

На правах рукописи



**СОКОЛОВА ТАТЬЯНА АЛЕКСЕЕВНА**

**МИЦЕЛЛЯРНО-ЭКСТРАКЦИОННОЕ КОНЦЕНТРИРОВАНИЕ  
И ОПРЕДЕЛЕНИЕ НЕКОТОРЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ  
П-АМИНОБЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ**

**1.4.2. Аналитическая химия**

**АВТОРЕФЕРАТ**  
**диссертации на соискание ученой степени**  
**кандидата химических наук**

**Саратов – 2024**

Работа выполнена на кафедре аналитической химии и химической экологии Института химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г.Чернышевского»

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор  
**Доронин Сергей Юрьевич**

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор РАН  
**Булатов Андрей Васильевич**,  
ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский  
государственный университет», профессор  
кафедры аналитической химии

кандидат химических наук,  
**Матяш Мария Владимировна**,  
ФГБОУ ВО «Московский  
государственный университет имени  
М.В. Ломоносова», доцент  
кафедры аналитической химии

Ведущая организация: **Федеральное государственное автономное  
образовательное учреждение высшего образования  
«Национальный исследовательский Томский  
государственный университет» (г. Томск)**

Защита состоится «26» декабря 2024 г. в 14 ч. 00 мин. в нижней аудитории на заседании диссертационного Совета 24.2.392.03 по химическим наукам на базе ФГБОУ ВО «СГУ имени Н.Г. Чернышевского» по адресу: 410012, г. Саратов, ул. Астраханская, 83, СГУ, Институт химии, корпус 1.

С диссертацией можно ознакомиться в зональной научной библиотеке имени В.А. Артисевич ФГБОУ ВО «СГУ имени Н.Г.Чернышевского» (410012, Саратов, ул. Университетская, 42) и на сайте: <https://www.sgu.ru/research/dissertation-council/24-2-392-03/kandidatskaya-dissertaciya-sokolovoy-tatyany-alekseevny>

Автореферат разослан «\_\_» октября 2024 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
доктор химических наук

Русанова Т.Ю.

# ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность.** Оценка качества лекарственных веществ (подлинность, содержание основного вещества) важна для предотвращения распространения фальсифицированных препаратов. Витаминоподобный антиоксидант – *n*-аминобензойная кислота (*n*АБК, витамин В10, Н1) и её лекарственные производные (сложные эфиры и амиды) широко применяют в медицинской практике как местноанестезирующие (новокаин), антиаритмические (новокаинамид) и противорвотные (церукал) средства.

Необходимость экспрессного и надежного контроля содержания вышеуказанных веществ в биологических средах на уровне нанограммовых количеств обусловлена возникновением побочных эффектов (индивидуальная непереносимость), а также особенностями биотрансформации таких аналитов.

Экспресс-диагностика, а также количественное спектрофотометрическое и/или цветометрическое (современный быстроразвивающийся и простой способ регистрации интенсивности параметров цвета) определение *n*АБК и её лекарственных производных базируется на реакциях конденсации с ароматическими альдегидами (*n*-диметиламинобензальдегидом, ДМАБА или *n*-диметиламинокоричным альдегидом, ДМАКА) с образованием окрашенных аналитических форм – оснований Шиффа (ОШ). Реакции имеют неколичественный выход ОШ (низкая скорость протекания, осложнены побочными процессами и сильно зависят от условий, в том числе рН). Поэтому невозможно определять нанограммовые количества указанных аналитов без предварительного их концентрирования, что вызывает необходимость разработки подходов для улучшения метрологических характеристик методик их фотометрического и цветометрического определения.

Известно, что на скорость и направление реакций оказывают влияние мицеллярные псевдофазы на основе ионных ПАВ, являющихся «нанореакторами». Последние повышают чувствительность аналитических реакций и снижают предел колориметрического определения органических аналитов. Альтернативой органическим растворителям являются организованные среды на основе неионных ПАВ, которые удовлетворяют принципам зелёной химии: нелетучи, малотоксичны, способны солубилизовать как гидрофобные, так и гидрофильные органические аналиты. Неионные ПАВ способны образовывать мицеллярно-насыщенные фазы с применением CP-методологии, cloud point extraction (под действием температурного фактора) или под действием высаливателей при температуре 20–25 °С (ATPS, aqueous biphasic systems, two-phase systems). Понизить предел обнаружения органических аналитов возможно сочетанием каталитического действия анионных ПАВ (эффект «мицеллярного катализа») с методологией ATPS

(эффект «мицеллярной микроэкстракции») ПАВ, что позволяет получать эффективные экстрагенты – комбинированные мицеллярно-насыщенные фазы неионных и анионных ПАВ.

Настоящая работа и посвящена сочетанию двух вышеуказанных эффектов анионных и неионных ПАВ для определения лекарственных производных *n*АБК в виде их дериватизатов (оснований Шиффа) с пониженным пределом обнаружения.

**Цель исследования** – разработка способов колориметрического определения нанограммовых количеств некоторых лекарственных производных *n*-аминобензойной кислоты с предварительным мицеллярно-экстракционным концентрированием комбинированными системами на основе анионных и неионных ПАВ.

Для достижения цели были поставлены следующие **задачи**:

1. Спектрофотометрически изучить реакции конденсации *n*АБК (новокаина, новокаинамида, церукала) с *n*-диметиламинобензальдегидом в водной среде.

2. Установить закономерности образования мицеллярных фаз неионных ПАВ (Тритон Х-114) в изотермическом режиме в присутствии анионных ПАВ (додецилсульфат натрия, ДДС) при варьировании рН, природы высаливателей, ионной силы растворов.

3. Оценить влияние ДДС и его смесей с Тритоном Х-114 на скорость взаимодействия исследуемых аналитов с *n*-диметиламинобензальдегидом.

4. Оценить возможность применения установленных закономерностей фазообразования в водных растворах неионных и анионных ПАВ в присутствии компонентов исследуемых систем, способность смешанных мицеллярных фаз ПАВ экстрагировать аналитические формы ОШ.

5. Разработать способы колориметрического определения нанограммовых количеств *n*АБК, новокаина, новокаинамида, церукала в лекарственных формах, модели плазмы крови и водных объектах.

### **Научная новизна.**

Для колориметрического определения нанограммовых количеств некоторых лекарственных производных *n*АБК *впервые* предложено сочетание двух эффектов: «мицеллярного катализа» анионными ПАВ (ДДС) и «мицеллярной микроэкстракции» неионными ПАВ (Тритон Х-114).

Установлены закономерности мицеллярно-экстракционного концентрирования аналитов при варьировании рН, концентрации реагентов и неорганических высаливателей. Рассчитаны количественные характеристики экстракции (степень извлечения, коэффициент распределения).

Разработаны оригинальные способы мицеллярно-экстракционного концентрирования смешанными фазами неионных и анионных ПАВ и спектрофотометрического определения *n*АБК, новокаина, новокаинамида и церукала с пониженным пределом обнаружения. Предложены тест-средства (мицеллярные

фазы неионных и анионных ПАВ) для экспресс-определения лекарственных производных *n*АБК с применением цветометрии.

**Практическая значимость.** Мицеллярно-насыщенные фазы систем на основе неионных и анионных ПАВ могут быть применены в качестве эффективных экстрагентов некоторых лекарственных производных *n*АБК как альтернатива токсичным растворителям.

Предложенные экстракционные системы для предварительного концентрирования окрашенных аналитических форм ариламинов с последующим тест-определением позволили осуществлять их экспресс-оценку на нанограммовом уровне в различных формах лекарственных средств, модели плазмы крови, водных растворах.

Для каждого из исследуемых аналитов предложен компаратор на основе раствора № 1, включающего ДМАБА, диспергированный в растворах ДДС и Тритона X-114, и раствора № 2, представляющего собой смесь NaCl и компонентов цитратной буферной системы. Компаратор позволяет определять лекарственные производные *n*АБК вне лаборатории на уровне нанограммовых содержаний.

**Автор выносит на защиту.**

1. Особенности реакций лекарственных производных *n*АБК с ДМАБА в водной среде и в присутствии неионных и анионных ПАВ, их смесях;

2. Результаты исследования фазового поведения систем «аналит – реагент – ПАВ» в изотермическом режиме; закономерности фазообразования в таких системах при варьировании pH, природы высаливателей, концентрации ПАВ и реактантов, ионной силы растворов.

3. Результаты исследования мицеллярно-каталитического действия ДДС на реакцию взаимодействия новокаина с ДМАБА в отсутствие и присутствии Тритона X-114.

4. Результаты мицеллярно-экстракционного концентрирования аналитических форм ОШ, образованных ДМАБА и *n*АБК (новокаином, новокаинамидом, церукалом) фазами неионных и анионных ПАВ для тест-определения аналитов, основанного на обработке цифровых изображений окрашенных зон.

5. Способы колориметрического определения *n*АБК, новокаина, новокаинамида и церукала с предварительным мицеллярно-экстракционным концентрированием анионными и неионными ПАВ в фармацевтических объектах и моделях биологических сред.

**Личный вклад автора** состоит в обсуждении цели и задач исследования, проведении основных экспериментальных и теоретических работ по ключевым направлениям исследования, анализе и интерпретации полученных результатов, установлении закономерностей, формулировке выводов, написании статей и тезисов докладов, выступлении на научных конференциях. В диссертации обобщены результаты, полученные лично автором и совместно с соавторами публикаций.

**Степень достоверности и апробация работы.** Достоверность полученных результатов подтверждена применением современного аналитического оборудования, результатами статистической обработки экспериментальных данных, отсутствием систематических погрешностей, а также воспроизводимостью результатов при анализе искусственных смесей, биологических сред, реальных объектов.

Основные результаты диссертационной работы представлены на V и VI Всероссийских симпозиумах с международным участием «Разделение и концентрирование в аналитической химии и радиохимии» (Краснодар, 2018, 2021), III и IV Всероссийских конференциях по аналитической спектроскопии с международным участием (Краснодар, 2019, 2023), IV съезде аналитиков России (Москва, 2022).

