— ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ —

УДК 543.554.6:544.725.2:615.216.2:547.732

ПОТЕНЦИОМЕТРИЧЕСКИЕ СЕНСОРЫ НА ОСНОВЕ МЕМБРАН NAFION, МОДИФИЦИРОВАННЫХ РЕДОТ, ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПРОКАИНА, ЛИДОКАИНА И БУПИВАКАИНА В ВОДНЫХ РАСТВОРАХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТАХ

© 2020 г. Т. С. Титова^{*a*}, П. А. Юрова^{*a*, *b*}, Т. С. Колганова^{*c*}, И. А. Стенина^{*a*}, А. В. Паршина^{*c*, *}, О. В. Бобрешова^{*c*}, А. Б. Ярославцев^{*a*, *b*}

^аИнститут общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова Российской академии наук Ленинский просп., 31, Москва, 119991 Россия ^bНациональный исследовательский университет "Высшая школа экономики" ул. Мясницкая, 20, Москва, 101000 Россия ^cBopoнежский государственный университет Университетская пл., 1, Воронеж, 394018 Россия *e-mail: parshina_ann@mail.ru Поступила в редакцию 31.10.2019 г.

После доработки 28.11.2019 г. Принята к публикации 16.02.2020 г.

Методом окислительной полимеризации *in situ* синтезированы гибридные материалы на основе перфторированных сульфокатионообменных мембран Nafion и поли-3,4-этилендиокситиофена (PEDOT) с градиентным распределением последнего по длине пленки. При этом варьировали исходные концентрации мономера (0.01 и 0.002 М) и отношение концентраций мономера и окислителя (1/1.25 и 1/2.5). Исследовано влияние равновесных и транспортных свойств полученных материалов на характеристики перекрестно чувствительных ПД-сенсоров (аналитический сигнал—потенциал Доннана) в водных растворах гидрохлоридов прокаина, лидокаина, бупивакаина, в том числе содержащих хлорид натрия, в диапазоне концентраций от 1.0×10^{-4} до 1.0×10^{-2} М и рН от 2 до 6. Относительная погрешность определения действующего вещества в препарате "Новокаин" с помощью ПД-сенсора на основе мембраны Nafion/PEDOT (0.002 M, 1/2.5) использован для определения гидрохлорида бупивакаина и хлорида натрия в препарате "Маркаин®Спинал" с погрешностью 11 и 6% соответственно.

Ключевые слова: потенциометрические сенсоры, потенциал Доннана, перекрестная чувствительность, ионный транспорт, перфторированные сульфокатионообменные мембраны, PEDOT, гибридные материалы, местные анестетики.

DOI: 10.31857/S0044450220080162

Прокаин, лидокаин и бупивакаин в форме гидрохлоридов являются наиболее часто используемыми местными анестетиками. Для их определения в фармакопейном анализе рекомендованы титриметрические методы и ВЭЖХ с УФ-детектированием. В современных исследованиях для анализа препаратов местных анестетиков преимущественно используют хроматографию [1–3], спектрофотометрию [4–6] и электрохимические сенсоры [7–17]. Реже применяют капиллярный электрофорез [18, 19], хемилюминесцентный анализ [20, 21], флуориметрию [22] и колориметрию [23].

В работе [7] предложено использовать графитовый пастовый электрод для вольтамперометрического определения прокаина совместно с его метаболитом (*n*-аминобензойной кислотой) при контроле качества фармацевтических препаратов и фармакокинетических исследованиях. Для определения бупивакаина в присутствии лактозы, глюкозы и сахарозы разработан вольтамперометрический сенсор на основе платинового электрода и селективных полиимидных мембран [8]. Углеродный электрод, полученный по методу трафаретной печати, использован для амперометрического определения прокаина в препаратах методом проточно-инжекционного анализа [9]. В ряде работ в качестве материалов потенциометрических и пьезоэлектрических сенсоров для определения местных анестетиков применяют пластифицированные ПВХ-мембраны с ионными ассоциатами аналитов с тетрафенилборатом [10, 11] или сульфатиазолом [12].

В настоящее время растет интерес к использованию в электрохимических сенсорах гибридных материалов для контроля содержания лекарственных веществ. Для определения прокаина в растворах для инъекций разработаны вольтамперометрические сенсоры на основе стеклоуглеродных электродов, покрытых пленкой перфторсульфополимера Nafion [13], многостенными углеродными нанотрубками (МУНТ) [14], композитной пленкой из полиамидосульфоновой кислоты и МУНТ [15]. Известны вольтамперометрические сенсоры на основе углеродных пастовых электродов, модифицированных наночастицами CuO [16], а также алмазных электродов, допированных бором, для определения лидокаина и прокаина в растворах для инъекций и гелях [17].

Ранее нами показана возможность использования в мультисенсорных системах гибридных мембран с внедренными неорганическими наночастицами для определения ряда аминокислот и лекарственных веществ [24–26]. В то же время среди потенциальных допантов особое внимание привлекают проводящие полимеры, обладающие собственной электронной проводимостью за счет сопряженной π -системы, в частности, поли-3,4-этилендиокситиофен (PEDOT) (схема 1).



Схема 1. Строение РЕДОТ.

