

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Саратовский национальный исследовательский  
государственный университет имени Н.Г. Чернышевского»

*На правах рукописи*

**МУРСАЛОВ РУСЛАН КЯМРАНОВИЧ**

**ПОТЕНЦИОМЕТРИЧЕСКОЕ И СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОЕ  
ОПРЕДЕЛЕНИЕ НЕКОТОРЫХ *БЕТА*-ЛАКТАМНЫХ  
АНТИБИОТИКОВ**

Специальность 1.4.2. Аналитическая химия

Диссертация

на соискание учёной степени

кандидата химических наук

**Научный руководитель:**

доктор химических наук, доцент

Русанова Татьяна Юрьевна

Саратов 2026

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»

## Оглавление

Введение.....	9
Глава 1. Обзор литературы.....	15
1.1. Методы суммарного и отдельного определения содержания <i>бета</i> - лактамовых антибиотиков .....	15
1.1.1. Спектрофотометрия .....	15
1.1.2. Хроматография.....	18
1.1.3. Пьезосенсоры.....	19
1.2. Твердоконтактные сенсоры (планарные и трубчатые) в анализе некоторых лекарственных препаратов .....	20
1.3. Модификаторы поверхности твердоконтактных сенсоров .....	24
1.3.1. Токопроводящие полимеры .....	25
1.3.2. Наночастицы – модификаторы поверхности твердоконтактных сенсоров.....	26
1.3.3 Влияние ПАВ на электроаналитические свойства твердоконтактных потенциометрических сенсоров.....	28
1.4. Транспортные свойства пластифицированных поливинилхлоридных мембран .....	41
1.5. Мультисенсорные системы в анализе лекарственных препаратов, пищевых продуктов, экологическом мониторинге .....	44
Глава 2. Экспериментальная часть.....	53
2.1. Применяемые в работе аналиты, реактивы, химическая посуда и оборудование.....	53
2.1.1. Аналиты, реактивы .....	53
2.1.2. Химическая посуда и оборудование .....	53
2.2. Устройство твердоконтактных (трубчатых и планарных) потенциометрических сенсоров .....	59
2.2.1. Синтез электродноактивных соединений.....	61
2.2.2. Получение немодифицированных и модифицированных пластифицированных поливинилхлоридных мембран .....	62
2.3. Методики приготовления растворов.....	64
2.3.1. Приготовление водных растворов антибиотиков.....	64
2.3.2. Приготовление модельных двух- и трехкомпонентных систем антибиотиков .....	65
2.3.3. Методика пробоподготовки молока.....	67

2.3.4. Приготовление систем молоко-антибиотик .....	68
2.4. Методы исследования.....	69
2.4.1. Исследование транспортных свойств немодифицированных мембран на основе ассоциатов тетраалкиламмония с комплексными соединениями серебро (I) – <i>бета</i> -лактам и модифицированных полианилином, наноструктурированным полианилином, наночастицами NiZnFeO, оксида меди (II), оксида цинка .....	71
Глава 3. Электроаналитические и транспортные свойства твердоконтактных потенциометрических сенсоров и пластифицированных ПВХ-мембран .....	74
3.1. Транспортные свойства пластифицированных мембран и электроаналитические свойства трубчатых сенсоров.....	74
3.1.1. Транспортные свойства мембран на основе ассоциатов тетраалкиламмония с комплексными соединениями серебро (I)- <i>бета</i> -лактам .....	75
3.1.2. Электроаналитические свойства трубчатых <i>бета</i> -лактамных сенсоров.....	85
3.2. Электроаналитические свойства планарных <i>бета</i> -лактамных сенсоров .....	88
3.3. Электроаналитические свойства немодифицированных и модифицированных магнитными наночастицами и хлоридом цетилпиридиния планарных <i>бета</i> -лактамных сенсоров в растворах цефуроксима и цефотаксима.....	92
3.4. Раздельное определение цефалоспориновых антибиотиков с помощью массива потенциометрических сенсоров и метода проекций на латентные структуры (мультисенсорные системы) .....	96
Глава 4. Аналитическое применение потенциометрических сенсоров.....	108
4.1. Определение амоксициллина в лекарственных препаратах методом прямой потенциометрии.....	108
4.2. Определение цефалексина в просроченном препарате цефалексин ..	112
4.3. Оценка влияния вспомогательных веществ на электроаналитические характеристики планарных потенциометрических сенсоров в растворах амоксициллина и цефалексина .....	113
4.4. Потенциометрическое определение цефуроксима в жидкости ротовой полости .....	114
Глава 5. Спектрофотометрическое определение <i>бета</i> -лактамных антибиотиков .....	118
5.1. Спектрофотометрическое изучение водных растворов антибиотиков .....	118

5.1.1. Спектрофотометрическое изучение модельных смесей <i>бета</i> - лактамных антибиотиков .....	121
5.1.2. Раздельное определение цефалоспориновых антибиотиков в их модельных смесях с помощью метода проекций на латентные структуры .....	123
5.2. Спектрофотометрическое изучение многокомпонентных систем антибиотиков в молоке .....	130
5.3. Анализ состава фаз молока после пробоподготовки методом ИК- спектроскопии .....	133
5.4. Раздельное определение цефалоспориновых антибиотиков в молоке с помощью спектральных данных и метода проекций на латентные структуры .....	136
Заключение .....	143
Список литературы .....	144
ПРИЛОЖЕНИЕ .....	163

## Сокращения и обозначения

- ЭАС – электродноактивные соединения  
ПАВ – поверхностно-активные вещества  
КПАВ – катионные поверхностно-активные вещества  
ДДС – додецилсульфат натрия  
ЦПХ (ЦП) – цетилпиридиния хлорид  
ТАА – соли тетраалкиламмония  
ТДА – тетрадециламмония бромид  
ДМДСА – диметилдистеариламмония хлорид  
ТФБ – тетрафенилборат  
БЛА – *бета*-лактамы антибиотики  
Cefur – цефуроксим  
Ctoх – цефотаксим  
Cef – цефазолин  
Cefp – цефепим  
Cefl – цефалексин  
Ceft – цефтриаксон  
Ceftaz – цефтазидим  
Cefix – цефиксим  
Амох – амоксициллин  
Clu – клавулановая кислота  
Erd – эрдостеин  
ПВХ – поливинилхлорид  
ДБФ – дибутилфталат  
ЦГ – циклогексанон  
ЭДС – электродвижущая сила  
ХСЭ – хлорид серебряный электрод  
СУЭ – стеклоуглеродный электрод  
УПЭ – угольно-пастовый электрод  
 $\tau$  – время отклика

$S(\alpha)$  – угловой коэффициент (крутизна наклона)  
PANI – полианилин  
PPy – полипиррол  
PEI – полиэтиленимин  
НЧ – наночастицы  
ДОС – диапазон определяемых содержаний  
PrO ( $C_{min}$ ) – предел обнаружения  
ПКО – предел количественного определения  
УНТ – углеродные нанотрубки  
МУНТ – многослойные углеродные нанотрубки  
ПД – потенциал Доннана  
ИНС – метод искусственных нейронных сетей  
RSD – относительное стандартное отклонение  
ИСЭ – ионоселективные электроды  
Screen-printed сенсоры – электроды с трафаретной печатью  
MCC – мультисенсорная система  
ПЛС – метод проекции на латентные структуры (в вариантах ПЛС-1 и ПЛС-2)  
МНК – метод наименьших квадратов  
RMSEC – среднеквадратичная погрешность обучающего набора данных  
RMSEP – среднеквадратичная погрешность проверочного набора данных  
LV (ЛП) – latent variables (латентные переменные)  
Big data – большие данные (массив данных)  
РГК – регрессия на главные компоненты  
ГА – генетический алгоритм  
ГА-ПЛС – генетический алгоритм, совмещенный с методом проекции на латентные структуры  
МГК – метод главных компонент  
БЛБ – закон Бугера-Ламберта-Бера  
1 DD – спектры поглощения соотношения первых производных  
CPE – Cloud point extraction (экстракция «в точке помутнения»)

ЖХ – жидкостная хроматография

ВЭЖХ (HPLC) – высокоэффективная жидкостная хроматография

RP-HPLC – обращенно-фазовая высокоэффективная жидкостная хроматография

UPLC-MS/MS – ультраэффективная жидкостная хроматография в сочетании с тандемной масс-спектрометрией

ГХ-МС – газовая хроматография в сочетании с масс-спектрометрией

ТСХ – тонкослойная хроматография

ПМО – полимер с молекулярными отпечатками

ППС – планарный потенциометрический сенсор

МСД – метод стандартной добавки

А, Ст – анализируемый и стандартный растворы

ЭДТА – этилендиаминтетрауксусная кислота

УФ, ИК – ультрафиолетовая и инфракрасная области

## Введение

**Актуальность работы.** *Бета*-лактамы антибиотики (БЛА) активно применяют при терапии различных заболеваний верхних дыхательных, мочевыводящих путей и др. Применение комбинаций лекарственных форм, содержащих БЛА, предполагает оптимизацию уже имеющихся препаратов и обуславливает актуальность анализа различных смесей БЛА. Распространенными методами определения антибиотиков являются высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) и капиллярный электрофорез. Однако эти методы требуют сложного и дорогостоящего оборудования, дополнительной подготовки образцов к анализу, например, фильтрации и дегазации. В настоящее время перспективными методами анализа фармпрепаратов, характеризующимися доступностью и небольшим временным диапазоном проводимого анализа, являются спектрофотометрия и потенциометрия, однако они не обладают высокой селективностью. Поэтому для анализа сложных смесей этими методами могут быть использованы хемометрические подходы обработки данных, которые позволяют устранять ограничения вышеуказанных методов, в частности, наложение электродных функций в потенциометрии и перекрывание полос поглощения в спектрофотометрии.

Выбор метода проекций на латентные структуры (ПЛС) при потенциометрическом и спектрофотометрическом определении БЛА обусловлен тем, что он обеспечивает одновременную декомпозицию матриц аналитических сигналов и концентраций и построение для них многомерной регрессии. Как правило, он обеспечивает наилучшее качество прогноза и интерпретацию результатов в задачах с многочисленными параметрами. В варианте ПЛС-1 регрессионная зависимость связывает матрицу аналитических сигналов с концентрацией только одного компонента, в то время как в варианте ПЛС-2 все концентрации рассматриваются совместно.

Применение потенциометрии и спектрофотометрии в сочетании с обработкой данных методом ПЛС может обеспечить новые возможности при определении содержания БЛА в сложных матрицах, например лекарственных

формах, биологических объектах, пищевых продуктах, что является актуальной аналитической задачей.

**Цель исследования** – разработка способов потенциометрического и спектрофотометрического определения некоторых *бета*-лактамных антибиотиков в лекарственных формах, их модельных двух- и трехкомпонентных смесях, молоке, жидкости ротовой полости с использованием хемометрических алгоритмов ПЛС-1 и ПЛС-2.

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

1. Исследовать электродные и транспортные свойства немодифицированных и модифицированных планарных потенциометрических сенсоров (ППС) и пластифицированных поливинилхлоридных (ПВХ) мембран на основе ассоциатов тетраалкиламмония (ТАА) с комплексными соединениями  $\text{Ag(I)}$  – БЛА ( $[\text{Ag(БЛА)}_2]\text{ТАА}$ ) для потенциометрического определения БЛА в различных лекарственных формах.
2. Установить влияние состава электродноактивных соединений на основе  $[\text{Ag(БЛА)}_2]\text{ТАА}$ , модификаторов поверхности (полианилина, цетилпиридиния хлорида (ЦПХ), наночастиц оксидов металлов  $\text{ZnO}$ ,  $\text{CuO}$ ,  $\text{NiZnFeO}$ ,  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) ППС и ПВХ-мембран, чувствительных к БЛА, на их электродные и транспортные свойства.
3. Создать мультисенсорные системы (МСС) на основе массивов ППС для раздельного определения БЛА в двух-, трехкомпонентных модельных смесях с помощью хемометрических методов ПЛС-1 и ПЛС-2.
4. Оценить возможность применения хемометрических методов ПЛС-1 и ПЛС-2 для раздельного спектрофотометрического определения БЛА в их смесях, найти рабочие параметры моделей, обеспечивающие минимальную погрешность.
5. Разработать способы раздельного потенциометрического и спектрофотометрического определения БЛА в их двух- и трехкомпонентных смесях, молоке, жидкости ротовой полости с помощью хемометрических алгоритмов ПЛС-1 и ПЛС-2.

## Научная новизна

Установлено влияние состава электродноактивных соединений  $[Ag(БЛА)_2]TAA$  при варьировании БЛА и противоионов (представителей катионных ПАВ – четвертичных аммониевых солей тетрадециламмония (ТДА) и диметилдистеарилламмония (ДМДСА) на электродные и транспортные свойства ППС и пластифицированных ПВХ-мембран. Оценены электроаналитические и операционные характеристики ППС, рассчитаны количественные характеристики мембранного транспорта БЛА-ПВХ-мембран (коэффициенты проницаемости, потоки ионов).

Созданы ППС и пластифицированные ПВХ-мембраны на основе комплексных ассоциатов  $[Ag(БЛА)_2]TAA$ , модифицированные полианилином, ЦПХ, наночастицами оксидов металлов ZnO, CuO, NiZnFeO, Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>.

Выявлена роль вышеуказанных модификаторов поверхности планарных сенсоров при изучении электродных и транспортных характеристик сенсоров: увеличение интервала линейности электродных функций, угловых коэффициентов, снижение электрического сопротивления, предела обнаружения, сокращение времени отклика. Установлены оптимальные соотношения электродноактивных соединений и модификаторов поверхности ППС. Для получения ППС, обладающих стабильными и воспроизводимыми характеристиками, проведена оптимизация «состав сенсоров – электроаналитические свойства».

Предложены способы потенциометрического и спектрофотометрического определения БЛА в лекарственных препаратах, жидкости ротовой полости, модельных двух- и трехкомпонентных смесях, а также в многокомпонентных системах БЛА в молоке с обработкой аналитических сигналов методом ПЛС. Оценены основные параметры моделей при обработке данных с помощью хемометрических ПЛС-алгоритмов (число латентных переменных, величины среднеквадратичной ошибки обучающего и проверочного наборов данных, погрешности определения).

**Практическая значимость.** Введение модификаторов поверхности сенсоров благодаря физико-химическим свойствам позволило улучшить транспорт БЛА через ПВХ-мембраны, увеличить угловой коэффициент электродных функций, срок службы сенсоров и снизить пределы обнаружения аналитов, время отклика ППС.

Оптимальные составы немодифицированных и модифицированных пластифицированных мембран и планарных сенсоров, чувствительных к БЛА, установлены по рассчитанным величинам их сопротивления и пределам обнаружения.

Разработаны способы потенциометрического и спектрофотометрического определения БЛА в их модельных смесях и сложных матрицах (на примере лекарственных препаратов, жидкости ротовой полости и молока) с помощью хемометрических алгоритмов ПЛС-1 и ПЛС-2, которые могут быть рекомендованы для контроля качества вышеперечисленных объектов.

#### **Результаты, выносимые на защиту:**

1. Результаты изучения электродных и транспортных свойств ППС и пластифицированных ПВХ-мембран при варьировании модификаторов их поверхности, состава и концентрации электродноактивных соединений  $[Ag(БЛА)_2]TAA$ .
2. Мультисенсорные системы (МСС) на основе массивов ППС для отдельного потенциометрического определения БЛА в их модельных смесях с помощью хемометрических алгоритмов ПЛС-1 и ПЛС-2.
3. Практическое применение ППС для потенциометрического определения индивидуальных БЛА в лекарственных формах и жидкости ротовой полости, оценку влияния вспомогательных веществ (стеарата магния, талька, крахмала картофельного, целлюлозы микрокристаллической) на электроаналитические характеристики и определение БЛА.
4. Способы отдельного спектрофотометрического определения БЛА в их модельных двух- и трехкомпонентных смесях, многокомпонентных системах БЛА в молоке с помощью хемометрических методов ПЛС-1 и ПЛС-2.

**Личный вклад автора** состоял в обсуждении цели и задач исследования, выполнении основных экспериментальных работ по ключевым направлениям исследования, выступлении на научных конференциях. В диссертации обобщены результаты, полученных лично автором и совместно с соавторами публикаций.

**Степень достоверности и апробация работы.** Достоверность полученных результатов подтверждена использованием современных аналитических приборов, результатами статистической обработки экспериментальных данных, отсутствием систематических погрешностей, воспроизводимостью результатов при анализе модельных растворов, биообъектов, лекарственных препаратов.

Основные результаты работы доложены на X Всероссийской конференции по электрохимическим методам анализа «ЭМА-2020» (Казань, 2020); XV Всероссийской конференции молодых ученых с международным участием «Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии» (Саратов, 2021); XXX Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов» (Москва, 2023); IV Всероссийской конференции по аналитической спектроскопии с международным участием (Краснодар, 2023); XIII Международной конференции по химии для молодых ученых «MENDELEEV 2024» (Санкт-Петербург, 2024); XXII Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Сочи, 2024); VIII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Техногенная и природная безопасность. Медицина катастроф» SAFETY-2025 (Саратов, 2025), IX, XI, XIII научных конференциях молодых ученых «Presenting academic achievements to the world» (Саратов, 2018, 2020, 2022).

Работа проводилась в соответствии с **финансовой поддержкой** Российского научного фонда (проекты РНФ № 22-23-00420, 24-23-00519).

**Публикации.** По материалам диссертации опубликовано 24 работы: 1 монография, 8 статей в изданиях, входящих в перечень ВАК, 6 статей в

научных сборниках, 9 тезисов докладов международных и Всероссийских конференций.

**Структура и объём диссертации.** Диссертация состоит из введения, 5 глав, выводов, библиографического списка, содержащего 191 наименование, приложения. Работа изложена на 199 листах, включает 37 таблиц и 112 рисунков.

**Во введении** обоснована актуальность темы, сформулированы цель и задачи исследования, изложены новизна и практическая значимость полученных результатов, основные результаты, представленные к защите. **В первой главе** обобщена и проанализирована литература по методам определения БЛА в различных объектах, методам модификации ППС. **Во второй главе** описаны объекты и методы исследования, оборудование. Приведены методики синтеза ЭАС, ПВХ-мембран, конструкции ППС. **Третья глава** посвящена изучению электродных и транспортных свойств ППС и пластифицированных ПВХ-мембран, чувствительных к БЛА цефалоспоринового и пенициллинового рядов. Приведены электроаналитические характеристики ППС, установлено влияние модификаторов на их поведение. Оценены количественные характеристики мембранного транспорта. Проведено моделирование мультисенсорных систем и обоснование применения расчетных методов для отдельного определения некоторых цефалоспориновых антибиотиков в их двух-, трехкомпонентных смесях. **Четвертая глава** посвящена аналитическому применению потенциометрических планарных сенсоров при их определении в лекарственных препаратах и жидкости ротовой полости. Оценено влияние вспомогательных веществ и матрицы лекарственных форм БЛА на электроаналитические характеристики. **В пятой главе** представлены результаты спектрофотометрического изучения растворов индивидуальных БЛА, их модельных двух-, трехкомпонентных смесей, многокомпонентных систем в молоке с помощью хемометрических ППС-методов. Установлен состав фаз многокомпонентных смесей БЛА-молоко.

## Глава 1. Обзор литературы

### 1.1. Методы суммарного и отдельного определения содержания *бета*-лактамовых антибиотиков

Употребление в пищу продуктов, содержащих остаточные количества антибиотиков, негативно влияет на многие системы человеческого организма, при накоплении антибиотиков возникает резистентность. Также важен контроль продукции фармацевтических производств, их сточных вод, лекарственный мониторинг при принятии антибиотиков. Ниже рассмотрены некоторые примеры суммарного и отдельного определения *бета*-лактамовых антибиотиков различными методами.

#### 1.1.1. Спектрофотометрия

Изучена возможность количественного определения натриевых солей цефотаксима и цефтриаксона методом спектрофотометрии в видимой области, основанного на образовании окрашенных продуктов комплексообразования *бета*-лактамовых антибиотиков с ионами  $\text{Cu (II)}$ . Показано, что данная методика позволяет обнаружить цефотаксим (Стох) в растворах, содержащих от  $8,0 \cdot 10^{-5}$  до  $2,5 \cdot 10^{-3}$  моль/л лекарственного вещества, но не применима для определения цефтриаксона. Оптимальное время реакции составило 15-25 мин [1].

Для определения цефотаксима апробированы несколько экологически чистых и экспрессных спектрофотометрических методик, указывающих на стабильность продуктов в УФ-видимом диапазоне [2-5]. Применены хемоподходы: метод наименьших квадратов (МНК), регрессия на главные компоненты (РГК), метод частичных наименьших квадратов (ПЛС) и генетический алгоритм, совмещенный с методом частичных наименьших квадратов (ГА-ПЛС) для устранения влияния перекрытия полос спектров поглощения цефотаксима и продуктов его кислотного и щелочного разложения. Среднеквадратичные погрешности прогноза составили 0.19, 0.29, 0.47 и 0.20 для смеси Стох/продукты кислотного разложения и 0.21, 0.21, 0.21 и 0.22 для смеси Стох/продукты щелочного разложения для МНК, РГК, ПЛС и ГА-ПЛС соответственно, что указывает на

высокую точность разработанных моделей. Линейный диапазон концентраций цефотаксима 12-20 мкг/мл в обеих смесях [2].

Авторами [3] предложен алгоритм восстановления Fe(III) цефотаксимом до Fe(II), которое при нагревании вступает в реакцию с 2,2-бипиридилем, в результате получен красный хромоген с поглощением при 522 нм. Молярный коэффициент поглощения  $\epsilon_{\text{тох}}$  составил  $2,1 \cdot 10^4$  л·моль<sup>-1</sup>·см<sup>-1</sup>, линейный диапазон определяемых содержаний (ДОС) 2,0-24,0 г/мл (коэффициент корреляции 0,998). Описано окисление цефотаксима N-бромсукцинимидом в кислой среде 1н H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и дальнейшее взаимодействие окислителя с красителем кристаллическим фиолетовым. Максимум поглощения достигается при 626 нм. Закон Бугера-Ламберта-Бера (БЛБ) соблюдается в диапазоне концентраций 1,2 – 36 мкг/мл ( $\epsilon = 1,3 \cdot 10^4$  л·моль<sup>-1</sup>·см<sup>-1</sup>), предел обнаружения составил 0,06 мкг·мл<sup>-1</sup> [4].

В работе [5] для определения цефотаксима разработаны несколько спектрофотометрических алгоритмов: первый включает превращение цефотаксима в окрашенный комплекс Fe(II) в щелочной среде. Окрашенный продукт с поглощением при  $\lambda_{\text{max}}$  505 нм имеет красновато-оранжевый цвет. Концентрационный диапазон варьировался в пределах 2-50 мкг·мл<sup>-1</sup>, коэффициент корреляции 0,999,  $\epsilon = 0,4 \cdot 10^4$  л·моль<sup>-1</sup>·см<sup>-1</sup>, предел обнаружения 0,37 мкг·мл<sup>-1</sup>. Второй – экстракция «в точке помутнения» (CPE) – использовался для оценки следового количества окрашенного продукта в первом. Линейная зависимость оптической плотности от концентрации выполняется в диапазоне 2,5-30 мкг·мл<sup>-1</sup>, R<sup>2</sup> и молярный коэффициент поглощения света составили 0,999 и  $1,2 \cdot 10^5$  л·моль<sup>-1</sup>·см<sup>-1</sup>, соответственно.

Для одновременного определения бинарной смеси цефиксима (Cefix) и эрдостеина (Erd) без предварительного разделения предложено определение соотношения первых производных (1 DD), где длины волн при 310 и 248 нм определены для одновременной оценки Cefix и Erd (способ 1). Способ 2 – спектрофотометрия с разностным соотношением (RDSM), при которой разница при 325 и 326 нм на спектре соотношения смеси прямо пропорциональна концентрации цефиксима и не зависела от мешающего

компонента, разница при 236 и 249 нм использовалась для определения эрдостеина. Способ 3 – одновременное определение двух антибиотиков с использованием хемометрики: методов наименьших квадратов и частичных наименьших квадратов. Способ 4 – среднее значение центрирования спектров при 313 и 237 нм для определения Cefix и Erd соответственно. Точность и экономичность разработанных методик позволяют применять их в лабораториях контроля качества для определения бинарной смеси препаратов [6].

Описано определение цефиксима в чистом виде (I) или в его фармацевтической лекарственной форме (II), I – реакция салицилальдегида с цефиксимом, при этом получается продукт желтого цвета ( $\lambda_{\max}$  425 нм), II – реакция между диазотированным лекарственным средством и N-(1-нафтил)этилендиамина дигидрохлоридом с получением продукта фиолетового цвета с  $\lambda_{\max}$  567 нм. Системы подчинялись основному закону светопоглощения при 2-10 мкг/мл и 5-25 мкг/мл для методик с салицилальдегидом и N-(1-нафтил) этилендиаминдигидрохлоридом. Вспомогательные вещества, используемые в качестве добавок в фармацевтической дозировке, не мешали определению. Продукты стабильны более 6 и 10 часов для I и II соответственно [7].

Авторами [8] предложены подходы для определения цефиксима в сыпучих лекарствах и фармацевтических композициях. I способ – превращение  $\text{NH}_2$  в цефиксime в соль диазония, которая соединялась с бисфенолом А в щелочной среде. Продукт оранжевого цвета показал значение  $\lambda_{\max}$  при 490 нм и соответствовал закону БЛБ в диапазоне концентраций 1-50 мкг/мл, с  $\epsilon = 0,9 \cdot 10^4 \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$ , предел обнаружения составил 0,16 мкг/мл. II способ – предварительное концентрирование следового количества цефиксим-азокрасителей с использованием экстракции «в точке помутнения». Количество экстрагированного лекарственного красителя измеряли спектрофотометрически при  $\lambda_{\max}$  500 нм. Градуировочный график для определения цефиксима обладал линейным диапазоном 0,3-6,0 мкг/мл, с коэффициентом корреляции 0,999, молярный коэффициент поглощения  $0,9 \cdot 10^5 \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$ , предел обнаружения 0,03 мкг/мл.

### 1.1.2. Хроматография

Разработана методика ВЭЖХ-определения цефотаксима с УФ-детектированием при 235 нм [9], которая успешно применена для анализа порошка и фармацевтических составов:  $R^2 = 0,999$ , предел обнаружения 35,5 нг/мл. Предложены методики [10,11] на основе обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (RP-HPLC). Определение цефотаксима натрия в лекарственном средстве проводили с использованием УФ-детектора при 254 нм. Время удерживания составило  $6,5 \pm 0,5$  мин. Линейность достигнута в диапазоне концентраций 10-50 мкг/мл с  $R^2$ , близким к единице (0,999), предел обнаружения составил 0,100 мкг/мл [10]. В работе [11] для одновременной оценки детского перорального порошкового состава, содержащего цефиксим и ингибитор бета-лактамазы – клавулановую кислоту (Clu), температуру колонки поддерживали на уровне 30°C. Линейные диапазоны 0,024–0,036 мг/мл и 0,032–0,048 мг/мл, пределы обнаружения 0,0008 и 0,0021 мкг/мл для Cefix и Clu соответственно. Тестирование воспроизводимости как для стандартного раствора, так и для образцов показало, что точность метода находится в допустимом диапазоне,  $RSD < 2\%$  [11].

В исследовании [12] два антибиотика цефалоспориновой группы (цефдинир и цефиксим) и их комбинации с клавулановой кислотой, одновременно проанализированы методом ВЭЖХ. Оптимальное разделение проводили на колонке MZ C18 (250×4,6 мм) с подвижной фазой, состоящей из бинарной смеси ацетонитрил – 0,01% фосфорная кислота (pH 2,5) (15:85, v/v). Определение проводили с использованием детектора с диодной матрицей при 228 нм. Предложенная методика успешно применена к двум комбинированным фармацевтическим лекарственным формам, содержащим цефдинир с клавулановой кислотой и цефиксим с клавулановой кислотой.

Терапевтический лекарственный мониторинг *бета*-лактамов антибиотиков все чаще используется для оптимизации дозы у конкретного

пациента с целью повышения эффективности. В качестве внутренних стандартов авторы [13] использовали восемь *бета*-лактамов: амоксициллин, клоксациллин, цефазолин, цефотаксим, цефтазидим, цефепим, меропенем и пиперациллин. Хроматографическое разделение проводили на колонке C18 (50 мм x 2,1 мм) с использованием бинарного градиентного элюирования водой и ацетонитрилом, содержащими 0,1% (в/в) муравьиную кислоту. Общее время выполнения определения составило 8 мин. Благодаря простой подготовке образцов обеспечивается чувствительное определение вышеуказанных антибиотиков в плазме и спинномозговой жидкости, что может использоваться для мониторинга терапевтических препаратов [13].

Быстрый и высокочувствительный анализ методом жидкостной хроматографии (ЖХ) в тандеме с масс-спектрометрией (UPLC-MS/MS) разработан для количественного определения 7 антибиотиков в небольших объемах образцов (50 мкл): амоксициллина, азитромицина, цефотаксима, ципрофлоксацина, меропенема, метронидазола и пиперациллина, как для рутинного мониторинга, так и для фармакокинетических исследований. Общее время выполнения определения составило 2,75 мин. Анализ с помощью данного метода позволяет определять антибиотики в образцах сыворотки в широких диапазонах концентраций [14].

Таким образом, хроматографические методы определения антибиотиков включая ВЭЖХ [15], масс-спектрометрию в сочетании с газовой хроматографией (ГХ-МС) [16], тонкослойную хроматографию (ТСХ) [17], можно отнести к одним из наиболее распространенных, однако требующих сложной дорогостоящей аппаратуры.

### **1.1.3. Пьезосенсоры**

Методом нековалентного импринтинга на основе полиимидов синтезирована пленка полимера с молекулярными отпечатками (ПМО) цефотаксима на поверхности электрода пьезоэлектрического сенсора. Показана низкая селективность сенсора с ПМО цефотаксима к другим

антибиотикам цефалоспоринового ряда. Разработанный сенсор использовали для определения цефотаксима в индивидуальных и бинарных модельных растворах и в молоке: предел обнаружения составил  $1,0 \cdot 10^{-5}$  г/дм<sup>3</sup>, ДОС —  $0,1 - 1,0 \cdot 10^{-4}$  г/дм<sup>3</sup>. Правильность определения цефотаксима подтверждена методом «введено – найдено». Установлено, что матрица молока не оказывает влияния на аналитический сигнал сенсора с ПМО цефотаксима; относительное стандартное отклонение не превышает 10 % [18].

В статье [19] представлены результаты использования пьезоэлектрических сенсоров на основе ПМО для определения двух антибиотиков цефалоспоринового ряда – цефазолина и цефотаксима в жидких средах. Для построения градуировочного графика готовили стандартные растворы антибиотиков в диапазоне концентраций  $0,1-1,0 \cdot 10^{-7}$  г/дм<sup>3</sup>. Наблюдалась линейная градуировочная зависимость с  $R^2 > 0,99$ , предел обнаружения для цефазолина –  $1,0 \cdot 10^{-6}$  г/дм<sup>3</sup>, для цефотаксима –  $1,0 \cdot 10^{-5}$  г/дм<sup>3</sup>, ДОС антибиотиков  $0,1-1,0 \cdot 10^{-6}$  и  $0,1-1,0 \cdot 10^{-5}$  г/дм<sup>3</sup>, соответственно. Установлено, что матрица молока не влияет на аналитический сигнал. Сенсоры в бинарных растворах антибиотиков проявляют селективность к тому антибиотику, который служил шаблоном для синтеза ПМО [19].

## **1.2. Твердоконтактные сенсоры (планарные и трубчатые) в анализе некоторых лекарственных препаратов**

Экспрессное детектирование антибиотиков в биосредах необходимо для исследования фармакокинетики препаратов, выбора оптимальной терапевтической дозы. Для этих целей перспективно применение потенциометрических сенсоров [20-27].

Потенциометрические методы можно использовать в мутных и цветных лекарственных растворах без предобработки. Главными их достоинствами являются низкая стоимость и простота лабораторного оборудования, высокая воспроизводимость результатов анализа. Прямая потенциометрия с использованием ионоселективных электродов (ИСЭ) в настоящее время

является перспективной областью развития методов анализа фармпрепаратов [28,29]. Путем выбора удобной сенсорной системы и подходящего метода изготовления электродов можно добиться высоких электрохимических показателей, таких как время отклика, угол наклона электродной функции, низкий предел обнаружения. При этом доступна высокая частота отбора проб без специальной предварительной обработки, малый объем анализируемых образцов, возможность получения точных результатов.

В настоящее время активно создаются сенсоры для определения веществ в различных объектах [30-35]. При использовании технологии трафаретной печати можно изготовить планарные screen-printed сенсоры, обладающие важными преимуществами: простота изготовления, низкая стоимость, миниатюризация, применимость в режиме online. Технология трафаретной печати даёт возможность анализировать микрообъемы проб, что важно для анализа биологических объектов. Screen-printed сенсоры и чернила для их изготовления выпускаются различными коммерческими фирмами; исследовательские партии таких электродов конструируются в лабораторных условиях с помощью специальных печатных машин (принтеров) [36-38].

Для конструирования планарных сенсоров используются чернила на основе углерода (графита), золота, серебра и др. Углеродные чернила обычно состоят из частиц углерода и его модификаций, полимерного связующего и различных добавок, обеспечивающих однородность, возможность равномерного нанесения и закрепления электрода на подложке и влияющих на передачу электрического сигнала и срок эксплуатации [39]. Помимо невысокой стоимости и химической инертности, чернила на основе углерода (графита) имеют ряд преимуществ по сравнению с металлами: более низкие фоновый и остаточный токи, низкие пределы обнаружения, высокое отношение сигнал/шум [39].

Важнейшими свойствами углеродсодержащих чернил являются термическая устойчивость и совместимость с материалом подложки. Если использовать чернила с неизвестным составом, то возможна несовместимость

с материалом подложки. Чернила, приготовленные в лабораторных условиях, имеют известный состав: при синтезе таких чернил используют следующие связующие материалы – полиметакрилат, поливинилхлорид. От выбранной подложки зависят технологические параметры чернил (температура, время высыхания, срок эксплуатации) [40].

В качестве полимерной матрицы применяют поливинилхлорид, обладающий высокой совместимостью с пластификаторами. Для стабильной регистрации аналитического сигнала сенсора оптимальное содержание ПВХ в чернилах составляет 16-18%; оптимальным растворителем является смесь циклогексанона (ЦГ) с ацетоном 1:1. Пластификатор существенно влияет на чувствительность и селективность планарных сенсоров [40].

На электрохимические характеристики сенсоров влияют способы изготовления и составы мембран. В зависимости от материала для изготовления подложек и модификаторов поверхности можно конструировать планарные сенсоры для определения неорганических и органических соединений в различных объектах [41].

Разработаны планарные потенциометрические сенсоры, чувствительные к цефотаксиму, цефуроксиму, цефуроксим ацетилену, на основе графита и углеродных нанотрубок, установлен оптимальный состав мембран и углеродсодержащих чернил. Определены основные электроаналитические и операционные характеристики сенсоров. Показана возможность применения сенсоров для определения цефалоспориновых антибиотиков в модельных водных растворах, в ротовой жидкости при малых объемах проб, для определения основного вещества в лекарственных препаратах. Модернизация конструкций сенсоров открывает новые возможности их применения для исследования фармакокинетики антибиотиков по анализу смешанной слюны на их содержание, для оптимизации и корректировки курса лечения различных патологических процессов [42].

Получены немодифицированные и модифицированные полианилином твердоконтактные потенциометрические сенсоры на основе органических

ионообменников – ассоциатов тетрадециламмония и комплексных соединений серебра(I) с цефазолином (цефотаксимом, цефуроксимом). Сенсоры обеспечивают широкий диапазон определяемых содержаний цефалоспориновых антибиотиков  $1 \cdot 10^{-4}$  ( $5 \cdot 10^{-5}$ ) – 0.1 М, пределы обнаружения антибиотиков составляют  $n \cdot 10^{-5}$  М. Введение полианилина снижает время установления стационарного потенциала, дрейф потенциала, увеличивает срок службы сенсоров. Сенсоры применены для определения антибиотиков в ротовой жидкости и основного вещества (цефуроксим аксетила) в препарате “Зиннат” [43].

Изучено влияние ион-парных реагентов (ТФБ, фосфорновольфрамовой, фосфолибденовой кислот, тетрацианохромата (III) аммония) и состава ионообменных мембран, используемых для создания печатных нафазолин-селективных сенсоров. Оптимальные электрохимические характеристики получены с помощью электрода на основе нафазолин-тетрафенилбората ( $7,0 \cdot 10^{-7}$  –  $1,0 \cdot 10^{-2}$  М, угловой коэффициент  $59,7 \pm 0,6$  мВ/декада,  $P_{rO} 5,62 \cdot 10^{-7}$  М, время отклика 4-7 с, срок эксплуатации 28 сут.) [44].

### 1.3. Модификаторы поверхности твердоконтактных сенсоров

Для немодифицированных сенсоров зачастую наблюдаются классические недостатки при их эксплуатации: снижение скорости переноса частиц, более низкая воспроизводимость. С целью стабилизации потенциала и существенного улучшения операционных характеристик твердоконтактных сенсоров используются модификаторы различной природы: оксиды металлов, углеродные нанотрубки и др., выступающие медиаторами переноса [45].

Китайскими электрохимиками создан сенсор для определения бисфенола А, характеризующийся высокой чувствительностью. Электрод, модифицированный наноккомпозитом сульфида меди и многостенных углеродных нанотрубок (CuS–MWCNT), может усиливать электрохимические сигналы на порядок лучше, чем немодифицированный, благодаря синергетическому эффекту компонентов наноккомпозита. MWCNT способны увеличивать удельную площадь поверхности электрода и повышать его активность. Добавление CuS увеличивает проводимость электрода, повышает скорость переноса электрона. Линейная функция концентрации выполняется в широком диапазоне (0.5–100 мкМ); наименьшая определяемая концентрация составляет 50 нМ [46].

Сконструирован электрохимический датчик [47] на основе графеновых квантовых точек и полиаргинина для определения цефотаксима. Результаты электрохимического импеданса и циклической вольтамперометрии показали, что графеновые пленки могут эффективно увеличивать скорость переноса электронов на поверхности электрода. Модифицированный электрод может быть использован для количественного определения цефотаксима. Пиковый ток на электроде показал хорошую линейную зависимость от концентрации цефотаксима (0,07–450 мкМ, минимальный предел обнаружения - 34 нМ).

На основе синтезированного наноккомпозита [48] создан модифицированный электрод из углеродной пасты для определения цефиксима. Сенсор был успешно использован для одновременного определения цефиксима,

мефенамовой кислоты и ацетаминофена в фармацевтических препаратах и биологических образцах. Электроокисление цефиксима происходит примерно при потенциале 0,85 В с необратимым пиком окисления.

Процесс закрепления модификатора на поверхности потенциометрического сенсора называется иммобилизацией. При этом модификатор перестает быть подвижным, не вымывается анализируемым раствором и может работать в потоке жидкости. Модификация химических сенсоров удлиняет срок их службы [49].

Основной целью модификации электрода является улучшение его аналитических характеристик либо путем повышения его чувствительности и селективности, либо путем защиты поверхности от нежелательных реакций. Ниже рассмотрено применение широко используемых модификаторов поверхности электрохимических сенсоров.

### **1.3.1. Токопроводящие полимеры**

Окислительно-восстановительные проводящие полимеры, такие как полипиррол (PPy) [50,51] и полианилин (PANI) [52], очень часто используются для иммобилизации аналита и изготовления электрохимических сенсоров.

Проводящие полимеры [50-57] обладают уникальными свойствами, которые предотвращают некоторые нежелательные электрохимические взаимодействия и облегчают перенос электронов в окислительно-восстановительных реакциях.

PANI — еще один широко используемый полимер для иммобилизации аналита [52,55-57]. Электронная проводимость полианилина обусловлена подвижностью делокализованных  $\pi$ -электронов в сопряженной структуре полимера. В окислительно-восстановительной или ферментативной реакции PANI играет роль эффективного медиатора переноса электронов, а также может использоваться в качестве матрицы для иммобилизации биомолекул.

Новые модифицированные полианилином твердоконтактные потенциометрические сенсоры для определения антибиотиков в ротовой

жидкости и количественного определения основного вещества (цефуроксим аксетил) в препарате Зиннат созданы авторами [29].

В ионоселективных электродах поверхность мембраны из пластифицированного поливинилхлорида была покрыта химически созданной пленкой проводящего полимера полианилина [58]. Предполагается, что пленка PANI действует как анионообменник, транспорт через нее также зависит от характера анионов и pH.

В работе [59] представлено изготовление новой гибридной пленки полипиррол/полиэтиленимин (PPy/PEI) и ее использование в качестве потенциометрического преобразователя в биосенсоре мочевины. Модификация полипиррола достигнута за счет плазменной полимеризации полиэтиленимина, что привело к увеличению количества свободных аминогрупп ( $-NH_2$ ) на поверхности полимера.

