-4СК + 3 мас.% SiO_2 -$(CH_2)_3$-SO_3H	< 1	0.7	3
МФ-4СК + 5 мас.% SiO_2 -$(CH_2)_3$-SO_3H	< 1	1.4	3
МФ-4СК + 3 мас.% $Cs_xH_{(4-x)}SiW_{12}O_{40}$	< 1	8	21
МФ-4СК + 3 мас.% $Cs_xH_{(3-x)}PW_{12}O_{40}$	< 1	11	6
МФ-4СК + 10 мас.% $Cs_xH_{(3-x)}PW_{12}O_{40}$	< 1	11	30

Таблица 3.2 – Время, дрейф и дисперсия отклика ПД-сенсоров на основе исходных и гибридных мембран в растворе, содержащем $c_{(K^+)} = c_{(\mathrm{Taurine}^-,\mathrm{Taurine}^\pm)} = 1.0 \cdot 10^{-3}$ М (pH 9.87±0.08)

Состав мембраны	Время, мин	Дрейф, мВ/ч	s^2, мВ^2
Nafion	< 1	3	4
МФ-4СК	< 1	15	14
Nafion + 2.8 мас.% ZrO_2	< 1	7	15
Nafion + 0.6 мас.% SiO_2	< 1	7	3
Nafion + 0.6 мас.% SiO_2 + 1.5 мас.% $K_xH_{(3-x)}PW_{12}O_{40}$	< 1	11	12
МФ-4СК + 3 мас.% ZrO_2-SO_3H	< 1	0.3	6
МФ-4СК + 3 мас.% SiO_2 -$(CH_2)_3$-SO_3H	< 1	7	4
МФ-4СК + 5 мас.% SiO_2 -$(CH_2)_3$-SO_3H	< 1	6	6
МФ-4СК + 3 мас.% $Cs_xH_{(4-x)}SiW_{12}O_{40}$	< 1	13	13
МФ-4СК + 3 мас.% $Cs_xH_{(3-x)}PW_{12}O_{40}$	< 1	15	10
МФ-4СК + 10 мас.% $Cs_xH_{(3-x)}PW_{12}O_{40}$	< 1	15	7

Для градуировки ПД-сенсоров в растворах, содержащих ионы K^+, NH_4^+, CH_3COCOO^-, HS^-, OH^- (pH 7.63-11.34) и K^+, $Taurine^{\pm}$, $Taurine^-$, OH^- (pH 6.92-9.87), использовали уравнения вида (2.2) в соответствие с матрицами (2.7) и (2.5) соответственно. Полученные градуировочные уравнения ПД-сенсоров на основе немодифицированных мембран $Nafion_{(экструзия)}$ и $МФ\text{-}4СК_{(отливка)}$ в диапазоне концентраций аналитов $1.0\cdot10^{-4}$-$1.0\cdot10^{-2}$ М имеют вид (коэффициенты регрессии округлены в соответствие с погрешностями их определения):

$$\Delta\varphi_D = -52.8\cdot pc_{(K^+,NH_4^+)} + 4.78\cdot pH, (Nafion_{(экструзия)}) \quad (3.1)$$

$$\Delta\varphi_D = -22 - 65.7\cdot pc_{(K^+,NH_4^+)} + 0.85\cdot pH + 12.8\cdot pc_{(CH_3COCOO^-,HS^-)}, \quad (3.2)$$

$$(МФ\text{-}4СК_{(отливка)})$$

$$\Delta\varphi_D = 18 - 50.9\cdot pK - 4.57\cdot pH + 4.8\cdot pTaurine, (Nafion_{(экструзия)}) \quad (3.3)$$

$$\Delta\varphi_D = 89 - 53.5\cdot pK - 10.9\cdot pH + 4.5\cdot pTaurine, (МФ\text{-}4СК_{(отливка)}) \quad (3.4)$$

где $pc_{(K^+,NH_4^+)}$ – отрицательный десятичный логарифм суммарной концентрации катионов K^+, NH_4^+, pK – отрицательный десятичный логарифм концентрации катионов K^+, $pc_{(CH_3COCOO^-,HS^-)}$ – отрицательный десятичный логарифм суммарной концентрации анионов CH_3COCOO^-, HS^-, $pTaurine$ – отрицательный десятичный логарифм суммарной концентрации ионов $Taurine^-$, $Taurine^{\pm}$.

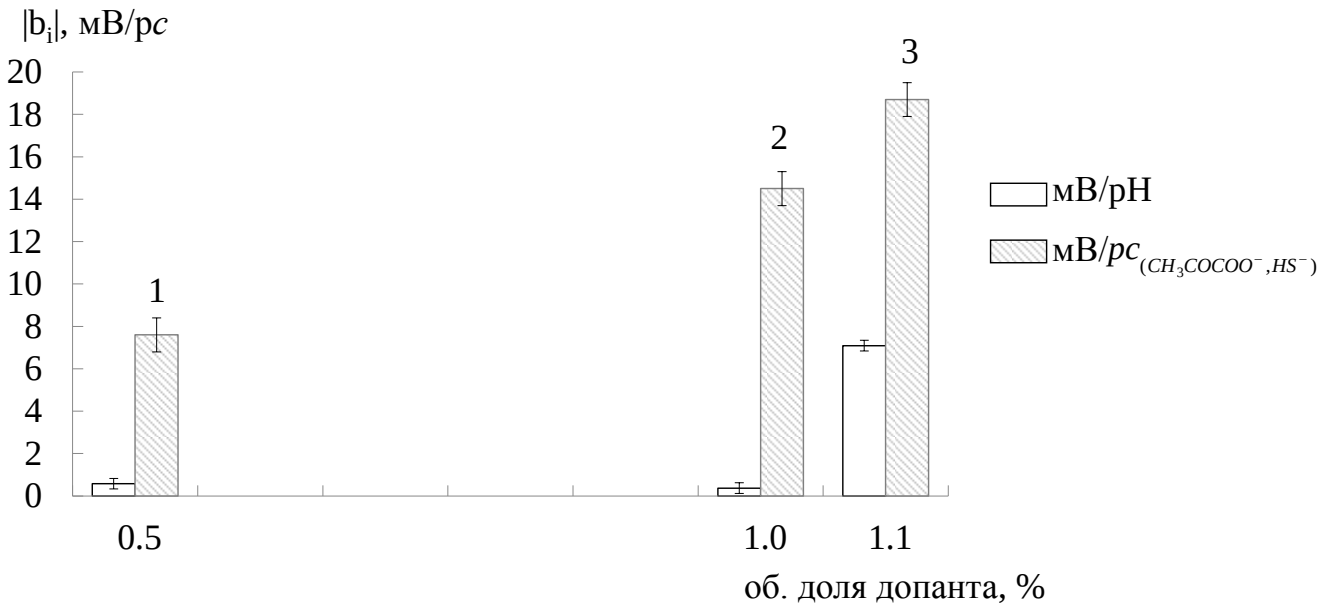
ПД-сенсоры на основе немодифицированных мембран обладают высокой чувствительностью к катионам K^+ (или K^+, NH_4^+) (3.1)-(3.4). Чувствительность ПД-сенсоров к анионам CH_3COCOO^-, HS^- зависит от их концентрации в мембране, контактирующей с исследуемым раствором. Поэтому она незначима для мембраны $Nafion_{(экструзия)}$ (3.1), имеющей меньший размер пор, более упорядоченную структуру и меньшую диффузионную проницаемость, а для мембраны $МФ\text{-}4СК_{(отливка)}$ возрастает (3.2). Чувствительность ПД-сенсоров к ионам $Taurine^-$, $Taurine^{\pm}$ определяется как концентрацией ионов, сорбированных из раствора и образующихся в фазе мембраны в результате смещения кислотно-основного равновесия из-за вытеснения анионов гидроксила из пор, так и возможностью взаимодействия аминогрупп аналита с сульфогруппами мембраны.

Это обусловливает значимую чувствительность ПД-сенсоров к ионам $Taurine^-$, $Taurine^{\pm}$ независимо от типа мембраны (3.3), (3.4).

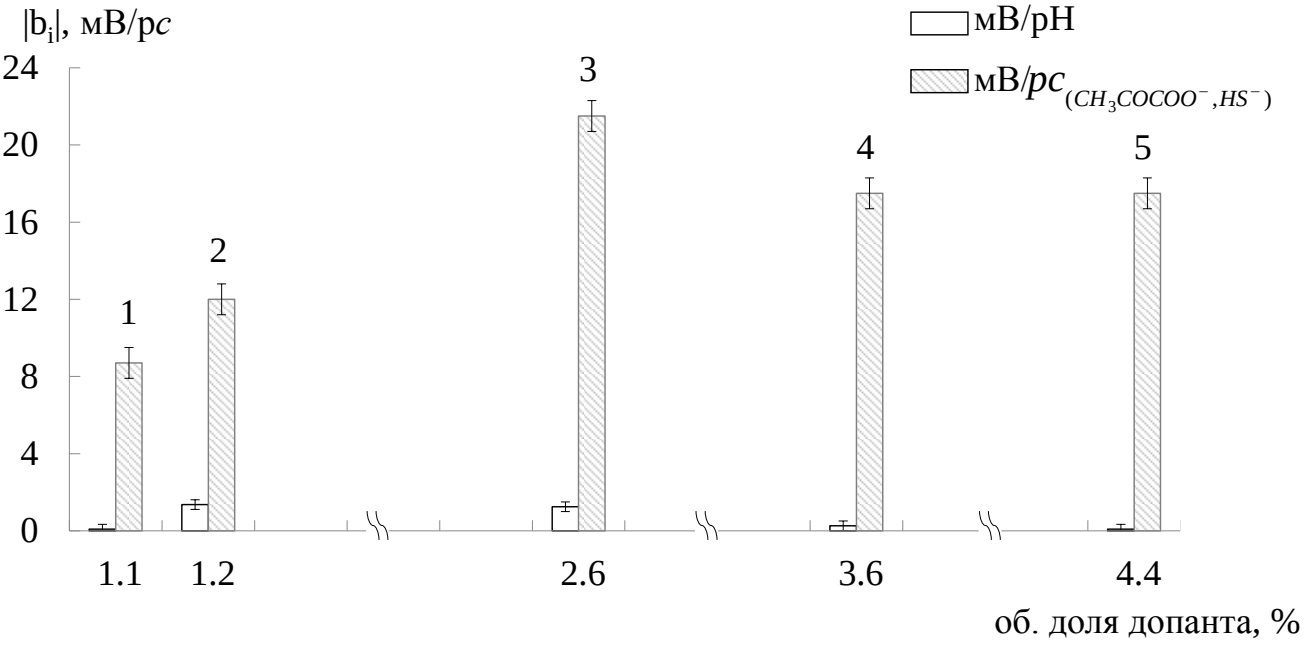
Градуировочные уравнения ПД-сенсоров на основе модифицированных мембран в растворах, содержащих ионы K^+, NH_4^+, CH_3COCOO^-, HS^-, OH^- (pH 7.63-11.34) и K^+, $Taurine^-$, $Taurine^{\pm}$, OH^- (pH 6.92-9.87) в диапазоне концентраций $1.0\cdot10^{-4}$-$1.0\cdot10^{-2}$ М представлены в таблицах Б.1 и Б.2 Приложения Б. При введении в мембраны допантов с катионообменными группами чувствительность ПД-сенсоров к катионам K^+ и NH_4^+ сохраняется высокой (57.5-75.7 мВ/р*c*) и слабо зависит от модификации (табл. Б.1 и Б.2 Приложения Б). Сравнение значений коэффициентов градуировочных уравнений, характеризующих чувствительность ПД-сенсоров к анионам и цвиттер-ионам, для различных образцов мембран представлено на рисунках 3.1 и 3.2.

Чувствительность ПД-сенсоров на основе мембран $Nafion_{(экструзия,\ in\ situ)}$ и $МФ\text{-}4СК_{(отливка)}$, содержащих допанты с протонодонорными свойствами, к анионам и цвиттер-ионам лекарственных веществ (рис. 3.1, 3.2) в большинстве случаев возрастает по сравнению со значениями для немодифицированных мембран (уравнения (3.1)-(3.4)).

Наибольшая чувствительность ПД-сенсоров к анионам CH_3COCOO^- и HS^- (14.5-21.5 мВ/р*c*) наблюдается для мембран с более объемными допантами (~ 1.0 об.% для $Nafion_{(экструзия,\ in\ situ)}$ и 2.6-4.4 об.% для $МФ\text{-}4СК_{(отливка)}$) и низкой диффузионной проницаемостью $(1.0\text{-}1.7)\cdot10^{-8}$ см^2/с, т.е., видимо, при минимальном объеме внутри поры, достаточном для прохождения коионов (рис. 3.1). Объемную долю допантов рассчитывали, исходя из заданной по методике синтеза массы частиц и теоретических значений плотности.

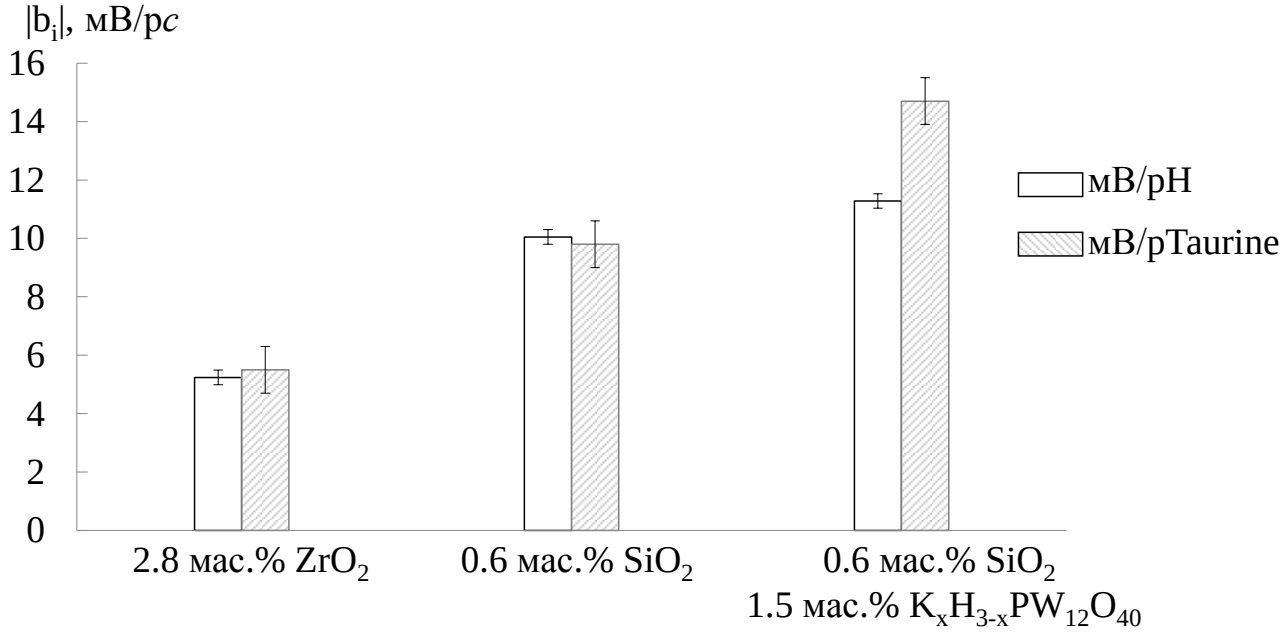


а) 1 – 0.6 мас. % SiO_2; 2 – 0.6 мас. % SiO_2 + 1.5 мас. % $K_xH_{(3-x)}PW_{12}O_{40}$; 3 – 2.8 мас. % ZrO_2

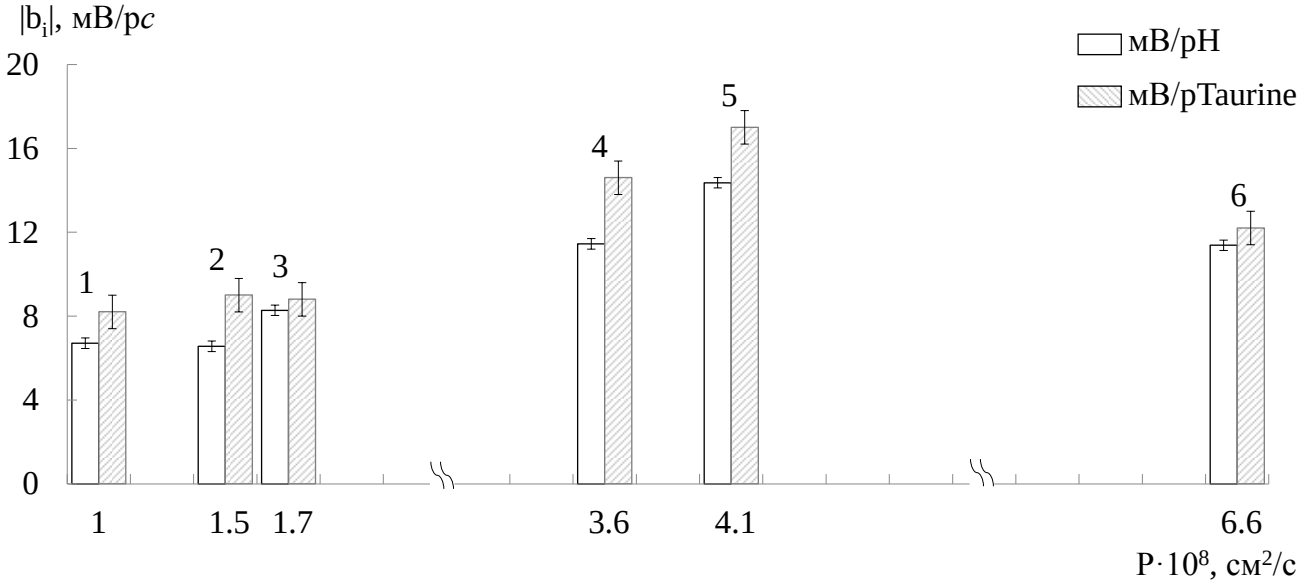


б) 1 – 3 мас. % $Cs_xH_{3-x}PW_{12}O_{40}$; 2 – 3 мас. % ZrO_2-SO_3H; 3 – 3 мас. % SiO_2-$(CH_2)_3$-SO_3H; 4 – 10 мас. % $Cs_xH_{3-x}PW_{12}O_{40}$; 5 – 5 мас. % SiO_2-$(CH_2)_3$-SO_3H

Рисунок 3.1 – Зависимости коэффициентов чувствительности ПД-сенсоров к ионам OH^- и CH_3COCOO^-, HS^- от объемной доли допанта в мембранах Nafion (а) и МФ-4СК (б)



а) образцы расположены в порядке возрастания кислотных свойств допанта



б) 1 – 5 мас. % SiO_2-$(CH_2)_3$-SO_3H; 2 – 3 мас. % SiO_2-$(CH_2)_3$-SO_3H;
3 – 10 мас. % $Cs_xH_{3-x}PW_{12}O_{40}$; 4 – 3 мас. % $Cs_xH_{3-x}PW_{12}O_{40}$;
5 – 3 мас. % $Cs_xH_{4-x}SiW_{12}O_{40}$; 6 – 3 мас. % ZrO_2-SO_3H

Рисунок 3.2 – Коэффициенты чувствительности ПД-сенсоров на основе гибридных мембран Nafion (а) и МФ-4СК (б) к ионам OH^- и $Taurine^-$, $Taurine^{\pm}$

Для анионов $Taurine^-$ и цвиттер-ионов $Taurine^{\pm}$, содержащими аминогруппы, ситуация кардинально меняется ввиду возможности их взаимодействия с кислотными группами мембраны и допантов. Увеличение кислотных свойств вводимых в мембраны $Nafion_{(экструзия,\ in\ situ)}$ частиц (в ряду ZrO_2 < SiO_2 < < SiO_2+$K_xH_{3-x}PW_{12}O_{40}$) приводит к монотонному возрастанию чувствительности ПД-сенсоров к ионам $Taurine^-$, $Taurine^{\pm}$ (рис. 3.2 а). Наибольшая чувствительность ПД-сенсоров к ионам $Taurine^-$, $Taurine^{\pm}$ (12.1-17 мВ/р*с*) достигается для мембран $МФ\text{-}4СК_{(отливка)}$, содержащих 3 мас.% $Cs_xH_{4-x}SiW_{12}O_{40}$, $CsxH_{3-x}PW_{12}O_{40}$ и ZrO_2-SO_3H и характеризующихся наибольшей диффузионной проницаемостью (рис. 3.2 б). Уменьшение чувствительности ПД-сенсоров к ионам $Taurine^-$, $Taurine^{\pm}$ при снижении диффузионной проницаемости гибридных мембран $МФ\text{-}4СК_{(отливка)}$ до $(1\text{-}1.7)\cdot 10^{-8}$ см^2/с, видимо, обусловлено стерическими затруднениями их перехода в поры мембран и снижением количества кислотных групп, доступных для взаимодействия с ними.

Таким образом, достигнутые значения чувствительности ПД-сенсоров при использовании указанных образцов гибридных мембран к анионам и цвиттер-ионам лекарственных веществ ниже, чем к катионам, однако являются достаточно высокими (соизмеримы с нернстовской чувствительностью к двухзарядным ионам). Одновременная чувствительность ПД-сенсоров к ионам противоположного знака позволяет использовать такие материалы для их совместного определения. С учетом оценки корреляции между откликами ПД-сенсоров среди указанных образцов были выбраны следующие пары для определения ионов K^+, NH_4^+, CH_3COCOO^-, HS^- (табл. 3.3): Nafion + 0.6 мас.% SiO_2 + 1.5 мас.% $K_xH_{(3-x)}PW_{12}O_{40}$ и Nafion + 2.8 мас.% ZrO_2; Nafion + 2.8 мас.% ZrO_2 и МФ-4СК + 3 мас.% $Cs_xH_{(3-x)}PW_{12}O_{40}$; Nafion + 2.8 мас.% ZrO_2 и МФ-4СК + 3 мас.% ZrO_2-SO_3H. Для определения ионов K^+, $Taurine^-$, $Taurine^{\pm}$ выбраны пары (табл. 3.7): Nafion + 0.6 мас.% SiO_2 и Nafion + 0.6 мас.% SiO_2 + 1.5 мас.% $K_xH_{(3-x)}PW_{12}O_{40}$; Nafion + 0.6 мас.% SiO_2 и МФ-4СК + 3 мас.% $Cs_xH_{(4-x)}SiW_{12}O_{40}$; Nafion + 0.6 мас.% SiO_2 и МФ-4СК + 3 мас.% $Cs_xH_{(3-x)}PW_{12}O_{40}$.

Определение анионов пировиноградной кислоты и HS^- совместно с катионами K^+ и NH_4^+

Определение анионов CH_3COCOO^- и HS^- совместно с катионами K^+ и NH_4^+ в водных растворах осуществляли с помощью пар перекрестно чувствительных ПД-сенсоров и стеклянного электрода для контроля pH. Системы градуировочных уравнений для выбранных массивов ПД-сенсоров для определения аналитов в диапазоне концентраций $1.0 \cdot 10^{-4}$-$1.0 \cdot 10^{-2}$ М при pH 7.63-11.34 представлены в таблице 3.3.

Результаты определения ионов K^+, NH_4^+, CH_3COCOO^-, HS^- с помощью массивов ПД-сенсоров для ряда исследуемых растворов представлены в таблицах 3.4-3.6. Наименьшие значения ошибок определения ионов K^+, NH_4^+, CH_3COCOO^-, HS^- получены при использовании пары ПД-сенсоров на основе мембран Nafion + 2.8 мас.% ZrO_2 и МФ-4СК + 3 мас.% ZrO_2-SO_3H. Относительная погрешность и относительное стандартное отклонение определения катионов K^+, NH_4^+ составили 1.2-8% и 3-12% соответственно. Относительная погрешность и относительное стандартное отклонение определения анионов CH_3COCOO^-, HS^- составили 0.5-15% и 5-14% соответственно.

Таблица 3.3 – Градуировочные уравнения систем ПД-сенсоров на основе гибридных мембран для определения ионов K^+, NH_4^+, CH_3COCOO^-, HS^- в диапазоне концентраций $1.0\cdot10^{-4}$-$1.0\cdot10^{-2}$ М (pH 7.63-11.34)

№ массива	Состав мембран ПД-сенсоров	Система градуировочных уравнений ПД-сенсоров*	Решение системы градуировочных уравнений ПД-сенсоров*
1	Nafion + 0.6 мас.% SiO_2 + 1.5 мас.% $K_xH_{(3-x)}PW_{12}O_{40}$ Nafion + 2.8 мас.% ZrO_2	$\begin{cases}\Delta\varphi_D = -16 - 66.5\cdot pc_{(K^+,NH_4^+)} - 0.37\cdot pH + 14.5\cdot pc_{(CH_3COCOO^-,HS^-)},\\ \Delta\varphi_D = 54 - 71.2\cdot pc_{(K^+,NH_4^+)} - 7.09\cdot pH + 18.7\cdot pc_{(CH_3COCOO^-,HS^-)}.\end{cases}$	$\begin{bmatrix} pc_{(K^+,NH_4^+)} \\ pc_{(CH_3COCOO^-,HS^-)}\end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -66.5 & 14.5 \\ -71.2 & 18.7\end{bmatrix}^{-1}\begin{bmatrix}\Delta\varphi_D + 16 + 0.37\cdot pH \\ \Delta\varphi_D - 54 + 7.09\cdot pH\end{bmatrix},$ $c_{K^+,NH_4^+} = 10^{-pc_{(K^+,NH_4^+)}},\ c_{CH_3COCOO^-,HS^-} = 10^{-pc_{(CH_3COCOO^-,HS^-)}}.$
2	Nafion + 2.8 мас.% ZrO_2 МФ‑ 4СК + 3 мас.% $Cs_xH_{(3-x)}PW_{12}O_{40}$	$\begin{cases}\Delta\varphi_D = 54 - 71.2\cdot pc_{(K^+,NH_4^+)} - 7.09\cdot pH + 18.7\cdot pc_{(CH_3COCOO^-,HS^-)},\\ \Delta\varphi_D = -14 - 61.4\cdot pc_{(K^+,NH_4^+)} - 0.09\cdot pH + 8.7\cdot pc_{(CH_3COCOO^-,HS^-)}.\end{cases}$	$\begin{bmatrix} pc_{(K^+,NH_4^+)} \\ pc_{(CH_3COCOO^-,HS^-)}\end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -71.2 & 18.7 \\ -61.4 & 8.7\end{bmatrix}^{-1}\begin{bmatrix}\Delta\varphi_D - 54 + 7.09\cdot pH \\ \Delta\varphi_D + 14 + 0.09\cdot pH\end{bmatrix},$ $c_{K^+,NH_4^+} = 10^{-pc_{(K^+,NH_4^+)}},\ c_{CH_3COCOO^-,HS^-} = 10^{-pc_{(CH_3COCOO^-,HS^-)}}.$
3	Nafion + 2.8 мас.% ZrO_2 МФ‑ 4СК + 3 мас.% ZrO_2-SO_3H	$\begin{cases}\Delta\varphi_D = 54 - 71.2\cdot pc_{(K^+,NH_4^+)} - 7.09\cdot pH + 18.7\cdot pc_{(CH_3COCOO^-,HS^-)},\\ \Delta\varphi_D = -65.2\cdot pc_{(K^+,NH_4^+)} - 1.31\cdot pH + 11.8\cdot pc_{(CH_3COCOO^-,HS^-)}.\end{cases}$	$\begin{bmatrix} pc_{(K^+,NH_4^+)} \\ pc_{(CH_3COCOO^-,HS^-)}\end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -71.2 & 18.7 \\ -65.2 & 11.8\end{bmatrix}^{-1}\begin{bmatrix}\Delta\varphi_D - 54 + 7.09\cdot pH \\ \Delta\varphi_D + 1.31\cdot pH\end{bmatrix},$ $c_{K^+,NH_4^+} = 10^{-pc_{(K^+,NH_4^+)}},\ c_{CH_3COCOO^-,HS^-} = 10^{-pc_{(CH_3COCOO^-,HS^-)}}.$

* $pc_{(K^+,NH_4^+)}$ – отрицательный десятичный логарифм суммарной концентрации катионов K^+, NH_4^+, $pc_{(CH_3COCOO^-,HS^-)}$ – отрицательный десятичный логарифм суммарной концентрации анионов CH_3COCOO^-, HS^-, коэффициенты регрессии округлены в соответствие с погрешностями их определения.

Таблица 3.4 – Результаты определения ионов K^+, NH_4^+, CH_3COCOO^-, HS^- с помощью пары ПД-сенсоров на основе мембран Nafion + 0.6 мас.% SiO_2 + 1.5 мас.% $K_xH_{(3-x)}PW_{12}O_{40}$ и Nafion + 2.8 мас.% ZrO_2 (n = 5, p = 0.95)

pH	$c_{теор}$, M		$\bar{c}_{эксп}$, M		δ, %		s_r, %	
	K^+, NH_4^+	CH_3COCOO^-, HS^-	K^+, NH_4^+	CH_3COCOO^-, HS^-	K^+, NH_4^+	CH_3COCOO^-, HS^-	K^+, NH_4^+	CH_3COCOO^-, HS^-
10.24±0.09	$6.0\cdot10^{-4}$	$2.0\cdot10^{-4}$	$(5.4\pm0.2)\cdot10^{-4}$	$(1.9\pm0.5)\cdot10^{-4}$	9	7	3	23
10.38±0.19	$1.5\cdot10^{-3}$	$1.0\cdot10^{-3}$	$(1.42\pm0.15)\cdot10^{-3}$	$(0.9\pm0.3)\cdot10^{-3}$	5	10	11	30
10.71±0.08	$1.1\cdot10^{-3}$	$2.0\cdot10^{-4}$	$(0.97\pm0.04)\cdot10^{-3}$	$(1.8\pm0.3)\cdot10^{-4}$	12	10	6	19
9.13±0.12	$2.0\cdot10^{-3}$	$2.0\cdot10^{-3}$	$(1.8\pm0.2)\cdot10^{-3}$	$(2.2\pm0.3)\cdot10^{-3}$	10	10	11	16
9.48±0.09	$2.0\cdot10^{-2}$	$2.0\cdot10^{-2}$	$(2.19\pm0.06)\cdot10^{-2}$	$(2.2\pm0.2)\cdot10^{-2}$	10	12	3	11
7.63±0.15	$2.0\cdot10^{-4}$	$2.0\cdot10^{-4}$	$(2.1\pm0.4)\cdot10^{-4}$	$(1.9\pm0.5)\cdot10^{-4}$	7	0.6	16	23

Таблица 3.5 – Результаты определения ионов K^+, NH_4^+, CH_3COCOO^-, HS^- с помощью пары ПД-сенсоров на основе мембран Nafion + 2.8 мас.% ZrO_2 и МФ-4СК + 3 мас.% $Cs_xH_{(3-x)}PW_{12}O_{40}$ (n = 5, p = 0.95)

pH	$c_{теор}$, M		$\bar{c}_{эксп}$, M		δ, %		s_r, %	
	K^+, NH_4^+	CH_3COCOO^-, HS^-	K^+, NH_4^+	CH_3COCOO^-, HS^-	K^+, NH_4^+	CH_3COCOO^-, HS^-	K^+, NH_4^+	CH_3COCOO^-, HS^-
9.45±0.12	$1.0\cdot10^{-2}$	$1.0\cdot10^{-2}$	$(0.94\pm0.04)\cdot10^{-2}$	$(1.05\pm0.15)\cdot10^{-2}$	6	5	5	17
10.38±0.19	$1.5\cdot10^{-3}$	$1.0\cdot10^{-3}$	$(1.5\pm0.2)\cdot10^{-3}$	$(0.86\pm0.17)\cdot10^{-3}$	1.2	14	14	20

продолжение таблицы 3.5

10.71±0.08	$1.1\cdot10^{-3}$	$2.0\cdot10^{-4}$	$(1.00\pm0.05)\cdot10^{-3}$	$(2.1\pm0.4)\cdot10^{-4}$	9	7	6	24
10.24±0.09	$6.0\cdot10^{-4}$	$2.0\cdot10^{-4}$	$(5.78\pm0.15)\cdot10^{-4}$	$(2.09\pm0.03)\cdot10^{-4}$	4	5	2	1.4
7.63±0.15	$2.0\cdot10^{-4}$	$2.0\cdot10^{-4}$	$(2.3\pm0.4)\cdot10^{-4}$	$(2.2\pm0.6)\cdot10^{-4}$	16	8	14	24
9.48±0.09	$2.0\cdot10^{-2}$	$2.0\cdot10^{-2}$	$(2.13\pm0.14)\cdot10^{-2}$	$(1.9\pm0.2)\cdot10^{-2}$	7	6	6	10

Таблица 3.6 – Результаты определения ионов K^+, NH_4^+, CH_3COCOO^-, HS^- с помощью пары ПД-сенсоров на основе мембран Nafion + 2.8 мас.% ZrO_2 и МФ-4СК + 3 мас.% ZrO_2-SO_3H (n = 5, p = 0.95)

pH	$c_{теор}$, М		$\bar{c}_{эксп}$, М		δ, %		s_r, %	
	K^+, NH_4^+	CH_3COCOO^-, HS^-	K^+, NH_4^+	CH_3COCOO^-, HS^-	K^+, NH_4^+	CH_3COCOO^-, HS^-	K^+, NH_4^+	CH_3COCOO^-, HS^-
10.24±0.09	$6.0\cdot10^{-4}$	$2.0\cdot10^{-4}$	$(5.8\pm0.3)\cdot10^{-4}$	$(2.05\pm0.08)\cdot10^{-4}$	3	2	7	5
10.38±0.19	$1.5\cdot10^{-3}$	$1.0\cdot10^{-3}$	$(1.5\pm0.4)\cdot10^{-3}$	$(0.97\pm0.05)\cdot10^{-3}$	1.2	3	3	6
10.71±0.08	$1.1\cdot10^{-3}$	$2.0\cdot10^{-4}$	$(1.05\pm0.08)\cdot10^{-3}$	$(2.11\pm0.18)\cdot10^{-4}$	5	5	9	10
9.13±0.12	$2.0\cdot10^{-3}$	$2.0\cdot10^{-3}$	$(1.84\pm0.15)\cdot10^{-3}$	$(2.3\pm0.4)\cdot10^{-3}$	8	15	10	12
9.48±0.09	$2.0\cdot10^{-2}$	$2.0\cdot10^{-2}$	$(2.0\pm0.2)\cdot10^{-2}$	$(2.0\pm0.5)\cdot10^{-2}$	2	0.5	12	13
9.45±0.12	$1.0\cdot10^{-2}$	$1.0\cdot10^{-2}$	$(0.93\pm0.04)\cdot10^{-2}$	$(1.02\pm0.13)\cdot10^{-2}$	7	2	5	14

Определение анионов и цвиттер-ионов таурина совместно с катионами K^+

Системы градуировочных уравнений для выбранных пар ПД-сенсоров для определения анионов $Taurine^-$ и цвиттер-ионов $Taurine^{\pm}$ совместно с катионами K^+ в водных растворах в диапазоне концентраций аналитов $1.0 \cdot 10^{-4}$-$1.0 \cdot 10^{-2}$ М при pH 6.92-9.87 представлены в таблице 3.7.

Результаты определения ионов K^+, $Taurine^-$, $Taurine^{\pm}$ с помощью выбранных пар ПД-сенсоров для ряда исследуемых растворов представлены в таблицах 3.8-3.10. Наименьшие значения ошибок определения ионов K^+, $Taurine^-$, $Taurine^{\pm}$ получены при использовании пары ПД-сенсоров на основе мембран Nafion + 0.6 мас.% SiO_2 и Nafion + 0.6 мас.% SiO_2 + 1.5 мас.% $K_xH_{(3-x)}PW_{12}O_{40}$. Относительная погрешность и относительное стандартное отклонение определения катионов K^+ составили 1.9-11% и 2-10% соответственно. Относительная погрешность и относительное стандартное отклонение определения анионов $Taurine^-$ и цвиттер-ионов $Taurine^{\pm}$ составили 0.3-14% и 8-19% соответственно.

Таблица 3.7 – Градуировочные уравнения систем ПД-сенсоров на основе гибридных мембран для определения ионов K^+, $Taurine^-$, $Taurine^{\pm}$ в диапазоне концентраций $1.0\cdot10^{-4}$-$1.0\cdot10^{-2}$ М (pH 6.92-9.87)

№ массива	Состав мембран ПД-сенсоров	Система градуировочных уравнений ПД-сенсоров*	Решение системы градуировочных уравнений ПД-сенсоров*
1	Nafion + 0.6 мас.% SiO_2 Nafion + 0.6 мас.% SiO_2 + 1.5 мас.% $K_xH_{(3-x)}PW_{12}O_{40}$	$\begin{cases}\Delta\varphi_D = 104 - 67.0\cdot pK - 10.05\cdot pH + 9.8\cdot pTaurine,\\ \Delta\varphi_D = 103 - 65.8\cdot pK - 11.28\cdot pH + 14.7\cdot pTaurine.\end{cases}$	$\begin{bmatrix} pK \\ pTaurine \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -67.0 & 9.8 \\ -65.8 & 14.7 \end{bmatrix}^{-1} \begin{bmatrix} \Delta\varphi_D - 104 + 10.05\cdot pH \\ \Delta\varphi_D - 103 + 11.28\cdot pH \end{bmatrix}$, $c_{K^+} = 10^{-pK}$, $c_{Taurine^-, Taurine^{\pm}} = 10^{-pTaurine}$.
2	Nafion + 0.6 мас.% SiO_2 МФ$^-$ 4СК + 3 мас.% $Cs_xH_{(4-x)}SiW_{12}O_{40}$	$\begin{cases}\Delta\varphi_D = 104 - 67.0\cdot pK - 10.05\cdot pH + 9.8\cdot pTaurine,\\ \Delta\varphi_D = 105 - 60.3\cdot pK - 14.4\cdot pH + 17\cdot pTaurine.\end{cases}$	$\begin{bmatrix} pK \\ pTaurine \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -67.0 & 9.8 \\ -60.3 & 17 \end{bmatrix}^{-1} \begin{bmatrix} \Delta\varphi_D - 104 + 10.05\cdot pH \\ \Delta\varphi_D - 105 + 14.4\cdot pH \end{bmatrix}$, $c_{K^+} = 10^{-pK}$, $c_{Taurine^-, Taurine^{\pm}} = 10^{-pTaurine}$.
3	Nafion + 0.6 мас.% SiO_2 МФ$^-$ 4СК + 3 мас.% $Cs_xH_{(3-x)}PW_{12}O_{40}$	$\begin{cases}\Delta\varphi_D = 104 - 67.0\cdot pK - 10.05\cdot pH + 9.8\cdot pTaurine,\\ \Delta\varphi_D = 81 - 59.8\cdot pK - 11.45\cdot pH + 14.6\cdot pTaurine.\end{cases}$	$\begin{bmatrix} pK \\ pTaurine \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -67.0 & 9.8 \\ -59.8 & 14.6 \end{bmatrix}^{-1} \begin{bmatrix} \Delta\varphi_D - 104 + 10.05\cdot pH \\ \Delta\varphi_D - 81 + 11.45\cdot pH \end{bmatrix}$, $c_{K^+} = 10^{-pK}$, $c_{Taurine^-, Taurine^{\pm}} = 10^{-pTaurine}$.

* pK – отрицательный десятичный логарифм концентрации катионов K^+,
$pTaurine$ – отрицательный десятичный логарифм суммарной концентрации ионов $Taurine^-$, $Taurine^{\pm}$,
коэффициенты регрессии округлены в соответствие с погрешностями их определения.