Значительная часть публикаший посвяшена композиту PEDOT с полистиролсульфонатом (PSS) [27, 28], в котором группы – SO₃H выступают в качестве донора протонов, значительно повышая проводимость PEDOT. Благодаря высокой проводимости и малой ширине запрещенной зоны, хорошим электрооптическим характеристикам, химической стабильности и электрокаталитической активности PEDOT и PEDOT:PSS широко применяют в области альтернативной энергетики при производстве солнечных батарей, а также в электрохромных устройствах и электрохимических сенсорах [29, 30]. РЕДОТ используют в амперометрических и вольтамперометрических сенсорах в составе композитных материалов с наночастицами различной природы (Pd/PEDOT [31], MYHT/PEDOT [32], MYHT/CeO₂-PEDOT [33–35], нанолисты оксида графена/PEDOT [36]), которые наносят на поверхность стеклоуглеродных электродов или изготовленных методом трафаретной печати углеродных электродов. Указанные сенсоры используют для определения пероксида

водорода [31], пестицидов [32], дофамина [33–35] и рутина [36]. В качестве высокомолекулярного агента, способного допировать подобные проводящие материалы, могут также выступать перфторированные полисульфокислоты, такие как Nafion и МФ-4СК [37-39]. По данным [40, 41] внедрение PEDOT приводит к снижению ионной проводимости материала, что, на наш взгляд, может быть обусловлено достаточно большим его содержанием в исследованных образцах, приводящим к забиванию системы пор и каналов мембраны и блокированию ионного транспорта. В то же время сенсоры на основе пленок Nafion + PEDOT, электрополимеризованных на Pt-проволоке или углеродных волокнистых микроэлектродах, демонстрировали высокую чувствительность и селективность in vivo определения L-глутамата [42] и дофамина [41], а также стабильность при хранении.

Введение РЕДОТ, связывающего часть протонов и повышающего тем самым гидрофобность мембран Nafion, может сильно влиять на транспорт ионов внутри системы пор и каналов мембраны. Это может значительно расширить возможные области применения таких материалов. Так, в работе [24] при потенциометрическом определении катионов прокаина и лидокаина проблемой являлось мешающее влияние ионов H₃O⁺. Для его снижения было предложено использовать ПД-сенсоры (аналитический сигнал - потенциал Доннана) на основе мембран Nafion и $M\Phi$ -4CK, содержащих наночастицы ZrO₂, проявляющего при pH < 7 протоноакцепторные свойства, или наночастицы SiO₂, поверхностно модифицированные 3-аминопропил- или 3-(2имилазолин-1-ил)пропил-группами [24]. Эффект достигался за счет вытеснения части электронейтрального раствора из мембраны вследствие присутствия частиц допанта в центре поры и электростатического притяжения противоположно заряженных двойных электрических слоев v поверхности допанта и стенок пор. Сравнение характеристик ПД-сенсоров на основе исходных и гибридных мембран Nafion и МФ-4СК, полученных методами экструзии и отливки, показало, что степень гидрофобности и размер ионов прокаина и лидокаина существенно влияют на возможность их перехода в мембрану. Присутствие PEDOT в порах (и на поверхности) мембран Nafion также должно влиять на возможность сорбции объемных катионов анестетиков, имеющих в своей структуре бензольное кольцо и протоноакцепторные группы, их концентрацию в порах и доступность для взаимодействия с ними сульфогрупп мембран.

Цель данной работы – разработка потенциометрических перекрестно чувствительных ПДсенсоров на основе гибридных материалов Nafion/PEDOT для определения катионов прокаина, лидокаина и бупивакаина в водных растворах и фармацевтических препаратах.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Используемые материалы и реагенты. Использовали промышленную мембрану Nafion-117 (Sigma-Aldrich). 3.4-этиленлиокситиофен (Sigma-Aldrich, 98%), персульфат аммония (Riedel-de Haën. 98%), соляную кислоту (ООО "Химмед", ос. ч.), калия хлорид (ООО "Химмед", х. ч.), прокаина гидрохлорид (2-(диэтиламино)этил-4-аминобензоат гидрохлорид, ООО "Сигма-Алдрич Рус", х. ч.), лидокаина гидрохлорид (2-(диэтиламино)-N-(2',6'-диметилфенил)ацетамид гидрохлорид. ООО "Сигма-Алдрич Рус", х. ч.), бупивакаина гидрохлорид ((RS)-1-бутил-N-(2,6-диметилфенил)пиперидин-2-карбоксамида гилрохлорил. ООО "Сигма-Алдрич Рус", х. ч.), фармацевтические препараты "Новокаин" (ОАО "Дальхимфарм", раствор для инъекций), "Маркаин[®]Спинал" (AstraZeneca AB, раствор для инъекций), воду бидистиллированную или деионизованную (сопротивление 18.2 МОм).

Получение и регенерация гибридных мембран. Методом *in situ* окислительной полимеризации 3,4-этилендиокситиофена (далее – мономер) получали мембраны Nafion, допированные PEDOT (Nafion/PEDOT). Для этого мембраны выдерживали сначала в водном растворе персульфата аммония (далее – окислитель) в течение 2 ч, а затем еще 2 ч в водном растворе мономера, содержащем 0.1 М соляную кислоту. При этом варьировали как концентрацию мономера в растворе (0.01, 0.002 М), так и соотношение концентраций мономер/окислитель (1/1.25, 1/2.5), которые ниже приведены в обозначении образца, например Nafion/PEDOT (0.002 М, 1/2.5).

Для ПД-сенсоров получали мембраны с градиентным распределением допанта по длине образца. PEDOT содержался в части пленки, конец которой в процессе эксперимента контактирует с исследуемым раствором. Отсутствие допанта в части, контактирующей с раствором сравнения, необходимо для обеспечения близости составов раствора внутри мембраны и раствора сравнения и нивелирования потенциала Доннана на границе раствор сравнения/мембрана.

Поскольку в объектах анализа могут присутствовать несколько типов аналитов, как органических, так и неорганических, мембраны в ионную форму определяемых ионов не переводили. Кроме того, это не всегда представляется возможным, в частности, полное замещение протонов в перфтормембранах на катионы местных анестетиков не достигается [24]. В ПД-сенсорах использовали мембраны в К⁺-форме. Ее выбор обусловлен снижением влияния на величину и стабильность отклика ПД-сенсора ионов H_3O^+ и легким процессом "регенерации" мембран после контакта с полиионными растворами лекарственных веществ. Кроме того, в этом случае раствором сравнения в ПД-сенсорах является 1 М раствор КСІ, что обеспечивает наименьшие значения диффузионного потенциала жидкостного соединения на границе с внутренним раствором хлоридсеребряного электрода сравнения.