Таким образом, токопроводящие полимеры обладают уникальными свойствами, которые предотвращают некоторые нежелательные электрохимические взаимодействия и облегчают перенос электронов в окислительно-восстановительных реакциях. Композитные токопроводящие полимеры (полианилин и полипиррол) могут быть использованы в качестве модификаторов в электрохимических сенсорах.

Аспекты изготовления полимерных композитов с наночастицами представлены в обзоре [60]: в результате *in situ* полимеризации происходят сильные взаимодействия в системе полимер-наночастицы, за счет чего происходит иммобилизация наночастиц на цепях полимеров.

### **1.3.2. Наночастицы – модификаторы поверхности твердоконтактных сенсоров**

Использование наночастиц-модификаторов существенно зависит от способа их нанесения и условий эксперимента. Так, в работе [61] исследовано влияние времени термообработки при нанесении углеродного покрытия на наночастицы никеля для неферментативного определения содержания глюкозы.

Показано, что при более длительном времени выдерживания достигается большее покрытие наночастиц никеля углеродом, что оказывает положительный эффект на результаты электрохимического анализа.

Высокофункциональная активность наночастиц оксидов магния и меди способствует их широкому использованию в качестве модификаторов. Сенсоры изготовлены на основе электроактивного комплекса летрозол-фосфомолибдат, пластификатор – о-нитрофенилоктиловый эфир. В оптимальных условиях модифицированные сенсоры продемонстрировали линейные диапазоны  $1,0 \cdot 10^{-8}$  -  $1,0 \cdot 10^{-2}$  моль/л (MgO) и  $1,0 \cdot 10^{-10}$  -  $1,0 \cdot 10^{-2}$  моль/л (CuO) соответственно. Сенсоры были использованы для определения летрозола в фармацевтических препаратах и биопробах [62].

Изучено влияние магнитных наночастиц оксида железа ( $Fe_3O_4$ ) на потенциометрические характеристики электрода из углеродной пасты для биоопределения ароматического лекарственного средства изониазида. Модифицированный угольно-пастовый электрод продемонстрировал высокую чувствительность и селективность для определения предельно допустимых концентраций изониазида в образцах (предел обнаружения  $3,1 \cdot 10^{-13}$  моль/л) [63].

Новый метод изготовления модифицированных углеродными квантовыми точками планарных потенциометрических сенсоров для определения гемифлоксацина предложен в [64]. Датчики считаются перспективными инструментами для контроля качества воды и эффективности водоочистных мероприятий.

Авторами [65] разработаны потенциометрические сенсоры, чувствительные к хлорамфениколу, на основе нанокompозита восстановленного оксида графена, декорированного наносферами. Метод хорошо зарекомендовал себя на реальных образцах свежего молока; результаты подтверждены методами ВЭЖХ и амперометрией.

Надежный и эффективный метод придания мембранам ИСЭ свойств защиты от биологического обрастания с помощью модификации поверхности наночастиц серебра основан на модификации полидофамина, которая усиливает

антиадгезионные свойства мембраны ИСЭ за счет повышения гидрофильности поверхности, НЧ серебра придают мембране сильные антимикробные свойства [66]. Таким образом, планарные потенциометрические сенсоры, состоящие из углеродсодержащих чернил, широко применяется в области электрохимии благодаря недорогим и легкодоступным материалам. Планарные сенсоры модифицируются для уменьшения дрейфа потенциала, снижения предела обнаружения. В качестве модификаторов выступают наночастицы, токопроводящие полимеры (полипиррол и полианилин), а также углеродные нанотрубки.

В настоящее время электрохимические сенсоры, используемые для анализа лекарств, пищевых продуктов, объектов окружающей среды, включают наночастицы (НЧ) в качестве модификаторов, поскольку НЧ могут улучшить взаимодействие с аналитом благодаря своим электронным, химическим, физическим свойствам, а также большой площади поверхности. На эффективность сенсоров на основе НЧ влияет несколько факторов, таких как размеры, морфология, качество кристаллической структуры и химический состав, которые определяют скорость переноса электронов и степень взаимодействия. Наличие НЧ в потенциометрических сенсорах позволяет увеличить аналитический сигнал и селективность к определенному аналиту.

### **1.3.3 Влияние ПАВ на электроаналитические свойства твердоконтактных потенциометрических сенсоров**

Поверхностно-активные вещества представляют собой амфифильные молекулы с гидрофильными и липофильными свойствами, которые за счет адсорбции на поверхности электрода способны изменять границу раздела электрод/раствор и протекающий на ней электрохимический процесс [67].

ПАВ используются в электрохимических сенсорах для повышения их чувствительности и селективности [68-85]. Исследовано влияние ПАВ различных типов на электрохимические свойства вольтамперометрических сенсоров, чувствительных к фенольным соединениям [68].

Поверхностно-активные вещества могут быть использованы в качестве сомодификаторов в мембранах и в чернилах потенциометрических сенсоров. Поверхностно-активные вещества, связанные с наночастицами металлов, способны контролировать ассоциацию наночастиц, каталитическую активность, перенос заряда и другие свойства, связанные с поверхностью [86].

В работе [87] исследованы наночастицы  $\text{SnO}_2$ . Оптимальными электрохимическими характеристиками обладал стеклоуглеродный электрод, модифицированный диспергированными наночастицами в цетилпиридинии бромиде.

ПАВ часто используются в потенциометрических сенсорах для повышения чувствительности и селективности датчиков, что значительно влияет на функцию электрода с точки зрения растворения органических соединений, создания определенной ориентации молекул на поверхности электродов и усиления переноса электронов.

Модификатор является амфифильным, что обеспечивает широкий выбор функциональных групп (алкилсульфонаты). Поверхностные микроскопические исследования и амперометрический анализ потока нескольких аналитов показывают, что более высокий процент активного угля (частицы графита, не покрытые связующим) присутствует в ИСЭ, модифицированных поверхностно-активным веществом, чем в простой пасте [88,89].

Поверхностно-активные вещества часто снижают поверхностное натяжение между двумя или более компонентами в системе материалов, тем самым повышая смешиваемость, коллоидную стабильность, дисперсию и обеспечивая более широкий набор свойств многокомпонентного материала [86].

Доказана эффективность ПАВ в электроанализе биологических соединений и лекарств. Так, потенциометрический сенсор, чувствительный к эритромицину, модифицирован додецилсульфатом натрия [79].

Стеклоуглеродные электроды, модифицированные карбоксилированными однослойными углеродными нанотрубками с использованием поверхностно-активных веществ в качестве сомодификатора предложены для количественного определения морины методом дифференциально-импульсной

вольтамперометрии [81]. Разработанный подход применен для количественного определения морины в листьях шелковицы с использованием предварительной экстракции этанолом.

Тимол окисляется на стеклоуглеродных электродах, модифицированных со-иммобилизованными карбоксилированными многостенными углеродными нанотрубками и поверхностно-активными веществами различной природы [69]. Оценено влияние природы и концентрации ПАВ в составе модификатора электродной поверхности на амперометрический отклик тимола.

В табл. 1.1, 1.2 приведены литературные данные по применению ПАВ в качестве сомодификаторов электрохимических сенсоров.

**Таблица 1.1** Поверхностно-активные вещества – сомодификаторы электрохимических сенсоров

Электрод	Модификатор	Определение вещества	$C_{\min}$	Ссылка
Стеклоуглеродный электрод (СУЭ)	Карбоксилированные однослойные углеродные нанотрубки и ПАВ (бромид цетилпиридина, Triton X-100)	Морин	96,0 нМ	[81]
Потенциометрические датчики с трафаретной печатью	Triton X-100	Антрагон	$1,80 \times 10^{-7}$ М	[80]
Потенциометрические датчики с трафаретной печатью	Додецилсульфат натрия	Эритромицин	0,19 мкМ	[79]
Потенциометрические датчики с трафаретной печатью	Лаурилсульфат натрия	Антрагон	$6,27 \times 10^{-6}$ М	[80]
Стеклоуглеродный электрод	Карбоксилированные многостенные углеродные нанотрубки и додецилсульфат натрия	Тимол	0,48 мкМ	[69]

**Таблица 1.2** Роль ПАВ – сомодификаторов электрохимических сенсоров

Электрод	Модификатор	Определение вещества	Роль ПАВ	Ссылка
1	2	3	4	5
СУЭ	<p>Пленка цетилпиридиния бромид (ЦПБ)/хитозан</p> <p>Цетилтриметиламмония бромид (ЦТАБ)</p> <p>Пленка натриевой соли полистиролсульфоновой кислоты</p>	<p>Допамин, аскорбиновая, мочева кислоты</p>	<p>Обеспечение достаточной растворимости органических соединений, повышение селективности</p> <p>Концентрирование молекул аналита, понижения пределов обнаружения</p> <p>Новые возможности в решении экологических, медико-биологических задач, при оценке качества пищевых продуктов</p>	[67]
Угльно-пастовый электрод (УПЭ)	<p>Монослойная пленка ДДС</p> <p>ЦТАБ</p> <p>Triton X-100</p>	<p>Допамин</p>		

Продолжение табл. 1.2

Электрод	Модификатор	Определение вещества	Роль ПАВ	Ссылка
1	2	3	4	5
Стеклоуглеродный электрод, модифицированный наночастицами $\text{CeO}_2$	Додецилсульфат натрия	Флавоноиды	ПАВ обеспечивают стабильность суспензии наночастиц $\text{CeO}_2$ в водной среде и оказывают влияние на вольтамперные характеристики	[30]
Электроды на основе углеродных материалов, на основе наночастиц металлов, полимерных покрытий	2-этилгексил сульфат натрия Додецилсульфат Тетрадецилсульфат  Катионные ПАВ	Фенольные соединения	Сокращается время миграции, повышается воспроизводимость определения  ПАВ облегчают перенос электрона  Эти эффекты объясняются электростатическими и гидрофобными взаимодействиями	[68]
Стеклоуглеродный электрод	Цетилтриметиламмония бромид	Паклитаксел	Высокая удельная площадь поверхности	[71]

Продолжение табл. 1.2

Электрод	Модификатор	Определение вещества	Роль ПАВ	Ссылка
1	2	3	4	5
УПЭ	Самосборные смешанные ПАВ	Допамин	ДДС способствует усилению адсорбции допамина на поверхность электрода, т.е. его концентрированию	[73]
Планарный сенсор	Додецилсульфат натрия	Эстриол в присутствии ципрофлоксацина	Повышается чувствительность, стабильность, воспроизводимость	[74]
Графеновый электрод	Додецилсульфат натрия	Катехол Резорцин	Повышение эффективности, электрокаталитического окисления, что позволяет отдельно определять вещества	[75]
Графитовая паста	Додецилсульфат натрия + углеродные нанотрубки	Рибофлавин	Стабильность, воспроизводимость, одновременное определение с дофамином	[72]
Электрохимический датчик на основе графена	Цетилтриметиламмония бромид	Аторвастатин	Улучшенные электрокаталитические свойства	[76]

Продолжение табл. 1.2

Электрод	Модификатор	Определение вещества	Роль ПАВ	Ссылка
1	2	3	4	5
Графитовые электроды	Бромид додецилтриметиламмония (ДТАБ)	Фенол и фенольные соединения	ПАВ усиливают сигнал фенола, устраняют мешающие эффекты неорганических и органических соединений	[77]
Угольная паста	Додецилсульфат натрия	Ципрофлоксацин Рибофлавин Эстриол	Повышение электрохимической активности	[85]
Наноструктурированный электрод из углеродной пасты	Додецилсульфат натрия + ZnO	Триметоприм	ПАВ снижают предел обнаружения триметоприма. Электрод применим в клиническом и фармацевтическом анализе	[78]
Датчик с трафаретной печатью	Додецилсульфат натрия	Эритромицин	Физическая адсорбция ДДС повышала селективность и чувствительность	[79]

Окончание табл. 1.2

Электрод	Модификатор	Определение вещества	Роль ПАВ	Ссылка
1	2	3	4	5
Планарный сенсор	Октилфенол этоксилат (Тритон X-100) Додецилсульфат натрия	Антраон	Высокая чувствительность, стабильность, воспроизводимость, биосовместимость	[80]
Стеклоуглеродный электрод	Цетилпиридия бромид Тритон X-100 Додецилсульфат натрия	Морин	Адсорбция на границе раздела и самоагрегация в организованные структуры	[81]
Графеновая паста	Ионные ПАВ	Ванилин	Высокая электрохимическая активность, отклик электрода контролируется адсорбцией	[84]
Углеродная паста	Анионные ПАВ Углеродные нанотрубки	Рибофлавин	Высокая электрохимическая чувствительность, стабильность	[83]

Разработаны способы вольтамперометрического определения флавоноидов (рутина и кверцетина) на электродах, модифицированных наночастицами  $\text{CeO}_2$  и поверхностно-активными веществами различной природы. Установлено, что наилучшие вольтамперные характеристики аналитов регистрируются на стеклоуглеродном электроде, модифицированном наночастицами  $\text{CeO}_2$ , диспергированными в анионном додецилсульфате натрия. Показано, что электроокисление кверцетина и рутина контролируется адсорбцией и протекает с участием двух электронов и двух протонов. Предложенные подходы апробированы при анализе водных и спиртовых извлечений из лекарственного растительного сырья (зверобоя травы, ноготков цветков и толокнянки листьев) [30].

Высокочувствительный электрохимический сенсор [71] сконструирован путем наложения многостенных углеродных нанотрубок на стеклоуглеродный электрод в присутствии катионного ПАВ (цетилтриметиламмоний бромида). Морфологию поверхности разработанного сенсора использовали для электрохимического обнаружения противоопухолевого препарата паклитаксела в чистом виде и в дозированной форме методом циклической и дифференциально-импульсной вольтамперометрии. На основе полученных результатов предложен механизм электрохимического окисления аналита.

С помощью сканирующего электронного микроскопа с эмиссией и циклического электрода из композитной пасты получено и охарактеризовано новое сенсорное устройство, изготовленное с использованием анионного ПАВ лаурилсульфата натрия, модифицированного углеродными нанотрубками, и композитного электрода из графита. Разработанное устройство является чувствительным электродным материалом для определения рибофлавина. Датчик демонстрирует линейную зависимость по току в диапазоне 0,2-0,8 мкМ и 1-5 мкМ, низкий предел обнаружения  $1,16 \cdot 10^{-8}$  М при использовании дифференциальной импульсной вольтамперометрии. Стабильность, воспроизводимость и одновременное определение с допамином показали удовлетворительные результаты [72].

Новый супрамолекулярный электрохимический датчик для высокочувствительного определения допамина [73] изготовлен на основе супрамолекулярных комплексов из смеси двух поверхностно-активных веществ: тетрабутиламмония бромида и додецилсульфата натрия, путем электроосаждения наночастиц золота на оксид графена, модифицированный стеклоуглеродным электродом. Для повышения чувствительности обнаружения допамина в раствор добавляли самособирающиеся смешанные катионные и анионные поверхностно-активные вещества. При оптимальных условиях получена концентрация аналита в диапазоне от 0,02 до 1,00 мкМ с пределом обнаружения 0,01 мкМ. Супрамолекулярный электрохимический датчик успешно применен для определения допамина в образцах сыворотки крови человека.

Разработка чувствительного и селективного датчика анализа эстриола в присутствии додецилсульфата натрия и полимеризованных углеродных нанотрубок, модифицированных ксантакридином, и графитового композитного пастообразного электрода представлена в [74]. Линейная зависимость между окислительной активностью пикового тока и концентрацией эстриола наблюдается в диапазоне от 2 до 200 мкМ и от 10 до 70 мкМ; пределы обнаружения составили  $2,9 \cdot 10^{-7}$  и  $1,9 \cdot 10^{-7}$  М. Датчики применены для определения эстриола и ципрофлоксацина.

Высокочувствительный и селективный электрохимический датчик на основе модифицированного додецилсульфатом натрия графенового пастообразного электрода был разработан для определения содержания катехола и резорцина [75]. В оптимизированных условиях пиковый ток для катехола показал хорошую линейную зависимость от концентрации в диапазоне от  $2,0 \cdot 10^{-6}$  до  $1,0 \cdot 10^{-5}$  М для катехола и от  $1,5 \cdot 10^{-5}$  до  $1,5 \cdot 10^{-4}$  М для резорцина, предел обнаружения составил 106 нМ.

Электрохимический сенсор на основе графена и катионного ПАВ цетилтриметиламмония бромида создан авторами [76] для определения аторвастатина. Предел обнаружения составляет  $2,46 \cdot 10^{-9}$  М.

Фенол и фенольные соединения являются основными загрязнителями водных источников, поскольку они используются для производства многих промышленных продуктов [77]. Графитовые электроды, модифицированные додецилтриметиламмоний бромидом, предложены для определения фенольных соединений в водопроводной воде и промышленных сточных водах, достигнув пределов обнаружения в 0.16, 0.12 и 0.24 мкг/мл.

Авторами [78] проведено определение триметоприма с использованием наноструктурированного электрода из углеродной пасты, модифицированной наночастицами оксида цинка и додецилсульфатом натрия. Определяемый диапазон концентраций триметоприма  $8,0 \cdot 10^{-7}$  -  $1,0 \cdot 10^{-5}$  М, предел обнаружения -  $2,58 \cdot 10^{-8}$  М. Электрод использован при обнаружении триметоприма в лекарственных формах и образцах мочи.

Угольные электроды с трафаретной печатью, модифицированные ДДС, применены для определения эритромицина. С помощью проточно-инжекционного анализа модифицированный электрод показал линейный диапазон концентрации эритромицина до 15 мг/л при пределе обнаружения 0,14 мг/л. Оптимизированный метод применен для электрохимического обнаружения эритромицина в предварительно обработанных пробах воды [79].

Два перспективных электрохимических датчика сконструированы с использованием электродов из углеродной пасты, модифицированных поверхностно-активными веществами октилфенолэтоксилатом и лаурилсульфатом натрия для определения антраона [80]. Пределы обнаружения при электрохимическом определении антраона для электродов составили  $18,8 \cdot 10^{-7}$  и  $6,27 \cdot 10^{-6}$  М. Электроды обладают высокой чувствительностью, стабильностью, хорошей проводимостью, воспроизводимостью, биосовместимостью, устойчивостью к загрязнению [80].

Определены вольтамперометрические характеристики морина на стеклоуглеродном электроде, модифицированном карбоксилированными одностенными углеродными нанотрубками и поверхностно-активными веществами: катионным цетилпиридийбромидом, неионным Triton X-100 и

анионным додецилсульфатом натрия различных концентраций. Окислительные потенциалы существенно не изменяются в присутствии всех типов поверхностно-активных веществ на поверхности электрода, что подтверждает незначительное влияние поверхностно-активного вещества на скорость переноса электронов. Линейный диапазон определения морины в условиях дифференциальной импульсной вольтамперометрии составляет 0,1-100 мкМ, предел обнаружения 28,9 нМ. Разработанный подход применим для определения морины в листьях шелковицы с использованием предварительной экстракции этанолом [81].

Описан подход [84] к определению содержания ванилина на основе модифицированного графитовой пастой электрода с ионным поверхностно-активным веществом. Отмечено, что характер отклика электрода контролируется адсорбцией. При оптимизированных условиях анодный пиковый ток для ванилина пропорционален концентрации в диапазонах от  $4 \cdot 10^{-6}$  до  $1,5 \cdot 10^{-5}$  М и от  $2 \cdot 10^{-5}$  до  $7 \cdot 10^{-5}$  М с пределом обнаружения 1,29 мкМ. Разработанный метод эффективно применен при определении ванилина в коммерческих образцах пищевых продуктов [84].

В работе [90] проведено сравнительное исследование электрохимических свойств угольно-пастовых, проволочных, графитовых, ПВХ-мембранных и планарных сенсоров, разработанных для определения ионных ПАВ в различных объектах (водных растворах, лекарственных средствах, детергентах). Изучено влияние природы и содержания пластификатора, материала подложки, растворителя, а также размера и содержания частиц углерода в графитовых чернилах на электрохимические свойства планарных сенсоров на их основе. Показана возможность определения цетилпиридиний хлорида в концентрационном интервале  $1 \cdot 10^{-6}$  -  $1 \cdot 10^{-2}$  М при рН 2-8 в некоторых лекарственных препаратах и различных водах (морской, сточной) и додецилтриметиламмония бромида в  $1,2 \cdot 10^{-2}$  -  $5,6 \cdot 10^{-7}$  М водных образцах с помощью электрода с трафаретной печатью.

Таким образом, поскольку ПАВ снижают межфазное натяжение несмешивающихся жидкостей, образуя мицеллы за счет гидрофобных и гидрофильных групп в их структуре, они широко используются в различных областях аналитической химии. В электрохимических методах они повышают селективность и чувствительность, являются модификаторами поверхности электродов.

#### **1.4. Транспортные свойства пластифицированных поливинилхлоридных мембран**

Мембранное разделение посредством полимерных мембран имеет разноплановые области применения [91-94]. Для определения количественных характеристик ионного транспорта в полимерных пластифицированных мембранах проведен анализ литературных данных, охватывающих теоретические и практические аспекты расчета транспортных характеристик [95-97].

Процессы переноса частиц, диффундирующих при мембранном транспорте, сочетают последовательные стадии:

- 1) перенос компонентов исходного потока к мембране,
- 2) внедрение этих компонентов в мембрану,
- 3) транспорт компонентов через мембрану с последующим отводом продуктов разделения.

Анализ транспорта ионов через мембраны основан на зависимости потока ионов от их активности. Математическое описание переноса ионов через заряженную мембрану обычно основано на уравнении Нернста-Планка-Пуассона [98-100], описывающим процесс транспорта в поле электрохимического потенциала, одним из параметров которого является коэффициент диффузии в порах селективного слоя мембраны [101].

Для описания электротранспорта в мембранных системах используют подходы неравновесной термодинамики, т.к. в реальных условиях электромембранных процессов разделения компонентов раствора мембрана находится под действием градиентов электрического, концентрационного,

термического полей, в условиях циркуляции растворов в межмембранном пространстве [102]. Предложено [103] описание электропереноса в мембранных системах на основании концентрационных зависимостей электродиффузионных коэффициентов противоионов и коионов, которые определяются из экспериментальных данных по концентрационным зависимостям электропроводности и диффузионного потока соли, отражающих степень неоднородности структуры мембран, поэтому чаще описываются свойства мембран как гетерогенных систем [92]. Изучено влияние поверхностно-активных анионо ДДС и катионов ТАА на транспортные явления в мембранных системах во внешнем электрическом поле [104].

Вольтамперометрия – один из главных методов, используемых для исследования мембранного транспорта [105]. Типичная форма этих кривых связана с концентрацией примембранных растворов при прохождении электрического тока. По классической теории поляризации, электрический ток, циркулирующий через мембранные системы, растет линейно с увеличением напряжения. Далее рост замедляется и достигается предельный ток [105]. На практике чаще можно наблюдать классическую форму вольтамперных кривых: участок омического поведения; участок малого изменения тока с напряжением (плато) и участок быстрого увеличения тока, причем последний объясняется расщеплением воды и электроконвекцией [106].

Сопротивление мембраны вносит весомый вклад в общее описание количественных свойств и процессов мембранного транспорта. Также закономерен факт увеличения сопротивления при уменьшении концентрации и при этом сопротивление не является постоянной величиной [107,108]. Оценено влияние рН на электрохимические мембранные характеристики [95]. Так, при рН 7 достигнуты более низкие значения электрического сопротивления мембран.

В.А. Шапошником изучалось влияние температуры на транспорт ионов через ионообменные мембраны, основанное на линейном законе Онзагера [109]. Исследованы взаимозависимости между сопротивлением мембраны, предельным током и числами переноса коионов и противоионов [110,111]. В ионитовых мембранах выполняются свойства полупроницаемой мембраны, через которую способны проникать частицы только определенного сорта; при этом с увеличением концентрации раствора избирательная проницаемость мембран уменьшается, характер зависимости мембранного потенциала от концентрации раствора изменяется [112,113].

Математическая интерпретация транспортных процессов в ионообменных мембранах часто проводят с использованием 1 закона Фика [113,114]. А.А. Рубашкиным и соавт. [115] проанализирована математическая модель ионного транспорта между мембранами эпителиальных клеток, которая может использоваться для оценки транспорта ионов во многих биоэлектрохимических системах.

Для анализа транспортных характеристик мембран на основе полимерных слоев и фаз требуются фундаментальные положения о структуре полимеров в составе мембранных композиций [116]. В работе [117] отмечается, что при увеличении временного диапазона синтеза для мембран PANI/МФ-4СК морфология фибриллярного типа изменяется на гранулярную, что является важным обстоятельством при изучении проводимости.

Обобщен механизм диффузии веществ через мембраны [97,101]. Процесс проникновения компонентов, заключающийся в перемещении вещества внутри мембран, количественно обусловлен коэффициентом диффузии, проницаемостью и потоком ионов. Транспортные процессы, протекающие в полимерных матрицах, характеризуют их физико-химические свойства, определяют направления практического применения [123]. Исследование транспортных процессов в пластифицированных мембранах дает информацию об ионах – основных переносчиках заряда, об обратимости ионообменных процессов на границе мембрана/раствор, о скоростях

протекания в мембранах элементарных процессов и о лимитирующей стадии переноса ионов. Это объясняет важность определения объемных свойств мембран [119,120].

Скорость внутренней диффузии лимитирована градиентом концентрации: при увеличении разности концентраций в источнике и приёмнике коэффициент диффузии уменьшается [118]. Также уменьшение коэффициента диффузии происходит при увеличении концентрации раствора КПАВ, быстрее протекает процесс закупоривания пор мембран, вызванный сорбционными процессами на границе раздела мембрана-раствор, что приводит к снижению проницаемости мембраны [119].

При описании процессов диффузии в мембранных и ионообменных материалах на полимерной основе предпочтительными являются следующие механизмы ионного переноса: вакансионный, эстафетный и сольватационный [120]. Для оценки количественных характеристик транспортных процессов в ячейке авторы [121] применили упрощенное уравнение потока. Установлено, что количественные параметры транспорта ионов при постоянном токе на порядок выше, чем при самодиффузии. Показана обратимость ионообменных процессов между мембраной и внешним раствором [118]. По величинам стационарных сопротивлений рассчитаны кажущиеся константы диссоциации ( $K_{\text{дис}}$ ) ассоциатов *бета*-лактам-тетрадециламмоний в мембранной фазе методом Краусса-Брея [122].

### **1.5. Мультисенсорные системы в анализе лекарственных препаратов, пищевых продуктов, экологическом мониторинге**

Мультисенсорные системы являются важным инструментом в анализе лекарственных препаратов и продуктов питания [149,150]. Они позволяют одновременно измерять различные параметры, такие как потенциал, ток и др., что обеспечивает более полную информацию о составе и свойствах препарата [147].

Одним из примеров мультисенсорных систем является использование экспрессного способа анализа лекарственных препаратов на основе

левомицетина методом мультисенсорной цифровой цветометрии [124]. Для определения левомицетина и повышения достоверности результатов применен метод главных компонент. Разработанный подход подтвержден при анализе лекарственных форм левомицетина – таблеток и глазных капель. Правильность полученных результатов подтверждена способом «введено-найденно». Показано, что полученные результаты не имеют статистически значимых отклонений от величин, заявленных производителем. В качестве сенсоров использованы  $C_1$  (10%-й раствор NaOH),  $C_2$  (0,1 М раствор нитрата серебра) и  $C_3$  (пищевой краситель E129 – 1 мМ спиртовой раствор кислотного основного индикатора «красный очаровательный»). Проанализирован набор из 9 значений интенсивности цвета с помощью каналов R, G и B – по три на каждый из 3 сенсоров. Аналитическим признаком служило изменение цвета ячейки, обусловленное прохождением химической реакции между аналитом и сенсором. Изменение цвета ячейки численно характеризуется разностью интенсивности цвета отдельных каналов изображения ячеек в присутствии/отсутствии левомицетина [124].

В исследовании [125] метод мультисенсорной цветометрии реализован с использованием набора из 8 сенсоров ( $C_1$ – $C_8$ ): водный раствор этанола (96%) –  $C_1$ ; 1 мМ спиртовой раствор антрахинонового зеленого –  $C_2$ ; 0,2% водный раствор 3-метилбензотиазолинон-гидразона –  $C_3$ ; 0,2% водный раствор метилоранжа –  $C_4$ ; 1 мМ спиртовой раствор сульфородамина В –  $C_5$ ; 1 мМ спиртовой раствор 1-гидроксипирена –  $C_6$ ; 1 мМ спиртовой раствор красного очаровательного –  $C_7$ ; 1 мМ водный раствор железа (III) хлорида –  $C_8$ . В качестве сенсорной основы использованы 96-луночные планшеты из полипропилена, объем ячейки – 350 мкл. Полученные цифровые изображения ячеек обработаны в программе ImageJ (National Institute of Health, USA) с использованием цветовой модели RGB 24 бит (8 бит на канал) [125].

Представлены мультисенсорные электроаналитические системы, основанные на использовании одноразовых планарных сенсоров для анализа фармпрепаратов. Использование новых сенсорных систем для

количественного анализа многокомпонентных водных растворов аминокислот, витаминов и медицинских веществ, таких как моногидрохлорид лизина, хлорид тиамин и гидрохлорид новокаина, содержащих соли щелочных и щелочно-земельных металлов, смешанные растворы никотиновой кислоты и гидрохлорида пиридоксина, основано на протолитических и ионообменных реакциях на границе раздела ионообменников и тест-растворов. Потенциометрические сенсорные матрицы состоят из датчиков частичных разрядов и ИСЭ. Для анализа суммарного отклика сенсорных массивов использовались методы многомерной калибровки. Погрешности измерения в водных растворах не превышали 10% [126].

Исследованы электроаналитические свойства немодифицированных и модифицированных полианилином, наночастицами CuO твердоконтактных потенциометрических сенсоров на основе ассоциатов тетрадециламмония с комплексными соединениями серебра (I)- цефуроксим, цефотаксим, цефазолин  $[Ag(BLA)_2]TDA$  в растворах соответствующих антибиотиков. Показано, что сенсоры на основе  $[Ag(BLA)_2]TDA$  не обладают специфичностью по отношению к основному иону, проявляют чувствительность и к другим цефалоспорином. Коэффициенты потенциометрической селективности и параметры перекрестной чувствительности сенсоров на основе различных электродноактивных компонентов показывают возможность их применения для создания мультисенсорных систем типа «электронный язык». Созданы массивы слабоселективных потенциометрических сенсоров для отдельного определения цефазолина и цефотаксима в двухкомпонентных модельных смесях в интервалах концентраций  $2,5 \cdot 10^{-4}$  -  $1 \cdot 10^{-2}$  М. Для обработки аналитических сигналов использован метод искусственных нейронных сетей (ИНС), относительная погрешность определения не превышает 13 % [127].

В настоящее время огромное значение имеют экспрессные аналитические системы для определения качества пищевых продуктов и других сложных объектов. Мультисенсорная система «электронный нос»,

которая в последнее время получило широкое распространение во многих областях, таких как пищевые технологии, медицина, мониторинг окружающей среды. Оценены количественные и качественные характеристики (площадь и «визуальный» отпечаток запаха) летучих органических соединений мяса свинины на 1 и 5 сутки, упакованного в вакуум, в течение 22 суток для установления сроков годности [128].

Авторами [129] рассмотрены перфторированные сульфокатионообменные мембраны МФ-4СК, модифицированные углеродными нанотрубками (УНТ) с карбоксильными и сульфогруппами потенциометрических перекрестно чувствительных сенсоров для определения никотиновой кислоты в растворах фармацевтических препаратов. Установлено влияние концентрации УНТ и протонодонорных свойств поверхности на транспортные свойства мембран и характеристики сенсоров. Влияние мешающих ионов гидроксония на отклик сенсоров в растворах никотиновой кислоты снижается при использовании образцов мембран, содержащих 0.5 и 1.0 мас. % УНТ-SO<sup>-3</sup>.

Разработана потенциометрическая мультисенсорная система с ПД-сенсорами для определения анионов и цвиттер-ионов сульфаниламида совместно с катионами калия в водных растворах в широком диапазоне pH. ПД-сенсоры выполнены на основе перфтормембран МФ-4СК, содержащих наночастицы оксида кремния с поверхностью, модифицированной группами 3-аминопропила и 3-(2-имидазолин-1-ил)пропила. Чувствительность ПД-сенсоров к цвиттер-ионам и анионам сульфаниламида в концентрационном диапазоне  $1 \cdot 10^{-4}$  -  $1 \cdot 10^{-2}$  М. Выбрана мембрана с 3 мас.% SiO<sub>2</sub>, обладающая более высокой чувствительностью к ионам сульфаниламида [131].

Рассмотрена возможность определения действующих веществ антибиотиков тетрациклинового ряда (тетрациклин, доксициклин, окситетрациклин, демеклоциклин, метациклин, хлортетрациклин) с использованием цифровой цветометрии и твердофазной флуоресценции. Изучена собственная флуоресценция тетрациклинов и сенсбилизированная тетрациклинами флуоресценция европия на целлюлозной бумаге и тонком

слое силикагеля. Предложено тест-устройство, состоящее из четырех индикаторных зон. Показана возможность использования хемотрического анализа, позволяющего сократить время-затраты и лучше визуализировать большой объем данных. Обработка массива данных проведена методами главных компонент, иерархического кластерного анализа и методом k-means с использованием программного обеспечения XLSTAT. Установлено, что использование хемоподходов для обработки аналитического сигнала способствует увеличению достоверности идентификации аналитов. Данный подход отличает экспрессность, простота аппаратного оформления, доступность используемых материалов и средств обработки данных. ДОС составил 8–500 мкг/мл, относительное стандартное отклонение результатов анализа не превышает 0,09 [130].

Исследованы гибридные материалы на основе перфторированных сульфокатионообменных мембран МФ-4СК в качестве материалов потенциометрических сенсоров для определения никотиновой кислоты в водных растворах и фармацевтических препаратах. Гибридные мембраны содержали оксиды циркония и оксида кремния, модифицированные 3-аминопропилом. Выявлено влияние модификации мембран допантами с протондонорными и протоноакцепторными свойствами на перекрестную чувствительность сенсоров на их основе. ПрО ионов никотиновой кислоты в водных растворах составили  $10^{-8}$  –  $10^{-7}$  М. Массив перекрестно чувствительных сенсоров использован для определения действующего и вспомогательного веществ в фармацевтических препаратах с никотиновой кислотой; погрешность определения никотиновой кислоты составила 2% [132].

Исследовано влияние состава непастеризованного пива на отклики ПД-сенсора, ИСЭ и редокс-метрического электрода. Разработаны мультисенсорные системы с перекрестно-чувствительными ПД-сенсорами для оценки качества пива в условиях розлива и хранения. Для обработки и интерпретации многомерных данных использован метод лепестковых диаграмм и МГК. Разработаны аппаратно-программные комплексы, включающие компьютерные программы для

распознавания образов непастеризованного пива и многоканальный высокоомный потенциометр [134].

Для многомерного анализа откликов массива сенсоров авторами [135] использован модуль МГК программы Microsoft Excel и Unscrambler X 10.0.1 (CamoSoftware AS, Осло, Норвегия). МГК позволяет перевести данные в систему координат, начало которой лежит в центре области, уменьшить их размерность за счет использования отражающих структуру данных компонентов. Результатом анализа являются графики счетов и нагрузок. График счетов описывает взаимное расположение образцов в пространстве новых координат (главных компонент), которые проводятся в направлении максимальной дисперсии исходных данных для выявления сходства/различия образцов. График нагрузок показывает положение исходных переменных в координатах главных компонент и по их взаимному расположению позволяет судить о корреляции между ними.

С использованием интервального подхода в работе [136] проведен анализ однофакторных мультисенсорных систем в предположении, что ошибки градуировочного эксперимента ограничены по величине. Проведен выбор наилучшего датчика; оптимизирована процедура построения градуировочной характеристики, интегрирующей показания нескольких отобранных датчиков при отсутствии наилучшего. Предложены различные оценки, позволяющие интегрировать информацию от разных датчиков: среднее арифметическое интервалов позволяет определить точечное значение среднего, его ошибку, применяется для любых интервалов, в том числе и непересекающихся; среднее взвешенное интервалов, позволяющее использовать априорную информацию о достоверности показаний датчиков; пересечение интервалов, стремящееся к истинному значению измеряемой величины при увеличении числа опытов; пересечение интервалов с заданным уровнем, которое применимо, если область пересечения интервалов ошибки измерения очень узкая и может быть полезной также на стадии предварительного анализа достоверности предсказанных значений [136].

Разработан электрохимический датчик для определения токсичных веществ при их малой концентрации в воздухе методом мультисенсорной инверсионной вольтамперометрии. Использована электрохимическая тест-система - раствор, содержащий набор катионов металлов, образующих комплексные соединения с анализируемыми веществами, поэтому отсутствует необходимость применения нескольких селективных электродов. Разработано программное обеспечение, включающее в себя обработку многомерных сигналов датчиков с использованием комплекса модулей из пакета программ «Статистика 6» и других специализированных программ, которое обладает удобным интерфейсом для оценки интегральной токсичности в автоматизированном режиме [137].

При оценке качественных органолептических показателей все большее распространение получают измерительные системы с искусственным интеллектом типа «электронный нос» и «электронный язык», которые интегрированы в анализ продуктов – классификация и идентификация ароматов по основному компоненту, оценка интенсивности запаха, определение примесей.

Портативный «электронный нос – диагност» применен для анализа состава смеси летучих соединений, выделяемых кожей предплечий у детей с ожирением и сопутствующими метаболическими нарушениями [138]. В условиях стационара оценены различия и особенности профилей летучих органических соединений кожи на предплечьях у детей с ожирением и зависимость профиля от приема пищи, лекарственных средств и особенностей организма. Проанализировано более 300 профилей пациентов в течение двух лет, в том числе в динамике при повторных плановых госпитализациях при помощи массива восьми пьезосенсоров «электронного носа – диагноста». С помощью методов хемометрики оптимизирована методика проведения анализа, обозначены условия исследования и точки контроля [138].

Авторами [139] проанализированы шесть образцов автомобильных бензинов с помощью «электронного носа». Обработка данных проведена с

помощью МГК в виду визуализации и сжатия больших массивов данных в программе Matlab 6.5. Найдена возможность безошибочного отличия при распознавании добавок в бензинах следующих систем: ацетон - этанол и бензол - толуол. Метод главных компонент – это декомпозиция исходной 2D-матрицы X (представление её в виде произведения двух 2D-матриц T и P) [139].

Суммируя вышесказанное, хемометрические подходы – это статистические и математические методы, применяемые для сбора и извлечения информации из big data [140], которые широко применяются во многих инструментальных методах (потенциометрический, спектрофотометрический и др.) при идентификации и количественном определении аналитов в сложных смесях, в том числе действующих и вспомогательных веществ в лекарственных препаратах [141], позволяют проводить анализ и отображение сложной химической информации, полученной в результате эксперимента, реализовать многомерную калибровку, распознавание образов.

За последние десятилетия произошел скачок в развитии аппаратного и программного обеспечения аналитических сенсорных приборов. Разработано программное обеспечение, позволяющее быстро выполнять сложные математические вычисления результатов экспериментов [133,142,143,147,152].

Правильность и качество модели характеризует величина среднеквадратичной ошибки проверочного набора [144,151].

\* \* \*

Анализ данных литературы показал, что для определения антибиотиков актуальна разработка способов их определения в объектах различной природы. В последнее время становится актуальным экспресс-анализ и скрининг содержания антибактериальных препаратов. Заметен тренд к одновременному и раздельному определению лекарственных препаратов и их смесей [161]. Это обусловлено широким выпуском фармпрепаратов с несколькими активными

компонентами.

Отмечено, что спектрофотометрия и потенциометрия являются одними из наиболее доступных методов определения лекарств [160]. Для повышения чувствительности, селективности и правильности физико-химических методов определения разрабатываются различные типы модифицирующих агентов, таких как проводящие полимеры, ПАВ, наноматериалы и т.д. [170, 171].

В виду развития методов обработки big data, возросла применимость математических алгоритмов и программных комплексов, способных их реализовать при определении компонентов лекарственных препаратов. Подчеркнута необходимость внедрения данных алгоритмов для моделирования, прогнозирования широкого круга физико-химических параметров анализируемых систем [172].

## Глава 2. Экспериментальная часть

### 2.1. Применяемые в работе аналиты, реактивы, посуда и оборудование

#### 2.1.1. Аналиты, реактивы

Исследуемые в работе *бета*-лактамы антибиотики цефалоспоринового и пенициллинового рядов представлены в табл. 2.1. Их выбор обусловлен структурным сходством (*бета*-лактамное кольцо) и различиями в химическом строении.

Антибиотики, используемые в работе:

1) Цефуросим - кислотный антибиотик цефалоспоринового ряда II поколения, в виде порошка во флаконах для внутримышечного и внутривенного введения. Коммерческое название препарата «Цефуросим», фирма-производитель: ОАО «Красфарма», Россия, г. Красноярск.