Работа осуществлялась при частичной **финансовой поддержке** Российского научного фонда (РНФ № 22-23-00420).

**Публикации.** По материалам диссертации опубликовано 18 работ: 6 статей в изданиях, входящих в перечень ВАК, один патент РФ, 5 статей в научных сборниках, 6 тезисов докладов международных и Всероссийских конференций.

**Структура и объём работы.** Диссертация состоит из введения, пяти глав, выводов, библиографического списка, состоящего из 152 наименований. Работа изложена на 155 листах, включает 29 таблиц и 55 рисунков.

**Во введении** обоснована актуальность темы диссертации, сформулированы цель и задачи исследования, изложены новизна и практическая значимость полученных результатов. **В первой главе** приведен обзор данных литературы по извлечению, концентрированию организованными средами на основе ПАВ и последующему определению органических аналитов с применением и без предварительной стадии их дериватизации в различных объектах. Приведена схема, демонстрирующая реализацию СР-методологии в этих двух вариантах. Обобщены и представлены в виде диаграмм сведения по органическим аналитам, методам их определения и типам применяемых при этом ПАВ. Рассмотрены ферментативная и псевдофазная концепции «мицеллярного катализа», используемые для количественного описания каталитического действия мицелл анионных ПАВ. **Во второй главе** приведено обоснование и выбор модельных систем, а также представлены применяемые в работе аппаратура, посуда, реактивы и методики проводимых исследований. **В третьей главе** приведены результаты спектрофотометрического исследования особенностей взаимодействия *n*-диметиламинобензальдегида с некоторыми производными *n*-аминобензойной кислоты в водной среде. Дана сравнительная оценка метрологических характеристик таких систем, показаны недостатки и установлены причины нецелесообразности их применения в отсутствие органических растворителей или организованных сред ПАВ. **В четвёртой главе** представлены данные по особенностям фазообразования в растворах ПАВ при варьировании природы и концентрации высаливателя, мицеллярно-каталитическому действию

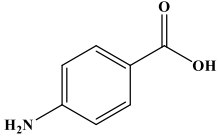
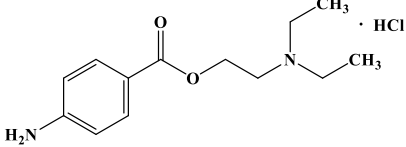
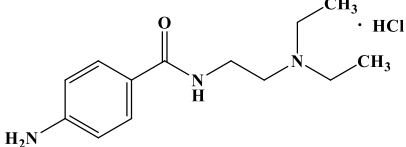
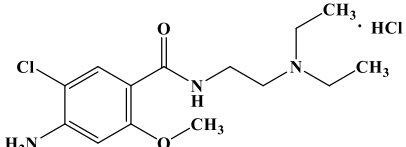
анионных ПАВ в исследуемых системах. Приведены количественные характеристики мицеллярно-экстракционного концентрирования аналитических форм оснований Шиффа. **Пятая глава** посвящена практическому применению установленных закономерностей мицеллярно-экстракционного концентрирования аналитических форм оснований Шиффа комбинированными системами на основе неионных и анионных ПАВ для разработки методик спектрофотометрического, визуально-колориметрического и цветометрического их определения в модели плазмы крови и реальных объектах. **В заключении** обсуждается соответствие полученных результатов ранее поставленным задачам и намечены перспективы дальнейших исследований.

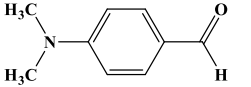
## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### *Спектрофотометрическое изучение реакций конденсации пАБК (новокаина, новокаинамида, церукала) с п-диметиламинобензальдегидом в водной среде*

Исследуемые в работе аналиты и применяемые реагенты сведены в табл. 1. Выбор аналитов обусловлен, с одной стороны, сходством химического строения (первичная аминогруппа при ароматическом кольце), с другой стороны, различием в природе заместителей и фармакологическом действии.

Таблица 1. Исследуемые аналиты и применяемые реагенты

№ п/п	Название	Структурная формула	Фармакотерапевтическая группа
1	2	3	4
<i>Аналиты</i>			
1	<i>n</i> -Аминобензойная кислота ( <i>n</i> АБК)		Витамин В10, Н1
<i>Эфиры пАБК</i>			
2	Новокаин, прокаина гидрохлорид		Местноанестезирующее средство
<i>Амиды пАБК</i>			
3	Новокаинамид, прокаинамида гидрохлорид		Антиаритмическое средство
4	Церукал, метоклопрамида гидрохлорид		Противорвотное Средство

1	2	3	4
<b>Реагенты</b>			
5	<i>n</i> -Диметиламинобензальдегид (ДМАБА)		—
6	<i>n</i> -Диметиламинокоричный альдегид (ДМАКА)		—

В табл. 2 представлены типы ПАВ, используемые в работе в качестве модификаторов свойств органических реагентов.

Таблица 2. Применяемые в работе ПАВ

Тип ПАВ	Представители ПАВ		Формула
Анионные	Додецилсульфат натрия (ДДС)		$C_{12}H_{25}OSO_3Na$
Неионогенные	Оксиэтилированные алкилфенолы	ОП-10	$C_nH_{(2n+1)}C_6H_4O(C_2H_4O)_mH$ , где $n = m = 8-10$
		Тритон X-100	$C_{14}H_{22}O(C_2H_4O)_n$ , где $n = 9-10$
		Тритон X-114	$C_{14}H_{22}O(C_2H_4O)_n$ , где $n = 7-8$

**Методы исследования:** спектроскопические (УФ-, фотометрия), электрохимические (рН-метрия), цветометрия.

Электронные спектры поглощения исследуемых растворов регистрировали на спектрофотометрах UV-1800 (Shimadzu). Спектрофотометрически рассчитана величина  $pK_a$  протонирования реагента (ДМАБА). Значения рН контролировали с помощью рН метра «Анион 7000» со стеклянным комбинированным электродом ЭСК-10601. Потенциометрическим титрованием определяли  $pK_a$  аналитов в присутствии мицелл ДДС для оценки их кислотно-основных свойств методом «полунейтрализованных» растворов. Цветометрически оценивали содержание аналитических форм в мицеллярно-насыщенных фазах после АТРС-концентрирования с применением математической обработки цифровых изображений окрашенных зон тест-средств, полученных с помощью 64-мегапиксельной камеры смартфона Xiaomi Redmi Note 9 Pro в лабораторных условиях в специализированном боксе для фотографирования, позволяющем зафиксировать расстояние до измеряемого объекта и стандартизировать условия освещения. Цветовыделение изображений и определение яркостей R-, G-, B-каналов выполняли в графическом редакторе Adobe Photoshop версии CS6.

### **Реакции образования оснований Шиффа**

Взаимодействие *n*АБК и её лекарственных производных с ароматическими альдегидами (схема 1), подчиняется общим закономерностям реакций нуклеофильного присоединения слабоосновных соединений и является классическим примером образования азометинов, оснований Шиффа (ОШ).





Схема 1. Образование аналитических форм – оснований Шиффа.

Реактанты в отсутствие ПАВ в цитратных буферных растворах (ЦБР) образуют соответствующие ОШ (формы А), протонирование которых в кислой среде приводит к образованию аналитически значимых окрашенных форм  $\text{AN}^+$ . Реакции образования ОШ (схема 1) систематически изучены на примере систем ДМАБА (модельный альдегид) – ариламины при варьировании рН, концентрации и времени контакта реагентов (рис. 1).

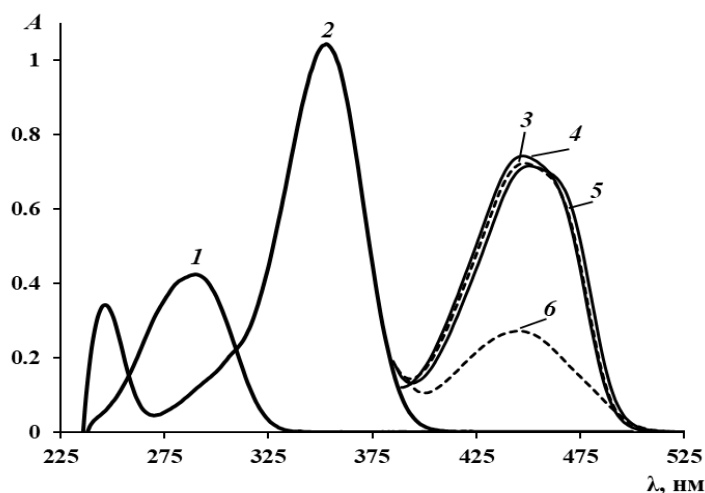


Рисунок 1. Спектры поглощения исходных растворов реагентов (0.50 мМ) и оснований Шиффа в ЦБР (рН = 2.0): 1 – новокаин, 2 – ДМАБА; 3 – *n*АБК, 4 – новокаинамид, 5 – новокаин, рН = 1.8 – 2.2; 6 – церукал,  $c(\text{амин}) = c(\text{ДМАБА}) = 2.0 \text{ мМ}$ , рН = 0.9 – 1.1.

Чрезвычайно важным фактором, оказывающим влияние на скорость и механизм реакций конденсации, является рН (рис. 2). Оптимальные интервалы рН образования аналитических форм (ОШ) могут быть найдены по эмпирически установленной формуле (рис. 3).

В табл. 3 сведены некоторые характеристики реакций образования ОШ. Максимумы поглощения аналитических форм для всех исследуемых аналитов близки и находятся в интервале 445 – 455 нм.