После длительного использования (до 3 месяцев) мембраны "регенерировали", выдерживая в 2 М растворе КСІ в течение 72 ч, а затем промывали бидистиллированной водой. Между сериями повторных измерений (~100 измерений) мембраны выдерживали в 0.1 М растворе КСІ в течение 30 мин при постоянном перемешивании и хранили в бидистиллированной воде. Между измерениями мембраны помещали в бидистиллированную воду.

Методы исследования. Влагосодержание определяли термогравиметрически на термовесах Netzsch TG 209 F1 в алюминиевых тиглях в диапазоне температур 20–200°С. Ионообменную емкость (ИОЕ) образцов определяли методом прямого титрования [43]; ее величины приведены из расчета на 1 г набухшего образца.

Проводимость полученных материалов исследовали с помощью измерителя импеданса Elins Z500 PRO в диапазоне частот $10-2 \times 10^6$ Гц в потенциостатическом режиме с амплитудой синусоидального сигнала 100 мВ. Для измерения проводимости мембрану закрепляли между графитовыми электродами в ячейке из оргстекла. Измерения проводили в интервале температур 25–100°С в деионизованной воде. Величину ионной проводимости при каждой температуре находили экстраполяцией годографов импеданса на ось активных сопротивлений.

Взаимную диффузию и диффузионную проницаемость исследовали в двухкамерной ячейке, разделенной мембраной, для следующих растворов: 0.1 М KCl/0.1 М HCl, 0.1 М KCl/H₂O или 0.1 М HCl/H₂O. Величину pH растворов измеряли с помощью pH-метра "Эконикс-Эксперт 001", а концентрацию раствора KCl – с помощью кондуктометра "Эконикс-Эксперт 002". Время окончания эксперимента определяли по выходу электропроводности или pH раствора на стационарное значение.

Ячейка для оценки откликов системы ПД-сенсоров включала два корпуса из непроводящего материала, набор мембран разного состава, хлоридсеребряные электроды и многоканальный потенциометр [26]. Во внутренний корпус наливали 5–10 мл исследуемого раствора. В центральную секцию девятисекционного внешнего корпуса помещали внутренний корпус с исследуемым раствором. В остальные восемь секций внешнего корпуса (или в часть из них, если число образцов мембран меньше восьми) наливали 5–10 мл 1 М раствора КСІ (раствор сравнения). Мембраны концом модифицированной части погружали в исследуемый раствор, а другим концом — в одну из секций с раствором сравнения. Хлоридсеребряный электрод (ЭСр-10103, ООО "Эконикс-эксперт"), подключенный к входу многоканального потенциометра для электрода сравнения, погружали в исследуемый раствор, а хлоридсеребряные электроды (ЭСр-10103, ООО "Сенсорные Системы"), подключенные к измерительным входам, — в секции с раствором сравнения. Напряжение нескольких цепей (Ag|AgCl, 1 M KCl| Nafion/Nafion + + PEDOT|исследуемый раствор|нас. КСl, AgCl|Ag) измеряли по очереди с помощью многоканального аналого-цифрового преобразователя. Одновременно измеряли рН исследуемого раствора стеклянным электродом (ЭС-10301/4, ООО "Эконикс-эксперт").

Характеристики ПД-сенсоров определяли в растворах, содержащих гидрохлориды прокаина (Pro), лидокаина (Lid), бупивакаина (Bup) и HCl (или NaCl), концентрации которых варьировали от 1.0×10^{-4} до 1.0×10^{-2} М. Значения pH растворов ProHCl + HCl, LidHCl + HCl и BupHCl + NaCl составляли 2.36–5.75, 2.05–5.56 и 5.13–5.74 соответственно. В данных условиях анестетики находятся в форме однозарядных катионов (схема 2).



Схема 2. Строение ионов $ProH^+$ (а), $LidH^+$ (б), $BupH^+$ (в).

Составы модельных растворов выбирали с учетом состава фармацевтических препаратов местных анестетиков. Препарат "Новокаин" содержит 20 мг/мл ProHCl (действующее вещество), 0.1 М HCl до pH 3.8–4.5 и воду для инъекций (вспомогательные вещества). Препарат "Маркаин[®]Спинал" содержит BupHCl 5.0 мг/мл, (действующее вещество), NaCl 8.0 мг/мл, NaOH и/или HCl для коррекции pH и воду для инъекций (вспомогательные вещества). Растворы препаратов "Новокаин" и "Маркаин[®]Спинал" для анализа готовили разбавлением бидистиллированной водой в 500 и 50 раз соответственно.

Для оценки воспроизводимости отклика ПДсенсора в исследуемом растворе определяли дисперсию отклика (s^2 , м B^2). Стабильность откликов ПД-сенсоров оценивали на основе результатов хронопотенциометрических измерений в течение 1 ч. Для определения времени отклика сенсора (t_{resp} , мин) сравнивали разброс значений отклика в течение времени измерения с разбросом значений при дублировании эксперимента.

Коэффициенты градуировочных уравнений рассчитывали методом многомерного регрессионного анализа с учетом влияния на отклик ПДсенсоров концентрации всех катионов, присутствующих в растворах. В зависимости от состава градуировочных растворов уравнения имели вид (1) или (2):

$$\Delta \varphi_{\rm D} = b_0 + b_1 p \mathbf{A} + b_2 p \mathbf{H},\tag{1}$$

ЖУРНАЛ АНАЛИТИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 75 № 8 2020

$$\Delta \varphi_{\rm D} = b_0 + b_1 p \mathbf{A} + b_2 p \mathbf{H} + b_3 p \mathbf{N} \mathbf{a}, \qquad (2)$$

где $\Delta \phi_{\rm D}$ — величина отклика ПД-сенсора, мВ; рА — отрицательный десятичный логарифм молярной концентрации ионов анестетика; рNa — отрицательный десятичный логарифм молярной концентрации ионов Na⁺; b_0 — свободный член градуировочного уравнения, мВ; b_i — коэффициенты чувствительности ПД-сенсора к соответствующим ионам, мВ/pc. Для выявления возможных систематических погрешностей и проверки правильности выбора градуировочного уравнения оценивали его адекватность по *F*-критерию Фишера. Значимость коэффициентов уравнения оценивали по *t*-критерию Стьюдента.