Содержание натриевой соли цефуросима (в пересчете на цефуросим) – 750 мг.

2) Цефазолин – кислотный антибиотик цефалоспоринового ряда I поколения, в виде порошка во флаконах для внутримышечного и внутривенного введения. Коммерческое название препарата «Цефазолин», фирма-производитель: ОАО «Красфарма», Россия, г. Красноярск.

Содержание натриевой соли цефазолина – 1,0 г.

3) Цефалексин - амфотерный антибиотик цефалоспоринового ряда I поколения, желтовато-белый порошок, в капсулированной форме. Коммерческое название препарата «Цефалексин», фирма-производитель: Хемофарм А.Д., Сербия, г. Вршац. Капсула содержит активное вещество цефалексин – 500 мг. Вспомогательные вещества: магния стеарат, целлюлоза микрокристаллическая РН 102.

4) Цефотаксим – амфотерный антибиотик цефалоспоринового ряда III поколения, в виде порошка во флаконах для внутримышечного и внутривенного введения. Коммерческое название препарата «Цефотаксим», фирмы-производители: ОАО «Красфарма», Россия, г. Красноярск; АО «Биохимик», Россия, г. Саранск. Содержание натриевой соли цефотаксима – 1,048 г, в пересчете на цефотаксим – 1,0 г.

5) Цефтриаксон - амфотерный антибиотик цефалоспоринового ряда III поколения, в виде порошка во флаконах для внутримышечного и внутривенного введения. Содержание натриевой соли цефазолина – 1,0 г.

Коммерческое название препарата «Цефтриаксон», фирма-производитель: «Красфарма», Россия, г. Красноярск.

Содержание натриевой соли цефтриаксона – 1,0 г.

б) Цефиксим - амфотерный антибиотик цефалоспоринового ряда III поколения, твердое вещество белого цвета, в таблетированной форме.

Коммерческое название препарата «Цефиксим-ЭКСПРЕСС», фирма-производитель: ЗАО «Лекко», Россия, Владимирская обл., Петушинский р-н, пос. Вольгинский.

1 таблетка содержит действующее вещество: цефиксима тригидрат – 447,7 мг (в пересчете на цефиксим 400,0 мг); вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая 102, гипролоза низкозамещенная (гидроксипропилцеллюлоза низкозамещенная), кремния диоксид коллоидный (аэросил), повидон К30, магния стеарат, сахарин, ароматизатор клубничный\*, краситель солнечный закат желтый (E110).

\* Состав ароматизатора: натуральные вкусоароматические вещества, мальтодекстрин, гуммиарабик (E414), триацетин (E1518), 1,2-пропиленгликоль (E1520), уксусная кислота (E260) или натуральные ароматические вещества, пропиленгликоль (E1520), этанол.

7) Цефепим – амфотерный антибиотик цефалоспоринового ряда IV поколения, в виде порошка во флаконах для внутримышечного и внутривенного введения.

Коммерческое название препарата «Цефепим», фирма-производитель: «Фортун Оверсиз Компани Пвт. Лтд.», Индия, Нью-Дели, содержание гидрохлорида цефепима – 1,0 г; ПАО «Красфарма», Россия, г. Красноярск, 1 флакон содержит действующее вещество: цефепима гидрохлорида моногидрат – 1,189 г (в пересчете на цефепим 1,0 г), вспомогательное вещество: аргинин – 0,73 г.

8) Цефтазидим – амфотерный антибиотик цефалоспоринового ряда III поколения, порошок в стеклянных флаконах для внутривенных и внутримышечных инъекций, Коммерческое название препарата «Цефинвик», фирма-производитель: ПАО «Красфарма», Россия, г. Красноярск, 1 флакон содержит действующее вещество: – 1,16 г (в пересчете на цефтазидим 1,0 г), вспомогательное вещество: карбонат натрия – 0,118 г.

9) Амоксициллин – амфотерный полусинтетический антибиотик пенициллинового ряда, относится к аминопеницилинам, твердое вещество белого цвета, в таблетированной и капсулированной форме. Коммерческое название препарата «Амоксициллин», фирма-производитель: АО «Биохимик», Россия, г. Саранск.

1 таблетка содержит действующее вещество: тригидрат амоксициллина (в пересчете на амоксициллин) – 500 мг. Вспомогательные вещества: магния стеарат, тальк, крахмал картофельный.

В качестве объектов анализа выступили препараты с истекшим сроком годности: цефалексин, амоксициллин (в капсулированной форме), «Супракс» (гранулы для приготовления суспензий), «Амоксиклав» (порошок для приготовления суспензии).

Супракс – коммерческое название препарата: «Супракс», фирма-производитель: «Хикма Фармасьютикалс», Иордания, г. Амман. В каждой 5 мл суспензии содержится 100 мг действующего вещества (цефиксима).

Амоксиклав – коммерческое название препарата: «Амоксиклав», фирма-производитель: «Лек д.д.», Словения, г. Любляна. Препарат, полученный при сочетании двух компонентов: антибиотика (амоксициллина) и ингибитора  $\beta$ -лактамаз (клавулановой кислоты), относится к защищенным пеницилинам. В 5 мл суспензии содержится 125 мг амоксициллина и 31,25 мг клавулановой кислоты.

Исследованы препараты цефуроксима, цефотаксима, цефазолина, цефепима, цефтриаксона во флаконах.

**Таблица 2.1** Исследуемые БЛА и их химическая природа

Химическое строение	Антибиотик	Сокращение	Формула	М, г/моль	Навеска, г (1·10 <sup>-2</sup> М /25мл)
Кислотный	Цефуроксим (II поколение)	Cefur		424	0.1061
Кислотный	Цефазолин (I поколение)	Cef		454	0.1135
Амфотерный с карбоксильной и аминогруппами	Цефалексин (I поколение)	Cefl		347	0.0868
Амфотерный с карбоксильной и аминотиазольной группами	Цефотаксим (III поколение)	Ctox		455	0.1138
Амфотерный с карбоксильными и аминотиазольными группами	Цефтриаксон (III поколение)	Ceft		555	0.1388
Амфотерный с карбоксильной и аминотиазольной группами	Цефиксим (III поколение)	Cefix		453	0.1133
Амфотерный с карбоксильной и аминотиазольной группами	Цефтазидим (III поколение)	Ceftaz		636	0.1592
Амфотерный с карбоксильной и аминотиазольной группами	Цефепим (IV поколение)	Cefp		481	0.1203
Амфотерный с карбоксильной и аминогруппами	Амоксициллин (III поколение)	Amox		365	0.0913

Также анализируемым объектом выступило молоко питьевое [155, 174, 175] ультрапастеризованное с массовой долей жира 3,2% «Белая Долина», объем 200 мл, ГОСТ-31450-2013. Состав: молоко цельное, молоко обезжиренное. Изготовитель: ООО «Молочный комбинат Энгельский», Россия, Саратовская область, г. Энгельс.

*Органические и неорганические вещества:*

1. Хлорид калия по ГОСТ 4234-77, «х.ч.», насыщенный раствор;
2. Вода, дистиллированная ГОСТ 6709-77;
3. Тетрагидрофуран ТУ 6-02-621-81 «ч.д.а.»;
4. Циклогексанон, «ч», перегнаный;
5. Дибутилфталат по ГОСТ 8728-88;
6. Поливинилхлорид (ПВХ) С-7059-М «ч.д.а.» по ГОСТ 14332-78;
7. Ацетон, «ч» по ГОСТ 2603-79;
8. Хлороформ, «ч»;
9. Полианилин в форме эмеральдина (Турция);
10. Наноструктурированный полианилин в форме эмеральдина (кафедра общей и неорганической химии Института химии СГУ);
11. Наночастицы: оксида цинка, оксида меди ( $d = 50$  нм), магнетита ( $d = 8$  нм)
12. Цетилпиридиния хлорид
13. Гидроксид натрия, 0,1н раствор;
14. Соляная кислота, 0,1н раствор;
15. Янтарная кислота, чда, “ReanalBudapest”;
16. Этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА), ООО “СПЕКТР-ХИМ”, ГОСТ-10652-73;
17. Ацетонитрил, “Криохром”, г. Санкт-Петербург;
18. Сульфат аммония, чда, “РЕАХИМ”, ГОСТ-3769-78.

## 2.1.2. Химическая посуда и оборудование

### *Посуда*

1. Колбы мерные 2-го класса точности, номинальной вместимостью 25, 50, 100, 200, 250, 500, 1000 мл, ГОСТ 1770-74.
2. Пипетки 1, 2-го класса точности, номинальной вместимостью 1, 2, 5, 10 мл, ГОСТ 29227-91.
3. Пипетки Пастера (пластиковые, вместимостью 3, 5 мл).
3. Пипетки автоматизированные (дозаторы) градуированные, номинальной вместимостью 200, 1000 мкл, 5 мл, 10 мл.
4. Бюретки по ГОСТ 29251-91 вместимостью 25 мл, с ценой деления 0.1 мл.
5. Пробирки стеклянные, ГОСТ 1770-74.
6. Стаканы стеклянные мерные 2-го класса точности, номинальной вместимостью 50, 100, 200 мл, ГОСТ 1770-74.
7. Стаканы пластмассовые лабораторные.
8. Воронки стеклянные лабораторные, тип В стекло ХС, ГОСТ 25336-82
9. Пробирки пластиковые центрифужные вместимостью 15 мл.
10. Бюксы стеклянные
11. Стеклянная палочка.
12. Резиновая груша.

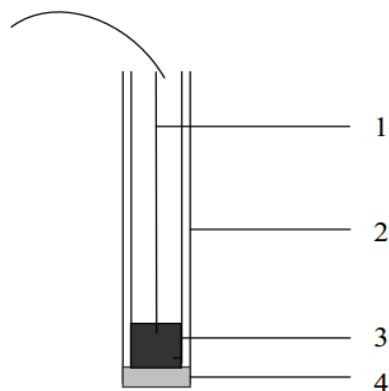
### *Оборудование*

1. Весы аналитические AND Company Limited HR-250 A 252g / 0,1 mg Япония;
2. Механические микродозаторы переменного объема на 20–200, 200–1000 мкл, Япония.
2. Ионмер И-160МП, погрешность измерения ЭДС  $\pm 1$  мВ;
3. Магнитная мешалка типа ММЗ-М;
4. Микроамперметр типа М244;
5. Мультиметр DT9202A;
6. Хлорид серебряный электрод ЭВМ-1МЗ;

7. Штангенциркуль
8. Центрифуги: Eppendorf Centrifuge 5430 R (Германия);  
ELMI CM-6M, скорость вращения 100 – 3500 об/мин (Латвия);
9. Солевые мостики, заполненные насыщенным раствором хлорида калия (поливинилхлоридная трубка  $l = 30$  см,  $d = 3$  мм по ГОСТ 19034-72);
10. Двухлучевой сканирующий спектрофотометр Shimadzu UV-1800 (Япония);
11. Кюветы кварцевые,  $l=1$  см.
12. ИК-спектрометр FT-801.
13. Ультразвуковая ванна «Digital Ultrasonic Cleaner».

## 2.2. Устройство твердоконтактных (трубчатых и планарных) потенциометрических сенсоров

**Устройство и конструкция трубчатого сенсора.** В работе исследованы трубчатые твердоконтактные электроды, электронным проводником является графит. Электрод представляет собой ПВХ-трубку, внутрь которой помещен стержень из графита с прикрепленным к нему токоотводом. Стержень приклеивается внутри корпуса посредством эпоксидной смолы, которая в свою очередь выполняет изоляционные функции. Ионселективная мембрана приклеивается к отшлифованному графитовому стержню с помощью клея. На рис. 2.1 изображена конструкция трубчатого потенциометрического сенсора.



**Рис. 2.1** Конструкция трубчатого потенциометрического сенсора: токоотвод (1); корпус (2); электронный проводник – графит (3); ионселективная мембрана (4)

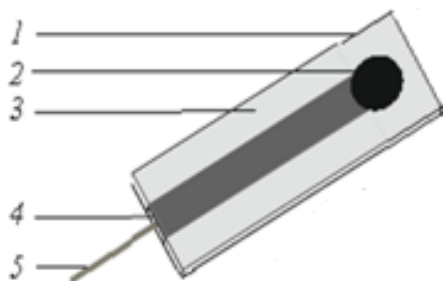
Мембраны сенсоров содержали в качестве инертной матрицы поливинилхлорид, растворитель-пластификатор – дибутилфталат (ДБФ) и электродноактивное соединение (ЭАС). В модифицированных мембранах соотношение модификатора и ЭАС составляет 1:1.

Перед работой электроды необходимо кондиционировать в  $1 \cdot 10^{-3}$  М растворах соответствующих антибиотиков в течение суток.

Для изготовления мембран использовали ионные ассоциаты тетрадециламмония с комплексными соединениями серебро (I)-цефуроксим  $[\text{Ag}(\text{I})\text{-Cefur}]_2^-\text{TДА}$  и диметилдистеариламмония с комплексными соединениями серебро (I)-амоксициллин  $[\text{Ag}(\text{I})\text{-Амох}]_2^-\text{ДМДСА}$ .

Для изготовления твердоконтактных трубчатых сенсоров использовались немодифицированные и модифицированные мембраны на основе соединений:  $[\text{Ag}(\text{Cefur})_2]\text{TДА}$ ;  $[\text{Ag}(\text{Cefur})_2]\text{TДА}$  + наночастицы ZnO;  $[\text{Ag}(\text{Cefur})_2]\text{TДА}$  + PANI;  $[\text{Ag}(\text{Амох})_2]\text{ДМДСА}$ ;  $[\text{Ag}(\text{Амох})_2]\text{ДМДСА}$  + наноструктурированный PANI.

**Устройство и конструкция планарного сенсора.** К настоящему времени разработано огромное количество разнообразных химических сенсоров [15,28,30,31,34,36,43,46,87,145,180]. Изготовленные планарные сенсоры обладают такими преимуществами, как миниатюризация, простота изготовления, возможностью проводить определение веществ в микрообъемах проб. Электроды представляют собой подложку с графитовыми чернилами, содержащими электродноактивное вещество, и токоотвод (рис.2.2).



**Рис. 2.2** Конструкция планарного потенциометрического сенсора (ППС):  
1 - подложка на основе акрилового пластика (1 x 2 см); 2 - рабочая область;  
3 - изоляционный слой; 4 - графитовые чернила; 5 - токоотвод.

Углеродные чернила готовили, помещая в стеклянный бюкс 0,5 г пластификатора - дибутилфталата, 0,3125 г порошка углерода, 0,0208 г электродноактивного вещества. Бюкс помещали на магнитную мешалку и при небольшом нагревании добавляли 2 мл растворителя (смесь ацетона и циклогексанона в соотношении 1:1) и постепенно 0,1667 г ПВХ. Смесь перемешивали до состояния полной гомогенизации. Оптимальное соотношение компонентов углеродных чернил: 30-32% порошка углерода, 16-18% ПВХ, 48-50% пластификатора, 2-5% ЭАС.

Модификаторы (полимер PANI, наночастицы CuO, NiZnFeO, ZnO, Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, ПАВ – цетилпиридиния хлорид) вносили в углеродные чернила вместе с электродноактивными веществами, учитывая соотношение модификатора к ЭАС 1:1.

Полученные таким образом углеродные чернила наносили кисточкой на подложку на основе акрилового пластика. Общая площадь чернил составила 1 см<sup>2</sup>; рабочая площадь поверхности составила 0,04 см<sup>2</sup>.

### 2.2.1. Синтез электродноактивных соединений

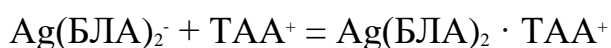
В данной работе в качестве электродноактивных соединений для сенсоров, селективных к *бета*-лактамам антибиотикам, использованы комплексные соединения серебра (I) с цефотаксимом, цефуроксимом, амоксициллином и катионами ТДА и ДМДСА. Известно, что БЛА образуют устойчивые комплексные соединения с катионами металлов [154]. Металлокомплексы влияют на антимикробную активность, токсичность, устойчивость к гидролизу.

Координация лигандов происходит через карбоксильную и *бета*-лактамную группы: координируется атом кислорода, так же возможно участие в координации гетероциклов боковых цепей, это увеличивает устойчивость комплексов [154]. Серебро – это кислота Льюиса, проявляет свойства акцептора и образует донорно-акцепторную связь с тиогруппой цефалоспориновых антибиотиков, образуя при этом отрицательно заряженные соединения.

Синтез ЭАС осуществлялся в два этапа:

1. 5 мл водного раствора антибиотика концентрации  $2 \cdot 10^{-2}$  М помещали в химический стакан, добавляли 5 мл раствора нитрата серебра концентрации  $1 \cdot 10^{-2}$  М и несколько капель раствора NaOH для создания щелочной среды с  $\text{pH} \approx 8$ . Смесь тщательно перемешивалась.
2. В делительную воронку помещали 5 мл водного раствора комплексного соединения серебро (I) – БЛА и 5 мл раствора ТДА (ДМДСА) концентрации  $1 \cdot 10^{-2}$  М в хлороформе. Полученную смесь интенсивно встряхивали в течение двух часов. После этого хлороформный слой отделяли от водной фазы в предварительно взвешенный бюкс и оставляли под тягой до полного испарения хлороформа.

Синтез электродноактивных соединений осуществляли по реакции:

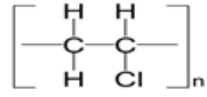
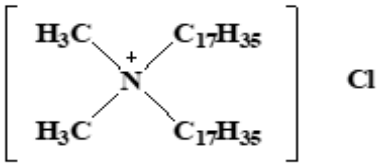
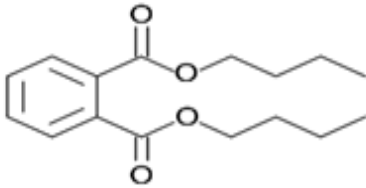
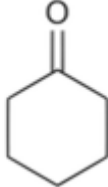


### **2.2.2. Получение немодифицированных и модифицированных пластифицированных поливинилхлоридных мембран**

Для приготовления пластифицированных мембран в бюкс помещали навески электродноактивного компонента, растворителя-пластификатора ДБФ. Затем при перемешивании на магнитной мешалке добавляли 3 мл растворителя (циклогексанон) и постепенно навеску поливинилхлорида (соотношение ПВХ:ДБФ по массе равно 1:3). Перемешивание продолжали до тех пор, пока не образуется гомогенная смесь. Полученную мембранную композицию выливали в чашку Петри и оставляли под тягой до полного испарения растворителя. Высушивание проводили на строго горизонтальной поверхности для получения мембраны одинаковой толщины. Приготовленная мембрана имеет вид эластичной и прозрачной пленки толщиной около 0,5 мм и хранится над парами ДБФ.

В табл. 2.2 представлены формулы веществ, использованных для синтеза ЭАС, получения мембран, а также вносимые в углеродсодержащие чернила планарных сенсоров.

**Таблица 2.2** Вещества, применяемые для получения пластифицированных ПВХ-мембран

Название	Сокращение	Формула
Электродноактивное соединение	ЭАС	[Ag(Amox) <sub>2</sub> ]ДМДСА [Ag(Cefur) <sub>2</sub> ]ТДА [Ag(Ctox) <sub>2</sub> ]ТДА
Поливинилхлорид (полихлорвинил)	ПВХ	
Диметилдистеариламмония хлорид	ДМДСА	
Дибутилфталат	ДФБ	
Циклогексанон	ЦГ	

Для стабилизации электродных потенциалов трубчатых и планарных потенциометрических сенсоров, чувствительных к исследуемым антибиотикам, применены электропроводящий полимер с электронной проводимостью PANI и наноструктурированный полианилин, наночастицы CuO, NiZnFeO, ZnO, Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, ПАВ – цетилпиридиния хлорид.

Для изготовления модифицированных мембран помещали навески электродноактивного соединения, модификатора, растворителя-пластификатора дибутилфталата в бюкс, в который при непрерывном перемешивании на магнитной мешалке добавляли 2 мл циклогексанона и малыми порциями навеску ПВХ (соотношение ПВХ:ДФБ по массе равно 1:3). Полученную смесь тщательно перемешивали до полной гомогенизации, выливали в чашку Петри и оставляли на воздухе до полного

удаления циклогексанона. В итоге получали эластичные мембраны толщиной около 0,5 мм. Массу навески модификатора брали в соотношении 1:1 к ЭАВ.

По истечении нескольких дней, вырезали диски  $d \approx 1$  см, наклеивали ее на поверхность трубчатых твердоконтактных сенсоров, а также использовали при исследовании транспортных свойств мембран: наклеивали немодифицированные и модифицированные мембраны на ячейку собственной конструкции, состоящую из двух отделений, вместимость каждого из которых составляет 1-2 мл. После высыхания клея, ячейка готова к проведению эксперимента.

### **2.3. Методики приготовления растворов**

Раствор нитрата серебра ( $\text{AgNO}_3$ )  $1 \cdot 10^{-2}$  М готовили растворением навески равной точно 0,0085 г в 10 мл дистиллированной воды.

Раствор бромиды тетрадециламмония (ТДА) с концентрацией  $1 \cdot 10^{-2}$  М готовили путем растворения точной навески вещества  $m = 0,0329$  г в 5 мл хлороформа.

Раствор хлорида диметилдистеариламмония (ДМДСА) с концентрацией  $1 \cdot 10^{-2}$  М готовили по точной навеске препарата массой 0,0558 г и количественно переносили в делительную воронку, растворяли в 10 мл хлороформа.

#### **2.3.1. Приготовление водных растворов антибиотиков**

*Для потенциометрического метода:*

Исходные растворы антибиотиков концентрации  $1 \cdot 10^{-2}$  М готовили растворением навески в дистиллированной воде в объеме 10 или 25 мл. Рабочие растворы всех исследуемых в работе антибиотиков с концентрациями  $1 \cdot 10^{-3}$ ;  $1 \cdot 10^{-4}$ ;  $1 \cdot 10^{-5}$ ;  $1 \cdot 10^{-6}$  М готовили последовательным разбавлением.

В исходных водных растворах  $1 \cdot 10^{-2}$  М цефалексина, цефиксима амоксициллина, амоксиклава отделяли вспомогательные вещества путем фильтрования с помощью обеззоленных фильтров «Синяя лента».

*Для спектрофотометрического метода:*

Растворы *бета*-лактамных антибиотиков готовили растворением навесок в центрифужных пробирках на 15 мл, с рабочим объемом 10 мл. Методом последовательного разбавления готовили раствор концентрации  $C=0,0001$  М, из которого отбирали необходимый объем аликвот для приготовления градуировочных растворов (5; 10; 15; 20; 25; 30; 35; 40; 45; 50 мг/л), аликвоты антибиотиков и дистиллированной воды приведены в табл. 2.3.

**Таблица 2.3** Концентрации и соотношения антибиотика и дистиллированной воды в индивидуальных растворах антибиотиков.

C, мг/л	V, мкл	V <sub>H2O</sub> , мкл
1	173	9827
5	867	9133
10	1730	8270
15	2600	7400
20	3470	6530
25	4330	5670
30	5200	4800
35	6070	3930
40	6940	3060
45	7800	2200
50	8670	1330

### **2.3.2. Приготовление модельных двух- и трехкомпонентных систем антибиотиков**

*Для потенциометрического метода:*

**Мультисенсорные системы Cefur-Стох.** Получено 17 модельных смесей (11 обучающих, 6 проверочных), который готовили смешением исходных растворов Cefur и Стох в рабочем объеме 25 мл и концентрационном интервале  $1 \cdot 10^{-6}$  -  $1 \cdot 10^{-2}$  моль/л.

**Мультисенсорные системы Cefur-Ctox-Cef.** Получено 18 модельных смесей (13 обучающих, 5 проверочных), который готовили смешением исходных растворов Cefur, Ctox и Cef в рабочем объеме 25 мл и концентрационном интервале  $1 \cdot 10^{-6}$  -  $1 \cdot 10^{-2}$  моль/л.

*Для спектрофотометрического метода:*

Водные растворы 24 **двухкомпонентных модельных смесей** (19 обучающих, 5 проверочных) **антибиотиков Cefur-Cef, Ceft-Ctox, Cefur-Ctox, Ceft-Cef** различных концентрационных соотношений (3:27, 5:25, 7:23, 9:21, 11:19, 13:17, 15:15, 17:13, 19:11, 21:9, 23:7, 25:5, 27:3, 3:17, 5:15, 7:13, 9:11, 10:10, 11:19, 13:7, 15:5, 17:3, 10:15, 15:10) мг/л готовили в пробирках на 15 мл, с рабочим объемом 5 мл, отбирая необходимые аликвоты из ранее приготовленных растворов антибиотиков с исходной концентрацией 100 мг/л.

Водные растворы смеси 16 **двухкомпонентных модельных смесей** (12 обучающих, 4 проверочных) **антибиотиков Cefur-Атох** с различными соотношениями (5:95, 10:90, 20:80, 30:70, 5:85, 10:85, 20:85, 30:85, 5:140, 5:130, 5:120, 5:110, 20:140, 20:130, 20:120, 20:110) мг/л готовили, отбирая необходимые аликвоты из ранее приготовленных растворов антибиотиков с исходной концентрацией 100 мг/л (Cefur) и 1000 мг/л (Атох).

Водные растворы 24 **двухкомпонентных модельных смесей** (19 обучающих, 5 проверочных) **антибиотиков Ceft-Cefp, Cefp-Cef** различных концентрационных соотношений (1:14, 2:13, 3:12, 4:11, 5:10, 6:9, 7:8, 7.5:7.5, 8:7, 9:6, 10:5, 11:4, 12:3, 13:2, 14:1, 1:9, 2:8, 3:7, 4:6, 5:5, 6:4, 7:3, 8:2, 9:1) мг/л готовили в центрифужных пробирках на 15 мл, с рабочим объемом 5 мл, отбирая необходимые аликвоты из ранее приготовленных исходных растворов антибиотиков с исходной концентрацией 0,0001 М.

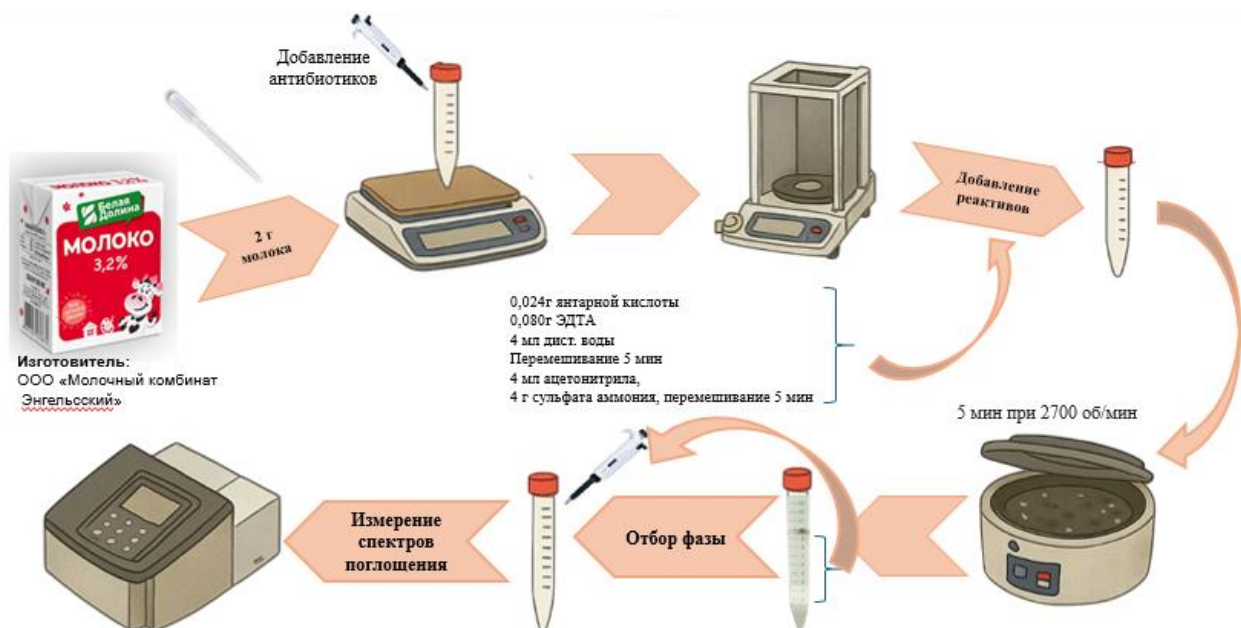
Водные растворы 24 **трехкомпонентных модельных смесей** (19 обучающих, 5 проверочных) **антибиотиков Cefur-Ctox-Cef, Cef-Ceft-Cefur, Ctox-Cefur-Ceft, Ceft-Cef-Ctox** различных концентрационных соотношений (10:19:1, 9:18:3, 8:17:5, 7:16:7, 6:15:19, 5:17:11, 4:13:13, 3:12:15, 2:11:17, 1:10:19, 19:1:10, 18:3:9, 17:5:8, 16:7:7, 15:9:6, 14:11:5, 13:13:4, 12:15:3, 11:17:2,

10:10:10, 7:7:16, 13:4:13, 19:10:1, 26:2:2) мг/л готовили в пробирках на 15 мл, отбирая необходимые аликвоты из ранее приготовленных растворов антибиотиков с исходной концентрацией 100 мг/л.

Водные растворы 24 *трехкомпонентных модельных смесей* (19 обучающих, 5 проверочных) *антибиотиков Ceft-Cefp-Cef* различных концентрационных соотношений (1:4:10, 2:3:10, 3:2:10, 4:1:10, 2:4:9, 3:4:8, 4:4:7, 5:4:6, 6:4:5, 7:4:4, 8:4:3, 9:4:2, 7:4:9, 7:5:8, 7:6:7, 7:7:6, 7:8:5, 7:9:4, 7:10:3, 7:11:2, 7:12:1, 5:5:5, 6.5:6.5:7, 12:7:1) мг/л готовили в центрифужных пробирках на 15 мл, с рабочим объемом 5 мл, отбирая необходимые аликвоты из ранее приготовленных исходных растворов соответствующих антибиотиков с исходной концентрацией 0,0001 М.

### **2.3.3. Методика пробоподготовки молока**

Проведен подбор условий процесса пробоподготовки молока на основе известной хроматографической методики [173]. В центрифужную пробирку емкостью 15 мл вносили навеску тщательно перемешанного молока массой 2.0 г, добавляли 24.0 мг янтарной кислоты (создает рН среды), 80.0 мг ЭДТА (связывает мешающие ионы металлов), 4.0 мл воды, перемешивали вручную в течение 5 мин, добавляли 4.0 мл ацетонитрила, 4.0 г сульфата аммония (для осаждения белков) и перемешивали 5 мин, затем центрифугировали в течение 5-ти минут при 2700 об/мин. После центрифугирования в пробирке образуется система, состоящая из 4 фаз: две жидкие (водная и органическая); плотная «таблетка» светло-бежевого цвета; осадок в виде крупных прозрачных кристаллов. Исходным исследуемым раствором является водная фаза данной системы. Схема процесса пробоподготовки молока представлена на рис. 2.3.



**Рис. 2.3** Схема пробоподготовки молока

### 2.3.4. Приготовление систем молоко-антибиотик

Для приготовления систем «молоко-антибиотик» в центрифужную пластиковую пробирку на 15 мл вносили 2 мл молока, и раствор антибиотика с исходной концентрацией 0,001 моль/л. После проведения остальных этапов пробоподготовки молока, отбирали для анализа водную фазу системы в рабочем объеме 4 мл (табл. 2.4).

**Таблица 2.4** Аликвоты исследуемой системы «молоко-Seft»

Разбавление, раз	Объем раствора антибиотика, мкл	Объем дистиллированной воды, мкл
3	1330	2670
4	1000	3000
5	800	3200
6	670	3330
7	570	3430
8	500	3500

### **Приготовление двухкомпонентных систем антибиотиков в молоке**

Для приготовления двухкомпонентных систем антибиотиков (Ceft-Cef, Ceft-Cefp, Cefp-Cef, Ceft-Ctox) в молоке, в центрифужную пластиковую пробирку на 15 мл вносили 2 мл молока, двухкомпонентные системы антибиотиков, приготовленные из растворов с исходной концентрацией 0,0001 моль/л в концентрационных соотношениях 3:27, 5:25, 7:23, 9:21, 11:19, 13:17, 15:15, 17:13, 19:11, 21:9, 23:7, 25:5, 27:3, 3:17, 5:15, 7:13, 9:11, 10:10, 11:19, 13:7, 15:5, 17:3, 10:15, 15:10) мг/л. После проведения остальных этапов пробоподготовки молока отбирали водную фазу системы в рабочем объеме 4 мл.

### **Приготовление трехкомпонентной системы антибиотиков в молоке**

Для приготовления трехкомпонентной системы (Ceft-Cefp-Cef) в молоке, в центрифужную пластиковую пробирку на 15 мл вносили 2 мл молока и трехкомпонентную систему антибиотиков, приготовленные из растворов с исходной концентрацией 0,0001 моль/л в различных соотношениях 3:4:8, 7:10:3, 8:4:3, 1:1:1. После проведения остальных этапов пробоподготовки молока отбирали водную фазу системы в рабочем объеме 4 мл.

## **2.4. Методы исследования**

**Потенциометрия.** Проводили измерения ЭДС трубчатых и ППС следующих электрохимических цепей:

Ag|AgCl, |KCl<sub>насыщ.</sub>||исследуемый раствор| углеродосодержащие чернила

Ag|AgCl, |KCl<sub>насыщ.</sub>||исследуемый раствор| углеродосодержащие чернила, модификатор

Ag|AgCl, |KCl<sub>насыщ.</sub>||исследуемый раствор| углеродосодержащие чернила, модификатор, ПАВ

Ag|AgCl, |KCl<sub>насыщ.</sub>||исследуемый раствор |мембрана |графит

Ag|AgCl, |KCl<sub>насыщ.</sub>||исследуемый раствор |мембрана |модификатор| графит

Контакт между полуэлементами осуществлен через солевой мостик, заполненный насыщенным раствором хлористого калия.

ЭДС цепи измеряли с помощью иономера И-160 МП при комнатной температуре (погрешность измерения ЭДС  $\pm 1$  мВ); индикаторный электрод – планарный потенциометрический сенсор, электрод сравнения – стандартный хлоридсеребряный ЭВЛ-1МЗ. Измерения ЭДС в анализируемых растворах проводили от меньшей концентрации к большей. Для ускорения достижения постоянного потенциала внешний раствор перемешивали на магнитной мешалке.

Время установления стационарного потенциала сенсоров проводили при скачкообразном изменении концентраций антибиотиков на порядок. Измерения проводили в растворах с концентрацией  $1 \cdot 10^{-6}$  -  $1 \cdot 10^{-2}$  М.

Контроль **pH** растворов проведен на иономере лабораторном И-160 со стеклянным ЭСЛ-63-07 и хлоридсеребряным ЭВЛ-1МЗ электродами. Измерения проводили в лаборатории № 48 Института химии СГУ. Также использовали универсальные индикаторные бумаги pH 0-12.

**Центрифугирование** осуществляли *при пробоподготовке жидкости ротовой полости* в лаборатории № 15 Института химии СГУ на центрифуге Eppendorf Centrifuge 5430 R («Eppendorf», Германия), *при пробоподготовке молока* в лаборатории № 47 Института химии СГУ на центрифуге ELMi CM-6M (Латвия).

**Спектрофотометрия.** Спектры поглощения регистрировали в лаборатории № 47 Института химии СГУ на спектрофотометре Shimadzu UV-1800 (двухлучевой сканирующий спектрофотометр со спектральным диапазоном 190–1100 нм) в кварцевых кюветах  $l=1$  см. Рабочий диапазон длин волн для анализа растворов антибиотиков систем «цефалоспорин:цефалоспорин» составил 220–350 нм, а для системы «цефалоспорин:пенициллин» рабочий диапазон длин волн составил 250–320 нм, рабочий диапазон длин волн для анализа смеси «цефалоспорин:цефалоспорин:молоко» составил 220–350 нм с шагом в 1 нм, измерение проводили относительно дистиллированной воды.

Для отделения вспомогательных веществ из растворов амоксициллина при спектрофотометрическом изучении использовали **ультразвуковую ванну** «Digital Ultrasonic Cleaner» (лаборатория № 46 Института химии СГУ).

**ИК-спектроскопия.** Изучение компонентов фаз систем в молоке проводили<sup>1</sup> на ИК-Фурье-спектрометре (лаборатория № 31 Института химии СГУ) ФТ–801. ООО НПФ «Симекс» (г. Новосибирск, Россия).

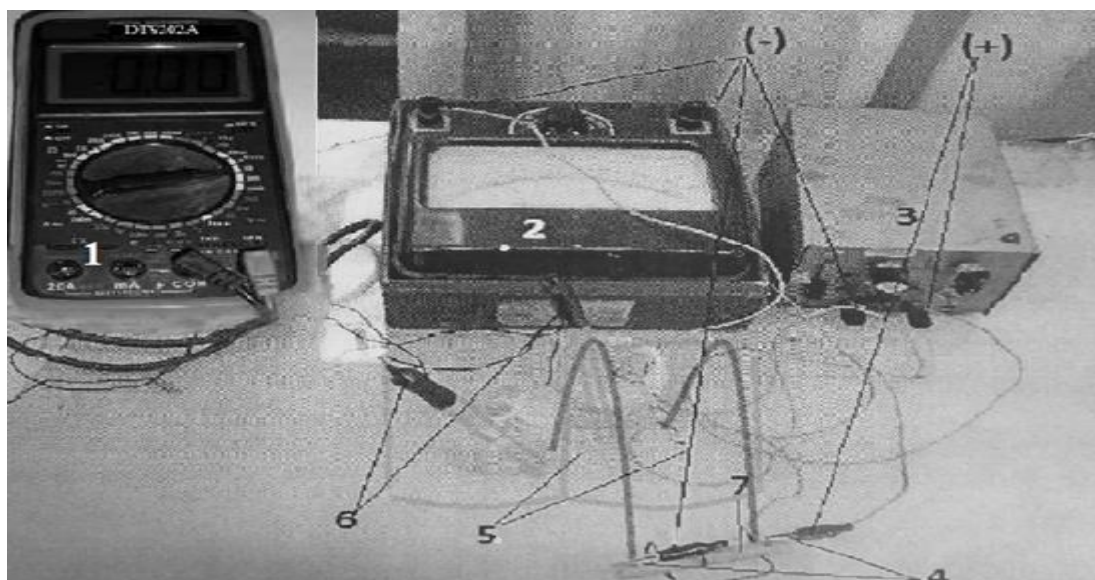
**Программное обеспечение:** Обработку потенциометрических и спектрофотометрических данных проводили с использованием хемометрических подходов ПЛС-1, ПЛС-2 в надстройке Chemometrics2 для Microsoft Excel. Обучающие и проверочные наборы составлялись в соотношении ~ 70:30.

#### **2.4.1. Исследование транспортных свойств немодифицированных мембран на основе ассоциатов тетраалкиламмония с комплексными соединениями серебра (I) – *бета*-лактам и модифицированных полианилином, наноструктурированным полианилином, наночастицами NiZnFeO, оксида меди (II), оксида цинка**

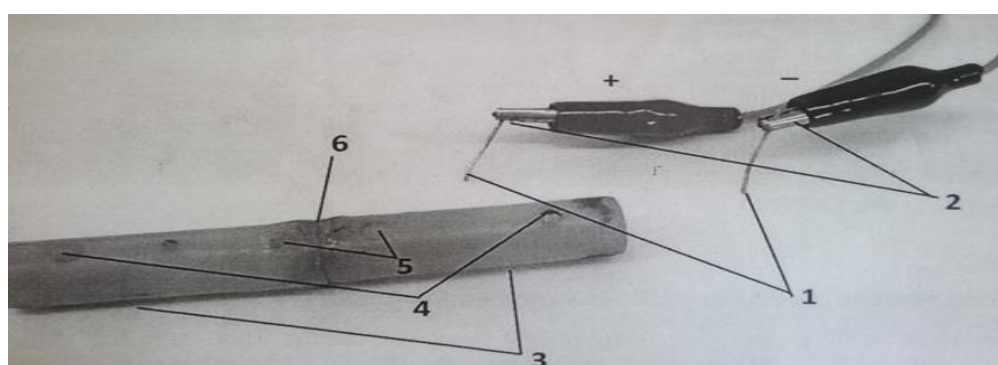
*Транспортные свойства мембран* изучали методом приложенного потенциала с использованием четырехэлектродной схемы, состоящей из пары платиновых (токопроводящих) и пары хлоридсеребряных (регистрирующих) электродов (рис. 2.4). Ячейка представляет собой цилиндр, состоящий из двух равных отсеков, между которыми наклеена мембрана диаметром 1 см (рис. 2.5).

---

<sup>1</sup> При регистрации ИК-спектров и консультации м.н.с. кафедры общей и неорганической химии Пресняковым К.Ю.