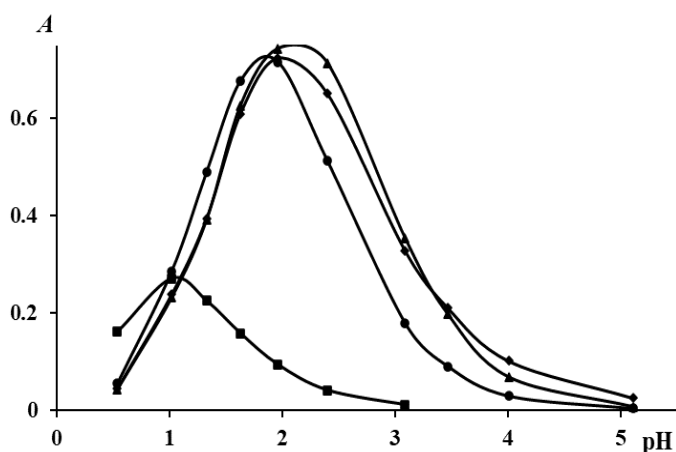
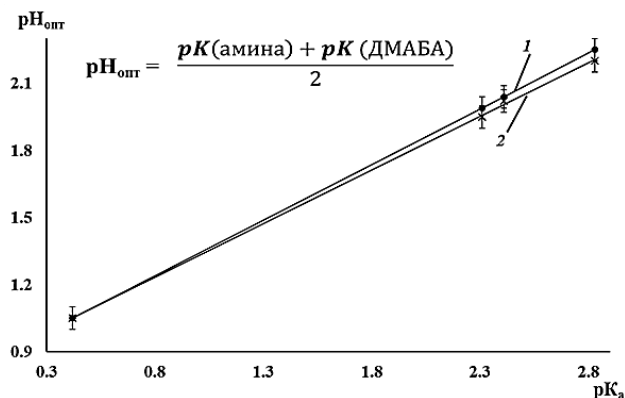


Рисунок 2. Зависимости  $A - \text{pH}$  для систем ариламин – ДМАБА:

1 – 3 –  $c(\text{амин}) = c(\text{ДМАБА}) = 0.50 \text{ мМ}$ ;  
4 –  $c(\text{амин}) = c(\text{ДМАБА}) = 2.0 \text{ мМ}$ .



**Рисунок 3.** Корреляционные зависимости  $pH_{\text{опт}} - pK_{\text{амин}}$ : 1 – теоретическая; 2 – экспериментальная.

При равных концентрациях реагентов (0.50 мМ) *n*АБК, новокаин и новокаионамид в оптимальном интервале рН (1.8 – 2.2) образуют ОШ в течение 2 – 3 минут. Следует отметить, что в отсутствие ПАВ скорость реакции резко снижается при концентрациях реагентов 0.10 мМ и ниже. При этом церукал взаимодействует с ДМАБА, в отличие от остальных аналитов, при более высоких концентрациях (2.0 мМ) и в более кислой области рН (0.9 – 1.1).

**Таблица 3.** Характеристики взаимодействия производных *n*АБК с ДМАБА

Аналит	$\lambda_{\text{max}}$ , нм	Оптим. интервал рН	Уравнение градуировочного графика; $R^2$	ПрО (3 $\sigma$ ), мг/л	НГОС, мг/л	ВГОС, мг/л
<i>n</i> АБК	448	1.8–2.2	$Y = 0.59x$ ; 0.999	0.12	0.27	27
Новокаин	452		$Y = 0.51x$ ; 0.999	0.30	0.65	55
Новокаионамид	448		$Y = 0.64x$ ; 0.999	0.23	0.52	54
Церукал	447	0.9–1.1	$Y = 0.086x$ ; 0.999	2.1	4.7	670

В отсутствие ПАВ возможно колориметрическое определение *n*АБК и её лекарственных производных, которое ограничено уровнем микрограммовых количеств, что не соответствует современным требованиям аналитического контроля их содержаний в фармацевтических препаратах и других объектах.

### Фазообразование *n*ПАВ на примере Тритона X-114 в изотермическом режиме

Прежде чем исследовать особенности фазообразования в растворах ПАВ в присутствии различных высаливателей кратко рассмотрим получение жидких мицеллярных фаз в системах *n*ПАВ –  $H_2O$  – электролит (неэлектролит).

Влияние на водные растворы ПАВ таких факторов, как температура (политермический режим) или добавление высаливающего агента (например, сильных электролитов) при постоянной температуре (изотермический режим) приводит к разделению гомогенного раствора на две (обогащенную и обедненную ПАВ) изотропные фазы. При этом различают экстракцию «в точке помутнения» («cloud



**Рисунок 4.** Условия получения жидких мицеллярных фаз.

При этом различают экстракцию «в точке помутнения» («cloud

point» extraction, CP-экстракция) и технологию экстракции ATPS (aqueous biphasic systems, two-phase systems) соответственно (рис. 4).

Для оценки высаливающей способности солей в системе *Тритон X-114 – H<sub>2</sub>O – соль* (20 – 25 °С) в качестве электролитов выбраны натриевые соли одно- (HCl), двух- (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и трёхосновной (C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>O<sub>7</sub>) кислот (табл. 4).

Таблица 4. Применяемые в работе высаливатели

Высаливатель	Коэффициент растворимости $k$ , г/100 г H <sub>2</sub> O (при 20 °С)	Ион	Энергия гидратации ионов, $\Delta G_{\text{гидр.}}$ , кДж/моль
NaCl	35.9	Cl <sup>-</sup>	-340
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	19.2	SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>	-1080
Na <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> O <sub>7</sub>	70.3	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> O <sub>7</sub> <sup>3-</sup>	-2645

Эффективность концентрирования аналитов (их аналитических форм) мицеллярными фазами нПАВ оценивали по воспроизводимости объёмов образующейся мицеллярной фазы ( $V_{\text{м.ф.}}$ ). По соотношению  $V_{\text{м.ф.}}$  к объёму водной фазы  $V_{\text{в.ф.}}$  рассчитывали коэффициент абсолютного концентрирования. Объём мицеллярной фазы зависит с исходной концентрацией ПАВ в растворе. Для получения мицеллярно-насыщенных фаз в системах *Тритон X-114 – H<sub>2</sub>O – электролит* в изотермическом режиме (20 – 25 °С) выбраны три концентрации нПАВ (0.50, 0.75 и 1.0 %), обеспечивающие образование фаз в объёме от 0.1 до 0.5 мл. Концентрации Тритона X-114 менее 0.50 % и более 1.0 % нецелесообразны, т.к. при этом получаются мицеллярные фазы менее 0.1 мл, что не позволяет достичь эффективного концентрирования (степень извлечения аналитов достигает менее 70 %), а также затрудняет её отделение от водной фазы. Большой объём мицеллярных фаз способствует разбавлению в них аналитических форм ОШ и, как следствие, снижают чувствительность определения.

Для измерения объёмов прозрачных неокрашенных мицеллярных фаз систем *Тритон X-114 – H<sub>2</sub>O – электролит* с целью улучшения контрастности и визуального их детектирования, а также снижения погрешности измерения  $V_{\text{м.ф.}}$  в исследуемые системы вводили  $1 \cdot 10^{-6}$  М раствор растворимого в воде, с высоким молярным коэффициентом светопоглощения кислотно-основного индикатора – метилового фиолетового. Примеры фотографий полученных мицеллярных фаз в системах *Тритон X-114 – H<sub>2</sub>O – NaCl* (*Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>*, *Na<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>O<sub>7</sub>*) в зависимости от концентраций высаливателей представлены на рис. 5.

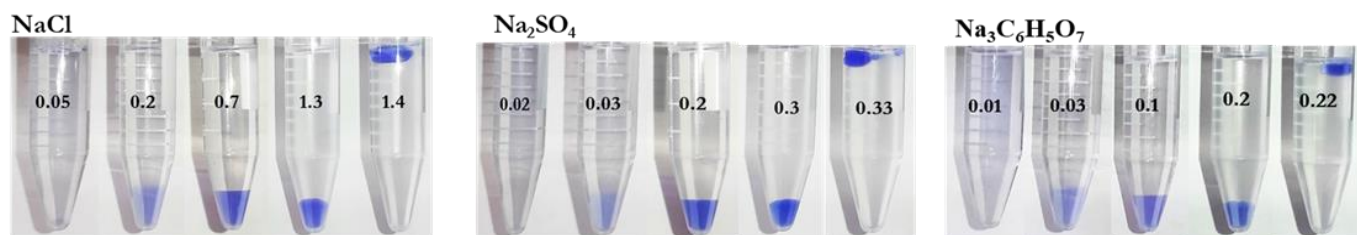
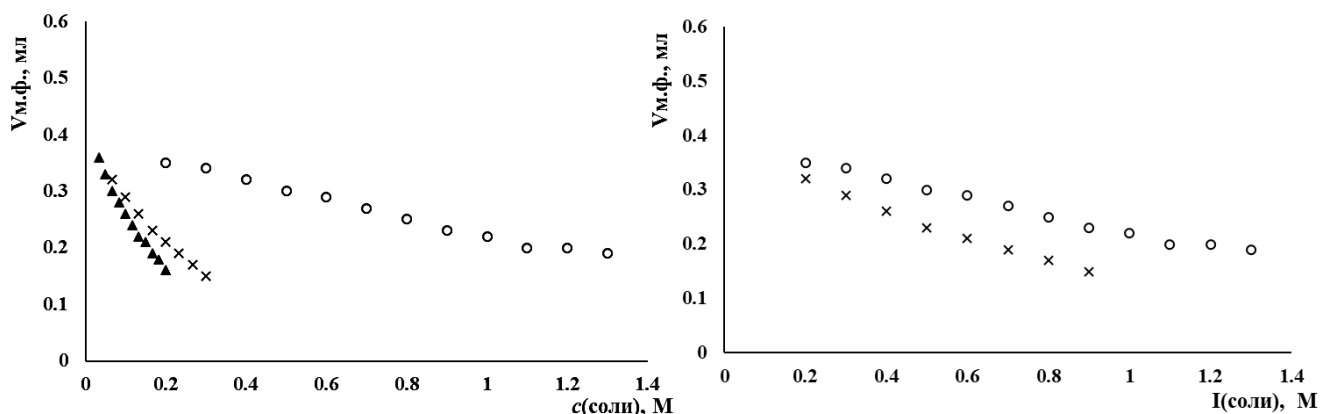


Рисунок 5. Особенности фазообразования в 0.75 %-ных растворах Тритона X-114 при варьировании природы и концентрации высаливателей. Цифры на пробирках –  $c(\text{соли})$ , М.