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

В зависимости от состава раствора или фармацевтического препарата для расчета концентраций аналитов решали уравнение вида (1) или систему двух градуировочных уравнений вида (2) для выбранных ПД-сенсоров. Экспериментальными данными для расчета концентраций были значения откликов ПД-сенсоров и рН для объекта анализа. Для оценки правильности и воспроизводимости определения аналитов рассчитывали относительную погрешность, $\delta = (c_{эксп} - c_{теор})/c_{теор}$, %, и относительное стандартное отклонение, $s_r = s/c_{эксп}$, %.

с _{мономер} , с _{мономер} /с _{окислитель}	ω _{H2O} (± 1), мас. %, H ⁺ -форма/К ⁺ - форма	ИОЕ (± 0.01), ммоль/г	σ, См/см, Н ⁺ -форма/К ⁺ - форма	D (KCl/HCl) × × 10 ⁵ , cm ² /c	<i>P</i> (KCl/вода) × × 10 ⁷ , см ² /с	<i>P</i> (HCl/вода) × × 10 ⁷ , см ² /с	
Nafion-117							
_	20/9	0.65	0.028/0.010	3.2	1.1	4.2	
	I	Naf	ion/PEDOT		I		
0.002 M, 1/1.25	20/8	0.63	0.036/0.012	3.2	1.2	4.5	
0.002 M, 1/2.5	19/9	0.63	0.038/0.011	3.3	1.2	4.5	
0.01 M, 1/1.25	20/8	0.61	0.048/0.009	3.3	1.1	4.3	
0.01 M, 1/2.5	19/8	0.59	0.051/0.008	3.3	1.1	4.3	

Таблица 1. Влагосодержание ($\omega_{H_{2}O}$), проводимость (σ) при 30°С протонной и калиевой форм мембран, ионообменная емкость мембран, коэффициенты взаимной диффузии (*D*) и диффузионная проницаемость (*P*) исследуемых мембран

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Свойства гибридных мембран. Модификация мембран Nafion-117 поли-3,4-этилендиокситиофеном не приводит к значимому изменению влагосодержания полученных гибридных материалов как в протонной, так и в К⁺-форме (табл. 1). Это, наиболее вероятно, связано с небольшим солержанием PEDOT в мембранах, обусловленным используемой в данной работе методикой его получения. Катионообменная мембрана в существенно большей степени сорбирует катионы, чем недиссоциированные молекулы и анионы, вследствие чего концентрация анионов S₂O₈²⁻ в мембране, обработанной персульфатом аммония, невысока, как и количество 3,4-этилендиокситиофена, который они способны окислить. В то же время ИОЕ мембран несколько уменьшается с увеличением концентрация мономера и окислителя, а, следовательно, и содержания PEDOT в мембране (табл. 1). Это может быть обусловлено формированием достаточно прочных водородных связей между атомами серы поли-3,4-этилендиокситиофена и протонами сульфогрупп мембраны Nafion-117 и исключением последних из реакции ионного обмена.

Согласно полученным данным, модификация слабо влияет на коэффициент взаимной диффузии катионов и диффузионную проницаемость, которая определяется переносом анионов. Таким образом, можно заключить, что она не оказывает существенного влияния на перенос анионов через мембраны. Это, видимо, определяется наложением двух противоположных тенденций — расширением пор и каналов за счет внедрения PEDOT и их сужением за счет слабого связывания серы поли-3,4-этилендиокситиофена с сульфогруппами. Можно лишь отметить, что для образцов, полученных с использованием 0.002 М раствора 3,4этилендиокситиофена, диффузионная проницаемость выше, чем для образцов, полученных с использованием 0.01 М раствора мономера, независимо от их ионной формы (табл. 1).

Проводимость модифицированных образцов в К⁺-форме сопоставима с таковой для исходной мембраны Nafion-117 (табл. 1) и несколько уменьшается с ростом содержания PEDOT (с увеличением концентрации мономера и избытка окислителя, используемых при получении). В то же время проводимость гибридных мембран в H⁺-форме значительно выше проводимости образца сравнения, что может быть обусловлено участием PEDOT в протонном транспорте за счет системы водородных связей, подобно тому, как это происходит в мембранах МФ-4СК, содержащих полианилин [37, 38].

Характеристики ПД-сенсоров на основе гибридных мембран. ПД-сенсоры на основе исходной мембраны Nafion-117 и гибридных материалов Nafion/PEDOT характеризуются достаточно низкими значениями времени установления (<1 мин) и дисперсии (11–71 мВ²) отклика в растворах местных анестетиков в диапазоне концентраций 1.0×10^{-4} — 1.0×10^{-2} М. Градуировочные характеристики ПД-сенсоров не изменялись в течение длительного времени вследствие того, что при переводе мембран в K⁺-форму их регенерация происходит полностью.

Исследуемые местные анестетики отличаются размером (LidH⁺ < ProH⁺ < BupH⁺), степенью гидрофобности (ProH⁺ < LidH⁺ < BupH⁺) и доступностью аминогрупп (у ионов ProH⁺ и LidH⁺ имеются легкодоступные третичные аминогруппы, а у ионов BupH⁺ аминогруппа в пиперидиновом цикле экранирована).

Гидрофильные свойства ионов $ProH^+$ и наличие свободной положительно заряженной третичной аминогруппы, способной взаимодействовать с сульфогруппами мембраны, обусловливают высокую чувствительность к ним ПД-сенсоров при использовании как исходной (61 ± 3 мB/pc), так и модифицированных (от 50.6 ± 1.6 до 57 ± 2 мB/pc)



Рис. 1. Зависимость коэффициентов чувствительности ПД-сенсоров к катионам в растворах ProHCl + + HCl (а) и LidHCl + HCl (б) от концентрации PEDOT ($c_{\text{мономер}}$, M, $c_{\text{мономер}}/c_{\text{окислитель}}$) в мембранах Nafion-117.