**Рис. 2.4** Схема рабочей установки для исследования транспортных свойств мембран: мультиметр (1), микроамперметр (2), гальваностат (3), платиновые электроды (4), солевые мосты (5), ХСЭ (6), используемая ячейка (7)



**Рис. 2.5** Устройство электрохимической ячейки: платиновые электроды ( $l=1\text{ см}$ ) (1), контакты типа «крокодил» (2), отсеки электрохимической ячейки (3), гнезда под платиновые электроды (4), гнезда под солевые мосты (5), мембрана (6)

Напряжение на мембране при прохождении тока регистрировали с помощью двух электродов сравнения, подключенных к мультиметру DT9202A и последовательно подключённому микроамперметру M244. Источником поляризации служил гальваностат.

Для определения сопротивления пластифицированных мембран с поливинилхлоридной матрицей на основе исследуемых ЭАС в отсек (секцию) 1 электрохимической ячейки помещается раствор антибиотика с концентрацией  $C=1\cdot 10^{-7}\text{ М}$ , в отсек 2 – раствор антибиотика с большей концентрацией ( $1\cdot 10^{-2}$ ,  $1\cdot 10^{-3}$ ,  $1\cdot 10^{-4}\text{ М}$ ). Серия растворов в пробирках на 10 мл

была приготовлена из исходного раствора антибиотика 0,01 М. При регистрации показаний заметно изменяются как напряжение, так и сила тока, в зависимости от состава и свойств исследуемой мембраны. Исследовали мембраны с различным содержанием ЭАС.

Исходя из величин данных параметров, рассчитывается электрическое сопротивление мембраны по закону Ома:

$$R = \frac{U}{I},$$

где R - сопротивление мембраны, МОм ;

U - напряжение на мембране , В

I - сила тока , мкА.

### **Глава 3. Электроаналитические и транспортные свойства твердоконтактных потенциометрических сенсоров и пластифицированных ПВХ-мембран**

В главе описаны результаты изучения электродных и транспортных свойств ППС и пластифицированных ПВХ-мембран, чувствительных к БЛА цефалоспоринового и пенициллинового рядов. Приведены электроаналитические характеристики потенциометрических сенсоров, описано влияние модификаторов на поведение сенсоров. Оценены количественные характеристики мембранного транспорта. Проведено моделирование мультисенсорных систем и обоснование применения расчетных методов для отдельного определения некоторых цефалоспориновых антибиотиков в их двух-, трехкомпонентных смесях.

#### **3.1. Транспортные свойства пластифицированных мембран и электроаналитические свойства трубчатых сенсоров**

Вследствие широкого использования лекарственных средств важным вопросом является их экспрессное определение в объектах различной природы. Планарные и трубчатые твердоконтактные потенциометрические сенсоры позволяют выполнить отдельное определение БЛА.

На основе ассоциатов тетраалкиламмония с комплексными соединениями серебро(I) – БЛА  $[Ag(Cefur)_2]TDA$ ,  $[Ag(Stox)_2]TDA$  и  $[Ag(Амоx)_2]ДМДСА$ , входящих в состав электродноактивных соединений, в настоящей работе созданы немодифицированные планарные и трубчатые потенциометрические сенсоры, и модифицированные полианилином, наноструктурированным полианилином, наночастицами оксида цинка  $ZnO$ ,  $NiZnFeO$ , оксида меди  $CuO$ , магнетита  $Fe_3O_4$  и хлоридом цетилпиридиния, изучены их электроаналитические и транспортные свойства [29,43,185,186,188].

Исследование поведения *бета*-лактамных антибиотиков в водных средах показывает формы их существования при различной кислотности среды [146,153,190], что является важным при ионометрических определениях

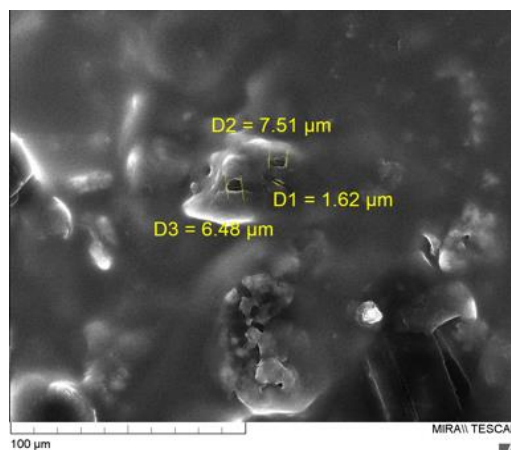
(табл. 2.1). Кислотно-основные свойства антибиотиков сказываются на процессах их комплексообразования с ионами металлов, обеспечении потенциометрического отклика в растворах антибиотиков и др. Так как исследуемые сенсоры чувствительны к анионным формам *бета*-лактамов, определение их электроаналитических свойств в водных и биологических средах проводили при рН 5 – 7.

Имеющиеся в структуре исследуемых антибиотиков гетероатомные фрагменты указывают на их комплексообразующие свойства, это может быть использовано для получения анионных комплексов пенициллинов и цефалоспоринов с ионами  $Ag(I)$  в составе активных соединений мембран сенсоров [156-158].

### **3.1.1. Транспортные свойства мембран на основе ассоциатов тетраалкиламмония с комплексными соединениями серебра (I)- *бета*-лактам**

Изучение транспортных свойств [92,96,105,113,114,119,123,163,164] позволяет получить информацию об ионах – основных переносчиках заряда, об обратимости процессов на границе мембрана – раствор, о лимитирующей стадии процесса переноса ионов. Основными параметрами полимерных мембран являются их радиус и толщина. Стадии переноса диффундирующих веществ: перенос компонентов исходного потока к мембране, внедрение компонентов в мембрану и транспорт через мембрану.

Изготовлены пластифицированные мембраны на основе  $[Ag(Stox)_2]TДА$ ,  $[Ag(Cefur)_2]TДА$  и  $[Ag(Амоx)_2]ДМДСА$  с различными концентрациями ЭАС. Оценены размеры пор пластифицированных мембран. Немодифицированные мембраны обладают меньшим диаметром пор, поэтому перенос ионов через них затруднен (рис. 3.1).



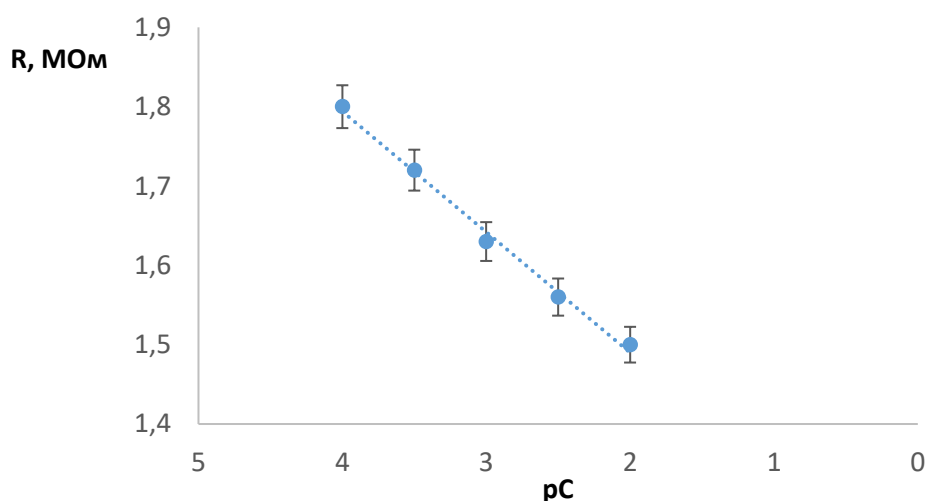
**Рис. 3.1** СЭМ-изображения пор мембраны на основе  $[\text{Ag}(\text{Amox})_2]$ ДМДСА  
 $D_1$  ( $1.6 \pm 0.5$ ) мкм,  $D_2$  ( $7.5 \pm 0.4$ ) мкм,  $D_3$  ( $6.6 \pm 0.4$ ) мкм

Для исследования транспортных свойств мембран использовали свежеприготовленные растворы антибиотиков. В настоящей работе исследован транспорт цефотаксима, цефуроксима, амоксициллина в немодифицированных и модифицированных мембранах при варьировании концентраций активных соединений и примембранных растворов. При изучении функционирования пластифицированных мембран на основе тетрадециламмония и диметилдистеариламмония нами исследованы процессы переноса ионов антибиотиков методом приложенного потенциала.

***Транспортные свойства мембран на основе ассоциатов  
тетрадециламмония с комплексными соединениями серебра (I)-  
цефотаксим***

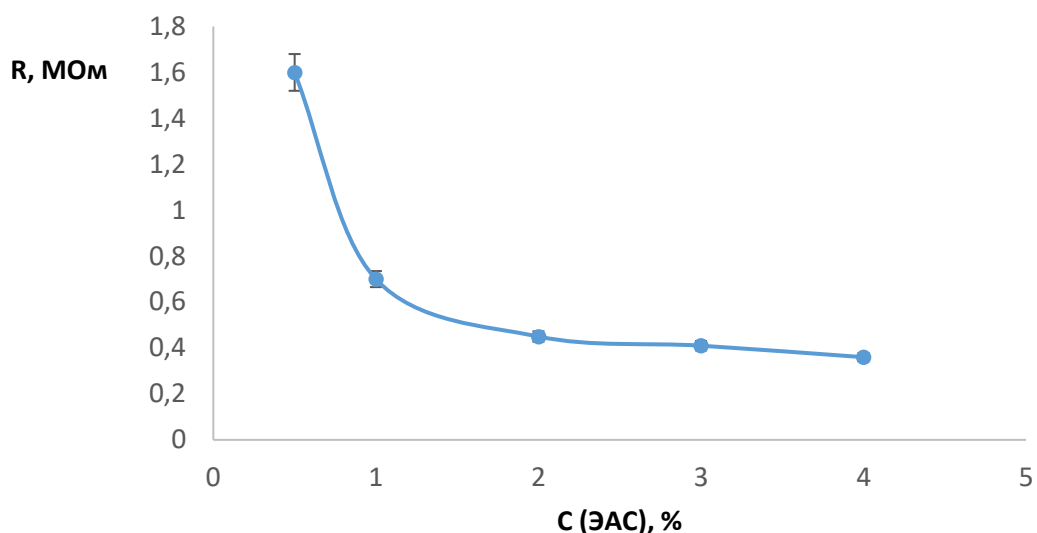
Наиболее остро проблема высоких омических сопротивлений проявляется при работе с фоновыми мембранами (без электродноактивного соединения). Накопление носителей заряда в таких мембранах связано с процессами проникновения ионов антибиотика из раствора в фазу мембраны. Фоновая мембрана – мембрана без ионообменного компонента, следовательно, перенос ионов через нее будет заметно затруднен, т.к. сильно проявляется процесс закупоривания пор мембран, что вызывает дополнительные энергетические затраты и способствует нежелательному повышению сопротивления ( $R$ , МОм).

При модифицировании мембран полимером [165,177,189] и нанообъектами [186,189] процесс переноса ионов через мембрану заметно улучшается. Использование модификаторов в мембранах снижает значение их сопротивления: полианилина ~ в 2 раза, наночастиц NiZnFeO ~ в 5,5 раз. Это обусловлено подвижностью делокализованных  $\pi$ -электронов в структуре полимера. Нанообъекты способны эффективнее осуществлять функцию медиатора электронного переноса и увеличивать удельную поверхность мембран благодаря физико-химическим взаимодействиям с антибиотиками. При увеличении концентрации примембранных растворов сопротивление пластифицированных мембран уменьшается (рис. 3.2).



**Рис. 3.2** Зависимость сопротивления пластифицированных мембран на основе  $[Ag(Ctoх)_2]TДА$  от концентрации примембранных растворов;  $C$  (ЭАС) = 0,5%.

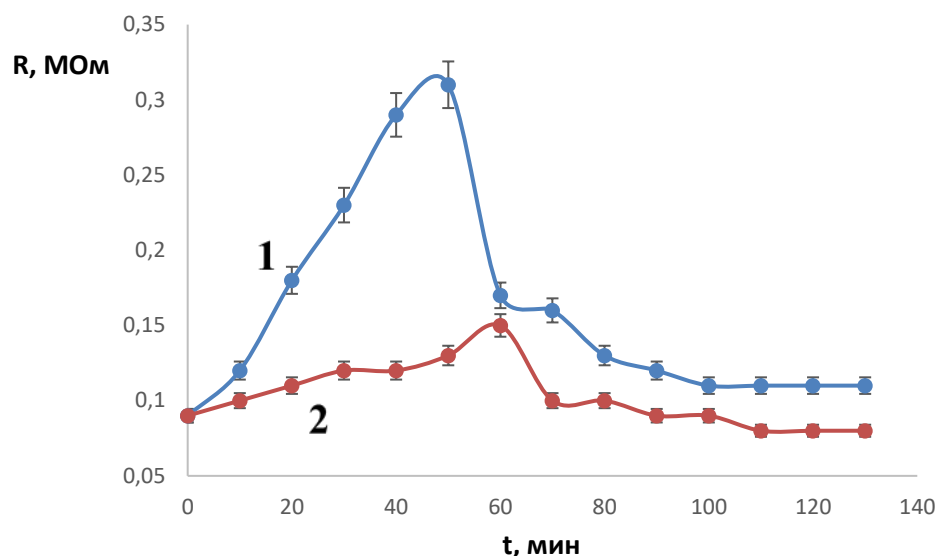
При увеличении концентрации электродноактивного соединения, сопротивление мембран уменьшается, что связано с возрастанием ионообменных центров в фазе мембраны (рис. 3.3).



**Рис. 3.3** Зависимость сопротивления пластифицированных мембран на основе  $[Ag(Stox)_2]TDA$  от концентрации ЭАС;  $C$  (примембранная) =  $1 \cdot 10^{-2} / 1 \cdot 10^{-7}$  М.

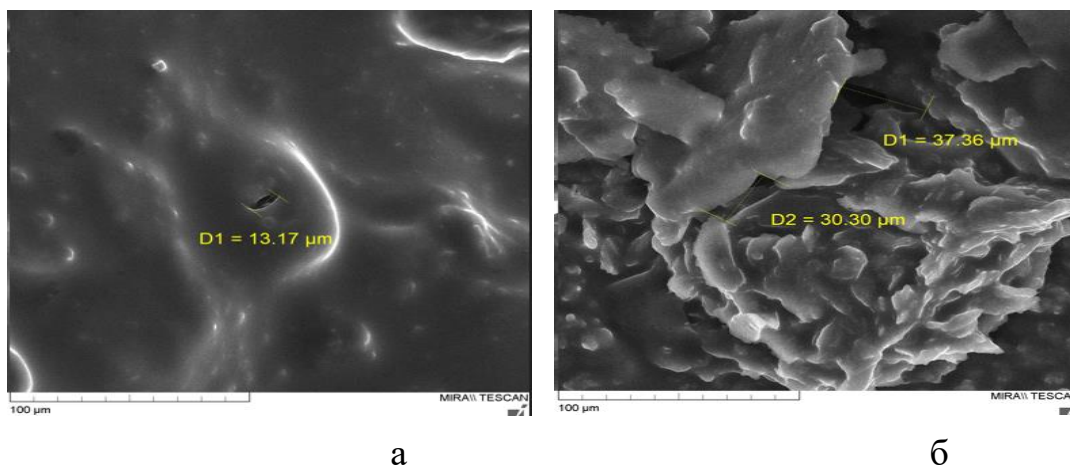
***Транспортные свойства немодифицированных и модифицированных мембран на основе ассоциатов тетрадециламмония с комплексными соединениями серебра (I) – цефуроксим***

Выполняются аналогичные зависимости  $R, \text{МОм} - pC$  и  $R, \text{МОм} - C_{\text{эас}}, \%$ . Протекает обратимый ионообменный процесс между мембраной и внешним раствором антибиотика. Смена поляризации проводилась для достижения области плато значений мегаомического сопротивления, которое показывает установление равновесия на границе мембрана – раствор. При использовании наночастиц  $CuO$  в качестве модификатора пластифицированных мембран на основе  $[Ag(Cefur)_2]TDA$  удалось снизить сопротивление (рис. 3.4).



**Рис. 3.4** Зависимость сопротивления немодифицированной (1) и модифицированной наночастицами CuO (2) мембран на основе  $[\text{Ag}(\text{Cefur})_2]\text{TDA}$  от времени; С (ЭАС)=2%; С (примембранная) =  $1 \cdot 10^{-2} / 1 \cdot 10^{-7}$  М.

Для мембран на основе  $[\text{Ag}(\text{Cefur})_2]\text{TDA}$  проведена оценка СЭМ-изображений (рис. 3.5).



**Рис. 3.5** СЭМ-изображения пор мембран на основе  $[\text{Ag}(\text{Cefur})_2]\text{TDA}$  (а -  $D_1$  ( $13.2 \pm 0.8$ ) мкм) и  $[\text{Ag}(\text{Cefur})_2]\text{TDA}+\text{PANI}$  (б -  $D_1$  ( $37.2 \pm 0.8$ ) мкм,  $D_2$  ( $30.2 \pm 0.7$ ) мкм)

Увеличение размера пор модифицированных мембран и более выраженная морфология поверхности способствуют улучшению транспортных свойств мембран и снижению сопротивления [166].

***Влияние наноструктурированного полианилина на транспортные свойства пластифицированных ПВХ-мембран на основе ассоциатов диметилдистеариламмония с комплексными соединениями серебро (I) – амоксициллин***

Проведено модифицирование мембран на основе  $[\text{Ag}(\text{Амох})_2]\text{ДМДСА}$  наноструктурированным полианилином. Темно-зеленый оттенок модифицированной мембраны свидетельствует о том, что полианилин в ее составе находится в форме эмеральдина (рис. 3.6).



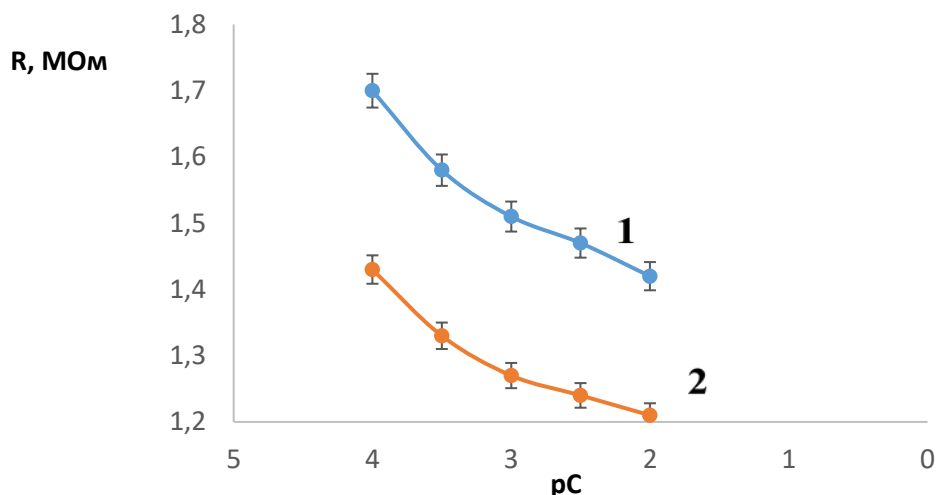
**Рис. 3.6** Фотография исследуемой мембраны на основе  $[\text{Ag}(\text{Амох})_2]\text{ДМДСА}$ , модифицированной наноструктурированным полианилином ( $C_{\text{зас}}=2\%$ ).

Исследованы транспортные свойства модифицированных наноструктурированным полианилином пластифицированных мембран на основе ассоциатов диметилдистеариламмония с комплексными соединениями серебро (I)-амоксициллин при варьировании концентрации ЭАС и амоксициллина в примембранных растворах  $1 \cdot 10^{-2}$  -  $1 \cdot 10^{-7}$  М.

Полианилин и наноструктурированный PANI обладают хорошей проводимостью; при их сочетании установлено улучшение ионного транспорта через модифицированные мембраны. Использование наноструктурированного полианилина в качестве модификатора позволяет снижать сопротивление мембран  $\sim$  в 1,5 раза для растворов с различным градиентом концентраций в отсеках электрохимической ячейки, разделяемых мембраной [167,168].

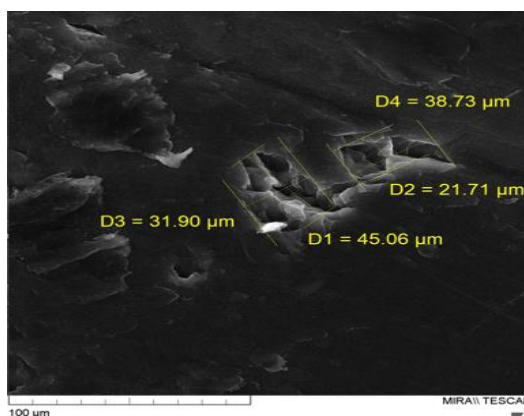
Приведены зависимости сопротивления ПВХ-мембран, модифицированных наноструктурированным полианилином, от

концентрации примембранных растворов (рис. 3.7).



**Рис. 3.7** Зависимость сопротивления ПВХ-мембран на основе  $[Ag(Aмоx)_2]ДМДСА$  + наноструктурированный PANI от концентрации примембранных растворов амоксциллина: 1 – немодифицированной, 2 – модифицированной наноструктурированным PANI

Снижение сопротивления пластифицированных мембран, модифицированных наноструктурированным полианилином, обусловлено большим размером пор, что подтверждено данными СЭМ (рис. 3.8)



**Рис. 3.8** СЭМ-изображения поверхности (1) и пор (2) мембраны на основе  $[Ag(Aмоx)_2]ДМДСА$  + наноструктурированный PANI

В табл. 3.1 приведены величины сопротивлений мембран при варьировании концентрации активных соединений и примембранных растворов антибиотиков.

**Таблица 3.1** Величины стационарных сопротивлений мембран при варьировании концентрации активных соединений и примембранных растворов антибиотиков.

Модификатор	Сзас, %	C, М	R, МОм
[Ag(Amox) <sub>2</sub> ]ДМДСА			
-	0	1·10 <sup>-2</sup> /1·10 <sup>-7</sup>	0.61
		1·10 <sup>-3</sup> /1·10 <sup>-7</sup>	1.02
		1·10 <sup>-4</sup> /1·10 <sup>-7</sup>	1.12
-	2	1·10 <sup>-2</sup> /1·10 <sup>-7</sup>	1.46
		1·10 <sup>-3</sup> /1·10 <sup>-7</sup>	1.60
		1·10 <sup>-4</sup> /1·10 <sup>-7</sup>	1.73
<b>Наноструктурированный PANI</b>	2	1·10 <sup>-2</sup> /1·10 <sup>-7</sup>	<b>1.24</b>
		1·10 <sup>-3</sup> /1·10 <sup>-7</sup>	<b>1.52</b>
		1·10 <sup>-4</sup> /1·10 <sup>-7</sup>	<b>1.66</b>
-	4	1·10 <sup>-2</sup> /1·10 <sup>-7</sup>	1.32
		1·10 <sup>-3</sup> /1·10 <sup>-7</sup>	1.51
		1·10 <sup>-4</sup> /1·10 <sup>-7</sup>	2.03
[Ag(Cefur) <sub>2</sub> ]ТДА			
-	2	1·10 <sup>-2</sup> /1·10 <sup>-7</sup>	0.73
		1·10 <sup>-3</sup> /1·10 <sup>-7</sup>	0.81
		1·10 <sup>-4</sup> /1·10 <sup>-7</sup>	1.33
<b>PANI</b>	2	1·10 <sup>-2</sup> /1·10 <sup>-7</sup>	<b>0.49</b>
		1·10 <sup>-3</sup> /1·10 <sup>-7</sup>	<b>0.52</b>
		1·10 <sup>-4</sup> /1·10 <sup>-7</sup>	<b>0.56</b>
<b>Наночастицы CuO</b>	2	1·10 <sup>-2</sup> /1·10 <sup>-7</sup>	<b>0.14</b>
[Ag(Ctox) <sub>2</sub> ]ТДА			
-	0	1·10 <sup>-2</sup> /1·10 <sup>-7</sup>	3.87
		1·10 <sup>-3</sup> /1·10 <sup>-7</sup>	4.28
-	0,5	1·10 <sup>-3</sup> /1·10 <sup>-7</sup>	1.64
		1·10 <sup>-4</sup> /1·10 <sup>-7</sup>	2.24
-	1	1·10 <sup>-2</sup> /1·10 <sup>-7</sup>	0.70
		1·10 <sup>-3</sup> /1·10 <sup>-7</sup>	1.27
-	2	1·10 <sup>-2</sup> /1·10 <sup>-7</sup>	0.43
		1·10 <sup>-3</sup> /1·10 <sup>-7</sup>	0.65
<b>PANI</b>	2	1·10 <sup>-3</sup> /1·10 <sup>-7</sup>	<b>0.25</b>
<b>Наночастицы NiZnFeO</b>	2	1·10 <sup>-3</sup> /1·10 <sup>-7</sup>	<b>0.13</b>
-	3	1·10 <sup>-3</sup> /1·10 <sup>-7</sup>	0.23
		1·10 <sup>-4</sup> /1·10 <sup>-7</sup>	0.51

Таким образом, модифицирование ПВХ-мембран способствует увеличению обратимости ионов антибиотиков через них. Устойчивое снижение сопротивления отмечено для модифицированных мембран.

*Количественные характеристики мембранного транспорта:* коэффициент проницаемости и поток ионов [101]. Коэффициент

проницаемости  $P$  - количество вещества, проникающее через единицу поверхности мембраны, имеющей единичную толщину, в единицу времени при перепаде концентраций, равном единице. Поток ионов  $J$  - количество вещества, проходящего через единицу поверхности мембраны в единицу времени.

$$P = \frac{\ln \frac{C_1 + C_2}{C_1 - C_2}}{S \left( \frac{1}{V_1} + \frac{1}{V_2} \right) t}$$

$P$  – коэффициент проницаемости мембраны, м/с;  
 $J$  – поток ионов, моль/м<sup>2</sup>·с;  
 $C_1, C_2$  – концентрации растворов исследуемых веществ,

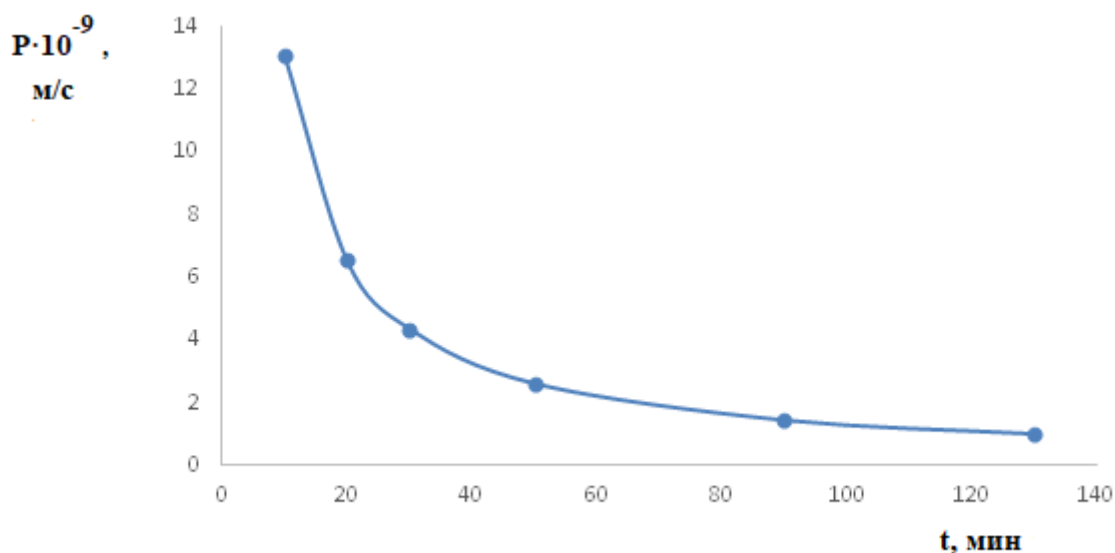
моль/м<sup>3</sup>;

$S$  – рабочая площадь поверхности мембраны, м<sup>2</sup>;

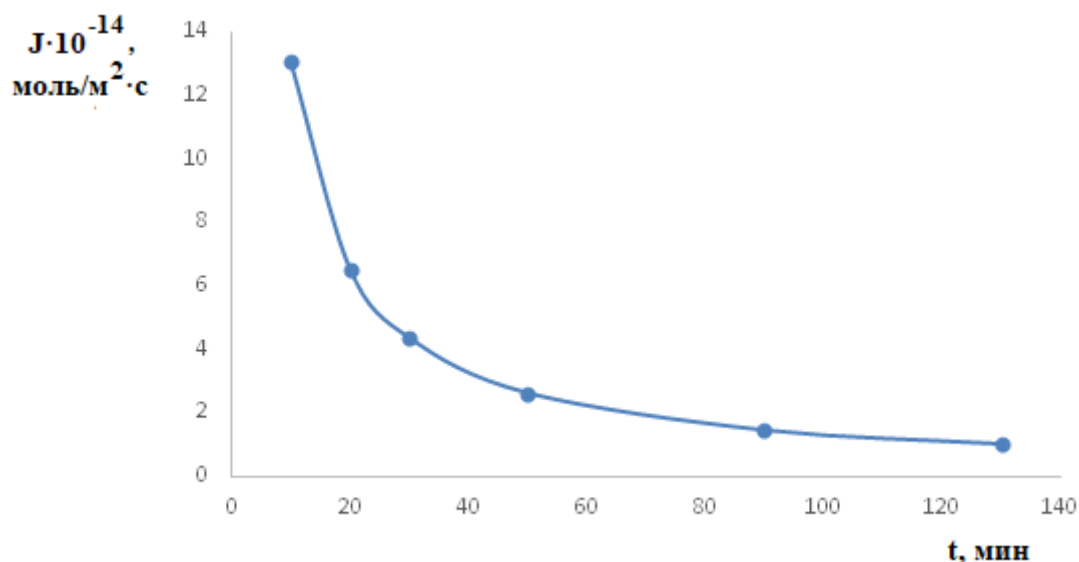
$t$  – время эксперимента, с;

$V_1$  и  $V_2$  – объем секции 1 и секции 2, м<sup>3</sup>.

Транспортные характеристики исследуемых ионообменных мембран зависят от времени их контакта с растворами антибиотиков (рис. 3.9 а, б).



а



б

**Рис. 3.9** Зависимости коэффициентов проницаемости (а) и потока иона (б) амоксициллина от времени при концентрации примембранных растворов  $1 \cdot 10^{-2}$  /  $1 \cdot 10^{-7}$  М; ЭАС:  $[\text{Ag}(\text{Амох})_2]$ ДМДСА.

Величины потока ионов и коэффициентов проницаемости мембран при варьировании концентрации примембранных растворов амоксициллина приведены в табл. 3.2 .

**Таблица 3.2** Количественные характеристики мембранного транспорта (ЭАС:  $[\text{Ag}(\text{Амох})_2]$ ДМДСА + наноструктурированный PANI,  $C_{\text{эас}} = 2\%$  ( $n=3$ ,  $P=0,95$ )).

$C_1, \text{M}$	$C_2, \text{M}$	$t, \text{с}$	$V_1, \text{м}^3$	$V_2, \text{м}^3$	$S, \text{м}^2$	$P, \text{м/с}$	$J, \text{моль/м}^2 \cdot \text{с}$
$1 \cdot 10^{-2}$	$1 \cdot 10^{-7}$	8040	$1.5 \cdot 10^{-6}$	$1.1 \cdot 10^{-6}$	$1 \cdot 10^{-4}$	$(4.8 \pm 1.8) \cdot 10^{-9}$	$(4.8 \pm 1.8) \cdot 10^{-14}$
$1 \cdot 10^{-3}$						$(3.9 \pm 0.4) \cdot 10^{-9}$	$(3.9 \pm 0.4) \cdot 10^{-15}$
$1 \cdot 10^{-4}$						$(1.06 \pm 0.25) \cdot 10^{-9}$	$(1.06 \pm 0.25) \cdot 10^{-17}$

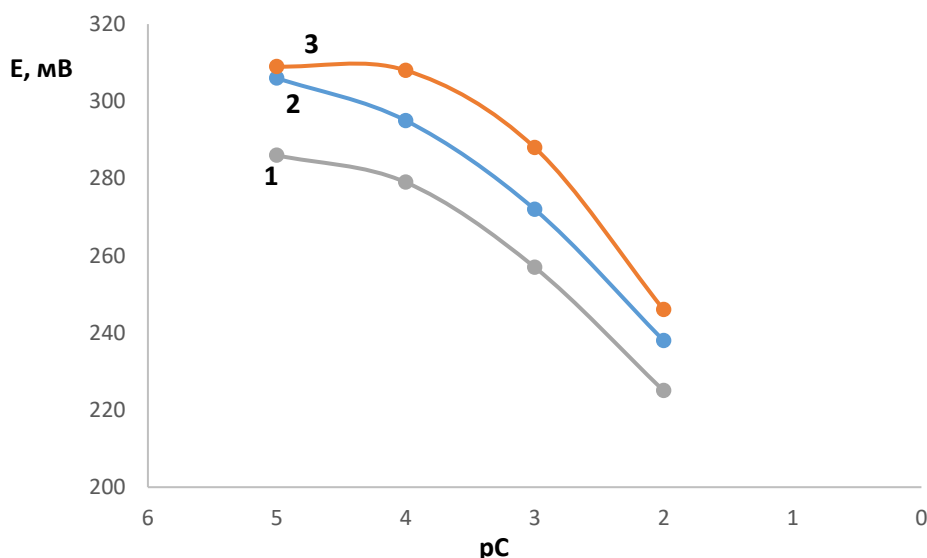
Проницаемость и поток ионов не являются постоянными характеристиками мембраны, они зависят от природы и типа диффундирующих частиц [120,123].

Таким образом, изучены транспортные свойства немодифицированных и модифицированных PANI, наноструктурированным PANI, наночастицами NiZnFeO, CuO пластифицированных поливинилхлоридных мембран.

Установлено влияние концентрации примембранных растворов антибиотиков на их транспортные свойства. Оценены количественные характеристики мембранного транспорта пластифицированных амоксициллинселективных мембран на основе ассоциатов диметилдистеариламмония с комплексными соединениями серебра (I) – амоксициллин ( $[Ag(Aмоx)_2]ДМДСА$ ): коэффициент проницаемости и поток ионов.

### 3.1.2. Электроаналитические свойства трубчатых *бета*-лактамных сенсоров

Получены зависимости ЭДС твердоконтактных трубчатых сенсоров от концентрации растворов антибиотиков. На рис. 3.10 в качестве примера приведены электродные функции трубчатых сенсоров в растворах цефиксима.

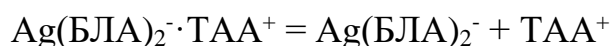


**Рис. 3.10** Электродные функции твердоконтактных сенсоров на основе  $[Ag(Cefur)_2]ТДА$  в растворах цефиксима: 1- немодифицированный; 2, 3- модифицированные ZnO (2), PANI (3)

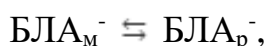
Из рис. 3.10 следует, что интервалы линейности электродных функций в растворах цефиксима составляют  $1 \cdot 10^{-2}$  -  $1 \cdot 10^{-4}$  М, угловые коэффициенты близки к теоретическим значениям (29 мВ/рС) и соответствуют переносу двухзарядных цефиксим-ионов. Отклонение от линейности связано с

растворением активных соединений, обусловленном их вымыванием из мембран при концентрации  $\sim 1 \cdot 10^{-5}$  М.

Потенциалоопределяющей реакцией является реакция ионного обмена на границе раздела мембрана/раствор:



(диссоциация ионообменника и комплекса в фазе мембраны),



$$\varphi = \text{const} - \nu \cdot \lg C_{\text{БЛА}}.$$

Основные электроаналитические характеристики немодифицированных и модифицированных PANI и ZnO трубчатых сенсоров на основе соединений  $[\text{Ag}(\text{Cefur})_2]\text{ТДА}$  и  $[\text{Ag}(\text{Амох})_2]\text{ДМДСА}$  в растворах исследуемых *бета*-лактамных антибиотиков представлены в табл. 3.3, 3.4.

**Таблица 3.3.** Электроаналитические свойства твердоконтактных трубчатых сенсоров на основе  $[\text{Ag}(\text{Cefur})_2]\text{ТДА}$  в растворах антибиотиков ( $n=3$ ,  $p=0,95$ )

БЛА	Модификатор	$E=f(C)$ , М	$S \pm \Delta S$ , мВ/рС	$\tau$ , с ( $10^{-4}$ $-10^{-3}$ М)	$C_{\text{min}}$ , М
Цефуроксим	-	$1 \times 10^{-4} - 1 \times 10^{-2}$	$55 \pm 1$	$\sim 20$	$2.5 \times 10^{-5}$
	ZnO	$1 \times 10^{-5} - 1 \times 10^{-2}$	$56 \pm 2$	$\sim 15$	$5.6 \times 10^{-6}$
	PANI	$1 \times 10^{-4} - 1 \times 10^{-2}$	$56 \pm 1$	$\sim 17$	$2.0 \times 10^{-5}$
Амоксициллин	-	$1 \times 10^{-4} - 1 \times 10^{-2}$	$52 \pm 3$	$\sim 20$	$5.2 \times 10^{-5}$
	ZnO	$1 \times 10^{-4} - 1 \times 10^{-2}$	$54 \pm 2$	$\sim 15$	$1.3 \times 10^{-5}$
	PANI	$1 \times 10^{-4} - 1 \times 10^{-2}$	$54 \pm 3$	$\sim 15$	$5.0 \times 10^{-5}$
Цефотаксим	-	$1 \times 10^{-4} - 1 \times 10^{-2}$	$43 \pm 2$	$\sim 20$	$8.5 \times 10^{-5}$
	ZnO	$1 \times 10^{-4} - 1 \times 10^{-2}$	$44 \pm 1$	$\sim 15$	$7.1 \times 10^{-5}$
	PANI	$1 \times 10^{-4} - 1 \times 10^{-2}$	$43 \pm 1$	$\sim 17$	$7.9 \times 10^{-5}$
Цефиксим	-	$1 \times 10^{-4} - 1 \times 10^{-2}$	$28 \pm 3$	$\sim 20$	$7.9 \times 10^{-5}$
	ZnO	$1 \times 10^{-4} - 1 \times 10^{-2}$	$31 \pm 3$	$\sim 15$	$5.6 \times 10^{-5}$
	PANI	$1 \times 10^{-4} - 1 \times 10^{-2}$	$32 \pm 4$	$\sim 17$	$6.9 \times 10^{-5}$

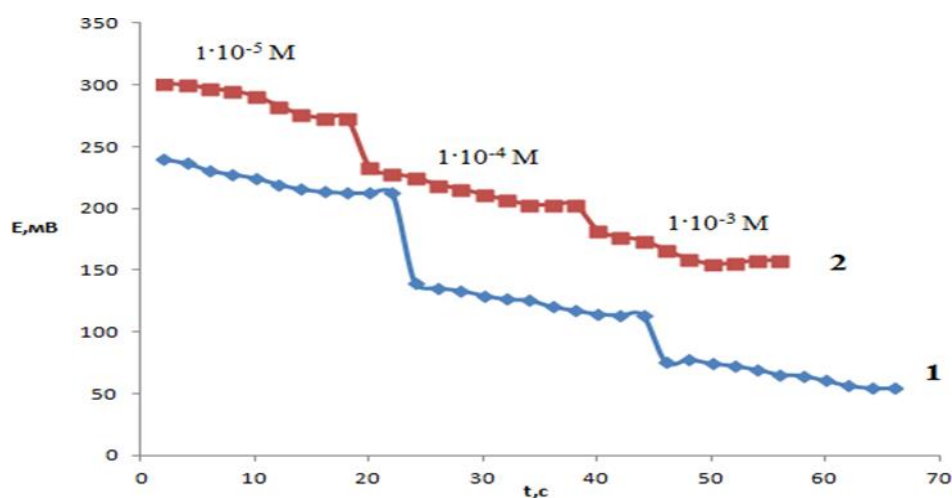
**Таблица 3.4** Электроаналитические свойства твердоконтактных трубчатых сенсоров на основе ассоциатов диметилдистеариламмония с комплексными соединениями серебро(I) – амоксициллин в растворах антибиотиков (n=3, p=0,95)

БЛА	Модификатор	$E=f(C), M$	$S \pm \Delta S,$ мВ/рС	$\tau, c (10^{-4} -$ $10^{-3} M)$	$C_{min}, M$
Цефуроксим	-	$1 \times 10^{-4} - 1 \times 10^{-2}$	$51 \pm 1$	~25	$5.2 \times 10^{-5}$
	Наноструктурированный PANI	$1 \times 10^{-4} - 1 \times 10^{-2}$	$56 \pm 2$	~12	$4.2 \times 10^{-5}$
Амоксициллин	-	$1 \times 10^{-4} - 1 \times 10^{-2}$	$49 \pm 2$	~25	$8.9 \times 10^{-5}$
	Наноструктурированный PANI	$1 \times 10^{-4} - 1 \times 10^{-2}$	$57 \pm 2$	~12	$7.2 \times 10^{-5}$
Цефотаксим	-	$1 \times 10^{-4} - 1 \times 10^{-2}$	$52 \pm 1$	~25	$8.5 \times 10^{-5}$
	Наноструктурированный PANI	$1 \times 10^{-4} - 1 \times 10^{-2}$	$57 \pm 2$	~12	$7.1 \times 10^{-5}$
Цефиксим	-	$1 \times 10^{-4} - 1 \times 10^{-2}$	$25 \pm 3$	~25	$5.0 \times 10^{-5}$
	Наноструктурированный PANI	$1 \times 10^{-4} - 1 \times 10^{-2}$	$28 \pm 3$	~12	$4.0 \times 10^{-5}$

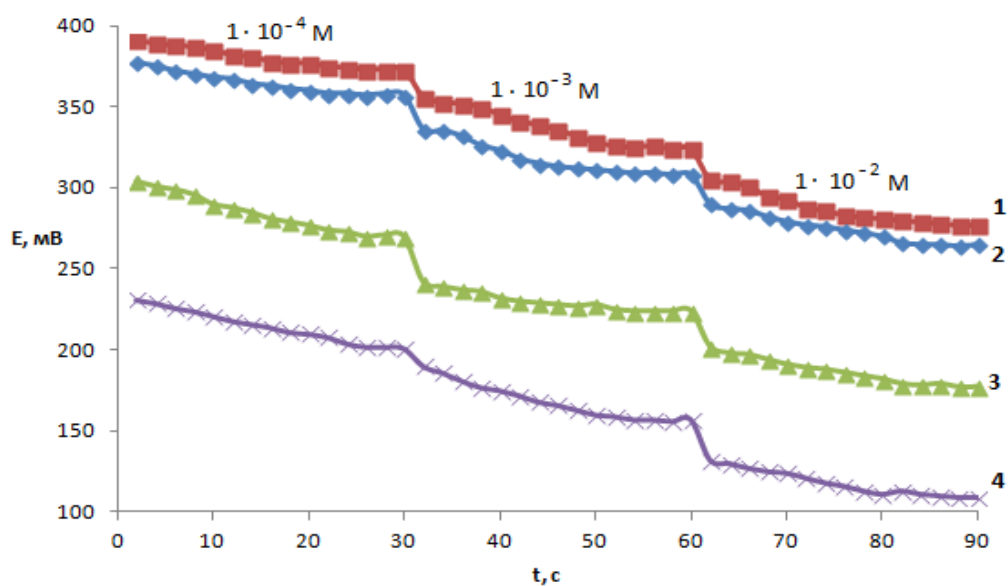
По данным табл. 3.3, 3.4 видно, что для модифицированных полианилином, наноструктурированным PANI и оксидом цинка сенсоров угол наклона электродных функций увеличивается и приближается к теоретическому значению для однозарядных (цефотаксим, цефуроксим, амоксициллин) и двухзарядных (цефиксим) ионов, уменьшаются пределы обнаружения антибиотиков, снижается дрейф потенциала, сокращается время установления стационарного потенциала (для трубчатых немодифицированных 20 - 25 с, модифицированных 12 - 17 с). Более выраженная высокая чувствительность трубчатых сенсоров, модифицированных наночастицами ZnO, обусловлена тем, что для солей тетраалкиламмония выполняется хелатный эффект, позволяющий задавать определенную морфологию наночастиц ZnO [159] и стабилизировать их в составе активных соединений сенсоров.