На основании полученных данных построены зависимости объемов мицеллярных фаз,  $V_{м.ф.}$ , от концентрации и ионной силы соответствующих солей (рис. 6).



**Рисунок 6.** Зависимости объемов мицеллярных фаз ( $\omega(\text{Тритона X-114}) = 0.75 \%$ ) от природы, концентрации и ионной силы высаливателей:  $\circ$  – NaCl;  $\times$  –  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ;  $\blacktriangle$  –  $\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$ .

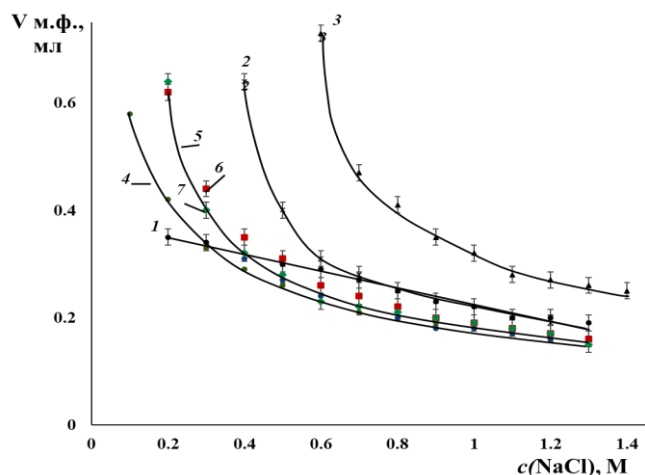
Как видно из рис. 6, с увеличением концентрации нПАВ (от 0.50 до 1.0 %) в системах *Тритон X-114 – H<sub>2</sub>O – NaCl (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, Na<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>O<sub>7</sub>)* объем мицеллярной фазы увеличивается. Рост концентрации добавленных солей приводит к уменьшению  $V_{м.ф.}$ . Установлено, что  $V_{м.ф.}$  менее чувствителен к градиенту концентраций NaCl, что подтверждается зависимостями  $V_{м.ф.}$  от концентрации вводимых солей (табл. 5).

**Таблица 5.** Уравнения линейных зависимостей  $V_{м.ф.} - c(\text{соли})$

Высаливатель	Интервалы линейных участков $c(\text{соли}), \text{M}$	$\omega(\text{Тритона X-114}), \%$		
		0.50	0.75	1.0
NaCl	0.50 – 1.2	$y = -0.12x + 0.27;$ $R^2 = 0.99$	$y = -0.16x + 0.38;$ $R^2 = 0.98$	$y = -0.22x + 0.51;$ $R^2 = 0.97$
$\text{Na}_2\text{SO}_4$	0.10 – 0.27	$y = -0.66x + 0.27;$ $R^2 = 0.98$	$y = -0.71x + 0.36;$ $R^2 = 0.99$	$y = -1.13x + 0.50;$ $R^2 = 0.97$
$\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$	0.050 – 0.20	$y = -0.99x + 0.28;$ $R^2 = 0.98$	$y = -1.09x + 0.37;$ $R^2 = 0.99$	$y = -1.55x + 0.51;$ $R^2 = 0.96$

Таким образом, для формирования мицеллярно-насыщенных фаз в системах *Тритон X-114 – H<sub>2</sub>O* в качестве высаливателя выбран NaCl.

Поэтапно исследовано влияние ДДС, компонентов ЦБР и реактантов на процесс фазообразования систем *Тритон X-114 – NaCl* (рис. 7).



**Рисунок 7.** Зависимости  $V_{м.ф.}$  от  $c(\text{NaCl}) = 0.050 - 1.5 \text{ M}$ ,  $\omega(\text{Тритона X-114}) = 0.75 \%$ : **1** – в отсутствии ДДС; **2** – 8.0 мМ (ККМ); **3** – 20 мМ (2.5 ККМ); в среде ЦБР (pH = 2.0): **4** – 2.0 мМ (ККМ); **5** – 4.0 мМ (2 ККМ); при  $c(\text{ДДС}) = 4.0 \text{ мМ}$  и в среде ЦБР (pH = 2.0): **6** –  $c_{\text{реагента}} = 2.0 \text{ мМ}$ ; **7** –  $c_{\text{аналита}} = 0.010 \text{ мМ}$ .

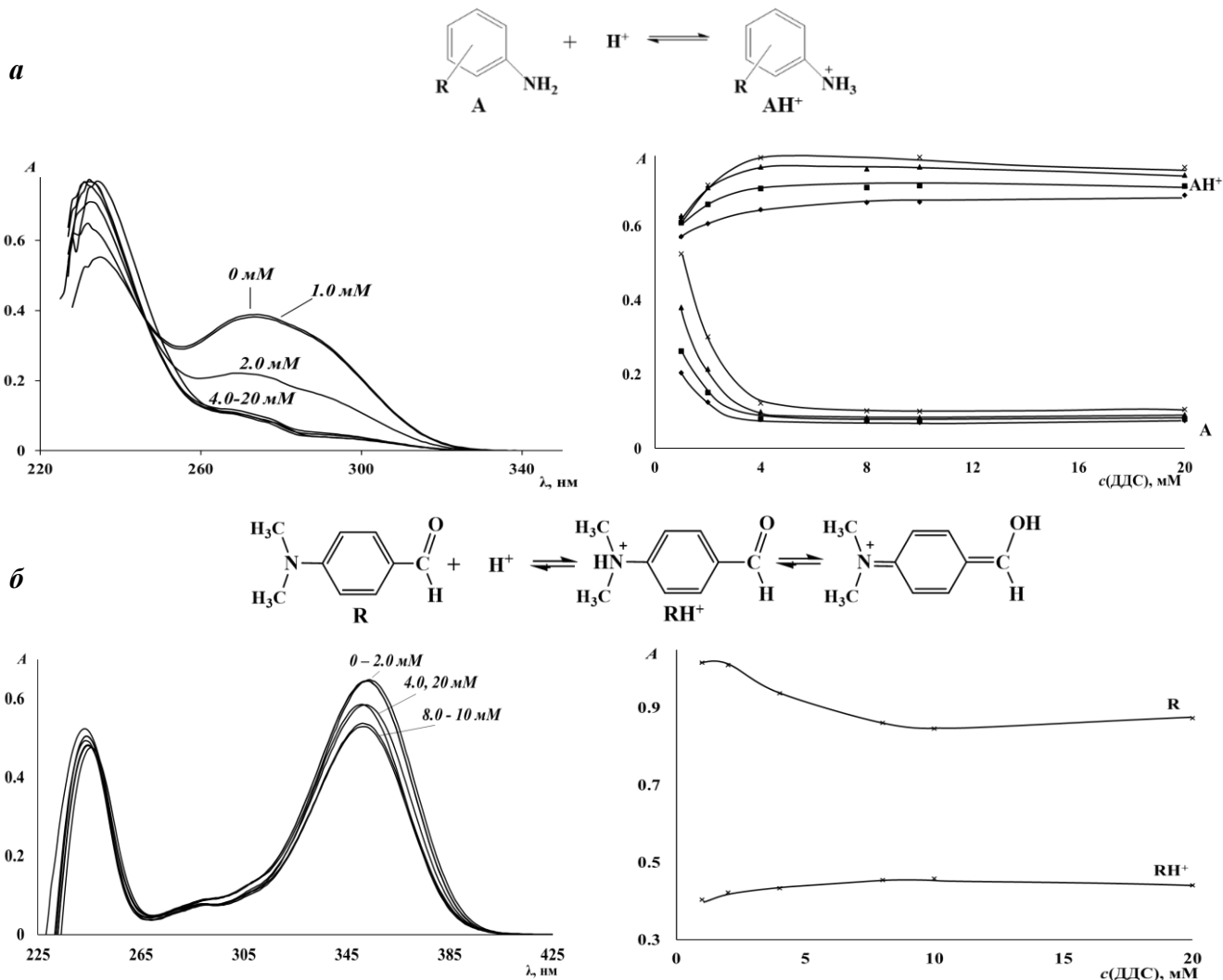
Характер зависимостей  $V_{\text{м.ф.}}$  от  $c(\text{NaCl})$  в присутствии ДДС, компонентов буферной системы и реактантов (рис. 6) меняется с линейной на экспоненциальную. Однако, в концентрационном интервале  $\text{NaCl}$  (0.60 – 1.4) М наблюдаются прямолинейные участки, которые соизмеримы с результатами, полученными в отсутствие ДДС. Значительное влияние на исследуемую систему оказывают высокие концентрации аПАВ (2.5 ККМ и выше), которые приводят к значительному увеличению  $V_{\text{м.ф.}}$ . Введение ДДС до 4.0 мМ и на уровне ККМ (8.0 мМ) в систему Тритон X-114 (0.75 %) –  $\text{H}_2\text{O}$  –  $\text{NaCl}$ , т. е. как в виде ионов, так и в виде мицелл (1.0 – 1.5 ККМ), влияния на изменение объёмов мицеллярных фаз не оказывает, что способствует достижению требуемых для анализа значений  $V_{\text{м.ф.}}$  в системе комбинированных ПАВ Тритон X-114 – ДДС. Добавки реактантов, компонентов ЦБР и ДДС во всем диапазоне его концентраций (1.0 – 8.0 мМ) не оказывают существенного влияния на  $V_{\text{м.ф.}}$  и, как следствие, на точность результатов определения целевых аналитов.