мембран (рис. 1а). При этом чувствительность ПД-сенсоров как к ионам $ProH^+$, так и к мешающим ионам H_3O^+ несколько снижается в результате модификации. Наибольшее соотношение чувствительности ПД-сенсора к аналиту и мешающим ионам достигается для образца Nafion/PEDOT (0.002 M, 1/2.5) (рис. 1а).

Чувствительность ПД-сенсоров к ионам LidH⁺ для всех исследуемых образцов ниже (от 27.7 \pm 0.8 до 40.6 \pm 1.1 мВ/pc), чем к ионам ProH⁺ (рис. 1). Наибольшая чувствительность ПД-сенсоров к ионам LidH⁺ (40.6 \pm 1.1 мВ/pc) и при этом относительно низкая чувствительность к ионам H₃O⁺ (12.8 \pm 0.5 мВ/pc) достигается для образца с наименьшей концентрацией допанта Nafion/PEDOT (0.002 M, 1/1.25) (рис. 16), характеризующегося несколько более высокой скоростью переноса как противо-, так и коионов (табл. 1). Это согласуется с ранее опубликованными данными [40], согласно которым сорбция гидрофобных ионов LidH⁺ зависит от стерического фактора.



Рис. 2. Зависимость коэффициентов чувствительности ПД-сенсоров к катионам в растворе BupHCl + + NaCl от проводимости мембран Nafion/PEDOT в K⁺-форме: I - 0.01 M, 1/2.5; 2 - 0.01 M, 1/1.25; 3 - немодифицированный образец; 4 - 0.002 M, 1/2.5; 5 - 0.002 M, 1/1.25.

На чувствительность ПД-сенсоров к ионам ВирН⁺, имеющим наибольший размер, степень гидрофобности и труднодоступную для взаимодействия аминогруппу в пиперидиновом цикле, существенно влияют как модификация мембран, так и присутствие в исследуемых растворах ионов Na⁺ (рис. 2). Чувствительность ПД-сенсоров к ионам Na⁺ в растворах BupHCl + NaCl превышает таковую к ионам ВирН⁺ и Н₃O⁺ и мало зависит от модификации. Зависимость чувствительности ПД-сенсоров к ионам ВирН⁺ от проводимости мембран имеет максимумом, а к ионам H_3O^+ – минимумом. Чувствительность ПД-сенсоров к ионам $BupH^+$ выше, чем к ионам H_3O^+ для исходного образца и мембраны Nafion/PEDOT(0.002 M, 1/2.5), а для остальных наблюдается обратное соотношение (рис. 2). Различное соотношение чувствительности ПД-сенсоров к ионам BupH⁺ и H₃O⁺ обусловливает снижение корреляции между их откликами, что позволяет использовать их в составе мультисенсорных систем.

Для определения ионов LidH⁺ и ProH⁺ в водных растворах выбрали мембраны Nafion/PE-DOT (0.002 M, 1/2.5) и Nafion/PEDOT (0.002 M, 1/1.25) соответственно, а для совместного определения ионов BupH⁺ и Na⁺ – пару мембран Nafion-117 и Nafion/PEDOT (0.002 M, 1/1.25). Основные характеристики выбранных ПД-сенсоров и мультисенсорной системы, определенные в диапазоне концентраций аналитов от 1.0×10^{-4} до 1.0×10^{-2} M, обобщены в табл. 2. В солянокислых растворах относительная погрешность и относительное стандартное отклонение результатов опре-

	Составы раствора и ПД-сенсора					
Характе- ристика	ProHCl + HCl	LidHCl + HCl	BupHCl + NaCl (pH 5.13–5.74)			
	(pH 2.36–5.75); Nafion/PEDOT 0.002 M, 1/2.5	(pH 2.05–5.56); Nafion/PEDOT 0.002 M, 1/1.25	Nafion-117	Nafion/PEDOT 0.002 M, 1/1.25		
<i>t</i> _{resp} , мин	<1					
<i>s</i> ² , мВ ²	71	50	11	12		
<i>b</i> ₁ , мВ/рА	-50.6 ± 1.6	-40.6 ± 1.1	-10.2 ± 0.3	-5.0 ± 0.3		
<i>b</i> ₂ , мВ/рН	-9.7 ± 0.7	-12.9 ± 0.5	-2.45 ± 0.08	-18.52 ± 0.09		
<i>b</i> ₃ , мВ/рNa	—	—	-34.2 ± 0.3	-34.5 ± 0.3		
$\delta(A^+),\%$	1.4-8	0.3–13	3-18			
$\delta(Na^+), \%$	-	-	5–24			
$s_{\rm r}({\rm A}^+), \%$	4-20	4-11	8–25			
$s_{\rm r}({\rm Na}^+),\%$	_	_	5-13			

Таблица 2. Характеристики ПД-сенсоров на основе мембран Nafion/PEDOT для определения катионов LidH⁺, ProH⁺, BupH⁺, Na⁺ в водных растворах в диапазоне концентраций $1.0 \times 10^{-4} - 1.0 \times 10^{-2}$ М

деления ионов ProH⁺ составили 1.4–8 и 4–20%, LidH⁺ – 0.3–13 и 4–11%, BupH⁺ – 0.10–5 и 1.1–6% соответственно. В растворах BupHCl + NaCl относительная погрешность и относительное стандартное отклонение результатов определения ионов BupH⁺ составили 3–18 и 8–25%, а ионов Na⁺ – 5–24 и 5–13% соответственно.

С помощью ПД-сенсора на основе мембраны Nafion/PEDOT (0.002 M, 1/2.5) определили действующее вещество в препарате "Новокаин". В соответствии с заявленным составом препарата при его разбавлении в 500 раз концентрация ионов ProH⁺ в растворе составляет 1.466 \times 10⁻⁴ M. В табл. 3 представлены значения отклика ПДсенсора, величина pH, найденное значение концентрации ионов ProH⁺ в растворе препарата, а также результаты расчета концентрации ProHCl (мг/мл) в препарате и характеристики точности его определения. Относительная погрешность и относительное стандартное отклонение результатов определения ProHCl в препарате "Новокаин" составили 0.4 и 6% соответственно.