Таблица 3.8 – Результаты определения ионов K^+, $Taurine^-$, $Taurine^\pm$ с помощью пары ПД-сенсоров на основе мембран Nafion + 0.6 мас.% SiO_2 и Nafion + 0.6 мас.% SiO_2 + 1.5 мас.% $K_xH_{(3-x)}PW_{12}O_{40}$ (n = 5, p = 0.95)

pH	$c_{теор}$, M		$\bar{c}_{эксп}$, M		δ, %		s_r, %	
	K^+	$Taurine^-$, $Taurine^\pm$	K^+	$Taurine^-$, $Taurine^\pm$	K^+	$Taurine^-$, $Taurine^\pm$	K^+	$Taurine^-$, $Taurine^\pm$
9.12±0.04	$5.0\cdot10^{-4}$	$1.0\cdot10^{-3}$	$(4.6\pm0.4)\cdot10^{-4}$	$(0.89\pm0.07)\cdot10^{-3}$	9	11	10	8
8.22±0.04	$1.0\cdot10^{-3}$	$1.0\cdot10^{-2}$	$(0.98\pm0.05)\cdot10^{-3}$	$(1.00\pm0.06)\cdot10^{-2}$	1.9	0.3	7	14
7.19±0.05	$1.0\cdot10^{-4}$	$5.0\cdot10^{-3}$	$(0.94\pm0.03)\cdot10^{-4}$	$(5.4\pm1.1)\cdot10^{-3}$	6	7	2	17
9.61±0.06	$5.0\cdot10^{-4}$	$5.0\cdot10^{-4}$	$(4.54\pm0.15)\cdot10^{-4}$	$(5.1\pm0.5)\cdot10^{-4}$	9	1.2	5	15
9.27±0.02	$5.0\cdot10^{-3}$	$1.0\cdot10^{-2}$	$(5.5\pm0.2)\cdot10^{-3}$	$(1.04\pm0.15)\cdot10^{-2}$	11	4	5	18
8.27±0.05	$1.0\cdot10^{-4}$	$5.0\cdot10^{-4}$	$(0.89\pm0.09)\cdot10^{-4}$	$(4.3\pm0.9)\cdot10^{-4}$	11	14	9	19

Таблица 3.9 – Результаты определения ионов K^+, $Taurine^-$, $Taurine^\pm$ с помощью пары ПД-сенсоров на основе мембран Nafion + 0.6 мас.% SiO_2 и МФ‑ 4СК + 3 мас.% $Cs_xH_{(4-x)}SiW_{12}O_{40}$ (n = 5, p = 0.95)

pH	$c_{теор}$, M		$\bar{c}_{эксп}$, M		δ, %		s_r, %	
	K^+	$Taurine^-$, $Taurine^\pm$	K^+	$Taurine^-$, $Taurine^\pm$	K^+	$Taurine^-$, $Taurine^\pm$	K^+	$Taurine^-$, $Taurine^\pm$
9.61±0.06	$5.0\cdot10^{-4}$	$5.0\cdot10^{-4}$	$(4.56\pm0.16)\cdot10^{-4}$	$(5.0\pm0.9)\cdot10^{-4}$	9	0.3	5	24
8.22±0.04	$1.0\cdot10^{-3}$	$1.0\cdot10^{-2}$	$(1.05\pm0.11)\cdot10^{-3}$	$(0.91\pm0.14)\cdot10^{-2}$	5	9	14	21

продолжение таблицы 3.9

9.27±0.02	$5.0\cdot10^{-3}$	$1.0\cdot10^{-2}$	$(5.8\pm0.7)\cdot10^{-3}$	$(0.91\pm0.03)\cdot10^{-2}$	17	9	10	3
9.12±0.04	$5.0\cdot10^{-4}$	$1.0\cdot10^{-3}$	$(4.57\pm0.18)\cdot10^{-4}$	$(1.11\pm0.18)\cdot10^{-3}$	9	11	4	18
7.19±0.05	$1.0\cdot10^{-4}$	$5.0\cdot10^{-3}$	$(1.03\pm0.16)\cdot10^{-4}$	$(4.8\pm0.4)\cdot10^{-3}$	3	5	16	9
8.27±0.05	$1.0\cdot10^{-4}$	$5.0\cdot10^{-4}$	$(0.86\pm0.07)\cdot10^{-4}$	$(4.78\pm0.13)\cdot10^{-4}$	14	4	9	28

Таблица 3.10 – Результаты определения ионов K^+, $Taurine^-$, $Taurine^\pm$ с помощью пары ПД-сенсоров на основе мембран Nafion + 0.6 мас.% SiO_2 и МФ‑ 4СК + 3 мас.% $Cs_xH_{(3-x)}PW_{12}O_{40}$ (n = 5, p = 0.95)

pH	$c_{теор}$, M		$\bar{c}_{эксп}$, M		δ, %		s_r, %	
	K^+	$Taurine^-$, $Taurine^\pm$	K^+	$Taurine^-$, $Taurine^\pm$	K^+	$Taurine^-$, $Taurine^\pm$	K^+	$Taurine^-$, $Taurine^\pm$
8.57±0.04	$1.0\cdot10^{-3}$	$5.0\cdot10^{-3}$	$(0.86\pm0.02)\cdot10^{-3}$	$(4.6\pm0.5)\cdot10^{-3}$	14	8	3	17
8.22±0.04	$1.0\cdot10^{-3}$	$1.0\cdot10^{-2}$	$(0.94\pm0.02)\cdot10^{-3}$	$(1.09\pm0.06)\cdot10^{-2}$	6	9	4	10
9.12±0.04	$5.0\cdot10^{-4}$	$1.0\cdot10^{-3}$	$(4.61\pm0.15)\cdot10^{-4}$	$(0.97\pm0.19)\cdot10^{-3}$	8	3	4	22
9.61±0.06	$5.0\cdot10^{-4}$	$5.0\cdot10^{-4}$	$(4.47\pm0.07)\cdot10^{-4}$	$(5.0\pm0.4)\cdot10^{-4}$	11	0.12	3	15
8.17±0.03	$5.0\cdot10^{-4}$	$5.0\cdot10^{-3}$	$(4.23\pm0.19)\cdot10^{-4}$	$(5.0\pm0.5)\cdot10^{-3}$	15	0.2	7	14
8.94±0.15	$1.0\cdot10^{-4}$	$1.0\cdot10^{-4}$	$(1.07\pm0.03)\cdot10^{-4}$	$(0.87\pm0.14)\cdot10^{-4}$	7	13	4	19

3.2. Мультисенсорные системы на основе перфтормембран и допантов с протоноакцепторными свойствами для определения анионов, цвиттер-ионов дикарбоновых аминокислот и катионов калия

Для определения анионов и цвиттер-ионов аспарагиновой и глутаминовой кислот, содержащих в своей структуре две карбоксильные группы и одну аминогруппу, были выбраны мембраны МФ-4СК$_{(отливка)}$, модифицированные наночастицами SiO_2 с группами 3-аминопропил (R1) и 3-(2-имидазолин-1-ил)-пропил (R2) на поверхности. Протоноакцепторные группы допанта и коионы формируют ДЭС, заряженный противоположно ДЭС, сформированному противоионами и сульфогруппами мембраны. Электростатическое притяжение поверхности допанта и стенок пор мембраны, а также образование водородных связей между группами R1, R2 и сульфогруппами приводит к дегидратации мембраны [248]. При этом проницаемость мембран для анионов и объем внутрипорового пространства сильно зависит от размера и концентрации поверхностных групп допанта [248]. Это обусловлено влиянием стерического фактора на процесс формирования структуры мембраны при ее получении и разной степенью связывания групп допанта и мембраны в готовом образце [248].

Предполагали, что необменной сорбции анионов и цвиттер-ионов дикарбоновых аминокислот будут способствовать электростатическое взаимодействие и образование водородных связей между аминогруппой аналита и сульфогруппами мембраны, между карбоксильными группами аналита и азотсодержащими группами допанта, а также образование водородных связей между карбоксильными группами аналита и гидратными оболочками противоионов (образующих ДЭС с группами на стенках пор).

Чувствительность и стабильность отклика ПД-сенсоров в растворах, содержащих дикарбоновые аминокислоты и гидроксид калия

ПД-сенсоры на основе исходных мембран МФ-4СК$_{(отливка)}$ и гибридных мембран МФ-4СК$_{(отливка)}$ + 3 мас.% SiO_2 (R), характеризуются низкими значениями времени установления (менее 1 мин) и дисперсии (4-18 мВ^2)

отклика в растворах Asp + KOH (табл. 3.11) и Glu + KOH (табл. 3.12). Дрейф отклика ПД-сенсоров на основе мембран, содержащих SiO_2, модифицированный группами R1, соизмерим или ниже, чем для исходного образца (табл. 3.11, 3.12). При увеличении размера модифицирующей группы допанта дрейф отклика ПД-сенсоров возрастает, однако остается достаточно низким (5-18 мВ/ч), учитывая малое время установления отклика (табл. 3.11, 3.12).

Таблица 3.11 – Время, дрейф и дисперсия отклика ПД-сенсоров на основе исходной и гибридных мембран в растворе, содержащем $c_{(K^+)} = c_{(Asp^-,Asp^\pm)} = 1.0 \cdot 10^{-3}$ М (pH 6.87±0.12)

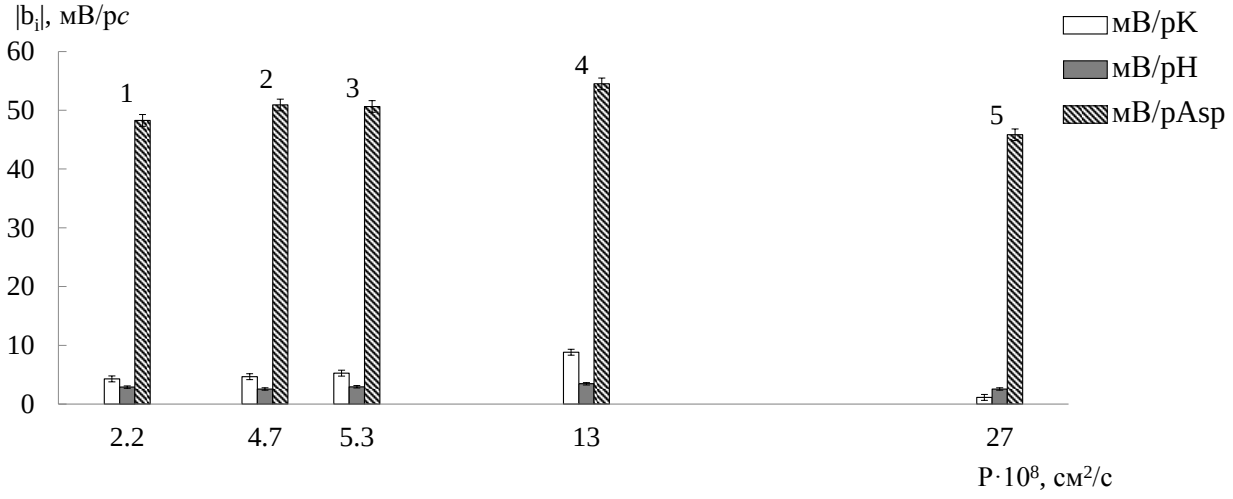
Состав мембраны	Время, мин	Дрейф, мВ/ч	s^2, мВ^2
МФ-4СК	< 1	2	17
МФ-4СК + 3 мас.% SiO_2 (5 мол.% R1)	< 1	3	4
МФ-4СК + 3 мас.% SiO_2 (10 мол.% R1)	< 1	3	1.6
МФ-4СК + 3 мас.% SiO_2 (5 мол.% R2)	< 1	8	1.7
МФ-4СК + 3 мас.% SiO_2 (10 мол.% R2)	< 1	5	9

Таблица 3.12 – Время, дрейф и дисперсия отклика ПД-сенсоров на основе исходной и гибридных мембран в растворе, содержащем $c_{(K^+)} = c_{(Glu^-,Glu^\pm)} = 1.0 \cdot 10^{-3}$ М (pH 7.9±0.5)

Состав мембраны	Время, мин	Дрейф, мВ/ч	s^2, мВ^2
МФ-4СК	< 1	13	14
МФ-4СК + 3 мас.% SiO_2 (5 мол.% R1)	< 1	12	16
МФ-4СК + 3 мас.% SiO_2 (10 мол.% R1)	< 1	11	16
МФ-4СК + 3 мас.% SiO_2 (5 мол.% R2)	< 1	17	18
МФ-4СК + 3 мас.% SiO_2 (10 мол.% R2)	< 1	18	5

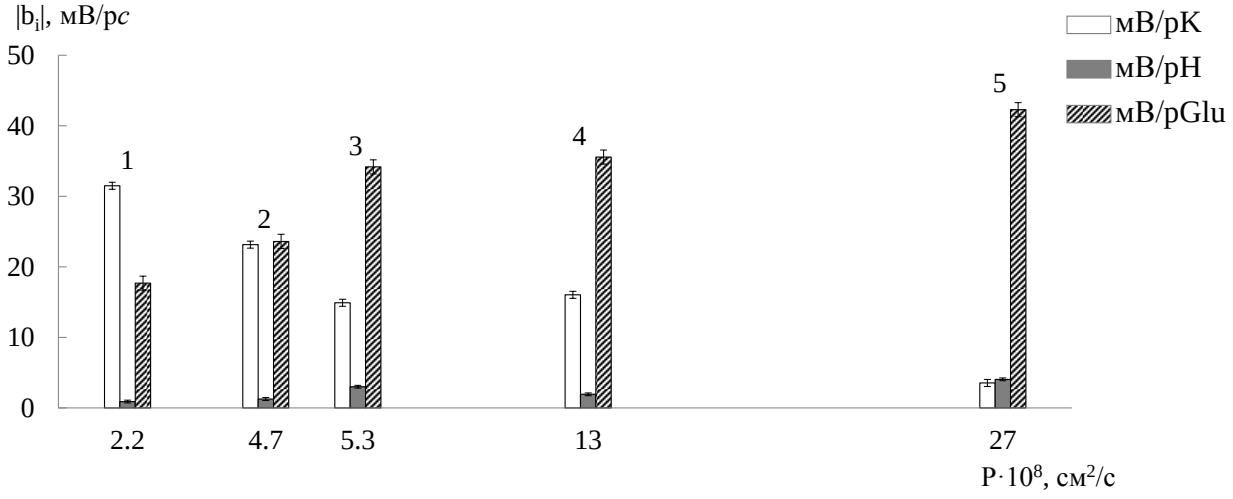
Для градуировки ПД-сенсоров в растворах, содержащих ионы Asp^-, $Asp^{\pm}$ (или Glu^-, $Glu^{\pm}$), K^+ и продукты диссоциации воды (pH 4-9), использовали уравнения вида (2.2) в соответствие с матрицами (2.5). Градуировочные уравнения ПД-сенсоров для исходных мембран МФ-4СК$_{(отливка)}$ и гибридных мембран МФ-4СК$_{(отливка)}$ + 3 мас.% SiO_2 (R) в растворах Asp + KOH (pH 3.99-8.20) и Glu + KOH (pH 4.76-8.65) в диапазоне концентраций аналитов $1.0 \cdot 10^{-4}$-$1.0 \cdot 10^{-2}$ М представлены в таблице Б.3 Приложения Б. Сравнение значений предлогарифмических коэффициентов градуировочных уравнений (коэффициентов чувствительности) ПД-сенсоров на основе исходных и гибридных мембран с различным составом представлено на рисунках 3.3, 3.4.

Чувствительность ПД-сенсоров на основе немодифицированной мембраны МФ-4СК$_{(отливка)}$ к анионам и цвиттер-ионам дикарбоновых аминокислот значительно превышает чувствительность к катионам K^+ в растворах при pH 4-9 (рис. 3.3, 3.4). Такой нетривиальный результат может быть обусловлен тем, что в отличие от ранее рассмотренных аналитов ионы Asp^- и Glu^-, из-за разности pH внешнего и внутреннего растворов, должны почти полностью переходить в цвиттер-ионную форму в мембране (рис. А.3, А.4 Приложения А) и в меньшей степени отталкиваться от отрицательно заряженных стенок пор. Формирование связей $-NH_3^+\ldots-SO_3^-$ и $-COO^-\ldots K^+\ldots-SO_3^-$ за счет электростатического взаимодействия и образования водородных связей, видимо, исключает часть катионов K^+ из ионного обмена. Эффективность такого взаимодействия может быть обусловлена хелатным эффектом из-за разветвленной структуры ионов $Asp^{\pm}$ и $Glu^{\pm}$.



1 – 5 мол.% R2; 2 –5 мол.% R1; ***3 –исходный образец****;*
4 –10 мол.% R2; 5 – 10 мол.% R1

Рисунок 3.3 – Зависимость коэффициентов чувствительности ПД-сенсоров к катионам и анионам в растворах Asp + KOH (pH 3.99-8.20) от диффузионной проницаемости мембран МФ-4СК+3 мас.% SiO_2(R)



1 – 5 мол.% R2; 2 –5 мол.% R1; ***3 –исходный образец****;*
4 –10 мол.% R2; 5 – 10 мол.% R1

Рисунок 3.4 – Зависимость коэффициентов чувствительности ПД-сенсоров к катионам и анионам в растворах Glu + KOH (pH 4.76-8.65) от диффузионной проницаемости мембран МФ-4СК+3 мас.% SiO_2(R)

Выявлена взаимосвязь между чувствительность ПД-сенсоров к катионам и анионам в растворах Asp + KOH и Glu + KOH и диффузионной проницаемостью мембран. При увеличении диффузионной проницаемости мембран от $2.2 \cdot 10^{-7}$ см^2/с до $13 \cdot 10^{-7}$ см^2/с чувствительность ПД-сенсоров к катионам и анионам в растворах Asp + KOH слабо возрастает, а при дальнейшем ее увеличении до $27 \cdot 10^{-7}$ см^2/с снижается (рис. 3.3). Тогда как в растворах Glu + KOH чувствительность ПД-сенсоров к ионам Glu^-, $Glu^{\pm}$ монотонно возрастает, а к ионам K^+ уменьшается во всем диапазоне значений диффузионной проницаемости исследуемых образцов (рис. 3.4). При этом для всех образцов чувствительность ПД-сенсоров к ионам Asp^-, $Asp^{\pm}$ выше, чем к Glu^-, $Glu^{\pm}$, а при наибольшем значении диффузионной проницаемости чувствительность к ионам обеих аминокислот становится соизмерима.

Различия в величинах чувствительности к ионам Asp^-, $Asp^{\pm}$ и Glu^-, $Glu^{\pm}$ и ее изменениях в результате модификации мембран могут быть обусловлены влиянием объема внутри пор на конформацию аспарагинат- и глутамат-ионов и особенностями их взаимодействия с азотодержащими группами на поверхности SiO_2 (рис. 3.5).

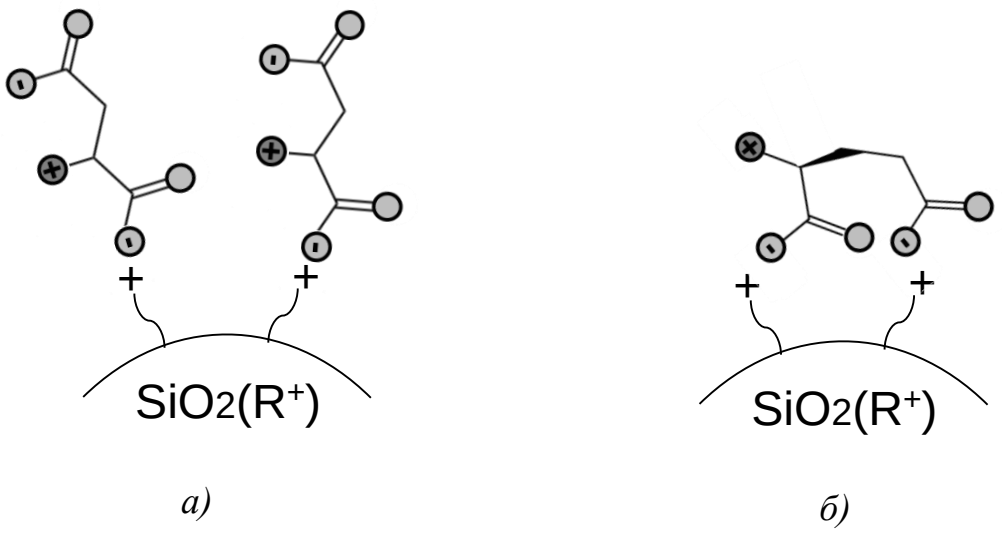


Рисунок 3.5 – Схемы взаимодействия аспарагинат- (а) и глутамат-ионов (б) с азотсодержащими группами допанта при малом объеме внутрипорового пространства мембран МФ-4СК+SiO_2(R)

Учитывая строение углеродного скелета и расположение функциональных групп аспарагиновой кислоты, единственно возможным типом взаимодействия ее анионов и цвиттер-ионов с азотсодержащими группами допанта является взаимодействие «один ион – один центр связывания» независимо от объема внутрипорового пространства (рис. 3.5 а). Их закрепление должно изменять полярность ДЭС на поверхности допанта, приводя к расширению пор за счет его электростатического отталкивания от ДЭС у стенок пор (рис. 3.5 а). Это должно дополнительно облегчать необменную сорбцию.

Глутаминовая кислота имеет в боковой цепи на одну метиленовую группу больше, чем аспарагиновая кислота, вследствие чего возможны различные конформации ее структуры в пространстве [249, 250]. При малом объеме внутри пор это делает выгодным взаимодействия обеих карбоксильных групп глутамат-ионов с группами допанта (рис. 3.5 б). Одновременное взаимодействие ионов Glu^-, $Glu^\pm$ с поверхностью допанта и стенками пор (рис. 3.5 б), видимо, снижает расстояние между ними и ограничивает дальнейшую сорбцию коионов и биполярных ионов. При увеличении объема внутрипорового пространства более вероятным становится взаимодействие каждого иона глутаминовой кислоты с одной модифицирующей группой и чувствительность ПД-сенсоров к ним возрастает до значений, характерных для ионов аспарагиновой кислоты.

Учитывая величины чувствительности ПД-сенсоров к ионам Asp^-, $Asp^\pm$ (или Glu^-, $Glu^\pm$) и K^+, а также корреляцию между их откликами были выбраны пары мембран для организации мультисенсорных систем. Для определения ионов Asp^-, $Asp^\pm$ и K^+ при pH 3.99-8.20 были выбраны пары образцов: МФ-4СК+3 мас.% SiO_2 (5 мол.% R2) и МФ-4СК+3 мас.% SiO_2 (10 мол.% R2); МФ-4СК+3 мас.% SiO_2(10 мол.% R1) и МФ-4СК+3 мас.% SiO_2 (10 мол.% R2). Для определения ионов Glu^-, $Glu^\pm$ и K^+ при pH 4.76-8.65 были выбраны пары образцов: МФ-4СК + 3 мас.% SiO_2 (10 мол.% R2) и МФ-4СК +

3 мас.% SiO_2 (5 мол.% R2); МФ-4СК и МФ-4СК + 3 мас.% SiO_2 (5 мол.% R2); МФ-4СК+3 мас.% SiO_2 (10 мол.% R1) и МФ-4СК+3 мас.% SiO_2 (5 мол.% R2).

Определение анионов, цвиттер-ионов дикарбоновых аминокислот и катионов калия в растворах в диапазоне pH 4-9

Для определения анионов и цвиттер-ионов дикарбоновых кислот совместно с катионами K^+ в водных растворах использовали массивы, включающие два перекрестно чувствительных ПД-сенсора и стеклянный электрод для контроля pH. Системы градуировочных уравнений для выбранных пар ПД-сенсоров для определения ионов в растворах Asp + KOH (pH 3.88-8.20) и Glu + KOH (pH 4.76-8.65) в диапазоне концентраций аналитов $1.0 \cdot 10^{-4}$-$1.0 \cdot 10^{-2}$ М представлены в таблицах 3.13, 3.14. Результаты определения ионов в растворах Asp + KOH и Glu + KOH с различным соотношением концентраций компонентов представлены в таблицах 3.15-3.19.

Б*о*льшая воспроизводимость определения ионов Asp^-, $Asp^{\pm}$ и K^+, а также б*о*льшая правильность определения ионов Asp^-, $Asp^{\pm}$ получена при использовании массива на основе мембран МФ-4СК, содержащих 3 мас. % SiO_2, модифицированного 10 мол.% R1 и 10 мол.% R2. Относительная погрешность и относительное стандартное отклонение определения катионов K^+ составили 0.2-16% и 7-21%, соответственно. Относительная погрешность и относительное стандартное отклонение определения ионов Asp^-, $Asp^{\pm}$ составили 0.5-14% и 0.3-8%, соответственно. Данный массив был выбран для анализа препарата «Панангин®».

Наименьшие значения ошибок определения ионов Glu^-, $Glu^{\pm}$ и K^+ получены при использовании массива на основе мембран МФ-4СК, содержащих 3 мас.% SiO_2, модифицированного 10 мол.% R1 и 5 мол.% R2. Относительная погрешность и относительное стандартное отклонение определения катионов K^+ составили 0.6-15% и 3-9%, соответственно. Относительная погрешность и относительное стандартное отклонение определения ионов Glu^-, $Glu^{\pm}$ составили 2-12% и 2-10%, соответственно.

Таблица 3.13 – Градуировочные уравнения систем ПД-сенсоров на основе гибридных мембран для определения ионов Asp^-, $Asp^{\pm}$, K^+ в диапазоне концентраций $1.0\cdot10^{-4}$-$1.0\cdot10^{-2}$ М (pH 3.99-8.20)

№ массива	Состав мембран ПД-сенсоров	Система градуировочных уравнений ПД-сенсоров	Решение системы градуировочных уравнений ПД-сенсоров
1	МФ-4СК+3 мас.% SiO_2(5 мол.% R2) МФ-4СК+3 мас.% SiO_2(10 мол.% R2)	$\begin{cases}\Delta\varphi_D = -43 + 4.3\cdot pK + 2.89\cdot pH - 48.3\cdot pAsp,\\ \Delta\varphi_D = -42 + 8.8\cdot pK + 3.45\cdot pH - 54.5\cdot pAsp.\end{cases}$	$\begin{bmatrix} pK \\ pAsp \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 4.3 & -48.3 \\ 8.8 & -54.5 \end{bmatrix}^{-1} \begin{bmatrix} \Delta\varphi_D + 43 - 2.89\cdot pH \\ \Delta\varphi_D + 42 - 3.45\cdot pH \end{bmatrix}$, $c_{K^+} = 10^{-pK}$, $c_{Asp^-,Asp^{\pm}} = 10^{-pAsp}$.
2	МФ-4СК+3 мас.% SiO_2(10 мол.% R1) МФ-4СК+3 мас.% SiO_2(10 мол.% R2)	$\begin{cases}\Delta\varphi_D = -37 + 1.2\cdot pK + 2.56\cdot pH - 45.8\cdot pAsp,\\ \Delta\varphi_D = -42 + 8.8\cdot pK + 3.45\cdot pH - 54.5\cdot pAsp.\end{cases}$	$\begin{bmatrix} pK \\ pAsp \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1.2 & -45.8 \\ 8.8 & -54.5 \end{bmatrix}^{-1} \begin{bmatrix} \Delta\varphi_D + 37 - 2.56\cdot pH \\ \Delta\varphi_D + 42 - 3.45\cdot pH \end{bmatrix}$, $c_{K^+} = 10^{-pK}$, $c_{Asp^-,Asp^{\pm}} = 10^{-pAsp}$.

Таблица 3.14 – Градуировочные уравнения систем ПД-сенсоров на основе гибридных мембран для определения ионов Glu^-, $Glu^{\pm}$, K^+ в диапазоне концентраций $1.0\cdot10^{-4}$-$1.0\cdot10^{-2}$ М (pH 4.76-8.65)

№ массива	Состав мембран ПД-сенсоров	Система градуировочных уравнений ПД-сенсоров	Решение системы градуировочных уравнений ПД-сенсоров
1	МФ-4СК+3 мас.% SiO_2(10 мол.% R2) МФ-4СК+3 мас.% SiO_2(5 мол.% R2)	$\begin{cases}\Delta\varphi_D = -17 - 16.0\cdot pK + 1.93\cdot pH - 35.6\cdot pGlu,\\ \Delta\varphi_D = -15 - 31.5\cdot pK + 0.92\cdot pH - 17.7\cdot pGlu.\end{cases}$	$\begin{bmatrix} pK \\ pGlu \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -16.0 & -35.6 \\ -31.5 & -17.7 \end{bmatrix}^{-1} \begin{bmatrix} \Delta\varphi_D + 17 - 1.93\cdot pH \\ \Delta\varphi_D + 15 - 0.92\cdot pH \end{bmatrix}$, $c_{K^+} = 10^{-pK}$, $c_{Glu^-,Glu^{\pm}} = 10^{-pGlu}$.
2	МФ-4СК МФ-4СК+3 мас.% SiO_2(5 мол.% R2)	$\begin{cases}\Delta\varphi_D = -33 - 14.9\cdot pK + 2.99\cdot pH - 34.2\cdot pGlu,\\ \Delta\varphi_D = -15 - 31.5\cdot pK + 0.92\cdot pH - 17.7\cdot pGlu.\end{cases}$	$\begin{bmatrix} pK \\ pGlu \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -14.9 & -34.2 \\ -31.5 & -17.7 \end{bmatrix}^{-1} \begin{bmatrix} \Delta\varphi_D + 33 - 2.99\cdot pH \\ \Delta\varphi_D + 15 - 0.92\cdot pH \end{bmatrix}$, $c_{K^+} = 10^{-pK}$, $c_{Glu^-,Glu^{\pm}} = 10^{-pGlu}$.

продолжение таблицы 3.14

3	МФ-4СК+3 мас.% SiO_2(10 мол.% R1) МФ-4СК+3 мас.% SiO_2(5 мол.% R2)	$\begin{cases}\Delta\varphi_D = -48 - 3.5\cdot pK + 4.1\cdot pH - 42.3\cdot pGlu,\\ \Delta\varphi_D = -15 - 31.5\cdot pK + 0.92\cdot pH - 17.7\cdot pGlu.\end{cases}$	$\begin{bmatrix} pK \\ pGlu \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -3.5 & -42.3 \\ -31.5 & -17.7 \end{bmatrix}^{-1} \begin{bmatrix} \Delta\varphi_D + 48 - 4.1\cdot pH \\ \Delta\varphi_D + 15 - 0.92\cdot pH \end{bmatrix}$, $c_{K^+} = 10^{-pK}$, $c_{Glu^-,Glu^\pm} = 10^{-pGlu}$.

Таблица 3.15 – Результаты определения ионов Asp^-, $Asp^\pm$, K^+ с помощью пары ПД-сенсоров на основе мембран МФ-4СК, содержащих 3 мас.% SiO_2(5 мол.% R2) и 3 мас.% SiO_2(10 мол.% R2) (n = 5, p = 0.95)

pH	$c_{теор}$, М		$\bar{c}_{эксп}$, М		δ, %		s_r, %	
	K^+	Asp^-, $Asp^\pm$	K^+	Asp^-, $Asp^\pm$	K^+	Asp^-, $Asp^\pm$	K^+	Asp^-, $Asp^\pm$
6.37±0.12	$1.0\cdot10^{-4}$	$1.0\cdot10^{-4}$	$(0.93\pm0.19)\cdot10^{-4}$	$(0.96\pm0.18)\cdot10^{-4}$	7	4	21	20
4.22±0.17	$1.0\cdot10^{-4}$	$5.0\cdot10^{-4}$	$(0.90\pm0.18)\cdot10^{-4}$	$(5.9\pm0.2)\cdot10^{-4}$	10	19	27	6
3.99±0.17	$1.0\cdot10^{-4}$	$1.0\cdot10^{-3}$	$(1.0\pm0.2)\cdot10^{-4}$	$(0.94\pm0.12)\cdot10^{-3}$	1.3	6	19	10
6.32±0.17	$5.0\cdot10^{-4}$	$5.0\cdot10^{-4}$	$(5.6\pm0.3)\cdot10^{-4}$	$(5.0\pm0.3)\cdot10^{-4}$	11	0.4	9	9
4.42±0.17	$5.0\cdot10^{-4}$	$1.0\cdot10^{-3}$	$(4.8\pm0.7)\cdot10^{-4}$	$(0.93\pm0.09)\cdot10^{-3}$	4	7	19	12
6.87±0.12	$1.0\cdot10^{-3}$	$1.0\cdot10^{-3}$	$(1.04\pm0.08)\cdot10^{-3}$	$(084\pm0.07)\cdot10^{-3}$	4	16	9	1.4
7.7±0.5	$5.0\cdot10^{-3}$	$5.0\cdot10^{-3}$	$(4.9\pm0.2)\cdot10^{-3}$	$(4.67\pm0.05)\cdot10^{-3}$	1.4	7	5	1.3
4.32±0.18	$5.0\cdot10^{-3}$	$1.0\cdot10^{-2}$	$(4.9\pm0.4)\cdot10^{-3}$	$(0.98\pm0.05)\cdot10^{-2}$	2	1.5	9	6

Таблица 3.16 – Результаты определения ионов Asp^-, $Asp^{\pm}$, K^+ с помощью пары ПД-сенсоров на основе мембран МФ-4СК, содержащих 3 мас.% SiO_2(10 мол.% R1) и 3 мас.% SiO_2(10 мол.% R2) (n = 5, p = 0.95)

pH	$c_{теор}$, М		$\bar{c}_{эксп}$, М		δ, %		s_r, %	
	K^+	Asp^-, $Asp^{\pm}$	K^+	Asp^-, $Asp^{\pm}$	K^+	Asp^-, $Asp^{\pm}$	K^+	Asp^-, $Asp^{\pm}$
4.22±0.17	$1.0\cdot10^{-4}$	$5.0\cdot10^{-4}$	$(1.00\pm0.15)\cdot10^{-4}$	$(5.6\pm0.3)\cdot10^{-4}$	0.3	12	21	7
3.99±0.17	$1.0\cdot10^{-4}$	$1.0\cdot10^{-3}$	$(1.17\pm0.08)\cdot10^{-4}$	$(0.99\pm0.04)\cdot10^{-3}$	16	0.8	7	4
6.32±0.17	$5.0\cdot10^{-4}$	$5.0\cdot10^{-4}$	$(4.7\pm0.3)\cdot10^{-4}$	$(4.36\pm0.16)\cdot10^{-4}$	7	13	10	5
4.42±0.17	5.0·10-4	1.0·10-3	(4.9±0.5)·10-4	(0.98±0.06)·10-3	2	2	12	8
6.87±0.12	1.0·10-3	1.0·10-3	(1.02±0.12)·10-3	(0.86±0.03)·10-3	1.6	14	12	4
7.7±0.5	$5.0\cdot10^{-3}$	$5.0\cdot10^{-3}$	$(4.6\pm0.4)\cdot10^{-3}$	$(4.7\pm0.3)\cdot10^{-3}$	7	7	11	7
4.32±0.18	$5.0\cdot10^{-3}$	$1.0\cdot10^{-2}$	$(5.0\pm0.5)\cdot10^{-3}$	$(0.99\pm0.02)\cdot10^{-2}$	0.2	0.5	13	0.3

Таблица 3.17 – Результаты определения ионов Glu^-, $Glu^{\pm}$, K^+ с помощью пары ПД-сенсоров на основе мембран МФ-4СК, содержащих 3 мас.% SiO_2(10 мол.% R2) и 3 мас.% SiO_2(5 мол.% R2) (n = 5, p = 0.95)

pH	$c_{теор}$, М		$\bar{c}_{эксп}$, М		δ, %		s_r, %	
	K^+	Glu^-, $Glu^{\pm}$	K^+	Glu^-, $Glu^{\pm}$	K^+	Glu^-, $Glu^{\pm}$	K^+	Glu^-, $Glu^{\pm}$
6.14±0.12	$1.0\cdot10^{-4}$	$1.0\cdot10^{-4}$	$(0.92\pm0.11)\cdot10^{-4}$	$(0.98\pm0.19)\cdot10^{-4}$	8	1.7	12	19
6.72±0.13	$5.0\cdot10^{-4}$	$5.0\cdot10^{-4}$	$(5.0\pm0.6)\cdot10^{-4}$	$(5.5\pm0.7)\cdot10^{-4}$	0.5	10	16	17

продолжение таблицы 3.17

4.76±0.12	5.0·10-4	1.0·10-3	(5.01±0.15)·10-4	(1.09±0.05)·10-3	0.3	9	3	4
7.9±0.5	$1.0\cdot10^{-3}$	$1.0\cdot10^{-3}$	$(0.99\pm0.02)\cdot10^{-3}$	$(1.03\pm0.04)\cdot10^{-3}$	0.3	3	3	5
8.65±0.18	$5.0\cdot10^{-3}$	$5.0\cdot10^{-3}$	$(5.00\pm0.07)\cdot10^{-3}$	$(4.58\pm0.12)\cdot10^{-3}$	0.8	8	1.7	3
8.27±0.14	$1.0\cdot10^{-2}$	$1.0\cdot10^{-2}$	$(1.15\pm0.02)\cdot10^{-2}$	$(1.13\pm0.03)\cdot10^{-2}$	15	13	1.6	4

Таблица 3.18 – Результаты определения ионов Glu^-, $Glu^\pm$, K^+ с помощью пары ПД-сенсоров на основе мембран МФ-4СК и МФ-4СК + 3 мас.% SiO_2(5 мол.% R2) (n = 5, p = 0.95)

pH	$c_{теор}$, М		$\bar{c}_{эксп}$, М		δ, %		s_r, %	
	K^+	Glu^-, $Glu^\pm$	K^+	Glu^-, $Glu^\pm$	K^+	Glu^-, $Glu^\pm$	K^+	Glu^-, $Glu^\pm$
6.14±0.12	$1.0\cdot10^{-4}$	$1.0\cdot10^{-4}$	$(1.05\pm0.15)\cdot10^{-4}$	$(1.12\pm0.11)\cdot10^{-4}$	5	12	14	12
6.72±0.13	$5.0\cdot10^{-4}$	$5.0\cdot10^{-4}$	$(4.73\pm0.14)\cdot10^{-4}$	$(4.7\pm0.2)\cdot10^{-4}$	5	6	4	6
4.76±0.12	$5.0\cdot10^{-4}$	$1.0\cdot10^{-3}$	$(5.0\pm0.3)\cdot10^{-4}$	$(1.07\pm0.06)\cdot10^{-3}$	0.6	7	6	5
7.9±0.5	$1.0\cdot10^{-3}$	$1.0\cdot10^{-3}$	$(1.01\pm0.04)\cdot10^{-3}$	$(0.95\pm0.03)\cdot10^{-3}$	1.2	5	5	5
8.65±0.18	$5.0\cdot10^{-3}$	$5.0\cdot10^{-3}$	$(4.88\pm0.14)\cdot10^{-3}$	$(4.61\pm0.08)\cdot10^{-3}$	2	8	4	2
8.27±0.14	$1.0\cdot10^{-2}$	$1.0\cdot10^{-2}$	$(1.09\pm0.11)\cdot10^{-2}$	$(1.11\pm0.02)\cdot10^{-2}$	9	11	14	1.6

Таблица 3.19 – Результаты определения ионов Glu^-, $Glu^{\pm}$, K^+ с помощью пары ПД-сенсоров на основе мембран МФ-4СК, содержащих 3 мас.% SiO_2(10 мол.% R1) и 3 мас.% SiO_2(5 мол.% R2) (n = 5, p = 0.95)

pH	$c_{теор}$, M		$\bar{c}_{эксп}$, M		δ, %		s_r, %	
	K^+	Glu^-, $Glu^{\pm}$	K^+	Glu^-, $Glu^{\pm}$	K^+	Glu^-, $Glu^{\pm}$	K^+	Glu^-, $Glu^{\pm}$
6.14±0.12	$1.0\cdot10^{-4}$	$1.0\cdot10^{-4}$	$(1.04\pm0.09)\cdot10^{-4}$	$(1.05\pm0.12)\cdot10^{-4}$	4	5	9	10
6.72±0.13	$5.0\cdot10^{-4}$	$5.0\cdot10^{-4}$	$(4.7\pm0.2)\cdot10^{-4}$	$(4.61\pm0.08)\cdot10^{-4}$	7	8	6	2
4.76±0.12	$5.0\cdot10^{-4}$	$1.0\cdot10^{-3}$	$(5.06\pm0.15)\cdot10^{-4}$	$(1.06\pm0.05)\cdot10^{-3}$	1.2	6	3	5
7.9±0.5	$1.0\cdot10^{-3}$	$1.0\cdot10^{-3}$	$(0.99\pm0.04)\cdot10^{-3}$	$(0.98\pm0.02)\cdot10^{-3}$	0.6	2	6	3
8.65±0.18	$5.0\cdot10^{-3}$	$5.0\cdot10^{-3}$	$(4.76\pm0.10)\cdot10^{-3}$	$(4.9\pm0.3)\cdot10^{-3}$	5	2	3	7
8.27±0.14	$1.0\cdot10^{-2}$	$1.0\cdot10^{-2}$	$(1.16\pm0.04)\cdot10^{-2}$	$(1.12\pm0.06)\cdot10^{-2}$	15	12	4	8

Определение аспарагинат-ионов и катионов калия в фармацевтическом препарате

Для определения ионов Asp^-, $Asp^{\pm}$ и K^+ в фармацевтическом препарате «Панангин®» (концентрат для приготовления раствора для инфузий) использовали мультисенсорную систему, включающую ПД-сенсоры на основе мембран МФ-4СК, содержащих 3 мас.% SiO_2, модифицированного 10 мол.% R1 и 10 мол.% R2, и стеклянный электрод для контроля pH (табл. 3.13, массив 2).

В состав препарата входят действующие вещества калия аспарагинат гемигидрат (45.2 мг/мл) и магния аспарагинат пентагидрат (40.0 мг/мл) и вода для инъекций. Это соответствует концентрации ионов Asp^-, $Asp^{\pm}$ и K^+ 0.4727 и 0.2508 М, соответственно. Растворы для анализа готовили разбавлением препарата в 20, 200 и 2000 раз бидистиллированной водой.

Значения отклика ПД-сенсоров, величины pH и рассчитанные с помощью системы градуировочных уравнений (табл. 3.13, массив 2) значения концентрации ионов Asp^-, $Asp^{\pm}$ и K^+ в растворах препарата представлены в таблице 3.20. В таблице 3.21 представлены результаты расчета концентрации (мг/мл) действующих веществ в препарате на основании найденных концентраций ионов Asp^-, $Asp^{\pm}$ и K^+. Относительная погрешность определения калия аспарагината гемигидрата и магния аспарагината пентагидрата составила 2 и 4%, соответсвенно.