### ***Эффект мицеллярного катализа ДДС в отсутствие и присутствии Тритона X-114***

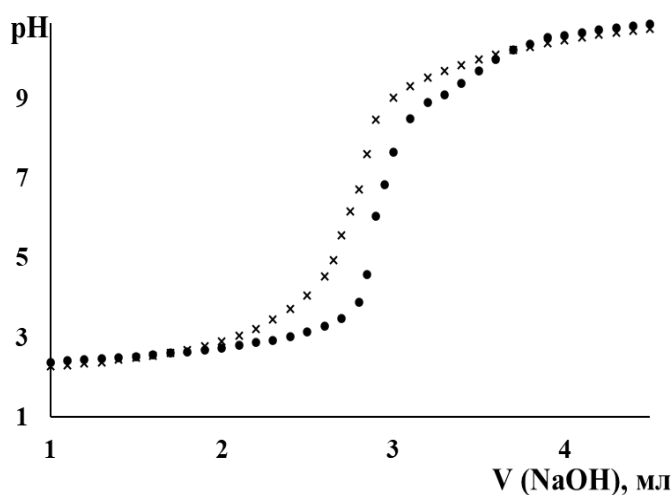
Известно, что мицеллярно-каталитическое действие аПАВ на 1 – 2 порядка снижает предел обнаружения ариламинов в реакциях образования ОШ с карбонильными соединениями. Рассмотрен мицеллярно-каталитический эффект анионных ПАВ как в отсутствие, так и в присутствии неионных ПАВ. Изменение протолитических свойств реактантов в реакциях, катализируемых мицеллами ПАВ, является определяющим фактором, влияющим на скорость реакций, что обусловлено концентрированием в мицеллах различных их форм. Образование ионных пар с протонированными формами реактантов, а также с протонированными формами ОШ, позволяют аПАВ выступать не только в роли среды, но и в качестве реагента в реакциях конденсации первичных ариламинов с карбонильными соединениями. Исследованы протолитические свойства аналитов, реагентов (на примере ДМАБА) и образующихся аналитических форм ОШ в присутствии ПАВ анионного (ДДС) и неионного (Тритон X-114) типов. Построены зависимости  $A$  при  $\lambda_{\text{max}}$ ,  $A(\lambda_{\text{max}})$ , протонированных и непротонированных форм аналитов и реагента от концентрации ДДС (рис. 8).

Мицеллы ДДС смещают протолитические равновесия (рис. 8а, 8б) вправо и повышают концентрации протонированных форм реактантов. Таким образом, концентрирование мицеллами аПАВ реактантов (ариламинов и альдегида) катализирует скорость реакции конденсации и, как следствие, увеличивает выход аналитической формы ОШ.

Для оценки кислотно-основных свойств исследуемых аналитов проведены потенциометрические исследования, направленные на расчёт  $pK_a$  аминов в присутствии мицелл ДДС методом «полунейтрализованных» растворов.



**Рисунок 8.** Протолитические равновесия, электронные спектры поглощения при варьировании концентрации ДДС и зависимости  $A(\lambda_{\max}) - c(\text{ДДС})$  нейтральных (A) и протонированных ( $\text{AH}^+$ ) форм аналита (новокаинамида) (a) и реагента (ДМАБА) (б).



**Рисунок 9.** Зависимости  $\text{pH} - V(\text{NaOH})$  новокаинамида в отсутствие (•) и присутствии (x) ДДС:  $c(\text{амин}) = 2.0 \text{ мМ}$ ,  $c(\text{NaOH}) = 0.10 \text{ М}$ ,  $c(\text{ДДС}) = 10 \text{ мМ}$ .

Получены кривые титрования слабых сопряженных кислот исследуемых аналитов сильным основанием в координатах  $\text{pH} - V(\text{NaOH})$  (рис. 9) и рассчитаны соответствующие константы диссоциации  $\text{pK}_a$  (табл. 6)

Так, в присутствии мицелл ДДС установлен сдвиг  $\text{pK}_a$  протонирования аминов в сторону больших значений («кажущийся сдвиг  $\text{pK}_a$ »), что обусловлено связыванием протонированной формы аналита анионными мицеллами ДДС.

**Таблица 6. Значения  $pK_a$  исследуемых аналитов в водной среде и в присутствии мицелл ДДС**

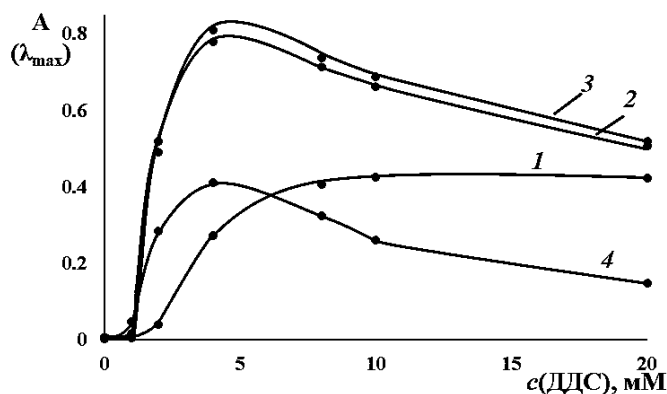
Амин	$pK_a$		$\Delta pK_a$ (ДДС)
	$H_2O$ (эксп.)	ДДС (ККМ)	
<i>n</i> АБК	$2.20 \pm 0.03$	$2.15 \pm 0.03$	–
Новокаин	$2.70 \pm 0.04$	$3.10 \pm 0.04$	0.40
Новокаинамид	$2.75 \pm 0.05$	$3.25 \pm 0.05$	0.50

Это приводит к смещению протолитического равновесия (рис. 8а) вправо, повышению экспериментального значения  $pK_a$ . Ослабление кислотных свойств исследуемых аналитов может быть объяснено их мицеллярным связыванием по схеме:



где  $A^+$  – протонированная форма аналита (амин).

Изучено влияние ионов и мицелл ДДС на состояние образованных аналитами с ДМАБА ОШ в ЦБР. Регистрировали спектры поглощения реакционных смесей реагентов равных концентраций при варьировании  $c(ДДС)$  в интервале от 0 до 20 мМ ( $pH = 0.7 - 4.0$ ) (рис. 10).



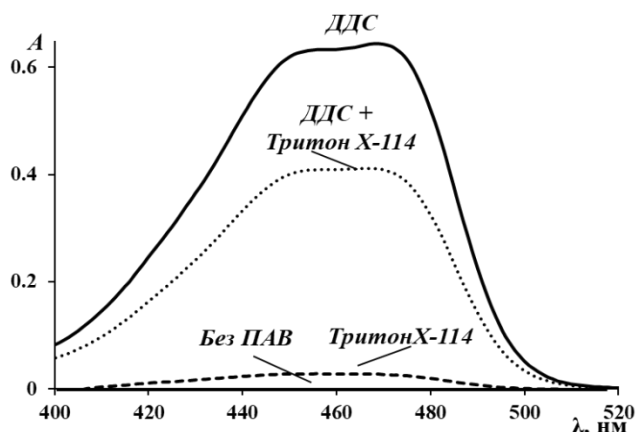
**Рисунок 10.** Зависимости  $A(\lambda_{max}) - c(ДДС)$  системы амин – ДМАБА – ДДС при различных концентрациях ДДС (0 – 20 мМ) и кислотности среды ( $pH = 0.70 - 4.0$ ): 1) *n*АБК,  $pH = 2.0$ ; 2) новокаин,  $pH = 3.0$ ; 3) новокаинамид,  $pH = 3.0$ ;  $c(амин) = c(ДМАБА) = 0.030$  мМ; 4) церукал,  $pH = 1.1$ ;  $c(амин) = c(ДМАБА) = 0.12$  мМ.

Установлены оптимальные концентрации ДДС и  $pH$  для реакций исследуемых аминов с ДМАБА: для новокаина, новокаинамида и церукала  $c(ДДС)$  составила 4.0 мМ при  $pH = 3.0$  и 1.1 соответственно. Для *n*АБК оптимальная концентрация ДДС – 10 мМ при  $pH = 2.0$ . При добавлении в систему новокаин – ДМАБА – ДДС Тритона X-114 наблюдается гипохромный сдвиг полосы поглощения, что свидетельствует о снижении скорости реакции и уменьшении выхода аналитической формы ОШ в мицеллах ПАВ смешанного типа (рис. 11).

Для оценки влияния двух типов ПАВ на кинетику реакций зарегистрированы кинетические кривые, которые интерпретированы по уравнениям нулевого, первого и второго порядков. Выявлена линейная зависимость  $\ln(A_\infty - A_t)$  от времени, которая соответствует реакции первого порядка по новокаину и рассчитаны соответствующие константы скорости реакции (табл. 7).

Ранее проведённые исследования кинетики реакций взаимодействия первичных ариламинов с карбонильными соединениями в мицеллах ДДС показали, что

мицеллярный катализ приводит к ускорению таких реакций в  $\sim 1000$  раз по сравнению с водной средой.



**Рисунок 11.** Электронные спектры поглощения системы *новокаин – ДМАБА* в присутствии ДДС и Тритона X-114, без добавления ПАВ и в присутствии смешанных мицелл ДДС и Тритона X-114;  $c(\text{новокаина}) = 0.010$  мМ;  $c(\text{ДМАБА}) = 1.0$  мМ;  $c(\text{ДДС}) = 7.0$  мМ;  $\text{pH} = 3.0$ ;  $c(\text{Тритона X-114}) = 4.0$  мМ.

Введение в систему *новокаин – ДМАБА – ДДС* Тритона X-114 приводит к снижению скорости реакции в  $\sim 1.5$  раза за счёт образования смешанных мицелл ПАВ, что связано с уменьшением общего отрицательного заряда поверхности анионных мицелл вследствие экранирования нПАВ (Тритон X-114) полярных групп аПАВ (ДДС). Однако, реализованная далее в работе методология АТРС позволяет достигать коэффициентов концентрирования порядка  $\times 10^2$ , что приводит к дополнительному снижению пределов обнаружения исследуемых аналитов по отношению к водной среде на  $\sim 3$  порядка.