Мультисенсорную систему на основе мембран Nafion-117 и Nafion/PEDOT (0.002 M, 1/1.25) использовали для определения действующего и вспомогательного веществ в препарате "Маркаин[®]Спинал". При разбавлении препарата в 50 раз концентрация ионов BupH⁺ и Na⁺ в растворе составляет 3.078 × 10⁻⁴ и 2.738 × 10⁻³ М соответственно. В табл. 4 представлены значения отклика ПД-сенсоров, величины pH, найденные значения концентраций ионов BupH⁺ и Na⁺ в растворах препарата, а также результаты расчета концентрации BupHCl и NaCl (мг/мл) в препарате и характеристики точности их определения. Относительная погрешность и относительное стандартное отклонение результатов определения BupHCl составили 11 и 13%, а NaCl – 6 и 3% соответственно.

* * *

Таким образом, применение в перекрестно чувствительных ПД-сенсорах гибридных материалов на основе перфторированной сульфокатионообменной мембраны Nafion-117 и PEDOT, полученных с использованием 0.002 М раствора 3,4этилендиокситиофена, обеспечивает достаточно высокую правильность и воспроизводимость определения местных анестетиков в водных рас-

Таблица 3. Результаты определения действующего вещества в препарате "Новокаин"* с помощью ПД-сенсора на основе мембраны Nafion + PEDOT 0.002 M, 1/2.5 (n = 5, P = 0.95)

Контролируемая величина	Значение			
Раствор препарата				
pН	6.0 ± 0.5			
$-\Delta \phi_D$, мВ	205 ± 4			
$c_{_{\mathfrak{KC\Pi}}}$ (ProH ⁺), M	$(1.46 \pm 0.08) \times 10^{-4}$			
Препарат				
<i>с</i> _{эксп} (ProHCl), мг/мл	19.9 ± 1.0			
δ (ProHCl), %	0.4			
<i>s</i> _r (ProHCl), %	6			

* В препарате $c_{\text{теор}}(\text{ProHCl}) = 20 \text{ мг/мл};$ в растворе препарата $c_{\text{теор}}(\text{ProH}^+) = 1.466 \times 10^{-4} \text{ M}.$

Таблица 4. Результаты определения действующего и вспомогательного веществ в препарате "Маркаин[®]Спинал"* с помощью мультисенсорной системы на основе мембран Nafion-117 (ПД-сенсор 1) и Nafion/PE-DOT 0.002 M, 1/1.25 (ПД-сенсор 2) (n = 5, P = 0.95)

Контролируемая величина	Значение			
Раствор препарата				
pH	5.52 ± 0.14			
-Δφ _D , мВ (ПД-сенсор 1)	140 ± 4			
-Δφ _D , мВ (ПД-сенсор 2)	134 ± 6			
$c_{\rm эксп}({\rm Bup}{\rm H}^+),{\rm M}$	$(3.4 \pm 0.5) \times 10^{-4}$			
$c_{\rm эксп}({\rm Na}^+),{\rm M}$	$(2.91 \pm 0.09) \times 10^{-3}$			
Прег	арат			
<i>с</i> _{эксп} (BupHCl), мг/мл	5.5 ± 1.7			
δ (BupHCl), %	11			
s _r (BupHCl), %	13			
<i>с</i> _{эксп} (NaCl), мг/мл	8.5 ± 0.5			
δ (NaCl), %	6			
$s_{\rm r}({\rm NaCl}),\%$	3			

* В препарате $c_{\text{теор}}(\text{BupHCl}) = 5.0 \text{ мг/мл}, c_{\text{теор}}(\text{NaCl}) = 8.0 \text{ мг/мл}; в растворе препарата <math>c_{\text{теор}}(\text{BupH}^+) = 3.078 \times 10^{-4} \text{ M}, c_{\text{теор}}(\text{Na}^+) = 2.738 \times 10^{-3} \text{ M}.$

творах и фармацевтических препаратах. Преимуществами предложенных сенсорных систем для анализа фармацевтических сред является стабильность характеристик в течение длительного времени, выполнение анализа без использования реагентов и при относительно невысоком разбавлении препарата, а также простота анализа.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-38-60045.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. *Storms M.L., Stewart J.T.* Stability-indicating HPLC assays for the determination of prilocaine and procaine drug combinations // J. Pharm. Biomed. Anal. 2002. V. 30. № 1. P. 49.
- Shuang S., Choi M.M.F. Retention behaviour and fluorimetric detection of procaine hydrochloride using carboxymethyl-β-cyclodextrin as an additive in reversedphase liquid chromatography // J. Chromatogr. A. 2001. V. 919. № 2. P. 321.
- Fijałek Z., Baczyński E., Piwońska A., Warowna-Grześkiewicz M. Determination of local anaesthetics and their impurities in pharmaceutical preparations using HPLC method with amperometric detection // J. Pharm. Biomed. Anal. 2005. V. 37. № 5. P. 913.
- Xu L.X., Shen Y.X., Wang H.Y., Jiang J.G., Xiao Y. Spectrophotometric determination of procaine hydrochloride in pharmaceutical products using 1, 2-naphthoqui-

none-4-sulfonic acid as the chromogenic reagent // Spectrochim. Acta A. 2003. V. 59. № 13. P. 3103.