Таблица 3.20 – Результаты определения ионов Asp^-, $Asp^{\pm}$ и K^+ в препарате «Панангин®» (n=5, p=0.95) с помощью мультисенсорной системы на основе мембран МФ-4СК, содержащих 3 мас.% SiO_2(10 мол.% R1) (ПД-сенсор 1) и 3 мас.% SiO_2(10 мол.% R2) (ПД-сенсор 2)

$c_{препарат}$, М		pH	$-\Delta\varphi_D$, мВ		$c_{эксп}$, М		δ, %		s_r, %	
K^+	Asp^-, $Asp^{\pm}$		ПД-сенсор 1	ПД-сенсор 2	K^+	Asp^-, $Asp^{\pm}$	K^+	Asp^-, $Asp^{\pm}$	K^+	Asp^-, $Asp^{\pm}$
$1.254\cdot10^{-4}$	$2.364\cdot10^{-4}$	5.96±0.06	182±7	184±3	$(1.2\pm0.2)\cdot10^{-4}$	$(2.48\pm0.18)\cdot10^{-4}$	1.5	5	17	7
$1.254\cdot10^{-3}$	$2.364\cdot10^{-3}$	6.21±0.08	142±4	142±2	$(1.21\pm0.04)\cdot10^{-3}$	$(2.01\pm0.15)\cdot10^{-3}$	3	15	4	9
$1.254\cdot10^{-2}$	$2.364\cdot10^{-2}$	6.58±0.04	92.1±0.9	90.4±1.5	$(1.23\pm0.11)\cdot10^{-2}$	$(2.40\pm0.05)\cdot10^{-2}$	2	1.5	11	3

Таблица 3.21 – Расчет концентрации действующих веществ в препарате «Панангин®»

$c_{эксп}$, М (в растворах препарата)		$c_{эксп}$, мг/мл (в препарате)	$c_{эксп.\ средн.}$, мг/мл (в препарате)	δ, %	$c_{эксп}$, мг/мл (в препарате)	$c_{эксп.\ средн.}$, мг/мл (в препарате)	δ, %
K^+	Asp^-, $Asp^{\pm}$	Калия аспарагинат гемигидрат			Магния аспарагинат тетрагидрат		
$(1.2\pm0.2)\cdot10^{-4}$	$(2.48\pm0.18)\cdot10^{-4}$	44±7	44	2	45±14	38	4
$(1.21\pm0.04)\cdot10^{-3}$	$(2.01\pm0.15)\cdot10^{-3}$	43.8±1.6			29±7		
$(1.23\pm0.11)\cdot10^{-2}$	$(2.40\pm0.05)\cdot10^{-2}$	44±4			42±5		

3.3. Мультисенсорные системы на основе перфтормембран и углеродных нанотрубок для определения анионов сульфацетамида и катионов щелочных металлов (K^+, Na^+)

Для определения анионов сульфацетамида было предложено использовать мембраны МФ-4СК$_{(отливка)}$, содержащие УНТ. Согласно литературным данным в таких материалах УНТ преимущественно располагаются в гидрофобной перфторированной матрице [251]. При невысоких концентрациях УНТ (не более 3 мас.%) это повышает жесткость матрицы и механическую прочность мембран. Обработка УНТ азотной кислотой в ходе предварительной подготовки приводит к появлению на их поверхности небольшого количества карбоксильных групп (~0.014 ммоль/г) [252]. Вследствие этого в гибридных материалах часть УНТ оказывается в гидрофильных порах [252, 253]. Для использования в ПД-сенсорах мембраны переводят в K^+-форму, поэтому слабокислотные карбоксильные группы, находящиеся на поверхности УНТ, должны быть полностью диссоциированы.

Анионы сульфацетамида имеют относительно большой размер и содержат в своей структуре бензойное кольцо и аминогруппу, которая способна к протонированию в фазе катионообменной мембраны. Поэтому предполагали, что на концентрацию аналита в мембране будет оказывать влияние изменение размеров внутрипорового пространства в результате выбранной модификации, появление возможностей π-π-взаимодействия аналита с поверхностью УНТ, электростатического взаимодействия аминогруппы аналита (связанной с бензойным кольцом) с карбоксильными группами на поверхности УНТ и сульфогруппами мембраны, образование водородных связей между ними, а также образование водородных связей отрицательно заряженной аминогруппы аналита (в ацетамидной группировке) с гидратными оболочками катионов K^+, формирующих ДЭС с фиксированными группами.

Чувствительность и стабильность отклика ПД-сенсоров в растворах, содержащих сульфацетамид и гидроксиды калия и натрия

Модификация мембран МФ-4СК$_{(отливка)}$ углеродными нанотрубками не оказывает существенного влияния на стабильность отклика ПД-сенсоров в растворах, содержащих ионы Sulfacetamide$^-$ и K^+ (или Na^+) при pH 5-8 в диапазоне концентраций аналитов $1.0\cdot10^{-4}$-$1.0\cdot10^{-2}$ М. Как для исходных, так и для гибридных мембран время установления отклика ПД-сенсоров не превышало 1 мин. Однако, можно отметить что дисперсия отклика ПД-сенсоров в растворах Sulfacetamide + KOH (8-14 мВ^2), ниже, чем в растворах Sulfacetamide + NaOH (26-52 мВ^2) (табл. 3.22).

Таблица 3.22 – Дисперсия (s^2, мВ^2) отклика ПД-сенсоров на основе исходной и гибридных мембран в растворах Sulfacetamide+KOH (pH 5.60-7.93) и Sulfacetamide+NaOH (pH 5.32-7.58)

Состав мембраны	Sulfacetamide+KOH	Sulfacetamide+NaOH
МФ-4СК	9	26
МФ-4СК + 0.5 мас.% УНТ	14	27
МФ-4СК + 1.0 мас.% УНТ	11	27
МФ-4СК + 1.5 мас.% УНТ	8	45
МФ-4СК + 3.0 мас.% УНТ	10	52

Для градуировки ПД-сенсоров в растворах, содержащих ионы Sulfacetamide$^-$, K^+ (или Na^+) и продукты диссоциации воды (pH 5-8), использовали уравнения вида (2.2) в соответствие с матрицами (2.5). Градуировочные уравнения ПД-сенсоров на основе немодифицированных мембран МФ-4СК$_{(отливка)}$ в диапазоне концентраций аналитов $1.0\cdot10^{-4}$-$1.0\cdot10^{-2}$ М имеют вид (коэффициенты регрессии округлены в соответствие с погрешностями их определения):

$$\Delta\varphi_D = -26 - 41.9\cdot pK - 0.12\cdot pH - 2.5\cdot pSulfacetamide, \quad (3.5)$$

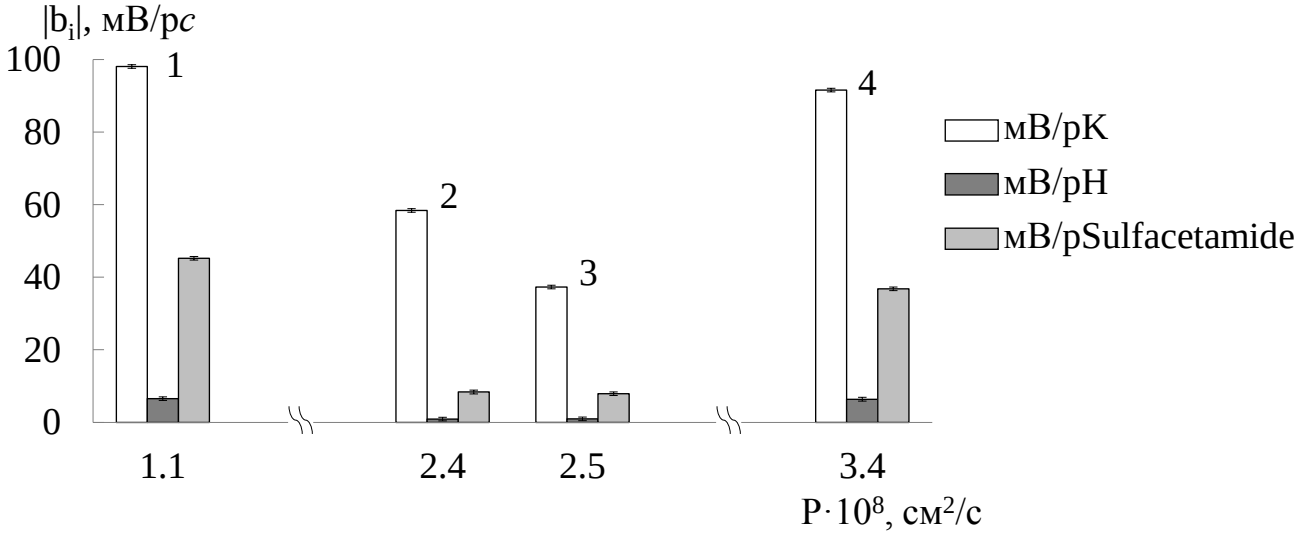
$$\Delta\varphi_D = -53 - 36.4\cdot pNa, \quad (3.6)$$

где pK – отрицательный десятичный логарифм концентрации катионов K^+, pNa – отрицательный десятичный логарифм концентрации катионов Na^+, $pSulfacetamide$ – отрицательный десятичный логарифм концентрации анионов $Sulfacetamide^-$.

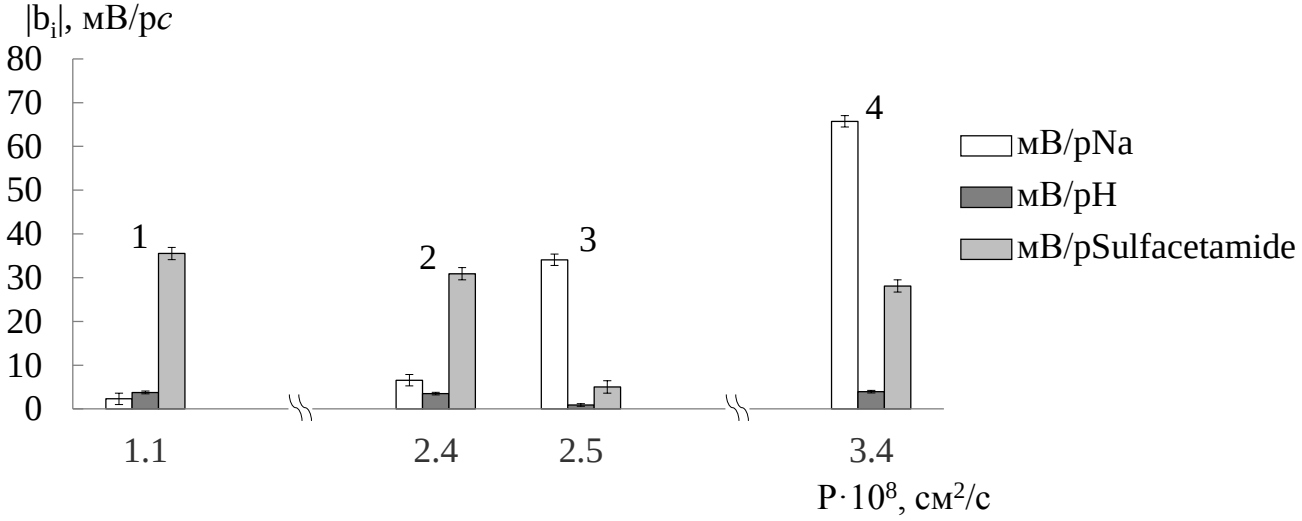
Чувствительность ПД-сенсоров на основе мембран МФ-4СК$_{(отливка)}$ к катионам щелочных металлов в растворах Sulfacetamide + KOH (3.5) и Sulfacetamide + NaOH (3.6) является высокой. Коэффициенты чувствительности ПД-сенсоров на основе немодифицированных мембран к анионам $Sulfacetamide^-$ и продуктам диссоциации воды соизмеримы с погрешностями их определения (3.5) или ниже (3.6). Из-за разницы pH исследуемого и внутрипорового растворов анионы $Sulfacetamide^-$ в мембране частично переходят в цвиттер-ионную форму вследствие протолиза аминогруппы, связанной с бензойным кольцом. Поэтому, учитывая выявленные закономерности для аналитов в анионной и цвиттер-ионой формах (раздел 3.1), можно было ожидать более высокую чувствительность ПД-сенсоров к анионам $Sulfacetamide^-$. Однако, сорбция объемных анионов, имеющих гидрофобные фрагменты в структуре, видимо, менее эффективна, чем сравнительно небольших по размеру гидрофильных анионов и цвиттер-ионов.

Градуировочные уравнения ПД-сенсоров на основе мембран МФ-4СК$_{(отливка)}$+УНТ в растворах, содержащих сульфацетамид и гидроксиды калия (pH 5.60-7.93) или натрия (pH 5.32-7.58) в диапазоне концентраций $1.0 \cdot 10^{-4}$-$1.0 \cdot 10^{-2}$ М, представлены в таблице Б.4 Приложения Б. Сравнение значений предлогарифмических коэффициентов градуировочных уравнений (коэффициентов чувствительности) ПД-сенсоров для образцов мембран с различным содержанием УНТ представлено на рисунке 3.6.

Чувствительность ПД-сенсоров к анионам $Sulfacetamide^-$ для всех модифицированных образцов МФ-4СК$_{(отливка)}$+УНТ выше, чем для исходных. Это подтверждает, что УНТ, частично присутствующие в порах мембран, обеспечивают дополнительные реакционные центры для анионов $Sulfacetamide^-$ и цвиттер-ионов $Sulfacetamide^{\pm}$ в виде карбоксильных групп на поверхности УНТ и самой поверхности УНТ.



а



б

Рисунок 3.6 – Зависимость коэффициентов чувствительности ПД-сенсоров к катионам и анионам в растворах Sulfacetamide+KOH (а) и Sulfacetamide+NaOH (б) от диффузионной проницаемости мембран МФ-4СК, содержащих 3.0 (1), 0.5 (2), 1.0 (3) и 1.5 (4) мас.% УНТ

Как в растворах Sulfacetamide + KOH (рис. 3.6 а), так и в растворах Sulfacetamide + NaOH (рис. 3.6 б) наблюдается одинаковый вид зависимости чувствительности ПД-сенсоров к анионам $Sulfacetamide^-$ от диффузионной проницаемости гибридных мембран. Наибольшая чувствительность ПД-сенсоров к ним (45.2±0.7 и 35.5±0.8 мВ/p*c*) достигается для образцов с нименьшей диффузионной проницаемостью ($1.1\cdot10^{-8}$ см^2/с), которые при этом имеют влагосодержание (15.5 мас.%) ниже, чем исходная мембрана. Это может быть

обусловлено повышением сродства мембраны к ионам с гидрофобными фрагментами. При увеличении диффузионной проницаемости мембран до $2.5 \cdot 10^{-8}$ см^2/с чувствительность ПД-сенсоров к анионам снижается в 6-7 раз, а затем возрастает до относительно высоких значений (36.8±0.4 и 28.1±0.9 мВ/р*с*). Последнее обусловлено возрастанием концентрации необменно сорбированных анионов Sulfacetamide$^-$вследствие увеличения объема внутрипорового пространства и доступности групп на стенках пор и поверхности УНТ для взаимодействия с аминогруппами аналита, а также поверхности УНТ для π-π-взаимодействий.

Следует отметить, что при модификации мембран изменение чувствительности ПД-сенсоров к катионам K^+ и Na^+ немонотонно и имеет особенности для каждого из них, обусловленные разным сродством мембраны к ним и ее исходным составом.

При низких значениях диффузионной проницаемости мембран ($\leq 2.5 \cdot 10^{-8}$ см^2/с) рост чувствительности ПД-сенсоров к анионам Sulfacetamide$^-$ сопровождается ее снижением к катионам Na^+ в растворах Sulfacetamide + NaOH (рис. 3.6 б). Видимо, при малом объеме внутри пор становится возможным одновременное взаимодействие аминогрупп сульфацетамида с сульфогруппами мембраны и карбоксильными группами УНТ, в том числе посредством образования водородных связей с гидратными оболочками противоионов. Поскольку мембрана исходно находится в K^+-форме и сродство сульфогрупп к ним больше, чем к ионам Na^+ , это исключает часть ионов Na^+ из ионного обмена. Тогда как чувствительность ПД-сенсоров к катионам K^+ в растворах Sulfacetamide + KOH изменяется симбатно с чувствительностью к анионам Sulfacetamide$^-$ и всегда превышает ее по величине (рис. 3.6 а). При увеличении диффузионной проницаемости мембран ($(2.5\text{-}3.4) \cdot 10^{-8}$ см^2/с) наблюдается сходное распределение чувствительности ПД-сенсоров к ионам, как в растворах Sulfacetamide + KOH (рис. 3.6 а), так и в растворах Sulfacetamide + NaOH (рис. 3.6 б).

ПД-сенсоры с наибольшей чувствительностью к ионам Sulfacetamide$^-$ и K^+ (или Na^+) и наименьшей корреляцией между откликами были выбраны для

объединения в массивы. Для определения ионов $Sulfacetamide^-$ и K^+ выбраны пары: МФ-4СК + 1.0 мас.% УНТ и МФ-4СК + 1.5 мас.% УНТ; МФ-4СК + 1.0 мас.% УНТ и МФ-4СК + 3.0 мас.% УНТ. Для определения ионов $Sulfacetamide^-$ и Na^+ выбраны пары: МФ-4СК + 1.0 мас.% УНТ и МФ-4СК + 1.5 мас.% УНТ; МФ-4СК + 1.5 мас.% УНТ и МФ-4СК + 3.0 мас.% УНТ.

Определение анионов сульфацетамида и катионов щелочных металлов в растворах в диапазоне pH 5-8

Определение анионов сульфацетамида и катионов щелочных металлов в водных растворах осуществляли с помощью пары перекрестно чувствительных ПД-сенсоров и стеклянного электрода для контроля pH. Системы градуировочных уравнений для выбранных пар ПД-сенсоров для определения анионов $Sulfacetamide^-$ совместно с катионами K^+ и Na^+ в диапазоне концентраций аналитов $1.0 \cdot 10^{-4}$-$1.0 \cdot 10^{-2}$ М представлены в таблицах 3.23, 3.24. Результаты определения ионов в растворах Sulfacetamide + KOH (pH 5.60-7.93) и Sulfacetamide + NaOH (pH 5.32-7.58) с различным соотношением концентраций компонентов с помощью выбранных пар ПД-сенсоров представлены в таблицах 3.25-3.28.

Для всех выбранных массивов ПД-сенсоров для определения ионов $Sulfacetamide^-$ совместно с катионами K^+ (табл. 3.25, 3.26) и Na^+ (табл. 3.27, 3.28) достигнуты высокие правильность и воспроизводимость. Наименьшие ошибки определения анионов $Sulfacetamide^-$, как в растворах Sulfacetamide + KOH (табл. 3.25), так и в растворах Sulfacetamide + NaOH (табл. 3.27), получены для пары ПД-сенсоров на основе мембран МФ-4СК, содержащих 1.5 и 1.0 мас.% УНТ. Для данного массива относительная погрешность и относительное стандартное отклонение определения анионов $Sulfacetamide^-$ в растворах Sulfacetamide + KOH составили 0.06-5% и 3-7% соответственно. Относительная погрешность и относительное стандартное отклонение определения анионов $Sulfacetamide^-$ в растворах Sulfacetamide + NaOH составили 0.5-5% и 3-12% соответственно. Данный массив был выбран для анализа препарата «Сульфацил натрия (Альбуцид)».

Таблица 3.23 – Градуировочные уравнения систем ПД-сенсоров на основе гибридных мембран для определения ионов Sulfacetamide$^-$ и K^+ в диапазоне концентраций $1.0\cdot10^{-4}$-$1.0\cdot10^{-2}$ М (pH 5.60-7.93)

№ массива	Состав мембран ПД-сенсоров	Система градуировочных уравнений ПД-сенсоров*	Решение системы градуировочных уравнений ПД-сенсоров
1	МФ-4СК+1.0 мас.% УНТ МФ-4СК+1.5 мас.% УНТ	$\begin{cases}\Delta\varphi_D = -39 - 37.3\cdot pK + 0.97\cdot pH - 7.9\cdot pSulfacetamide,\\ \Delta\varphi_D = 48 - 91.6\cdot pK - 6.38\cdot pH + 36.8\cdot pSulfacetamide.\end{cases}$	$\begin{bmatrix} pK \\ pSulfacetamide \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -37.3 & -7.9 \\ -91.6 & 36.8 \end{bmatrix}^{-1} \begin{bmatrix} \Delta\varphi_D + 39 - 0.97\cdot pH \\ \Delta\varphi_D - 48 + 6.38\cdot pH \end{bmatrix},$ $c_{(K^+)} = 10^{-pK},\ c_{(Sulfacetamide^-)} = 10^{-pSulfacetamide}.$
2	МФ-4СК+1.0 мас.% УНТ МФ-4СК+3.0 мас.% УНТ	$\begin{cases}\Delta\varphi_D = -39 - 37.3\cdot pK + 0.97\cdot pH - 7.9\cdot pSulfacetamide,\\ \Delta\varphi_D = 42 - 98.1\cdot pK - 6.56\cdot pH + 45.2\cdot pSulfacetamide.\end{cases}$	$\begin{bmatrix} pK \\ pSulfacetamide \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -37.3 & -7.9 \\ -98.1 & 45.2 \end{bmatrix}^{-1} \begin{bmatrix} \Delta\varphi_D + 39 - 0.97\cdot pH \\ \Delta\varphi_D - 42 + 6.56\cdot pH \end{bmatrix},$ $c_{(K^+)} = 10^{-pK},\ c_{(Sulfacetamide^-)} = 10^{-pSulfacetamide}.$

*$pK, pSulfacetamide$ – отрицательный десятичный логарифм концентрации ионов K^+ и Sulfacetamide$^-$, соответственно коэффициенты регрессии округлены в соответствие с погрешностями их определения

Таблица 3.24 – Градуировочные уравнения систем ПД-сенсоров на основе гибридных мембран для определения ионов Sulfacetamide$^-$ и Na^+ в диапазоне концентраций $1.0\cdot10^{-4}$-$1.0\cdot10^{-2}$ М (pH 5.32-7.58)

№ массива	Состав мембран ПД-сенсоров	Система градуировочных уравнений ПД-сенсоров*	Решение системы градуировочных уравнений ПД-сенсоров
1	МФ-4СК+1.5 мас.% УНТ МФ-4СК+3.0 мас.% УНТ	$\begin{cases}\Delta\varphi_D = -12 - 65.7\cdot pNa - 3.9\cdot pH + 28.1\cdot pSulfacetamide,\\ \Delta\varphi_D = -91 + 2.3\cdot pNa + 3.8\cdot pH - 35.5\cdot pSulfacetamide.\end{cases}$	$\begin{bmatrix} pK \\ pSulfacetamide \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -65.7 & 28.1 \\ 2.3 & -35.5 \end{bmatrix}^{-1} \begin{bmatrix} \Delta\varphi_D + 12 + 3.9\cdot pH \\ \Delta\varphi_D + 91 - 3.8\cdot pH \end{bmatrix},$ $c_{(K^+)} = 10^{-pK},\ c_{(Sulfacetamide^-)} = 10^{-pSulfacetamide}.$
2	МФ-4СК+1.5 мас.% УНТ МФ-4СК+1.0 мас.% УНТ	$\begin{cases}\Delta\varphi_D = -12 - 65.7\cdot pNa - 3.9\cdot pH + 28.1\cdot pSulfacetamide,\\ \Delta\varphi_D = -44 - 34.1\cdot pNa - 0.9\cdot pH - 5.0\cdot pSulfacetamide.\end{cases}$	$\begin{bmatrix} pK \\ pSulfacetamide \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -65.7 & 28.1 \\ -34.1 & -5.0 \end{bmatrix}^{-1} \begin{bmatrix} \Delta\varphi_D + 12 + 3.9\cdot pH \\ \Delta\varphi_D + 44 + 0.9\cdot pH \end{bmatrix},$ $c_{(K^+)} = 10^{-pK},\ c_{(Sulfacetamide^-)} = 10^{-pSulfacetamide}.$

*pNa,$pSulfacetamide$ – отрицательный десятичный логарифм концентрации ионов Na^+ и Sulfacetamide$^-$, соответственно коэффициенты регрессии округлены в соответствие с погрешностями их определения

Таблица 3.25 – Результаты определения ионов Sulfacetamide$^-$ и K^+ с помощью пары ПД-сенсоров на основе мембран МФ-4СК, содержащих 1.0 и 1.5 мас.% УНТ (n = 5, p = 0.95)

pH	$c_{теор}$, М		$\bar{c}_{эксп}$, М		δ, %		s_r, %	
	K^+	Sulfacetamide$^-$	K^+	Sulfacetamide$^-$	K^+	Sulfacetamide$^-$	K^+	Sulfacetamide$^-$
6.33±0.11	$1.0\cdot10^{-4}$	$1.0\cdot10^{-4}$	$(1.03\pm0.02)\cdot10^{-4}$	$(0.95\pm0.04)\cdot10^{-4}$	3	5	1.1	5
6.80±0.08	$5.0\cdot10^{-4}$	$5.0\cdot10^{-4}$	$(4.35\pm0.04)\cdot10^{-4}$	$(4.8\pm0.2)\cdot10^{-4}$	13	4	1.1	5
5.62±0.06	$5.0\cdot10^{-4}$	$1.0\cdot10^{-3}$	$(4.64\pm0.04)\cdot10^{-4}$	$(1.03\pm0.05)\cdot10^{-3}$	7	3	1.1	5
7.12±0.10	$1.0\cdot10^{-3}$	$1.0\cdot10^{-3}$	$(1.04\pm0.02)\cdot10^{-3}$	$(0.99\pm0.04)\cdot10^{-3}$	4	0.06	1.8	4
7.93±0.13	$5.0\cdot10^{-3}$	$5.0\cdot10^{-3}$	$(5.05\pm0.08)\cdot10^{-3}$	$(4.79\pm0.12)\cdot10^{-3}$	1.0	4	1.7	3
5.60±0.07	$5.0\cdot10^{-3}$	$1.0\cdot10^{-2}$	$(5.04\pm0.11)\cdot10^{-3}$	$(1.00\pm0.06)\cdot10^{-3}$	0.9	0.17	2	7

Таблица 3.26 – Результаты определения ионов Sulfacetamide$^-$ и K^+ с помощью пары ПД-сенсоров на основе мембран МФ-4СК, содержащих 1.0 и 3.0 мас.% УНТ (n = 5, p = 0.95)

pH	$c_{теор}$, М		$\bar{c}_{эксп}$, М		δ, %		s_r, %	
	K^+	Sulfacetamide$^-$	K^+	Sulfacetamide$^-$	K^+	Sulfacetamide$^-$	K^+	Sulfacetamide$^-$
6.33±0.11	$1.0\cdot10^{-4}$	$1.0\cdot10^{-4}$	$(1.01\pm0.04)\cdot10^{-4}$	$(0.95\pm0.07)\cdot10^{-4}$	1.0	5	5	8
6.80±0.08	$5.0\cdot10^{-4}$	$5.0\cdot10^{-4}$	$(4.38\pm0.04)\cdot10^{-4}$	$(4.6\pm0.3)\cdot10^{-4}$	12	8	1.1	6
5.62±0.06	$5.0\cdot10^{-4}$	$1.0\cdot10^{-3}$	$(4.66\pm0.05)\cdot10^{-4}$	$(1.02\pm0.05)\cdot10^{-3}$	7	1.6	1.2	5
7.12±0.10	$1.0\cdot10^{-3}$	$1.0\cdot10^{-3}$	$(1.02\pm0.04)\cdot10^{-3}$	$(1.03\pm0.07)\cdot10^{-3}$	2	3	4	8
7.93±0.13	$5.0\cdot10^{-3}$	$5.0\cdot10^{-3}$	$(5.11\pm0.05)\cdot10^{-3}$	$(4.88\pm0.12)\cdot10^{-3}$	2	2	1.2	3
5.60±0.07	$5.0\cdot10^{-3}$	$1.0\cdot10^{-2}$	$(4.99\pm0.12)\cdot10^{-3}$	$(0.98\pm0.08)\cdot10^{-3}$	0.13	2	3	10

Таблица 3.27 – Результаты определения ионов Sulfacetamide$^-$ и Na^+ с помощью пары ПД-сенсоров на основе мембран МФ-4СК, содержащих 1.0 и 1.5 мас.% УНТ (n = 5, p = 0.95)

pH	$c_{теор}$, М		$\bar{c}_{эксп}$, М		δ, %		s_r, %	
	Na^+	Sulfacetamide$^-$	Na^+	Sulfacetamide$^-$	Na^+	Sulfacetamide$^-$	Na^+	Sulfacetamide$^-$
6.14±0.11	$1.0\cdot10^{-4}$	$1.0\cdot10^{-4}$	$(1.02\pm0.07)\cdot10^{-4}$	$(1.01\pm0.04)\cdot10^{-4}$	2	0.8	8	5
6.22±0.18	$5.0\cdot10^{-4}$	$5.0\cdot10^{-4}$	$(4.89\pm0.04)\cdot10^{-4}$	$(4.73\pm0.13)\cdot10^{-4}$	2	5	0.9	3
5.36±0.10	$5.0\cdot10^{-4}$	$1.0\cdot10^{-3}$	$(4.9\pm0.4)\cdot10^{-4}$	$(0.99\pm0.11)\cdot10^{-3}$	3	1.2	8	12
6.82±0.04	$1.0\cdot10^{-3}$	$1.0\cdot10^{-3}$	$(0.87\pm0.02)\cdot10^{-3}$	$(0.95\pm0.06)\cdot10^{-3}$	13	5	1.8	7
7.58±0.17	$5.0\cdot10^{-3}$	$5.0\cdot10^{-3}$	$(5.0\pm0.4)\cdot10^{-3}$	$(5.0\pm0.3)\cdot10^{-3}$	0.9	0.5	10	6
5.32±0.10	$5.0\cdot10^{-3}$	$1.0\cdot10^{-2}$	$(4.9\pm0.2)\cdot10^{-3}$	$(1.04\pm0.11)\cdot10^{-3}$	3	4	5	12

Таблица 3.28 – Результаты определения ионов Sulfacetamide$^-$ и Na^+ с помощью пары ПД-сенсоров на основе мембран МФ-4СК, содержащих 1.5 и 3.0 мас.% УНТ (n = 5, p = 0.95)

pH	$c_{теор}$, М		$\bar{c}_{эксп}$, М		δ, %		s_r, %	
	Na^+	Sulfacetamide$^-$	Na^+	Sulfacetamide$^-$	Na^+	Sulfacetamide$^-$	Na^+	Sulfacetamide$^-$
6.14±0.11	$1.0\cdot10^{-4}$	$1.0\cdot10^{-4}$	$(0.95\pm0.11)\cdot10^{-4}$	$(0.93\pm0.02)\cdot10^{-4}$	5	7	13	0.9
6.22±0.18	$5.0\cdot10^{-4}$	$5.0\cdot10^{-4}$	$(4.8\pm0.3)\cdot10^{-4}$	$(4.70\pm0.02)\cdot10^{-4}$	4	6	8	0.5
5.36±0.10	$5.0\cdot10^{-4}$	$1.0\cdot10^{-3}$	$(4.8\pm0.3)\cdot10^{-4}$	$(0.93\pm0.11)\cdot10^{-3}$	3	7	6	14
6.82±0.04	$1.0\cdot10^{-3}$	$1.0\cdot10^{-3}$	$(0.89\pm0.11)\cdot10^{-3}$	$(0.87\pm0.02)\cdot10^{-3}$	11	13	13	0.8
7.58±0.17	$5.0\cdot10^{-3}$	$5.0\cdot10^{-3}$	$(4.8\pm0.5)\cdot10^{-3}$	$(5.76\pm0.04)\cdot10^{-3}$	4	9	12	14
5.32±0.10	$5.0\cdot10^{-3}$	$1.0\cdot10^{-2}$	$(4.76\pm0.19)\cdot10^{-3}$	$(1.01\pm0.11)\cdot10^{-3}$	5	1.1	5	13

Определение ионов сульфацетамида и натрия в фармацевтическом препарате

Для определения ионов $Sulfacetamide^-$ и Na^+ в фармацевтическом препарате «Сульфацил натрия (Альбуцид)» (капли глазные) использовали мультисенсорную систему, включающую ПД-сенсоры на основе мембран МФ-4СК, содержащих 1.5 мас.% и 1.0 мас.% УНТ, и стеклянный электрод для контроля pH (табл. 3.24, массив 2).

В состав препарата входит 200.00 мг/мл сульфацетамида натрия моногидрат (действующее вещество), 1.5 мг/мл натрия тиосульфата пентагидрат, хлороводородная кислота (до pH 7.5-8.5) и очищенная вода. Это соответствует концентрации ионов $Sulfacetamide^-$ и Na^+ 0.78666 и 0.79270 М, соответственно. Растворы для анализа готовили разбавлением препарата в 100, 200, 500 и 1000 раз бидистиллированной водой.

Значения отклика ПД-сенсоров, величины pH и рассчитанные с помощью системы градуировочных уравнений (табл. 3.24, массив 2) значения концентраций ионов $Sulfacetamide^-$ и Na^+ в растворах препарата представлены в таблице 3.29. В таблице 3.30 представлены результаты расчета концентрации (мг/мл) действующего вещества в препарате на основании найденных концентраций ионов $Sulfacetamide^-$. Относительная погрешность определения сульфацетамида натрия моногидрата в препарате составила 5%.

Таблица 3.29 – Результаты определения ионов Sulfacetamide$^-$ и Na^+в каплях глазных «Сульфацил натрия (Альбуцид)» (n=5, p=0.95) с помощью мультисенсорной системы на основе мембран МФ-4СК, содержащих 1.5 мас.% УНТ (ПД-сенсор 1) и 1.0 мас.% УНТ (ПД-сенсор 2)

$c_{препарат}$, М		pH	$-\Delta\varphi_D$, мВ		$c_{эксп}$, М		δ, %		s_r, %	
Na^+	Sulfacetamide$^-$		ПД-сенсор 1	ПД-сенсор 2	Na^+	Sulfacetamide$^-$	Na^+	Sulfacetamide$^-$	Na^+	Sulfacetamide$^-$
$7.9270\cdot10^{-4}$	$7.8666\cdot10^{-4}$	6.91±0.09	161±2	172±2	$(6.9\pm0.2)\cdot10^{-4}$	$(8.4\pm0.9)\cdot10^{-4}$	13	7	3	12
$1.5854\cdot10^{-3}$	$1.5733\cdot10^{-3}$	7.23±0.04	149.3±1.5	157.1±1.3	$(1.59\pm0.07)\cdot10^{-3}$	$(1.68\pm0.13)\cdot10^{-3}$	0.3	7	5	9
$3.9635\cdot10^{-3}$	$3.9333\cdot10^{-3}$	7.38±0.05	131.9±1.6	140±3	$(3.71\pm0.14)\cdot10^{-3}$	$(3.8\pm0.3)\cdot10^{-3}$	6	2	4	9
$7.9270\cdot10^{-3}$	$7.8666\cdot10^{-3}$	7.60±0.02	113.4±0.9	123±3	$(9.61\pm0.09)\cdot10^{-3}$	$(8.5\pm0.5)\cdot10^{-3}$	21	8	1.1	7

Таблица 3.30 – Расчет концентрации сульфацетамида натрия моногидрата в каплях глазных «Сульфацил натрия (Альбуцид)»

$c_{эксп}$, М (в растворах препарата)	$c_{эксп}$, мг/мл (в препарате)	$c_{эксп.\ средн.}$, мг/мл (в препарате)	δ, %
Sulfacetamide$^-$	Сульфацетамида натрия моногидрат		
$(8.4\pm0.9)\cdot10^{-4}$	214±20	209.9	5
$(1.68\pm0.13)\cdot10^{-3}$	214±17		
$(3.8\pm0.3)\cdot10^{-3}$	196±15		
$(8.5\pm0.5)\cdot10^{-3}$	217±13		

3.4. Мультисенсорные системы на основе термообработанных перфтормембран и допантов с протоноакцепторными свойствами для совместного определения аспарагинат-, глутамат-ионов и катионов калия

Одной из важных задач мультисенсорного анализа является совместное определение родственных аналитов. Совместное определение дикарбоновых аминокислот является актуальным, поскольку они присутствуют в сырье и технологических растворах при производстве сельскохозяйственных кормовых добавок и получении (в том числе мембранными методами) «пищевых» аминокислот.

Учитывая результаты исследования характеристик ПД-сенсоров в растворах и фармацевтических препаратах, содержащих или аспарагинат- или глутамат-ионы (раздел 3.2), для совместного их определения также были выбраны мембраны МФ-4СК$_{(отливка)}$ с наночастицами SiO_2, поверхностно модифицированного группами 3-аминопропил (R1) и 3-(2-имидазолин-1-ил)-пропил (R2). Кроме того, были рассмотрены мембраны МФ-4СК$_{(экструзия)}$, Nafion$_{(экструзия)}$ и Nafion$_{(экструзия)}$ + SiO_2(R), термообработанные при относительной влажности RH 60% (t=95°C) и в контакте с водой ($t_{го}$=120°C), а также механически деформированные до 80% в сухом состоянии с последующей обработкой при 80°C. Термообработка перфтормембран при различной относительной влажности приводит к изменению их гидратации, а также конформационным превращениям полимерных цепей, влияющим на распределение сульфогрупп между объемом и поверхностью и размер пор. Такие изменения затруднены при комнатной температуре, т.е. являются необратимыми («эффект памяти мембран» [68, 109, 110]). Предполагали, что варьирование путем модификации и обработки размеров внутрипорового пространства, а также типа и количества доступных для аналитов сорбционных центров должно оказывать существенное влияние на концентрацию и тип конформации аспарагинат- и глутамат-ионов в мембране.

Следует отметить, что ранее была выявлена взаимосвязь между чувствительностью ПД-сенсоров к противо- и коионам и диффузионной проницаемостью мембран (разделы 3.1-3.3). Однако образцы, подвергшиеся деформации обладают асимметрией ионного переноса [110]. Поэтому для выявления общих закономерностей влияния модификации и обработки мембран на чувствительность ПД-сенсоров к ионам в растворах Asp + Glu + KOH исследовали ее зависимости от влагосодержания образцов, косвенно характеризующего размеры пространства и объем «электронейтрального» раствора внутри пор.

Чувствительность и стабильность отклика ПД-сенсоров в растворах, содержащих две дикарбоновые аминокислоты и гидроксид калия

ПД-сенсоры на основе исходных, термообработанных в контакте с водой и при пониженной относительной влажности, а также деформированных мембран МФ-4СК$_{(экструзия)}$ и Nafion$_{(экструзия)}$ характеризуются низкими значениями времени установления (< 1 мин), дрейфа (≤ 9 мВ/ч) и дисперсии (8-54 мВ^2) отклика. Термическая обработка при различной относительной влажности гибридных мембран Nafion$_{(экструзия)}$ + SiO_2(R) приводит к увеличению дрейфа (5-29 мВ/ч) и дисперсии (11-88 мВ^2) отклика, а время установления отклика не изменяется (табл. 3.31).

Таблица 3.31 – Время, дрейф и дисперсия отклика ПД-сенсоров на основе исходных, модифицированных и термообработанных мембран в растворе, содержащем $c_{(K^+)} = c_{(Asp^-,Asp^\pm)} = c_{(Glu^-,Glu^\pm)} = 1.0 \cdot 10^{-3}$ М (pH 3.88±6.80)

Состав мембраны	Время, мин	Дрейф, мВ/ч	s^2, мВ^2
Nafion	< 1	незначим	20
Nafion, $t_{ГО}$=120ºС	< 1	4	24
Nafion , RH=60%, t=95ºС	< 1	незначим	12

продолжение таблицы 3.31

Nafion, деформация 80%, 80ºС	< 1	4	20
МФ-4СК	< 1	9	19
МФ-4СК, $t_{ГО}$=120ºС	< 1	8	8
МФ-4СК, RH=60%, t=95ºС	< 1	9	30
МФ-4СК, деформация 80%, 80ºС	< 1	9	54
Nafion + SiO_2 (10 мол.% R1), $t_{ГО}$=120ºС	< 1	22	39
Nafion + SiO_2 (10 мол.% R2) , $t_{ГО}$=120ºС	< 1	25	19
Nafion + SiO_2 (10 мол.% R1), RH=60%, t=95ºС	< 1	5	11
Nafion + SiO_2 (10 мол.% R2), RH=60%, t=95ºС	< 1	29	88

Предварительно для исходных, термообработанных при различной относительной влажности и деформированных мембран МФ-4СК$_{(экструзия)}$, Nafion$_{(экструзия)}$ и Nafion$_{(экструзия)}$ + SiO_2(R) были получены градуировочные уравнения ПД-сенсоров в растворах Asp + KOH (pH 3.99-8.20) и Glu + KOH (pH 4.76-8.65) в диапазоне концентраций аналитов $1.0\cdot10^{-4}$-$1.0\cdot10^{-2}$ М (табл. Б.5 Приложения Б). Для этого использовали уравнения вида (2.2) в соответствие с матрицами (2.5).

Получено, что для подвергшихся обработке и деформации мембран МФ-4СК$_{(экструзия)}$, Nafion$_{(экструзия)}$ и Nafion$_{(экструзия)}$ + SiO_2(R) (рис. Б.1 и Б.2 Приложения Б), также как для мембран МФ-4СК$_{(отливка)}$ и МФ-4СК$_{(отливка)}$ + SiO_2(R) (раздел 3.2), чувствительность ПД-сенсоров к ионам Asp^-, $Asp^{\pm}$ превышает таковую к ионам K^+. Для большинства образцов чувствительность ПД-сенсоров к ионам Asp^-, $Asp^{\pm}$ и K^+ изменяется симбатно. При увеличении влагосодержания мембран МФ-4СК$_{(экструзия)}$ и Nafion$_{(экструзия)}$ чувствительность ПД-сенсоров к ионам Asp^-, $Asp^{\pm}$ сначала несколько снижается, а затем возрастает, достигая наибольших значений для образцов,

обработанных в гидротермальных условиях (рис. Б.1 Приложения Б). Это может быть связано с тем, что обработка перфтормембран в среде с давлением паров воды выше, чем осмотическое давление внутри них, способствует дополнительной сорбции воды и растяжению гидрофильных пор и каналов, что приводит к увеличению количества необменно сорбированных ионов Asp^-, $Asp^\pm$ в порах и доступных для взаимодействия групп мембраны. При этом термообработка немодифицированных мембран обеспечивает большую чувствительность ПД-сенсоров к ионам Asp^-, $Asp^\pm$, чем термообработка гибридных мембран $Nafion_{(экструзия)}$ + SiO_2(R) (рис. Б.2 Приложения Б). Влагосодержание немодифицированных образцов (4.6 и 9.9 мас.% при RH=60%, t=95ºC и $t_{ГО}$=120ºC, соответственно) выше, чем гибридных образцов, обработанных при тех же условиях (3.1-3.6 мас.%). Видимо, несмотря на появление дополнительных реакционных центров, малый объем внутрипорового пространства ограничивает доступ к ним ионов Asp^-, $Asp^\pm$, имеющих только один тип конформации, что подробнее обсуждалось в разделе 3.2.

