

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

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Воронеж – 2019

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

Научный руководитель:

доктор химических наук
Паршина Анна Валерьевна

Официальные оппоненты:

Цюпко Татьяна Григорьевна, доктор химических наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный университет», факультет химии и высоких технологий, кафедра аналитической химии, профессор

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

Ведущая организация:

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург

Защита состоится «18» декабря 2019 г. в 14⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета Д 212.038.19 по химическим наукам при Воронежском государственном университете по адресу: 394018 Воронеж, Университетская пл., 1, химический факультет, ауд. 439.

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

Автореферат разослан «28» октября 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета



Столповская Н.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность. Серо- и аминокислотосодержащие 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 обуславливает актуальность разработки экспрессных, безреагентных, вналабораторных 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), РФФИ (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 по-

следние 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 аминокислотных лекарственных веществ посредством использования гибридных материалов на основе перфторированных сульфокатионообменных мембран (МФ-4СК и Nafion), диоксидов циркония и кремния с функционализированной поверхностью, кислых солей гетерополиоксидов (ГПО) и УНТ.

Для достижения поставленной цели требовалось решить следующие задачи.

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

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

3. Установить особенности изменения перекрестной чувствительности ПД-сенсоров к анионам сульфатамида 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 гидроксида посредством варьирования способа получения мембран и протонакцептных 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 ГПО, а также кислых солей ГПО, вводимых в мембраны МФ-4СК и Nafion, на перекрестную 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 сульфатамида. Исследована роль противоиона в формировании отклика ПД-сенсора в растворах, содержащих анионы сульфатамида 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 $-\text{CH}_2-$, 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 аминокислотных 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 $-\text{COO}^-$ на поверхности УНТ).

4. Установлена взаимосвязь между перекрестной чувствительностью ПД-сенсоров к противоионам 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 анестетиков.

6. Мультисенсорные системы использованы для определения сульфацила 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 фиксации рН.

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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Глава 1. Обзор литературных данных. Выявлены основные тенденции исследований, посвященных определению лекарственных веществ. Оценены перспективы применения сенсоров для определения серо- и аминокислотсодержащих веществ в разных средах. Кратко описаны принципы мультисенсорного анализа. Систематизированы литературные данные по использованию гибридных материалов в сенсорах с разным типом детектирования.

Глава 2. Объекты и методы исследования. Объектами исследования были аспарагиновая, глутаминовая и пировиноградная кислоты, сульфацил, таурин, прокаин, лидокаин. Качественный состав растворов и диапазоны концентраций аналитов ($1.0 \cdot 10^{-4}$ – $1.0 \cdot 10^{-2}$ М) выбраны с учетом состава технологических растворов и фармацевтических препаратов («Сульфацил натрия (Альбуцид)», «Панангин®», «Новокаин», «Лидокаин»).

В ПД-сенсорах использовали материалы на основе перфторированных сульфокатионообменных мембран Nafion и МФ-4СК в K^+ -форме. Модификация осуществлялась введением допанта в матрицу готовой мембраны (*in situ*) и отливкой мембраны в присутствии частиц допанта или прекурсора для их получения. Допантами были наночастицы SiO_2 и ZrO_2 , поверхностно модифицированные 3-аминопропилом (R1), 3-(2-имидазолин-1-ил)-пропилом (R2), сульфогруппами, сульфопропилом и кислой солью ГПК $K_xH_{3-x}PW_{12}O_{40}$, а также наночастицы $Cs_xH_{3-x}PW_{12}O_{40}$, $Cs_xH_{4-x}SiW_{12}O_{40}$ и УНТ. Концентрация допантов в мембранах Nafion и МФ-4СК составляла 0.6–2.8 и 0.5–10 мас. %, соответственно, а концентрация модифицирующих групп – 1.5–10 мол.% от количества допанта. Размер частиц, полученных методами *in situ* и отливки, составлял 5–7 нм и 6–18 нм (со средним размером около 10 нм). Допант содержался только в $\frac{1}{2}$ длины пленки. Термообработка мембран осуществлялась при относительной влажности (RH) 60% ($t=95^\circ C$) и в контакте с водой ($t_{го}=120^\circ C$, ГО – гидротермальная обработка). Механической деформации до 80% подвергались образцы в сухом состоянии с последующей обработкой в вакууме при $80^\circ C$.

Оценка характеристик ПД-сенсоров выполнялась в многокомпонентных растворах с учетом влияния на их отклик концентраций аналитов и мешающих ионов. Градуировку выполняли по неортогональным схемам эксперимента с помощью многофакторного регрессионного анализа, стабильность откликов оценивали на основе результатов хронопотенциометрических измерений в течение 1 ч. Потенциометрические измерения осуществляли с помощью оригинальной ячейки (патент РФ № 2617347), многоканального высокоомного потенциометра и программ для ЭВМ (свидетельства № 2015663606 и 2017611719). Анализ состава и микроструктуры мембран выполняли с помощью ИК-Фурье спектрометра VERTEX 70, термогравиметрической установки «Thermoscan-2» и просвечивающего электронного микроскопа LEOL JEM-1011 (ЦКП ИОНХ РАН).

Глава 3. Обсуждение результатов.

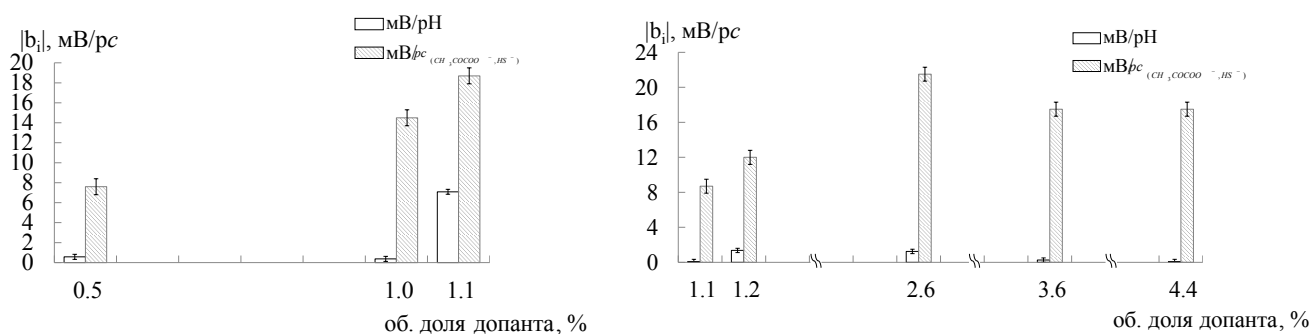
3.1. Мультисенсорные системы на основе перфтормембран и допантов с протонодонорными свойствами для определения анионов и цвиттер-ионов таурина и пировиноградной кислоты совместно с неорганическими ионами (K^+ , NH_4^+ , HS^-). Поскольку материалами ПД-сенсоров являются катионообменные мембраны, для обеспечения чувствительности к анионам и цвиттер-ионам лекарственных веществ рассматривали различные способы повышения влияния необменно сорбированных частиц на потенциал Доннана. Причинами этого могут быть различие состава «электронейтрального» раствора внутри пор и внешнего раствора, а также взаимодействие анионов и цвиттер-ионов с функциональными группами мембран. Учитывали, что рН внутреннего раствора мембраны с сильнокислотными группами может быть на 2–3 единицы ниже, чем внешнего из-за донановского исключения ионов гидроксила из пор.

На примере относительно небольших по размеру анионов пировиноградной кислоты и анионов и цвиттер-ионов таурина исследовали влияние на отклик ПД-сенсоров размеров внутрипорового пространства и количества катионообменных групп в материалах на основе Nafion_(экструзия) и МФ-4СК_(отливка), содержащих наночастицы SiO_2 и ZrO_2 , в том числе модифицированные сульфосодержащими группами и ГПК, а также сами ГПК.