- Liu L.D., Liu Y., Wang H.Y., Sun Y., Ma L., Tang B. Use of p-dimethylaminobenzalhyde as a colored reagent for determination of procaine hydrochloride by spectrophotometry // Talanta. 2000. V. 52. № 6. P. 991.
- 6. *Chen Y.H., Tian F.S., Song M.P.* Spectrophotometric determination of procaine hydrochloride with hemoglobin as catalyst // J. Analyt. Chem. 2009. V. 64. № 4. P. 366.
- Liu A.L., Wang J.D., Chen W., Xia X.H., Chen Y.Z., Lin X.H. Simultaneous and sensitive determination of procaine and its metabolite for pharmaceutical quality control and pharmacokinetic research by using a graphite paste electrode // J. Solid State Electrochem. 2012. V. 16. № 4. P. 1343.
- Güngör Ö., Özcan İ., Ali Erdoğan M., Ateş B., Köytepe S. Differential pulse voltammetric (DPV) determination of the local anesthetic bupivacaine using polyimide membrane-based electrodes // Anal. Lett. 2019. P. 1.
- 9. Bergamini M.F., Santos A.L., Stradiotto N.R., Zanoni M.V.B. Flow injection amperometric determination of procaine in pharmaceutical formulation using a screenprinted carbon electrode // J. Pharm. Biomed. Anal. 2007. V. 43. № 1. P. 315.
- 10. *Кулапина Е.Г., Баринова О.В.* Ионоселективные электроды для определения азотсодержащих лекарственных средств // Журн. аналит. химии. 2001. Т. 56. № 5. С. 518. (*Kulapina E.G., Barinova O.V.* Ionselective electrodes for the determination of nitrogencontaining medicinal substances // J. Analyt. Chem. 2001. V. 56. № 5. Р. 457.)
- Lei L., Su X., Xie Q., He J., Yao S. A novel ion-selective sensor for procaine hydrochloride based on a piezoelectric quartz crystal coated with a procaine tetraphenylborate PVC membrane // Microchim. Acta. 2000. V. 134. № 1–2. P. 63.
- Giahi M., Pournaghdy M., Rakhshaee R. A new lidocaine-selective membrane electrode based on its sulfathiazole ion-pair // J. Analyt. Chem. 2009. V. 64. № 2. P. 195.
- 13. Li N., Duan J., Chen G. Determination of trace procaine hydrochloride by differential pulse adsorptive stripping voltammetry with a nafion modified glassy carbon electrode // Anal. Sci. 2003. V. 19. № 12. P. 1587.
- Wu K., Wang H., Chen F., Hu S. Electrochemistry and voltammetry of procaine using a carbon nanotube film coated electrode // Bioelectrochemistry. 2006. V. 68. № 2. P. 144.
- 15. *Zhang X., Zhao D., Feng L., Jia L., Wang S.* Electrochemical sensor for procaine based on a glassy carbon electrode modified with poly-amidosulfonic acid and multi-walled carbon nanotubes // Microchim. Acta. 2010. V. 169. № 1–2. P. 153.
- Rahbar N., Ramezani Z., Ghanavati J. CuO-nanoparticles modified carbon paste electrode for square wave voltammetric determination of lidocaine: Comparing classical and Box–Behnken optimization methodologies // Chin. Chem. Lett. 2016. V. 27. № 6. P. 837.
- 17. Oliveira R.T.S., Salazar-Banda G.R., Ferreira V.S., Oliveira S.C., Avaca, L.A. Electroanalytical determination of lidocaine in pharmaceutical preparations using Bo-

ЖУРНАЛ АНАЛИТИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 75 № 8 2020

ron-Doped diamond electrodes // Electroanalysis. 2007. V. 19. № 11. P. 1189.

- Michalska K., Pajchel G., Tyski S. Capillary electrophoresis method for simultaneous determination of penicillin G, procaine and dihydrostreptomycin in veterinary drugs // J. Chromatogr. B. 2004. V. 800. № 1–2. P. 203.
- 19. Başmakçi Akyil G., Şatana Kara H.E., Yarimkaya Baş S., Ertaş N., Günden Göğer N. Simultaneous determination of dexpanthenol, lidocaine hydrochloride and mepyramine maleate in combined pharmaceutical gel by capillary electrophoresis // Turk. J. Chem. 2014. № 38. P. 756.
- Li N., Chi Y., Wang J., Duan J., Chen G. Determination of procaine hydrochloride using flow injection inhibitory chemiluminescence // J. Biolumin. Chemilumin. 2003. V. 18. № 3. P. 125.
- Paseková H., Polášek M. Determination of procaine, benzocaine and tetracaine by sequential injection analysis with permanganate-induced chemiluminescence detection // Talanta. 2000. V. 52. № 1. P. 67.
- 22. *Chen X.W., Song X., Wang J.H.* A sequential injection fluorometric procedure for the determination of procaine in human blood and pharmaceuticals // Anal. Bioanal. Chem. 2006. V. 385. № 4. P. 737.
- Amin A.S., El-Didamony A.M. Colorimetric determination of benzocaine, lignocaine and procaine hydrochlorides in pure form and in pharmaceutical formulations using p-benzoquinone // Anal. Sci. 2003. V. 19. № 10. P. 1457.
- 24. Паршина А.В., Денисова Т.С., Сафронова Е.Ю., Бобрешова О.В., Ярославцев А.Б. Влияние протоноакцепторной способности допантов на характеристики ПД-сенсоров на основе гибридных перфторированных мембран в смешанных водных растворах лидокаина и новокаина // Российские нанотехнологии. 2015. Т. 10. № 9–10. С. 62. (Parshina A.V., Denisova T.S., Bobreshova O.V., Safronova E.Y., Yaroslavtsev A.B. Effect of proton acceptor ability of dopants on the characteristics of PD-sensors based on hybrid perfluorinated membranes in a mixed aqueous solution of lidocaine and novocaine // Nanotechnol. Russia. 2015. V. 10. № 9–10. Р. 748.)
- 25. Паршина А.В., Денисова Т.С., Сафронова Е.Ю., Караванова Ю.А., Сафронов Д.В., Бобрешова О.В., Ярославцев А.Б. Определение серосодержащих анионов в щелочных растворах с помощью массивов ПД-сенсоров на основе гибридных перфторированных мембран с допантами с протонодонорными свойствами // Журн. аналит. химии. 2017. Т. 72. № 12. С. 1104. (Parshina A.V., Denisova T.S., Safronova E.Yu., Karavanova Yu.A., Safronov D.V., Bobreshova O.V., Yaroslavtsev A.B. Determination of sulfur-containing anions in alkaline solutions using arrays of DP-sensors based on hybrid perfluorinated membranes with proton-donor dopants // J. Analyt. Chem. 2017. V. 72. № 12. Р. 1243.)
- Safronova E., Parshina A., Kolganova T., Bobreshova O., Pourcelly G., Yaroslavtsev A. 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 // J. Electroanal. Chem. 2018. V. 816. P. 21.