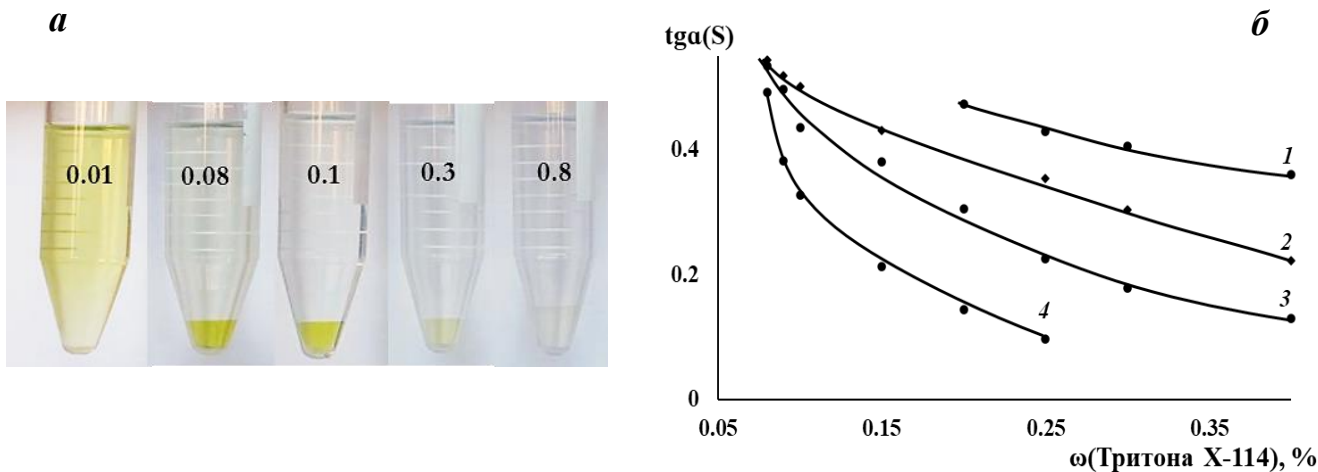
**Таблица 7.** Значения констант скоростей реакции первого порядка в системе *новокаин – ДМАБА* в присутствии ДДС и смеси ДДС с Тритон X-114

$c(\text{новокаина}),$ мМ	$k_{\text{скр.}},$ с <sup>-1</sup>	$k \pm \Delta k$
0.0100	0.0824	0.082 ± 0.002
0.0120	0.0812	
0.0140	0.0812	
$c(\text{новокаина}),$ мМ	$k_{\text{скр.}},$ с <sup>-1</sup>	$k \pm \Delta k$
0.0100	0.0551	0.055 ± 0.004
0.0120	0.0563	
0.0140	0.0531	

### **Экстрагирующая способность мицеллярных фаз ДДС и Тритона X-114**

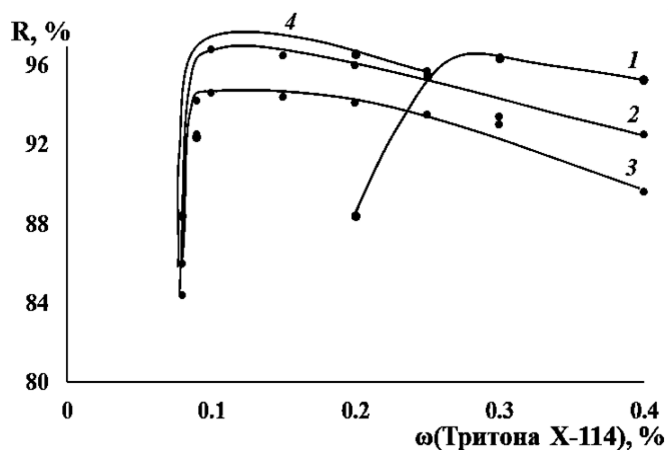
Установлено, что основным фактором, влияющим на  $V_{\text{м.ф.}}$  индивидуальных, а также смешанных мицелл неионных ПАВ с анионными, является концентрация Тритона X-114. Поэтому изучено влияние этого фактора на визуально-колориметрическое поведение системы *аналит – реагент* и проведена оценка количественных характеристик экстракции. Для каждого из исследуемых аналитов рассмотрен характер фазообразования при варьировании концентрации Тритона X-114 от 0.080 до 1.0 % при  $c(\text{NaCl}) = 0.60$  М (рис. 12а). Поскольку концентрация Тритона X-114 влияет не только на  $V_{\text{м.ф.}}$ , но и на характер распределения аналитических форм ОШ (в частности, на коэффициент чувствительности,  $S(\text{tga})$ , рис. 12б), для каждой из исследуемых систем строили градуировочные зависимости при фиксированной концентрации Тритона X-114 для расчёта соответствующих количественных характеристик экстракции.





**Рисунок 12.** Характер фазообразования (*a*) и зависимости  $tga$  (*б*) при различных  $\omega$ (нПАВ): 1 – *n*АБК; 2 – новокаинамид; 3 – новокаин; 4 – церукал. Цифры на пробирках –  $\omega$ (нПАВ), %.

Зависимости степеней извлечения для каждого исследуемого аналита при варьировании концентрации Тритона X-114 представлены на рис. 13.

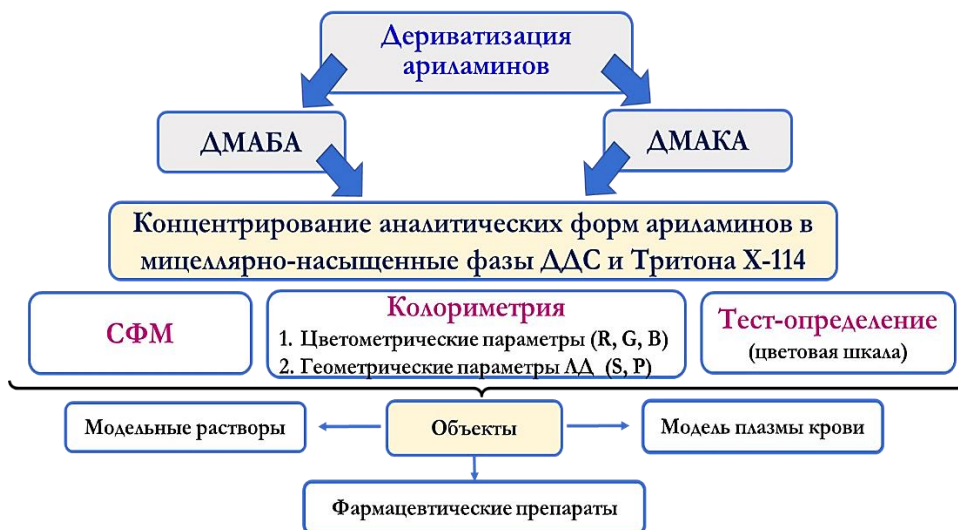


**Рисунок 13.** Зависимости степени извлечения аминов,  $R$ , от концентрации Тритона X-114: 1 – *n*АБК, 2 – новокаин, 3 – новокаинамид, 4 – церукал: 0.0050 мМ (1 – 3), 0.050 мМ (4),  $c$ (ДМАБА) = 1.0 мМ,  $c$ (ДДС) = 4.0 мМ (2 – 4),  $c$ (ДДС) = 10 мМ (1),  $pH = 1.1$  (4), 2.0 (1), 3.0 (2 – 3),  $c$ (NaCl) = 0.60 М.

Таким образом, наиболее эффективная экстракция новокаина, новокаинамида и церукала возможна при концентрациях Тритона X-114 в диапазоне (0.10 – 0.15) %, а в случае с *n*АБК – (0.25 – 0.30) %.

### **Способы колориметрического определения исследуемых аналитов в лекарственных формах, модели плазмы крови и водных объектах**

В основу разработки спектрофотометрического, цветометрического и тест-определения лекарственных производных *n*АБК в модельных растворах и реальных объектах (рис. 14) положены установленные ранее закономерности: уменьшение  $V_{м.ф.}$  при увеличении концентраций высаливателей неорганической и органической природы, ионной силы раствора; увеличение  $V_{м.ф.}$  при концентрациях аПАВ  $\geq 4$  ККМ. При этом выявлена наименьшая чувствительность объёмов мицеллярных фаз смешанных ПАВ к изменениям концентраций NaCl, а компоненты ЦБР, реактанты и ДДС ( $\leq 4$  ККМ) практически не влияют на величину  $V_{м.ф.}$ .



**Рисунок 14.**  
Схема получения мицеллярно-насыщенных фаз смешанных ПАВ и способы определения исследуемых ариламинов в различных объектах.

Оценку правильности результатов спектрофотометрического определения некоторых лекарственных производных *n*АБК с предварительным АТРС – концентрированием осуществляли способом «введено – найдено» (табл. 8) и по *t*-критерию в лекарственном препарате «Новокаин» (табл. 9). Рассчитанные значения  $t_{эксп}$  свидетельствуют об отсутствии систематической погрешности.

**Таблица 8. Результаты спектрофотометрического определения лекарственных производных *n*АБК в модельных растворах ( $n = 3$ ,  $P = 0.95$ ) методом «введено – найдено»**

Введено, М	Найдено ( $X \pm \Delta X$ ), М	Sr	Введено, М	Найдено ( $X \pm \Delta X$ ), М	Sr
<b><i>n</i>АБК</b>			<b>Новокаиамид</b>		
$2.00 \cdot 10^{-6}$	$(2.0 \pm 0.5) \cdot 10^{-6}$	0.06	$3.00 \cdot 10^{-6}$	$(3.0 \pm 0.2) \cdot 10^{-6}$	0.05
$4.00 \cdot 10^{-6}$	$(4.0 \pm 0.2) \cdot 10^{-6}$	0.03	$4.00 \cdot 10^{-6}$	$(4.0 \pm 0.5) \cdot 10^{-6}$	0.02
$6.00 \cdot 10^{-6}$	$(6.0 \pm 0.3) \cdot 10^{-6}$	0.02	$5.00 \cdot 10^{-6}$	$(5.0 \pm 0.5) \cdot 10^{-6}$	0.02
<b>Новокаин</b>			<b>Церукал</b>		
$2.00 \cdot 10^{-6}$	$(2.0 \pm 0.2) \cdot 10^{-6}$	0.04	$2.00 \cdot 10^{-5}$	$(2.0 \pm 0.5) \cdot 10^{-5}$	0.03
$3.00 \cdot 10^{-6}$	$(3.0 \pm 0.4) \cdot 10^{-6}$	0.03	$4.00 \cdot 10^{-5}$	$(4.0 \pm 0.5) \cdot 10^{-5}$	0.02
$5.00 \cdot 10^{-6}$	$(5.0 \pm 0.3) \cdot 10^{-6}$	0.02	$6.00 \cdot 10^{-5}$	$(6.0 \pm 0.5) \cdot 10^{-5}$	0.01