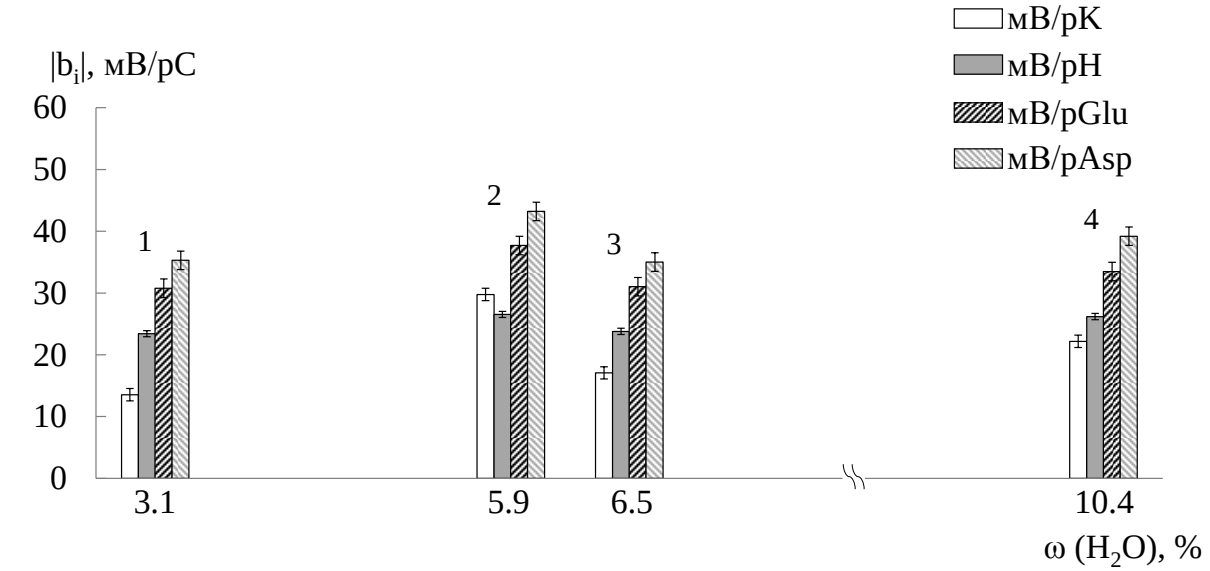
Чувствительность ПД-сенсоров к ионам Glu^-, $Glu^\pm$ и K^+ в результате обработки и модификации изменяется антибатно, а ее зависимость от влагосодержания носит экстремальный характер (рис. Б.3 и Б.4 Приложения Б). При использовании мембран МФ-4СК$_{(экструзия)}$ наибольшая чувствительность ПД-сенсоров к ионам Glu^-, $Glu^\pm$ и наименьшая к ионам K^+ достигается при более низком влагосодержании (5.9 мас.%, рис. Б.3 а Приложения Б), чем при использовании мембран $Nafion_{(экструзия)}$ (9.9 мас.%, рис. Б.3 б Приложения Б). Это может быть связано с меньшей длиной полимерных цепей мембран Nafion, обусловливающей более упорядоченную структуру, меньший размер пор и меньшую степень свободы конформационных превращений полимерных цепей при варьировании условий обработки. Присутствие в мембране $Nafion_{(экструзия)}$ наночастиц SiO_2(R1) обеспечивает увеличение чувствительности ПД-сенсоров к ионам Glu^-, $Glu^\pm$ до величин в 1.6-2 раза больших, чем чувствительность к

ионам K^+ (рис. Б.4 Приложения Б). Тогда как при тех же условиях обработки мембран $Nafion_{(экструзия)}$, содержащих наночастицы SiO_2(R2), чувствительность ПД-сенсоров к ионам Glu^-, $Glu^{\pm}$, напротив, снижается (рис. Б.4 Приложения Б). Это обусловлено тем, что более объемные азот-содержащие группы R2 менее доступны для взаимодействия с ионами Glu^-, $Glu^{\pm}$ и создают дополнительные стерические препятствия для их сорбции, облегчая доступ ионов K^+ к сульфогруппам мембраны.

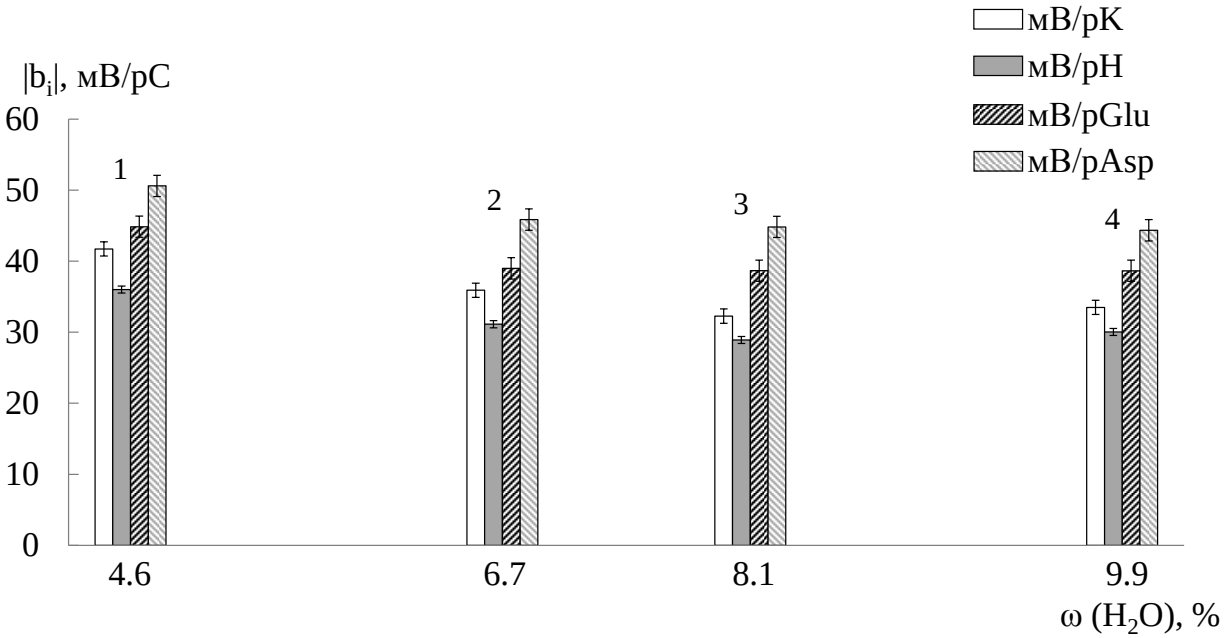
Для градуировки ПД-сенсоров в растворах, содержащих анионы и цвиттер-ионы обоих дикарбоновых аминокислот, катионы K^+ и продукты диссоциации воды (pH 3.88-6.80), использовали уравнения вида (2.2) в соответствие с матрицами (2.6). Градуировочные уравнения ПД-сенсоров в растворах Asp + Glu + KOH (pH 3.88-6.80) в диапазоне концентраций аналитов $1.0 \cdot 10^{-4}$-$1.0 \cdot 10^{-2}$ М представлены в таблице Б.6 Приложения Б для исходных мембран $МФ\text{-}4СК_{(отливка)}$, $МФ\text{-}4СК_{(экструзия)}$, $Nafion_{(экструзия)}$, а также для модифицированных, термообработанных и деформированных образцов. Зависимости значений коэффициентов чувствительности ПД-сенсоров от влагосодержания и состава мембран представлены на рисунках 3.7-3.9.

Для всех исследуемых образцов чувствительность ПД-сенсоров в растворах Asp + Glu + KOH к ионам Asp^-, $Asp^{\pm}$ выше, чем к ионам Glu^-, $Glu^{\pm}$, а чувствительность к ионам аминокислот соизмерима или выше таковой к ионам K^+ (рис. 3.7-3.9). Это согласуется с описанными ранее данными для растворов, содержащих или одну или другую аминокислоту.

Чувствительность ПД-сенсоров на основе мембран $МФ\text{-}4СК_{(экструзия)}$ и $Nafion_{(экструзия)}$ ко всем ионам, присутствующим в растворах Asp + Glu + KOH, изменяется немонотонно и в большинстве случаев не сильно зависит от условий обработки и деформации (рис. 3.7).



а



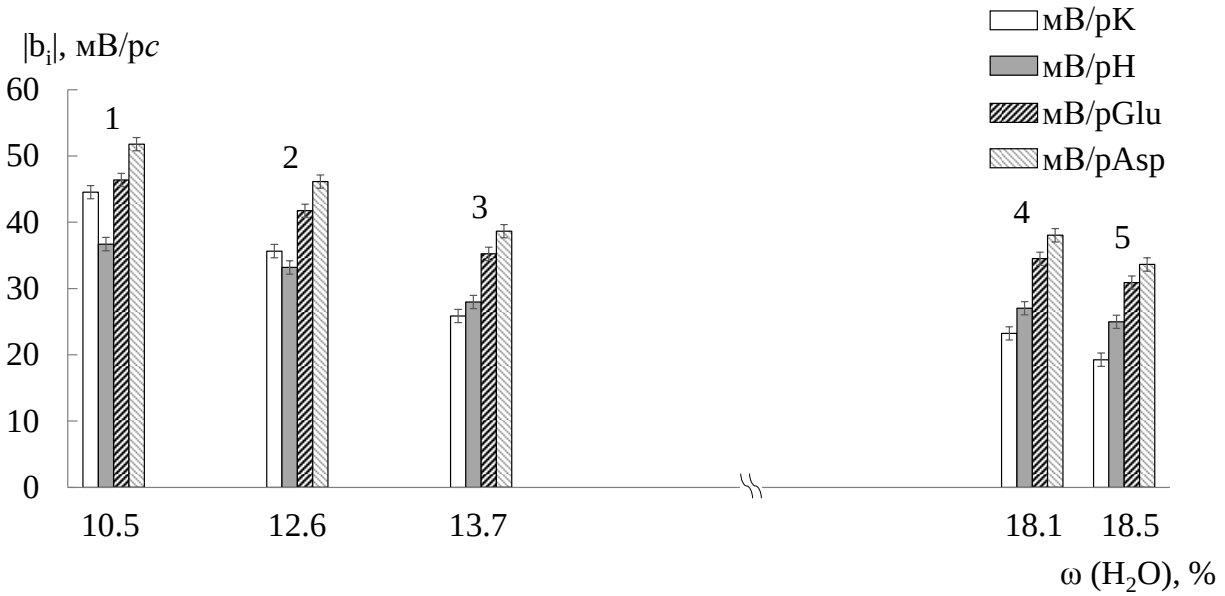
б

1 – RH=60%, t=95°C; 2 – мех. деформ. 80%, t=80°C;
***3 –исходный образец**; 4 – $t_{ГО}$=120°C*

Рисунок 3.7 – Зависимость коэффициентов чувствительности ПД-сенсоров к ионам в растворах Asp + Glu + KOH от влагосодержания мембран МФ-4СК$_{(экструзия)}$ (а) и Nafion$_{(экструзия)}$ (б)

Мдификация мембран астицами SiO_2(R), в том числе с последующей термообработкой в контакте с водой и при пониженной относительной влажности приводит к существенному изменению чувствительности ПД-сенсоров к ионам Asp^-, $Asp^{\pm}$, Glu^-, $Glu^{\pm}$, K^+ (рис. 3.8, 3.9).

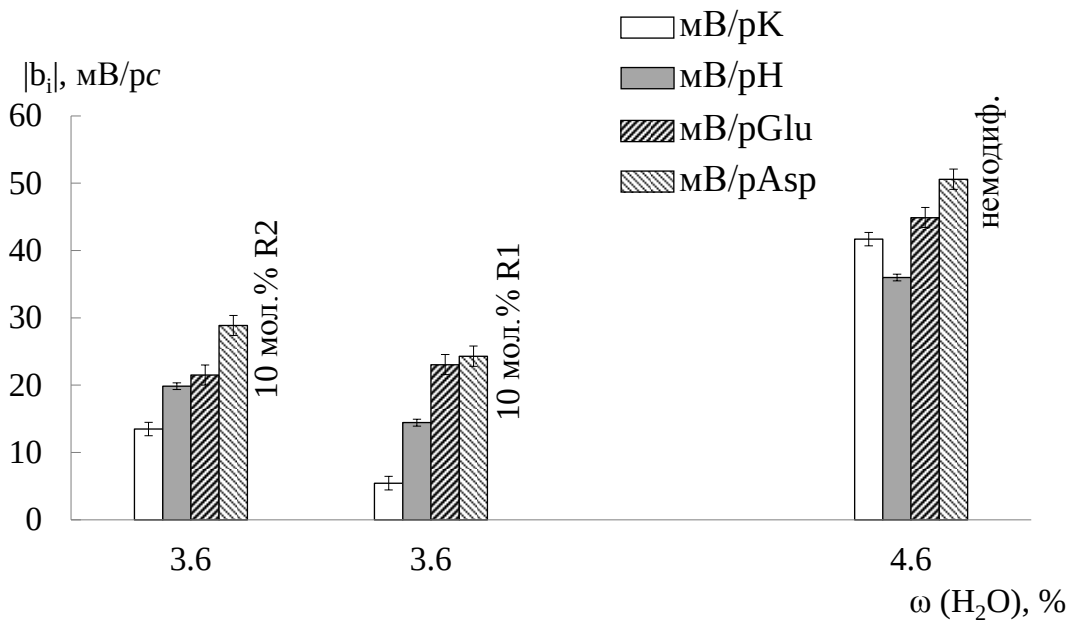
Чувствительность ПД-сенсоров к ионам Asp^-, $Asp^{\pm}$, Glu^-, $Glu^{\pm}$, K^+ при использовании мембран МФ-4СК, модифицированных наночастицами SiO_2(R) методом отливки, возрастает при снижении влагосодержания (рис. 3.8). Однако следует учитывать, что для данных образцов одновременно с уменьшением влагосодержания возрастает проницаемость мембран для анионов (раздел 3.2). Видимо в этих условиях возможны переход аналитов в поры и взаимодействие их с сульфогруппами мембраны и азотсодержащими группами допанта.



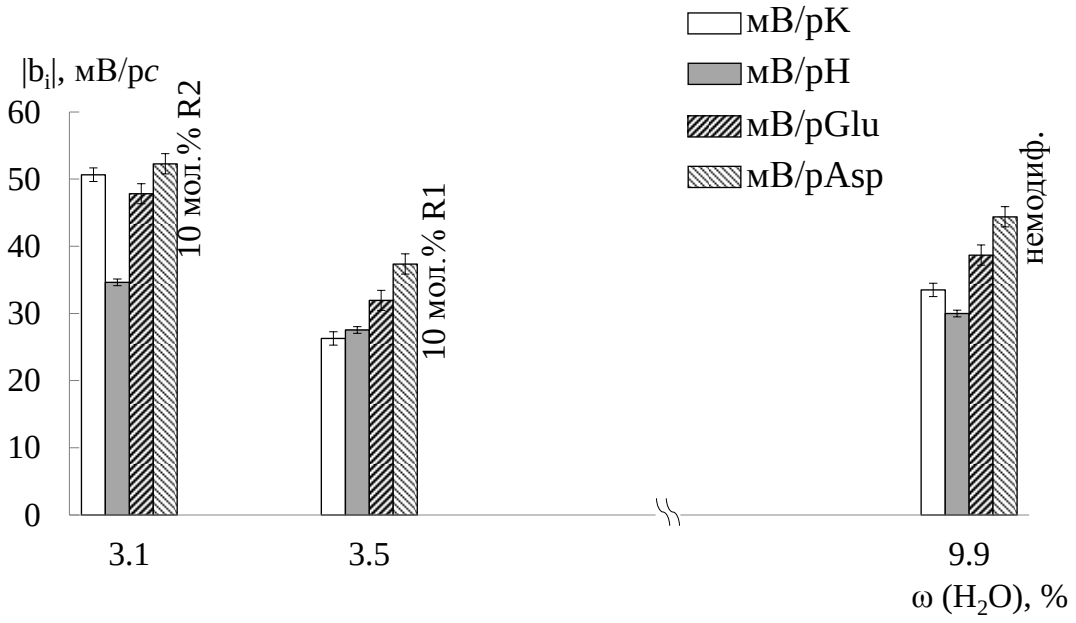
1 – 10 мол.% R2; 2 – 5 мол.% R2; 3 – 10 мол.% R1;
***4 – исходный образец**; 5 – 5 мол.% R1*

Рисунок 3.8 – Зависимость коэффициентов чувствительности ПД-сенсоров к ионам в растворах Asp + Glu + KOH от влагосодержания мембран МФ-4СК$_{(отливка)}$ + 3 мас.% SiO_2(R)

Гидротермальная обработка гибридных мембран Nafion$_{(экструзия)}$ + SiO_2(R) увеличивает чувствительность ПД-сенсоров к ионам Asp^-, $Asp^{\pm}$, Glu^-, $Glu^{\pm}$, K^+ по сравнению таковой для немодифицированной мембраны, обработанной при тех же условиях (рис. 3.9 б). Тогда как обработка мембран Nafion$_{(экструзия)}$ + SiO_2(R) при пониженной влажности ожидаемо приводит к противоположному эффекту (рис. 3.9 а).



а) мембраны обработаны при RH=60%, t=95°C



б) мембраны обработаны при $t_{ГО}$=120°C

Рисунок 3.9 – Зависимость коэффициентов чувствительности ПД-сенсоров к ионам в растворах Asp + Glu + KOH от влагосодержания мембран $Nafion_{(экструзия)}$ + SiO_2(R)

Массивы перекрестно чувствительных ПД-сенсоров для совместного определения ионов Asp^-, $Asp^{\pm}$, Glu^-, $Glu^{\pm}$, K^+ были сформированы на основе мембран, отличающихся способом получения, условиями обработки и

составом для обеспечения наименьшей корреляции между их откликами. Были выбраны следующие комплекты мембран для мультисенсорных систем: МФ-4СК + 3 мас.% SiO_2 (5 мол.% R1), МФ-4СК + 3 мас.% SiO_2 (10 мол.% R2), МФ-4СК, RH=60%, t=95ºC; МФ-4СК + 3 мас.% SiO_2 (5 мол.% R1), МФ-4СК, RH=60%, t=95ºC, Nafion, $t_{ГО}$=120ºC; МФ-4СК + 3 мас.% SiO_2 (5 мол.% R1), МФ-4СК + 3 мас.% SiO_2 (10 мол.% R2), Nafion, $t_{ГО}$=120ºC .

Совместное определение аспарагинат-, глутамат-ионов и катионов калия в растворах в диапазоне pH 4-7

Для совместного определения анионов и цвиттер-ионов двух дикарбоновых кислот и катионов K^+ в водных растворах использовали массивы, включающие три перекрестно чувствительных ПД-сенсора и стеклянный электрод для контроля pH. Системы градуировочных уравнений выбранных массивов ПД-сенсоров для определения ионов в растворах Asp + Glu + KOH (pH 3.88-6.80) в диапазоне концентраций аналитов $1.0\cdot10^{-4}$-$1.0\cdot10^{-2}$ M представлены в таблице 3.32.

Результаты определения ионов Asp^-, $Asp^{\pm}$, Glu^-, $Glu^{\pm}$, K^+ в растворах с различным соотношением концентраций компонентов представлены в таблицах 3.33-3.35. Для всех выбранных массивов ПД-сенсоров достигнуты соизмеримые ошибки определения аналитов. Относительная погрешность и относительное стандартное отклонение определения катионов K^+ варьируются от 1.9 до 26 % и от 1.8 до 30%, соотвественно. Относительная погрешность и относительное стандартное отклонение определения ионов Asp^-, $Asp^{\pm}$ лежат в диапазонах 0.4-21% и 6-28%, а Glu^-, $Glu^{\pm}$ – 2-21% и 7-28%, соотвественно.

Таблица 3.32 – Градуировочные уравнения систем ПД-сенсоров на основе модифицированных и термообработанных мембран для определения ионов Asp^-, $Asp^{\pm}$, Glu^-, $Glu^{\pm}$, K^+ в диапазоне концентраций $1.0\cdot10^{-4}$-$1.0\cdot10^{-2}$ М (pH 3.88-6.80)

№ массива	Состав мембран ПД-сенсоров	Система градуировочных уравнений ПД-сенсоров	Решение системы градуировочных уравнений ПД-сенсоров
1	МФ-4СК+3 мас.% SiO_2(5 мол.% R1) МФ-4СК+3 мас.% SiO_2(10 мол.% R2) МФ-4СК, RH=60%, t=95ºC	$\begin{cases}\Delta\varphi_D = -114.9 + 19.3\cdot pK + 24.98\cdot pH - 30.9\cdot pGlu - 33.6\cdot pAsp,\\ \Delta\varphi_D = -143.7 + 44.53\cdot pK + 36.70\cdot pH - 46.37\cdot pGlu - 51.77\cdot pAsp,\\ \Delta\varphi_D = -81 + 13.5\cdot pK + 23.4\cdot pH - 30.8\cdot pGlu - 35.3\cdot pAsp.\end{cases}$	$\begin{bmatrix} pK \\ pGlu \\ pAsp \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 19.3 & -30.9 & -33.6 \\ 44.53 & -46.37 & -51.77 \\ 13.5 & -30.8 & -35.3 \end{bmatrix}^{-1} \begin{bmatrix} \Delta\varphi_D + 114.9 - 24.98\cdot pH \\ \Delta\varphi_D + 143.7 - 36.70\cdot pH \\ \Delta\varphi_D + 81 - 23.4\cdot pH \end{bmatrix},$ $c_{(K^+)} = 10^{-pK},\ c_{(Glu^-)} = 10^{-pGlu}, c_{(Asp^-)} = 10^{-pAsp.}$
2	МФ-4СК+3 мас.% SiO_2(5 мол.% R1) МФ-4СК, RH=60%, t=95ºC Nafion, $t_{ГО}$=120ºC	$\begin{cases}\Delta\varphi_D = -114.9 + 19.3\cdot pK + 24.98\cdot pH - 30.9\cdot pGlu - 33.6\cdot pAsp,\\ \Delta\varphi_D = -81 + 13.5\cdot pK + 23.4\cdot pH - 30.8\cdot pGlu - 35.3\cdot pAsp,\\ \Delta\varphi_D = -118 + 33.5\cdot pK + 30.03\cdot pH - 38.7\cdot pGlu - 44.4\cdot pAsp.\end{cases}$	$\begin{bmatrix} pK \\ pGlu \\ pAsp \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 19.3 & -30.9 & -33.6 \\ 13.5 & -30.8 & -35.3 \\ 33.5 & -38.7 & -44.4 \end{bmatrix}^{-1} \begin{bmatrix} \Delta\varphi_D + 114.9 - 24.98\cdot pH \\ \Delta\varphi_D + 81 - 23.4\cdot pH \\ \Delta\varphi_D + 118 - 30.03\cdot pH \end{bmatrix},$ $c_{(K^+)} = 10^{-pK},\ c_{(Glu^-)} = 10^{-pGlu}, c_{(Asp^-)} = 10^{-pAsp.}$
3	МФ-4СК+3 мас.% SiO_2(5 мол.% R1) МФ-4СК+3 мас.% SiO_2(10 мол.% R2) Nafion, $t_{ГО}$=120ºC	$\begin{cases}\Delta\varphi_D = -114.9 + 19.3\cdot pK + 24.98\cdot pH - 30.9\cdot pGlu - 33.6\cdot pAsp,\\ \Delta\varphi_D = -143.7 + 44.53\cdot pK + 36.70\cdot pH - 46.37\cdot pGlu - 51.77\cdot pAsp,\\ \Delta\varphi_D = -118 + 33.5\cdot pK + 30.03\cdot pH - 38.7\cdot pGlu - 44.4\cdot pAsp.\end{cases}$	$\begin{bmatrix} pK \\ pGlu \\ pAsp \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 19.3 & -30.9 & -33.6 \\ 44.53 & -46.37 & -51.77 \\ 33.5 & -38.7 & -44.4 \end{bmatrix}^{-1} \begin{bmatrix} \Delta\varphi_D + 114.9 - 24.98\cdot pH \\ \Delta\varphi_D + 143.7 - 36.70\cdot pH \\ \Delta\varphi_D + 118 - 30.03\cdot pH \end{bmatrix},$ $c_{(K^+)} = 10^{-pK},\ c_{(Glu^-)} = 10^{-pGlu}, c_{(Asp^-)} = 10^{-pAsp.}$

Таблица 3.33 – Результаты определения ионов Asp^-, $Asp^{\pm}$, Glu^-, $Glu^{\pm}$, K^+ с помощью системы ПД-сенсоров на основе мембран МФ-4СК + 3 мас.% SiO_2(5 мол.% R1), МФ-4СК + 3 мас.% SiO_2(10 мол.% R2) и МФ-4СК (RH=60%, t=95°C) (n = 4, p=0.95)

pH	$c_{теор}$, M			$\bar{c}_{эксп}$, M			δ, %			s_r, %		
	K^+	Glu^-, $Glu^{\pm}$	Asp^-, $Asp^{\pm}$	K^+	Glu^-, $Glu^{\pm}$	Asp^-, $Asp^{\pm}$	K^+	Glu^-, $Glu^{\pm}$	Asp^-, $Asp^{\pm}$	K^+	Glu^-, $Glu^{\pm}$	Asp^-, $Asp^{\pm}$
5.45±0.12	$1.0\cdot10^{-3}$	$1.0\cdot10^{-3}$	$1.0\cdot10^{-4}$	$(0.80\pm0.02)\cdot10^{-3}$	$(0.86\pm0.07)\cdot10^{-3}$	$(0.86\pm0.07)\cdot10^{-4}$	20	14	14	1.8	7	7
4.27±0.05	$1.0\cdot10^{-3}$	$1.0\cdot10^{-3}$	$1.0\cdot10^{-3}$	$(1.1\pm0.2)\cdot10^{-3}$	$(0.79\pm0.12)\cdot10^{-3}$	$(0.83\pm0.17)\cdot10^{-3}$	8	21	17	19	14	21
6.8±0.3	$1.0\cdot10^{-2}$	$1.0\cdot10^{-2}$	$1.0\cdot10^{-4}$	$(0.98\pm0.09)\cdot10^{-2}$	$(1.02\pm0.12)\cdot10^{-2}$	$(1.01\pm0.13)\cdot10^{-4}$	1.9	2	0.9	10	11	14
5.40±0.08	$1.0\cdot10^{-2}$	$1.0\cdot10^{-2}$	$1.0\cdot10^{-3}$	$(1.10\pm0.19)\cdot10^{-2}$	$(1.10\pm0.12)\cdot10^{-2}$	$(1.1\pm0.2)\cdot10^{-3}$	10	9	6	18	11	21
6.6±0.3	$1.0\cdot10^{-2}$	$1.0\cdot10^{-4}$	$1.0\cdot10^{-2}$	$(0.85\pm0.05)\cdot10^{-2}$	$(1.1\pm0.2)\cdot10^{-4}$	$(0.8\pm0.2)\cdot10^{-2}$	15	7	21	5	19	23
4.15±0.05	$1.0\cdot10^{-2}$	$1.0\cdot10^{-2}$	$1.0\cdot10^{-2}$	$(0.9\pm0.2)\cdot10^{-2}$	$(0.85\pm0.09)\cdot10^{-2}$	$(1.00\pm0.10)\cdot10^{-2}$	10	15	0.4	20	9	9

Таблица 3.34 – Результаты определения ионов Asp^-, $Asp^{\pm}$, Glu^-, $Glu^{\pm}$, K^+ с помощью системы ПД-сенсоров на основе мембран МФ-4СК + 3 мас.% SiO_2(5 мол.% R1), МФ-4СК (RH=60%, t=95°C) и Nafion ($t_{ГО}$=120ºC) (n=4, p=0.95)

pH	$c_{теор}$, M			$\bar{c}_{эксп}$, M			δ, %			s_r, %		
	K^+	Glu^-, $Glu^{\pm}$	Asp^-, $Asp^{\pm}$	K^+	Glu^-, $Glu^{\pm}$	Asp^-, $Asp^{\pm}$	K^+	Glu^-, $Glu^{\pm}$	Asp^-, $Asp^{\pm}$	K^+	Glu^-, $Glu^{\pm}$	Asp^-, $Asp^{\pm}$
4.52±0.06	$1.0\cdot10^{-4}$	$1.0\cdot10^{-4}$	$1.0\cdot10^{-4}$	$(0.95\pm0.05)\cdot10^{-4}$	$(0.92\pm0.14)\cdot10^{-4}$	$(0.88\pm0.10)\cdot10^{-4}$	5	8	12	5	13	10
4.27±0.05	$1.0\cdot10^{-3}$	$1.0\cdot10^{-3}$	$1.0\cdot10^{-3}$	$(1.1\pm0.3)\cdot10^{-3}$	$(0.9\pm0.2)\cdot10^{-3}$	$(0.8\pm0.2)\cdot10^{-3}$	14	11	20	26	28	28
6.8±0.3	$1.0\cdot10^{-2}$	$1.0\cdot10^{-2}$	$1.0\cdot10^{-4}$	$(1.08\pm0.14)\cdot10^{-2}$	$(1.1\pm0.2)\cdot10^{-2}$	$(1.0\pm0.2)\cdot10^{-4}$	8	7	4	13	21	20
5.40±0.08	$1.0\cdot10^{-2}$	$1.0\cdot10^{-2}$	$1.0\cdot10^{-3}$	$(1.1\pm0.2)\cdot10^{-2}$	$(1.02\pm0.18)\cdot10^{-2}$	$(1.13\pm0.16)\cdot10^{-3}$	12	2	13	21	17	14
6.6±0.3	$1.0\cdot10^{-2}$	$1.0\cdot10^{-4}$	$1.0\cdot10^{-2}$	$(0.9\pm0.2)\cdot10^{-2}$	$(1.0\pm0.3)\cdot10^{-4}$	$(0.9\pm0.2)\cdot10^{-2}$	10	4	9	23	27	22
4.15±0.05	$1.0\cdot10^{-2}$	$1.0\cdot10^{-2}$	$1.0\cdot10^{-2}$	$(0.93\pm0.13)\cdot10^{-2}$	$(0.98\pm0.12)\cdot10^{-2}$	$(0.91\pm0.08)\cdot10^{-2}$	7	2	9	14	13	9

Таблица 3.35 – Результаты определения ионов Asp^-, $Asp^\pm$, Glu^-, $Glu^\pm$, K^+ с помощью системы ПД-сенсоров на основе мембран МФ-4СК + 3 мас.% SiO_2(5 мол.% R1), МФ-4СК + 3 мас.% SiO_2(10 мол.% R2), Nafion, $t_{ГО}$=120ºС (n = 4, p=0.95)

pH	$c_{теор}$, М			$\bar{c}_{эксп}$, М			δ, %			s_r, %		
	K^+	Glu^-, $Glu^\pm$	Asp^-, $Asp^\pm$	K^+	Glu^-, $Glu^\pm$	Asp^-, $Asp^\pm$	K^+	Glu^-, $Glu^\pm$	Asp^-, $Asp^\pm$	K^+	Glu^-, $Glu^\pm$	Asp^-, $Asp^\pm$
3.88±0.03	$1.0\cdot10^{-4}$	$1.0\cdot10^{-3}$	$1.0\cdot10^{-4}$	$(0.8\pm0.2)\cdot10^{-4}$	$(0.9\pm0.2)\cdot10^{-3}$	$(1.00\pm0.17)\cdot10^{-4}$	24	10	0.3	30	24	19
5.07±0.12	$1.0\cdot10^{-3}$	$1.0\cdot10^{-4}$	$1.0\cdot10^{-3}$	$(0.96\pm0.08)\cdot10^{-3}$	$(1.05\pm0.12)\cdot10^{-4}$	$(1.14\pm0.06)\cdot10^{-3}$	4	5	14	9	13	6
6.8±0.3	$1.0\cdot10^{-2}$	$1.0\cdot10^{-2}$	$1.0\cdot10^{-4}$	$(0.83\pm0.05)\cdot10^{-2}$	$(0.91\pm0.15)\cdot10^{-2}$	$(0.97\pm0.15)\cdot10^{-4}$	17	9	3	7	19	18
5.40±0.08	$1.0\cdot10^{-2}$	$1.0\cdot10^{-2}$	$1.0\cdot10^{-3}$	$(0.96\pm0.14)\cdot10^{-2}$	$(0.93\pm0.07)\cdot10^{-2}$	$(1.07\pm0.16)\cdot10^{-3}$	4	7	7	16	9	17
6.6±0.3	$1.0\cdot10^{-2}$	$1.0\cdot10^{-4}$	$1.0\cdot10^{-2}$	$(1.09\pm0.14)\cdot10^{-2}$	$(0.97\pm0.18)\cdot10^{-4}$	$(0.99\pm0.14)\cdot10^{-2}$	9	3	1.4	15	21	16
4.15±0.05	$1.0\cdot10^{-2}$	$1.0\cdot10^{-2}$	$1.0\cdot10^{-2}$	$(0.73\pm0.08)\cdot10^{-2}$	$(0.89\pm0.18)\cdot10^{-2}$	$(0.9\pm0.2)\cdot10^{-2}$	26	11	9	12	23	25

3.5 Мультисенсорные системы на основе перфтормембран и допантов с протоноакцепторными свойствами для совместного определения катионов прокаина и лидокаина

Присутствие прокаина и лидокаина в составе смесей для проведения комбинированной анестезии, а также необходимость анализа медицинских стоков при их утилизации (и их химических аналогов – наркотических веществ промедола, морфина и др.) обусловливают актуальность их совместного определения.

Для анестезии прокаин и лидокаин используются в виде гидрохлоридов, pH препаратов составляет 4-6. Поэтому проблемой при их определении с помощью ПД-сенсоров является мешающее влияние ионов H_3O^+ [254, 255]. Ранее было показано, что увеличение чувствительности ПД-сенсоров к катионам прокаина и лидокаина по сравнению с таковой к ионам H_3O^+ в растворах ProcaineHCI и LidocaineHCI достигается при введении в мембраны $Nafion_{(экструзия)}$ и $МФ\text{-}4СК_{(экструзия)}$ наночастиц ZrO, проявляющего при pH<7 протоноакцепторные свойства [254, 255]. Это обусловлено вытеснением части «электронейтрального» раствора из мембраны вследствие присутствия частиц в центре пор и электростатического притяжения протипоположно заряженных ДЭС у поверхности допанта и стенок пор. Однако снижение объема внутри пор приводит к снижению чувствительности ПД-сенсоров к катионам прокаина и лидокаина в растворах ProcaineHCI+LidocaineHCI [255]. При чем этот эффект более выражен по отношению к ионам гидрофобного лидокаина [255].

Поэтому для совместного определения катионов прокаина и лидокаина были исследованы мембраны $МФ\text{-}4СК_{(отливка)}$, модифицированные наночастицами SiO_2 с группами 3-аминопропил (R1) и 3-(2-имидазолин-1-ил)-пропил (R2). Их выбор был обусловлен сочетанием пониженного влагосодержания при повышенной диффузионной проницаемости образцов (разделы 3.2, 3.4). Таким образом, предполагали повысить концентрацию объемных катионов местных анестетиков, в том числе гидрофобных,

поступающих в мембрану по ионо-обменному механизму. При этом электростатическое взаимодействие и образование водородных связей аминогрупп прокаина и лидокаина с сульфогруппами мембраны должно исключать часть ионов H_3O^+ из ионного обмена.

Кроме того, для сравнения были исследованы мембраны Nafion и МФ-4СК, полученные экструзией из расплава и отливкой из раствора полимера. Как отмечалось ранее, мембраны Nafion имеют более упорядоченную структуру и меньший размер пор, чем МФ-4СК. То же можно сказать об экструзионных материалах по сравнению с литыми [74]. Таким образом, предполагали оценить влияние объема внутрипорового пространства мембран на концентрацию в них катионов прокаина и лидокаина, отличающихся размером и гидрофильностью.

Чувствительность и стабильность отклика ПД-сенсоров в растворах, содержащих катионы прокаина и лидокаина

ПД-сенсоры на основе мембран МФ-4СК$_{(отливка)}$ и МФ-4СК$_{(отливка)}$+SiO_2(R) характеризуются низкими значениями времени установления (< 1 мин), дрейфа (≤ 5 мВ/ч) и дисперсии (10-21 мВ^2) отклика в растворах ProcaineHCI+LidocaineHCI (табл. 3.36). Размер (при переходе от R1 к R2) и концентрация групп допанта влияет на стабильность отклика в (табл. 3.36). Наименьшие значения дрейфа и дисперсии отклика при использовании образца МФ-4СК + 3 мас.% SiO_2 (10 мол.% R1) могут быть связаны с увеличением концентрации групп допанта, доступных для взаимодействия с сульфогруппами мембраны, что снижает эластичность стенок пор.

Таблица 3.36 – Время, дрейф и дисперсия отклика ПД-сенсоров в растворе, содержащем $c_{(Procaine^+)} = c_{(Lidocaine^+)} = 1.0 \cdot 10^{-3}$ М (pH 5.38±0.04)

Состав мембраны	Время, мин	Дрейф, мВ/ч	s^2, мВ^2
МФ-4СК	< 1	2	12

продолжение таблицы 3.36

МФ-4СК + 3 мас.% SiO_2 (5 мол.% R1)	< 1	3	19
МФ-4СК + 3 мас.% SiO_2 (10 мол.% R1)	< 1	2	10
МФ-4СК + 3 мас.% SiO_2 (5 мол.% R2)	< 1	5	17
МФ-4СК + 3 мас.% SiO_2 (10 мол.% R2)	< 1	5	21

Для градуировки ПД-сенсоров в растворах ProcaineHCI (pH 4.39-5.92), LidocaineHCI (pH 4.74-5.76) и ProcaineHCI+LidocaineHCI (pH 4.06-6.09) в диапазоне концентраций аналитов $1.0\cdot10^{-4}$-$1.0\cdot10^{-2}$ М использовали уравнения вида (2.1) в соответствие с матрицами (2.3) и (2.4). Градуировочные уравнения ПД-сенсоров на основе мембран $Nafion_{(экструзия)}$, $МФ\text{-}4СК_{(экструзия)}$, $МФ\text{-}4СК_{(отливка)}$ и $МФ\text{-}4СК_{(отливка)}$+$SiO_2$(R) представлены в таблице Б.7 Приложения Б. Сравнение коэффициентов чувствительности ПД-сенсоров к катионам $Procaine^+$, $Lidocaine^+$ и H_3O^+ для образцов, полученных разным способом и модифицированных, представлено на рисунках 3.10, 3.11.

Чувствительнсть ПД-сенсоров к катионам $Procaine^+$ и $Lidocaine^+$ возрастает для ряда мембран $Nafion_{(экструзия)}$ < $МФ\text{-}4СК_{(экструзия)}$ < $МФ\text{-}4СК_{(отливка)}$ (рис. 3.10). При этом чувствительность ПД-сенсоров к ионам $Lidocaine^+$ возрастает сильнее, достигая более высоких значений, чем к ионам $Procaine^+$ при использовании обоих мембран МФ-4СК в растворах ProcaineHCI, LidocaineHCI (рис. 3.10 а) и мембраны $МФ\text{-}4СК_{(отливка)}$ в растворах ProcaineHCI+LidocaineHCI (рис. 3.10 б). Тогда как при использовании мембран $Nafion_{(экструзия)}$ (в растворах, содержащих один тип аналита, рис. 3.10 а) или обоих экструзионных мембран (в растворах, содержащих оба аналита, рис. 3.10 б) чувствительность к ионам $Lidocaine^+$ ниже, чем к ионам $Procaine^+$. Видимо, сорбция ионов $Lidocaine^+$, имеющих гидрофобный радикал, мембранами $Nafion_{(экструзия)}$ приводит к гидрофобизации мембраны и дополнительному уменьшению объема внутри пор. Увеличение же размера пор и неоднородности мембран МФ-4СК,

особенно полученных отливкой, облечает переход в нее объемных катионов и их концентрация в порах определяется размером, который у ионов $Lidocaine^+$ меньше.