- Shi H., Liu C., Jiang Q., Xu J. Effective approaches to improve the electrical conductivity of PEDOT: PSS: A review // Adv. Electron. Mater. 2015. V. 1. № 4. P. 1500017.
- Sun K., Zhang S., Li P., Xia Y., Zhang X., Du D., Isikgor F.H., Ouyang J. Review on application of PEDOTs and PEDOT: PSS in energy conversion and storage devices // J. Mater. Sci. - Mater. Electron. 2015. V. 26. № 7. P. 4438.
- 29. *Hui Y., Bian C., Xia S., Tong J., Wang J.* Synthesis and electrochemical sensing application of poly (3, 4-eth-ylenedioxythiophene)-based materials: A review // Anal. Chim. Acta. 2018. V. 1022. P. 1.
- 30. Groenendaal L., Jonas F., Freitag D., Pielartzik H., Reynolds J.R. Poly (3, 4-ethylenedioxythiophene) and its derivatives: past, present, and future // Adv. Mater. 2000. V. 12. № 7. P. 481.
- Jiang F., Yue R., Du Y., Xu J., Yang P. A one-pot 'green'synthesis of Pd-decorated PEDOT nanospheres for nonenzymatic hydrogen peroxide sensing // Biosens. Bioelectron. 2013. V. 44. P. 127.
- 32. *Abirama Sundari P.L., Manisankar P.* Development of ultrasensitive surfactants doped poly (3,4-ethylenedi-oxythiophene)/multiwalled carbon nanotube sensor for the detection of pyrethroids and an organochlorine pesticide // J. Appl. Electrochem. 2011. V. 41. № 1. P. 29.
- Üğe A., Zeybek D.K., Zeybek B. An electrochemical sensor for sensitive detection of dopamine based on MWCNTs/CeO₂-PEDOT composite // J. Electroanal. Chem. 2018. V. 813. P. 134.
- 34. Lin J.M., Su Y.L., Chang W.T., Su W.Y., Cheng S.H. Strong adsorption characteristics of a novel overoxidized poly (3, 4-ethylenedioxythiophene) film and application for dopamine sensing // Electrochim. Acta. 2014. V. 149. P. 65.
- Xu G., Jarjes Z.A., Desprez V., Kilmartin P.A., Travas-Sejdic J. Sensitive, selective, disposable electrochemical dopamine sensor based on PEDOT-modified laser scribed grapheme // Biosens. Bioelectron. 2018. V. 107. P. 184.
- Zhang K., Xu J., Zhu X., Lu L., Duan X., Hu D., Dong L., Sun H., Gao Y., Wu Y. Poly (3,4-ethylenedioxythiophene) nanorods grown on graphene oxide sheets as electrochemical sensing platform for rutin // J. Electroanal. Chem. 2015. V. 739. P. 66.
- Стенина И.А., Ильина А.А., Пинус И.Ю., Сергеев В.Г., Ярославцев А.Б. Катионная подвижность в системах на основе высокомолекулярных сульфокислот и полианилина // Изв. Акад. наук. Сер. хим. 2008. № 11. С. 2219. (Stenina I.A., Il'ina A.A., Pinus I.Yu., Sergeev V.G., Yaroslavtsev A.B. Cation mobility in systems based on high-molecular-weight sulfonic acids and polyaniline // Russ. Chem. Bull. 2008. V. 57. № 11. P. 2261.)
- Yaroslavtsev A.B., Stenina I.A., Voropaeva E. Yu., Ilyina A.A. Ion transfer in composite membranes based on MF-4SC incorporating nanoparticles of silica, zirconia, and polyaniline // Polymer Adv. Technol. 2009. V. 20. P. 566.
- Wang P., Olbricht W.L. PEDOT/Nafion composite thin films supported on Pt electrodes: Facile fabrication and electrochemical activities // Chem. Eng. J. 2010. V. 160. № 1. P. 383.

- 40. De Leeuw D.M., Kraakman P.A., Bongaerts P.F.G., Mutsaers C.M.J., Klaassen D.B.M. Electroplating of conductive polymers for the metallization of insulators // Synth. Met. 1994. V. 66. № 3. P. 263.
- Vreeland R.F., Atcherley C.W., Russell W.S., Xie J.Y., Lu D., Laude N.D., Porreca F., Heien M.L. Biocompatible PE-DOT: Nafion composite electrode coatings for selective detection of neurotransmitters in vivo // Anal.Chem. 2015. V. 87. P. 2600.
- 42. Ganesana M., Trikantzopoulos E., Venton B.J. PEDOT: Nafion coated microelectrode biosensor for in vivo

monitoring of glutamate release in brain // Procedia Technology. 2017. V. 27. P. 229.

Воропаева Е.Ю., Сангинов Е.А., Волков В.И., Павлов А.А., Шалимов А.С., Стенина И.А., Ярославцев А.Б. Ионный транспорт в композиционных мембранах МФ-4СК, модифицированных неорганическими допантами // Журн. неорг. химии. 2008. Т. 53. № 10. С. 1643. (Voropaeva E.Yu., Shalimov A.S., Stenina I.A., Yaroslavtsev A.B., Sanginov E.A., Volkov V.I., Pavlov A.A. Transport properties of MF-4SK membranes modified with inorganic dopants // Russ. J. Inorg. Chem. 2008. V. 53. № 10. Р. 1536.)