**Таблица 9. Оценка правильности определения новокаина в лекарственной форме «Новокаин» (0.50 % -ный раствор новокаина в ампулах ( $t_{табл} = 2.78$ ,  $n = 5$ ,  $P = 0.95$ ))**

Введено, мкг/мл	Найдено ( $X \pm \Delta X$ ), мкг/мл	Sr, %	$t_{эксп}$
30.0	$28 \pm 2$	5.9	2.71
	$31 \pm 1$	4.7	1.53
	$29 \pm 1$	4.3	1.79
	$32 \pm 2$	5.8	2.41
	$29 \pm 1$	4.3	1.79

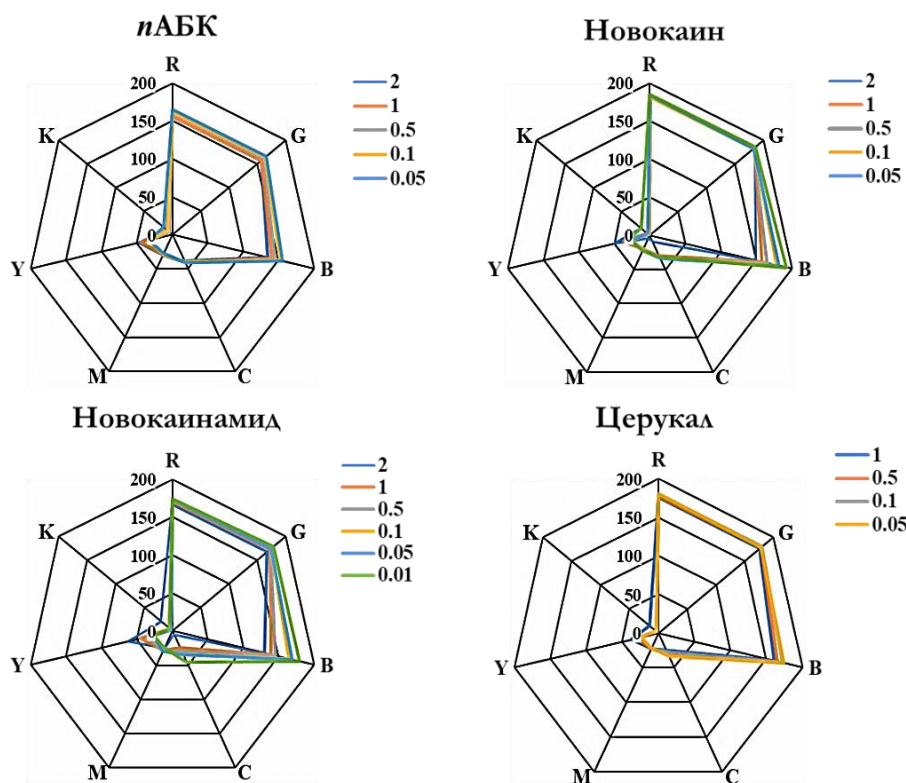
Для цветометрического определения лекарственных производных *n*АБК необходимую часть цветного изображения окрашенных мицеллярных фаз смешанных ПАВ (табл. 10) усредняли, применяя графический редактор Adobe Photoshop версии CS6, до одного пикселя с помощью фильтра «Blur» («Average»).

После усреднения цвета определяли значения координат цветовых параметров R, G, B и C, M, Y, K. В оболочке электронных таблиц Microsoft Excel строили лепестковые диаграммы (ЛД) (рис. 15) и

зависимости: интенсивности цветных сигналов (I), площади (S) и периметра (P) (геометрических параметров ЛД) от  $c$ (аналитов) (табл. 11).

**Таблица 10. Цветовые шкалы для полуколичественного визуально-колориметрического определения лекарственных производных *n*АБК**

Аналит	$c$ (аналита), $M \cdot 10^{-5}$								
	0	0.001	0.005	0.01	0.05	0.1	0.5	1.0	5.0
<i>n</i> АБК									
Новокаин									
Новокаинамид									
Церукал									



**Рисунок 15.** Профили лепестковых диаграмм исследуемых аналитов в координатах цветных каналов R, G, B, C, M, Y, K при концентрациях: (0.050 – 2.0) мкМ для *n*АБК; (0.010 – 2.0) мкМ для новокаина и новокаинамида; (0.50 – 10) мкМ для церукала.

**Таблица 11. Градуировочные зависимости (S) и (P) ЛД от  $c$  исследуемых аналитов**

Аналит	Корреляционные уравнения		
	Канал В	S	P
<i>n</i> АБК	$y = 11.9x + 69;$ $R^2 = 0.98$	$S = 2.53 \cdot 10^3 x + 1.08 \cdot 10^4;$ $R^2 = 0.98$	$P = 16.6x + 640;$ $R^2 = 0.98$
Новокаин	$y = 18.4x + 47;$ $R^2 = 0.98$	$S = 2.52 \cdot 10^3 x + 1.65 \cdot 10^4;$ $R^2 = 0.98$	$P = 19.2x + 700;$ $R^2 = 0.98$
Новокаинамид	$y = 21.9x + 8.0;$ $R^2 = 0.98$	$S = 6.37 \cdot 10^3 x + 1.63 \cdot 10^4;$ $R^2 = 0.98$	$P = 20.4x + 660;$ $R^2 = 0.98$
Церукал	$y = 8.6x + 120;$ $R^2 = 0.98$	$S = 1.92 \cdot 10^3 x + 5.26 \cdot 10^4;$ $R^2 = 0.98$	$P = 10.7x + 750;$ $R^2 = 0.98$

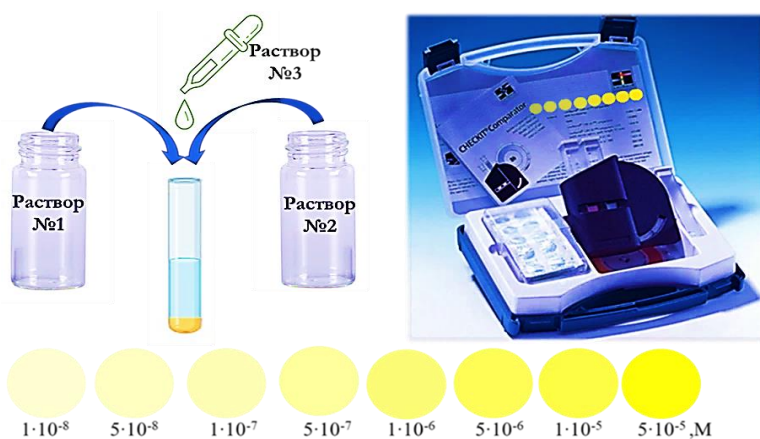
В таблице 12 приведена сравнительная характеристика исследуемых систем в водной и мицеллярной средах спектрофотометрическим и цветометрическим методами исследования.

Таблица 12. Сравнительная характеристика ДОС и ПрО в водной и мицеллярной средах

Ариламины	ДОС, М			ПрО, М		
	СФМ	СФМ (АТРС)	Цветометрия (ЦМ)	СФМ	СФМ (АТРС)	ЦМ
<i>n</i> АБК	$2.0 \cdot 10^{-6}$ – $2.0 \cdot 10^{-4}$	$1.2 \cdot 10^{-7}$ – $1.0 \cdot 10^{-5}$	$1.3 \cdot 10^{-8}$ – $1.0 \cdot 10^{-5}$	$9.1 \cdot 10^{-7}$	$1.1 \cdot 10^{-7}$	$1.2 \cdot 10^{-8}$
Новокаин	$2.4 \cdot 10^{-6}$ – $2.0 \cdot 10^{-4}$	$5.4 \cdot 10^{-7}$ – $1.0 \cdot 10^{-5}$	$1.5 \cdot 10^{-8}$ – $1.0 \cdot 10^{-5}$	$1.1 \cdot 10^{-6}$	$5.2 \cdot 10^{-7}$	$1.2 \cdot 10^{-8}$
Новокаинамид	$1.9 \cdot 10^{-6}$ – $2.0 \cdot 10^{-4}$	$5.3 \cdot 10^{-7}$ – $1.0 \cdot 10^{-5}$	$0.9 \cdot 10^{-8}$ – $1.0 \cdot 10^{-5}$	$8.6 \cdot 10^{-7}$	$4.5 \cdot 10^{-7}$	$0.7 \cdot 10^{-8}$
Церукал	$1.0 \cdot 10^{-5}$ – $2.0 \cdot 10^{-3}$	$8.9 \cdot 10^{-7}$ – $1.0 \cdot 10^{-5}$	$8.3 \cdot 10^{-8}$ – $1.0 \cdot 10^{-5}$	$6.4 \cdot 10^{-6}$	$8.1 \cdot 10^{-7}$	$8.0 \cdot 10^{-8}$

Цветометрическое определение исследуемых аналитов позволило на два порядка снизить их ПрО, по сравнению с фотометрическим, что связано с отсутствием необходимости разбавления смешанных мицеллярно-насыщенных фаз неионных и анионных ПАВ, а также значениями коэффициентов концентрирования порядка  $x \cdot 10^2$ .