Характеристики стабильности отклика ПД-сенсоров в растворах, содержащих ионы K^+ , NH_4^+ , CH_3COCO^- , HS^- , OH^- (рН 7.63–11.34) и K^+ , Taurine⁻, Taurine[±], OH^- (рН 6.92–9.87) в диапазоне концентраций аналитов $1.0 \cdot 10^{-4}$ – $1.0 \cdot 10^{-2}$ М, соизмеримы для всех исследуемых мембран. Время отклика составило менее 1 мин, дрейф и дисперсия отклика варьировались в диапазонах 0.3–5 мВ/ч и 3–30 мВ², соответственно.

ПД-сенсоры на основе мембран Nafion_(экструзия) и МФ-4СК_(отливка) имеют высокую чувствительность (50.9-65.7 мВ/рс) к катионам K^+ (или K^+ , NH_4^+). Чувствительность ПД-сенсоров к анионам CH_3COCO^- , HS^- зависит от их концентрации в мембране. Поэтому она незначима для мембраны Nafion_(экструзия), имеющей более упорядоченную структуру, меньшие размер пор и диффузионную проницаемость, а для мембраны МФ-4СК_(отливка) возрастает (12.8 ± 0.9 мВ/рс). Чувствительность ПД-сенсоров к ионам Taurine⁻, Taurine[±] определяется как их концентрацией в порах, так и возможностью взаимодействия их аминогрупп с сульфогруппами мембраны. Это обуславливает значимую чувствительность ПД-сенсоров к ним независимо от типа мембраны (4.5 ± 0.7 и 4.8 ± 0.6 мВ/рс).

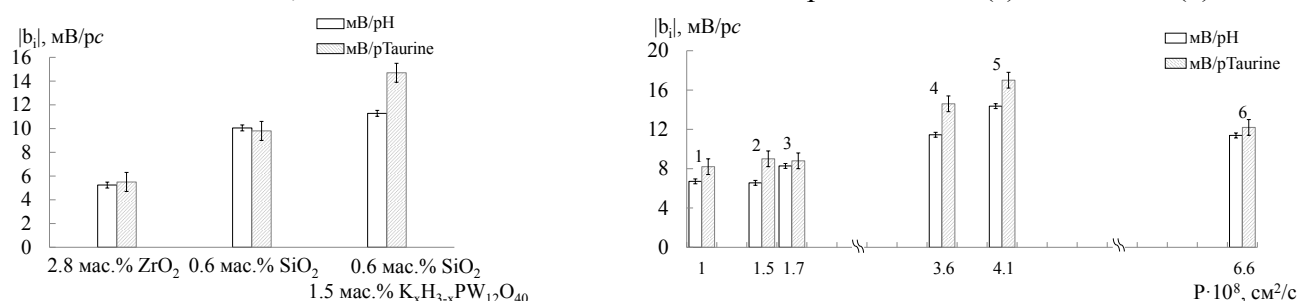
При введении в мембраны допантов с катионообменными группами чувствительность ПД-сенсоров к ионам K^+ и NH_4^+ сохраняется высокой (57.5-75.7 мВ/рс) и слабо зависит от модификации, а к анионам и цвиттер-ионам лекарственных веществ в большинстве случаев возрастает по сравнению со значениями для немодифицированных мембран (рис. 1, 2).



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 1 – Зависимости коэффициентов чувствительности ПД-сенсоров к ионам OH^- и CH_3COCO^- , 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 2 – Коэффициенты чувствительности ПД-сенсоров на основе гибридных мембран Nafion (а) и МФ-4СК (б) к ионам OH^- и Taurine⁻, Taurine[±]

Наибольшая чувствительность ПД-сенсоров к анионам CH_3COCO^- , HS^- ($14.5-21.5$ мВ/рс) получена для мембран с объемными допантами (~ 1.0 об.% для Nafion_(экструзия, in situ) и $2.6-4.4$ об.% для МФ-4СК_(отливка)) и низкой диффузионной проницаемостью (рис. 1), т.е., видимо, при минимальном объеме внутри пор, достаточном для прохождения коионов.

Для ионов Taurine⁻, Taurine[±], содержащих аминогруппы, ситуация меняется ввиду возможности их взаимодействия с 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[±] (рис. 2 а). Наибольшая чувствительность ПД-сенсоров к ним ($12.1-17$ мВ/рс) достигается для мембран МФ-4СК_(отливка), содержащих 3 мас.% $Cs_xH_{4-x}SiW_{12}O_{40}$,

$\text{Cs}_x\text{H}_{3-x}\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$ и $\text{ZrO}_2\text{-SO}_3\text{H}$, характеризующихся наибольшей диффузионной проницаемостью (рис. 2 б). Уменьшение чувствительности ПД-сенсоров к ионам Taurine^- , $\text{Taurine}^\pm$ при более низкой диффузионной проницаемости мембран, видимо, обусловлено стерическими затруднениями их сорбции и снижением количества доступных кислотных групп.

С учетом оценки корреляции между откликами ПД-сенсоров среди указанных образцов выбрали пары для определения ионов K^+ , NH_4^+ , $\text{CH}_3\text{COCOO}^-$, HS^- : Nafion + 0.6 мас.% SiO_2 + 1.5 мас.% $\text{K}_x\text{H}_{(3-x)}\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$ и Nafion + 2.8 мас.% ZrO_2 ; Nafion + 2.8 мас.% ZrO_2 и МФ-4СК + 3 мас.% $\text{Cs}_x\text{H}_{(3-x)}\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$; Nafion + 2.8 мас.% ZrO_2 и МФ-4СК + 3 мас.% $\text{ZrO}_2\text{-SO}_3\text{H}$. Для определения ионов K^+ , Taurine^- , $\text{Taurine}^\pm$ выбраны пары: Nafion + 0.6 мас.% SiO_2 и Nafion + 0.6 мас.% SiO_2 + 1.5 мас.% $\text{K}_x\text{H}_{(3-x)}\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$; Nafion + 0.6 мас.% SiO_2 и МФ-4СК + 3 мас.% $\text{Cs}_x\text{H}_{(4-x)}\text{SiW}_{12}\text{O}_{40}$; Nafion + 0.6 мас.% SiO_2 и МФ-4СК + 3 мас.% $\text{Cs}_x\text{H}_{(3-x)}\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$.

Определение аналитов осуществляли с помощью пар перекрестно чувствительных ПД-сенсоров и стеклянного электрода для контроля pH. Наименьшие ошибки определения ионов $\text{CH}_3\text{COCOO}^-$, HS^- , K^+ , NH_4^+ получены при использовании системы градуировочных уравнений (1) для массива на основе мембран Nafion+2.8 мас.% ZrO_2 и МФ-4СК+3 мас.% $\text{ZrO}_2\text{-SO}_3\text{H}$. Наименьшие ошибки определения ионов Taurine^- , $\text{Taurine}^\pm$, K^+ получены при использовании системы градуировочных уравнений (2) для массива на основе мембран Nafion+0.6 мас.% SiO_2 и Nafion+0.6 мас.% SiO_2 +1.5 мас.% $\text{K}_x\text{H}_{(3-x)}\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$.

$$\begin{cases} \Delta \varphi_D = 54 - 71.2 \cdot p c_{(\text{K}^+, \text{NH}_4^+)} - 7.09 \cdot \text{pH} + 18.7 \cdot p c_{(\text{CH}_3\text{COCOO}^-, \text{HS}^-)}, \\ \Delta \varphi_D = -65.2 \cdot p c_{(\text{K}^+, \text{NH}_4^+)} - 1.31 \cdot \text{pH} + 11.8 \cdot p c_{(\text{CH}_3\text{COCOO}^-, \text{HS}^-)}. \end{cases} \quad (1)$$

$$\begin{cases} \Delta \varphi_D = 104 - 67.0 \cdot \text{pK} - 10.05 \cdot \text{pH} + 9.8 \cdot \text{pTaurine}, \\ \Delta \varphi_D = 103 - 65.8 \cdot \text{pK} - 11.28 \cdot \text{pH} + 14.7 \cdot \text{pTaurine}. \end{cases} \quad (2)$$

Относительная погрешность и относительное стандартное отклонение определения катионов K^+ , NH_4^+ составили 1.2-8 и 3-12%. Относительная погрешность и относительное стандартное отклонение определения анионов $\text{CH}_3\text{COCOO}^-$, HS^- составили 0.5-15 и 5-14%. Относительная погрешность и относительное стандартное отклонение определения катионов K^+ составили 1.9-11 и 2-10%. Относительная погрешность и относительное стандартное отклонение определения ионов Taurine^- , $\text{Taurine}^\pm$ составили 0.3-14 и 8-19%.