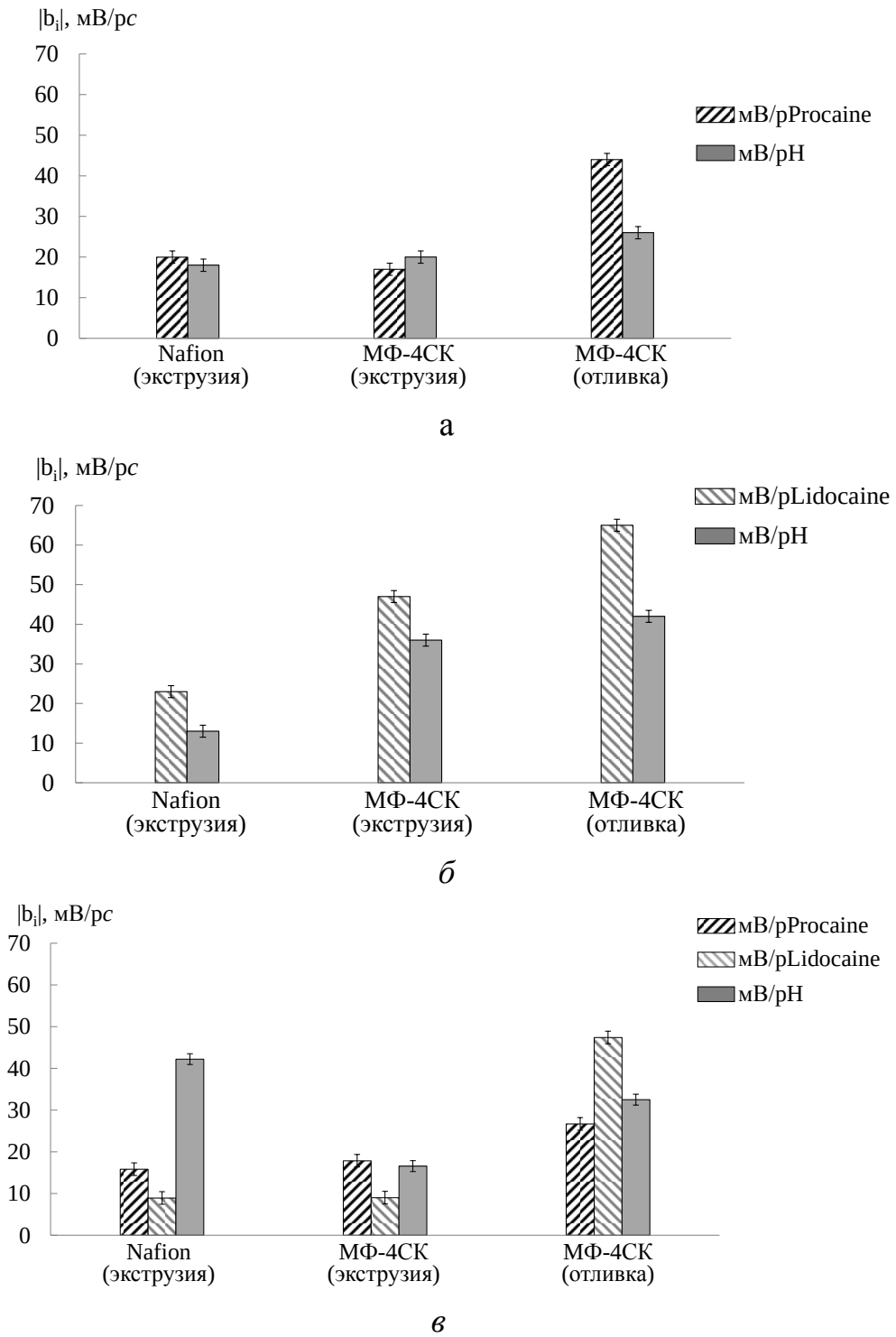


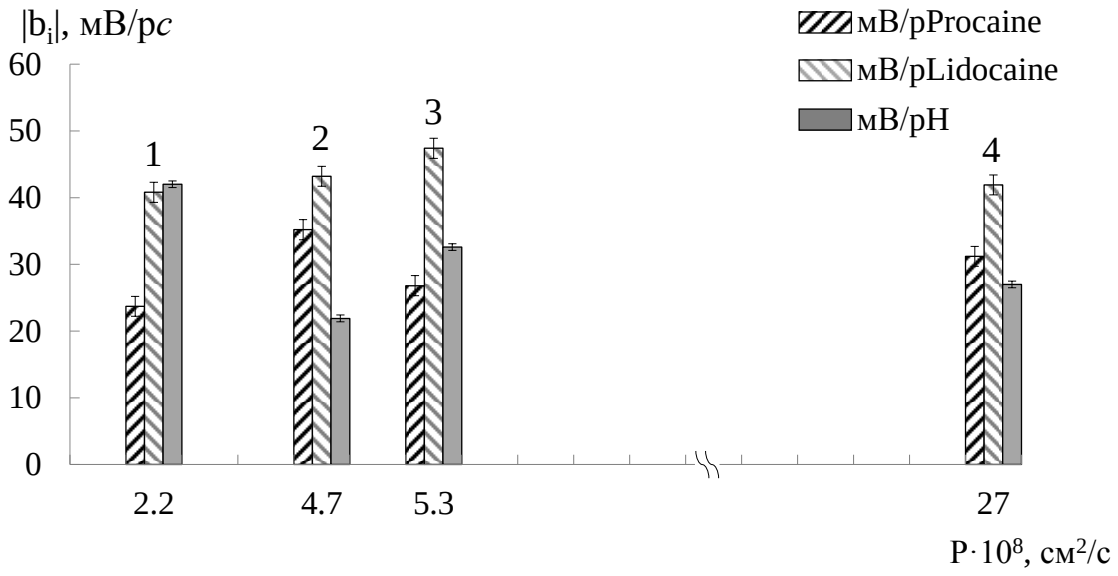
Рисунок 3.10 – Коэффициенты чувствительности ПД-сенсоров на основе мембран $Nafion_{(экструзия)}$, $МФ\text{-}4СК_{(экструзия)}$ и $МФ\text{-}4СК_{(отливка)}$ к катионам в растворах ProcaineHCl (а), LidocaineHCl (б) и ProcaineHCl+LidocaineHCl (в)

Полученные результаты согласуются с результатами исследования сорбции катионов $Procaine^+$ и $Lidocaine^+$ из растворов ProcaineHCI и LidocaineHCI мембранами МФ-4СК$_{(отливка)}$ и МФ-4СК$_{(экструзия)}$ в H^+-форме (кинетические кривые сорбции представлены на рисунках В.1, В.2 Приложения В). Втечение первых 14 ч для МФ-4СК$_{(экструзия)}$ и 2 ч для МФ-4СК$_{(отливка)}$ количество сорбированных ионов $Procaine^+$ больше, чем ионов $Lidocaine^+$. При достижении равновесия концентрация ионов $Lidocaine^+$ в мембране МФ-4СК$_{(экструзия)}$ соизмерима с концентрацией ионов $Procaine^+$, а в мембране МФ-4СК$_{(отливка)}$ существенно ее превышает. При этом концентрация обоих аналитов меньше величины ИОЕ мембран (0.9-1.0 ммоль/г [74]), что подтверждает стерические ограничения их сорбции. Сравнение ИК-спектров образцов в H^+-форме и образцов, приведенных в равновесие с растворами ProcaineHCl и LidocaineHCl, демонстрирует снижение интенсивности полос поглощения в областях 1220-1120 и 1050-1000 см$^{-1}$ (рис. В.3 Приложения В), обусловленное образованием водородных связей между сульфогруппами мембраны и аминогруппами аналитов.

Следует отметить, что при использовании мембран МФ-4СК$_{(отливка)}$ пределы обнаружения ионов $Procaine^+$ и $Lidocaine^+$ возрастают на порядок по сравнению с таковыми для мембран Nafion$_{(экструзия)}$ ($c_{min}(Procaine^+)=2.3\cdot10^{-6}$ М, $c_{min}(Lidocaine^+)=1.1\cdot10^{-7}$ М) из-за существенного увеличения чувствительности к мешающим ионам H_3O^+. Поэтому модификация мембран была направлена на снижение чувствительности ПД-сенсоров к ним.

Чувствительность ПД-сенсоров на основе мембран МФ-4СК$_{(отливка)}$ + 3 мас.% SiO_2(R) к ионам $Procaine^+$ и $Lidocaine^+$ является высокой (рис. 3.11) и имеет зависимость с максимумом от диффузионной проницаемости образцов. Наибольшая чувствительность ПД-сенсоров к ионам $Procaine^+$ и при этом наменьшая к мешающим ионам H_3O^+ получена для образца МФ-4СК$_{(отливка)}$ + 3 мас.% SiO_2 (5 мол.% R1). Наибольшая чувствительность ПД-сенсоров к ионам $Lidocaine^+$ достигается при более высокой диффузионной проницаемости (исходный образец) и превышает

чувствительность к ионам Procaine$^+$ для всех образцов. Наименьшие значения чувствительности ПД-сенсоров к аналитам и наибольшие к ионам H_3O^+ наблюдались при наибольшем размере группы на поверхности оксида, затрудняющем сорбцию объемных катионов.



1 – 5 мол.% R2; 2 – 5 мол.% R1; ***3 – исходный образец****; 4 – 10 мол.%R1*

Рисунок 3.11 – Зависимость коэффициентов чувствительности ПД-сенсоров к ионам Procaine$^+$, Lidocaine$^+$ и H_3O^+ в растворах от диффузионной проницаемости мембран МФ-4СК$_{(отливка)}$ + 3 мас.% SiO_2 (R)

Поскольку для образцов мембран МФ-4СК$_{(отливка)}$ и МФ-4СК$_{(отливка)}$ + 3 мас.% SiO_2(R) наблюдалось сходное распределение чувствительности к ионам Procaine$^+$, Lidocaine$^+$ и H_3O^+, для формирования мультисенсорной системы был дополнительно выбран образец из ранее исследованных экструзионных мембран с наночастицами ZrO_2 [255]. Таким образом, была выбрана пара мембран Nafion$_{(экструзия,\ in\ situ)}$ + 2.4 мас.% ZrO_2 и МФ-4СК$_{(отливка)}$ + 3 мас.% SiO_2 (10 мол.% R1), одна из которых обеспечивает максимальную чувствительность ПД-сенсора к ионам Procaine$^+$, другая – к ионам Lidocaine$^+$, а корреляция между откликами ПД-сенсоров на их основе минимальна.

Совместное определение катионов прокаина и лидокаина в фармацевтическом препарате

Мультисенсорная система для определения катионов $Procaine^+$ и $Lidocaine^+$ в комбинированном препарате включала два ПД-сенсора на основе мембран $Nafion_{(экструзия,\ in\ situ)}$ + 2.4 мас.% ZrO_2 и $МФ\text{-}4СК_{(отливка)}$ + 3 мас.% SiO_2 (10 мол.% R1) и стеклянный электрод для контроля pH. Система градуировочных уравнений массива ПД-сенсоров для совместного определения катионов $Procaine^+$ и $Lidocaine^+$ в диапазоне концентраций $1.0\cdot10^{-4}$-$1.0\cdot10^{-2}$ М (pH 4.06-6.09) имеет вид (коэффициенты регрессии округлены в соответствие с погрешностями их определения):

$$\begin{cases} \Delta\varphi_D = -68 - 25.8\cdot p\,\mathrm{Pr}ocaine + 10.4\cdot pLidocaine - 5.9\cdot pH, \\ \Delta\varphi_D = 245 - 31.2\cdot p\,\mathrm{Pr}ocaine - 41.9\cdot pLidocaine - 27.0\cdot pH. \end{cases} \quad (3.7)$$

Решение системы градуировочных уравнений (3.7) матричным способом описывается выражением:

$$\begin{bmatrix} p\,\mathrm{Pr}ocaine \\ pLidocaine \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -25.8 & 10.4 \\ -31.2 & -41.9 \end{bmatrix}^{-1} \begin{bmatrix} \Delta\varphi_D + 68 + 5.9\cdot pH \\ \Delta\varphi_D - 245 + 27.0\cdot pH \end{bmatrix}, \quad (3.8)$$

$$c_{(\mathrm{Pr}ocaine^+)} = 10^{-p\,\mathrm{Pr}ocaine},\ c_{(Lidocaine^+)} = 10^{-pLidocaine}.$$

Рассчитанные по уравнению (2.22) пределы обнаружения ионов $Procaine^+$ и $Lidocaine^+$ в присутствии ионов H_3O^+ с помощью выбранной пары перекрестно чувствительных ПД-сенсоров, а также исходные данные для их оценки представлены в таблице 3.37.

Таблица 3.37 – Пределы обнаружения ионов $Procaine^+$ и $Lidocaine^+$ в присутствии H_3O^+ с помощью системы ПД-сенсоров на основе мембран Nafion + 2.4 мас.% ZrO_2 и МФ-4СК + 3 мас.% SiO_2 (10 мол.% R1)

Состав мембраны	$(\Delta\varphi_D)_{фон}$, мВ	$s_{фон}$, мВ	$c_{min}(Procaine^+)$, М	$c_{min}(Lidocaine^+)$, М
Nafion + 2.4 мас.% ZrO_2	223	13	$1.0\cdot10^{-6}$	$4.5\cdot10^{-5}$
МФ-4СК + 3 мас.% SiO_2 (10 мол.% R1)	196	30		

Препарат готовили из растворов для инъекций «Новокаин» и «Лидокаин», содержащих действующие вещества прокаина гидрохлорид (20 мг/мл) и лидокаина гидрохлорид (100 мг/мл), соотвественно. Это соответствует концентрации ионов $Procaine^+$ и $Lidocaine^+$ 0.0733 и 0.3693 М, соответственно. Вспомогательными веществами «Новокаина» являются 0.1 М раствор HCl (до pH 3.8-4.5) и вода для инъекций, для «Лидокаина» – 1 М раствор NaOH и вода для инъекций. Растворы для анализа готовили из растворов для инъекций в различном объемном соотношении с последующим разбавлением бидистиллированной водой.

Величины pH растворов и рассчитанные с помощью системы градуировочных уравнений (3.7) значения концентраций ионов $Procaine^+$ и $Lidocaine^+$ в растворах препарата представлены в таблице 3.38. Относительная погрешность и относительное стандартное отклонение определения катионов $Procaine^+$ составили 0.5-11 и 4-11%, катионов $Lidocaine^+$ – 5-6 и 10-12%, соответственно.

Таблица 3.38 – Результаты определения ионов $Procaine^+$ и $Lidocaine^+$ в комбинированном препарате с помощью мультисенсорной системы на основе мембран Nafion + 2.4 мас.% ZrO_2 и МФ-4СК + 3 мас.% SiO_2 (10 мол.% R1) (n = 5, p = 0.95)

pH	$V_{«Новокаин»}$ / $V_{«Лидокаин»}$ / $V_{раствора}$, мл	$c_{препарат}$, М		$\bar{c}_{эксп}$, М		δ, %		s_r, %	
		$Procaine^+$	$Lidocaine^+$	$Procaine^+$	$Lidocaine^+$	$Procaine^+$	$Lidocaine^+$	$Procaine^+$	$Lidocaine^+$
4.68±0.03	0.7 / 1.4 / 50	$1.0\cdot10^{-3}$	$1.0\cdot10^{-2}$	$(1.01\pm0.08)\cdot10^{-3}$	$(1.05\pm0.10)\cdot10^{-2}$	0.7	5	8	10
4.33±0.03	7 / 0.14 / 50	$1.0\cdot10^{-2}$	$1.0\cdot10^{-3}$	$(1.01\pm0.11)\cdot10^{-2}$	$(0.94\pm0.12)\cdot10^{-3}$	0.5	6	11	12
6.09±0.05	0.07 / 0.014 / 50	$1.0\cdot10^{-4}$	$1.0\cdot10^{-4}$	$(1.11\pm0.04)\cdot10^{-4}$	$(0.95\pm0.12)\cdot10^{-4}$	11	5	4	12
5.53±0.12	0.7 / 0.014 / 50	$1.0\cdot10^{-3}$	$1.0\cdot10^{-4}$	$(1.10\pm0.06)\cdot10^{-3}$	$(0.94\pm0.11)\cdot10^{-4}$	10	6	6	11

ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ОСНОВНЫЕ ВЫВОДЫ

Выполнено исследование характеристик перекрестно чувствительных ПД-сенсоров и их массивов в растворах серосодержащих и аминосодержащих водорастворимые лекарственных веществ, входящих в состав анестезирующих, противомикробных, антиаритмических и нейротропных средств. В качестве материалов ПД-сенсоров использовали перфторированные сульфокатионообменные мембраны, содержащие диоксиды циркония и кремния с функционализированной поверхностью, кислые соли гетерополикислот и УНТ, а также термообработанные при различной относительной влажности. Основное внимание уделено изучению способов повышения влияния необменно сорбированных анионов и цвиттер-ионов лекарственных веществ на отклик ПД-сенсоров посредством варьирования концентрации реакционных центров мембране и их доступности для формирования водородных связей, электростатических и π-π-взаимодействий с аналитами. Изменение чувствительности ПД-сенсоров к отдельным группам лекарственных веществ в результате модификации и термической обработки мембран, прогнозировали по изменению их диффузионной проницаемости. Важными преимуществами разработанных мультисенсорных систем для определения действующих веществ в препаратах «Сульфацил натрия (Альбуцид)», «Панангин®», и совместного определения близких по химическим свойствам лекарственных веществ (местных анестетиков, гомологов дикарбоновых аминокислот) является отсутствие пробоподготовки и необходимости фиксирования pH.

На основе результатов работы сделаны следующие основные **выводы**.

1. Установлено, что чувствительность ПД-сенсоров к анионам пировиноградной кислоты возрастает с увеличением объемной доли вводимых в мембраны МФ-4СК и Nafion допантов с кислотными свойствами (ZrO_2 и SiO_2, поверхностно модифицированных сульфосодержащими группами и кислой солью ГПК, а также кислых солей ГПК). Видимо, наибольшая чувствительность ПД-сенсоров к анионам относительно

небольшого размера, неспособным к протонированию в фазе мембраны, достигается при минимальном объеме внутри поры, достаточном для их прохождения. Тогда как, чувствительность ПД-сенсоров к анионам и цвиттер-ионам таурина возрастает с увеличением кислотных свойств допантов и объема внутрипорового пространства, обеспечивающего к ним доступ. Мультисенсорные системы для определения ионов пировиноградной кислоты и таурина совместно с неорганическими ионами в диапазонах концентрации аналитов $1.0\cdot10^{-4}$-$1.0\cdot10^{-2}$ М и pH 7-11 включали пары перекрестно чувствительных ПД-сенсоров на основе мембран Nafion + 2.8 мас.% ZrO_2, МФ-4СК + 3 мас.% ZrO_2-SO_3H и Nafion + 0.6 мас.% SiO_2, Nafion + 0.6 мас.% SiO_2 + 1.5 мас.% $K_xH_{(3-x)}PW_{12}O_{40}$, соответственно. Относительная погрешность и относительное стандартное отклонение определения катионов K^+, NH_4^+ варьируются в диапазонах 1.2-8 и 3-12%, анионов CH_3COCOO^-, HS^- – 0.5-15 и 5-14%. Относительная погрешность и относительное стандартное отклонение определения катионов K^+ варьируются в диапазонах 1.9-11 и 2-10%, ионов таурина – 0.3-14 и 8-19%.

2. Выявлены различия значений чувствительности ПД-сенсоров к аспарагинат- и глутамат-ионам при использовании мембран, модифицированных оксидом кремния с группами -аминопропил (R1) и 3-(2-имидазолин-1-ил)-пропил (R2) и термообработанных при различной относительной влажности. Более существенное изменение чувствительности глутамат-ионам в зависимости от диффузионной проницаемости мембран, видимо, связано с тем, что при малом объеме пор более вероятной является конформация иона, обеспечивающая взаимодействие с двумя реакционными центрами, а при увеличении внутрипорового пространства – с одним. Тогда как для аспарагинат-ионов является возможным только взаимодействие «один ион – один центр связывания». Мультисенсорная система на основе мембран МФ-4СК, содержащих 3 мас.% SiO_2 с 10 мол.% групп R1 и R2, использована для определения калия аспарагината гемигидрата и магния

аспарагината тетрагидрата в препарате «Панангин®» с относительной погрешностью 2 и 4%, соответсвенно.

3. Показано, что присутствие УНТ в мембранах МФ-4СК приводит к существенному увеличению чувствительности ПД-сенсоров к анионам сульфацетамида, что связано с изменением диффузионной проницаемости и гидратации мембран, а также появлением дополнительных реакционных центров в виде групп $-COO^-$ на поверхности УНТ и самой поверхности УНТ. При этом изменения чувствительности ПД-сенсоров к присутствующим в исследуемых растворах катионам K^+ и Na^+ имеют особенности, обусловленные разным сродством мембраны к ним и ее исходным составом (K^+-форма). Относительная погрешность определения сульфацетамида натрия моногидрата в препарате «Сульфацил натрия (Альбуцид)» с помощью пары перекрестно чувствительных ПД-сенсоров на основе мембран МФ-4СК, содержащих 1.5 и 1.0 мас.% УНТ, составила 5%.

4. Выполнена оценка характеристик ПД-сенсоров на основе мембран МФ-4СК и Nafion, полученных экструзией из расплава и отливкой из раствора полимера, в растворах гидрохлоридов прокаина и лидокаина, а также исследована их сорбция данными мембранами. Показано, что в экструзионных материалах с меньшим размером пор и более упорядоченной структурой выше концентрация катионов гидрофильного прокаина, а в литых материалах – гидрофобного лидокаина. Модификация мембран допантами с протоноакцепторными свойствами позволила снизить чувствительность ПД-сенсоров к ионам H_3O^+, мешающим определению катионов местных анастетиков при pH<7. Предложена мультисенсорная система на основе мембран $Nafion_{(экструзия)}$+2.4 мас.% ZrO_2 и $МФ\text{-}4СК_{(отливка)}$+3 мас.% SiO_2(10 мол.% R1) для определения катионов прокаина и лидокаина в комбинированном препарате местных анестетиков «Новокаин» и «Лидокаин». Относительная погрешность и относительное стандартное отклонение определения катионов прокаина составили 0.5-11 и 4-11%, катионов лидокаина – 5-6 и 10-12%.

5. Разработаны мультисенсорные системы для определения анионов и цвиттер-ионов гомологов дикарбоновых аминокислот и катионов K^+, совместно присутствующих в водных растворах (в диапазонах концентрации аналитов от $1.0 \cdot 10^{-4}$ до $1.0 \cdot 10^{-2}$ М и pH от 4 до 7). Системы включали три перекрестно чувствительных ПД-сенсора на основе мембран, отличающихся способом получения, условиями обработки и составом. Соизмеримые характеристики определения аналитов достигнуты для трех массивов ПД-сенсоров на основе следующих образцов: МФ-4СК+3 мас.% SiO_2 (5 мол.% R1), МФ-4СК+3 мас.% SiO_2 (10 мол.% R2), МФ-4СК (RH=60%, t=95ºC); МФ-4СК+3 мас.% SiO_2 (5 мол.% R1), МФ-4СК (RH=60%, t=95ºC), Nafion ($t_{ГО}$=120ºC); МФ-4СК+3 мас.% SiO_2 (5 мол.% R1), МФ-4СК+3 мас.% SiO_2 (10 мол.% R2), Nafion ($t_{ГО}$=120ºC). Относительная погрешность и относительное стандартное отклонение определения с их помощью катионов K^+ варьируются в диапазонах 1.9-26 и 1.8-30%, аспарагинат-ионов – 0.4-21 и 6-28%, глутамат-ионов – 2-21 и 7-28%.

Перспективы дальнейшей разработки темы связаны с поиском новых типов допантов для модификации перфторированных сульфокатионообменных мембран, использование которых в ПД-сенсорах позволит расширить круг анализируемых сред и определяемых лекарственных веществ, в том числе близких по химическим свойствам. При выборе материалов следует учитывать найденные зависимости перекрестной чувствительности ПД-сенсоров к противо- и коионам от транспортных свойств гибридных мембран.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ, УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ И АББРЕВИАТУР

Латинские символы

b_0 – свободный член градуировочного уравнения, мВ

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

Δb_i – погрешность определения коэффициента регрессии, мВ/р*c*

c – молярная концентрация раствора, М

c_{min} – предел обнаружения, М

f – число степеней свободы

k – количество определяемых ионов в растворе

M – молярная масса вещества, г/моль

a – количество сорбированных мембраной катионов аналита, ммоль/г

c_0 – исходная концентрация катионов аналита в растворе, ммоль/л

c_p – равновесная концентрация катионов аналита в растворе, ммоль/л

V – объем раствора, л

$m_н$ – массы набухшей мембраны, г

m_c – массы сухой мембраны, г

n – объем выборочной совокупности

p – доверительная вероятность

P – коэффициент диффузионной проницаемости, $см^2/с$

pA – отрицательный десятичный логарифм концентрации аналита

pMe – отрицательный десятичный логарифм концентрации катионов калия или натрия

pH – показатель кислотности среды

pI – изоэлектрическая точка

pK – отрицательный десятичный логарифм константы ионизации

r – критерий Пирсона

$s_{фон}$ – стандартное отклонение отклика сенсора в фоновом растворе (бидистиллированной воде), мВ

s – стандартное отклонение определения среднего значения концентрации аналита, М

s_r – относительное стандартное отклонение, %

s^2 – дисперсия отклика, мВ^2

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

z – заряд иона

in situ – «на месте»

Греческие символы

δ – относительная погрешность определения концентрации аналита, %

$\Delta\varphi_{min}$ – величина отклика сенсора в растворе, мВ

$\Delta\varphi_{фон}$ – величина отклика сенсора в фоновом растворе (бидистиллированной воде), мВ

τ – время, мин

ω – массовая доля, %

Нижние индексы

ГО – гидротермальная обработка

D – доннановский

фон - фоновый

теор – теоретический

эксп – экспериментальный

Аббревиатуры

RH – относительная влажность

$Ru(bpy)_3^{2+}$ – трис(2,2'-бипиридил)рутения(II)

ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография

ГПК – гетерополикислота

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ДЭС – двойной электрический слой

ИК – инфракрасный

ИОЕ – ионообменная емкость

КЭ – капиллярный электрофорез

МУНТ – многостенные углеродные нанотрубки

НПВО – нарушенное полное внутреннее отражение

ОУНТ – одностенные углеродные нанотрубки

ПАВ – поверхностно-активное вещество

ПВХ – поливинилхлорид

ПД – потенциал Доннана

ПЭМ – просвечивающая электронная микроскопия

ТСХ – тонкослойная хроматография

УНТ – углеродные нанотрубки

УФ – ультрафиолетовый

ЭВМ – электронно-вычислительная машина

ЭДТА – этилендиаминтетрауксусная кислота

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hybrid materials: synthesis, characterization, and applications [Text] / edited by G. Kickelbick. – Weinheim (Germany): WILEY-VCH, 2007. – 498 p. – ISBN 978-3-527-31299-3.

2. Functional hybrid materials [Text] / edited by P. Gómez-Romero, C. Sanchez. – Weinheim (Germany): WILEY-VCH, 2004. – 416 p. – ISBN 3-527-30484-3.

3. Kim D.J. A review of polymer–nanocomposite electrolyte membranes for fuel cell application [Text] / D.J. Kim, M.J. Jo, S.Y. Nam // Journal of Industrial and Engineering Chemistry. – 2015. – V. 21. – P. 36-52.

4. 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.

5. Kraytsberg A. Review of advanced materials for proton exchange membrane fuel cells [Text] / A. Kraytsberg, Y. Ein-Eli // Energy & Fuels. – 2014. – V. 28, No. 12. – P. 7303-7330.

6. Yin J. Polymer-matrix nanocomposite membranes for water treatment [Text] / J. Yin, B. Deng // Journal of Membrane Science. – 2015. – V. 479. – P. 256-275.

7. 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.

8. Khan M.A. Preparation and characterization of organic–inorganic hybrid anion-exchange membranes for electrodialysis [Text] / M.A. Khan, M. Kumar, Z.A. Alothman // Journal of Industrial and Engineering Chemistry. – 2015. – V. 21. – P. 723-730.

9. Investigation of hybrid ion-exchange membranes reinforced with non-woven metal meshes for electro-dialysis applications [Text] / F.M. Allioux, L. He, F. She [et al.] // Separation and Purification technology. – 2015. – V. 147. – P. 353-363.

10. 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.

11. 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.

12. 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.

13. 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, No.1. – P. 48-55.

14. 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, No. 6. – P. 3207-3230.

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

16. Speltini A. Analytical application of carbon nanotubes, fullerenes and nanodiamonds in nanomaterials-based chromatographic stationary phases: a review [Text] / A. Speltini, D. Merli, A. Profumo // Analytica chimica acta. – 2013. – V. 783. – P. 1-16.

17. 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.

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

19. Humidity-sensing properties of urchinlike CuO nanostructures modified by reduced graphene oxide [Text] / Z. Wang, Y. Xiao, X. Cui [et al.] // ACS Applied Materials & Interfaces. – 2014. – V. 6, No. 6. – P. 3888-3895.

20. Fabrication and characterization of an ultrasensitive humidity sensor based on metal oxide/graphene hybrid nanocomposite [Text] / D. Zhang, H. Chang, P. Li [et al.] // Sensors and Actuators B: Chemical. – 2016. – V. 225. – P. 233-240.

21. Characterization of free-standing PEDOT: PSS/iron oxide nanoparticle composite thin films and application as conformable humidity sensors [Text] / S. Taccola, F. Greco, A. Zucca [et al.] // ACS Applied Materials & Interfaces. – 2013. – V. 5, No. 13. – P. 6324-6332.

22. High-performance ultraviolet photodetector based on organic–inorganic hybrid structure [Text] / D. Shao, M. Yu, H. Sun [et al.] // ACS Applied Materials & Interfaces. – 2014. – V. 6, No. 16. – P. 14690-14694.

23. Amjadi M. Ultra-stretchable and skin-mountable strain sensors using carbon nanotubes–Ecoflex nanocomposites [Text] / M. Amjadi, Y. J. Yoon, I. Park // Nanotechnology. – 2015. – V. 26, No. 37. – P. 375501-375512.

24. Carbon fiber–ZnO nanowire hybrid structures for flexible and adaptable strain sensors [Text] / Q. Liao, M. Mohr, X. Zhang [et al.] // Nanoscale. – 2013. – V. 5, No. 24. – P. 12350-12355.

25. Organic/inorganic hybrid sensors: A review [Text] / S. Wang, Y. Kang, L. Wang // Sensors and Actuators B: Chemical. – 2013. – V. 182. – P. 467-481.

26. 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, No. 11. – P. 4571-4606.

27. 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.

28. 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, No.6. – P. 2287-2292.

29. Intercalation of benzoxaborolate anions in layered double hydroxides: toward hybrid formulations for benzoxaborole drugs [Text] / S. Sene, S. Bégu, C. Gervais [et al.] // Chemistry of Materials. – 2015. – V. 27, No.4. – P. 1242-1254.

30. Sensing of vaporous organic compounds by TiO_2 porous films covered with polythiophene layers [Text] / M. Kimura, R. Sakai, S. Sato [et al.] // Advanced Functional Materials. – 2012. – V. 22, No. 3. – P. 469-476.

31. H_2S sensitivity study of polypyrrole/WO_3 materials [Text] / L. Geng, X. Huang, Y. Zhao [et al.] // Solid-state electronics. – 2006. – V. 50, No. 5. – P. 723-726.

32. Hydrolysis of $SnCl_2$ on polyaniline: formation of conducting PANI–SnO_2 composite with enhanced electrochemical properties [Text] / C.R.K. Rao, M. Vijayan, S. Anwar, D. Jeyakumar // Journal of Applied Polymer Science. – 2012. – V. 124, No. 6. – P. 4819–4826.

33. 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, No. 3. – P. 1601–1607.

34. Graphene oxide/nucleic-acid-stabilized silver nanoclusters: functional hybrid materials for optical aptamer sensing and multiplexed analysis of pathogenic DNAs [Text] / X. Liu, F. Wang, R. Aizen [et al.] // Journal of the American Chemical Society. – 2013. – V. 135, No. 32. – P. 11832-11839.

35. Freeman R. Nucleic acid/quantum dots (QDs) hybrid systems for optical and photoelectrochemical sensing [Text] / R. Freeman, J. Girsh, I. Willner // ACS Applied Materials & Interfaces. – 2013. – V. 5, No. 8. – P. 2815-2834.

36. Gold nanoparticle based optical and electrochemical sensing of dopamine [Text] / N. Yusoff, A. Pandikumar, R. Ramaraj [et al.] // Microchimica Acta. – 2015. – V. 182, No. 13-14. – P. 2091-2114.

37. Tetrathiafulvalene-capped hybrid materials for the optical detection of explosives [Text] / Y. Salinas, R. Martínez-Máñez, J.O. Jeppesen [et al.] // ACS Applied Materials & Interfaces. – 2013. – V. 5, No. 5. – P. 1538-1543.

38. Carbon dots rooted agarose hydrogel hybrid platform for optical detection and separation of heavy metal ions [Text] / N. Gogoi, M. Barooah, G. Majumdar, D.

Chowdhury // ACS Applied Materials & Interfaces. – 2015. – V. 7, No. 5. – P. 3058-3067.

39. Optical Properties of Hybrid Organic-Inorganic Materials and their Applications [Text] / S. Parola, B. Julián-López, L.D. Carlos, C. Sanchez // Advanced Functional Materials. – 2016. – V. 26, No. 36. – P. 6506-6544.

40. Yoon H. Current trends in sensors based on conducting polymer nanomaterials [Text] / H. Yoon // Nanomaterials. – 2013. – V. 3, No. 3. – P. 524-549.

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

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

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

44. Dopamine sensor based on a composite of silver nanoparticles implemented in the electroactive matrix of calixarenes [Text] / G.A. Evtugyn, R.V. Shamagsumova, R.R. Sitdikov [et al.] // Electroanalysis. – 2011. – V.23, No.10. – P. 2281-2289.

45. Glassy Carbon Electrode Modified with Silver Nanodendrites Implemented in Polylactide-Thiacalix[4]arene Copolymer for the Electrochemical Determination of Tryptophan [Text] / A.V. Porifreva, V.V. Gorbatchuk, V.G. Evtugyn [et al.] // Electroanalysis. – 2018. – V.30, No. 4. – P. 641-649.

46. Fouskaki M. Fullerene-based electrochemical buffer layer for ion-selective electrodes [Text] / M. Fouskaki, N. Chaniotakis // Analyst. – 2008. – V. 133, No. 8. – C. 1072-1075.

47. Li J. An all-solid-state polymeric membrane Pb^{2+}-selective electrode with bimodal pore C_{60} as solid contact [Text] / J. Li, T. Yin, W. Qin // Analytica chimica acta. – 2015. – V. 876. – P. 49-54.

48. 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, No. 3. – P. 618-623.

49. 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 C. – 2012. – V. 116, No. 42. – P. 22570-22578.

50. 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, No. 7. – P. 3473-3479.

51. 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, No.6. – P. 1352-1358.

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, No. 1. – C. 123-128.

53. Yin T. Applications of nanomaterials in potentiometric sensors [Text] / T. Yin, W. Qin // TrAC Trends in Analytical Chemistry. – 2013. – V. 51. – P. 79-86.

54. Poly(3,4-ethylenedioxythiophene) (PEDOT) doped with carbon nanotubes as ion-to-electron transducer in polymer membrane-based potassium ion-selective electrodes [Text] / Z. Mousavi, J. Bobacka, A. Lewenstam, A. Ivaska // Journal of Electroanalytical Chemistry. – 2009. – V. 633, No. 1. – P. 246-252.

55. Polyaniline nanoparticle-based solid-contact silicone rubber ion-selective electrodes for ultratrace measurements [Text] / T. Lindfors, J. Szucs, F. Sundfors, R.E. Gyurcsanyi // Analytical chemistry. – 2010. – V. 82, No. 22. – P. 9425-9432.

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

57. 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.S. Azzam, A.A. Abd-elaal // Sensors and Actuators B: Chemical. – 2014. – V. 191. – P. 192-203.

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

59. Shirzadmehr A. A new nano-composite potentiometric sensor containing an Hg^{2+}-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.

60. 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, No. 11. – P. 1687-1704.

61. 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, No.3. – P. 307-326.

62. 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, No.4. – P. 875-898.

63. 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, No. 1. – P. 1-11.

64. Структурные изменения в перфторированных мембранах в процессах омыления и ориентационной вытяжки [Текст] / А.Н. Озерин, А.В. Ребров,

А.Н. Якунин [и др.] // Высокомолекулярные соединения. Сер. А. – 1986. – Т. 28, № 2. – С. 254–259.

65. Изучение агрегации макромолекул перфторсульфированного иономера в растворе методом малоуглового рентгеновского рассеяния [Текст] / А.В. Ребров, А.Н. Озерин, Д.И. Свергун [и др.] // Высокомолекулярные соединения, Сер. А. – 1990. – Т. 32, № 8. – С. 1593-1599.

66. Shkirskaya S. Sensor properties of materials based on fluoride polymer F-4SF films modified by polyaniline [Text] / S Shkirskaya, M. Kolechko, N. Kononenko // Current Applied Physics. – 2015. – V. 15. – P. 1587-1592.

67. Kononenko N.A. Influence of conditions of polyaniline synthesis in perfluorinated membrane on electrotransport properties and surface morphology of composites [Text] / N.A. Kononenko, N.V. Loza, S.A. Shkirskaya // Journal of Solid State Electrochemistry. – 2015. – V. 19. – P. 2623-2631.

68. Alberti G. Effects of hydrothermal/thermal treatments on the water-uptake of Nafion membranes and relations with changes of conformation, counter-elastic force and tensile modulus of the matrix [Text] / G. Alberti, R. Narducci, M. Sganappa // Journal of Power Sources. – 2008. – V. 178. – P. 575–583.

69. Polymeric membranes incorporated with metal/metal oxide nanoparticles: a comprehensive review [Text] / L.Y. Ng, A.W. Mohammad, C.P. Leo, N. Hilal // Desalination. – 2013. – V. 308. – P. 15-33.

70. Гибридные материалы на основе перфторированных сульфокатионитовых мембран МФ-4СК и платины [Текст] / Н.П. Березина, М.А. Черняева, Н.А. Кононенко, С.В. Долгополов // Мембраны и мембранные технологии. – 2011. – Т. 1, № 1. – С. 37-45.

71. Influence of incorporated nanoparticles on MF-4SC membrane ion conductivity [Text] / S.A. Novikova, E.Yu. Safronova, A.A. Lysova, A.B. Yaroslavtsev // Mendeleev Communications. – 2010. – V. 20, No. 3. – P. 156-157.

72. Mauritz K.A. State of understanding of Nafion [Text] / K.A. Mauritz, R.B. Moore // Chemical reviews. – 2004. – V. 104, No.10. – P. 4535-4586.

73. Alternative polymer systems for proton exchange membranes (PEMs) [Text] / M.A. Hickner, H. Ghassemi, Y.S. Kim [et al.] // Chemical reviews. – 2004. – V. 104, No. 10. – P. 4587-4612.

74. Ярославцев А.Б. Перфторированные ионообменные мембраны [Текст] / А.Б. Ярославцев // Высокомолекулярные соединения, Сер.: А и Б. – 2013.– Т. 55, № 11. – С. 1367-1392.

75. Ярославцев А.Б. Ионный перенос в мембранных и ионообменных материалах [Текст] / А.Б. Ярославцев, В.В. Никоненко, В.И. Заболоцкий // Успехи химии. – 2003. – Т. 72, №.5. – С. 438-470.

76. Water electrotransport in membrane systems. Experiment and model description [Text] / N. Berezina, N. Gnusin, O. Dyomina, S. Timofeyev // Journal of membrane science. – 1994. – V. 86, No.3. – P. 207-229.

77. Электротранспортные и структурные свойства перфторированных мембран Нафион-117 и МФ-4СК [Текст] / Н.П. Березина, С.В. Тимофеев, А.-Л. Ролле [и др.] // Электрохимия. – 2002. – Т.38. – С. 1009-1015.

78. Characterisation of a Nafion film by optical fibre Fabry-Perot interferometry for humidity sensing [Text] / J.S. Santos, I.M. Raimundo, C.M. Cordeiro [et al.] // Sensors and Actuators B: Chemical. – 2014. – V. 196. – P. 99-105.

79. Itagaki Y. Optical humidity sensor using porphyrin immobilized Nafion composite films [Text] / Y. Itagaki, S. Nakashima, Y. Sadaoka // Sensors and Actuators B: Chemical. – 2009. – V. 142, No. 1. – P. 44-48.

80. Yeo T.L. Fibre-optic sensor technologies for humidity and moisture measurement / T.L. Yeo, T. Sun, K.T.V. Grattan // Sensors and Actuators A: Physical. – 2008. – V. 144, No. 2. – P. 280-295.

81. Development of a low-cost optical sensor for cupric reducing antioxidant capacity measurement of food extracts [Text] / M. Bener, M. Zyürek, K. Güçlü, R. Apak // Analytical chemistry. – 2010. – V. 82, No.10. – P 4252-4258.

82. Synthesis of starch-stabilized silver nanoparticles and their application as a surface plasmon resonance-based sensor of hydrogen peroxide [Text] / P. Vasileva, B. Donkova, I. Karadjova, C. Dushkin // Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects. – 2011. – V. 382, No.1. – P. 203-210.

83. Hu X. An optical fiber H_2O_2-sensing probe using a titanium (IV) oxyacetylacetonate immobilized Nafion coating on an bent optical fiber probe [Text] / X. Hu, S. Tao // IEEE Sensors Journal. – 2011. – V. 11, No. 9. – P. 2032-2036.

84. An enhanced electrochemiluminescence sensor modified with a Ru $(bpy)_3^{2+}/Yb_2O_3$ nanoparticle/nafion composite for the analysis of methadone samples [Text] / M. Hosseini, M.R.K. Pur, P. Norouzi [et al.] // Materials Science and Engineering: C. – 2017. – V. 76. – P. 483-489.

85. 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.

86. Babaei A. Nafion/$Ni(OH)_2$ nanoparticles-carbon nanotube composite modified glassy carbon electrode as a sensor for simultaneous determination of dopamine and serotonin in the presence of ascorbic acid [Text] / A. Babaei, A.R. Taheri // Sensors and Actuators B: Chemical. – 2013. – V. 176. – P. 543-551.

87. 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.

88. 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, No. 11-12. – P. 1463-1470.

89. 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.