**Колориметрический компаратор и примеры тест-определения лекарственных производных *n*АБК в модели плазмы крови (табл. 13)**



**Раствор 1:** ДМАБА, диспергированный в ДДС и Тритоне X-114.

**Раствор 2:** смесь NaCl и компонентов цитратной буферной системы.

**Раствор 3:** анализируемый раствор.

Таблица 13. Результаты цветометрического определения производных *n*АБК в модели плазмы крови (n = 3, P = 0.95)

Аналит	Введено, М	Найдено (S ± ΔS), М	Sr	Аналит	Введено, М	Найдено (S ± ΔS), М	Sr
<i>n</i> АБК	$8.0 \cdot 10^{-7}$	$(7.8 \pm 0.8) \cdot 10^{-7}$	0.08	Новокаинамид	$6.0 \cdot 10^{-7}$	$(5.9 \pm 0.5) \cdot 10^{-7}$	0.09
	$3.0 \cdot 10^{-6}$	$(2.9 \pm 0.6) \cdot 10^{-6}$	0.07		$3.0 \cdot 10^{-7}$	$(3.2 \pm 0.7) \cdot 10^{-7}$	0.07
	$8.0 \cdot 10^{-6}$	$(8.1 \pm 0.4) \cdot 10^{-6}$	0.09		$1.5 \cdot 10^{-6}$	$(1.3 \pm 0.4) \cdot 10^{-6}$	0.07
Новокаин	$5.0 \cdot 10^{-7}$	$(5.1 \pm 0.4) \cdot 10^{-7}$	0.07	Церукал	$5.0 \cdot 10^{-7}$	$(4.9 \pm 0.4) \cdot 10^{-7}$	0.08
	$3.0 \cdot 10^{-6}$	$(2.8 \pm 0.6) \cdot 10^{-6}$	0.08		$3.0 \cdot 10^{-6}$	$(2.9 \pm 0.3) \cdot 10^{-6}$	0.09
	$2.0 \cdot 10^{-6}$	$(1.9 \pm 0.7) \cdot 10^{-6}$	0.08		$2.5 \cdot 10^{-6}$	$(2.4 \pm 0.5) \cdot 10^{-6}$	0.08

Перспективы настоящей работы связаны с повышением селективности определения смесей ариламинов (например, новокаин и продукт его гидролиза – *n*АБК), основанного на применении лепестковых диаграмм не одной, а двух хромофорных реакций (два реагента ДМАБА и ДМАКА), построенных в координатах RGBR<sub>1</sub>G<sub>1</sub>B<sub>1</sub>.

## ВЫВОДЫ

1. Предложен новый подход для понижения предела обнаружения (более чем на 2 порядка) *n*-аминобензойной кислоты и некоторых её лекарственных производных в реакциях конденсации с *n*-диметиламинобензальдегидом, основанный на сочетании катализа анионными (эффект «мицеллярного катализа») и концентрирования неионными (эффект «мицеллярной микроэкстракции») ПАВ.

2. Показана возможность предварительного концентрирования и последующего тест-определения нанограммовых количеств *n*-аминобензойной кислоты (новокаина, новокаиамида, церукала) мицеллярно-насыщенными фазами неионных и анионных ПАВ в варианте гомогенной жидкостной микроэкстракции аналитических форм – оснований Шиффа, образованных реакциями аналитов с *n*-диметиламинобензальдегидом при температуре 20-25 °С в присутствии неорганических и органических высаливателей.

3. Спектрофотометрически изучены реакции конденсации исследованных аминов с *n*-диметиламинобензальдегидом в водной среде и в присутствии организованных сред неионных (Тритон X-114) и анионных (додецилсульфат натрия) ПАВ. Показано, что эффект «мицеллярного катализа» додецилсульфатом натрия частично подавляется мицеллами Тритона X-114; при этом константы скорости реакций снижаются в ~1.5 раза. При этом эффект «мицеллярной микроэкстракции» Тритоном X-114 компенсирует снижение скорости реакций и приводит к дополнительному понижению предела обнаружения аналитов.

4. В изотермическом режиме оптимизированы условия получения мицеллярно-насыщенных фаз Тритона X-114 без и в присутствии ионов и мицелл додецилсульфата натрия, реактантов, высаливателей (NaCl, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, Na<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>O<sub>7</sub>), компонентов буферных систем. Установлены закономерности: уменьшение объемов мицеллярных фаз ( $V_{м.ф.}$ ) при увеличении концентрации высаливателей, ионной силы раствора; увеличение  $V_{м.ф.}$  при концентрациях анионного ПАВ  $\geq 4$  ККМ. Показано, что значения  $V_{м.ф.}$  наименее чувствительны к градиенту концентрации NaCl, который рекомендован в качестве оптимального высаливателя для получения прецизионных результатов, основанных на применении цветометрии.

5. Мицеллярно-насыщенные фазы Тритона X-114 и додецилсульфата натрия предложены в качестве тест-средств, позволяющих эффективно концентрировать аналитические формы оснований Шиффа исследуемых аналитов (степени извлечения,  $R = 82-97\%$ ) и определять их на уровне нанограммовых количеств в водных средах, модели плазмы крови, лекарственных формах при концентрациях порядка  $x \times 10^{-8}$  М методами колориметрии с применением цифровых технологий.

**Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:**

**Патент:**

1. Доронин С.Ю., Соколова Т.А. Способ количественного определения новокаина. Патент RU 2715997 С1. МПК 51 G01N 33/15 (2020.01), 31/02, 5/067. Заявл. 08.11.2019, №2019135824/04(070688). Оpubл. 05.03.2020. 8 с. БИ, 2020, №7.

**Статьи в журналах из списка ВАК**

2. Соколова Т.А., Доронин С.Ю. Фотометрическое определение новокаина с предварительным концентрированием мицеллами ПАВ // Журнал аналитической химии. 2022. Т. 77. №8. С.714-720.

3. Соколова Т.А., Косырева И.В., Доронин С.Ю. Колориметрическое экспресс-определение биологически активных органических аналитов // Журнал аналитической химии. 2023. Т.78. №9. С.1-8.

4. Соколова Т.А., Бурмистрова А.А., Доронин С.Ю. Аналитические реакции 2,4-динитрофенилгидразина с некоторыми альдегидами в мицеллах катионных ПАВ // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия Химия. Биология. Экология. 2023. Т.23. №3. С.262-271.

5. Соколова Т.А., Разуваева Л.М., Доронин С.Ю. Мицеллы ПАВ как растворители гидрофобных аналитических форм // Бутлеровские сообщения. 2024. Т. 77. № 2. С. 50-56.

6. Соколова Т.А., Доронин С.Ю. «Cloud point» разделение и концентрирование для определения органических аналитов // Бутлеровские сообщения. 2024. Т. 77. № 2. С. 35-49.

7. Соколова Т.А., Доронин С.Ю. Дериватизация как способ повышения эффективности СР-концентрирования органических аналитов // Бутлеровские сообщения. 2024. Т. 78. №. 4. С. 1-14.

**Статьи в сборниках**

8. Соколова Т.А., Доронин С.Ю. Контроль качества лекарственных средств – производных пара-аминобензойной кислоты с предварительной мицеллярной микроэкстракцией // Техногенная и природная безопасность. Медицина катастроф. SAFETY-2023: Сборник научных трудов VII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием /под редакцией Рогачевой С.М., Панкина К.Е., Шиловой Н.А., Углановой В.З.: ФГБОУ ВО Вавиловский университет. Саратов, ООО «ЦеСАин», 2023. С.352-356.

9. Ткаченко Е.С., Соколова Т.А., С.Ю. Доронин. Сравнительная характеристика некоторых метрологических параметров оснований Шиффа аминобензой кислоты в водных средах // Вопросы биологии, экологии, химии и методики обучения. Сборник научных статей. Вып. 24. Саратов, 2022. С. 58-61.

10. Соколова Т.А., Доронин С.Ю. Цветометрическое определение новокаина // Межвузовский сборник научных трудов XV Всероссийской конференции молодых ученых с международным участием «Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии». Саратов: Из-во «Саратовский источник». 2021. С.159-162.

11. Соколова Т.А., Доронин С.Ю. Цветометрическое определение *n*-аминобензойной кислоты // Сборник научных трудов «Вопросы биологии, экологии, химии и методики обучения. Выпуск 21». Саратов. 2021. С.52-55.

12. **Соколова Т.А.**, Доронин С.Ю. Мицеллярно-экстракционное концентрирование и фотометрическое определение некоторых лекарственных производных пара-аминобензойной кислоты // Межвузовский сборник научных трудов II Всероссийской конференции «Химия биологически активных веществ»: с международным участием. Саратов: Из-во «Саратовский источник». 2019. С.109-110.

#### Тезисы докладов конференций

13. **Соколова Т.А.**, Косырева И.В., Доронин С.Ю. Колориметрическое экспресс-определение биологически активных органических аналитов // Тезисы докладов IV Всероссийской конференции с международным участием по аналитической спектроскопии // Краснодар. 2023. С.83.

14. **Соколова Т.А.**, Тумская А.В., Косырева И.В., Доронин С.Ю. *n*-Диметиламинобензальдегид как фотометрический и цветометрический реагент // Тезисы докладов IV Всероссийской конференции с международным участием по аналитической спектроскопии // Краснодар. 2023. С.82.

15. **Соколова Т.А.**, Русанова Т.Ю., Доронин С.Ю. Супрамолекулярные среды ПАВ как эффективные экстрагенты и тест-системы для определения лекарственных веществ // Тезисы докладов IV Съезда аналитиков России. Москва: Изд-во «ГЕОХИ РАН». 2022. С.391.

16. **Соколова Т.А.**, Доронин С.Ю. Смешанные мицеллы ПАВ как эффективные системы для концентрирования и определения новокаина // Материалы VI Всеросс. симпозиума с международным участием «Разделение и концентрирование в аналитической химии и радиохимии» // Краснодар. 2021. С.190.

17. Доронин С.Ю., **Соколова Т.А.** Фотометрическое определение новокаина с предварительным мицеллярно-экстракционным концентрированием системами на основе поверхностно-активных веществ // Материалы III Всероссийской конференции с международным участием по аналитической спектроскопии // Краснодар. 2019. С.77.

18. **Соколова Т.А.**, Доронин С.Ю. Эффекты «псевдофазного» и «cloud point» концентрирования смешанными мицеллами ПАВ при определении лекарственных производных пара-аминобензойной кислоты // Материалы V Всеросс. симпозиума с международным участием «Разделение и концентрирование в аналитической химии и радиохимии» // Краснодар. 2018. С.131.

### **БЛАГОДАРНОСТИ**

*Автор выражает искреннюю благодарность научному руководителю, доктору химических наук, профессору кафедры аналитической химии и химической экологии Института химии СГУ – Доронину Сергею Юрьевичу за помощь в постановке задач, содействие в работе, обсуждение результатов, поддержку и вдохновение.*