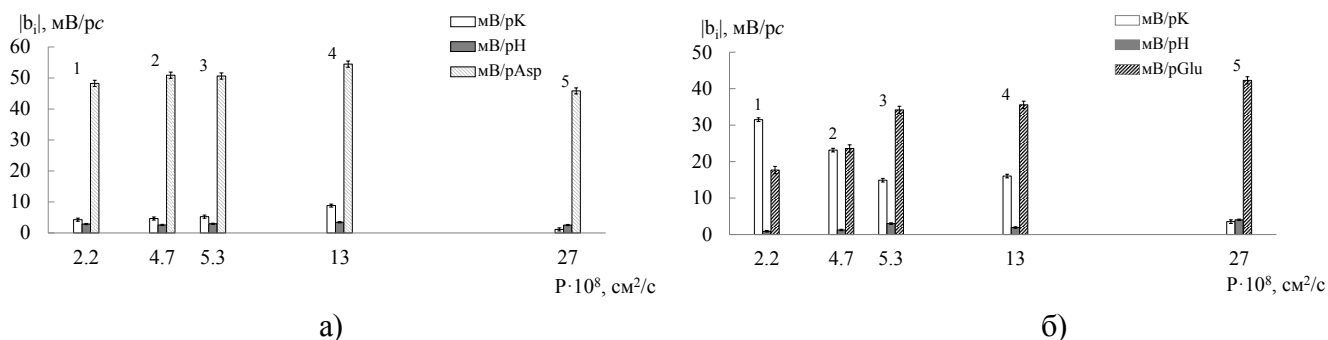
3.2. Мультисенсорные системы на основе перфтормембран и допантов с протоноакцепторными свойствами для определения анионов, цвиттер-ионов дикарбоновых аминокислот и катионов калия. Для определения анионов и цвиттер-ионов аспарагиновой и глутаминовой кислот, содержащих две карбоксильные группы и одну аминогруппу, выбраны мембраны МФ-4СК_(отливка), модифицированные SiO_2 с группами 3-аминопропил (R1) и 3-(2-имидазолин-1-ил)-пропил (R2). Предполагали, что необменной сорбции аналитов будут способствовать их электростатическое взаимодействие и образование водородных связей с сульфогруппами мембраны, азотсодержащими группами допантов и гидратными оболочками противоионов.

ПД-сенсоры на основе МФ-4СК_(отливка) и МФ-4СК_(отливка)+3 мас.% SiO_2 (R) имеют низкие значения времени установления (менее 1 мин) и дисперсии (4-18 мВ²) отклика 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. Дрейф отклика ПД-сенсоров на основе мембран, содержащих SiO_2 (R1), соизмерим или ниже, чем для исходного образца (2 и 13 мВ/ч), а при увеличении размера модифицирующей группы возрастает, оставаясь достаточно низким (5-18 мВ/ч), учитывая малое время его установления.

Чувствительность ПД-сенсоров на основе мембраны МФ-4СК_(отливка) к ионам Asp^- , $\text{Asp}^\pm$ (50.6 ± 0.5 мВ/рС) и Glu^- , $\text{Glu}^\pm$ (34.2 ± 1.2 мВ/рС) значительно превышает чувствительность к катионам K^+ (5.3 ± 0.4 и 14.9 ± 1.0 мВ/рС, соответственно) в растворах при pH 4-9. Ионы Asp^- и Glu^- из-за разности pH внешнего и внутрипорового растворов, должны полностью переходить в цвиттер-ионную форму в мембране. Электростатическое взаимодействие и

формирование водородных связей $-\text{NH}_3^+ \dots -\text{SO}_3^-$ и $-\text{COO}^- \dots \text{K}^+ \dots -\text{SO}_3^-$, видимо, исключает часть катионов K^+ из ионного обмена. Эффективность такого взаимодействия может быть обусловлена хелатным эффектом из-за разветвленной структуры ионов $\text{Asp}^\pm$ и $\text{Glu}^\pm$.

Выявленные отличия в зависимостях чувствительности ПД-сенсоров к аспарагинат- и глутамат-ионам и катионам K^+ при использовании мембран, содержащих допанты с протоноакцепторными группами (рис. 3), могут быть объяснены влиянием объема внутри пор, как на концентрацию, так и конформацию анионов дикарбоновых кислот.



а) б)
1 – 5 мол.% R2; 2 – 5 мол.% R1; 3 – исходный образец; 4 – 10 мол.% R2; 5 – 10 мол.% R1
Рисунок 3 – Зависимость коэффициентов чувствительности ПД-сенсоров к катионам и анионам в растворах $\text{Asp} + \text{KOH}$ (pH 3.99-8.20) (а) и $\text{Glu} + \text{KOH}$ (pH 4.76-8.65) (б) от диффузионной проницаемости мембран МФ-4СК+3 мас.% $\text{SiO}_2(\text{R})$

Для аспарагинат-ионов единственно возможным типом взаимодействия с положительно заряженными группами допанта является взаимодействие «один ион – один центр связывания» независимо от объема внутрипорового пространства. Для глутамат-ионов при малом объеме внутри пор, видимо, более выгодным является взаимодействие обеих карбоксильных групп с группами допанта, а при увеличении объема становится вероятным взаимодействие каждого иона с одной группой. Поэтому чувствительность ПД-сенсоров на основе мембран с низкой диффузионной проницаемостью ($2.2 \cdot 10^{-7}$ – $13 \cdot 10^{-7}$ см²/с) к ионам Asp^- , $\text{Asp}^\pm$ выше, чем к Glu^- , $\text{Glu}^\pm$, а при ее увеличении (до $27 \cdot 10^{-7}$ см²/с) чувствительность ПД-сенсоров к ним становится соизмеримой (рис. 3).

Учитывая величины чувствительности ПД-сенсоров к ионам Glu^- , $\text{Glu}^\pm$ и K^+ , а также корреляцию между их откликами для организации мультисенсорных систем были выбраны пары мембран МФ-4СК + 3 мас.% $\text{SiO}_2(\text{R})$ с концентрациями 5 и 10 мол.% R2, а также 10 мол.% R1 и 5 мол.% R2 и пару мембран МФ-4СК и МФ-4СК + 3 мас.% SiO_2 (5 мол.% R2). Наименьшие ошибки определения получены при использовании системы градуировочных уравнений (3) для массива на основе мембран, содержащих 3 мас.% SiO_2 с 10 мол.% R1 и 5 мол.% R2. Относительная погрешность и относительное стандартное отклонение определения катионов K^+ составили 0.6-15 и 3-9%, ионов Glu^- , $\text{Glu}^\pm$ – 2-12 и 2-10%, соответственно.

$$\begin{cases} \Delta \varphi_D = -48 - 3.5 \cdot pK + 4.1 \cdot pH - 42.3 \cdot pGlu, \\ \Delta \varphi_D = -15 - 31.5 \cdot pK + 0.92 \cdot pH - 17.7 \cdot pGlu. \end{cases} \quad (3)$$