### 3.2. Электроаналитические свойства планарных *бета*-лактамных сенсоров

В качестве модификаторов сенсоров также апробирован полианилин. Время отклика – время установления стационарного потенциала, характеризующееся изменением потенциала электрода. Определение времени отклика для сенсоров проводили при скачкообразном изменении концентрации растворов цефуроксима, амоксициллина от меньшей концентрации к большей (рис. 3.11, 3.12).



**Рис.3.11** Зависимость ЭДС немодифицированных (1) и модифицированных PANI (2) планарных сенсоров от времени при скачкообразном изменении концентрации растворов цефуроксима (ЭАС  $[Ag(Cefur)_2]TDA$ ).

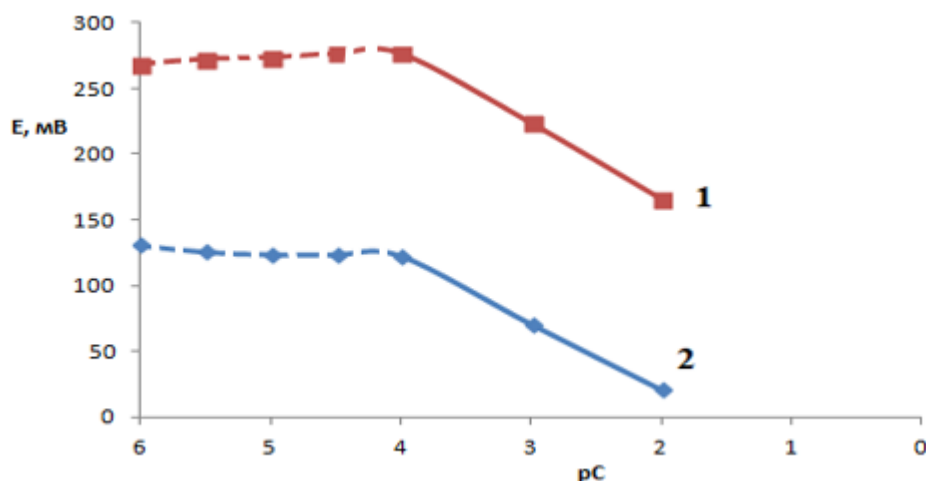


**Рис. 3.12** Зависимость ЭДС немодифицированных планарных сенсоров от времени при скачкообразном изменении концентрации растворов амоксициллина: 1-1 нед, 2-2 нед, 3-4 нед, 4-6 нед.

Исследуемые сенсоры на основе  $[Ag(Cefur)_2]TDA$  и  $[Ag(Амоx)_2]DMDCA$  характеризуются небольшим временем отклика: для модифицированных PANI 10 - 15 с, для немодифицированных – в пределах 20 - 30 с.

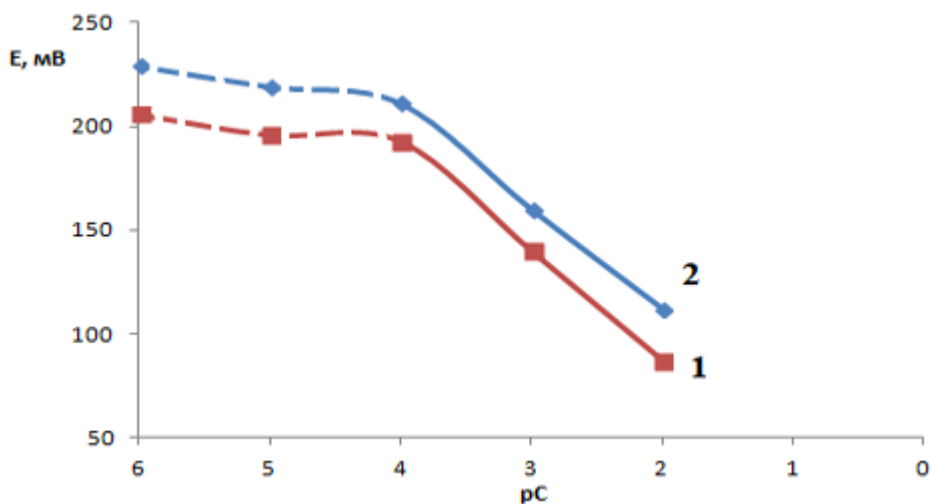
Показано, что со временем ЭДС растворов исследуемых антибиотиков снижается, что связано с вымыванием электродноактивных соединений.

Получены зависимости ЭДС, мВ от концентрации растворов антибиотиков; в качестве примера приведены электродные функции для цефотаксима и цефуросима (рис. 3.13), амоксициллина и цефалексина (рис. 3.14).



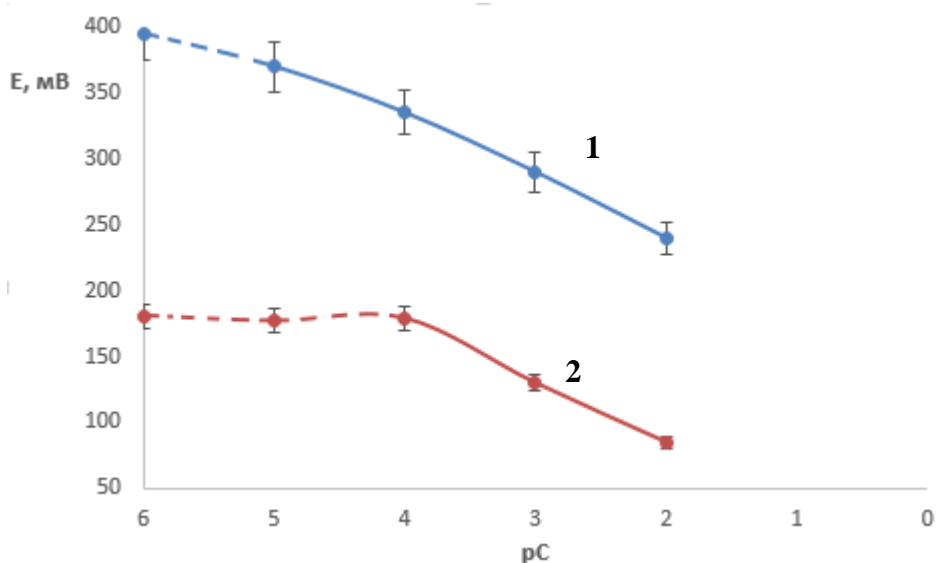
**Рис. 3.13** Электродные функции немодифицированных планарных сенсоров на основе  $[Ag(Cefur)_2]TDA$  в растворах цефотаксима (1) и цефуросима (2) ( $C_{эac}=2\%$ ).

Из рис. 3.13, 3.14 следует, что интервалы линейности электродных функций составляют  $1 \cdot 10^{-2}$  -  $1 \cdot 10^{-4}$  М, угловые коэффициенты порядка 50 мВ/рС, пределы обнаружения -  $8 \cdot 10^{-5}$  М.



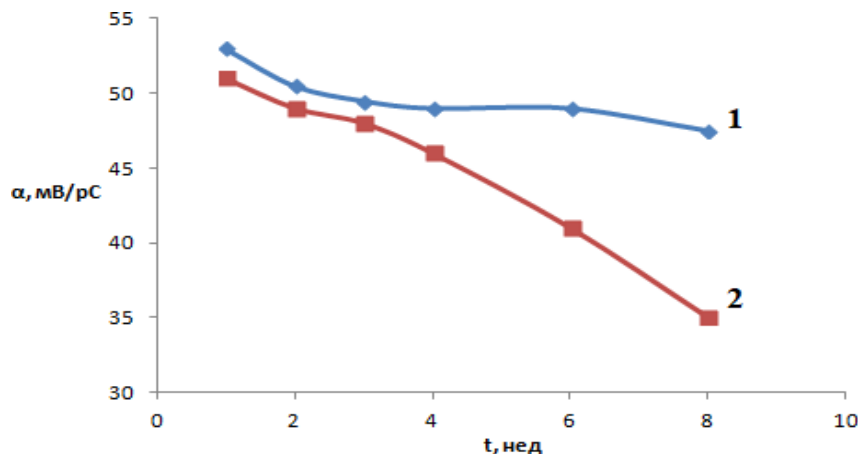
**Рис. 3.14** Электродные функции немодифицированных планарных сенсоров на основе  $[Ag(Amox)_2]DMDCA$  в растворах амоксициллина (1) и цефалексина (2) ( $C_{зас}=2\%$ ).

Выявлено влияние модификатора (полианилина) на свойства планарных амоксициллин-селективных сенсоров [187] (рис. 3.15).



**Рис. 3.15** Электродные функции модифицированного PANI (1) и немодифицированного (2) планарных сенсоров на основе  $[Ag(Amox)_2]DMDCA$  в растворах амоксициллина ( $C_{зас}=2\%$ )

Для определения срока службы сенсоров снимали электродные функции в свежеприготовленных растворах антибиотиков на протяжении длительного времени и по изменению угла наклона электродной функции судили о чувствительности данных электродов к антибиотикам (рис. 3.16). Срок службы сенсоров составил 1,5-2 мес.



**Рис. 3.16** Зависимость угловых коэффициентов электродных функций от времени планарных сенсоров на основе  $[Ag(Aмоx)_2]ДМДСА$  (1) и  $[Ag(Cefur)_2]ТДА$  (2) в растворах амоксициллина и цефуроксима

Дрейф потенциала в водных растворах антибиотиков для модифицированных PANI сенсоров составил 5-7 мВ/сут. (табл. 3.7). Основные электроаналитические характеристики немодифицированных и модифицированных PANI планарных сенсоров на основе соединений  $[Ag(Cefur)_2]ТДА$  и  $[Ag(Aмоx)_2]ДМДСА$  в растворах различных антибиотиков представлены в табл. 3.5.

**Таблица 3.5** Электроаналитические характеристики ППС в сериях растворов исследуемых БЛА (n=3, P=0,95)

ЭАС, модификатор	БЛА	$S_{\pm\Delta S}$ , мВ/рС	$C_{min}$ , М	$\tau$ , с ( $10^{-4}$ - $10^{-3}$ М)	$\Delta E$ , мВ/сут
$[Ag(Cefur)_2]ТДА$ , –	цефуроксим	$52 \pm 7$	$4.5 \cdot 10^{-5}$	20-30	8-12
$[Ag(Cefur)_2]ТДА$ , PANI		$55 \pm 4$	$4.2 \cdot 10^{-5}$	10-15	5-7
$[Ag(Cefur)_2]ТДА$ , –	цефотаксим	$50 \pm 5$	$5.6 \cdot 10^{-5}$	20-25	8-12
$[Ag(Cefur)_2]ТДА$ , PANI		$53 \pm 4$	$4.8 \cdot 10^{-5}$	10-15	5-7
$[Ag(Aмоx)_2]ДМДСА$ , –	амоксициллин	$50 \pm 3$	$8.2 \cdot 10^{-5}$	20-25	8-12
$[Ag(Aмоx)_2]ДМДСА$ , PANI		$52 \pm 2$	$7.2 \cdot 10^{-5}$	20-25	5-7

Для модифицированных полианилином планарных сенсоров в растворах исследованных антибиотиков отмечен синергетический эффект электропроводящих свойств углеродных чернил и полианилина. В растворах *бета*-лактамных антибиотиков планарные сенсоры имеют достаточно широкий интервал линейности, низкий предел обнаружения и небольшой дрейф потенциала. ППС на основе  $[Ag(БЛА)_2]ТАА$  могут быть использованы в качестве универсальных для определения цефалоспориновых и пенициллиновых антибиотиков в водных и биологических средах.

### **3.3. Электроаналитические свойства немодифицированных и модифицированных магнитными наночастицами и хлоридом цетилпиридиния планарных *бета*-лактамных сенсоров в растворах цефуроксима и цефотаксима**

В настоящей работе исследовали немодифицированные и модифицированные планарные потенциометрические сенсоры 3 типов на основе  $[Ag(Cefur)_2]ТДА$  и  $[Ag(Ctox)_2]ТДА$ , в углеродные чернила в составе которых вносились:

I – электродноактивные соединения.

II – электродноактивные соединения, наночастицы магнетита.

III – электродноактивные соединения, наночастицы магнетита и хлорид цетилпиридиния.

Электродные функции для всех исследуемых планарных сенсоров регистрировали в  $1 \cdot 10^{-2}$  -  $1 \cdot 10^{-6}$  М растворах антибиотиков.

Оценено влияние магнитных наночастиц и хлорида цетилпиридиния на характеристики планарных сенсоров, чувствительных к цефуроксиму. Наночастицы способствуют взаимодействию с антибиотиками благодаря своим электронным, химическим, физическим свойствам, большей площади поверхности. Использование ПАВ в качестве сомодификаторов электродной поверхности приводит к стабилизации дисперсии наночастиц.

Для определения оптимальной концентрации хлорида ЦП в планарных

сенсорах изучены электроаналитические характеристики при варьировании концентраций модификаторов. Показано влияние концентрации хлорида ЦП на электроаналитические характеристики сенсоров в растворах цефуроксима (табл. 3.6) и цефотаксима (рис. 3.17).

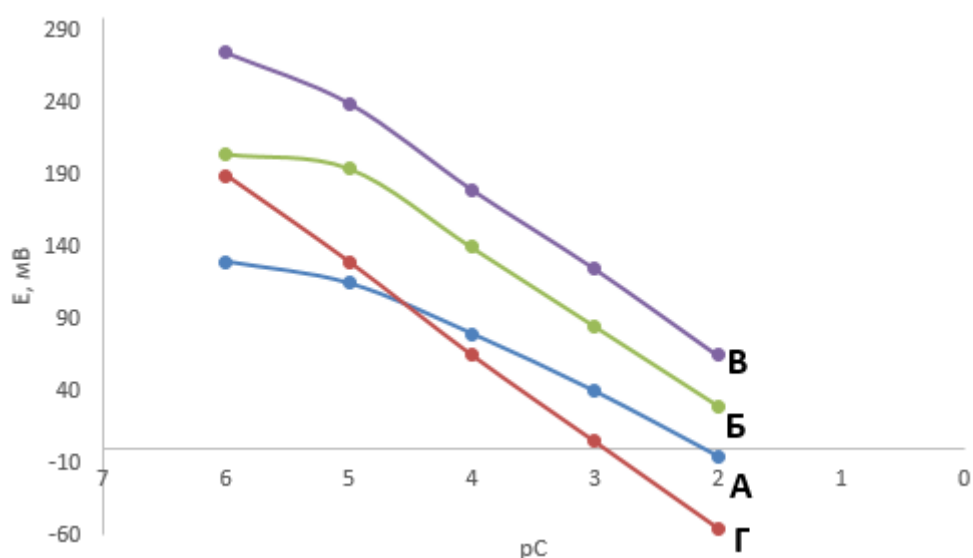
Введение в углеродные чернила бинарной смеси магнитных наночастиц и хлорида ЦП приводит к улучшению электроаналитических свойств ППС, чувствительных к цефуроксиму: снижению предела обнаружения до  $1 \cdot 10^{-6}$  ( $1 \cdot 10^{-7}$  М), увеличению угловых коэффициентов и интервалов линейности электродных функций, сокращению времени отклика – 26 - 30 с (табл. 3.6).

Сравнив электроаналитические характеристики сенсоров в растворах цефуроксима при разных концентрациях хлорида цетилпиридиния, показано, что оптимальным является его содержание 2.5 - 4 %, при этом наблюдается линейная зависимость  $E = f(C)$  в концентрационном интервале  $1 \cdot 10^{-2}$  -  $1 \cdot 10^{-6}$  М (табл. 3.6).

**Таблица 3.6** Интервалы линейных зависимостей электродных функций и угловых коэффициентов ППС на основе  $[Ag(Cefur)_2]TDA$ , модифицированных магнитными наночастицами  $Fe_3O_4$  и хлоридом ЦП (1; 2.5; 4; 5.5 %) в растворах цефуроксима

Содержание хлорида ЦП, %	$y = a-bx$	$S \pm \Delta S$ , мВ/рС	$C_{min}$ , М	$\tau$ , с
1	$y = 35 - 51x$	$51 \pm 4$	$7.5 \cdot 10^{-7}$	36
2.5	$y = -23 - 52x$	$53 \pm 3$	$6.8 \cdot 10^{-7}$	30
4	$y = -64 - 55x$	$56 \pm 3$	$5.4 \cdot 10^{-7}$	26
5.5	$y = -63 - 51x$	$52 \pm 3$	$8.3 \cdot 10^{-7}$	30

Исследована чувствительность сенсоров с оптимальным содержанием модификаторов в растворах цефотаксима (рис. 3.17).



**Рис. 3.17** Электродные функции планарных потенциометрических сенсоров на основе  $[Ag(Cefur)_2]TDA$ : немодифицированных (А); модифицированных: наночастицами  $Fe_3O_4$  (Б); наночастицами  $Fe_3O_4$  и хлоридом ЦП 2.5% (В); наночастицами  $Fe_3O_4$  и хлоридом ЦП 4% (Г) в растворах цефотаксима

Электроаналитические свойства планарных сенсоров на основе ассоциатов тетрадециламмония с комплексными соединениями серебро (I) – цефуроксим/цефотаксим: немодифицированных, модифицированных магнитными наночастицами  $Fe_3O_4$  и их смесями с хлоридом цетилпиридиния в растворах цефотаксима (табл. 3.7).

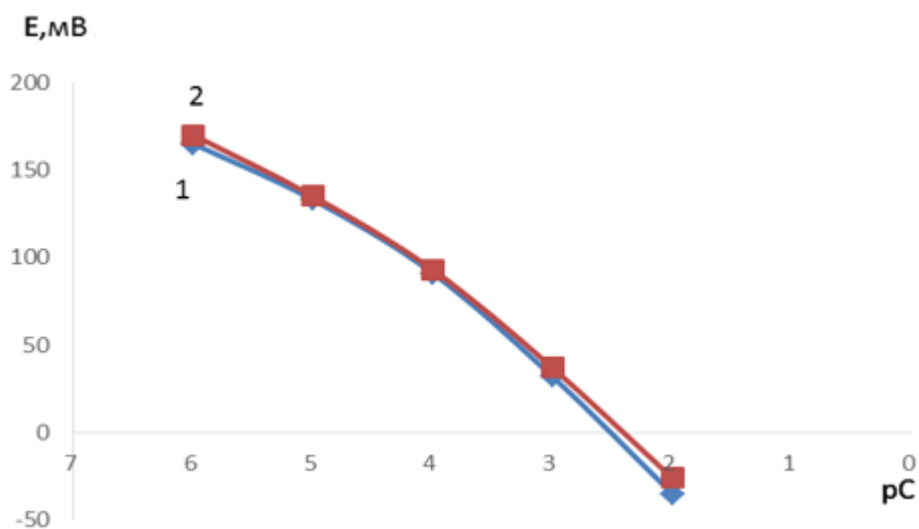
**Таблица 3.7** Электроаналитические характеристики планарных потенциометрических сенсоров на основе  $[Ag(Cefur)_2]TDA$  в растворах цефотаксима ( $n = 3$ ;  $P = 0,95$ )

Модификатор	$E = f(C)$ , моль/л	$S \pm \Delta S$ , мВ/рС	$\tau$ , с ( $1 \cdot 10^{-4} - 1 \cdot 10^{-3}$ моль/л)	$C_{min}$ , моль/л
–	$1 \cdot 10^{-4} - 1 \cdot 10^{-2}$	$39 \pm 8$	$\sim 40$	$4.9 \cdot 10^{-5}$
Наночастицы $Fe_3O_4$	$1 \cdot 10^{-5} - 1 \cdot 10^{-2}$	$47 \pm 3$	$\sim 36$	$5.1 \cdot 10^{-6}$
Наночастицы $Fe_3O_4$ + хлорид ЦП 2.5 %	$1 \cdot 10^{-6} - 1 \cdot 10^{-2}$	$52 \pm 3$	$\sim 30$	$9.4 \cdot 10^{-7}$
Наночастицы $Fe_3O_4$ + хлорид ЦП 4 %	$1 \cdot 10^{-6} - 1 \cdot 10^{-2}$	$55 \pm 3$	$\sim 30$	$1.2 \cdot 10^{-7}$

Из рис. 3.17 и табл. 3.7 видно, что добавление модификаторов магнитных наночастиц и хлорида ЦП повышает угловые коэффициенты электродных функций, сокращает время отклика сенсоров и снижает предел обнаружения. Оптимальные концентрации: ЭАС – 2%, магнитных наночастиц

– 2%, хлорида ЦП – 2,5-4%, соотношение магнитных наночастиц и хлорида ЦП составляет 1:2,5.

На рис. 3.18 представлены зависимости  $E = f(C)$  модифицированных наночастицами  $Fe_3O_4$  и хлоридом ЦП сенсоров на основе  $[Ag(Ctoх)_2]TDA$  в растворах цефуроксима и цефотаксима.



**Рис. 3.18** Электродные функции ППС, модифицированных наночастицами  $Fe_3O_4$  и хлоридом ЦП на основе  $[Ag(Ctoх)_2]TDA$  в растворах цефуроксима (1) и цефотаксима (2)

Таким образом, модифицированные ППС на основе различных электродноактивных соединений  $[Ag(Cefur)_2]TDA$  и  $[Ag(Ctoх)_2]TDA$  в растворах цефуроксима и цефотаксима обладают практически одинаковыми электроаналитическими характеристиками. Для всех исследуемых сенсоров срок службы составил 1,5 мес. для немодифицированных и 2 мес. для модифицированных.

Адсорбция ПАВ на границе раздела обеспечивает стабильность суспензии наночастиц в водных средах. Электростатические и гидрофобные взаимодействия ПАВ обеспечивают достаточную растворимость органических соединений. Адсорбция ПАВ позволяет провести концентрирование молекул аналита.

### **3.4. Раздельное определение цефалоспориновых антибиотиков с помощью массива потенциометрических сенсоров и метода проекций на латентные структуры (мультисенсорные системы)**

Для моделирования мультисенсорных систем использованы сенсоры на основе ионных ассоциатов  $[\text{Ag}(\text{Cefur})_2]\text{TДА}$ ,  $[\text{Ag}(\text{Ctox})_2]\text{TДА}$ , модифицированные наночастицами  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  и хлоридом ЦП [184]. Приготовлены модельные двух- и трехкомпонентные смеси цефалоспориновых антибиотиков в интервале концентраций  $1 \cdot 10^{-2}$  -  $1 \cdot 10^{-6}$  М. Зарегистрированы электродные функции двух- и трехкомпонентных смесей цефалоспориновых антибиотиков ( $E$ , мВ – рС).

Способы обработки аналитических сигналов [176] – проекционные методы. ПЛС-1 – учитывает значения матрицы  $X$  и один отклик  $Y$  (концентрацию одного антибиотика), в результате получается несколько проекционных подпространств в отдельности для каждого компонента; ПЛС-2 – учитывает отклики  $Y$  (концентрации обоих антибиотиков), рассматриваются как общее подпространство.

#### ***ПЛС-моделирование мультисенсорных систем для двухкомпонентных смесей антибиотиков***

В качестве обучающего набора для построения модели методом ПЛС использовали 17 двухкомпонентных смесей Cefur-Ctox в различных соотношениях (11 обучающих и 6 проверочных, табл. 3.8). Смеси в обучающем и проверочном наборах характеризовались различными концентрациями обоих компонентов.

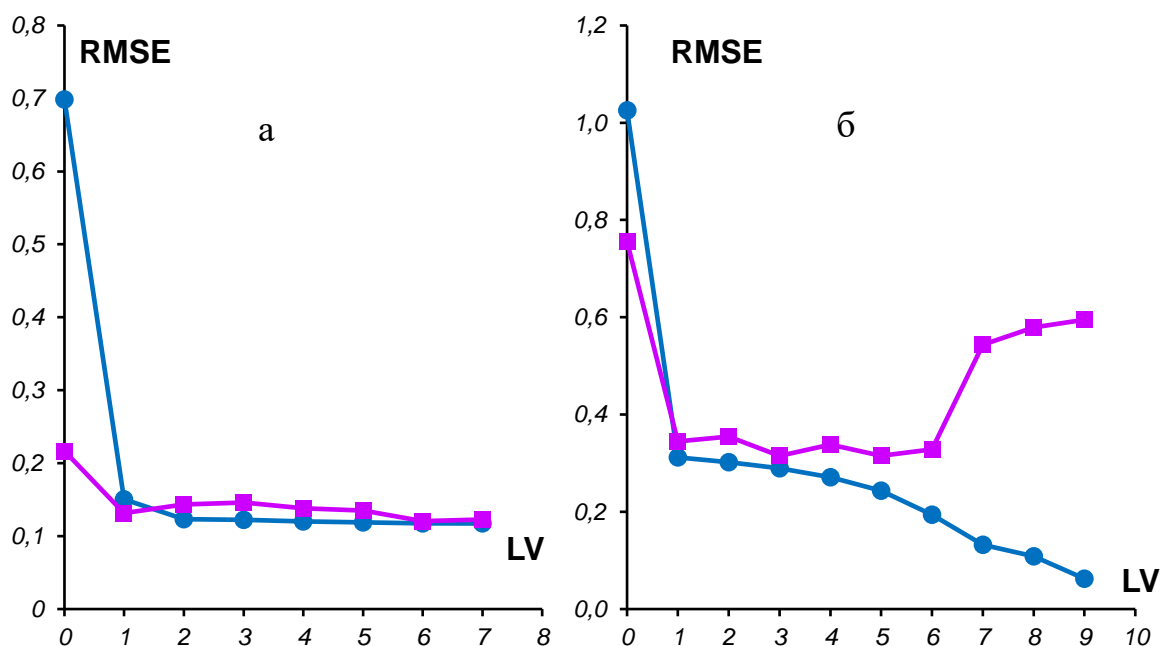
**Таблица 3.8** Показатели концентраций ( $pC = -\lg C$ ) цефуроксима и цефотаксима в их двухкомпонентных смесях для обучающего (№ 1-11) и проверочного (№ 12-17) наборов методом ПЛС-2

№ смеси	$pC_{Cefur}$	$pC_{Ctox}$
1	2	2
2	2.3	2.36
3	2.52	2.7
4	2.85	3
5	3	3.04
6	3	3.08
7	3.44	3.47
8	3.49	3.49
9	3.52	3.52
10	4	4
11	6	6
12	2.7	3
13	3.04	3.1
14	3.22	3.25
15	3.34	3.4
16	3.55	3.6
17	5	5

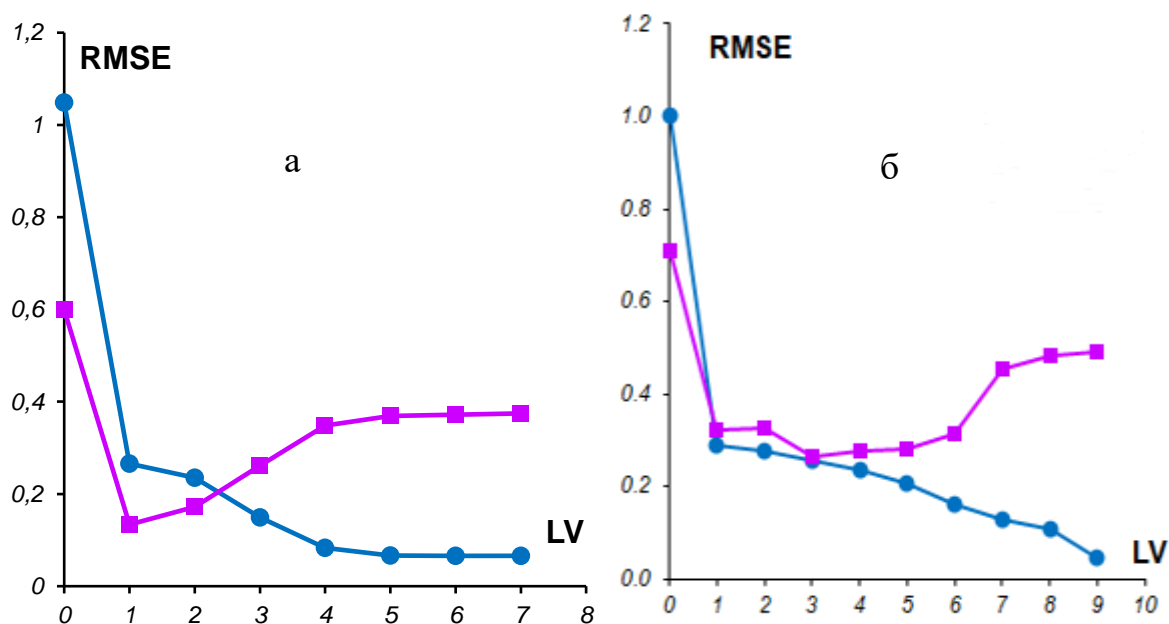
Точность многомерной градуировки принято характеризовать величиной RMSEC (среднеквадратичной ошибкой градуировки), а точность предсказания – величиной RMSEP (среднеквадратичной ошибкой прогноза). Вышеперечисленные параметры оценки точности модели взаимосвязаны, улучшение одного из них приводит к ухудшению другого.

Выбор оптимального числа латентных переменных (LV) с помощью хемоподхода ПЛС проведен на основании минимального значения RMSEP, которое определяет оптимальную сложность модели.

На рис. 3.19, 3.20 представлены величины RMSEC и RMSEP при различном числе LV для бинарной системы цефуроксим – цефотаксим.



**Рис. 3.19** Зависимости RMSEC (●) и RMSEP (■) от числа LV в методах ПЛС-1 (а) и ПЛС-2 (б) при определении Cefur в смеси Cefur-Ctox



**Рис. 3.20** Зависимости RMSEC (●) и RMSEP (■) от числа LV в методах ПЛС-1 (а) и ПЛС-2 (б) при определении Ctox в смеси Cefur-Ctox

Согласно рис. 3.19 и 3.20, для двухкомпонентной модельной смеси Cefur-Ctox оптимальное число LV при определении цефуроксима методом ПЛС-1 составило 6, ПЛС-2 равно 3. При определении цефотаксима оптимальное число LV составило 1 для ПЛС-1, для метода ПЛС-2 – 3.

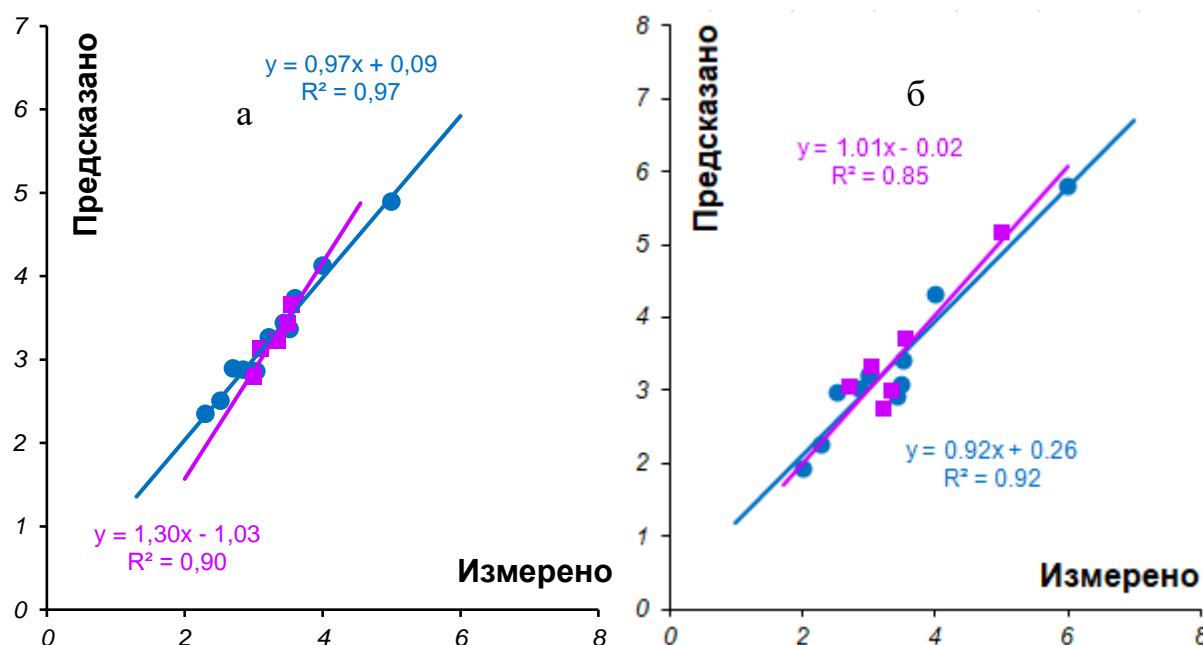
Значения RMSEP для Cefur составили 0.12 и 0.31, для Ctox 0.13 и 0.26, полученные методами ПЛС-1 и ПЛС-2.

В табл. 3.9 представлено оптимальное число латентных переменных, описывающих модели для каждой исследуемой смеси антибиотиков в методах ПЛС-1 и ПЛС-2.

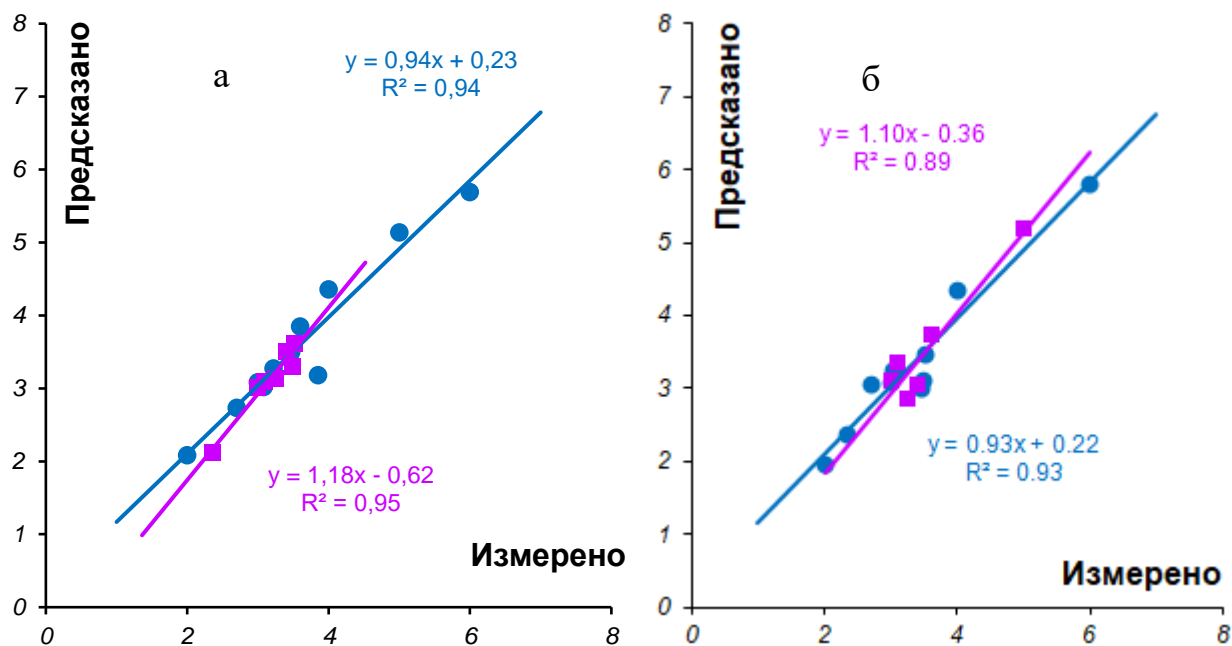
**Таблица 3.9** Оптимальное число латентных переменных для антибиотиков в двухкомпонентных смесях

Метод	Смесь	БЛА	LV
ПЛС-1	Cefur - Ctox	Cefur	6
		Ctox	1
ПЛС-2		Cefur	3
		Ctox	3

Зависимости «предсказано-измерено» компонентов двухкомпонентных систем Cefur-Ctox для методов ПЛС-1 и ПЛС-2 представлены на рис. 3.21, 3.22. Нижеприведенные зависимости имеют значения  $R^2$ , близкие к единице, следовательно, исследуемая модель обладает высоким уровнем качества.



**Рис. 3.21** Зависимости «предсказано-измерено» в методах ПЛС-1 (а) и ПЛС-2 (б) при определении Cefur для обучающих (●) и проверочных (■) наборов смеси Cefur-Ctox



**Рис. 3.22** Зависимости «предсказано-измерено» в методах ПЛС-1 (а) и ПЛС-2 (б) при определении Cтох для обучающих (●) и проверочных (■) наборов двухкомпонентной смеси Cefur-Cтох

Параметры обучающих и проверочных наборов изучаемых смесей антибиотиков методами ПЛС-1 и ПЛС-2 представлены в таблице 3.10.

**Таблица 3.10** Угловые коэффициенты и коэффициенты детерминации для зависимостей «предсказано-измерено» двухкомпонентной смеси Cefur-Cтох методами ПЛС-1 и ПЛС-2

Метод	БЛА	Обучающая выборка			Проверочная выборка		
		Угловой коэффициент	R <sup>2</sup>	RMSEC	Угловой коэффициент	R <sup>2</sup>	RMSEP
ПЛС-1	Cefur	0.97	0.97	0.12	1.30	0.90	0.12
	Cтох	0.94	0.94	0.27	1.18	0.95	0.13
ПЛС-2	Cefur	0.92	0.92	0.29	1.01	0.85	0.31
	Cтох	0.93	0.93	0.26	1.10	0.89	0.26

Оценены значения относительных погрешностей (D, %) определения антибиотиков по методам ПЛС-1 и ПЛС-2 при различном числе LV (табл. 3.11): pC<sub>1</sub> – заданные концентрации компонентов смесей (предсказанные), pC<sub>2</sub> – найденные концентрации компонентов смесей (измеренные).