90. Ultra-trace level electrochemical sensor for methylene blue dye based on nafion stabilized ibuprofen derived gold nanoparticles [Text] / S.S. Hassan, A. Nafady, A.R. Solangi [et al.] // Sensors and Actuators B: Chemical. – 2015. – V. 208. – P. 320-326.

91. 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.A. Brett // Food chemistry. – 2014. – V. 149. – P. 215-220.

92. Electrocatalytic and new electrochemical properties of chloropromazine in to silicaNPs/chloropromazine/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.

93. 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, No. 11. – P. 1687-1693.

94. MWCNT–cysteamine–Nafion modified gold electrode based on myoglobin for determination of hydrogen peroxide and nitrite [Text] / E. Canbay, B. Şahin, M. Kıran, E. Akyilmaz // Bioelectrochemistry. – 2015. – V. 101. – P. 126-131.

95. Glucose biosensor based on a platinum electrode modified with rhodium nanoparticles and with glucose oxidase immobilized on gold nanoparticles [Text] / X. Guo, B. Liang, J. Jian [et al.] // Microchimica Acta. – 2014. – V. 181, No. 5-6. – P. 519-525.

96. 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, No. 5. – P. 3232-3238.

97. Noh H. Selective nonenzymatic bilirubin detection in blood samples using a Nafion/Mn-Cu sensor [Text] / H. Noh, M. Won, Y. Shim // Biosensors and Bioelectronic. – 2014. – V.61. – P. 554-561.

98. Disposable Nafion-modified Screen-printed Graphite Electrodes for the Rapid Voltammetric Assay of Caffeine / L. Valassi , D. Tsimpliaras, V. Katseli [et al.] // Insights in Analytical Electrochemistry. – 2015. – V. 1, No. 1:4. – P. 1-8.

99. Highly selective and sensitive determination of dopamine using nafion coated microelectrode arrays [Text] / S. Zhou, C. Liu, Y. Song, X. Cai // Journal of nanoscience and nanotechnology. – 2013. – V. 13, No. 2. – P. 1598-1601.

100. 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, No. 2. – P. 499-504.

101. 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, No. 1. – P. 223-230.

102. Novel potentiometry immunoassay with amplified sensitivity for diphtheria antigen based on Nafion, colloidal Ag and polyvinyl butyral as matrixes [Text] / D. Tang, R. Yuan, Y. Chai [et al.] // Journal of biochemical and biophysical methods. – 2004. – V. 61, No. 3. – P. 299-311.

103. Ramkumar J. Nafion-coated uranyl selective electrode based on calixarene and tri-n-octyl phosphine oxide [Text] / J. Ramkumar, B. Maiti // Sensors and Actuators B: Chemical. – 2003. – V. 96, No. 3. – P. 527-532.

104. Perfluorinated sulfocation-exchange membranes modified with zirconia for sensors susceptible to organic anions in multiionic aqueous solutions [Text] / O.V. Bobreshova, A.V. Parshina, K.A. Polumestnaya [et al.] // Mendeleev Communications. – 2012. – V. 2, No. 22. – P. 83-84.

105. Определение глицина, аланина и лейцина при различных pH 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.

106. Влияние модификации мембран МФ-4СК в калиевой форме кислыми солями гетерополикислот на свойства мембран и характеристики ПД-сенсоров на их основе [Текст] / Е.Ю. Сафронова, А.В. Паршина, Е.А. Рыжкова [и др.] // Журнал неорганической химии. – 2016. – Т. 61, № 12. – С. 1573-1578.

107. 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.

108. Гибридные материалы на основе мембран МФ-4СК и гидратированных оксидов кремния и циркония с функционализированной поверхностью, содержащей сульфогруппы: транспортные свойства и характеристики ПД-сенсоров в растворах аминокислот при различных pH [Текст] / Е.Ю. Сафронова, А.В. Паршина, К.Ю. Янкина [и др.] // Мембраны и мембранные технологии. – 2017. – Т. 7, № 2. – С. 110-116.

109. Berezina N.P. Effect of conditioning techniques of perfluorinated sulphocationic membranes on their hydrophylic and electrotransport properties [Text] / N.P. Berezina, S.V. Timofeev, N.A. Kononenko // Journal of membrane science. – 2002. – V. 209, No. 2. – P. 509-518.

110. Alberti G. Evolution of permanent deformations (or memory) in Nafion 117 membranes with changes in temperature, relative humidity and time, and its importance in the development of medium temperature PEMFCs [Text] / G. Alberti, R. Narducci // Fuel Cells. – 2009. – V. 9, No. 4. – P. 410-420.

111. Effect of the treatment of MF-4SC membranes on the cross sensitivity of Donnan potential sensors to cations in the aqueous solutions of organic ampholytes [Text] / A.V. Parshina, E.Y. Safronova, E.A. Ryzhkova [et al.] // Mendeleev Communications. – 2016. – V. 26, No. 6. – P. 505-507.

112. 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.

113. ПД-сенсоры для определения аминокислот с несколькими азотсодержащими группами на основе мембран Nafion с оксидом циркония, обработанных в различных условиях [Текст] / Е.Ю. Сафронова, А.В. Паршина, Е.А. Рыжкова [и др.] // Мембраны и мембранные технологии. – 2017. – Т.7, № 6. – С. 432–440.

114. Потенциометрические перекрестно-чувствительные сенсоры на основе перфторированных мембран, обработанных при различной относительной влажности, для совместного определения катионов и анионов в щелочных

растворах аминокислот [Текст] / А.В. Паршина, Е.Ю. Сафронова, Т.С. Титова [и др.] // Электрохимия – 2017. – Т. 53, № 11. – С. – 1466–1472.

115. Влияние величины pH осаждения и термообработки на свойства гидратированного оксида циркония [Текст] / И.А. Стенина, Е.Ю. Воропаева, А.Г. Вересов [и др.] // Журнал неорганической химии. – 2008. – Т. 53, № 3. – С. 397-403.

116. Влияние модификации поверхности углеродсодержащими фрагментами на размер, свойства и морфологию частиц оксида кремния [Текст] / Е.Ю. Сафронова, А.Б. Ильин, А.А. Лысова, А.Б. Ярославцев // Неорганические материалы. – 2012. – Т. 48, № 4. – С. 437-437.

117. Эволюция морфологии и микроструктуры в ходе термообработки гидратированного оксида циркония, полученного из хлоридных растворов [Текст] / И.А. Стенина, Е.Ю. Воропаева, Т.Р. Бруева [и др.] // Журнал неорганической химии. – 2008. – Т. 53, № 6. – С. 912-918.

118. Surface modification of inorganic nanoparticles for development of organic–inorganic nanocomposites – A review [Text] / S. Kango, S. Kalia, A. Celli [et al.] // Progress in Polymer Science. – 2013. – V. 38, No. 8. – P. 1232-1261.

119. Mesoporous silica-based materials for use in biosensors [Text] / M. Hasanzadeh, N. Shadjou, M. de la Guardia [et al.] // TrAC Trends in Analytical Chemistry. – 2012. – V. 33. – P. 117-129.

120. Synthesis, characterization and electrochemical properties of mesoporous zirconia nanomaterials prepared by self-assembling sol–gel method with Tween 20 as a template [Text] / Y. Chen, S.K. Lunsford, Y. Song [et al.] // Chemical engineering journal. – 2011. – V. 170, No. 2-3. – P. 518-524.

121. In-situ one-step method for fabricating three-dimensional grass-like carbon-doped ZrO_2 films for room temperature alcohol and acetone sensors [Text] / A. Dankeaw, G. Poungchan, M. Panapoy, B. Ksapabutr // Sensors and Actuators B: Chemical. – 2017. – V. 242. – P. 202-214.

122. A review of mixed-potential type zirconia-based gas sensors [Text] / N. Miura, T. Sato, S.A. Anggraini [et al.] // Ionics. – 2014. – V. 20, No. 7. – P. 901-925.

123. Detection of Cd, Pb and Cu in non-pretreated natural waters and urine with thiol functionalized mesoporous silica and Nafion composite electrodes [Text] / W. Yantasee, B. Charnhattakorn, G.E. Fryxell [et al.] // Analytica chimica acta. – 2008. – V. 620, No. 1. – P. 55-63.

124. Zou H. Polymer/silica nanocomposites: preparation, characterization, properties, and applications [Text] / H. Zou, S. Wu, J. Shen // Chemical reviews. – 2008. – V. 108, No. 9. – P. 3893-3957.

125. Walcarius A. Electrochemical applications of silica-based organic-inorganic hybrid materials [Text] / A. Walcarius // Chemistry of Materials. – 2001. – V. 13, No.10. – P. 3351-3372.

126. Electrochemiluminescence detection of methamphetamine based on a $Ru(bpy)_3^{2+}$-doped silica nanoparticles/Nafion composite film modified electrode [Text] / Z. Cai, Z. Lin, X. Chen [et al.] // Luminescence. – 2010. – V. 25, No.5. – P. 367-372.

127. A novel electrochemiluminescence tetracyclines sensor based on a $Ru(bpy)_3^{2+}$-doped silica nanoparticles/Nafion film modified electrode [Text] / X. Chen, L. Zhao, X. Tian [et al.] // Talanta. – 2014. – V. 129. – P. 26-31.

128. Khramov A.N. Electrogenerated Chemiluminescence of Tris(2,2-bipyridyl)ruthenium (II) Ion-Exchanged in Nafion− Silica Composite Films [Text] / A.N. Khramov, M.M. Collinson // Analytical chemistry. – 2000. – V.72, No.13. – P. 2943-2948.

129. A novel solid-state electrochemiluminescence sensor for melamine with $Ru(bpy)_3^{2+}$/mesoporous silica nanospheres/Nafion composite modified electrode [Text] / H. Cao, X. Hu, C. Hu [et al.] // Biosensors and Bioelectronics. – 2013. – V. 41. – P. 911-915.

130. One-pot hydrothermal synthesis of zirconium dioxide nanoparticles decorated reduced graphene oxide composite as high performance electrochemical sensing and biosensing platform [Text] / H. Teymourian, A. Salimi, S. Firoozi [et al.] // Electrochimica Acta. – 2014. – V. 143. – P. 196-206.

131. A Highly Efficient ZrO_2 Nanoparticle Based Electrochemical Sensor for the Detection of Organophosphorus Pesticides [Text] / H. Wang, Y. Su, H. Kim [et al.] // Chinese Journal of Chemistry. – 2015. – V. 33, No. 10. – P. 1135-1139.

132. Biocompatible ZrO_2-reduced graphene oxide immobilized AChE biosensor for chlorpyrifos detection [Text] / N.K. Mogha, V. Sahu, M. Sharma [et al.] // Materials & Design. – 2016. – V. 111. – P. 312-320.

133. Определение глицина, аланина и лейцина при различных pH 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.

134. Потенциометрическое определение треонина в кислых растворах с помощью мембран МФ-4СК с сульфосодержащими допантами [Текст] / Е.И. Рыжих, Т.С. Титова, А.В. Паршина, О.В. Бобрешова // Сорбционные и хроматографические процессы. – 2017. – Т. 17, № 5. – С. 824-830.

135. 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.

136. Крылов О.В. Гетерогенный катализ [Текст]: учебн. пособие для вузов / О.В. Крылов. – М.: Академкнига, 2004. – 679 с. – ISBN 5-94628-141-0.

137. Solid-state hydrogen sensors based on calixarene-12-phosphatotungstic acid composite electrolytes [Text] / L. Leonova, A. Ukshe, A. Levchenko [et al.] // Sensors and Actuators B: Chemical. – 2016. – V. 230. – P. 470-476.

138. Timofeeva M.N. Acid catalysis by heteropoly acids [Text] / M.N. Timofeeva // Applied Catalysis A: General. – 2003. – V. 256, No. 1-2. – P. 19-35.

139. Mazloum-Ardakani M. Fabrication of an electrochemical sensor based on nanostructured polyaniline doped with tungstophosphoric acid for simultaneous determination of low concentrations of norepinephrine, acetaminophen and folic acid [Text] / M. Mazloum-Ardakani, M.A. Sheikh-Mohseni, M. Abdollahi-Alibeik // Journal of Molecular Liquids. – 2013. – V. 178. – P. 63-69.

140. A facile one-step electrochemical fabrication of reduced graphene oxide–mutilwall carbon nanotubes–phospotungstic acid composite for dopamine sensing [Text] / Y.Y. Ling, Q.A. Huang, M.S. Zhu [et al.] // Journal of Electroanalytical Chemistry. – 2013. – V. 693. – P. 9-15.

141. Hybrid Nafion–silica membranes doped with heteropolyacids for application in direct methanol fuel cells [Text] / P. Staiti, A.S. Arico, V. Baglio [et al.] // Solid State Ionics. – 2001. – V. 145, No. 1-4. – P. 101-107.

142. Aparicio M. Synthesis and characterisation of proton conducting styrene-co-methacrylate–silica sol–gel membranes containing tungstophosphoric acid [Text] / M. Aparicio, Y. Castro, A. Durán // Solid State Ionics. – 2005. – V. 176, No. 3-4. – P. 333-340.

143. Proton conductivity of $M_xH_{3-x}PX_{12}O_{40}$ and $M_xH_{4-x}SiX_{12}O_{40}$ (M=Rb, Cs; X=W, Mo) acid salts of heteropolyacids [Text] / E.Yu. Safronova, A.K. Osipov, A.E. Baranchikov, A.B. Yaroslavtsev // Inorganic Materials. – 2015. – V. 51, No. 11. – P. 1157-1162.

144. Влияние модификации мембран МФ-4СК в калиевой форме кислыми солями гетерополикислот на свойства мембран и характеристики ПД-сенсоров на их основе [Текст] / Е.Ю. Сафронова, А.В. Паршина, Е.А. Рыжкова [и др.] // Журнал неорганической химии. – 2016. – Т. 61, № 12. – С. 1573-1578.

145. Раков Э.Г. Нанотрубки и фуллерены [Текст]: учебн. пособие / Э.Г. Раков. – М.: Университетская книга, Логос, 2006. – 376 с. – ISBN 5-98699-009-9.

146. 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.

147. 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, No. 23. – P. 4751-4762.

148. Recent advances in carbon nanodots: synthesis, properties and biomedical applications [Text] / P. Miao, K. Han, Y. Tang [et al.] // Nanoscale. – 2015. – V. 7, No. 5. – P. 1586-1595.

149. 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, M. Afshar Ghahraman [et al.] // Analytical chemistry. – 2015. – V. 87, No. 17. – P. 8640-8645.

150. 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, No. 8. – P. 2363-2371.

151. 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, No. 3. – P. 431-437.

152. 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.

153. 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.

154. 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.

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

156. Fabrication and characterization of carbon nanotube-polyimide composite based high temperature flexible thin film piezoresistive strain sensor [Text] / Y.

Wang, A.X. Wang, Y. Wang [et al.] // Sensors and Actuators A: Physical. – 2013. – V. 199. – P. 265-271.

157. Luo S. Structure-property-processing relationships of single-wall carbon nanotube thin film piezoresistive sensors [Text] / S. Luo, T. Liu // Carbon. – 2013. – V. 59. – P. 315-324.

158. 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, No. 2. – P. 105-127.

159. Advances in carbon nanotube based electrochemical sensors for bioanalytical applications [Text] / S.K. Vashist, D. Zheng, K. Al-Rubeaan [et al.] // Biotechnology advances. – 2011. – V. 29, No. 2. – P. 169-188.

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

161. Carbon nanotube based biosensors [Text] / N. Yang, X. Chen, T. Ren [et al.] // Sensors and Actuators B: Chemical. – 2015. – V. 207. – P. 690-715.

162. 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.A. Brett // Analytica chimica acta. – 2015. – V. 881. – P. 1-23.

163. Модификация поверхности электродов углеродными нанотрубками и наночастицами металлов золота и серебра в моноаминоксидазных биосенсорах для определения некоторых антидепрессантов [Текст] / Э.П. Медянцева, Д.В. Брусницын, Р.М. Варламова [и др.] // Журнал аналитической химии. – 2017. – Т. 72, № 4. – С. 305-313.

164. 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, No. 1. – P. 226-232.

165. New Schiff base-carbon nanotube-nanosilica-ionic liquid as a high performance sensing material of a potentiometric sensor for nanomolar determination of cerium (III) ions [Text] / A. Afkhami, T. Madrakian, A.

Shirzadmehr [et al.] // Sensors and Actuators B: Chemical. – 2012. – V. 174. – P. 237-244.

166. 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, No. 11. – P. 2176-2185.

167. 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.

168. 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.

169. Potentiometric sensors using cotton yarns, carbon nanotubes and polymeric membranes [Text] / T. Guinovart, M. Parrilla, G.A. Crespo [et al.] // Analyst. – 2013. – V. 138, No. 18. – P. 5208-5215.

170. Машковский М.Д. Лекарственные средства [Текст]: пособие для врачей / М.Д. Машковский. – 15-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: Новая волна, 2005. – 1200 с.: ил. – ISBN 5-7864-0203-7.

171. Солдатенков А.Т. Основы органической химии лекарственных веществ [Текст] / А.Т. Солдатенков, Н.М. Колядина, И.В. Шендрик. – М.: Химия, 2001. – 192 с.: ил. – ISBN 5-7245-1184-3.

172. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия [Текст]: в 2 ч. / В.Г. Беликов. – 3-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 615 с. – ISBN 5-98322-585-5.

173. Государственная фармакопея Российской Федерации [Текст]: Ч. 1. – 14-е изд. – М.: ФЭМБ, 2018. – 1815 с. – ISBN 978-5-9901447-1-2.

174. Go Y.M. Cysteine/cystine redox signaling in cardiovascular disease [Text] / Y.M. Go, D.P. Jones // Free Radical Biology and Medicine. – 2011. – V. 50, No. 4. – P. 495-509.

175. Oxidized forms of glutathione in peripheral blood as biomarkers of oxidative stress [Text] / R. Rossi, I. Dalle-Donne, A. Milzani, D. Giustarini // Clinical chemistry. – 2006. – V. 52, No. 7. – P. 1406-1414.

176. Determination of cysteine, homocysteine, cystine, and homocystine in biological fluids by HPLC using fluorosurfactant-capped gold nanoparticles as postcolumn colorimetric reagents [Text] / L. Zhang, B. Lu, C. Lu, J.M. Lin // Journal of separation science. – 2014. – V. 37, No. 1-2. – P. 30-36.

177. Determination of cysteine and glutathione in cucumber leaves by HPLC with UV detection [Text] / G. Chwatko, E. Kuźniak, P. Kubalczyk [et al.] // Analytical Methods. – 2014. – V. 6, No. 19. – P. 8039-8044.

178. Simultaneous determination of glutathione, cysteine, homocysteine, and cysteinylglycine in biological fluids by ion-pairing high-performance liquid chromatography coupled with precolumn derivatization [Text] / W. Zhang, P. Li, Q. Geng [et al.] // Journal of agricultural and food chemistry. – 2014. – V. 62, No. 25. – P. 5845-5852.

179. Никитин Д.А. Экстракционно-хроматографическое определение серосодержащих аминокислот в биологических жидкостях [Текст] / Д.А. Никитин, А.А. Дутов, Л.В. Рудакова // Сорбционные и хроматографические процессы. – 2017. – Т. 17, № 4. – С. 574-584.

180. Simultaneous determination of cysteine, ascorbic acid and uric acid by capillary electrophoresis with electrochemiluminescence [Text] / Y. Tao, X. Zhang, J. Wang [et al.] // Journal of Electroanalytical Chemistry. – 2012. – V. 674. – P. 65-70.

181. Sensitive determination of glutathione in biological samples by capillary electrophoresis with green (515 nm) laser-induced fluorescence detection [Text] / J. Hodáková, J. Preisler, F. Foret, P. Kubáň // Journal of Chromatography A. – 2015. – V. 1391. – P. 102-108.

182. Salehzadeh H. Selective electrochemical determination of homocysteine in the presence of cysteine and glutathione [Text] / H. Salehzadeh, B. Mokhtari, D. Nematollahi // Electrochimica Acta. – 2014. – V. 123. – P. 353-361.

183. Lee P.T. The use of screen-printed electrodes in a proof of concept electrochemical estimation of homocysteine and glutathione in the presence of cysteine using catechol [Text] / P.T. Lee, D. Lowinsohn, R.G. Compton // Sensors. – 2014. – V. 14, No. 6. – P. 10395-10411.

184. Селективное вольтамперометрическое определение серусодержащих аминокислот в лекарственных средствах и витаминных комплексах на электроде, модифицированном пленкой из гексахлороплатината рутения [Текст] / Л.Г. Шайдарова, А.В. Гедмина, Э.Р. Жалдак [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2018. – Т. 52, № 2. – С. 34-39.

185. Перевезенцева Д.О. Вольтамперометрическое определение глутатиона с использованием графитовых электродов, модифицированных наночастицами золота [Текст] / Д.О. Перевезенцева, Э.В. Горчаков // Заводская лаборатория. Диагностика материалов. – 2015. – Т. 81, № 7. – С. 24-27.

186. Электрокаталитическое определение цистеина на углеродсодержащих электродах, модифицированных коллоидными частицами золота [Текст] / Э.В. Горчаков, Д.О. Перевезенцева, Б.М. Багамаев, [и др.] // Вестник АПК Ставрополья. – 2013. – № 4. – С. 207-210.

187. Ethynylferrocene–NiO/MWCNT nanocomposite modified carbon paste electrode as a novel voltammetric sensor for simultaneous determination of glutathione and acetaminophen [Text] / M.R. Shahmiri, A. Bahari, H. Karimi-Maleh [et al.] // Sensors and Actuators B: Chemical. – 2013. – V. 177. – P. 70-77.

188. Перспективы использования анализатора тиоловых антиоксидантов в клинической практике для оценки неспецифической резистентности организма при различных критических состояниях и для прогнозирования акушерских осложнений [Текст] / Ю.С. Полушин, А.И. Левшанков, Р.Е. Лахин [и др.] // Научное приборостроение. – 2013. – Т. 23, № 3. – С. 5-12.

189. Determination of sulfur-containing antibiotics using high-performance liquid chromatography with integrated pulsed amperometric detection [Text] / V.P. Hanko, W.R. Lacourse, C.O. Dasenbrock, J.S. Rohrer // Drug development research. – 2001. – V. 53, No. 4. – P. 268-280.

190. Sadeghi S. Voltammetric sensor based on carbon paste electrode modified with molecular imprinted polymer for determination of sulfadiazine in milk and human serum [Text] / S. Sadeghi, A. Motaharian // Materials Science and Engineering: C. – 2013. – V. 33, No. 8. – P. 4884-4891.

191. Lahcen A.A. Voltammetric determination of sulfonamides using paste electrodes based on various carbon nanomaterials [Text] / A.A. Lahcen, S.A. Errayess, A. Amine // Microchimica Acta. – 2016. – V. 183, No. 7. – P. 2169-2176.

192. Molecularly imprinted polymer-decorated magnetite nanoparticles for selective sulfonamide detection [Text] / A. Zamora-Gálvez, A. Ait-Lahcen, L.A. Mercante [et al.] // Analytical chemistry. – 2016. – V. 88, No. 7. – P. 3578-3584.

193. Simultaneous Determination of Dexpanthenol, Lidocaine Hydrochloride, Mepyramine Maleate and their Related Substances by a RP-HPLC Method in Topical Dosage Forms [Text] / A. Doganay, B. Koksel, S.O. Gundogdu, Y. Capan // Journal of chromatographic science. – 2018. – V. 56. No. 10. – P. 903-911.

194. Экстракционно-хроматографическое определение местных анестетиков в водных средах [Текст] / Я.И. Коренман, Т.В. Чибисова, П.Т. Суханов, М.В. Зыбенко // Аналитика и контроль. – 2013. – Т.17, № 4. – С. 465-471.

195. Simultaneous determination of dexpanthenol, lidocaine hydrochloride, and mepyramine maleate in combined pharmaceutical gel by capillary electrophoresis [Text] / G. Başmakçiakyil, H.E. Şatanakara, S. Yarimkayabaş [et al.] // Turkish Journal of Chemistry. – 2014. – No. 38. – P. 756-764.

196. Separation and determination of anesthetics by capillary electrophoresis with mixed micelles of sodiumdodecylsulfate and Tween 20 using electrochemiluminescence detection [Text] / Y.M. Liu, J. Li, Y. Yang, J.J. Du // The Journal of Biological and Chemical Luminescence. – 2013. – V. 28, No. 5. – P. 673-678.

197. Amperometric sensor for tetracycline determination based on molecularly imprinted technique [Text] / H. Zhao, H. Wang, X. Quan, F. Tan // Procedia Environmental Sciences. – 2013. – V.18. – P. 249-257.

198. Application of modified multiwall carbon nanotubes paste electrode for simultaneous voltammetric determination of morphine and diclofenac in biological and pharmaceutical samples [Text] / A. Mokhtari, H. Karimi-Maleh, A.A. Ensafi, H. Beitollahi // Sensors and Actuators B. – 2012. – V.169. – P. 96-105.

199. Амперометрические моноаминоксидазные биосенсоры на основе графитовых электродов и оксида графена как модификатора поверхности для определения некоторых антидепрессантов [Текст] / Э.П. Медянцева, Д.В. Брусницын, Р.М. Варламова [и др.] // Аналитика и контроль. – 2014. – Т. 18, № 4. – С. 442-450.

200. Multi-walled carbon nanotube modified electrode for sensitive determination of an anesthetic drug: tetracaine hydrochloride [Text] / W. Guo, M. Geng, L. Zhou [et al.] // International Journal of Electrochemical Science. – 2013. – V.8. – P. 5369-5381.

201. Кулапина О.И. Потенциометрические сенсоры для определения некоторых цефалоспориновых антибиотиков в биологических и лекарственных средах [Текст] / О.И. Кулапина, Н.М. Макарова, Е.Г. Кулапина // Журнал аналитической химии. – 2015. – Т. 70, № 4. – С. 399-406.

202. Elzanfaly E.S. Ion selective membrane electrodes for stability indicating determination of benoxinate hydrochloride in pure form and in drug product [Text] / E.S. Elzanfaly, M. Nebsen // Analytical & Bioanalytical Electrochemistry. – 2013. – V. 5, № 2. – P. 166-177.

203. Проблемы аналитической химии. Т.14: Химические сенсоры [Текст] / под ред. Ю.Г. Власова. – М.: Наука, 2011. – 399 с. – ISBN 978-5-02-037511-6.

204. Multisensor systems for chemical analysis: materials and sensors [Text] / edited by L. Lvova, D. Kirsanov, C. Di Natale, A. Legin. – USA: Pan Stanford Publushing, 2014. – 368 p. – ISBN 13:978-981-4411-16-5.

205. Combination of an e-nose, an e-tongue and an e-eye for the characterisation of olive oils with different degree of bitterness [Text] / C. Apetrei, I.M. Apetrei, S. Villanueva [et al.] // Analytica chimica acta. – 2010. – V. 663, № 1. – P. 91-97.

206. Electronic noses and tongues: applications for the food and pharmaceutical industries [Text] / E.A. Baldwin, J. Bai, A. Plotto, S. Dea // Sensors. – 2011. – V. 11, № 5. – P. 4744-4766.

207. Власов Ю.Г. Мультисенсорные системы типа электронный язык-новые возможности создания и применения химических сенсоров [Текст] / Ю.Г. Власов, А.В. Легин, А.М. Рудницкая // Успехи химии. – 2006. – Т. 75, № 2. – С. 141-150.

208. Peris M. On-line monitoring of food fermentation processes using electronic noses and electronic tongues: a review [Text] / M. Peris, L. Escuder-Gilabert // Analytica chimica acta. – 2013. – V. 804. – P. 29-36.

209. Electronic noses and tongues in wine industry [Text] / M.L. Rodríguez-Méndez, J.A. De Saja, R. González-Antón [et al.] // Frontiers in bioengineering and biotechnology. – 2016. – V. 4. – P. 81-93.

210. Towards flow-through/flow injection electronic tongue for the analysis of pharmaceuticals [Text] / P. Ciosek, M. Wesoły, M. Zabadaj [et al.] // Sensors and Actuators B: Chemical. – 2015. – V. 207. – P. 1087-1094.

211. Capelli L. Electronic noses for environmental monitoring applications [Text] / L. Capelli, S. Sironi, R. Del Rosso // Sensors. – 2014. – V. 14, No. 11. – P. 19979-20007.

212. Electronic noses and tongues: Applications for the food and pharmaceutical industries [Text] / E.A. Baldwin, J. Bai, A. Plotto, S. Dea // Sensors. – 2011. – V. 11, No. 5. – P. 4744-4766.

213. Peris M. Electronic noses and tongues to assess food authenticity and adulteration [Text] / M. Peris, L. Escuder-Gilabert // Trends in Food Science & Technology. – 2016. – V. 58. – P. 40-54.

214. Assessment of bitter taste of pharmaceuticals with multisensor system employing 3 way PLS regression [Text] / A. Rudnitskaya, D. Kirsanov, Y. Blinova [et al.] // Analytica chimica acta. – 2013. – V. 770. – P. 45-52.

215. Evaluation of taste-masking effects of pharmaceutical sweeteners with an electronic tongue system [Text] / D.H. Choi, N.A. Kim, T.S. Nam [et al.] // Drug development and industrial pharmacy. – 2014. – V. 40, No. 3. – P. 308-317.

216. Independent comparison study of six different electronic tongues applied for pharmaceutical analysis [Text] / M. Pein, D. Kirsanov, P.Ciosek [et al.] // Journal of pharmaceutical and biomedical analysis. – 2015. – V. 114. – P. 321-329.

217. Sensing of carboxylate drugs in urine by a supramolecular sensor array [Text] / Y. Liu, T. Minami, R. Nishiyabu [et al.] // Journal of the American Chemical Society. – 2013. – V. 135, No. 20. – P. 7705-7712.

218. Quantitative analysis of active pharmaceutical ingredients (APIs) using a potentiometric electronic tongue in a SIA flow system [Text] / M. Wesoły, X. Cetó, M. Del Valle [et al.] // Electroanalysis. – 2016. – V. 28, No. 3. – P. 626-632.

219. Вольтамперометрическая идентификация антиаритмических лекарственных средств с использованием метода главных компонент [Текст] / Р.А. Зильберг, В.А. Крайкин, В.Н. Майстренко [и др.] // Журнал аналитической химии. – 2015. – Т.70, № 10. – С. 1095-1101.

220. Potentiometric sensor arrays for the individual determination of penicillin class antibiotics using artificial neural networks [Text] / E.G. Kulapina, S.V. Snesarev, N.M. Makarova, E.S. Pogorelova // Journal of Analytical Chemistry. – 2011. – V. 66, No. 1. – P. 78-83.

221. Determination of the toxicity of herb preparations of the traditional Chinese medicine with a multisensor system [Text] / I.S. Yaroshenko, D.O Kirsanov, P. Wang [et al.] // Russian Journal of Applied Chemistry. – 2015. – V. 88, No. 1. – P. 72-81.

222. Якубке Х.-Д. Аминокислоты, пептиды, белки [Текст] / Х.-Д. Якубке, Х. Ешкайт; перевод с нем. Н.П. Запеваловой, Е.Е. Максимова; под ред. Ю.В. Митина. – М.: Мир, 1985. – 456 с.: ил.

223. Ripps H. Taurine: a “very essential” amino acid [Text] / H. Ripps, W. Shen // Molecular vision. – 2012. – V. 18. – P. 2673-2686.

224. Клиническая оценка эффективности препарата дибикор у больных сахарным диабетом [Текст] / Т.П. Демичева, Е.Н. Смирнова, Р.А. Зиатдинова, М.В. Барышникова // Биомедицина. – 2010. – Т. 1, № 4. – С. 77-78.

225. Ханферьян Р. Тонизирующие (энергетические) напитки: основные компоненты, эффективность и безопасность [Текст] / Р. Ханферьян // Врач. – 2016. – № 10. – С. 72-76.

226. Taurine concentrations in animal feed ingredients; cooking influences taurine content [Text] / A.R. Spitze, D.L. Wong, Q.R. Rogers, A.J. Fascetti // Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition. – 2003. – V. 87, No. 7-8. – P. 251-262.

227. Predmore B.L. Hydrogen sulfide in biochemistry and medicine [Text] / B.L. Predmore, D.J. Lefer, G. Gojon // Antioxidants & redox signaling. – 2012. – V. 17, No. 1. – P. 119-140.

228. Anti-inflammatory and gastrointestinal effects of a novel diclofenac derivative [Text] / L. Li, G. Rossoni, A. Sparatore [et al.] // Free Radical Biology and Medicine. – 2007. – V. 42, No. 5. – P. 706-719.

229. Elsey D.J. Regulation of cardiovascular cell function by hydrogen sulfide (H_2S) [Text] / D.J. Elsey, R.C. Fowkes, G.F. Baxter // Cell Biochemistry and Function: Cellular biochemistry and its modulation by active agents or disease. – 2010. – V. 28, No. 2. – P. 95-106.

230. Blueberry anthocyanins and pyruvic acid adducts: anticancer properties in breast cancer cell lines [Text] / A. Faria, D. Pestana, D. Teixeira [et al.] // Phytotherapy research. – 2010. – V. 24, No. 12. – P. 1862-1869.

231. Development of a rapid and sensitive method for determination of cysteine/cystine ratio in chemically defined media [Text] / H. Alwael, D. Connolly, L. Barron, B. Paull // Journal of Chromatography. – 2010. – V. 1217, No. 24. – P. 3863-3870.

232. Ярославцев А.Б. Взаимосвязь свойств гибридных ионообменных мембран с размерами и природой частиц допанта [Текст] / А.Б. Ярославцев // Российские нанотехнологии. – 2012. – Т.7, № 9-10. – С. 8-18.

233. Сафронова Е.Ю. Перспективы практического использования гибридных мембран [Текст] / Е.Ю. Сафронова, А.Б. Ярославцев // Мембраны и мембранные технологии. – 2016. – Т. 6, № 1. – С. 3-16.

234. 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.

235. Характеристики ПД-сенсоров на основе гибридных перфторированных мембран в водных растворах неорганических электролитов и лизина [Текст] / А.В. Паршина, Е.А. Рыжкова, Е.Ю. Сафронова [и др.] // Мембраны и мембранные технологии. – 2015. – Т.5, №4. – С. 304-309.

236. Паршина А.В. Потенциометрическое определение органических и неорганических ионов в водных растворах с помощью перекрестно чувствительных сенсоров на основе гибридных перфторированных сульфокатионообменных мембран [Текст]: диссертация канд. хим. наук: 02.00.02: защищена 26.10.16 / Паршина Анна Валерьевна. – Воронеж, 2016. – 276 с. – Библиогр.: с. 209-246.

237. Коэффициенты диффузии ионов в водных растворах, содержащих аминокислоты, салицилаты и ацетилсалицилаты [Текст] / О.Ю. Стрельникова, О.В. Бобрешова, П.И. Кулинцов, Л.В. Степаненко // Конденсированные среды и межфазные границы. – 2001. – №. 1. – С. 26-27.

238. Бобрешова О.В. Потенциометрическое определение лизина в водных растворах с использованием модифицированных перфторированных мембран МФ-4СК [Текст] / О.В. Бобрешова, М.В. Агупова, А.В. Паршина // Журнал аналитической химии. – 2009. – Т. 64, № 6. – С. 660-665.

239. Гельферих Ф. Иониты. Основы ионного обмена [Текст] / Ф.Гельферих; перевод с нем. Ф.А. Белинской, Е.А. Матеровой, О.К. Стефановой; под ред. С.М. Черноброва – М.: Изд-во иностр. лит-ры, 1962. – 492 с.

240. Пат. 2617347 Российская Федерация. Способ одновременной оценки потенциала доннана в восьми электромембранных системах [Текст] / Бобрешова О.В., Паршина А.В., Усков Г.К., Денисова Т.С., Рыжкова Е.А., Титова Т.С.; заявитель и патентообладатель Воронеж. гос. ун-т. – № 2015143473; заявл. 12.10.2015; опубл. 17.04.2017, Бюл. № 12. – 13 с.: ил.

241. 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.

242. Свидетельство о государственной программе для ЭВМ № 2015663606 Российская Федерация. Программа для многомерной градуировки откликов массива перекрёстно чувствительных сенсоров в полиионных растворах при неортогональных схемах эксперимента [Текст] / Бобрешова О.В., Паршина А.В., Степкин В.А., Усков Г.К.; заявитель и патентообладатель Воронеж. гос. ун-т. – № 2015619450; заявл. 07.10.2015; опубл. 25.12.2015.

243. Свидетельство о государственной программе для ЭВМ № 2017611719 Российская Федерация. Программа для многомерной градуировки мультисенсорных систем, оценки их аналитических характеристик и количественного определения компонентов водных технологических сред [Текст] / Бобрешова О.В., Паршина А.В., Рыжкова Е.А., Степкин В.А., Усков Г.К.; заявитель и патентообладатель Воронеж. гос. ун-т. – № 2016662068; заявл. 01.11.2016; опубл. 08.02.2017.

244. Вершинин В.И. Планирование и математическая обработка результатов химического эксперимента [Текст]: учебное пособие / В.И. Вершинин, Н.В. Перцев. – Омск: ОмГУ, 2005. – 216 с. – ISBN 5-7779-0593-5.

245. Казицына Л.А. Применение УФ-, ИК-, ЯМР- и масс-спектроскопии в органической химии [Текст] / Л.А. Казицына, Н.Б. Куплетская. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: МГУ, 1979. – 240 с.: ил.

246. Кокотов Ю.А. Равновесие и кинетика ионного обмена [Текст] / Ю.А. Кокотов, В.А. Пасечник. – Л.: Химия, 1970. – 336 с.: ил.

247. Unusual concentration dependence of ion-exchange membrane conductivity in ampholyte-containing solutions: Effect of ampholyte nature [Text] / V. Sarapulova, E. Nevakshenova, N. Pismenskaya [et al.] // Journal of membrane science. – 2015. – V. 479. – P. 28-38.

248. 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. 93-99.

249. An in situ infrared spectroscopic study of glutamic acid and of aspartic acid adsorbed on TiO_2: implications for the biocompatibility of titanium [Text] / A.D. Roddick-Lanzilotta, A.J. McQuillan // Journal of colloid and interface science. – 2000. – V. 227, No. 1. – P. 48-54.

250. Adsorption of L-glutamic acid and L-aspartic acid to γ-Al_2O_3 [Text] / E. Greiner, K. Kumar, M. Sumit [et al.] // Geochimica et Cosmochimica Acta. – 2014. – V. 133. – P. 142-155.

251. Nafion membranes with vertically-aligned CNTs for mixed proton and electron conduction / M. Tortello, S. Bianco, V. Ijeri [et al.] // Journal of membrane science. – 2012. – V. 415. – P. 346-352.

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

253. Functionalized carbon nanotube dispersion in a Nafion® composite membrane for proton exchange membrane fuel cell applications [Text] / H.K. Lee, Y.H. Kim, Y. Park [et al.] //Journal of Nanoelectronics and Optoelectronics. – 2011. – V. 6, No. 3. – P. 357-362.

254. Гибридные перфторированные сульфосодержащие мембраны с наночастицами оксида циркония (IV) – электродноактивный материал потенциометрических сенсоров [Текст] / О.В. Бобрешова, А.В. Паршина, К.Ю. Янкина [и др.] // Российские нанотехнологии. – 2013. – Т. 8, № 11-12. – С. 58-64.