Для определения ионов Asp^- , $\text{Asp}^\pm$, K^+ выбраны пары образцов МФ-4СК+3 мас.% $\text{SiO}_2(\text{R})$ с концентрациями 5 и 10 мол.% R2, а также 10 мол.% R1 и R2. Наименьшие ошибки определения получены при использовании системы градуировочных уравнений (4) для ПД-сенсоров на основе мембран, содержащих 3 мас.% SiO_2 с 10 мол.% R1 и R2. Относительная погрешность и относительное стандартное отклонение определения катионов K^+ составили 0.2-16 и 7-21%, ионов Asp^- , $\text{Asp}^\pm$ – 0.5-14 и 0.3-8%, соответственно. Данный массив был выбран для анализа препарата «Панангин®».

$$\begin{cases} \Delta \varphi_D = -37 + 1.2 \cdot pK + 2.56 \cdot pH - 45.8 \cdot pAsp, \\ \Delta \varphi_D = -42 + 8.8 \cdot pK + 3.45 \cdot pH - 54.5 \cdot pAsp. \end{cases} \quad (4)$$

В состав препарата «Панангин®» входят действующие вещества калия аспарагинат гемигидрат (45.2 мг/мл), магния аспарагинат пентагидрат (40.0 мг/мл) и вода для инъекций. Это соответствует концентрации ионов Asp^- , Asp^+ и K^+ 0.4727 и 0.2508 М. Растворы для анализа готовили разбавлением препарата в 20, 200 и 2000 раз бидистиллированной водой. В табл. 1 представлены результаты определения ионов Asp^- , Asp^+ и K^+ в растворах препарата, в табл. 2 – концентрации (мг/мл) действующих веществ, рассчитанные на основании найденных концентраций ионов Asp^- , Asp^+ и K^+ . Относительная погрешность определения калия аспарагината гемигидрата и магния аспарагината пентагидрата составила 2 и 4%.

3.3. Мультисенсорные системы на основе перфтормембран и углеродных нанотрубок для определения анионов сульфетамида и катионов щелочных металлов (K^+ , Na^+). Для определения анионов сульфетамида были использованы мембраны МФ-4СК_(отливка), содержащие УНТ. Аналит имеет относительно большой размер и содержит в структуре бензольное кольцо и аминогруппу, способную к протонированию в катионообменной мембране. Поэтому предполагали, что на концентрацию аналита в мембране будет влиять изменение размеров внутривещного пространства вследствие присутствия УНТ в гидрофобной матрице мембраны, а также появление дополнительных центров связывания в виде карбоксильных групп УНТ и поверхности УНТ, частично присутствующих в порах.

Введение в мембраны МФ-4СК_(отливка) УНТ 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 $1.0 \cdot 10^{-4}$ - $1.0 \cdot 10^{-2}$ М. Время и дисперсия отклика составили менее 1 мин и 8-52 мВ², соответственно.

В растворах Sulfacetamide+KOH и Sulfacetamide+NaOH чувствительность ПД-сенсоров на основе немодифицированных мембран МФ-4СК_(отливка) к катионам K^+ и Na^+ является высокой (41.9 ± 0.3 и 36.4 ± 0.9 мВ/рс, соответственно), а к анионам Sulfacetamide⁻ и продуктам диссоциации воды соизмерима с погрешностями ее определения (2.5 ± 0.5 мВ/рс) или ниже. Учитывая выявленные закономерности для аналитов в анионной и цвиттер-ионной формах (п. 3.1), можно было ожидать более высокую чувствительность ПД-сенсоров к анионам Sulfacetamide⁻. Однако, сорбция объемных анионов, имеющих гидрофобные фрагменты в структуре, по-видимому, менее эффективна.

Для всех образцов МФ-4СК_(отливка)+УНТ чувствительность ПД-сенсоров к анионам Sulfacetamide⁻ выше, чем для исходных (рис. 4).

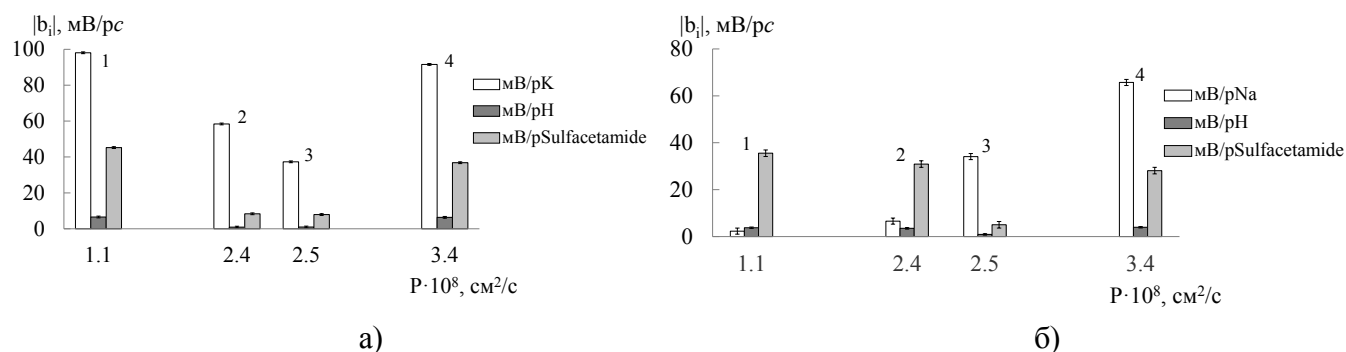


Рисунок 4 – Зависимость коэффициентов чувствительности ПД-сенсоров к катионам и анионам в растворах Sulfacetamide+KOH (а) и Sulfacetamide+NaOH (б) от диффузионной проницаемости мембран МФ-4СК, содержащих 3.0 (1), 0.5 (2), 1.0 (3) и 1.5 (4) мас.% УНТ

В растворах Sulfacetamide + KOH (рис. 4 а) и Sulfacetamide + NaOH (рис. 4 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/рс) достигается для образцов с наименьшей диффузионной проницаемостью ($1.1 \cdot 10^{-8}$ см²/с), которые при этом имеют влагосодержание (15.5 мас.%) ниже, чем исходная мембрана, что повышает ее сродство к ионам с гидрофобными фрагментами. При увеличении диффузионной проницаемости

мембран до $2.5 \cdot 10^{-8}$ см²/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/рС, рис. 4). Это 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.

Изменение чувствительности ПД-сенсоров к катионам K⁺ и Na⁺ в результате модификации мембран немонотонно и имеет особенности для каждого из них. При низких значениях диффузионной проницаемости мембран ($\leq 2.5 \cdot 10^{-8}$ см²/с) рост чувствительности ПД-сенсоров к анионам Sulfacetamide⁻ сопровождается ее снижением к катионам Na⁺ (рис. 4 б). Видимо, при малом объеме внутри пор становится возможным одновременное взаимодействие аминогрупп сульфацила с сульфогруппами мембраны и карбоксильными группами УНТ. 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. 4 а). При увеличении диффузионной проницаемости мембран ($(2.5-3.4) \cdot 10^{-8}$ см²/с) наблюдается сходное распределение чувствительности ПД-сенсоров к ионам, как в растворах Sulfacetamide + KOH (рис. 4 а), так и в растворах Sulfacetamide + NaOH (рис. 4 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 мембран МФ-4СК, содержащие 1.0 и 1.5 мас.% УНТ, а также 1.0 и 3.0 мас.% УНТ. Для определения ионов Sulfacetamide⁻ и Na⁺ выбраны пары мембран МФ-4СК, содержащие 1.0 и 1.5 мас.% УНТ, а также 1.5 и 3.0 мас.% УНТ. Как в растворах Sulfacetamide+KOH, так и Sulfacetamide+NaOH большие правильность и воспроизводимость анионов Sulfacetamide⁻ получены для массива с 1.5 и 1.0 мас.% УНТ (системы градуировочных уравнений (5) и (6), соответственно).

$$\begin{cases} \Delta \varphi_D = -39 - 37.3 \cdot pK + 0.97 \cdot pH - 7.9 \cdot pSulfacetamide, \\ \Delta \varphi_D = 48 - 91.6 \cdot pK - 6.38 \cdot pH + 36.8 \cdot pSulfacetamide. \end{cases} \quad (5)$$

$$\begin{cases} \Delta \varphi_D = -12 - 65.7 \cdot pNa - 3.9 \cdot pH + 28.1 \cdot pSulfacetamide, \\ \Delta \varphi_D = -44 - 34.1 \cdot pNa - 0.9 \cdot pH - 5.0 \cdot pSulfacetamide. \end{cases} \quad (6)$$

Относительная погрешность и относительное стандартное отклонение определения анионов Sulfacetamide⁻ в растворах Sulfacetamide+KOH составили 0.06-5 и 3-7%, в растворах Sulfacetamide+NaOH – 0.5-5 и 3-12%. Данный массив был выбран для анализа препарата «Сульфацил натрия (Альбуцид)».