**Таблица 3.11** Относительные погрешности определения антибиотиков в двухкомпонентной смеси Cefur-Стох для проверочного набора массивов ПЛС на основе [Ag(БЛА)<sub>2</sub>]ТДА для оптимального числа LV с помощью методов ПЛС-1 и ПЛС-2

БЛА	Метод	pC <sub>1</sub>	pC <sub>2</sub>	D,%
Цефуроксим	ПЛС-1	3.1	3.13	0.9
		3.34	3.23	3.4
		3.49	3.43	1.7
		3.55	3.67	3.3
	ПЛС-2	3.04	3.34	9.8
		3.34	2.99	10.4
		3.55	3.71	4.6
		5	5.17	3.5
Цефотаксим	ПЛС-1	3	3.02	0.5
		3.25	3.14	3.3
		3.4	3.51	3.2
		3.52	3.62	2.9
	ПЛС-2	3	3.12	3.9
		3.1	3.36	8.5
		3.6	3.75	4.1
		5	5.19	3.8

Относительные погрешности определения в двухкомпонентных смесях препаратов в проверочном наборе методом ПЛС-1 не превысили 3,5 % для Cefur и Стох, ПЛС-2 не превысили 11 % для Cefur и 9 % для Стох.

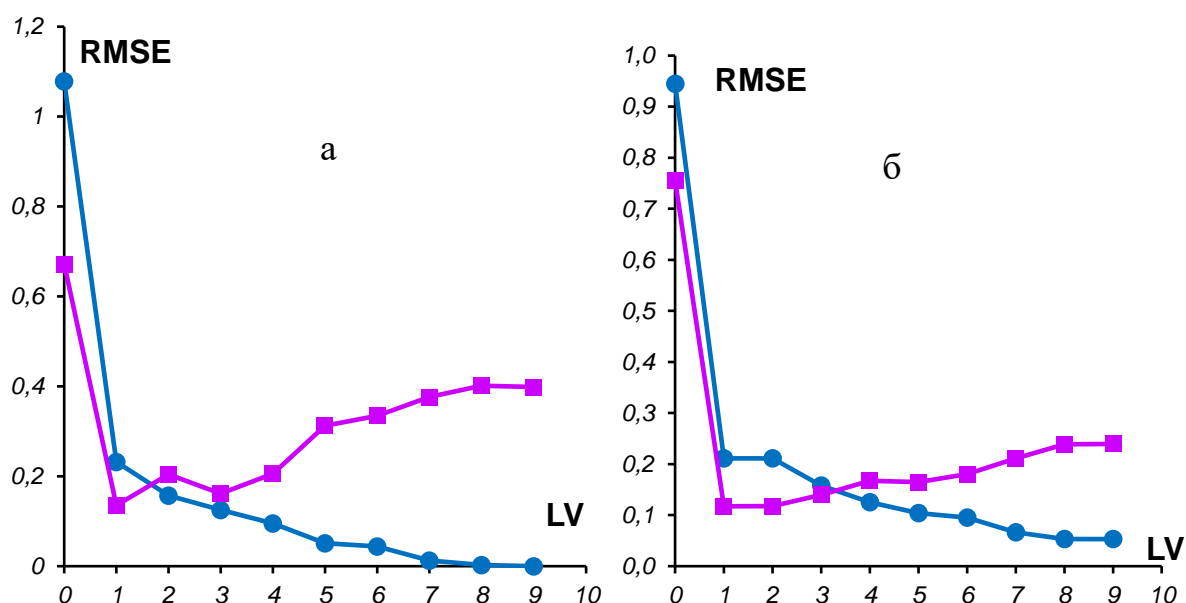
### ***ПЛС-моделирование мультисенсорных систем для трехкомпонентных смесей антибиотиков***

В качестве обучающего набора для построения модели методом ПЛС использовали 18 трехкомпонентных смесей Cefur-Стох-Cef в различных соотношениях (13 обучающих и 5 проверочных). Смесей в обучающем и проверочном наборах характеризовались различными концентрациями трех компонентов (табл. 3.12).

**Таблица 3.12** Показатели концентраций ( $pC = - \lg C$ ) цефуроксима, цефотаксима и цефазолина в их трехкомпонентных смесях для обучающего (№ 1-13) и проверочного (№ 14-18) наборов методом ПЛС-2

№ смеси	$pC_{Cefur}$	$pC_{Ctox}$	$pC_{Cef}$
1	2	2	2
2	2.36	2.3	2.59
3	2.7	2.52	2.89
4	3	2.85	3
5	3.04	3	3.01
6	3.22	3.22	3.22
7	3.4	3.44	3.4
8	3.47	3.49	3.43
9	3.49	3.52	3.46
10	3.52	3.55	3.57
11	3.6	3.6	3.6
12	4	4	4
13	6	6	6
14	3	3	3
15	3.08	3.04	3.1
16	3.1	3.1	3.12
17	3.25	3.34	3.3
18	5	5	5

Для исследуемой тройной системы получены значения  $R^2$ , близкие к единице, следовательно, модель обладает высоким уровнем качества. На рис. 3.23 приведены зависимости среднеквадратичных ошибок определения цефотаксима в тройной смеси Cefur-Ctox-Cef от числа латентных переменных.



**Рис. 3.23** Зависимости RMSEC (●) и RMSEP (■) от числа LV в методах ПЛС-1 (а) и ПЛС-2 (б) при определении Ctox в смеси Cefur-Ctox-Cef

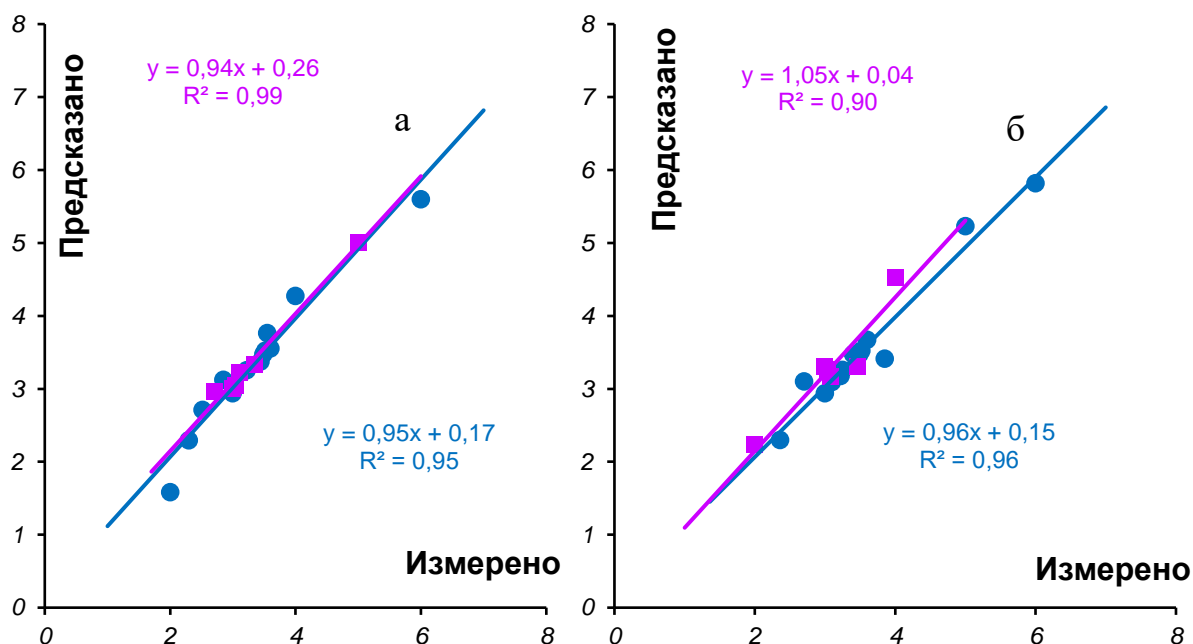
Для тройной смеси Cefur-Ctox-Cef оптимальное число LV при определении цефуроксима методом ПЛС-1 равно 1, ПЛС-2 – 3. При определении цефотаксима оптимальное число LV для методов ПЛС-1 и ПЛС-2 равно 1. При определении цефазолина оптимальное число LV для метода ПЛС-2 равно 2, RMSEP - 0.23. Значения RMSEP для Cefur составили 0.22 и 0.35, для Ctox 0.14 и 0.12, полученные методами ПЛС-1 и ПЛС-2.

Параметры обучающих и проверочных наборов трехкомпонентных смесей антибиотиков для методов ПЛС-1 и ПЛС-2 представлены в таблице 3.13.

**Таблица 3.13** Угловые коэффициенты и коэффициенты детерминации для зависимостей «предсказано-измерено» компонентов смеси Cefur-Ctox при введении Cef

Метод	БЛА	Обучающая выборка			Проверочная выборка		
		Угловой коэффициент	R <sup>2</sup>	RMSEC	Угловой коэффициент	R <sup>2</sup>	RMSEP
ПЛС-1	Cefur	0.96	0.96	0.28	1.05	0.90	0.22
	Ctox	0.95	0.95	0.23	0.70	0.92	0.14
ПЛС-2	Cefur	0.96	0.96	0.13	0.87	0.77	0.35
	Ctox	0.95	0.95	0.21	0.94	0.99	0.12
	Cef	0.83	0.83	0.28	0.79	0.96	0.23

Зависимости «предсказано-измерено» для цефотаксима в составе трехкомпонентных систем Cefur-Стох для методов ПЛС-1 и ПЛС-2 представлены на рис. 3.24. Нижеприведенные зависимости имеют значения  $R^2$ , близкие к единице, следовательно, исследуемая модель обладает высоким уровнем качества.



**Рис. 3.24** Зависимости «предсказано-измерено» в методах ПЛС-2 (а) и ПЛС-1 (б) при определении Стох для обучающих (●) и проверочных (■) наборов смеси Cefur-Стох-Cef

Значения относительных погрешностей ( $D$ ) определения антибиотиков в их тройной смеси по методам ПЛС-1 и ПЛС-2 при различном числе LV приведены в табл. 3.14.

Относительные погрешности определения в трехкомпонентных смесях препаратов в проверочном наборе при использовании метода ПЛС-1 не превысили 14 % для Cefur и 9 % для Стох, ПЛС-2 не превысили 5 % для Cefur, 4 % для Стох и Cef; результаты, полученные этими методами, близки друг к другу.

**Таблица 3.14** Относительные погрешности определения антибиотиков в трехкомпонентной смеси Cefur-Ctox-Cef для проверочного набора массивов ППС на основе [Ag(БЛА)<sub>2</sub>]ГДА для оптимального числа LV с использованием методов ПЛС-1 и ПЛС-2

БЛА	Метод	pC <sub>1</sub>	pC <sub>2</sub>	D,%
Цефуроксим	ПЛС-1	2	2.24	11.9
		3.08	3.17	2.9
		3.47	3.31	4.6
		4	4.53	13.3
	ПЛС-2	3	3.04	1.3
		3.1	3.25	4.8
		3.25	3.36	3.4
		5	4.99	0.1
Цефотаксим	ПЛС-1	2.52	2.73	8.5
		3	3.01	0.4
		3.22	3.25	1.1
		3.52	3.51	0.4
	ПЛС-2	3	3.01	0.2
		3.1	3.22	3.9
		3.34	3.33	0.1
		5	5.01	0.2
Цефазолин	ПЛС-2	3	3.1	3.3
		3.12	3.13	0.5
		3.3	3.39	2.7
		5	4.87	2.6

Таким образом, показана возможность отдельного определения цефалоспориновых антибиотиков в двух- и трехкомпонентных смесях с использованием массивов модифицированных *бета*-лактамных потенциометрических сенсоров методами многомерной обработки данных ПЛС-1 и ПЛС-2. Оценены среднеквадратичные ошибки обучающего и проверочного наборов, на основании которых подобраны оптимальное количество латентных переменных для данных методов. Установлено, что все

исследованные модели дают высокие значения коэффициентов корреляции и тангенсы угла наклона зависимостей «предсказано-измерено» близки к единице, что позволяет рекомендовать эти методы для практического использования.

### ВЫВОДЫ к главе 3.

1. Применение модификаторов поверхности мембран способствует снижению сопротивления ПВХ-мембран, что связано с установлением равновесия между отсеками электрохимической ячейки, разделяемой ПВХ-мембраной. Применение наночастиц CuO и NiZnFeO в качестве модификаторов мембранной поверхности позволяет наиболее выразительно снижать сопротивление до 0.13-0.14 МОм. Наноматериалы способны эффективнее осуществлять функцию медиатора электронного переноса и увеличивать удельную поверхность мембран благодаря физико-химическим взаимодействиям с антибиотиками.

2. Выявлено влияние модификатора-полимера (полианилина) на свойства БЛА-селективных ППС, способствующего химической конверсии аналита, его физико-химическому концентрированию на поверхности электрода: увеличивается интервал линейности электродных функций и угловой коэффициент, снижается время отклика и дрейф потенциала. Модифицированные полианилином ППС в растворах всех исследованных антибиотиков характеризуются синергетическим эффектом электропроводящих свойств углеродных чернил и полианилина.

3. Оценено влияние противоиона – улучшенные электроаналитические характеристики ППС достигнуты при использовании тетрадециламмония бромида, в то время как на транспортные свойства ПВХ-мембран выбор противоиона существенно не влияет.

4. Метод ПЛС позволяет разделить вклад каждого антибиотика даже при сильном наложении электродных функций. Коэффициенты аппроксимации и тангенсы угла наклона близки к единице, что говорит о высоком качестве

изучаемых моделей. Оценка величины относительной погрешности показала, что она не превысила 15 %.

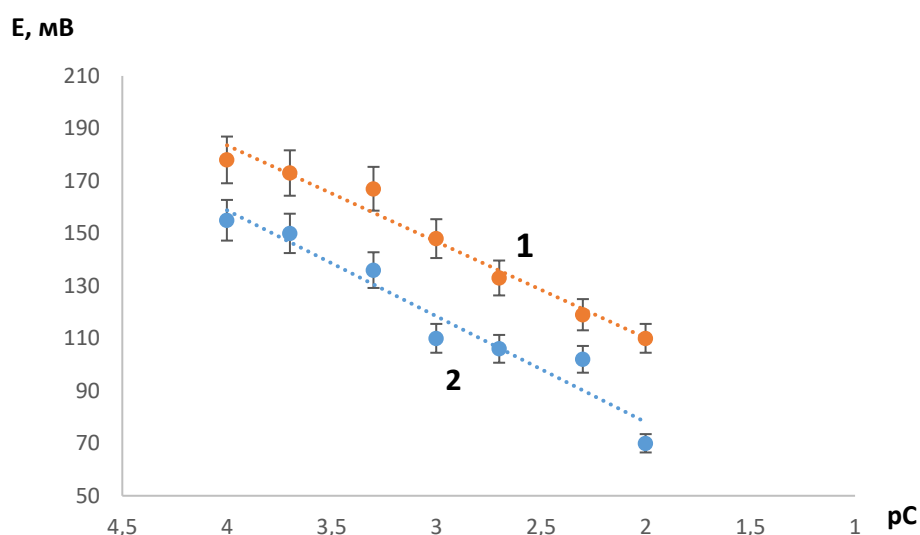
5. ППС на основе тетрадециламмония с комплексными соединениями серебра (I) - цефуроксим/цефотаксим можно использовать в качестве универсальных для определения цефуроксима, цефотаксима, цефазолина.

## Глава 4. Аналитическое применение потенциометрических сенсоров

В главе представлено аналитическое применение потенциометрических планарных сенсоров при определении БЛА в реальных объектах (лекарственных препаратах, жидкости ротовой полости).

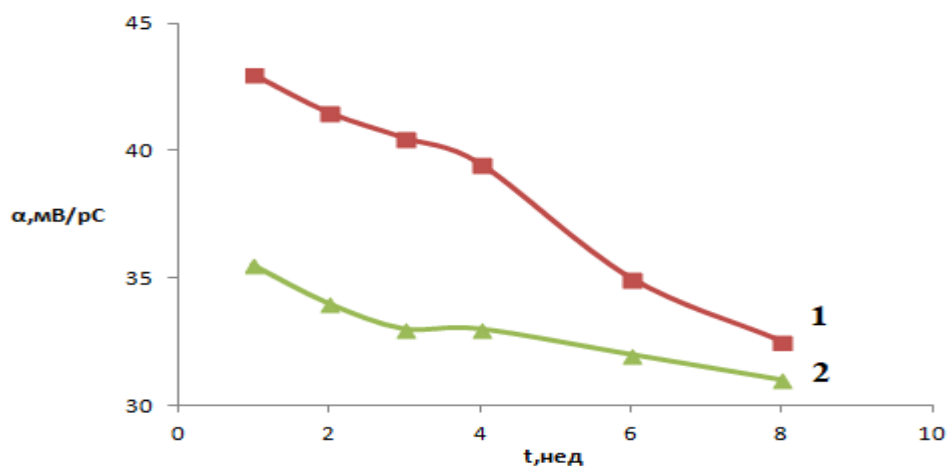
### 4.1. Определение амоксициллина в лекарственных препаратах методом прямой потенциометрии

Найдено содержание *бета*-лактамных антибиотиков в лекарственных препаратах. В качестве исследуемых объектов выбраны препараты с истекшим сроком годности – Амоксициллин и суспензия Амоксиклав 2008 г. вып. Изучены электроаналитические и операционные характеристики планарных потенциометрических сенсоров на основе  $[Ag(Aмоx)_2]DMDCSA$  в растворах одноименных лекарственных препаратов (рис. 4.1).



**Рис. 4.1** Электродные функции планарных потенциометрических сенсоров на основе  $[Ag(Aмоx)_2]DMDCSA$  в растворах просроченных препаратов: суспензии Амоксиклав (1) и Амоксициллина (2)

Показано снижение угловых коэффициентов электродных функций в растворах просроченных препаратов в связи с уменьшением содержания действующего вещества (рис. 4.2)



**Рис. 4.2** Зависимость угловых коэффициентов электродных функций планарных сенсоров на основе  $[Ag(Amox)_2]DMDCSA$  в растворах просроченных лекарственных препаратов на основе амоксициллина во времени: 1 – Амоксициллина, 2– суспензии Амоксиклав

Проведено определение амоксициллина методом добавок [179,180]. Метод добавок в аналитической химии состоит в нахождении концентрации исследуемого вещества по разнице электродных потенциалов. Как правило, учитываются потенциалы до и после внесения добавки определенного объема и концентрации.

Данный метод имеет следующие разновидности:

- 1) МСД (однократная, двукратная, многократные) – в случае, если происходит повышение концентрации иона при внесении добавки раствора этого же иона;
- 2) А + Ст, в случае внесения добавки (стандартного раствора) к анализируемому
- 3) Ст + А, в случае внесения добавки (анализируемого раствора) к стандартному.

При вычислении концентрации по методу добавок использовали формулу:

$$C_x = \left( \frac{c_s \cdot v_a}{v_0 + v_a} \right) \cdot \left( \frac{1}{10^{\Delta E/S}} - \frac{v_0}{v_0 + v_a} \right)$$

где  $C_x, C_s$  – концентрация анализируемого и стандартного раствора,

$V_a$  – объем добавленного стандартного раствора,

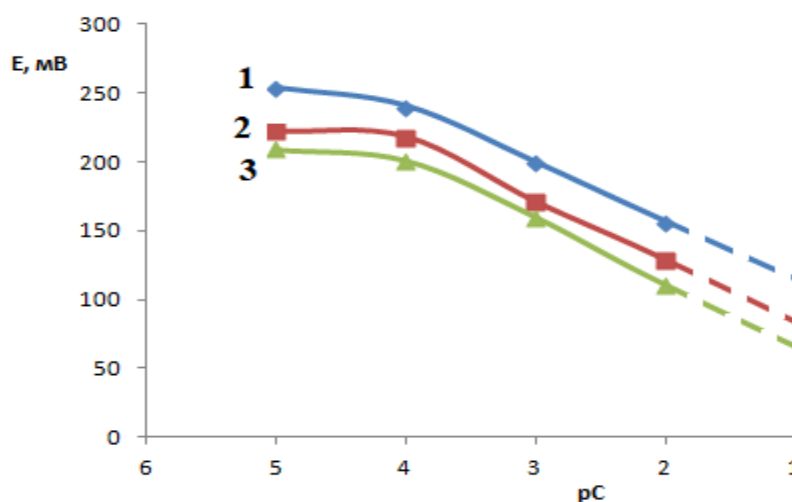
$V_0$  – объем анализируемого раствора,

$S$  – значение крутизны электродной функции (угловой коэффициент)

$\Delta E$  – изменение ЭДС цепи.

В данной работе применен метод стандартной добавки: производили добавку стандартного  $1 \cdot 10^{-3}$  М раствора амоксициллина к серии анализируемых растворов ( $1 \cdot 10^{-2}$ ,  $1 \cdot 10^{-3}$ ,  $1 \cdot 10^{-4}$ ,  $1 \cdot 10^{-5}$  М) амоксициллина с истекшим сроком годности.

Приведены электродные функции потенциометрических сенсоров в серии анализируемых растворов амоксициллина до и после введения добавок. В настоящей работе учтены условия применения МСД: наклон электродной функции имеет величину, близкую к нернстовскому значению для однозарядных ионов (рис. 4.3),  $pH = \text{const}$ , предварительное удаление мешающих вспомогательных веществ путем фильтрования исходного раствора.



**Рис. 4.3** Электродные функции планарных сенсоров на основе  $[Ag(Aмоx)_2]DMДСА$  в анализируемых растворах Амоксициллина: без добавки (1), при однократной  $V_{1,ст} = 5$  мл (2) и двукратной  $V_{2,ст} = 2.5$  мл (3) добавок ( $C_{ст} = 1 \cdot 10^{-3}$  М).

Можно резюмировать, что при введении однократной добавки свежего раствора амоксициллина происходит увеличение углового коэффициента электродных функций исследуемого просроченного препарата. Значения угловых коэффициентов просроченных препаратов до и после внесения добавки близки к теоретическим для однозарядного иона амоксициллина.

Также с целью поиска оптимальных концентрации и объема вносимой добавки при определении основного вещества в лекарственных препаратах варьировали данные параметры (табл. 4.1).

**Таблица 4.1** Величины угловых коэффициентов электродных функций в растворах просроченных препаратов при варьировании концентрации и объема добавки

Лекарственный препарат	Добавка		$\alpha$ , мВ/рС	$y = E_0 - \alpha x$	$R^2$
	C, М	V, мл			
Амоксициллин	$1 \cdot 10^{-3}$	5	45	$y = 170 - 45x$	0.99
		2.5	45.5	$y = 152.5 - 45.5x$	0.99
	$1 \cdot 10^{-2}$	1	44.5	$y = 39 - 44.5x$	0.99
		0.5	45	$y = 22 - 45x$	0.99
Амоксиклав	$1 \cdot 10^{-3}$	5	42.5	$y = 158 - 42.5x$	1
		2.5	48.5	$y = 113 - 48.5x$	1
	$1 \cdot 10^{-2}$	1	43	$y = 7 - 43x$	0.99
		0.5	44.5	$y = -12.5 - 44.5x$	0.98

Установлено, что при добавлении стандартного  $1 \cdot 10^{-2}$  М раствора амоксициллина к анализируемому  $1 \cdot 10^{-3}$  М раствору наблюдается разница в концентрациях данных растворов на порядок, что соответствует выполнению условия, когда добавка более концентрированная, чем анализируемый раствор (ЭДС:  $E_1$  – до,  $E_2$  – после внесения добавки) (табл. 4.2).

**Таблица 4.2** Результаты определения амоксициллина в лекарственных препаратах Амоксициллин и Амоксиклав при оптимальных концентрациях добавки  $C_{ст} 1 \cdot 10^{-2}$  М и анализируемого раствора  $1 \cdot 10^{-3}$  М ( $n = 3$ ,  $P = 0,95$ )

Лекарственные препараты	$E_1$ , мВ	$E_2$ , мВ	$C_x$ , М	Содержание основного вещества $w \pm \Delta w$ , %
Амоксициллин	207	182	0.34	$75 \pm 8$
Амоксиклав	156	141	0.71	$83 \pm 3$

Введение двукратной добавки признано нецелесообразным ввиду незначительного увеличения углового коэффициента и ограничениям при вычислении содержания активного вещества в лекарственных препаратах.

#### 4.2. Определение цефалексина в просроченном препарате цефалексин

Изучены электроаналитические и операционные характеристики планарных потенциометрических сенсоров на основе  $[Ag(Aмоx)_2]ДМДСА$  в растворах цефалексина с истекшим сроком годности (2016 г. вып.) (табл. 4.3).

**Таблица 4.3** Электроаналитические характеристики планарных сенсоров на основе  $[Ag(Aмоx)_2]ДМДСА$  в серии растворов просроченного цефалексина.

Линейный диапазон электродных функций, М	$C_{min}$ , М	$\alpha \pm \Delta\alpha$ , мВ/рС	$\tau$ , с	$\Delta E$ , мВ/сут	Срок службы, мес.
$1 \cdot 10^{-2} - 1 \cdot 10^{-4}$	$8 \cdot 10^{-5}$	$41 \pm 2$	30-35	6-8	1,5-2

Проведено определение содержания цефалексина в просроченном лекарственном препарате при оптимальных концентрациях добавки  $C_{ст} 1 \cdot 10^{-2}$  М и анализируемого  $1 \cdot 10^{-3}$  М раствора цефалексина (табл. 4.4).

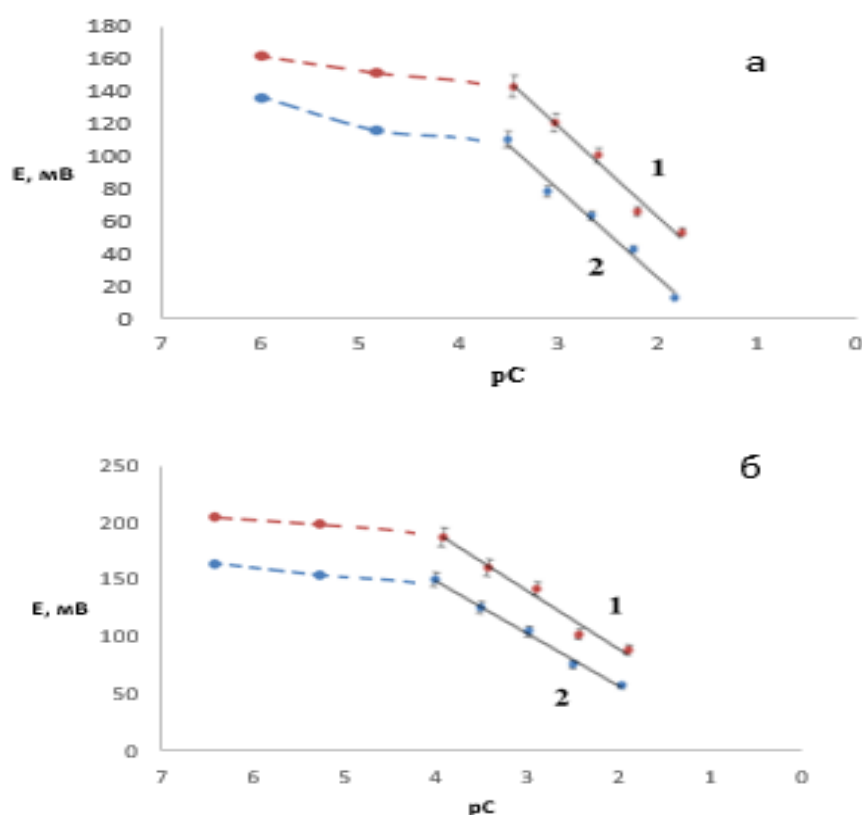
**Таблица 4.4** Результаты определения цефалексина в лекарственных препаратах при оптимальных концентрациях добавки  $C_{ст} 1 \cdot 10^{-2}$  М и анализируемого раствора  $1 \cdot 10^{-3}$  М ( $n = 3$ ,  $P = 0,95$ ).

$E_1$ , мВ	$E_2$ , мВ	$C_x$ , М	Содержание основного вещества $w \pm \Delta w$ , %
151	121	0.19	$85 \pm 6$

Таким образом, в растворах амоксициллина, амоксиклава и цефалексина зависимости  $E = f(C)$  планарных сенсоров на основе  $[Ag(Aмоx)_2]ДМДСА$  имеют достаточно широкий интервал линейности, сенсоры характеризуются низким пределом обнаружения и небольшим дрейфом потенциала. Выполнение этих условий позволило использовать немодифицированные сенсоры для определения основного вещества в лекарственных препаратах.

### 4.3. Оценка влияния вспомогательных веществ на электроаналитические характеристики планарных потенциометрических сенсоров в растворах амоксициллина и цефалексина

Исследовано влияние вспомогательных веществ на электроаналитические свойства планарных сенсоров на основе  $[Ag(Aмоx)_2]ДМДСА$  в растворах амоксициллина и цефалексина (рис. 4.4). В качестве вспомогательных веществ в таблетках амоксициллина содержатся магния стеарат, тальк, крахмал картофельный; в капсулах цефалексина - магния стеарат, целлюлоза микрокристаллическая РН-102. При определении основного вещества в просроченных препаратах вспомогательные вещества не отделяли, что упрощало анализ (рис. 4.4 а, б - 1). Для исследования электроаналитических свойств сенсоров в исходных водных растворах 0,01 М амоксициллина и цефалексина отделяли вспомогательные вещества путём фильтрования через обеззоленный фильтр «Синяя лента» или центрифугированием (рис. 4.4 а, б - 2).



**Рис. 4.4** Электродные функции планарных сенсоров на основе  $[Ag(Aмоx)_2]ДМДСА$  в растворах амоксициллина (а), цефалексина (б) без отделения (1) и с отделением (2) вспомогательных веществ

Данные рис. 4.4 а, б показывают, что в растворах амоксициллина и цефалексина интервал линейности электродных функций составляет  $1 \cdot 10^{-2}$  –  $1 \cdot 10^{-4}$  М. Показано, что величины ЭДС выше для растворов антибиотика без отделения вспомогательных веществ, что связано с влиянием матрицы на характер электродной функции.

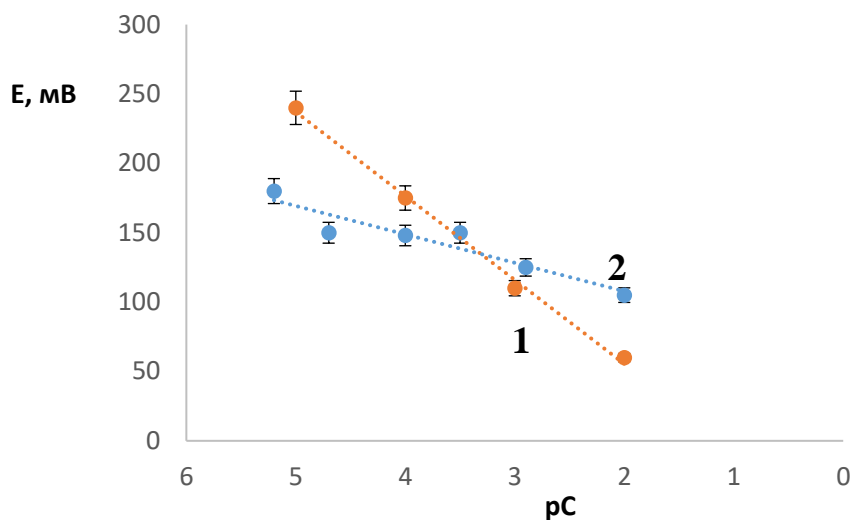
Таким образом, при потенциометрическом определении амоксициллина и цефалексина методом добавок и при оценке влияния вспомогательных веществ в одноименных лекарственных препаратах использованы немодифицированные планарные сенсоры на основе  $[\text{Ag}(\text{Амох})_2]\text{ДМДСА}$ , что отражает экономичность при определении бета-лактамов с истекшим сроком годности.

#### **4.4. Потенциометрическое определение цефуроксима в жидкости ротовой полости**

Сенсоры на основе  $[\text{Ag}(\text{Cefur})_2]\text{ТДА}$  являются высокоселективными к ряду неорганических ионов:  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Br}^-$ ,  $\text{HCO}_3^-$ ,  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ ,  $\text{CO}_3^{2-}$ ,  $\text{HPO}_4^{2-}$ . В состав ротовой жидкости входят катионы  $\text{Mn}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ , анионы  $\text{F}^-$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{HCO}_3^-$ ,  $\text{SO}_4^{2-}$ , а также белки, мочевины, аммиак, креатин, остатки пищи и др. Значения коэффициентов селективности показывают допустимость определения цефалоспориновых антибиотиков при 100 кратных избытках мешающих неорганических ионов, что является необходимым при использовании потенциометрических сенсоров в анализе биологических жидкостей [178].

Нами исследована жидкость ротовой полости – биологическая жидкость человека, легкодоступная для определения различных соединений благодаря простоте пробоотбора. Отбирали пробу собственной ротовой жидкости, предварительно ополаскивая ротовую полость водой. Далее смешанную слюну центрифугировали в течение 15 мин при 4000 об/мин для отделения от компонентов белковых соединений. Перед определением планарные немодифицированные и модифицированные PANI сенсоры на основе  $[\text{Ag}(\text{Cefur})_2]\text{ТДА}$  кондиционировали в жидкости ротовой полости в течение

20 мин. В данную жидкость вводили известную концентрацию антибиотика и регистрировали электродные функции (рис. 4.5).



**Рис. 4.5** Электродные функции модифицированных PANI ППС на основе  $[Ag(Cefur)_2]ТДА$  в водных растворах цефуроксима (1) и в жидкости ротовой полости (2)

По электродным функциям проведено определение цефуроксима в модельных водных растворах на фоне жидкости ротовой полости с использованием планарных немодифицированных и модифицированных PANI сенсоров на основе  $[Ag(Cefur)_2]ТДА$  представлены в табл. 4.5

**Таблица 4.5** Содержание цефуроксима в модельных растворах на фоне жидкости ротовой полости (n=3, p=0.95)

C <sub>исх</sub> , М	V <sub>исх</sub> ,мл	Введено			Найдено				D,%
		C, М	pC	m,мг	E <sub>x</sub> ,мВ	pC <sub>x</sub>	C <sub>x</sub> , М	m <sub>x</sub> ,мг	
<b>Немодифицированные сенсоры</b>									
1·10 <sup>-2</sup>	1.5	5·10 <sup>-3</sup>	2.30	6.36	28	2.25	4.92·10 <sup>-3</sup>	6.22	2.2
1·10 <sup>-2</sup>	0.6	2·10 <sup>-3</sup>	2.70	2.54	43	2.55	1.93·10 <sup>-3</sup>	2.40	5.5
1·10 <sup>-2</sup>	0.3	1·10 <sup>-3</sup>	3.00	1.27	57	2.60	0.87·10 <sup>-3</sup>	1.11	12.6
1·10 <sup>-3</sup>	1.5	5·10 <sup>-4</sup>	3.30	0.64	70	2.80	4.91·10 <sup>-4</sup>	0.60	6.3
1·10 <sup>-3</sup>	0.6	2·10 <sup>-4</sup>	3.70	0.26	82	2.85	1.97·10 <sup>-4</sup>	0.25	3.8
<b>Модифицированные PANI сенсоры</b>									
1·10 <sup>-2</sup>	1.5	5·10 <sup>-3</sup>	2.30	6.36	104	2.30	4.98·10 <sup>-3</sup>	6.32	0.6
1·10 <sup>-2</sup>	0.6	2·10 <sup>-3</sup>	2.70	2.54	126	2.65	1.96·10 <sup>-3</sup>	2.49	1.9
1·10 <sup>-2</sup>	0.3	1·10 <sup>-3</sup>	3.00	1.27	137	2.95	0.98·10 <sup>-3</sup>	1.25	1.6
1·10 <sup>-3</sup>	1.5	5·10 <sup>-4</sup>	3.30	0.64	150	3.20	4.95·10 <sup>-4</sup>	0.62	3.1
1·10 <sup>-3</sup>	0.6	2·10 <sup>-4</sup>	3.70	0.26	158	3.50	1.89·10 <sup>-4</sup>	0.24	7.7

Показано, что относительная погрешность определения антибиотика на фоне жидкости ротовой полости не превышает 13 и 8 % для немодифицированных и модифицированных полианилином планарных сенсоров соответственно. Данные значения согласуются с допустимой величиной относительной погрешности в методе прямой потенциометрии, которая составляет 20 % и связана с логарифмической зависимостью потенциала от концентрации.

#### ВЫВОДЫ к главе 4.

1. Проведено определение амоксициллина, амоксиклава и цефалексина в лекарственных препаратах методом стандартной добавки (вариант однократной добавки) с использованием планарных сенсоров на основе [Ag(Aмоx)<sub>2</sub>]ДМДСА. Отмечено снижение угловых коэффициентов электродных функций в растворах просроченных препаратов.

2. Оценено влияние вспомогательных веществ на электроаналитические свойства планарных сенсоров на основе [Ag(Aмоx)<sub>2</sub>]ДМДСА в растворах

амоксициллина и цефалексина. Величины ЭДС выше для растворов антибиотика без отделения вспомогательных веществ, что связано с влиянием матрицы на характер электродной функции. При потенциометрическом определении амоксициллина и цефалексина методом добавок и при оценке влияния вспомогательных веществ в вышеуказанных лекарственных препаратах использованы немодифицированные планарные сенсоры на основе  $[Ag(Aмоx)_2]DMDCSA$ , что отражает экономичность при определении *бета*-лактамов с истекшим сроком годности.

3. Проведено потенциометрическое определение цефуроксима в жидкости ротовой полости. При анализе сложных биологических объектов необходима большая чувствительность определения. Это достигнуто применением модифицированных планарных сенсоров. По углу наклона электродных функций видно, что сенсоры проявляют чувствительность к цефуроксиму, следовательно, их можно использовать для определения антибиотика в жидкости ротовой полости.

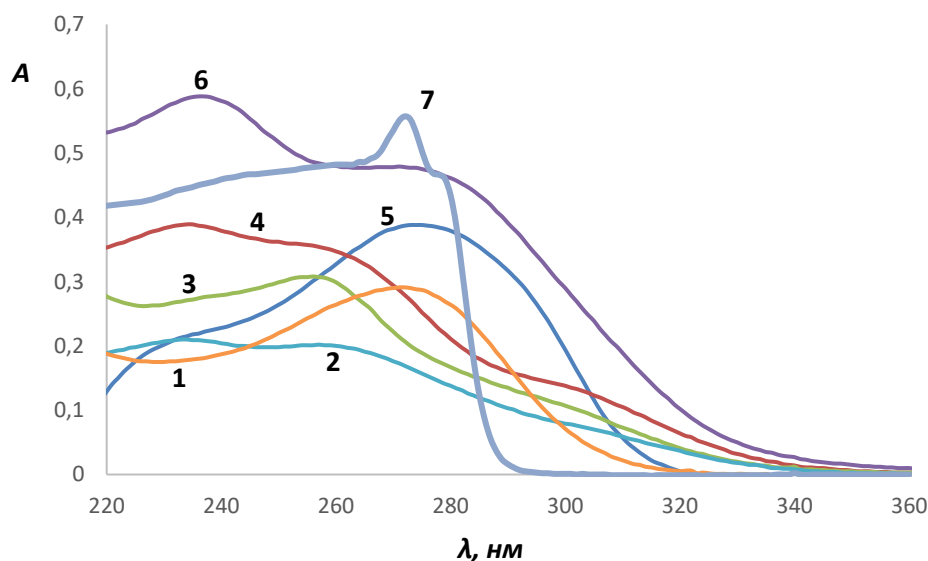
## Глава 5. Спектрофотометрическое определение *бета*-лактамных антибиотиков

Представлены результаты спектрофотометрического изучения растворов индивидуальных БЛА, их модельных двух-, трехкомпонентных смесей, многокомпонентных систем в молоке с помощью хемометрических ПЛС-методов.

### 5.1. Спектрофотометрическое изучение водных растворов антибиотиков

Спектрофотометрическое изучение водных растворов индивидуальных антибиотиков, их модельных двух- и трехкомпонентных смесей, многокомпонентных систем антибиотиков в молоке проводили путем измерения спектров поглощения в ближней УФ-области в диапазоне 220-360 нм.