255. ПД-сенсоры на основе модифицированных ZrO_2 перфторированных мембран для определения новокаина и лидокаина в полиионных растворах [Текст] / О.В. Бобрешова, А.В. Паршина, Е.Ю. Сафронова [и др.] // Журнал аналитической химии. – 2015. – Т. 70, № 5. – С. 543-549.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Ионный состав исследуемых растворов лекарственных веществ

Таблица А.1 – Состав водных растворов Taurine + KOH*

$c_{Taurine}$, M	c_{KOH}, M	pH	[Taurine$^{\pm}$], M	[Taurine^{-}], M	[K^{+}], M
$1.0\cdot10^{-2}$	$1.0\cdot10^{-4}$	6.92±0.04	$9.8\cdot10^{-3}$	$1.2\cdot10^{-4}$	$1.0\cdot10^{-4}$
$5.0\cdot10^{-3}$	$1.0\cdot10^{-4}$	7.19±0.05	$4.9\cdot10^{-3}$	$1.1\cdot10^{-4}$	$1.0\cdot10^{-4}$
$1.0\cdot10^{-2}$	$5.0\cdot10^{-4}$	7.78±0.04	$9.2\cdot10^{-3}$	$7.9\cdot10^{-4}$	$5.0\cdot10^{-4}$
$1.0\cdot10^{-3}$	$1.0\cdot10^{-4}$	7.90±0.09	$8.9\cdot10^{-4}$	$1.0\cdot10^{-4}$	$1.0\cdot10^{-4}$
$5.0\cdot10^{-3}$	$5.0\cdot10^{-4}$	8.17±0.03	$4.1\cdot10^{-3}$	$8.6\cdot10^{-4}$	$5.0\cdot10^{-4}$
$1.0\cdot10^{-2}$	$1.0\cdot10^{-3}$	8.22±0.04	$8.1\cdot10^{-3}$	$1.9\cdot10^{-3}$	$1.0\cdot10^{-3}$
$5.0\cdot10^{-4}$	$1.0\cdot10^{-4}$	8.27±0.05	$3.9\cdot10^{-4}$	$1.1\cdot10^{-4}$	$1.0\cdot10^{-4}$
$5.0\cdot10^{-3}$	$1.0\cdot10^{-3}$	8.57±0.04	$3.3\cdot10^{-3}$	$1.7\cdot10^{-3}$	$1.0\cdot10^{-3}$
$1.0\cdot10^{-4}$	$1.0\cdot10^{-4}$	8.94±0.15	$4.5\cdot10^{-5}$	$5.5\cdot10^{-5}$	$1.0\cdot10^{-4}$
$1.0\cdot10^{-3}$	$5.0\cdot10^{-4}$	9.12±0.04	$3.5\cdot10^{-4}$	$6.5\cdot10^{-4}$	$5.0\cdot10^{-4}$
$1.0\cdot10^{-2}$	$5.0\cdot10^{-3}$	9.27±0.02	$2.8\cdot10^{-3}$	$7.2\cdot10^{-3}$	$5.0\cdot10^{-3}$
$5.0\cdot10^{-4}$	$5.0\cdot10^{-4}$	9.61±0.06	$7.3\cdot10^{-5}$	$4.3\cdot10^{-4}$	$5.0\cdot10^{-4}$
$1.0\cdot10^{-3}$	$1.0\cdot10^{-3}$	9.87±0.08	$8.8\cdot10^{-5}$	$9.2\cdot10^{-4}$	$1.0\cdot10^{-3}$

*Оценка выполнена по уравнениям: $[K^{+}] = c_{KOH}$; $c_{Taurine} = [Taurine^{\pm}] + [Taurine^{-}]$; $K_2 = \frac{[Taurine^{-}][H^{+}]}{[Taurine^{\pm}]}$

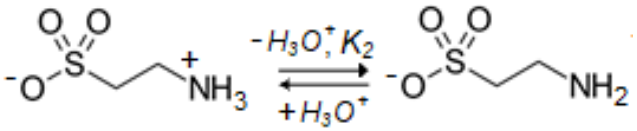


Таблица А.2 – Состав водных растворов Sulfacetamide + KOH*

$c_{Suifacetamide}$, M	c_{KOH}, M	pH	[Sulfacetamide$^{\pm}$], M	[Sulfacetamide^{-}], M	[K^{+}], M
$1.0\cdot10^{-2}$	$5.0\cdot10^{-3}$	5.60±0.07	$3.9\cdot10^{-3}$	$6.1\cdot10^{-3}$	$5.0\cdot10^{-3}$
$1.0\cdot10^{-3}$	$5.0\cdot10^{-4}$	5.62±0.06	$3.8\cdot10^{-4}$	$6.2\cdot10^{-4}$	$5.0\cdot10^{-4}$
$1.0\cdot10^{-4}$	$1.0\cdot10^{-4}$	6.33±0.12	$1.0\cdot10^{-5}$	$9.0\cdot10^{-5}$	$1.0\cdot10^{-4}$
$5.0\cdot10^{-4}$	$5.0\cdot10^{-4}$	6.80±0.09	$1.9\cdot10^{-5}$	$4.8\cdot10^{-4}$	$5.0\cdot10^{-4}$
$1.0\cdot10^{-3}$	$1.0\cdot10^{-3}$	7.12±0.05	$1.4\cdot10^{-5}$	$9.9\cdot10^{-4}$	$1.0\cdot10^{-3}$
$5.0\cdot10^{-3}$	$5.0\cdot10^{-3}$	7.93±0.09	$1.8\cdot10^{-5}$	$4.9\cdot10^{-3}$	$5.0\cdot10^{-3}$

Таблица А.3 – Состав водных растворов Sulfacetamide + NaOH*

$c_{Sulfacetamide}$, M	c_{NaOH}, M	pH	[Sulfacetamide$^{\pm}$], M	[Sulfacetamide^{-}], M	[Na^{+}], M
$1.0\cdot10^{-2}$	$5.0\cdot10^{-3}$	5.32±0.12	$5.5\cdot10^{-3}$	$4.5\cdot10^{-3}$	$5.0\cdot10^{-3}$
$1.0\cdot10^{-3}$	$5.0\cdot10^{-4}$	5.36±0.13	$5.2\cdot10^{-4}$	$4.8\cdot10^{-4}$	$5.0\cdot10^{-4}$
$1.0\cdot10^{-4}$	$1.0\cdot10^{-4}$	6.14±0.14	$1.5\cdot10^{-5}$	$8.5\cdot10^{-5}$	$1.0\cdot10^{-4}$
$5.0\cdot10^{-4}$	$5.0\cdot10^{-4}$	6.22±0.15	$6.6\cdot10^{-5}$	$4.3\cdot10^{-4}$	$5.0\cdot10^{-4}$
$1.0\cdot10^{-3}$	$1.0\cdot10^{-3}$	6.82±0.06	$3.7\cdot10^{-5}$	$9.6\cdot10^{-4}$	$1.0\cdot10^{-3}$
$5.0\cdot10^{-3}$	$5.0\cdot10^{-3}$	7.58±0.19	$3.3\cdot10^{-5}$	$5.0\cdot10^{-3}$	$5.0\cdot10^{-3}$

*Оценка выполнена по уравнениям: $[Me^{+}] = c_{MeOH}$; $c_{Sulfacetamide} = [Sulfacetamide^{\pm}] + [Sulfacetamide^{-}]$; $K_2 = \frac{[Sulfacetamide^{-}][H^{+}]}{[Sulfacetamide^{\pm}]}$

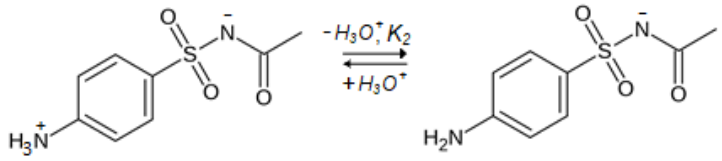
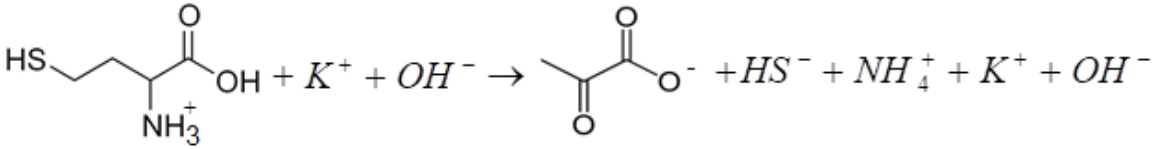


Таблица А.4 – Состав водных растворов*, содержащих ионы CH_3COCOO^-, HS^-, OH^-, K^+ и NH_4^+

$c_{C_3H_7NO_2S}$, М	c_{KOH}, М	pH	$[HS^-]$, М	$[CH_3COCOO^-]$, М	$[NH_4^+]$, М	$[K^+]$, М
$1.0\cdot10^{-4}$	$1.0\cdot10^{-4}$	7.63±0.15	$1.0\cdot10^{-4}$	$1.0\cdot10^{-4}$	$1.0\cdot10^{-4}$	$1.0\cdot10^{-4}$
$1.0\cdot10^{-3}$	$1.0\cdot10^{-3}$	9.13±0.12	$1.0\cdot10^{-3}$	$1.0\cdot10^{-3}$	$1.0\cdot10^{-3}$	$1.0\cdot10^{-3}$
$5.0\cdot10^{-3}$	$5.0\cdot10^{-3}$	9.45±0.12	$5.0\cdot10^{-3}$	$5.0\cdot10^{-3}$	$5.0\cdot10^{-3}$	$5.0\cdot10^{-3}$
$1.0\cdot10^{-2}$	$1.0\cdot10^{-2}$	9.48±0.09	$1.0\cdot10^{-2}$	$1.0\cdot10^{-2}$	$1.0\cdot10^{-2}$	$1.0\cdot10^{-2}$
$1.0\cdot10^{-4}$	$5.0\cdot10^{-4}$	10.24±0.09	$1.0\cdot10^{-4}$	$1.0\cdot10^{-4}$	$1.0\cdot10^{-4}$	$5.0\cdot10^{-4}$
$5.0\cdot10^{-4}$	$1.0\cdot10^{-3}$	10.38±0.19	$5.0\cdot10^{-4}$	$5.0\cdot10^{-4}$	$5.0\cdot10^{-4}$	$1.0\cdot10^{-3}$
$1.0\cdot10^{-4}$	$1.0\cdot10^{-3}$	10.71±0.08	$1.0\cdot10^{-4}$	$1.0\cdot10^{-4}$	$1.0\cdot10^{-4}$	$1.0\cdot10^{-3}$
$1.0\cdot10^{-3}$	$5.0\cdot10^{-3}$	11.34±0.07	$1.0\cdot10^{-3}$	$1.0\cdot10^{-3}$	$1.0\cdot10^{-3}$	$5.0\cdot10^{-3}$

*Оценка выполнена по уравнениям: $[K^+] = c_{KOH}$; $[CH_3COCOO^-] = [HS^-] = [NH_4^+]$; $c_{C_3H_7NO_2S} = [CH_3COCOO^-] + [C_3H_7NO_2S]$; $[CH_3COCOO^-] + [HS^-] + [OH^-] = [NH_4^+] + [K^+]$



[226]

Таблица А.5 – Состав водных растворов Asp+KOH*

c_{Asp}, M	c_{KOH}, M	pH	[$Asp^{\pm}$], M	[Asp^{-}], M	[Asp^{2-}], M	[K^{+}], M
$1.0\cdot10^{-3}$	$1.0\cdot10^{-4}$	3.99±0.17	$3.1\cdot10^{-4}$	$6.9\cdot10^{-4}$	$2.3\cdot10^{-9}$	$1.0\cdot10^{-4}$
$5.0\cdot10^{-4}$	$1.0\cdot10^{-4}$	4.22±0.17	$1.0\cdot10^{-4}$	$4.0\cdot10^{-4}$	$2.2\cdot10^{-9}$	$1.0\cdot10^{-4}$
$1.0\cdot10^{-2}$	$5.0\cdot10^{-3}$	4.32±0.18	$1.7\cdot10^{-3}$	$8.3\cdot10^{-3}$	$5.9\cdot10^{-8}$	$5.0\cdot10^{-3}$
$1.0\cdot10^{-3}$	$5.0\cdot10^{-4}$	4.42±0.17	$1.4\cdot10^{-4}$	$8.6\cdot10^{-4}$	$7.7\cdot10^{-9}$	$5.0\cdot10^{-4}$
$5.0\cdot10^{-4}$	$5.0\cdot10^{-4}$	6.32±0.17	$1.0\cdot10^{-6}$	$4.9\cdot10^{-4}$	$3.5\cdot10^{-7}$	$5.0\cdot10^{-4}$
$1.0\cdot10^{-4}$	$1.0\cdot10^{-4}$	6.37±0.12	$1.8\cdot10^{-7}$	$9.9\cdot10^{-5}$	$7.9\cdot10^{-8}$	$1.0\cdot10^{-4}$
$1.0\cdot10^{-3}$	$1.0\cdot10^{-3}$	6.87±0.12	$5.7\cdot10^{-7}$	$9.9\cdot10^{-4}$	$2.5\cdot10^{-6}$	$1.0\cdot10^{-3}$
$5.0\cdot10^{-3}$	$5.0\cdot10^{-3}$	7.7±0.5	$4.1\cdot10^{-7}$	$4.9\cdot10^{-3}$	$8.5\cdot10^{-5}$	$5.0\cdot10^{-3}$
$1.0\cdot10^{-2}$	$1.0\cdot10^{-2}$	8.2±0.4	$2.5\cdot10^{-7}$	$9.5\cdot10^{-3}$	$5.2\cdot10^{-4}$	$1.0\cdot10^{-2}$

Таблица А.6 – Состав водных растворов Glu+KOH*

c_{Glu}, M	c_{KOH}, M	pH	[$Glu^{\pm}$], M	[Glu^{-}], M	[Glu^{2-}], M	[K^{+}], M
$1.0\cdot10^{-3}$	$5.0\cdot10^{-4}$	4.76±0.12	$3.1\cdot10^{-4}$	$6.9\cdot10^{-4}$	$4.4\cdot10^{-9}$	$5.0\cdot10^{-4}$
$1.0\cdot10^{-4}$	$1.0\cdot10^{-4}$	6.14±0.12	$1.8\cdot10^{-6}$	$9.8\cdot10^{-5}$	$1.5\cdot10^{-8}$	$1.0\cdot10^{-4}$
$5.0\cdot10^{-4}$	$5.0\cdot10^{-4}$	6.72±0.13	$2.4\cdot10^{-6}$	$4.9\cdot10^{-4}$	$2.9\cdot10^{-7}$	$5.0\cdot10^{-4}$
$1.0\cdot10^{-3}$	$1.0\cdot10^{-3}$	7.9±0.5	$3.4\cdot10^{-7}$	$9.9\cdot10^{-4}$	$8.2\cdot10^{-6}$	$1.0\cdot10^{-3}$
$1.0\cdot10^{-2}$	$1.0\cdot10^{-2}$	8.27±0.14	$1.3\cdot10^{-6}$	$9.8\cdot10^{-3}$	$2.0\cdot10^{-4}$	$1.0\cdot10^{-2}$
$5.0\cdot10^{-3}$	$5.0\cdot10^{-3}$	8.65±0.18	$2.7\cdot10^{-7}$	$4.8\cdot10^{-3}$	$2.4\cdot10^{-4}$	$5.0\cdot10^{-3}$

Таблица А.7 – Состав водных растворов Asp+Glu+KOH*

c_{Asp}, M	c_{Glu}, M	c_{KOH}, M	pH	$[Asp^{\pm}]$, M	$[Asp^{-}]$, M	$[Asp^{2-}]$, M	$[Glu^{\pm}]$, M	$[Glu^{-}]$, M	$[Glu^{2-}]$, M	$[K^{+}]$, M
$1.0\cdot10^{-4}$	$1.0\cdot10^{-3}$	$1.0\cdot10^{-4}$	3.88±0.03	$3.6\cdot10^{-5}$	$6.4\cdot10^{-5}$	$1.6\cdot10^{-10}$	$7.5\cdot10^{-4}$	$2.3\cdot10^{-4}$	$1.9\cdot10^{-10}$	$1.0\cdot10^{-4}$
$1.0\cdot10^{-2}$	$1.0\cdot10^{-2}$	$1.0\cdot10^{-2}$	4.15±0.05	$2.3\cdot10^{-3}$	$7.7\cdot10^{-3}$	$3.6\cdot10^{-8}$	$6.4\cdot10^{-3}$	$3.5\cdot10^{-3}$	$5.6\cdot10^{-9}$	$1.0\cdot10^{-2}$
$1.0\cdot10^{-3}$	$1.0\cdot10^{-3}$	$1.0\cdot10^{-3}$	4.27±0.05	$1.9\cdot10^{-4}$	$8.1\cdot10^{-4}$	$5.1\cdot10^{-9}$	$5.7\cdot10^{-4}$	$4.2\cdot10^{-4}$	$8.8\cdot10^{-10}$	$1.0\cdot10^{-3}$
$1.0\cdot10^{-4}$	$1.0\cdot10^{-4}$	$1.0\cdot10^{-4}$	4.52±0.06	$1.2\cdot10^{-5}$	$8.8\cdot10^{-5}$	$9.8\cdot10^{-10}$	$4.3\cdot10^{-5}$	$5.6\cdot10^{-5}$	$2.1\cdot10^{-10}$	$1.0\cdot10^{-4}$
$1.0\cdot10^{-2}$	$1.0\cdot10^{-3}$	$1.0\cdot10^{-2}$	5.04±0.09	$3.7\cdot10^{-4}$	$9.6\cdot10^{-3}$	$3.6\cdot10^{-7}$	$1.9\cdot10^{-4}$	$8.1\cdot10^{-4}$	$1.0\cdot10^{-8}$	$1.0\cdot10^{-2}$
$1.0\cdot10^{-3}$	$1.0\cdot10^{-4}$	$1.0\cdot10^{-3}$	5.07±0.12	$3.5\cdot10^{-5}$	$9.6\cdot10^{-4}$	$3.8\cdot10^{-8}$	$1.8\cdot10^{-5}$	$8.2\cdot10^{-5}$	$1.1\cdot10^{-9}$	$1.0\cdot10^{-3}$
$1.0\cdot10^{-3}$	$1.0\cdot10^{-2}$	$1.0\cdot10^{-2}$	5.40±0.08	$1.7\cdot10^{-5}$	$9.8\cdot10^{-4}$	$8.4\cdot10^{-8}$	$9.1\cdot10^{-4}$	$9.1\cdot10^{-3}$	$2.6\cdot10^{-7}$	$1.0\cdot10^{-2}$
$1.0\cdot10^{-4}$	$1.0\cdot10^{-3}$	$1.0\cdot10^{-3}$	5.45±0.12	$1.5\cdot10^{-6}$	$9.9\cdot10^{-5}$	$9.4\cdot10^{-9}$	$8.2\cdot10^{-5}$	$9.2\cdot10^{-4}$	$2.9\cdot10^{-8}$	$1.0\cdot10^{-3}$
$1.0\cdot10^{-2}$	$1.0\cdot10^{-4}$	$1.0\cdot10^{-2}$	6.6±0.3	$9.7\cdot10^{-6}$	$9.9\cdot10^{-3}$	$1.5\cdot10^{-5}$	$5.7\cdot10^{-7}$	$9.9\cdot10^{-5}$	$4.9\cdot10^{-8}$	$1.0\cdot10^{-2}$
$1.0\cdot10^{-4}$	$1.0\cdot10^{-2}$	$1.0\cdot10^{-2}$	6.8±0.3	$6.9\cdot10^{-8}$	$9.9\cdot10^{-5}$	$2.1\cdot10^{-7}$	$4.1\cdot10^{-5}$	$9.9\cdot10^{-3}$	$6.9\cdot10^{-6}$	$1.0\cdot10^{-2}$

*Оценка выполнена по уравнениям: $[K^{+}] = c_{KOH}$; $c_{Glu} = [Glu^{\pm}] + [Glu^{-}] + [Glu^{2-}]$; $c_{Asp} = [Asp^{\pm}] + [Asp^{-}] + [Asp^{2-}]$;

$$K_2 = \frac{[Asp^{-}]\cdot[H^{+}]}{[Asp^{\pm}]};\ K_3 = \frac{[Asp^{2-}]\cdot[H^{+}]}{[Asp^{-}]};\ K_2 = \frac{[Glu^{-}]\cdot[H^{+}]}{[Glu^{\pm}]};\ K_3 = \frac{[Glu^{2-}]\cdot[H^{+}]}{[Glu^{-}]}$$

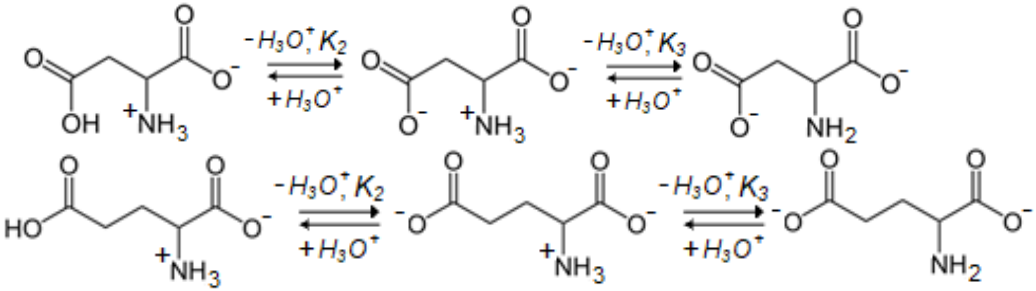


Таблица А.8 – Состав водных растворов ProcaineHCl*

$c_{ProcaineHCl}$, M	pH	[Procaine$^+$], M	[Procaine], M	[Cl$^-$], M
$1.0\cdot10^{-2}$	4.39±0.04	$1.0\cdot10^{-2}$	$3.1\cdot10^{-7}$	$1.0\cdot10^{-2}$
$5.0\cdot10^{-2}$	4.42±0.02	$5.0\cdot10^{-2}$	$1.7\cdot10^{-6}$	$5.0\cdot10^{-2}$
$5.0\cdot10^{-3}$	4.72±0.04	$5.0\cdot10^{-3}$	$3.3\cdot10^{-7}$	$5.0\cdot10^{-3}$
$1.0\cdot10^{-3}$	5.25±0.03	$1.0\cdot10^{-3}$	$2.3\cdot10^{-7}$	$1.0\cdot10^{-3}$
$5.0\cdot10^{-4}$	5.44±0.04	$5.0\cdot10^{-4}$	$1.7\cdot10^{-7}$	$5.0\cdot10^{-4}$
$1.0\cdot10^{-4}$	5.92±0.05	$1.0\cdot10^{-4}$	$1.1\cdot10^{-7}$	$1.0\cdot10^{-4}$

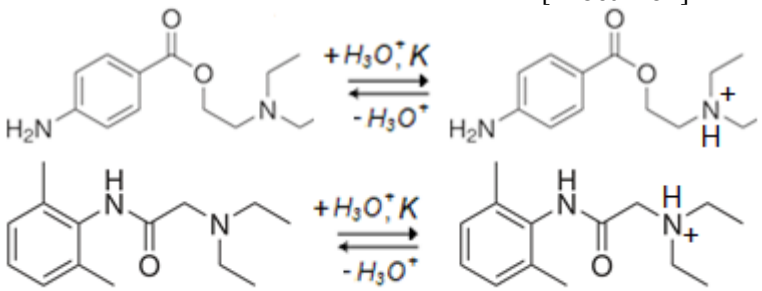
Таблица А.9 – Состав водных растворов LidocaineHCl*

$c_{LidocaineHCl}$, M	pH	[Lidocaine$^+$], M	[Lidocaine], M	[Cl$^-$], M
$1.0\cdot10^{-1}$	4.74±0.02	$9.9\cdot10^{-2}$	$1.1\cdot10^{-4}$	$1.0\cdot10^{-1}$
$5.0\cdot10^{-2}$	4.79±0.02	$4.9\cdot10^{-2}$	$6.1\cdot10^{-5}$	$5.0\cdot10^{-2}$
$1.0\cdot10^{-2}$	4.95±0.02	$9.9\cdot10^{-3}$	$1.8\cdot10^{-5}$	$1.0\cdot10^{-2}$
$5.0\cdot10^{-3}$	5.12±0.02	$4.9\cdot10^{-3}$	$1.3\cdot10^{-5}$	$5.0\cdot10^{-3}$
$1.0\cdot10^{-3}$	5.29±0.03	$9.9\cdot10^{-4}$	$3.9\cdot10^{-6}$	$1.0\cdot10^{-3}$
$5.0\cdot10^{-4}$	5.42±0.02	$4.9\cdot10^{-4}$	$2.6\cdot10^{-6}$	$5.0\cdot10^{-4}$
$1.0\cdot10^{-4}$	5.76±0.05	$9.9\cdot10^{-5}$	$1.1\cdot10^{-6}$	$1.0\cdot10^{-4}$

Таблица А.10 – Состав водных растворов ProcaineHCl + LidocaineHCl

$c_{ProcaineHCl}$, M	$c_{LidocaineHCl}$, M	pH	[Procaine$^+$], M	[Lidocaine$^+$], M	[Procaine], M	[Lidocaine], M	[Cl$^-$], M
$1.0\cdot10^{-2}$	$1.0\cdot10^{-2}$	4.06±0.05	$9.9\cdot10^{-3}$	$9.9\cdot10^{-3}$	$1.4\cdot10^{-7}$	$8.7\cdot10^{-5}$	$2.0\cdot10^{-2}$
$1.0\cdot10^{-2}$	$1.0\cdot10^{-3}$	4.33±0.03	$9.9\cdot10^{-3}$	$9.5\cdot10^{-4}$	$2.7\cdot10^{-7}$	$4.7\cdot10^{-5}$	$1.1\cdot10^{-2}$
$1.0\cdot10^{-2}$	$1.0\cdot10^{-4}$	4.52±0.03	$9.9\cdot10^{-3}$	$7.0\cdot10^{-5}$	$4.2\cdot10^{-7}$	$2.9\cdot10^{-5}$	$1.0\cdot10^{-2}$
$1.0\cdot10^{-3}$	$1.0\cdot10^{-2}$	4.68±0.03	$9.9\cdot10^{-4}$	$9.9\cdot10^{-3}$	$6.0\cdot10^{-8}$	$2.1\cdot10^{-5}$	$1.1\cdot10^{-2}$
$1.0\cdot10^{-4}$	$1.0\cdot10^{-2}$	4.89±0.04	$9.9\cdot10^{-5}$	$9.9\cdot10^{-3}$	$9.8\cdot10^{-9}$	$1.3\cdot10^{-5}$	$1.0\cdot10^{-2}$
$1.0\cdot10^{-3}$	$1.0\cdot10^{-3}$	5.38±0.04	$9.9\cdot10^{-4}$	$9.9\cdot10^{-4}$	$3.0\cdot10^{-7}$	$3.9\cdot10^{-6}$	$2.0\cdot10^{-3}$
$1.0\cdot10^{-3}$	$1.0\cdot10^{-4}$	5.53±0.12	$9.9\cdot10^{-4}$	$9.7\cdot10^{-5}$	$4.3\cdot10^{-7}$	$2.5\cdot10^{-6}$	$1.1\cdot10^{-3}$
$1.0\cdot10^{-4}$	$1.0\cdot10^{-3}$	5.61±0.05	$9.9\cdot10^{-5}$	$9.9\cdot10^{-4}$	$5.1\cdot10^{-8}$	$2.4\cdot10^{-6}$	$1.1\cdot10^{-3}$
$1.0\cdot10^{-4}$	$1.0\cdot10^{-4}$	6.09±0.05	$9.8\cdot10^{-5}$	$9.9\cdot10^{-5}$	$1.5\cdot10^{-7}$	$6.6\cdot10^{-7}$	$2.0\cdot10^{-4}$

*Оценка выполнена по уравнениям: $[Cl^-] = c_{ProcaineHCl} + c_{LidocaineHCl}$; $c_{Procaine} = [Procaine^+] + [Procaine]$; $c_{Lidocaine} = [Lidocaine^+] + [Lidocaine]$; $K = \frac{[Procaine][H^+]}{[Procaine^+]}$; $K = \frac{[Lidocaine][H^+]}{[Lidocaine^+]}$



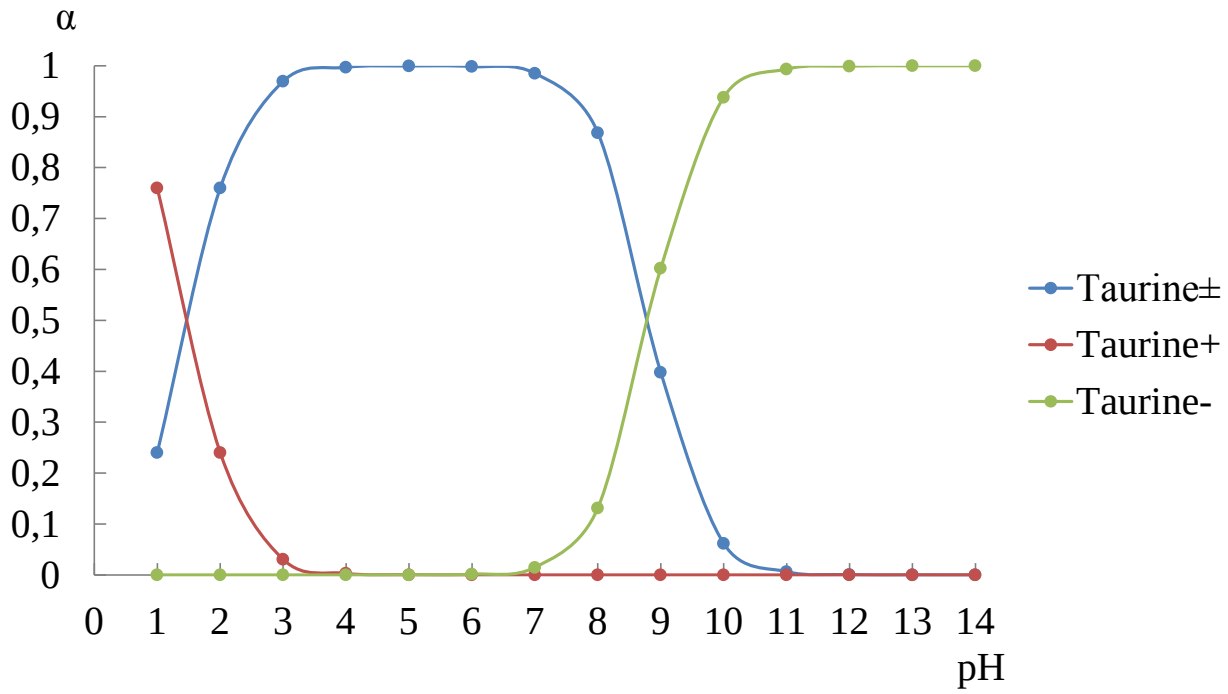


Рисунок А.1 – Диаграмма распределения ионных форм таурина

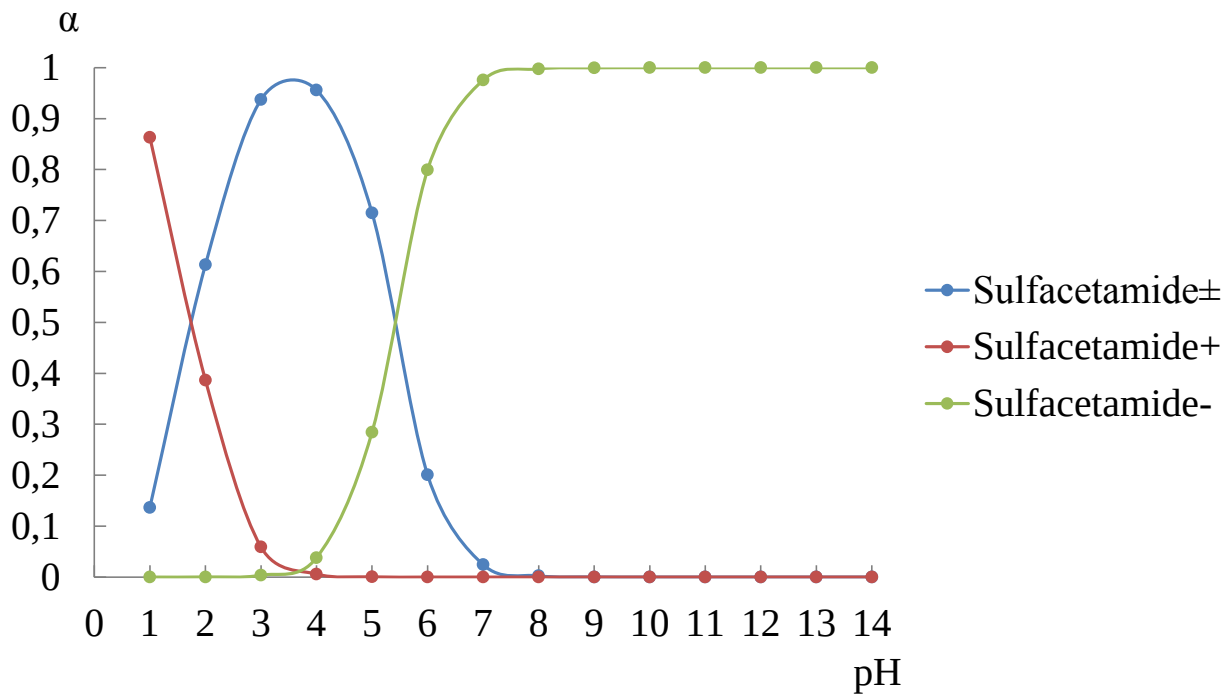


Рисунок А.2 – Диаграмма распределения ионных форм сульфацетамида

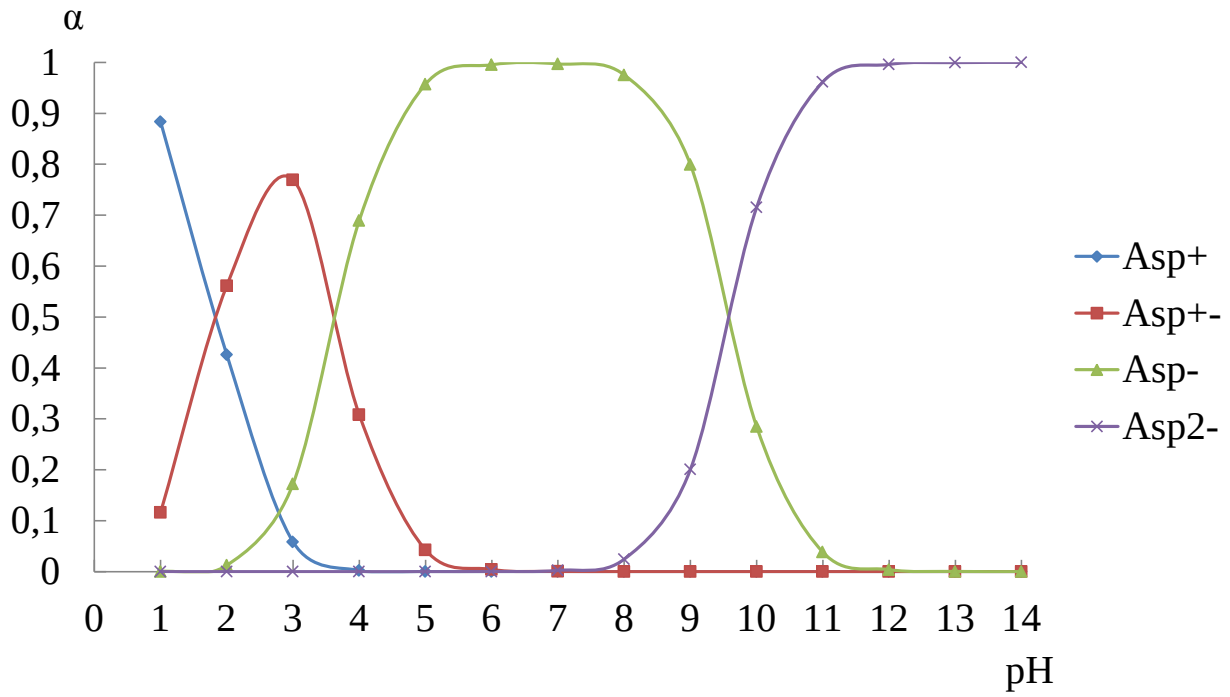


Рисунок А.3 – Диаграмма распределения ионных форм аспарагиновой кислоты

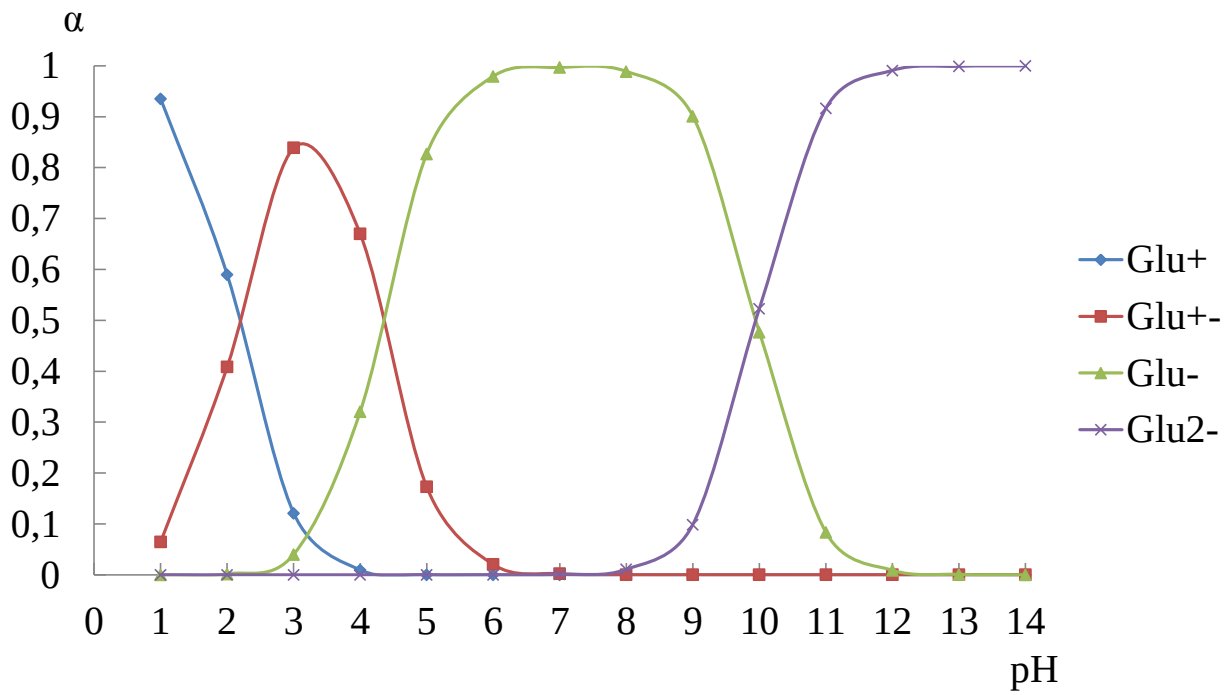


Рисунок А.4 – Диаграмма распределения ионных форм глутаминовой кислоты

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Градуировочные уравнения ПД-сенсоров в исследуемых растворах лекарственных веществ

Таблица Б.1 – Градуировочные уравнения ПД-сенсоров в растворах, содержащих ионы CH_3COCOO^-, HS^-, OH^-, K^+ и NH_4^+

Мембрана ПД-сенсора	Градуировочное уравнение
Nafion + 2.8 мас.% ZrO_2	$\Delta\varphi_D = 54-71.2\cdot p c_{(K^+,NH_4^+)} -7.09\cdot pH+18.7\cdot p c_{(CH_3COCOO^-,HS^-)}$
Nafion + 0.6 мас.% SiO_2	$\Delta\varphi_D = -19-57.5\cdot p c_{(K^+,NH_4^+)} -0.58\cdot pH+7.6\cdot p c_{(CH_3COCOO^-,HS^-)}$
Nafion + 0.6 мас.% SiO_2 + 1.5 мас.% $K_xH_{(3-x)}PW_{12}O_{40}$	$\Delta\varphi_D = -16-66.5\cdot p c_{(K^+,NH_4^+)} -0.37\cdot pH+14.5\cdot p c_{(CH_3COCOO^-,HS^-)}$
МФ-4СК + 3 мас.% ZrO_2-SO_3H	$\Delta\varphi_D = -65.2\cdot p c_{(K^+,NH_4^+)} -1.31\cdot pH+11.8\cdot p c_{(CH_3COCOO^-,HS^-)}$
МФ-4СК + 3 мас.% SiO_2 -$(CH_2)_3$-SO_3H	$\Delta\varphi_D = -75.7\cdot p c_{(K^+,NH_4^+)} -1.25\cdot pH+21.5\cdot p c_{(CH_3COCOO^-,HS^-)}$
МФ-4СК + 5 мас.% SiO_2 -$(CH_2)_3$-SO_3H	$\Delta\varphi_D = -17 -70.4\cdot p c_{(K^+,NH_4^+)} -0.09\cdot pH+17.5\cdot p c_{(CH_3COCOO^-,HS^-)}$
МФ-4СК + 3 мас.% $Cs_xH_{(4-x)}SiW_{12}O_{40}$	$\Delta\varphi_D = 20 -75.5\cdot p c_{(K^+,NH_4^+)} -3.34\cdot pH+20.9\cdot p c_{(CH_3COCOO^-,HS^-)}$
МФ-4СК + 3 мас.% $Cs_xH_{(3-x)}PW_{12}O_{40}$	$\Delta\varphi_D = -14 -61.4\cdot p c_{(K^+,NH_4^+)} -0.09\cdot pH+8.7\cdot p c_{(CH_3COCOO^-,HS^-)}$
МФ-4СК + 10 мас.% $Cs_xH_{(3-x)}PW_{12}O_{40}$	$\Delta\varphi_D = -23 -68.7\cdot p c_{(K^+,NH_4^+)} +0.26\cdot pH+17.5\cdot p c_{(CH_3COCOO^-,HS^-)}$

Таблица Б.2 – Градуировочные уравнения ПД-сенсоров в растворах Taurine+KOH

Мембрана ПД-сенсора	Градуировочное уравнение
Nafion + 2.8 мас.% ZrO_2	$\Delta\varphi_D = 60-62.2\cdot pK-5.24\cdot pH+5.5\cdot pTaurine$
Nafion + 0.6 мас.% SiO_2	$\Delta\varphi_D = 104-67.0\cdot pK-10.05\cdot pH+9.8\cdot pTaurine$
Nafion + 0.6 мас.% SiO_2 + 1.5 мас.% $K_xH_{(3-x)}PW_{12}O_{40}$	$\Delta\varphi_D = 103-65.8\cdot pK-11.28\cdot pH+14.7\cdot pTaurine$
МФ-4СК + 3 мас.% ZrO_2-SO_3H	$\Delta\varphi_D = 108-64.6\cdot pK-11.38\cdot pH+12.1\cdot pTaurine$
МФ-4СК + 3 мас.% SiO_2 -$(CH_2)_3$-SO_3H	$\Delta\varphi_D = 51-59.3\cdot pK-6.56\cdot pH+9.0\cdot pTaurine$
МФ-4СК + 5 мас.% SiO_2 -$(CH_2)_3$-SO_3H	$\Delta\varphi_D = 75-64.0\cdot pK-6.71\cdot pH+8.1\cdot pTaurine$
МФ-4СК + 3 мас.% $Cs_xH_{(4-x)}SiW_{12}O_{40}$	$\Delta\varphi_D = 105-60.3\cdot pK-14.4\cdot pH+17\cdot pTaurine$
МФ-4СК + 3 мас.% $Cs_xH_{(3-x)}PW_{12}O_{40}$	$\Delta\varphi_D = 81-59.8\cdot pK-11.45\cdot pH+14.6\cdot pTaurine$
МФ-4СК + 10 мас.% $Cs_xH_{(3-x)}PW_{12}O_{40}$	$\Delta\varphi_D = 56-55.0\cdot pK-8.3\cdot pH+9\cdot pTaurine$