В состав препарата входит 200.00 мг/мл действующего вещества сульфацила натрия моногидрата, 1.5 мг/мл натрия тиосульфата пентагидрата, хлороводородная кислота (до pH 7.5-8.5), очищенная вода. Это соответствует концентрации ионов Sulfacetamide⁻ и Na⁺ 0.78666 и 0.79270 М. Растворы для анализа готовили разбавлением препарата в 100, 200, 500 и 1000 раз бидистиллированной водой. В табл. 3 представлены результаты определения ионов Sulfacetamide⁻ и Na⁺ в растворах препарата, в табл. 4 – результаты расчета концентрации (мг/мл) действующего вещества на основании найденных концентраций ионов Sulfacetamide⁻. Относительная погрешность определения сульфацила натрия моногидрата в препарате составила 5%.

Таблица 1 – Результаты определения ионов Asp^- , Asp^+ 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)

Спрепарат, М		pH	-Δφ _D , мВ		С _{эксп} , М		δ, %		s _r , %	
K^+	$\text{Asp}^-, \text{Asp}^+$		ПД-сенсор 1	ПД-сенсор 2	K^+	$\text{Asp}^-, \text{Asp}^+$	K^+	$\text{Asp}^-, \text{Asp}^+$	K^+	$\text{Asp}^-, \text{Asp}^+$
$1.254 \cdot 10^{-4}$	$2.364 \cdot 10^{-4}$	5.96±0.06	182±7	184±3	$(1.2 \pm 0.2) \cdot 10^{-4}$	$(2.48 \pm 0.18) \cdot 10^{-4}$	1.5	5	17	7
$1.254 \cdot 10^{-3}$	$2.364 \cdot 10^{-3}$	6.21±0.08	142±4	142±2	$(1.21 \pm 0.04) \cdot 10^{-3}$	$(2.01 \pm 0.15) \cdot 10^{-3}$	3	15	4	9
$1.254 \cdot 10^{-2}$	$2.364 \cdot 10^{-2}$	6.58±0.04	92.1±0.9	90.4±1.5	$(1.23 \pm 0.11) \cdot 10^{-2}$	$(2.40 \pm 0.05) \cdot 10^{-2}$	2	1.5	11	3

Таблица 2 – Расчет концентрации действующих веществ в препарате «Панангин®»

С _{эксп} , М (в растворах препарата)		С _{эксп} , мг/мл (в препарате)	С _{эксп. средн.} , мг/мл (в препарате)	δ, %	С _{эксп} , мг/мл (в препарате)	С _{эксп. средн.} , мг/мл (в препарате)	δ, %
K^+	$\text{Asp}^-, \text{Asp}^+$	Калия аспарагинат гемигидрат			Магния аспарагинат тетрагидрат		
$(1.2 \pm 0.2) \cdot 10^{-4}$	$(2.48 \pm 0.18) \cdot 10^{-4}$	44±7	44	2	45±14	38	4
$(1.21 \pm 0.04) \cdot 10^{-3}$	$(2.01 \pm 0.15) \cdot 10^{-3}$	43.8±1.6			29±7		
$(1.23 \pm 0.11) \cdot 10^{-2}$	$(2.40 \pm 0.05) \cdot 10^{-2}$	44±4			42±5		

Таблица 3 – 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)

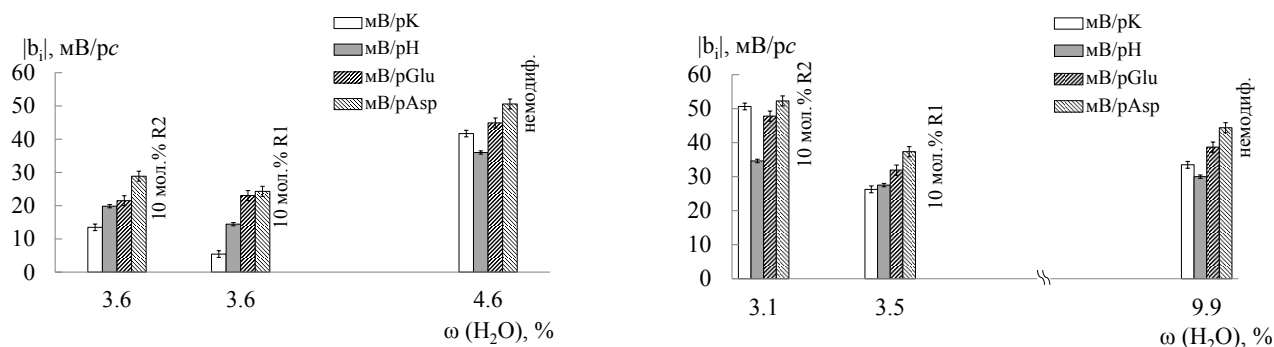
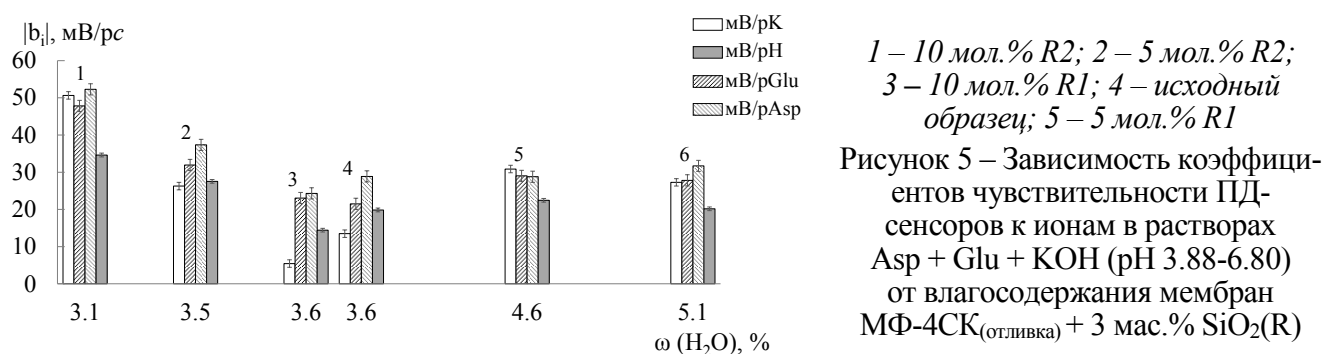
Спрепарат, М		pH	-Δφ _D , мВ		С _{эксп} , М		δ, %		s _r , %	
Na^+	Sulf-acetamide ⁻		ПД-сенсор 1	ПД-сенсор 2	Na^+	Sulf-acetamide ⁻	Na^+	Sulf-acetamide ⁻	Na^+	Sulf-acetamide ⁻
$7.9270 \cdot 10^{-4}$	$7.8666 \cdot 10^{-4}$	6.91±0.09	161±2	172±2	$(6.9 \pm 0.2) \cdot 10^{-4}$	$(8.4 \pm 0.9) \cdot 10^{-4}$	13	7	3	12
$1.5854 \cdot 10^{-3}$	$1.5733 \cdot 10^{-3}$	7.23±0.04	149.3±1.5	157.1±1.3	$(1.59 \pm 0.07) \cdot 10^{-3}$	$(1.68 \pm 0.13) \cdot 10^{-3}$	0.3	7	5	9
$3.9635 \cdot 10^{-3}$	$3.9333 \cdot 10^{-3}$	7.38±0.05	131.9±1.6	140±3	$(3.71 \pm 0.14) \cdot 10^{-3}$	$(3.8 \pm 0.3) \cdot 10^{-3}$	6	2	4	9
$7.9270 \cdot 10^{-3}$	$7.8666 \cdot 10^{-3}$	7.60±0.02	113.4±0.9	123±3	$(9.61 \pm 0.09) \cdot 10^{-3}$	$(8.5 \pm 0.5) \cdot 10^{-3}$	21	8	1.1	7