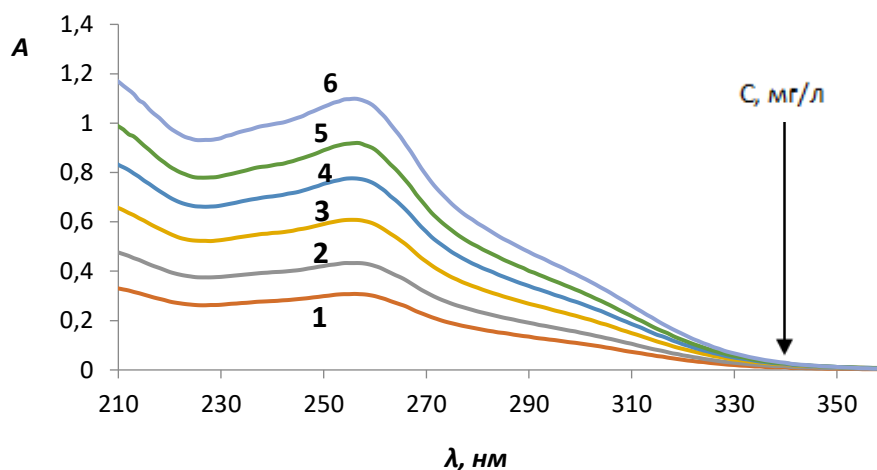
На рис. 5.1 представлены спектры поглощения водных растворов исследуемых *бета*-лактамных антибиотиков, которые подтверждают, что они достаточно интенсивно поглощают свет в УФ-диапазоне.



**Рис. 5.1** Электронные спектры поглощения водных растворов индивидуальных антибиотиков: 1 – цефазолина, 2 – цефепима, 3 – цефтазидима, 4 – цефотаксима, 5 – цефуроксима, 6 – цефтриаксона (1-6 при  $C_{const}$  10 мг/л), 7 – амоксициллина (330 мг/л)

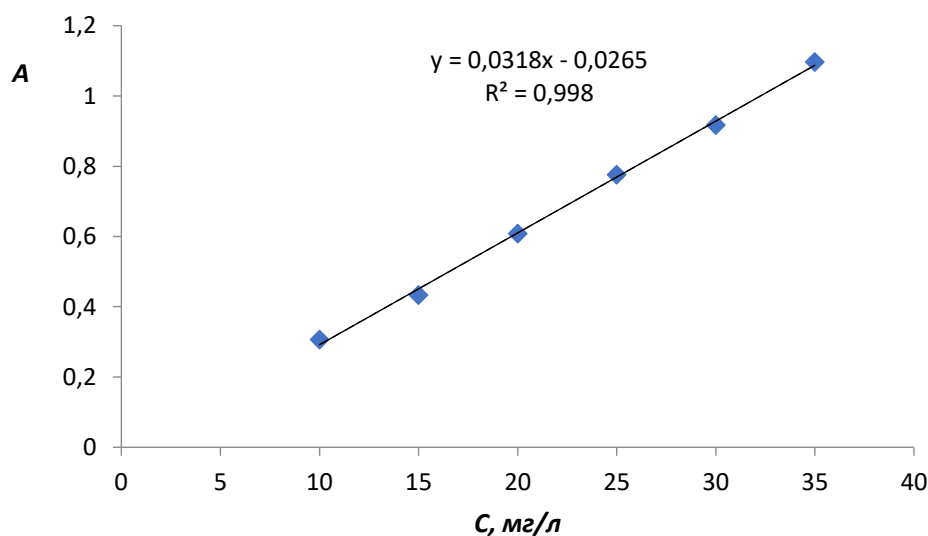
Все исследуемые антибиотики поглощают свет в ближнем УФ-диапазоне длин волн с близкими значениями длин волн максимума поглощения, что обусловлено присутствием в молекулах вышеперечисленных

*бета*-лактамов хромофора, состоящего из двойной связи C=C, сопряжённой с амидной группой. Максимум поглощения данного хромофора расположен в диапазоне 250 – 280 нм; для каждого антибиотика проверено соблюдение закона Бугера-Ламберта-Бера путем регистрации спектров поглощения при разных концентрациях. В качестве примера представлены полученные данные для цефтазидима (рис. 5.2).



**Рис. 5.2** Спектры поглощения водных растворов цефтазидима: 1 – 10 мг/л, 2 – 15 мг/л, 3 – 20 мг/л, 4 – 25 мг/л, 5 – 30 мг/л, 6 – 35 мг/л

Как видно из рис. 5.3, в исследуемом интервале концентраций соблюдается линейная зависимость в соответствии с законом Бугера-Ламберта-Бера. Подобная картина наблюдалась и для остальных антибиотиков (*Приложение, Рис. 1-12*).



**Рис. 5.3** Градуировочная зависимость оптической плотности от концентрации цефтазидима

Молярные коэффициенты светопоглощения, характерные длины волн максимумов поглощения, концентрационный диапазон определения антибиотиков в их водных растворах и соответствующие  $R^2$  представлены в табл. 5.1.

**Таблица 5.1** Оптические характеристики, концентрационный диапазон определения исследуемых антибиотиков и коэффициент детерминации линейной градуировочной зависимости  $R^2$

<i>БЛА</i>	$\lambda_{max}, \text{нм}$	$\epsilon, \text{л}\cdot\text{моль}^{-1}\cdot\text{см}^{-1}$	<i>C, мг/л</i>	$R^2$	<i>ПрО, мг/л</i>	<i>ПКО, мг/л</i>
Цефтазидим	255	$(1.9 \pm 0.3) \cdot 10^4$	10-35	0.99	0.03	0.08
Цефотаксим	235	$(1.7 \pm 0.2) \cdot 10^4$	10-35	0.99	0.03	0.08
Цефуроксим	274	$(1.7 \pm 0.2) \cdot 10^4$	7-30	0.99	0.04	0.13
Цефтриаксон	240; 271	$(3.1 \pm 1.2) \cdot 10^4$	5-25	0.98	0.02	0.06
Цефазолин	272	$(9.1 \pm 0.2) \cdot 10^4$	5-30	0.99	0.03	0.1
Цефепим	256	$(7.8 \pm 0.4) \cdot 10^3$	10-45	0.99	0.04	0.12
Амоксициллин	272	$(6.0 \pm 0.2) \cdot 10^2$	150-750	0.99	0.7	2

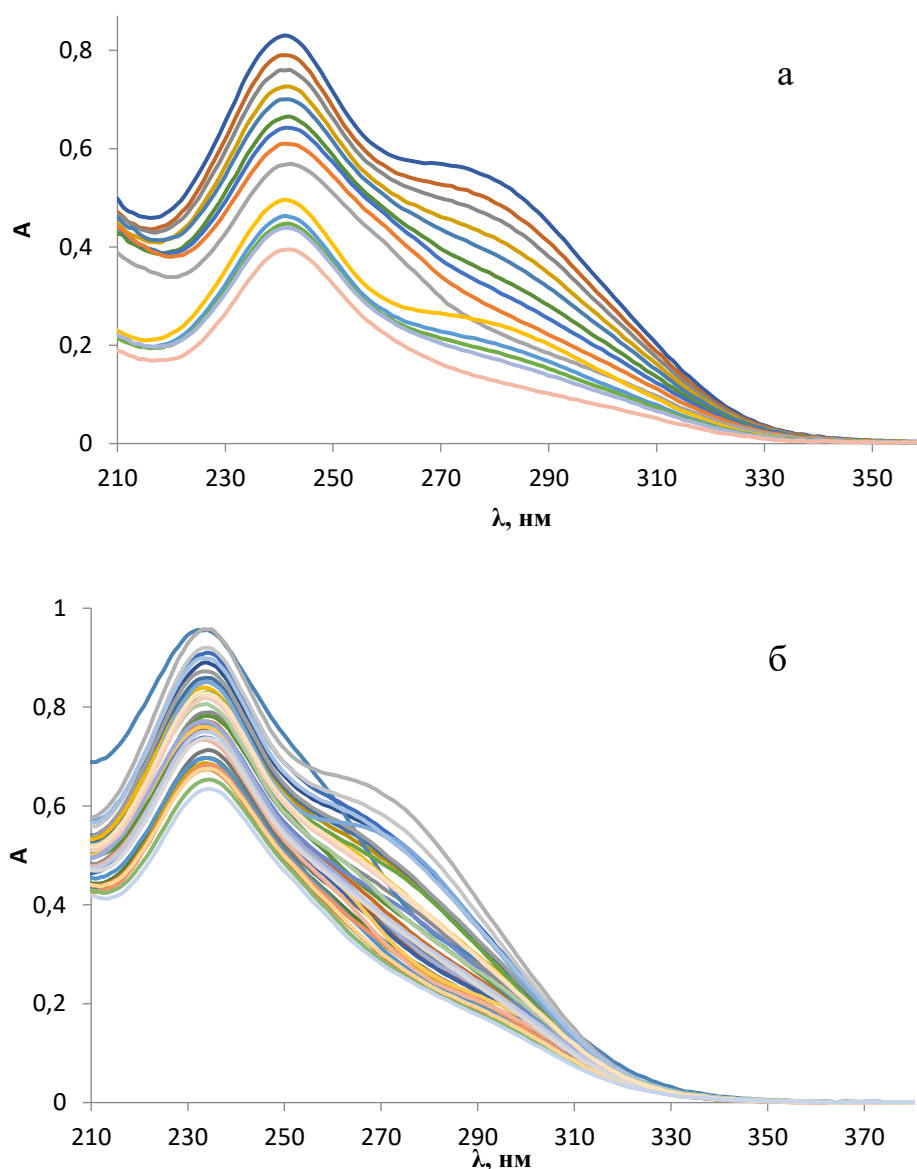
Как видно из таблицы, величины молярного коэффициента поглощения, кроме амоксициллина, имеют порядок  $10^3$ - $10^4$  л·моль<sup>-1</sup>·см<sup>-1</sup>, что говорит о достаточно высокой чувствительности определения антибиотиков по их собственному поглощению методом спектрофотометрии. В то же время значительное перекрытие спектров не позволяет провести раздельное определение антибиотиков без применения хемометрических алгоритмов [169]. В качестве такого алгоритма выбран метод ПЛС. Использование метода ПЛС включает следующие этапы: регистрация спектров поглощения для модельных смесей, построение многомерной модели по матрице концентраций и матрице спектров, оценка наличия выбросов, выбор числа латентных переменных (ЛП) и оценка параметров модели при выбранном значении ЛП. Отличие вариантов метода ПЛС заключается в том, что в методе ПЛС-1 регрессионная зависимость связывает матрицу спектров с концентрацией только одного компонента, в то время как в методе ПЛС-2 все

концентрации рассматриваются совместно. Полученный массив данных (зависимость оптической плотности от длины волны для каждого раствора) загружали в надстройку Excel [191]. Данные разделяли на обучающие и проверочные наборы. Предварительная обработка данных включала центрирование. Выбросы в массиве данных отсутствовали. Оптимальное число ЛП выбирали на основе минимизации величины среднеквадратичной погрешности прогноза (RMSEP), которая служит одной из основных метрик оценки качества модели.

### **5.1.1. Спектрофотометрическое изучение модельных смесей *бета*-лактамных антибиотиков**

Предварительно оценивали возможность определения антибиотиков в модельных двух- и трехкомпонентных смесях. Изучены двухкомпонентные смеси Ceft-Cef, Ceft-Cefp, Cefp-Cef, Cefur-Cef, Ceft-Ctox, Cefur-Ctox, Cefur-Amox, Ceft-Ceftaz, Ctox-Ceftaz, трехкомпонентные Cefur-Ctox-Cef, Cef-Ceft-Cefur, Ctox-Cefur-Ceft, Ceft-Cef-Ctox, Ceft-Cefp-Cef, Ctox-Ceft-Ceftaz и зарегистрированы их спектры поглощения (*Приложение, Рис. 13-19, 20-23*), которые далее анализировали с помощью хемометрических методов ПЛС-1 и ПЛС-2 для оценки возможности отдельного определения исследуемых антибиотиков в их смесях.

Цефуроксим, цефазолин – кислотные антибиотики, цефтазидим, цефепим, цефотаксим, амоксициллин – амфотерные. Электронные спектры поглощения на примере смесей Ceft-Ceftaz и Ctox-Ceft-Ceftaz представлены на рис. 5.4.



**Рис. 5.4** Электронные спектры поглощения смеси двухкомпонентной смеси Ceft-Ceftaz (а) и трехкомпонентной смеси Ctox-Ceft-Ceftaz (б) при соотношении компонентов, равном 10 (10 мг/л)

Важным аспектом моделирования смесей явилось установление рабочих суммарных соотношений компонентов, которое подбирали по величинам оптической плотности. Согласно табл. 5.2, для удобства выполняли подбор суммарных соотношений, кратных 5. Рабочие суммарные соотношения компонентов данных смесей составили 15 и 10. Изначально изученные величины 20, 25, 30, 35 показали слишком высокие значения оптической плотности, не обеспечивающие достаточную точность измерения.

**Таблица 5.2** Соотношения *бета*-лактамных антибиотиков в составе модельной двухкомпонентной смеси Ceft-Ceftaz, равные 5 и 10 (5 и 10 мг/л)

Соотношения компонентов	С, мг/л	
	Цефтриаксон	Цефтазидим
9 – 1	9	1
8 – 2	8	2
7 – 3	7	3
6 – 4	6	4
5 – 5	5	5
4 – 6	4	6
3 – 7	3	7
2 – 8	2	8
1 – 9	1	9
4 – 1	4	1
3 – 2	3	2
2.5 – 2.5	2.5	2.5
2 – 3	2	3
1 – 4	1	4

Как видно из электронных спектров поглощения, в изученных модельных двух- и трехкомпонентных смесях антибиотиков происходит наложение спектров практически во всём рабочем диапазоне [169], поэтому для их раздельного определения целесообразно использовать хемометрические методы [162] ПЛС-1 и ПЛС-2.

### **5.1.2. Раздельное определение цефалоспориновых антибиотиков в их модельных смесях с помощью метода проекций на латентные структуры**

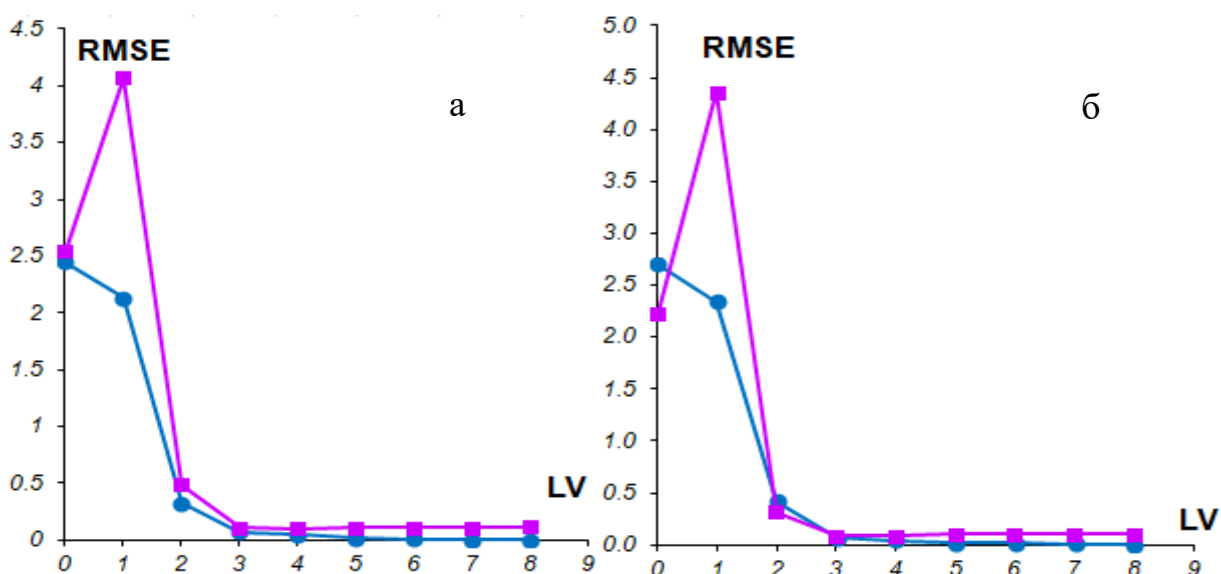
На первом этапе применения метода ПЛС выбрано оптимальное число латентных переменных, позволяющее устранить недооценку и переоценку моделей. Выбор оптимального количества ЛП осуществляется с помощью

графика среднеквадратичных ошибок и обусловлен минимальным значением RMSEP (значение среднеквадратичной погрешности для проверочного набора), определяющим оптимальную сложность модели. Проверку модели проводили методом кросс-валидации.

*Построение ПЛС-моделей для двухкомпонентных смесей антибиотиков.*

Представлены зависимости среднеквадратичных погрешностей обучения (RMSEC) и проверки (RMSEP) от числа ЛП в методах ПЛС-1 и ПЛС-2 при определении исследуемого антибиотика на примере модельных двухкомпонентной смеси Ceft-Ceftaz (рис. 5.5, 5.6) и трехкомпонентной смеси Ctox-Ceft-Ceftaz (рис. 5.7). Аналогичные зависимости для остальных изученных модельных двух- и трехкомпонентных смесей БЛА представлены в Приложении, Рис. 24-27, 32-33, 36-37, 40-41, 44-45, 48, 50, 52, 54)

Как видно из рисунков, оптимальное число латентных переменных, позволяющее устранить недооценку и переоценку модели, при определении цефтазида в двухкомпонентной смеси Ceft-Ceftaz для метода ПЛС-1 равно 4, ПЛС-2 3. При определении цефтриаксона в смеси Ceft-Ceftaz методами ПЛС-1 и ПЛС-2 число ЛП равно 3. Оптимальное число латентных переменных при определении цефотаксима в трехкомпонентной смеси Ctox-Ceft-Ceftaz равно 7, при определении цефтриаксона – 4, цефтазида – 6.



**Рис. 5.5** Зависимости RMSEC (●) и RMSEP (■) от числа LV в методах ПЛС-1 (а) и ПЛС-2 (б) при определении Ceftaz в смеси Ceft-Ceftaz

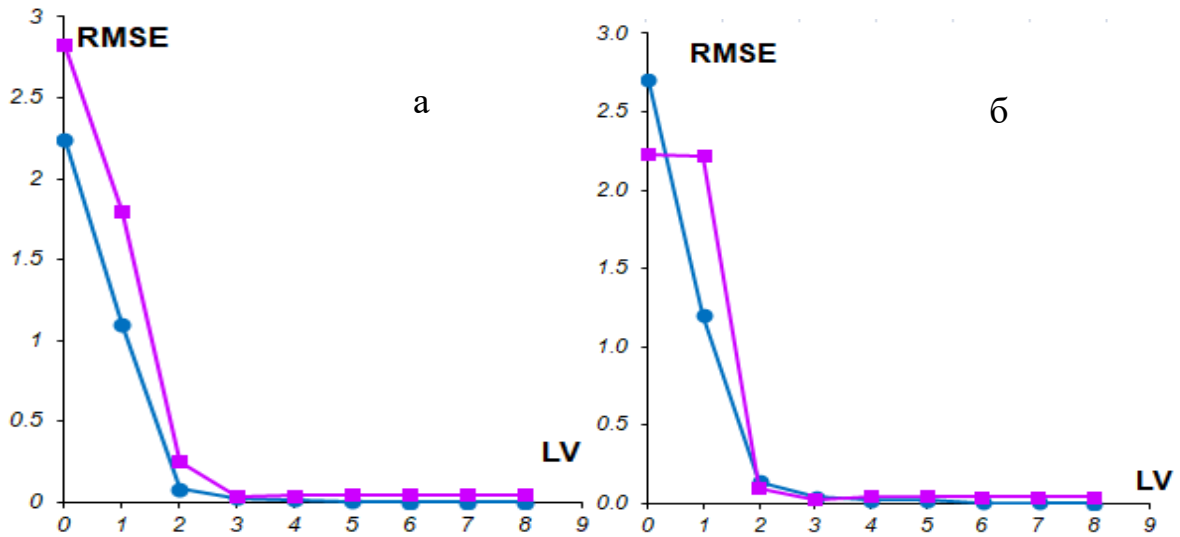


Рис. 5.6 Зависимости RMSEC (●) и RMSEP (■) от числа LV в методах ПЛС-1 (а) и ПЛС-2 (б) при определении Ceft в смеси Ceft-Ceftaz

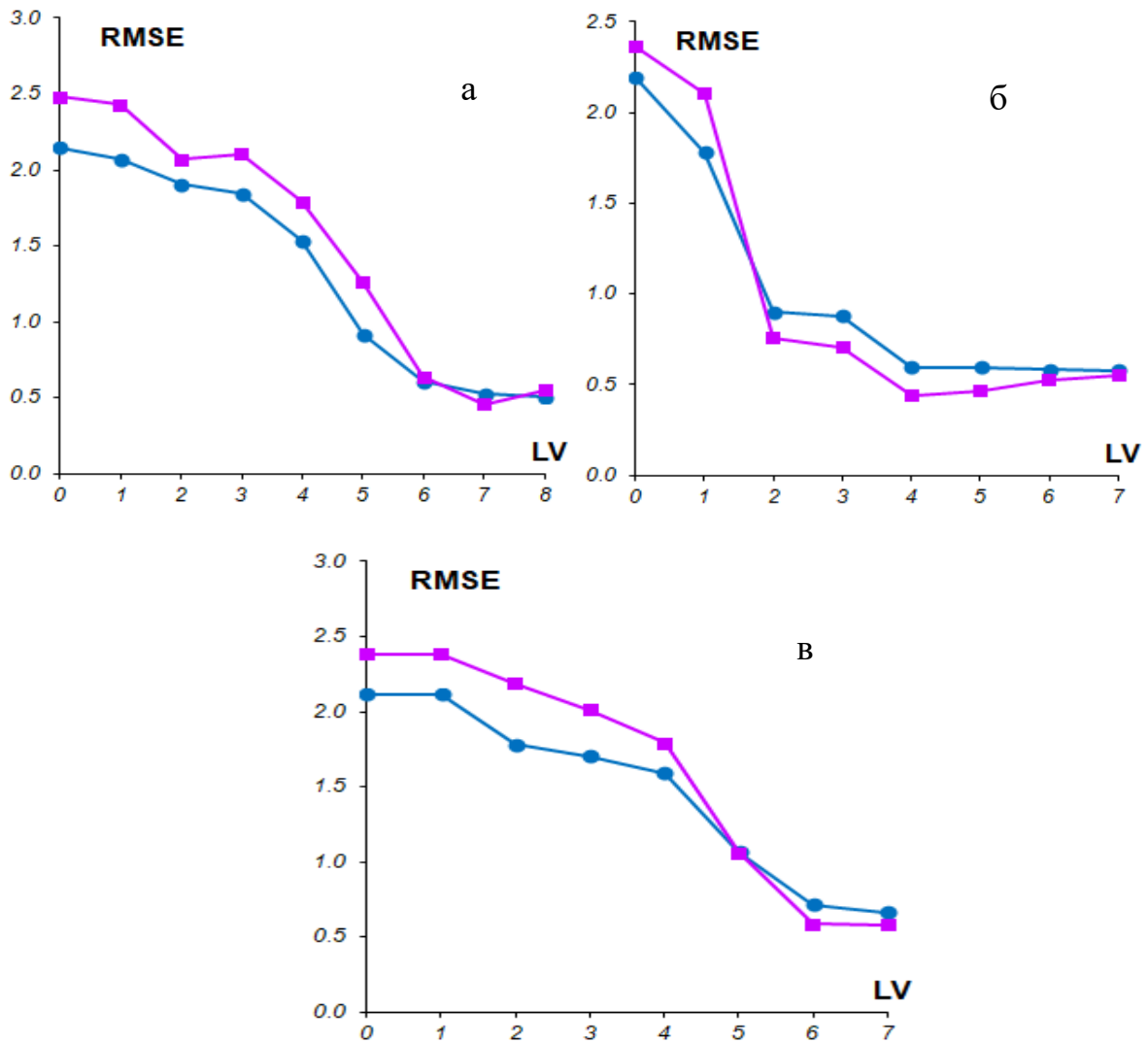


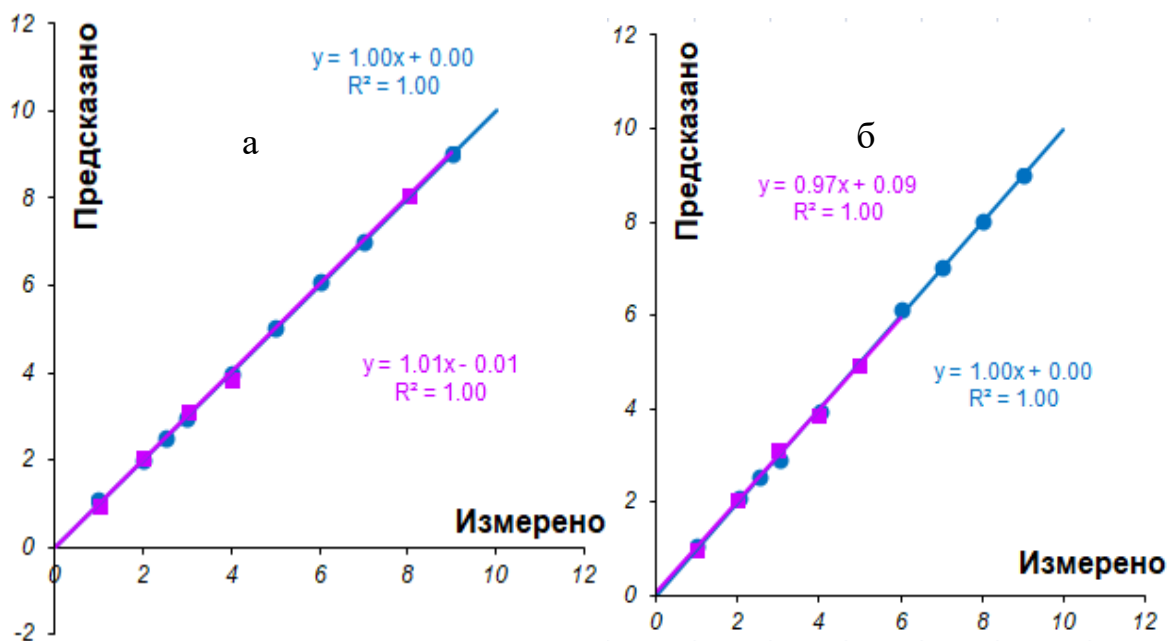
Рис. 5.7 Зависимости RMSEC (●) и RMSEP (■) от числа LV в методе ПЛС-2 при определении цефотаксима (а), цефтриаксона (б) и цефтазидима (в) в смеси Стох-Ceft-Ceftaz

В табл. 5.3 представлено оптимальное число латентных переменных, описывающих работу моделей для каждой исследуемой двухкомпонентной смеси антибиотиков методами ПЛС-1 и ПЛС-2 (данные для остальных модельных двух- и трехкомпонентных смесей представлены в *Приложении, Табл. 1, 2*).

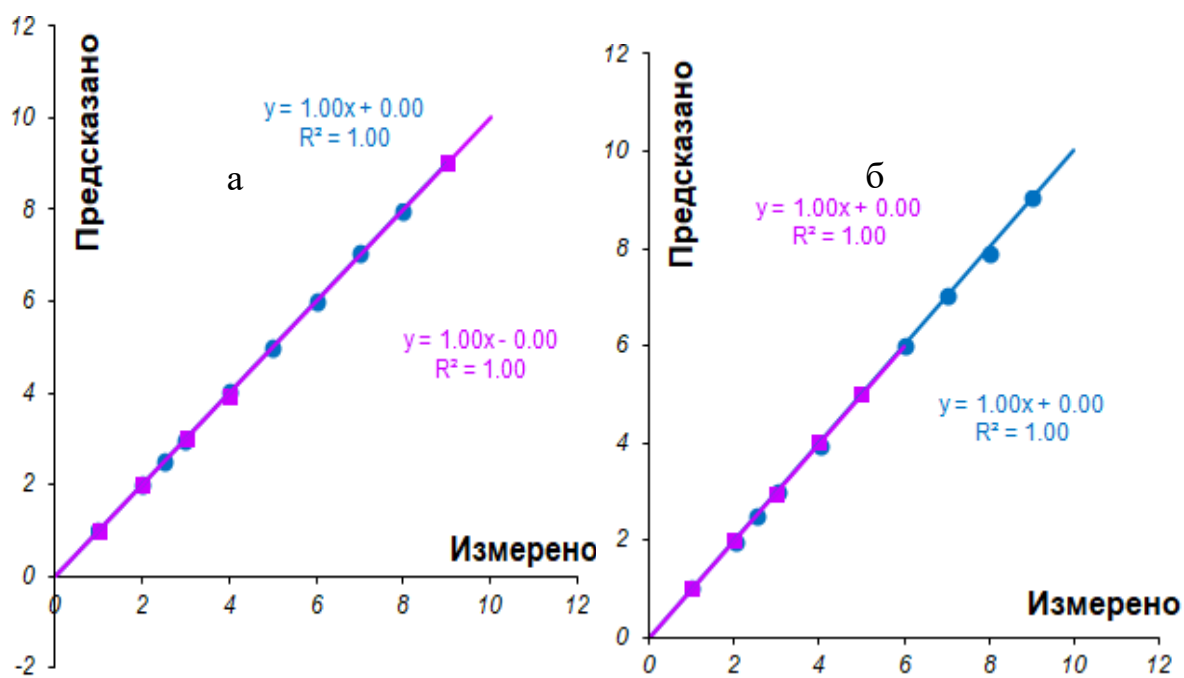
**Таблица 5.3** Оптимальное число латентных переменных для антибиотиков в двухкомпонентных смесях

Метод	Смесь	Антибиотик	LV
ПЛС-1	Ceftaz-Ceft	Ceftaz	4
		Ceft	3
ПЛС-2		Ceftaz	3
		Ceft	3
ПЛС-1	Ctox-Ceftaz	Ctox	3
		Ceftaz	5
ПЛС-2		Ctox	2
		Ceftaz	5
ПЛС-1	Ceft-Ctox	Ceft	3
		Ctox	4
ПЛС-2		Ceft	5
		Ctox	3

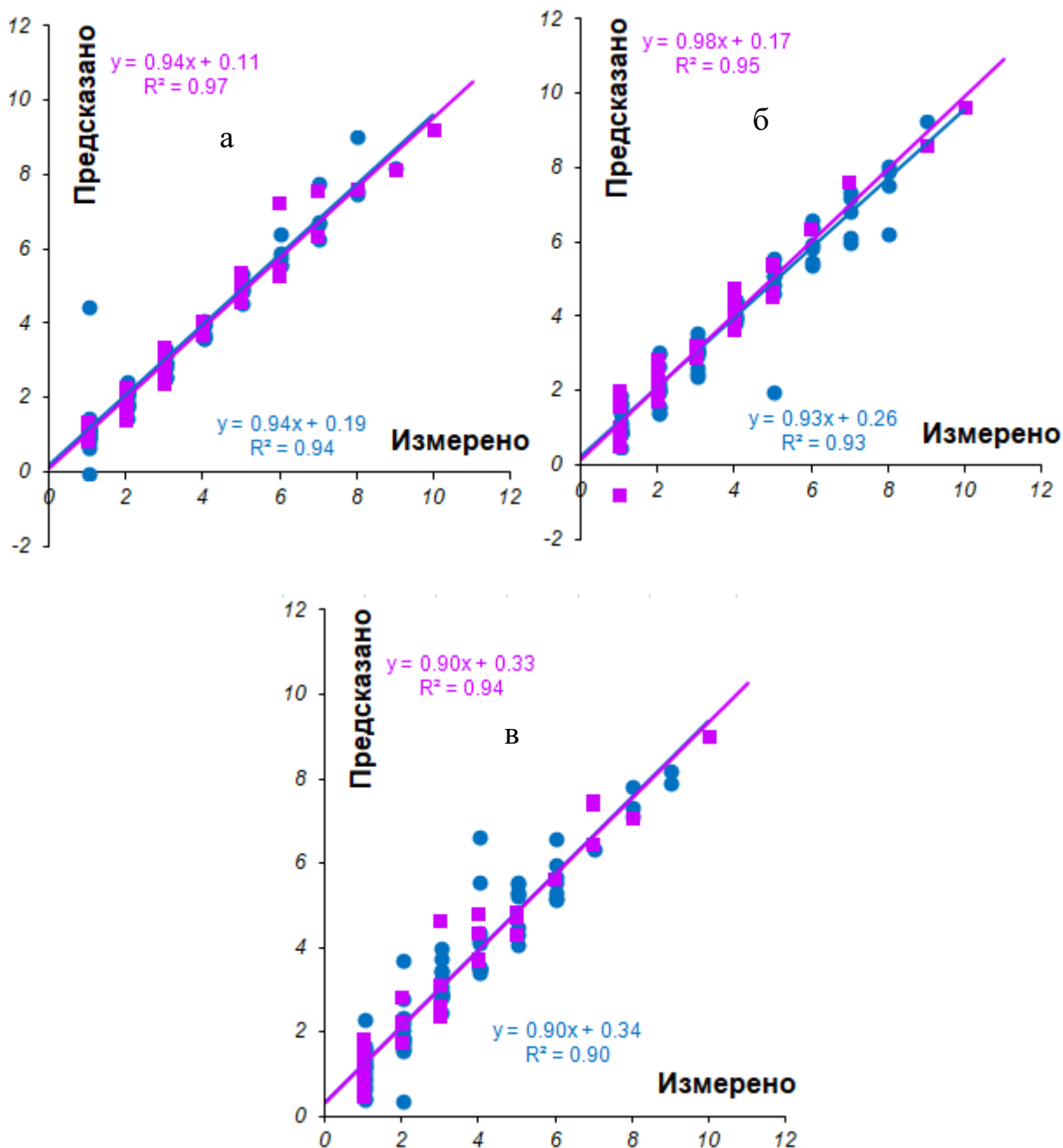
Качество построенной модели также определяется по зависимости измеренного (известного значения концентрации) и предсказанного (найденного моделью значения концентрации). Оптимальная модель характеризуется максимальной близостью значения  $R^2$  для обучающего и проверочного набора к единице [144]. На рис. 5.8, 5.9 в качестве примера представлены графики «предсказано-измерено» при определении цефтазида и цефтриаксона в соответствующей двухкомпонентной смеси и трехкомпонентной смеси Ctox-Ceft-Ceftaz (рис. 5.10) методами ПЛС-1 и ПЛС-2. Аналогичные зависимости для остальных изученных модельных двух- и трехкомпонентных смесей БЛА представлены в *Приложении, Рис. 28-31, 34-35, 38-39, 42-43, 46-47, 49, 51, 53, 55*



**Рис. 5.8** Графики «предсказано-измерено» при определении Ceftaz для обучающего (●) и проверочного (■) наборов в двухкомпонентной смеси Ceft-Ceftaz методами ПЛС-1 (а) и ПЛС-2 (б)



**Рис. 5.9** Графики «предсказано-измерено» при определении Ceft для обучающего (●) и проверочного (■) наборов в двухкомпонентной смеси Ceft-Ceftaz методами ПЛС-1 (а) и ПЛС-2 (б)



**Рис. 5.10** Графики «предсказано-измерено» при определении цефотаксима (а), цефтриаксона (б) и цефтазидима (в) для обучающего (●) и проверочного (■) наборов в трехкомпонентной смеси Стох-Ceft-Сeftaz методом ПЛС-2

Параметры обучающего и проверочного наборов для исследуемых модельных смесей антибиотиков методами ПЛС-1 и ПЛС-2 представлены в таблицах 5.4 (двухкомпонентные смеси) и 5.5 (трехкомпонентная смесь). Параметры наборов для остальных модельных двух- и трехкомпонентных смесей представлены в *Приложении, Табл. 3, 4.*

**Таблица 5.4** Уравнения линейной регрессии и коэффициенты детерминации для зависимостей «предсказано-измерено» для двухкомпонентных смесей методами ПЛС-1 и ПЛС-2

Смесь	Метод	БЛА	Обучающая выборка			Проверочная выборка		
			Угловой коэффициент	R <sup>2</sup>	RMSEC	Угловой коэффициент	R <sup>2</sup>	RMSEP
Ceft-Ceftaz	ПЛС-1	Ceftaz	1.00	1.00	0.04	1.01	1.00	0.1
		Ceft	1.00	1.00	0.03	1.00	1.00	0.04
	ПЛС-2	Ceftaz	1.00	1.00	0.06	0.99	1.00	0.09
		Ceft	1.00	1.00	0.04	1.00	1.00	0.02
Ctox-Ceftaz	ПЛС-1	Ctox	1.00	1.00	0.08	0.99	1.00	0.03
		Ceftaz	1.00	1.00	0.01	0.95	1.00	0.12
	ПЛС-2	Ctox	1.00	1.00	0.15	0.99	1.00	0.08
		Ceftaz	1.00	1.00	0.02	1.00	1.00	0.09
Ceft-Ctox	ПЛС-1	Ceft	0.98	0.98	0.48	1.01	1.00	0.15
		Ctox	1.00	1.00	0.03	1.01	1.00	0.05
	ПЛС-2	Ceft	1.00	1.00	0.27	0.94	1.00	0.21
		Ctox	1.00	1.00	0.07	1.01	1.00	0.03

**Таблица 5.5** Уравнения линейной регрессии и коэффициенты детерминации для зависимостей «предсказано-измерено» для трехкомпонентной смеси Ctox-Ceft-Ceftaz методом ПЛС-2

БЛА	LV	Обучающая выборка			Проверочная выборка		
		Угловой коэффициент	R <sup>2</sup>	RMSEC	Угловой коэффициент	R <sup>2</sup>	RMSEP
Ctox	7	0.94	0.94	0.53	0.94	0.97	0.46
Ceft	4	0.93	0.93	0.60	0.98	0.97	0.44
Ceftaz	6	0.89	0.89	0.71	0.92	0.94	0.59

Таким образом, показана возможность отдельного определения антибиотиков в их двух- и трехкомпонентных смесях с использованием хемометрического подхода ПЛС.

## 5.2. Спектрофотометрическое изучение многокомпонентных систем антибиотиков в молоке

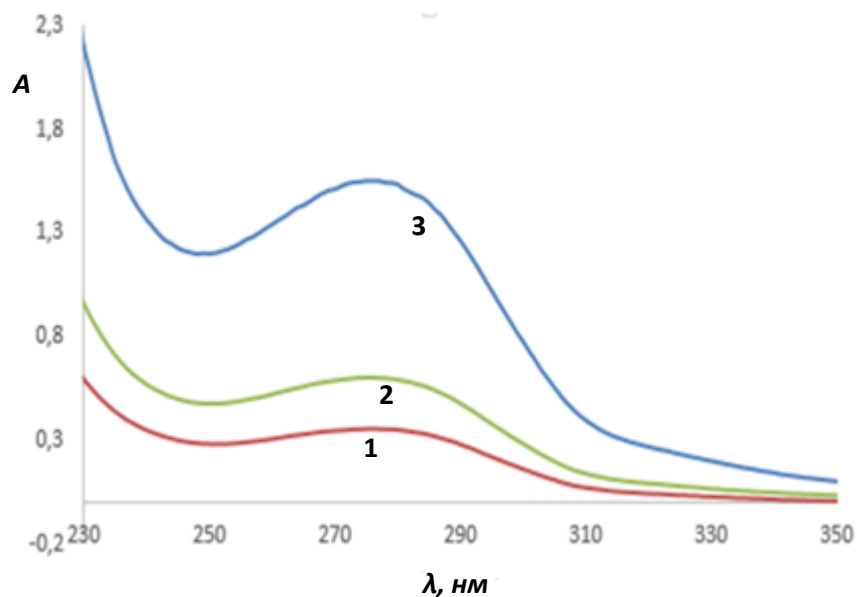
Растворы индивидуальных антибиотиков и их смеси искусственно вводились в систему с молоком. Проведен подбор оптимальных условий процесса пробоподготовки [173] и спектрофотометрического определения исследуемых антибиотиков в молоке. После выполнения этапов пробоподготовки получено четыре фазы: две жидкие фазы (водная и органическая); плотная «таблетка» светло-бежевого цвета и осадок в виде крупных прозрачных кристаллов (рис. 5.11).



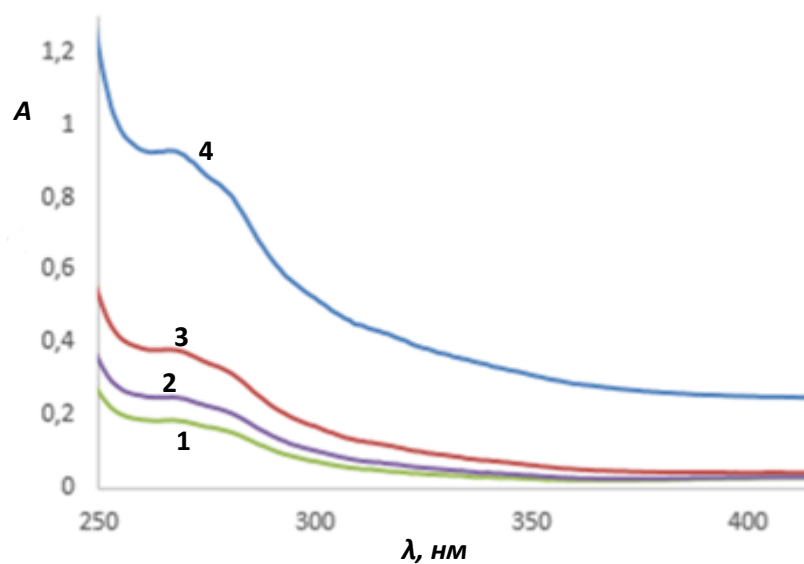
**Рис. 5.11** Фазы многокомпонентной системы антибиотиков в молоке

Проведено сравнение электронных спектров поглощения антибиотиков в фазах, полученных после пробоподготовки (рис. 5.12). Очевидно, что значения  $\lambda_{\max}$  меняются незначительно (280 и 270 нм для водной и органической фаз соответственно). Электронные спектры поглощения выделенной из молока водной фазы с введенными растворами цефтриаксона представлены на рис. 5.12.