Таблица Б.3 – Градуировочные уравнения ПД-сенсоров в растворах Asp+KOH (а) и Glu+KOH (б)

Мембрана ПД-сенсора	А	б
МФ-4СК + 3 мас. % SiO_2(5 мол. % R1)	$\Delta\varphi_D$ = -34.9+4.7·pK+2.57·pH-50.9·pAsp	$\Delta\varphi_D$ = -27-23.2·pK+1.26·pH-23.6·pGlu
МФ-4СК + 3 мас. % SiO_2(10 мол. % R1)	$\Delta\varphi_D$ = -37-1.2·pK+2.56·pH-45.8·pAsp	$\Delta\varphi_D$ = -48-3.5·pK+4.1·pH-42.3·pGlu
МФ-4СК + 3 мас. % SiO_2(5 мол. % R2)	$\Delta\varphi_D$ = -43+4.3·pK+2.89·pH-48.3·pAsp	$\Delta\varphi_D$ = -15-31.5·pK+0.92·pH-17.7·pGlu
МФ-4СК + 3 мас. % SiO_2(10 мол. % R2)	$\Delta\varphi_D$ = -42+8.8·pK+3.45·pH-54.5·pAsp	$\Delta\varphi_D$ = -17-16.0·pK+1.93·pH-35.6·pGlu

Таблица Б.4 – Градуировочные уравнения ПД-сенсоров в растворах Sulfacetamide + KOH (а) и Sulfacetamide + NaOH (б)

Мембрана ПД-сенсора	А	б
МФ-4СК + 0.5 мас.% УНТ	$\Delta\varphi_D$ = -12-58.4·pK-0.90·pH+8.4·pSulfacetamide	$\Delta\varphi_D$ = -82-6.6·pNa+3.5·pH-30.9·pSulfacetamide
МФ-4СК + 1.0 мас.% УНТ	$\Delta\varphi_D$ = -39-37.3·pK+0.97·pH-7.9·pSulfacetamide	$\Delta\varphi_D$ = -44-34.1·pNa-0.9·pH-5.0·pSulfacetamide
МФ-4СК + 1.5 мас.% УНТ	$\Delta\varphi_D$ = 48-91.6·pK-6.38·pH+36.8·pSulfacetamide	$\Delta\varphi_D$ = -65.7·pNa-3.9·pH+28.1·pSulfacetamide
МФ-4СК + 3.0 мас.% УНТ	$\Delta\varphi_D$ = 42-98.1·pK-6.56·pH+45.2·pSulfacetamide	$\Delta\varphi_D$ = -91+2.3·pNa+3.8·pH-35.5·pSulfacetamide

Таблица Б.5 – Градуировочные уравнения ПД-сенсоров в растворах Asp+KOH (а) и Glu+KOH (б)

Мембрана ПД-сенсора	А	б
МФ-4СК	$\Delta\varphi_D$ = -63+10.9·pK+6.2·pH-54.1·pAsp	$\Delta\varphi_D$ = -109+5·pK+6.8·pH-36·pGlu
МФ-4СК RH=60%, t=95°C	$\Delta\varphi_D$ = -55+5.7·pK+3.8·pH-47.5·pAsp	$\Delta\varphi_D$ = -26-47·pK-1.0·pH+5.0·pGlu
МФ-4СК мех. деформ. 80%, t=80°C	$\Delta\varphi_D$ = -11.0·pK-0.7·pH-41·pAsp	$\Delta\varphi_D$ = -86+14·pK+4.8·pH-49·pGlu
МФ-4СК $t_{го}$=120°C	$\Delta\varphi_D$ = -83+21.8·pK+6.6·pH-60.2·pAsp	$\Delta\varphi_D$ = 27-65·pK-5.2·pH+17·pGlu
Nafion	$\Delta\varphi_D$ = -46+2.02·pK+3.6·pH-43.9·pAsp	$\Delta\varphi_D$ = -30-37·pK+0.6·pH-8·pGlu
Nafion RH=60%, t=95°C	$\Delta\varphi_D$ = -48+7.0·pK+4.06·pH-50.1·pAsp	$\Delta\varphi_D$ = 10-52·pK-1.2·pH+1.8·pGlu
Nafion мех. деформ. 80%, t=80°C	$\Delta\varphi_D$ = -61+3.7·pK+4.0·pH-43.6·pAsp	$\Delta\varphi_D$ = -52.5·pK-0.8·pH+3.6·pGlu
Nafion $t_{го}$=120°C	$\Delta\varphi_D$ = -62+10.8·pK+5.2·pH-49.7·pAsp	$\Delta\varphi_D$ = -101+12.3·pK+5.9·pH-46.5·pGlu
Nafion+ SiO_2(R1)	$\Delta\varphi_D$ = -68+3.2·pK+3.9·pH-40.5·pAsp	$\Delta\varphi_D$ = -86+17·pK+7.1·pH-54·pGlu

продолжение таблицы Б.5

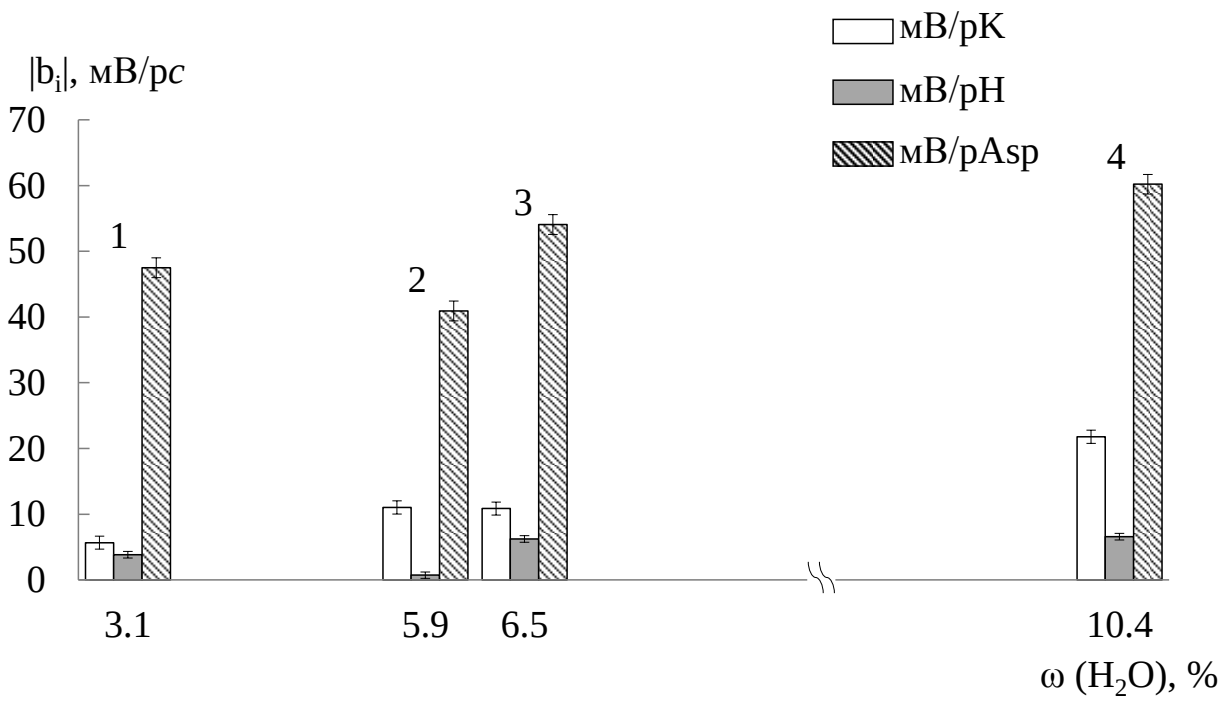
Nafion+ SiO_2(R2)	$\Delta\varphi_D$ = -45-7·pK -29·pAsp	$\Delta\varphi_D$ = 82-79·pK-5.4·pH+16·pGlu
Nafion+ SiO_2(R1) RH=60%, t=95°C	$\Delta\varphi_D$ = -107+11·pK+6.1·pH-46·pAsp	$\Delta\varphi_D$ = -164+38·pK+12.3·pH-71·pGlu
Nafion+ SiO_2(R2) RH=60%, t=95°C	$\Delta\varphi_D$ = -35-35·pAsp	$\Delta\varphi_D$ = -56·pK-2.9·pH-8·pGlu
Nafion+ SiO_2(R1) $t_{го}$=120°C	$\Delta\varphi_D$ = -86+4·pK+2.6·pH-36·pAsp	$\Delta\varphi_D$ = -161+38·pK+11.8·pH-63·pGlu
Nafion+ SiO_2(R2) $t_{го}$=120°C	$\Delta\varphi_D$ = -118+8·pK+6.5·pH-36·pAsp	$\Delta\varphi_D$ = -25·pK-1.2·pH -18·pGlu

Таблица Б.6 – Градуировочные уравнения ПД-сенсоров в растворах Asp+Glu+KOH

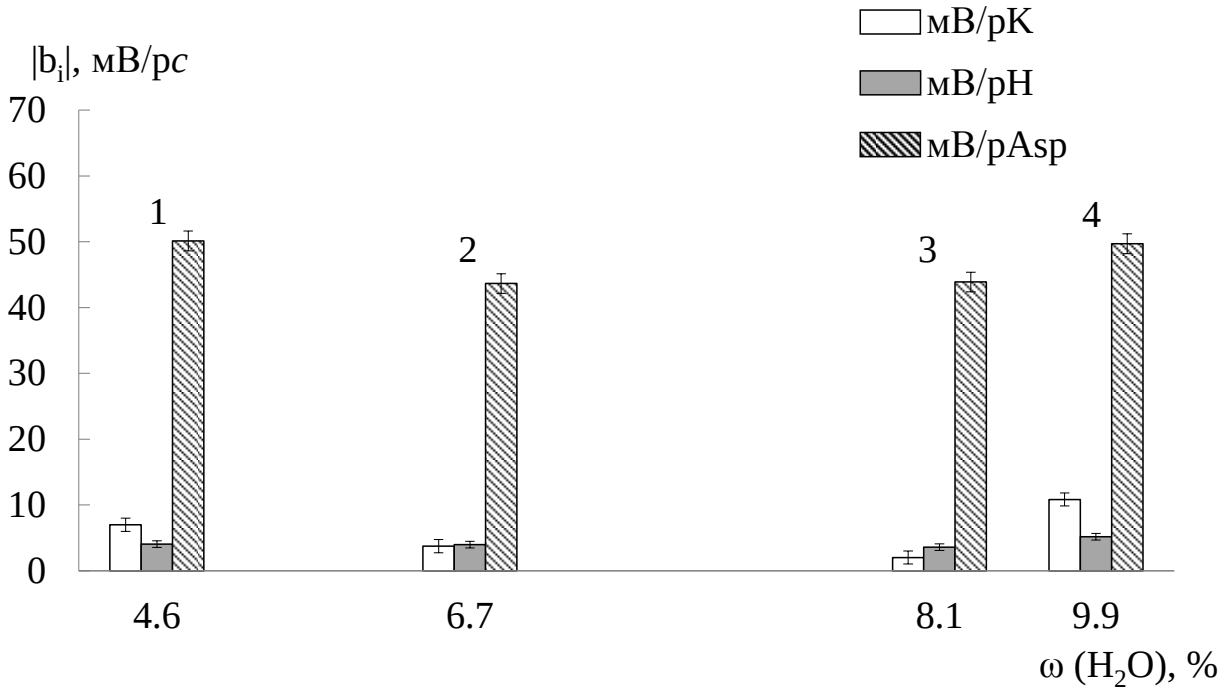
Мембрана ПД-сенсора	Градуировочное уравнение
МФ-4СК$_{(экструзия)}$	$\Delta\varphi_D$ = -96+17.1·pK+23.79·pH-31.0·pGlu-35.0·pAsp
МФ-4СК$_{(экструзия)}$ RH=60%, t=95°C	$\Delta\varphi_D$ = -81+13.5·pK+23.4·pH-30.8·pGlu-35.3·pAsp
МФ-4СК$_{(экструзия)}$ мех. деформ. 80%, t=80°C	$\Delta\varphi_D$ = -95+29.8·pK+26.5·pH-37.7·pGlu-43.2·pAsp
МФ-4СК$_{(экструзия)}$ $t_{го}$=120°C	$\Delta\varphi_D$ = -101+22.2·pK+26.18·pH-33.5·pGlu-39.2·pAsp
Nafion$_{(экструзия)}$	$\Delta\varphi_D$ = -109+32.3·pK+28.9·pH-38.7·pGlu-44.8·pAsp
Nafion$_{(экструзия)}$ RH=60%, t=95°C	$\Delta\varphi_D$ = -133+41.7·pK+36.02·pH-44.9·pGlu-50.6·pAsp
Nafion$_{(экструзия)}$ мех. деформ. 80%, t=80°C	$\Delta\varphi_D$ = -123+35.9·pK+31.12·pH-39.0·pGlu-45.9·pAsp
Nafion$_{(экструзия)}$ $t_{го}$=120°C	$\Delta\varphi_D$ = -118+33.5·pK+30.03·pH-38.7·pGlu-44.4·pAsp
Nafion$_{(экструзия)}$+ SiO_2(10 мол.% R1)	$\Delta\varphi_D$ = -119+27.3·pK+20.2·pH-27.8·pGlu-31.7·pAsp
Nafion$_{(экструзия)}$+ SiO_2(10 мол.% R2)	$\Delta\varphi_D$ = -146+30.9·pK+22.44·pH-29.0·pGlu-28.8·pAsp
Nafion$_{(экструзия)}$+ SiO_2(10 мол.% R1), RH=60%, t=95°C	$\Delta\varphi_D$ = -85+5.44·pK+14.43·pH-23.05·pGlu-24.31·pAsp
Nafion$_{(экструзия)}$+ SiO_2(10 мол.% R2), RH=60%, t=95°C	$\Delta\varphi_D$ = -85+5.44·pK+14.43·pH-23.05·pGlu-24.31·pAsp
Nafion$_{(экструзия)}$+ SiO_2(10 мол.% R1), $t_{го}$=120°C	$\Delta\varphi_D$ = -126+26.27·pK+27.55·pH-31.94·pGlu-37.36·pAsp
Nafion$_{(экструзия)}$+ SiO_2(10 мол.% R2), $t_{го}$=120°C	$\Delta\varphi_D$ = -138+50.65·pK+34.63·pH-47.82·pGlu-52.28·pAsp
МФ-4СК$_{(отливка)}$	$\Delta\varphi_D$ = -114+23.2·pK+27.03·pH-34.5·pGlu-38.0·pAsp

Таблица Б.7 – Градуировочные уравнения ПД-сенсоров в растворах ProcaineHCl (а), LidocaineHCl (б) и ProcaineHCl + LidocaineHCl (в)

Мембрана ПД-сенсора	А	б	в
$Nafion_{(экструзия)}$	$\Delta\varphi_D$ = 68-20.2·pProcaine - 18.3·pH	$\Delta\varphi_D$ = 109-23.3·pLidocaine - 12.8·pH	$\Delta\varphi_D$ = 120-15.8·pProcaine-8.9·pLidocaine - 42.2·pH
$МФ\text{-}4СК_{(экструзия)}$	$\Delta\varphi_D$ = -39-17.4·pProcaine - 20.3·pH	$\Delta\varphi_D$ = -26-47.2·pLidocaine - 36.0·pH	$\Delta\varphi_D$ = 43-17.9·pProcaine-9.0·pLidocaine - 16.6·pH
$МФ\text{-}4СК_{(отливка)}$	$\Delta\varphi_D$ = 81-44.1·pProcaine - 26.5·pH	$\Delta\varphi_D$ = 51-65.3·pLidocaine - 42.0·pH	$\Delta\varphi_D$ = 58-26.7·pProcaine-47.4·pLidocaine - 32.5·pH
МФ-4СК + 3 мас.% SiO_2 (5 мол.% R1)	-	-	$\Delta\varphi_D$ = -40-35.2·pProcaine + 43.2·pLidocaine - 21.9·pH
МФ-4СК + 3 мас.% SiO_2 (10 мол.% R1)	-	-	$\Delta\varphi_D$ = 33-31.2·pProcaine + 41.9·pLidocaine - 27.0·pH
МФ-4СК + 3 мас.% SiO_2 (5 мол.% R2)	-	-	$\Delta\varphi_D$ = -88-23.7·pProcaine + 40.8·pLidocaine - 42.1·pH
Nafion + 2.4 мас.% ZrO_2 [255]	-	-	$\Delta\varphi_D$ = 67.5-25.8·pProcaine + 10.4·pLidocaine - 5.94·pH



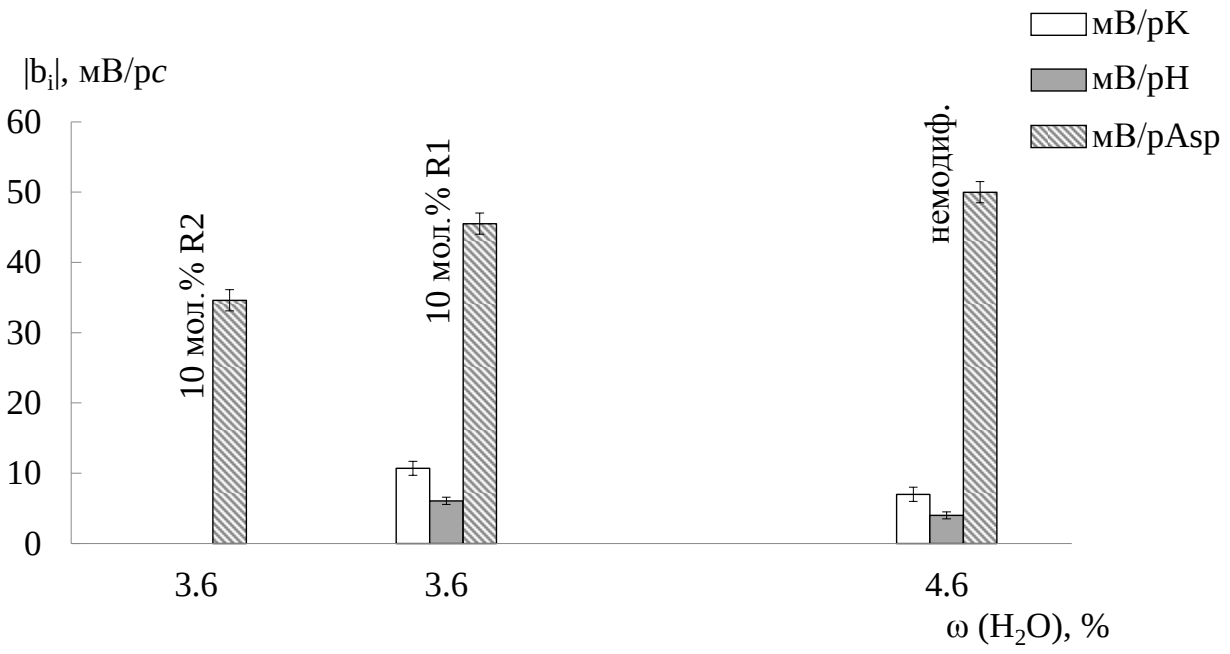
а



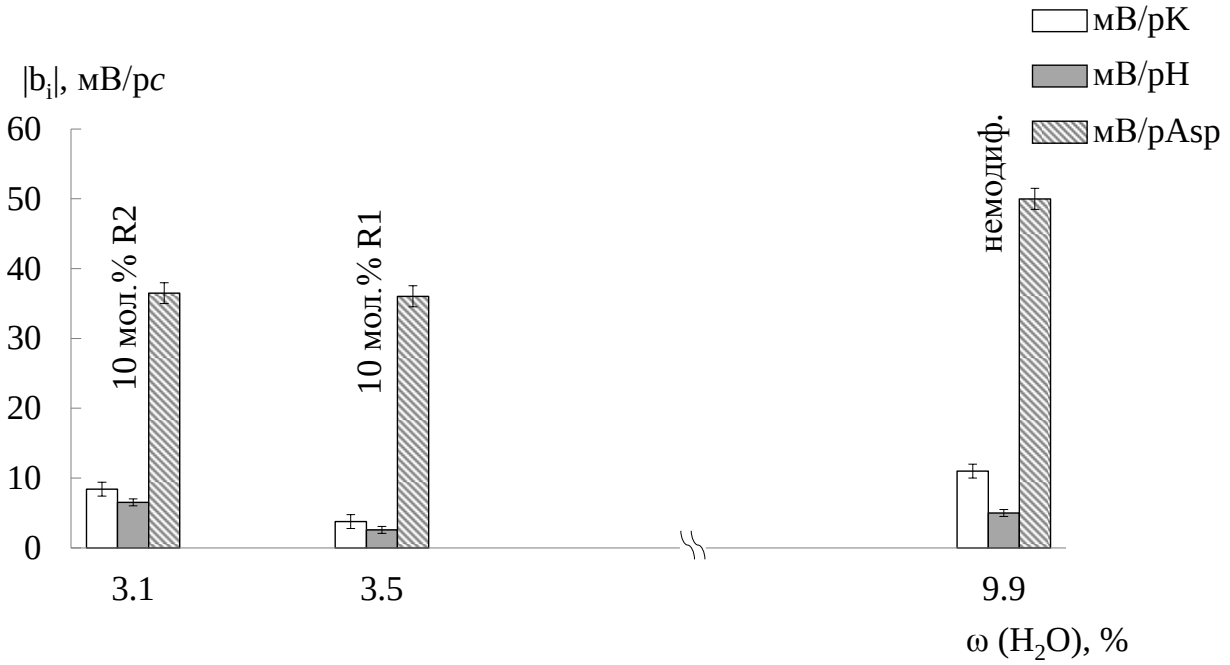
б

1 – RH=60%, t=95°C; 2 – мех. деформ. 80%, t=80°C;
***3 –исходный образец**; 4 – $t_{ГО}$=120°C*

Рисунок Б.1 – Зависимость коэффициентов чувствительности ПД-сенсоров к ионам в растворах Asp + KOH от влагосодержания мембран МФ-4СК$_{(экструзия)}$ (а) и Nafion$_{(экструзия)}$ (б)

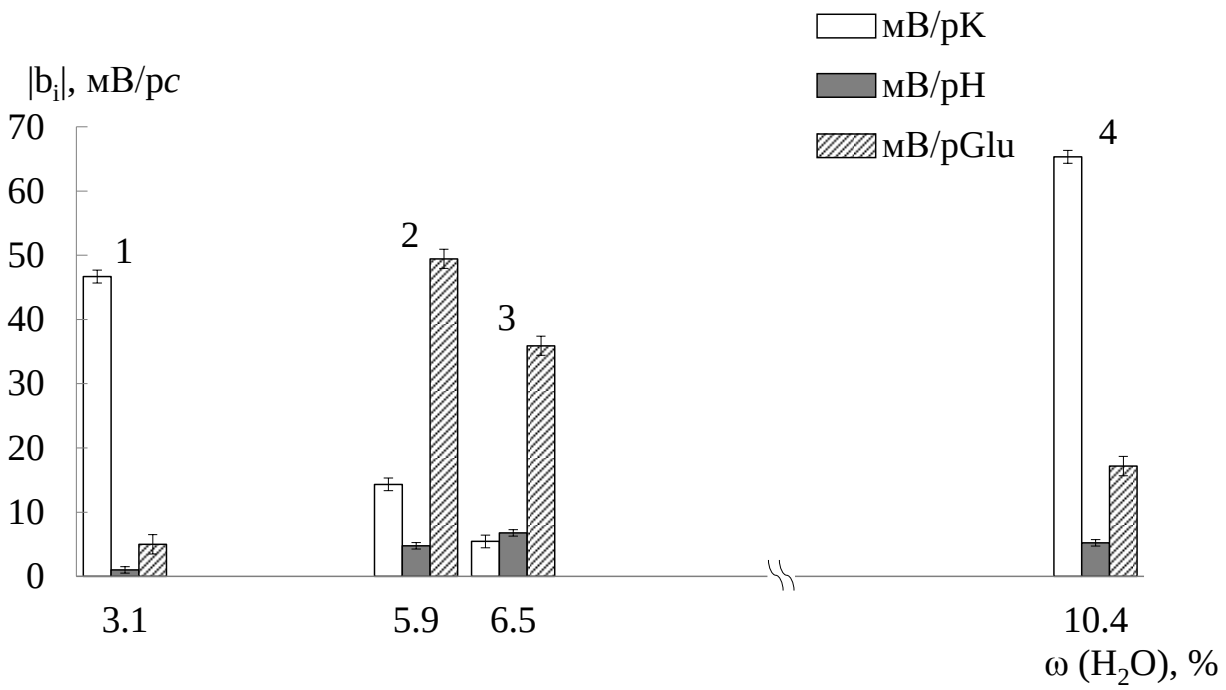


а) мембраны обработаны при RH=60%, t=95°C

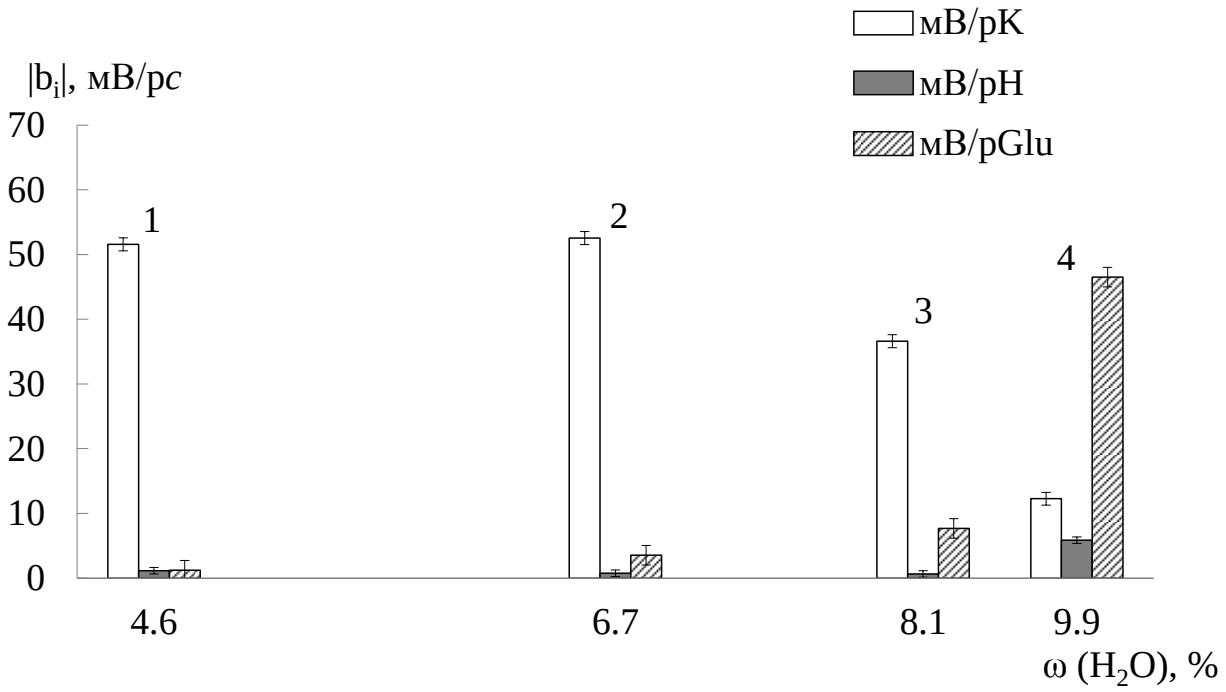


б) мембраны обработаны при $t_{ГО}$=120 °C

Рисунок Б.2 – Зависимость коэффициентов чувствительности ПД-сенсоров к ионам в растворах Asp + KOH от влагосодержания мембран $Nafion_{(экструзия)}$ + SiO_2(R)



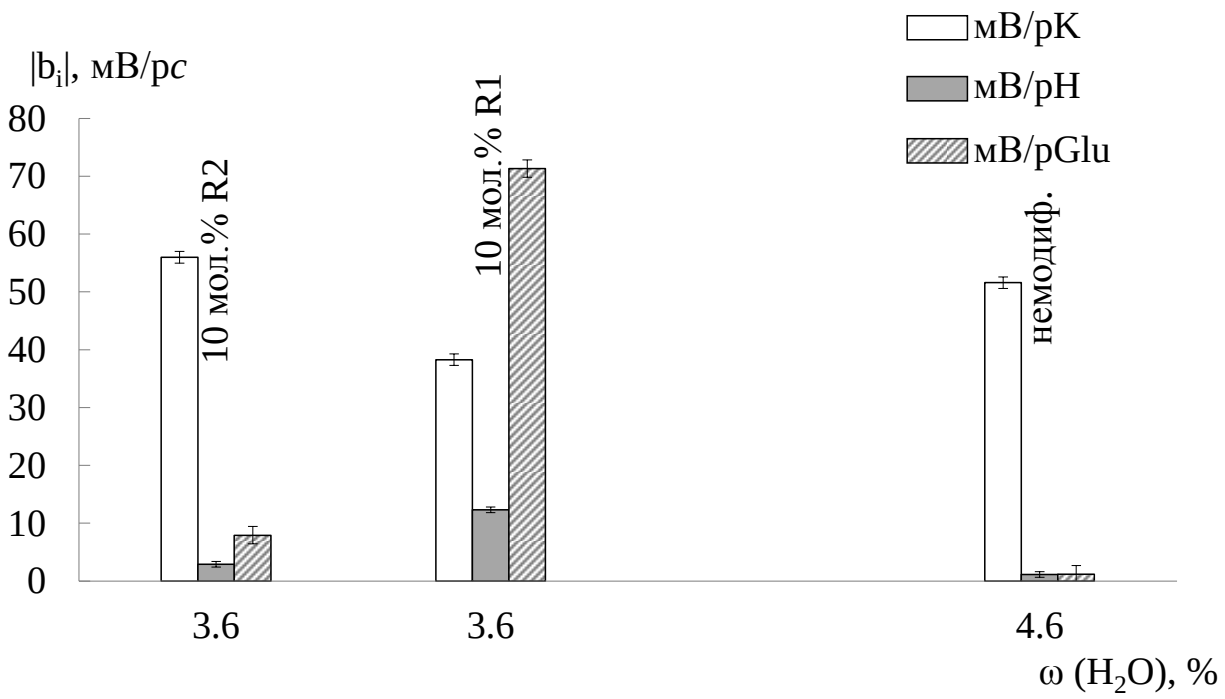
а



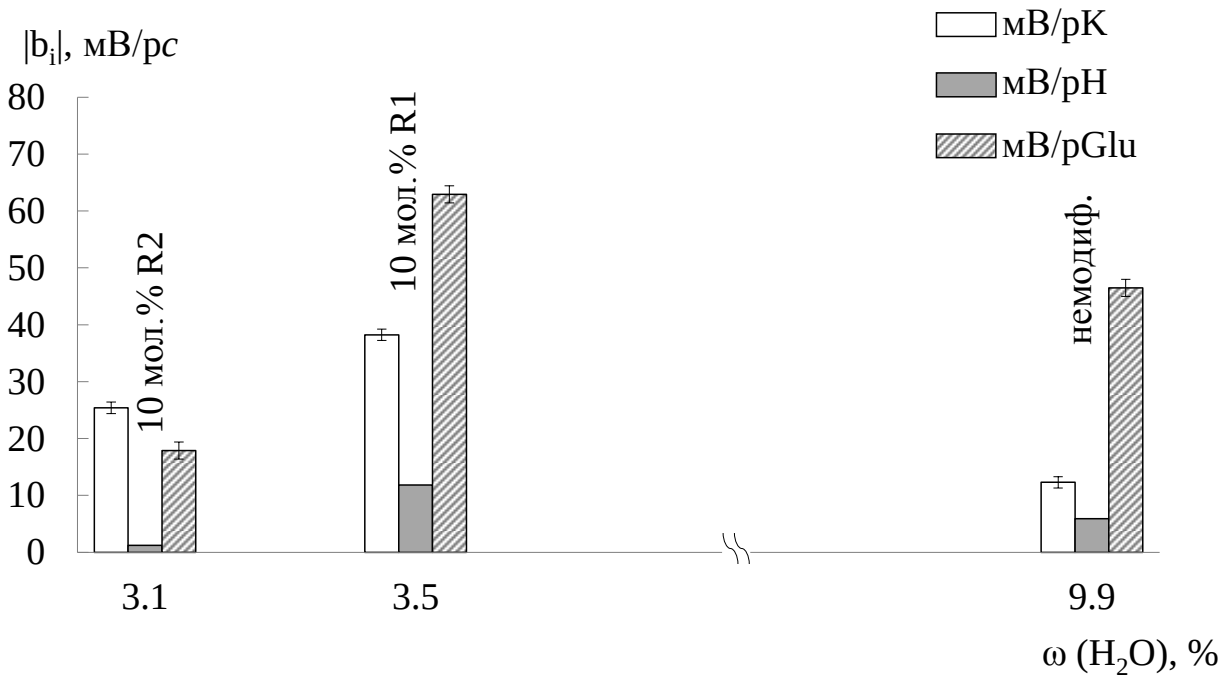
б

1 – RH=60%, t=95°C; 2 – мех. деформ. 80%, t=80°C;
***3 –исходный образец**; 4 – $t_{ГО}$=120°C*

Рисунок Б.3 – Зависимость коэффициентов чувствительности ПД-сенсоров к ионам в растворах Glu + KOH от влагосодержания мембран МФ-4СК$_{(экструзия)}$ (а) и Nafion$_{(экструзия)}$ (б)



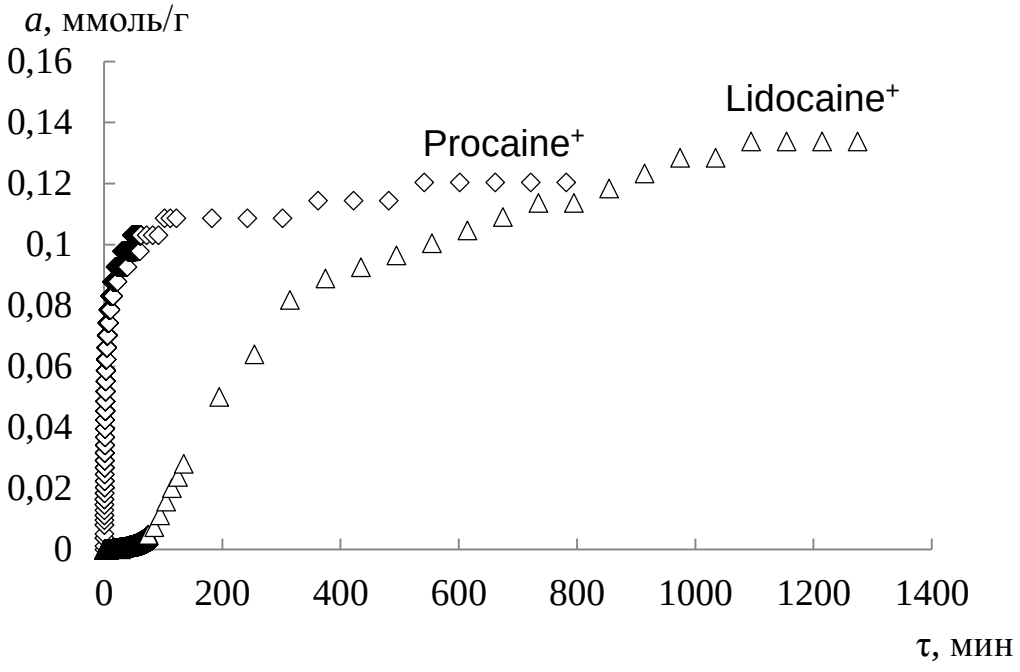
а) мембраны обработаны при RH=60%, t=95°C



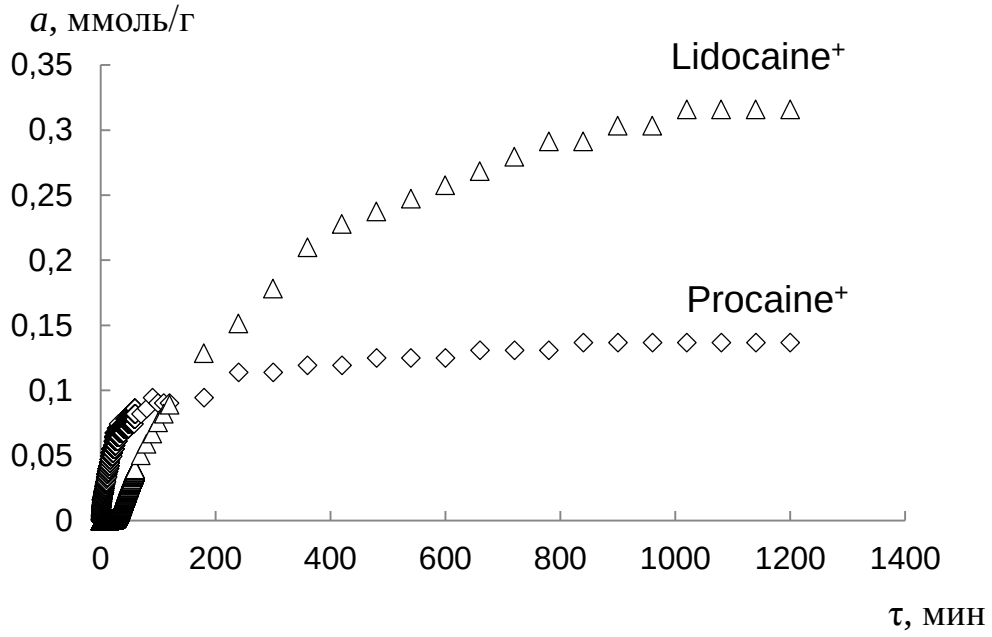
б) мембраны обработаны при $t_{ГО}$=120°C

Рисунок Б.4 – Зависимость чувствительности ПД-сенсоров к катионам и анионам в растворах Glu + KOH от влагосодержания мембран $Nafion_{(экструзия)}$ + SiO_2(R)

ПРИЛОЖЕНИЕ В
Характеристики сорбции катионов местных анестетиков мембранами Nafion и МФ-4СК



а



б

Рисунок В.1 – Кинетические кривые сорбции катионов Procaine$^+$ и Lidocaine$^+$ мембранами МФ-4СК$_{(экструзия)}$ (а) и МФ-4СК$_{(отливка)}$ (б) в H^+-форме

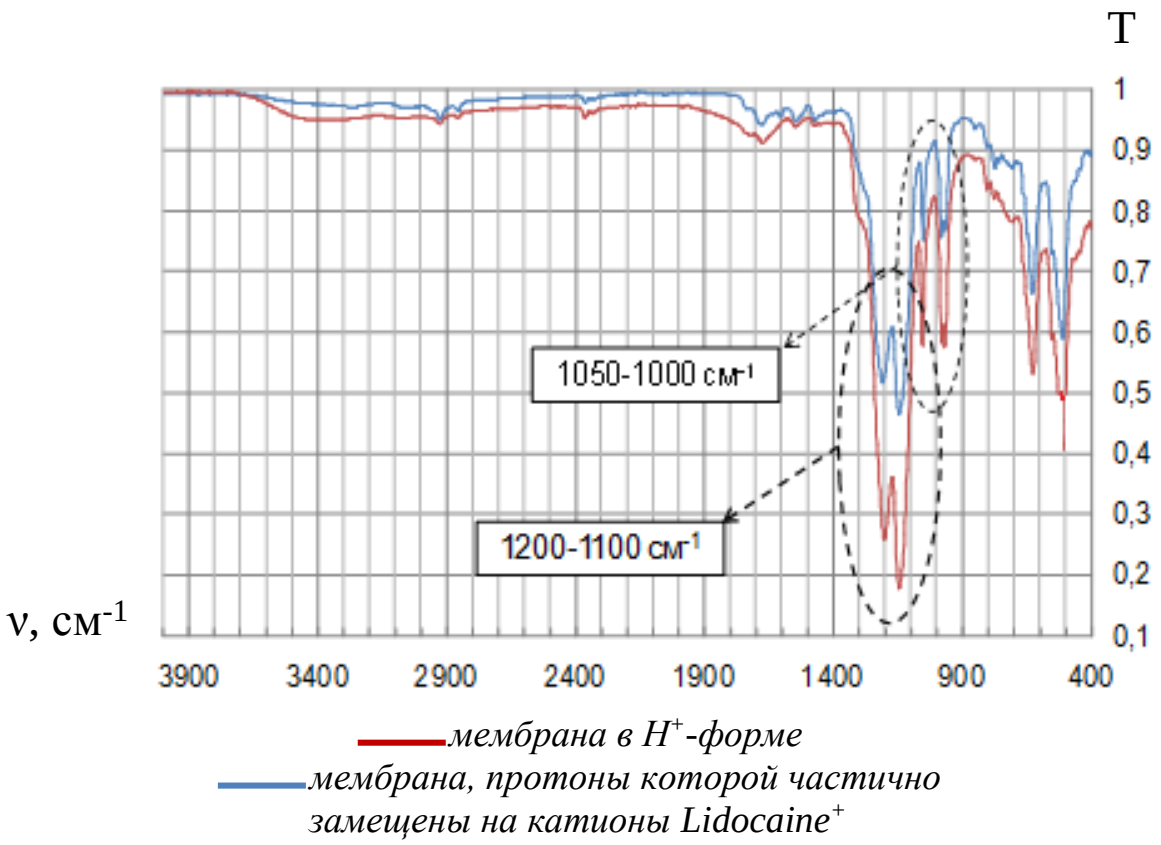


Рисунок В.2 – ИК-спектры мембран МФ-4СК$_{(отливка)}$ в различных ионных формах