Таблица 4 – Расчет концентрации сульфацила натрия моногидрата в каплях глазных «Сульфацил натрия (Альбуцид)»

С _{эксп} , М (в растворах препарата)	С _{эксп} , мг/мл (в препарате)	С _{эксп. средн.} , мг/мл (в препарате)	δ, %
Sulfacetamide ⁻	Сульфацила натрия моногидрат		
$(8.4 \pm 0.9) \cdot 10^{-4}$	214±20	209.9	5
$(1.68 \pm 0.13) \cdot 10^{-3}$	214±17		
$(3.8 \pm 0.3) \cdot 10^{-3}$	196±15		
$(8.5 \pm 0.5) \cdot 10^{-3}$	217±13		

3.4. Мультисенсорные системы на основе термообработанных перфтормембран и допантов с протоноакцепторными свойствами для совместного определения аспарагинат-, глутамат-ионов и катионов калия. Совместное определение дикарбоновых аминокислот актуально вследствие их присутствия в сырье и технологических растворах при производстве «кормовых» и «пищевых» аминокислот.

Для варьирования размеров внутрипорового пространства, а также типа и количества доступных для аналитов реакционных центров исследовали мембраны МФ-4СК_(отливка) + SiO₂(R) (где R1 – 3-аминопропил, R2 – 3-(2-имидазолин-1-ил)-пропил), а также образцы МФ-4СК_(экструзия), Nafion_(экструзия) и Nafion_(экструзия) + SiO₂(R), термообработанные при RH 60% (t=95°C) и в контакте с водой (t_{го}=120°C), а также механически деформированные (80%, t=80°C). В растворах Asp + Glu + KOH (pH 3.88-6.80) чувствительность ПД-сенсоров к ионам Asp⁻, Asp[±] выше, чем к Glu⁻, Glu[±], а к ионам K⁺ соизмерима с ними или ниже (рис. 5, 6). Это согласуется с данными, полученными для растворов, содержащих или одну или другую аминокислоту (п. 3.2). Чувствительность ПД-сенсоров на основе МФ-4СК_(экструзия) и Nafion_(экструзия) к ионам в растворах Asp+Glu+KOH не существенно зависит от условий обработки. Тогда как при использовании мембран МФ-4СК, модифицированных наночастицами SiO₂(R) методом отливки, она возрастает при снижении влагосодержания и увеличения проницаемости для анионов (рис. 5). Видимо, в этих условиях возможны переход аналитов в поры и взаимодействие их с группами мембраны и допанта. Гидротермальная обработка мембран Nafion_(экструзия) + SiO₂(R) увеличивает чувствительность ПД-сенсоров к ионам Asp⁻, Asp[±], Glu⁻, Glu[±], K⁺ по сравнению с обработанной, но немодифицированной мембраной (рис. 6 б). Обработка мембран Nafion_(экструзия) + SiO₂(R) при пониженной влажности приводит к противоположному эффекту (рис. 6 а).



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

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

Рисунок 6 – Зависимость коэффициентов чувствительности ПД-сенсоров к ионам в растворах Asp + Glu + KOH (pH 3.88-6.80) от влагосодержания мембран Nafion_(экструзия) + SiO₂(R)

Массивы из трех перекрестно чувствительных ПД-сенсоров для определения Asp⁻, Asp[±], Glu⁻, Glu[±], K⁺ были сформированы на основе мембран, отличающихся способом получения, условиями обработки и составом, что обеспечило наименьшую корреляцию между откликами. Выбраны комплекты мембран: МФ-4СК+3 мас.% SiO₂(5 мол.% R1), МФ-4СК+3 мас.% SiO₂(10 мол.% R2), МФ-4СК, RH=60%, t=95°C; МФ-4СК+

3 мас.% SiO₂(5 мол.% R1), МФ-4СК, RH=60%, t=95°C, Nafion, t_{го}=120°C; МФ-4СК+3 мас.% SiO₂(5 мол.% R1), МФ-4СК+3 мас.% SiO₂(10 мол.% R2), Nafion, t_{го}=120°C. Для данных массивов ПД-сенсоров достигнуты соизмеримые ошибки определения аналитов. В табл. 5 обобщены характеристики одной из разработанных мультисенсорных систем.

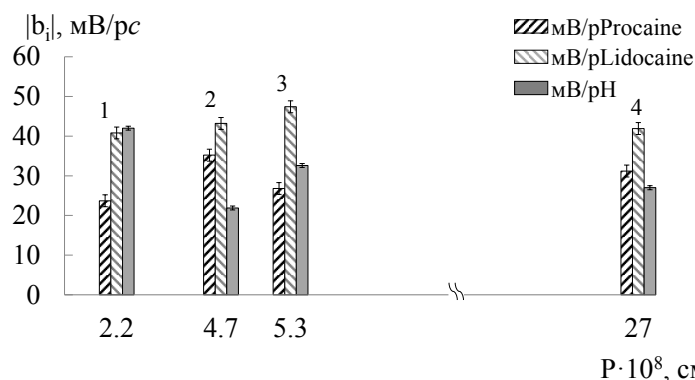
Таблица 5 – Характеристики мультисенсорной системы для определения ионов Asp⁻, Asp[±], Glu⁻, Glu[±], K⁺ в диапазоне концентраций аналитов 1.0·10⁻⁴-1.0·10⁻² М при pH 3.88-6.80

Мембрана	МФ-4СК	МФ-4СК	МФ-4СК
Способ получения мембраны	отливка	отливка	экструзия
Допант / условия обработки мембраны	3 мас.% SiO ₂ (5 мол.% R1)	3 мас.% SiO ₂ (10 мол.% R2)	RH=60%, t=95°C
Время отклика, мин	< 1	< 1	< 1
Дрейф, мВ/ч	8	незначим	9
s ² , мВ ²	3	17	30
Система градуировочных уравнений	$\begin{cases} \Delta \varphi_D = -114.9 + 19.3 \cdot pK + 24.98 \cdot pH - 30.9 \cdot pGlu - 33.6 \cdot pAsp, \\ \Delta \varphi_D = -143.7 + 44.53 \cdot pK + 36.70 \cdot pH - 46.37 \cdot pGlu - 51.77 \cdot pAsp, \\ \Delta \varphi_D = -81 + 13.5 \cdot pK + 23.4 \cdot pH - 30.8 \cdot pGlu - 35.3 \cdot pAsp. \end{cases}$		
δ (K ⁺), %	1.9-20		
δ (Glu ⁻ , Glu [±]), %	2-21		
δ (Asp ⁻ , Asp [±]), %	0.9-21		
s _r (K ⁺), % (n=5, p=0.95)	1.8-20		
s _r (Glu ⁻ , Glu [±]), % (n=5, p=0.95)	7-19		
s _r (Asp ⁻ , Asp [±]), % (n=5, p=0.95)	7-23		

3.5. Мультисенсорные системы на основе перфтормембран и допантов с протоноакцепторными свойствами для совместного определения катионов прокаина и лидокаина. Присутствие прокаина и лидокаина в смесях для комбинированной анестезии (используются в виде гидрохлоридов, pH препаратов 4-6) и необходимость анализа медицинских стоков при утилизации обуславливают актуальность их совместного определения. Использование для этого перекрестно чувствительных ПД-сенсоров осложнено мешающим влиянием ионов H₃O⁺.

Снижение чувствительности ПД-сенсоров к ионам H₃O⁺ достигается при введении в мембраны Nafion и МФ-4СК наночастиц ZrO₂¹, проявляющего при pH<7 протоноакцепторные свойства, а также SiO₂, модифицированного группами 3-аминопропил (R1) и 3-(2-имидазолин-1-ил)-пропил (R2) (рис. 7). Сочетание пониженного влагосодержания и повышенной диффузионной проницаемости таких образцов (п. 3.2, 3.4) позволяет повысить концентрацию объемных катионов анестетиков, поступающих в мембрану по ионообменному механизму. Электростатическое взаимодействие и образование водородных связей аминогрупп прокаина и лидокаина с сульфогруппами мембраны исключает часть ионов H₃O⁺ из ионного обмена. Из-за гидрофобной группировки в структуре ионов Lidocaine⁺ их переход в мембраны Nafion_(экструзия) (а также МФ-4СК_(экструзия) в присутствии ионов Procaine⁺) затруднен. Увеличение неоднородности материалов на основе мембран МФ-4СК_(отливка) приводит к увеличению чувствительности к ионам Lidocaine⁺, по сравнению с таковой к ионам Procaine⁺. Это подтверждается сравнением характеристик ПД-сенсоров на основе исходных и гибридных мембран, полученных разными методами, а также исследованием сорбции ионов Procaine⁺ и Lidocaine⁺ данными мембранами.

¹ Бобрешова О.В., Паршина А.В., Сафронова Е.Ю., Янкина К.Ю., Ярославцев А.Б. // Журнал аналитической химии. 2015. Т. 70. № 5. С. 543-549.



1 – 5 мол.% R2; 2 – 5 мол.% R1;
3 – исходный образец; 4 – 10 мол.% R1
Рисунок 7 – Зависимость коэффициентов чувствительности ПД-сенсоров к ионам Procaine⁺, Lidocaine⁺ и H₃O⁺ от диффузионной проницаемости мембран МФ-4СК_(отливка) + 3 мас.% SiO₂ (R)

Мультисенсорная система для определения катионов Procaine⁺ и Lidocaine⁺ в комбинированном препарате организована на основе мембран Nafion_(экструзия, in situ) + 2.4 мас.% ZrO₂ и МФ-4СК_(отливка) + 3 мас.% SiO₂ (10 мол.% R1), одна из которых обеспечивает максимальную чувствительность к ионам Procaine⁺, другая – к ионам Lidocaine⁺, а корреляция между откликами ПД-сенсоров на их основе минимальна. Растворы для анализа готовили из препаратов «Новокаин» и «Лидокаин», содержащих 20 мг/мл прокаина гидрохлорида и 100 мг/мл лидокаина гидрохлорида (соответствует концентрации Procaine⁺ и Lidocaine⁺ 0.0733 и 0.3693 М), в различном объемном соотношении с последующим разбавлением бидистиллированной водой. Характеристики мультисенсорной системы для определения анестетиков в комбинированном препарате обобщены в табл. 6.

Таблица 6 – Характеристики мультисенсорной системы для определения ионов Procaine⁺, Lidocaine⁺ в диапазоне концентраций аналитов 1.0 · 10⁻⁴–1.0 · 10⁻² М при pH 4.06–6.09

Мембрана	Nafion	МФ-4СК
Способ получения / модификации мембраны	экструзия/ <i>in situ</i>	отливка
Допант	2.4 мас.% ZrO ₂	3 мас.% SiO ₂ (10 мол.% R1)
Система градуировочных уравнений	$\begin{cases} \Delta \varphi_D = -68 - 25.8 \cdot p \text{Procaine} + 10.4 \cdot p \text{Lidocaine} - 5.9 \cdot pH, \\ \Delta \varphi_D = 245 - 31.2 \cdot p \text{Procaine} - 41.9 \cdot p \text{Lidocaine} - 27.0 \cdot pH. \end{cases}$	
c _{min} (Procaine ⁺), М	1.0 · 10 ⁻⁶	
c _{min} (Lidocaine ⁺), М	4.5 · 10 ⁻⁵	
δ (Procaine ⁺), %	0.5–11	
δ (Lidocaine ⁺), %	5–6	
s _r (Procaine ⁺), % (n=5, p=0.95)	4–11	
s _r (Lidocaine ⁺), % (n=5, p=0.95)	10–12	

ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ОСНОВНЫЕ ВЫВОДЫ

Выполнено исследование характеристик перекрестно чувствительных ПД-сенсоров и их массивов в растворах серосодержащих и аминокислотных водорастворимых 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 ГПК 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 $1.0 \cdot 10^{-4}$ – $1.0 \cdot 10^{-2}$ 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 $CH_3COCO_2^-$, 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%, соответственно.

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 протонноакцепторными свойствами позволила снизить чувствительность ПД-сенсоров к ионам H_3O^+ , ме-

шающим определению катионов местных анестетиков при $\text{pH} < 7$. Предложена мультисенсорная система на основе мембран $\text{Nafion}_{(\text{экструзия})} + 2.4 \text{ мас.}\% \text{ ZrO}_2$ и $\text{МФ-4СК}_{(\text{отливка})} + 3 \text{ мас.}\% \text{ SiO}_2$ (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 $1.0 \cdot 10^{-2} \text{ М}$ 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: $\text{МФ-4СК} + 3 \text{ мас.}\% \text{ SiO}_2$ (5 мол. % R1), $\text{МФ-4СК} + 3 \text{ мас.}\% \text{ SiO}_2$ (10 мол. % R2), МФ-4СК ($\text{RH} = 60\%$, $t = 95^\circ\text{C}$); $\text{МФ-4СК} + 3 \text{ мас.}\% \text{ SiO}_2$ (5 мол. % R1), МФ-4СК ($\text{RH} = 60\%$, $t = 95^\circ\text{C}$), Nafion ($t_{\text{ro}} = 120^\circ\text{C}$); $\text{МФ-4СК} + 3 \text{ мас.}\% \text{ SiO}_2$ (5 мол. % R1), $\text{МФ-4СК} + 3 \text{ мас.}\% \text{ SiO}_2$ (10 мол. % R2), Nafion ($t_{\text{ro}} = 120^\circ\text{C}$). 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 противоионам от транспортных свойств гибридных мембран.

Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:

1. 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.
2. Определение серосодержащих анионов в щелочных растворах с помощью массивов ПД-сенсоров на основе гибридных перфторированных мембран с допантами с протонодонорными свойствами [Текст] / А.В. Паршина, Т.С. Денисова (Колганова), Е.Ю. Сафронова [и др.] // Журнал аналитической химии. – 2017. – Т. 72, № 12. – С. 1104-1112.
3. Parshina A.V. Sensor systems based on ion exchange membranes for analysis of multicomponent solutions [Text] / A.V. Parshina, T.S. Denisova (Kolganova), O.V. Bobreshova // Petroleum Chemistry. – 2016. – V. 56, № 11. – P. 329-350.
4. Влияние протоноакцепторной способности допантов на характеристики ПД-сенсоров на основе гибридных перфторированных мембран в смешанных водных растворах лидокаина и новокаина [Текст] / А.В. Паршина, Т.С. Денисова (Колганова), Е.Ю. Сафронова [и др.] // Российские нанотехнологии. – 2015. – Т. 10, № 9-10. – С. 66-72.
5. Совместное потенциометрическое определение катионов и анионов в мультиионных растворах с использованием ПД-сенсоров на основе мембран МФ-4СК и Nafion, наномодифицированных оксидами циркония и кремния [Текст] / О.В. Бобрешова, А.В. Паршина, К.Ю. Янкина, Т.С. Денисова (Колганова) [и др.] // Российские нанотехнологии. – 2014. – Т. 9, № 11-12. – С. 22-27.
6. Паршина А.В. Влияние способа получения мембран МФ-4СК на чувствительность ПД-сенсоров к катионам новокаина, лидокаина и гидроксония [Текст] / А.В. Паршина, О.В. Бобрешова, Т.С. Денисова (Колганова) // Сорбционные и хроматографические процессы. – 2015. – Т. 15, № 6. – С. 794-801.

7. Совместное количественное определение катионов и анионов, основанное на равновесии их сорбции из щелочных растворов, допированными перфторированными мембранами [Текст] / К.Ю. Янкина, О.В. Бобрешова, А.В. Паршина, Т.С. Денисова (Колганова) // Сорбционные и хроматографические процессы. – 2013. – Т. 13, № 5. – С. 687-694.
8. Мультисенсорные системы для количественного определения компонентов в водных растворах цистеина, новокаина и лидокаина [Текст] / К.Ю. Янкина, А.В. Паршина, Т.С. Денисова (Колганова), О.В. Бобрешова // Тезисы докладов Второго съезда аналитиков России. – Москва, 2013. – С. 93.
9. Перфторированные мембраны в потенциометрических перекрестно чувствительных сенсорах для определения органических амфолитов: обработка и наномодификация [Текст] / А.В. Паршина, Е.Ю. Сафронова, Т.С. Денисова (Колганова), О.В. Бобрешова // Тезисы докладов Третьего съезда аналитиков России, 8-13 октября. 2017 г., г. Москва: <http://www.wssanalytchem.org/car2017/Publications/2017-Abstracts.pdf> 2017. Москва: ГЕОХИ РАН, 2017. – С. 467.
10. PD-sensors based on nafion-type membranes doped by ZrO_2 for determination of novocaine and lidocaine in aqueous solutions [Text] / O. Bobreshova, A. Parshina, K. Yankina, T. Titova, T. Denisova (Kolganova) [et al.] // Book of abstracts the International Conference «Membrane and Electromembrane Processes». – Prague, 2014. – P. 105.
11. Potentiometric PD-sensors based on perfluoro sulfonic cation exchange membrane for determination of amino acids in electrodialysis [Text] / E. Safronova, A. Parshina, T. Denisova (Kolganova) [et al.] // Book of abstracts the International Conference «PERMEA & MELPRO». – Prague, 2016. – P. 243.
12. Potentiometric multisensory systems with PD-sensors based on membranes containing ZrO_2 for determination of anions and cations in aqueous solutions [Text] / K. Yankina, O. Bobreshova, A. Parshina, T. Denisova (Kolganova) [et. al] // Conference proceedings of International Conference «Ion Transport in Organic and Inorganic Membranes». – Krasnodar, 2013. – P. 291-293.
13. PD-sensors based on doped perfluorinated membranes for determination of cations (K^+ , NH_4^+) and anions (CH_3COCOO^- , HS^-) in aqueous alkaline solutions [Text] / T. Denisova (Kolganova), O. Bobreshova, A. Parshina [et. al] // Conference proceedings of International Conference «Ion Transport in Organic and Inorganic Membranes». – Krasnodar, 2014. – P. 56.
14. PD-sensors based on perfluorinated membranes and oxides with a proton acceptor properties for determination of novocaine and lidocaine cations in mixed solutions [Text] / T. Denisova (Kolganova), O. Bobreshova, A. Parshina, E. Safronova // Conference proceedings of International Conference «Ion Transport in Organic and Inorganic Membranes». – Sochi, 2015. – P. 66.
15. DP-sensors based on perfluorinated membranes and dopants with a proton donor properties for simultaneous determination of cations and anions in aqueous alkaline solutions [Text] / T. Denisova (Kolganova), A. Parshina, O. Bobreshova, E. Safronova // Conference proceedings of International Conference «Ion Transport in Organic and Inorganic Membranes». Sochi, 2016. P. 76.
16. The influence of proton-acceptor properties and concentration of dopants introduced into MF-4SC membranes on the cross sensitivity of DP-sensors to ions in alkaline solutions of glutamic and aspartic acids [Text] / T. Denisova (Kolganova), E. Safronova, A. Parshina, O. Bobreshova // Conference proceedings of International Conference «Ion Transport in Organic and Inorganic Membranes». – Sochi, 2017. – P. 113.
17. Potentiometric multisensory systems with hybrid materials based on perfluorosulfonic cation-exchange membranes for determination of drugs in pharmaceuticals [Text] / T. Kolganova, A. Yelnikova, E. Lapshina [et al.] // Conference proceedings of International Conference «Ion Transport in Organic and Inorganic Membranes». – Sochi, 2019. – P. 148.
18. Перекрестно чувствительные ПД-сенсоры на основе допированных перфторированных мембран для определения катионов (K^+ , NH_4^+) и анионов (CH_3COCOO^- , HS^-) в водных растворах при $pH > 7$ [Текст] / Т.С. Денисова (Колганова), О.В. Бобрешова, А.В. Паршина [и др.] // Сборник материалов XIV Конференции и Третьего Всероссийского симпозиума с международным участием «ИОНИТЫ-2014». – Воронеж, 2014. – С. 93-95.

19. Мультисенсорные системы на основе мембран МФ-4СК, содержащих допанты с протон-акцепторными свойствами, для совместного определения катионов калия и различных ионных форм дикарбоновых аминокислот в водных растворах [Текст] / Т.С. Денисова (Колганова), А.В. Паршина, Е.Ю. Сафронова, О.В. Бобрешова // Материалы XV Международной конференции «ИОНИТЫ-2017». – Воронеж, 2017. – С. 120-122.
20. Исследование перекрестной чувствительности ПД-сенсоров на основе перфторированных сульфокатионообменных мембран, содержащих наночастицы гидратированных оксидов TiO_2 , ZrO_2 , CeO_2 и SiO_2 , к катионам и анионам в щелочных растворах [Текст] / Т.С. Денисова (Колганова), А.В. Паршина, Е.Ю. Сафронова, О.В. Бобрешова // Материалы VII Всероссийской конференции «ФАГРАН-2015». – Воронеж, 2015. – С. 458.
21. Потенциометрические сенсоры на основе перфтормембран и наночастиц допантов с протон-акцепторными свойствами для определения дикарбоновых аминокислот [Текст] / Т.С. Колганова, А.В. Паршина, Е.Ю. Сафронова, О.В. Бобрешова // Материалы VIII Всероссийской конференции с международным участием «ФАГРАН-2018». Воронеж, 2018. С. 528-529.
22. Влияние протонодонорных свойств допантов на характеристики ПД-сенсоров на основе гибридных мембран Nafion и МФ-4СК в щелочных растворах серосодержащих веществ [Текст] / Т.С. Денисова (Колганова), А.В. Паршина, Е.Ю. Сафронова, О.В. Бобрешова // Материалы XIII Всероссийской конференции с международным участием «Мембраны-2016». – Нижний Новгород, 2016. – С. 323-324.
23. Пат. 2617347 Российская Федерация. Способ одновременной оценки потенциала Доннана в восьми электромембранных системах [Текст] / Бобрешова О.В., Паршина А.В., Усков Г.К., Денисова (Колганова) Т.С., Рыжкова Е.А., Титова Т.С.; заявитель и патентообладатель Воронеж. гос. ун-т. – № 2015143473; заявл. 12.10.2015; опубл. 24.04.2017, Бюл. № 12. – 13 с.; государственная регистрация предоставления права использования по договору №РД0241506 от 16.01.2018.

Работы № 1-7 опубликованы в рекомендованных ВАК РФ рецензируемых научных изданиях.

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