*Бета*-лактамы антибиотики в молоке имеют значения длин волн максимумов поглощения, близкие к длинам волн водных растворов препаратов  $\lambda_{\max}(\text{Ceft})$  240; 271 нм и  $\lambda_{\max}(\text{Ceftaz})$  255 нм (рис. 5.13), что обусловлено матричным эффектом.



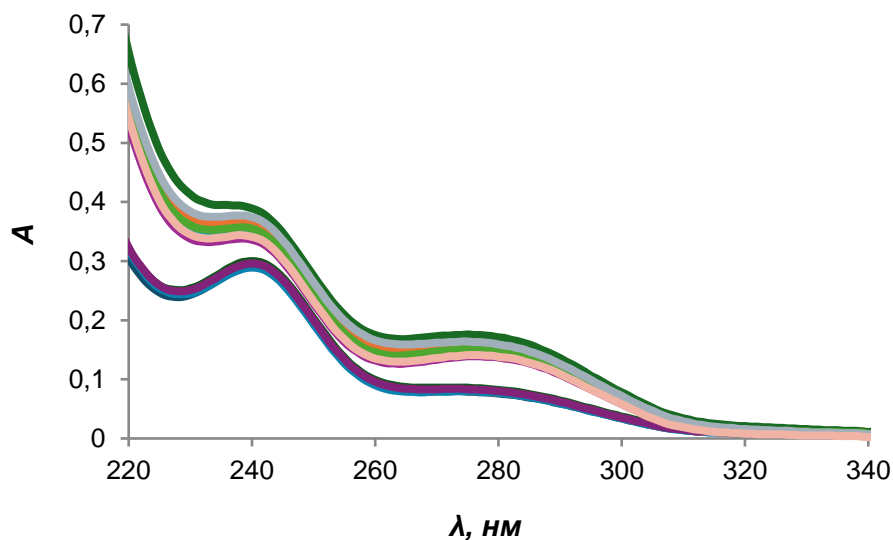
а



б

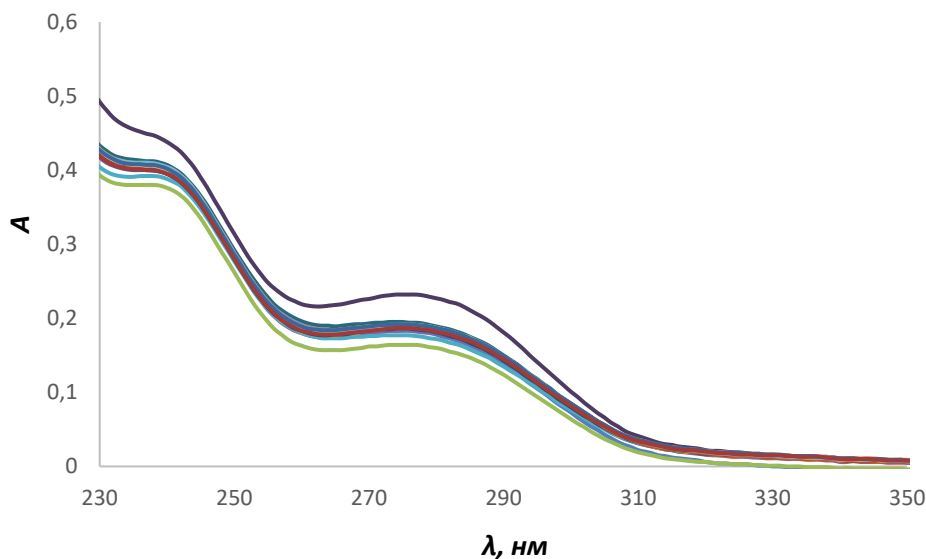
**Рис. 5.12** Спектры поглощения водной (а) и органической (б) фаз системы цефтриаксон-молоко при концентрациях вводимого антибиотика: 1 – 5 мг/л, 2 – 10 мг/л, 3 – 20 мг/л, 4 – 25 мг/л (растворы сравнения: а – дистиллированная вода, б – ацетонитрил)

Также зарегистрированы спектры поглощения двух- и трехкомпонентных смесей антибиотиков, введенных в систему с молоком (рис. 5.13; Приложение, Рис. 5б)



**Рис. 5.13** Электронные спектры поглощения выделенной из молока фазы с добавкой двухкомпонентной смеси Ceft-Ceftaz при соотношении компонентов, равном 10 (10 мг/л)

Соотношения антибиотиков в двухкомпонентной смеси в молоке на примере Ceft-Ceftaz идентичны табл. 5.2-б. Аналогично изучены спектры поглощения трехкомпонентных систем антибиотиков в молоке (рис. 5.14).



**Рис. 5.14** Электронные спектры поглощения выделенной из молока фазы с добавкой смеси Stox-Ceft-Ceftaz при соотношении компонентов, равном 10 (10 мг/л)

Таким образом, провести отдельное определение данных антибактериальных препаратов на примере смесей Ceft-Ceftaz и Stox-Ceft-Ceftaz по оптической плотности невозможно из-за наложения спектров практически во всем рабочем диапазоне. Изучение двух- и трехкомпонентных

систем антибиотиков в молоке демонстрирует схожий диапазон максимумов поглощения света в индивидуальных растворах, модельных смесях и многокомпонентных системах с добавкой антибактериальных препаратов – 240-280 нм.

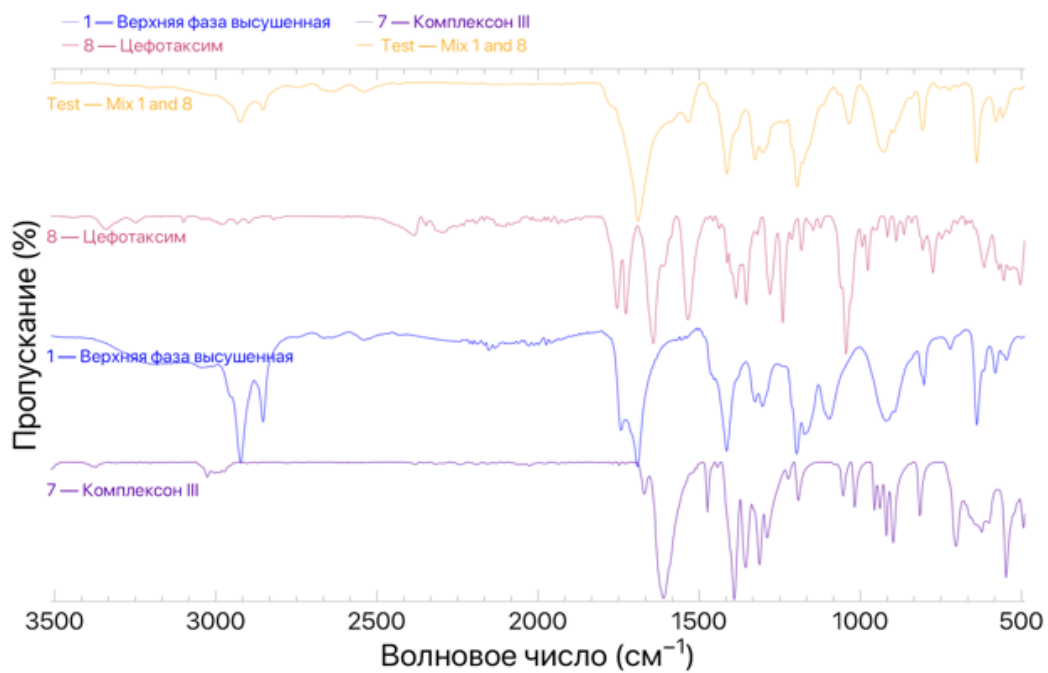
### **5.3. Анализ состава фаз молока после пробоподготовки методом ИК-спектроскопии**

Применение инфракрасной спектроскопии при анализе пищевых продуктов, в частности, молока, обеспечивает определение их подлинности, что особенно актуально при оценке молока на возможное наличие антибиотиков.

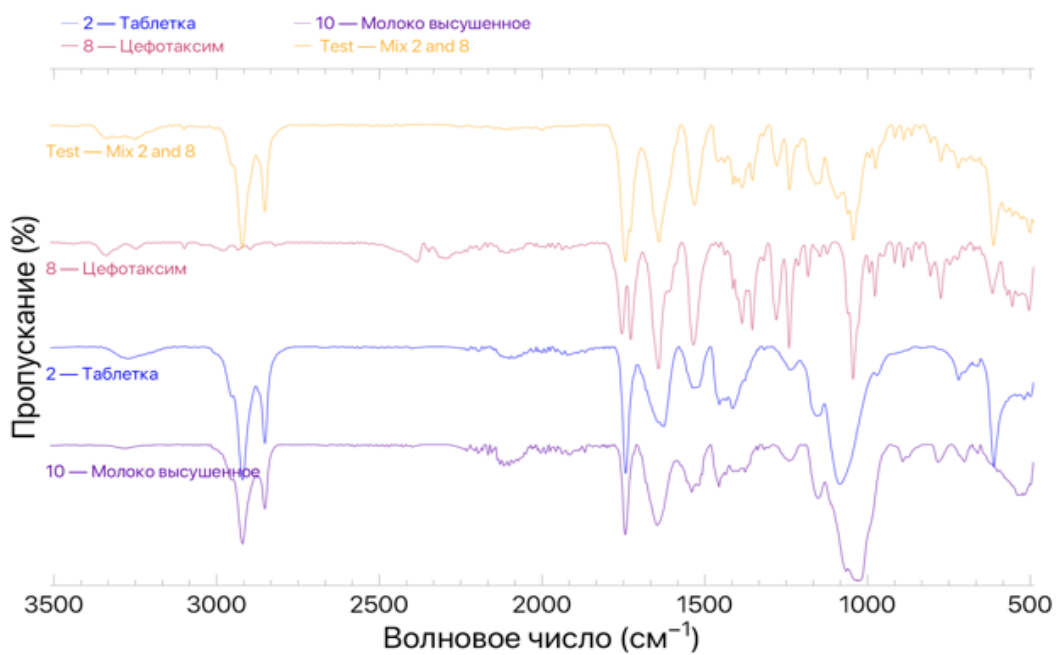
На сегодняшний день успешно применяют базы ИК-спектров при идентификации состава реальных объектов различной природы. Нами применена система ZaIR, которая идентифицирует химические соединения в составе 4 фаз изучаемой системы и обеспечивает поиск близкородственных веществ по базе данных ИК-спектров с помощью метода совпадения наличия пиков и их интенсивности.

Проведен анализ полученных фаз системы БЛА в молоке с помощью метода ИК-спектроскопии (рис. 5.15). Характерные полосы поглощения цефалоспоринов находятся в средней ИК-области в диапазоне  $1800 - 1500 \text{ см}^{-1}$ . Например, в ИК-спектре цефотаксима имеются полосы поглощения при  $1730 \text{ см}^{-1}$  (поглощение лактамного кольца),  $1670 \text{ см}^{-1}$  – колебания карбоксильной группы,  $1550 \text{ см}^{-1}$  – валентные колебания связи  $\text{C}=\text{C}$  [181-183,152].

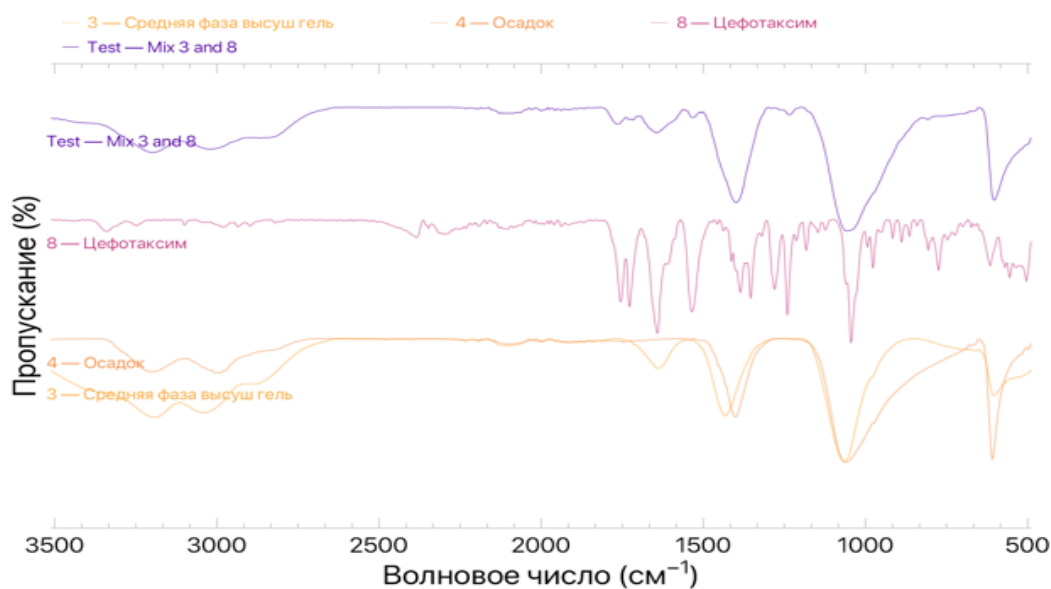
Обнаруживаются валентные колебания  $\text{C}=\text{O}$  в интервале частот  $1740-1650 \text{ см}^{-1}$ , деформационные колебания  $\text{N-H}$  ( $1537-1500 \text{ см}^{-1}$ ), колебания вторичной аминогруппы ( $1285 \text{ см}^{-1}$ ), валентные колебания связанной  $\text{NH}_2$  в интервале частот  $3300-3250 \text{ см}^{-1}$ , валентные колебания  $\text{C}=\text{O}$  в бета-кетозэфирах ( $1608 \text{ см}^{-1}$ ).



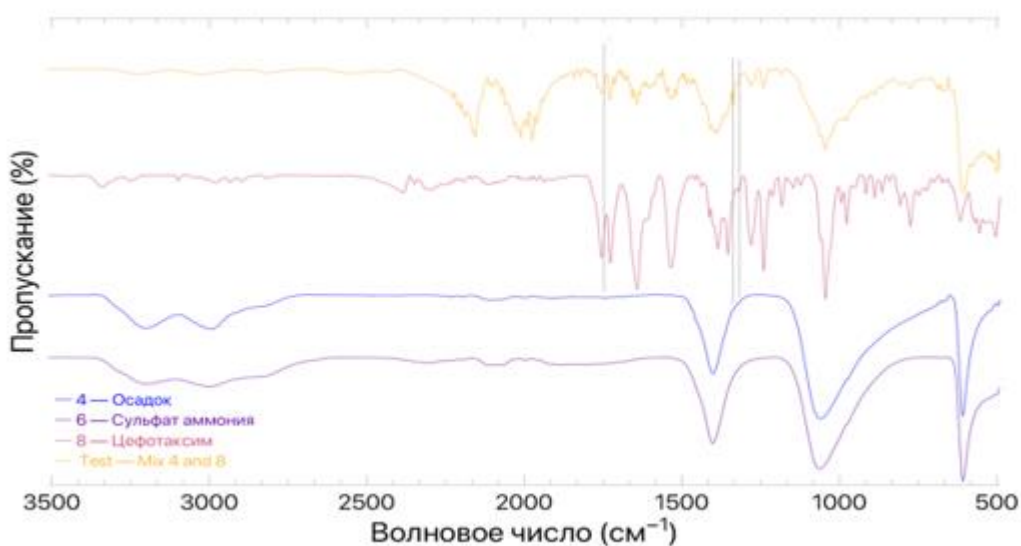
а



б



В



Г

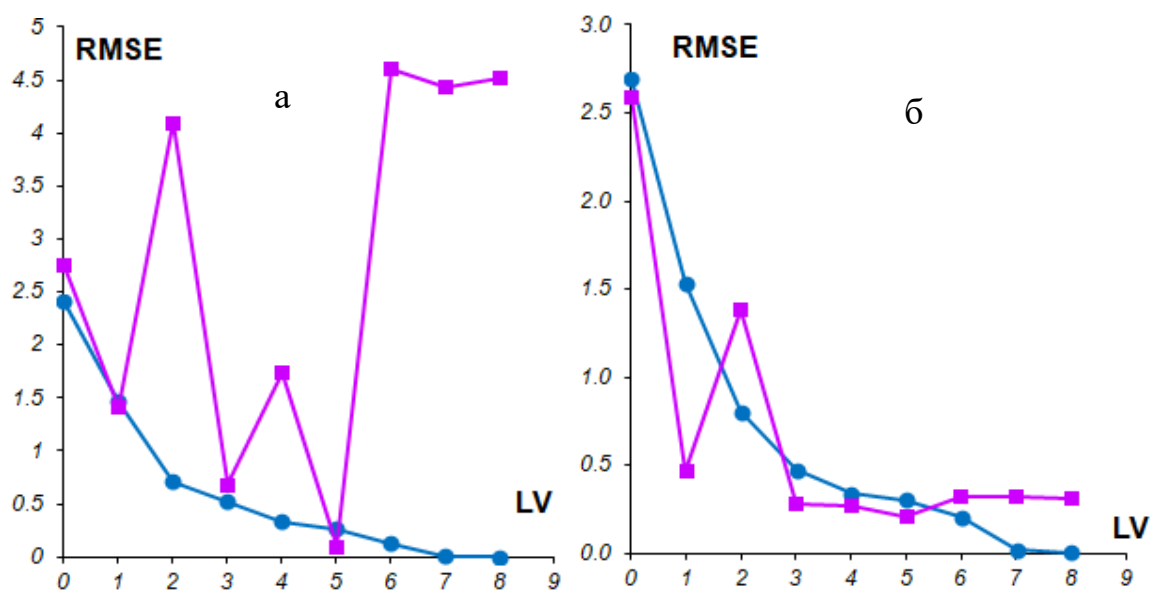
**Рис. 5.15** ИК-спектры для разных фаз после пробоподготовки молока с введенным цефотаксимом (а – жидкой органической фазы, б – плотной «таблетки» светло-бежевого цвета, в – жидкой водной фазы, г – осадка в виде крупных прозрачных кристаллов)

Оценена роль реактивов, вносимых в изучаемую систему с молоком: добавление сульфата аммония  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$  при пробоподготовке молока обеспечивает высаливающее действие, ацетонитрил выбран в качестве органического растворителя для разделения фаз. Ацетонитрил неограниченно смешивается с водой, поэтому происходит расслоение (появление двух жидких фаз). ЭДТА реализует связывание молекул белка, янтарная кислота обеспечивает выделение антибиотика.

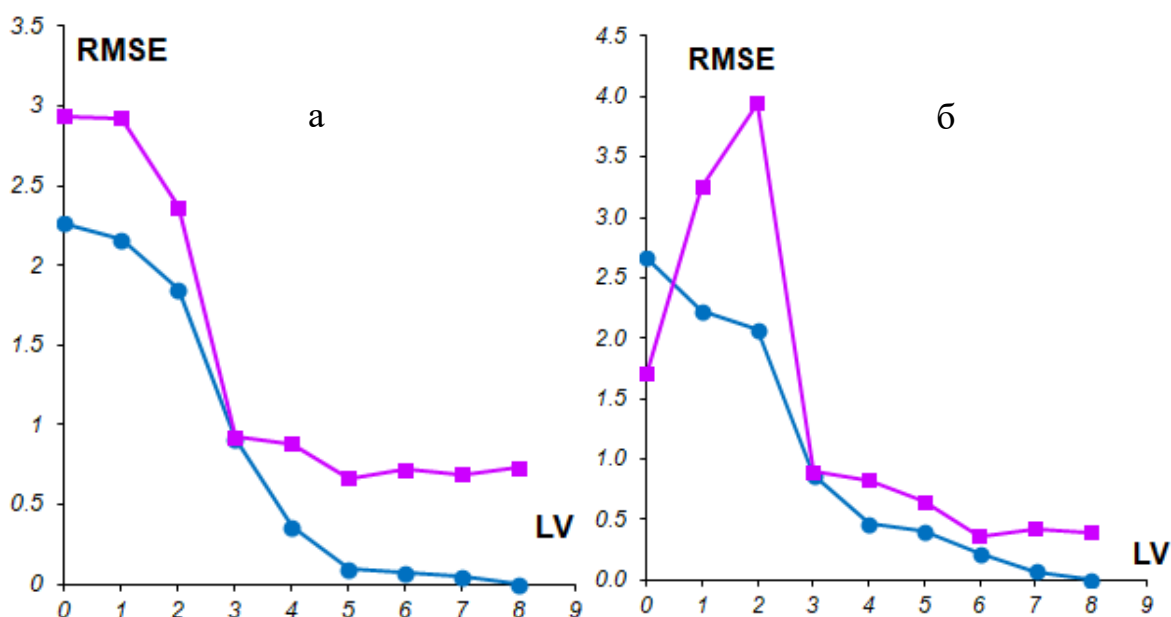
На основе ИК-спектров можно сделать вывод, что основная часть антибиотика переходит в жидкую водную фазу, которую можно использовать для дальнейшего спектрофотометрического анализа.

#### 5.4. Раздельное определение цефалоспориновых антибиотиков в молоке с помощью спектральных данных и метода проекций на латентные структуры

Построение ПЛС моделей для двухкомпонентных смесей антибиотиков в молоке. На рис. 5.16, 5.17 представлены зависимости среднеквадратичных погрешностей обучения (RMSEC) и проверки (RMSEP) от числа LV в методах ПЛС-1 и ПЛС-2 при раздельном определении антибиотиков цефотаксима и цефтазидима в многокомпонентной системе с молоком. Аналогичные зависимости приведены также в Приложении, Рис. 57.



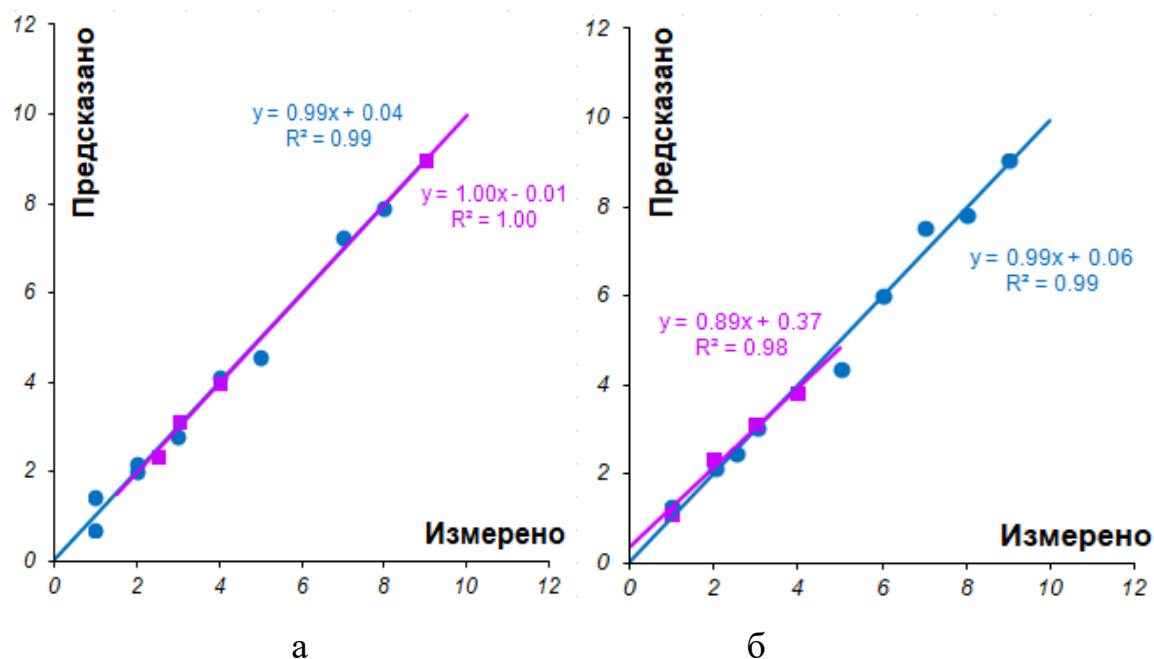
**Рис. 5.16** Зависимости RMSEC (●) и RMSEP (■) от числа LV в методах ПЛС-1 (а) и ПЛС-2 (б) при определении Ceftaz в смеси Ctox-Ceftaz в молоке



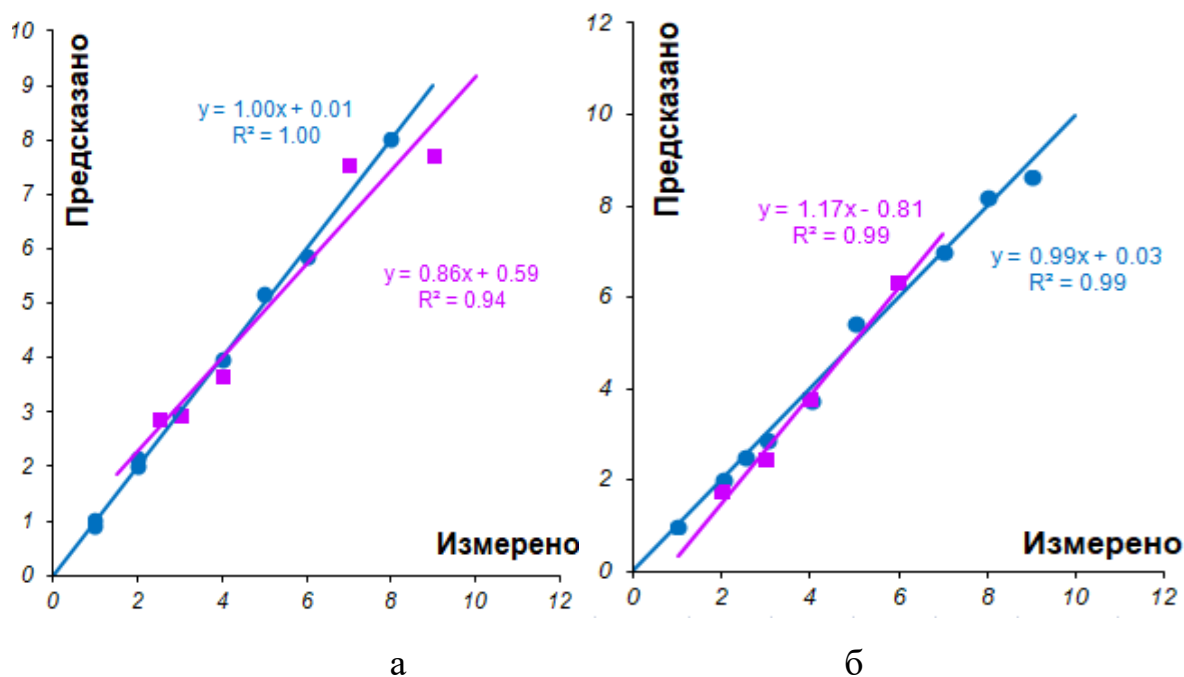
**Рис. 5.17** Зависимости RMSEC (●) и RMSEP (■) от числа LV в методах ПЛС-1 (а) и ПЛС-2 (б) при определении Ctoх в смеси Ctoх-Ceftaz **в молоке**

Как видно из рисунков, оптимальное число латентных переменных при определении цефтазида в двухкомпонентной смеси Ctoх-Ceftaz **в молоке** для методов ПЛС-1 и ПЛС-2 равно 5. При определении цефотаксима в двухкомпонентной смеси Ctoх-Ceftaz **в молоке** для метода ПЛС-1 число ЛП равно 5, ПЛС-2 – 6. При данном числе ЛП модель предсказывает наилучшие значения. Оптимальная модель характеризуется близостью значения  $R^2$  для обучающего и проверочного наборов к единице.

На рис. 5.18, 5.19 представлены графики «предсказано-измерено» методами ПЛС-1 и ПЛС-2 при определении антибиотиков в двухкомпонентной смеси Ctoх-Ceftaz **в молоке**. Аналогичные зависимости приведены также в *Приложении, Рис. 58*.

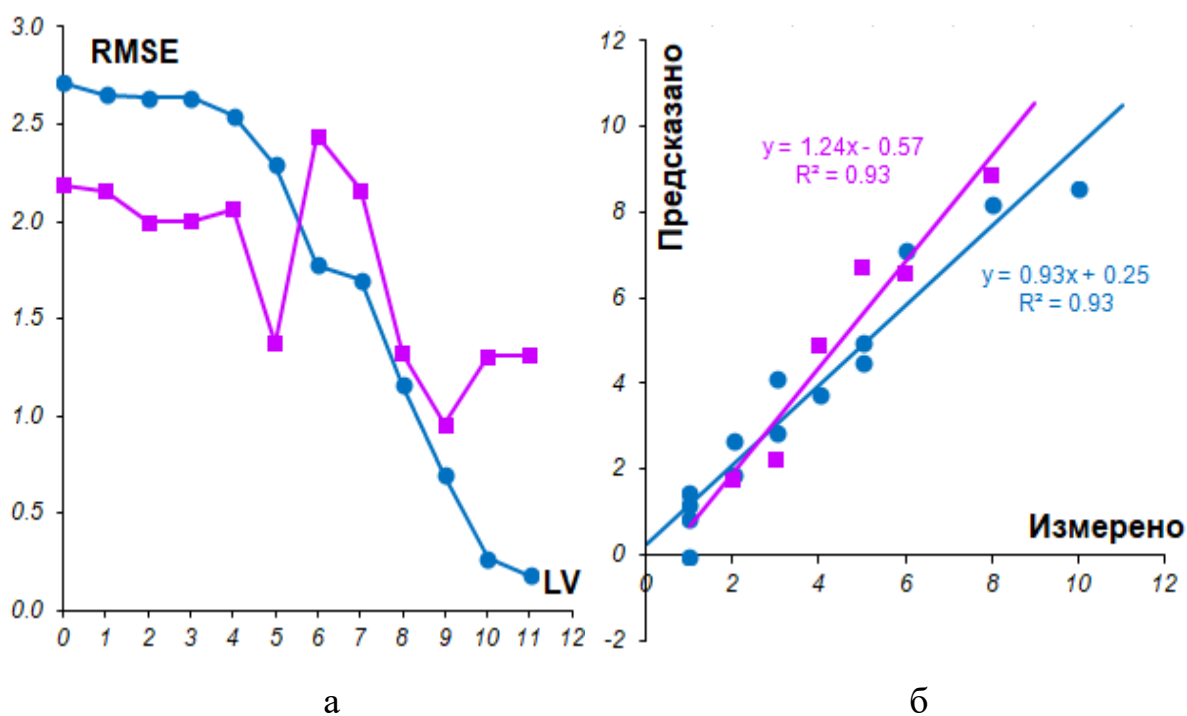


**Рис. 5.18** Графики «предсказано-измерено» в методах ПЛС-1 (а) и ПЛС-2 (б) при определении Ceftaz для обучающих (●) и проверочных (■) наборов смеси Стох-Ceftaz в молоке



**Рис. 5.19** Графики «предсказано-измерено» в методах ПЛС-1 (а) и ПЛС-2 (б) при определении Стох для обучающих(●) и проверочных (■) наборов смеси Стох -Ceftaz в молоке

Оценено влияние вводимого в смесь Стох-Ceftaz в молоке третьего компонента – цефтриаксона (рис. 5.20, табл. 5.6).



**Рис. 5.20** Зависимости RMSEC (●) и RMSEP (■) от числа LV (а) и «предсказано-измерено» (б) в методе ПЛС-2 при определении Ceft для обучающих (●) и проверочных (■) наборов смеси Ctox-Ceft-Ceftaz в молоке

**Таблица 5.6** Оптимальное число латентных переменных для определения антибиотиков в двух- и трехкомпонентных смесях в молоке

Метод	Смесь	БЛА	LV
ПЛС-1	Ctox-Ceftaz	Ctox	5
		Ceftaz	5
ПЛС-2	Ctox-Ceftaz	Ctox	6
		Ceftaz	5
ПЛС-2	Ceft-Ctox	Ceft	5
		Ctox	5
ПЛС-2	Ctox-Ceft-Ceftaz	Ceft	9

Параметры валидации модели для обучающего и проверочного наборов вышеперечисленных смесей антибиотиков в молоке с использованием методов ПЛС-1 и ПЛС-2 представлены в таблице 5.7.

**Таблица 5.7** Уравнения линейной регрессии и коэффициенты детерминации для зависимостей «предсказано-измерено» при определении антибиотиков **в молоке** с использованием методов ПЛС-1 и ПЛС-2

Смесь	Метод	БЛА	Обучающая выборка			Проверочная выборка		
			Угловой коэффициент	R <sup>2</sup>	RMSEC	Угловой коэффициент	R <sup>2</sup>	RMSEP
Ctox- Ceftaz	ПЛС-1	Ctox	1.00	1.00	0.09	0.86	0.94	0.66
		Ceftaz	0.99	0.99	0.27	1.00	1.00	0.10
	ПЛС-2	Ctox	0.99	0.99	0.22	1.17	0.99	0.36
		Ceftaz	0.99	0.99	0.30	0.89	0.98	0.21
Ceft- Ctox	ПЛС-2	Ceft	0.97	0.97	1.15	0.88	0.97	1.04
		Ctox	0.99	0.99	0.83	0.87	0.95	1.00
Ctox- Ceft- Ceftaz	ПЛС-2	Ceft	0.93	0.93	0.70	1.24	0.93	0.96

В таблице 5.8 сведены величины относительных погрешностей определения БЛА в их модельных смесях и многокомпонентных системах антибиотиков **в молоке** методом ПЛС-2.

**Таблица 5.8** Величины относительных погрешностей определения БЛА в их двух- и трехкомпонентных модельных смесях и многокомпонентных системах антибиотиков в молоке с помощью хемометрического алгоритма ПЛС-2

Модельные смеси			Смеси антибиотиков в молоке			
Смесь	БЛА	D, %	Смесь	БЛА	D, %	
Cefur-Ctox	Cefur	6	Ceft-Ceftaz	Ceft	17	
	Ctox	6		Ceftaz	13	
Cefur-Cef	Cefur	3		Ctox-Ceftaz	Ctox	8
	Cef	4			Ceftaz	11
Ceft-Cef	Ceft	3	Ctox-Ceft-Ceftaz	Ctox	16	
	Cef	6				
Ceft-Cefp	Ceft	5				Ceft
	Cefp	6				
Ceft-Ceftaz	Ceft	5		Ceftaz	17	
	Ceftaz	5				
Ctox-Ceftaz	Ctox	2				
	Ceftaz	2				
Ctox-Cefur-Ceft	Ctox	15				
	Cefur	7				
	Ceft	9				
Cefur-Ctox-Cef	Cefur	8				
	Ctox	15				
	Cef	10				
Ctox-Ceft-Ceftaz	Ctox	12				
	Ceft	11				
	Ceftaz	13				

Таким образом, величины RMSEC, RMSEP, угловых коэффициентов и  $R^2$  для хемометрических методов ПЛС-1 и ПЛС-2 при построении ПЛС-моделей спектрофотометрического определения БЛА в модельных двух- и трехкомпонентных смесях антибиотиков, многокомпонентных системах антибиотиков в молоке, показали высокое качество моделей, которые могут быть реализованы для дальнейшего практического использования. Относительная погрешность определения не превысила 19 %.

## ВЫВОДЫ к главе 5.

1. Показана возможность отдельного определения некоторых *бета*-лактамных антибиотиков в их двух- и трехкомпонентных модельных смесях по спектрам поглощения с использованием хемометрических ПЛС-подходов.
2. Состав фаз многокомпонентных систем БЛА в молоке изучен с использованием метода ИК-спектроскопии. Выявлена роль реактивов при пробоподготовке молока.
3. Разработан и апробирован способ отдельного определения цефотаксима, цефтазидима, цефтриаксона в молоке с использованием хемометрических методов ПЛС-1 и ПЛС-2.
4. Оценены величины относительных погрешностей отдельного определения *бета*-лактамных антибиотиков в их модельных смесях и в молоке, которые не превышают 20%.

## Заключение

1. Показана возможность применения хемометрического метода проекций на латентные структуры (ПЛС) для отдельного потенциометрического и спектрофотометрического определения *бета*-лактамовых антибиотиков в их модельных смесях и объектах сложного состава на примере лекарственных препаратов, жидкости ротовой полости и молока.
2. Исследованы электродные и транспортные свойства немодифицированных и модифицированных планарных потенциометрических сенсоров и пластифицированных поливинилхлоридных мембран на основе комплексных ассоциатов  $[Ag(БЛА)_2]ТАА$  (тетрадециламмония и диметилдистеариламмония). Установлено, что применение тетрадециламмония бромида в качестве противоиона обеспечивает улучшенные электроаналитические и операционные характеристики планарных сенсоров. Оценены коэффициенты проницаемости, потоки ионов пластифицированных ПВХ-мембран на основе  $[Ag(Амох)_2]ДМДСА$  (коэффициент проницаемости порядка  $10^{-9}$  м/с, поток ионов  $\sim n \cdot 10^{-14} - n \cdot 10^{-17}$  моль/м<sup>2</sup>·с).
3. Установлено влияние состава электродноактивных соединений на основе  $[Ag(БЛА)_2]ТАА$ , модификаторов поверхности (полианилина, цетилпиридиния хлорида, наночастиц оксидов металлов ZnO, CuO, NiZnFeO, Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>) планарных сенсоров и поливинилхлоридных мембран, чувствительных к *бета*-лактамовым антибиотикам, на их электродные и транспортные свойства: увеличение интервала линейности электродных функций  $1 \cdot 10^{-6} (1 \cdot 10^{-5}) - 1 \cdot 10^{-2}$  М и угловых коэффициентов ( $\sim 58 \pm 3$  мВ/рС, что соответствует теоретическим нернстовским значениям для однозарядных ионов); снижение пределов обнаружения до  $n \cdot 10^{-6}$  ( $n \cdot 10^{-7}$  М), сокращение времени отклика до 10-15 с; снижение сопротивления  $\sim$  в 1,5 раза.
4. Созданы мультисенсорные системы на основе массивов планарных сенсоров для отдельного определения *бета*-лактамовых антибиотиков в двух-, трехкомпонентных модельных смесях с помощью хемометрических алгоритмов ПЛС-1 и ПЛС-2: относительные погрешности (D, %) определения

БЛА в двухкомпонентных смесях чистых препаратов в проверочном наборе методом ПЛС-1 не превысили 3,5 % для цефуроксима и цефотаксима, ПЛС-2 не превысили 11 % для цефуроксима и 9 % для цефотаксима, в трехкомпонентных – в проверочном наборе методом ПЛС-1 не превысили 14 % для цефуроксима и 9 % для цефотаксима, в ПЛС-2 не превысили 5 % для цефуроксима, 4 % для цефотаксима и цефазолина.

5. Разработаны способы отдельного спектрофотометрического определения *бета*-лактамных антибиотиков в их двух- и трехкомпонентных смесях и молоке с помощью хемометрических алгоритмов ПЛС-1 и ПЛС-2. Проведено потенциометрическое определение БЛА в различных лекарственных препаратах (растворах чистых препаратов, таблетках и капсулах), жидкости ротовой полости. Все хемометрические модели характеризуются высокой точностью, о чём свидетельствуют низкие значения среднеквадратичной погрешности прогноза (RMSEP) и высокие коэффициенты детерминации  $R^2$  зависимостей «введено-найдено». Относительная погрешность спектрофотометрического отдельного определения *бета*-лактамных антибиотиков в их модельных смесях и молоке не превысила 19 %.

#### Список литературы

1. Крюк Т. В., Тюрина Т. Г., Кудрявцева Т. А. Спектрофотометрическое определение цефалоспориновых антибиотиков III поколения по реакции с Cu (II) // Вестник ДонНУ. Сер. А: Естественные науки. 2021. № 1. С. 78-82.
2. Sharaf Y. A., Ibrahim A. E., El Deeb S., Sayed R. A. Green chemometric determination of cefotaxime sodium in the presence of its degradation impurities using different multivariate data processing tools; GAPI and AGREE greenness evaluation // Molecules. 2023. Vol. 28. № 5. P. 2187-2204. DOI: 10.3390/molecules28052187
3. Humeidy I.T. Spectrophotometric determination of cefotaxime sodium in pharmaceutical formulations // Materials Today: Proceedings. 2021. Vol. 47. № 1. P. 6043-6049. DOI: 10.1016/j.matpr.2021.05.004
4. Nayif S., Alhabbo D. Indirect spectrophotometric determination of cefotaxime using N-bromosuccinimide and crystal violet dye // AIP Conf. Proc. 2023. Vol. 2414. № 1. P. 050043.

DOI: 10.1063/5.0118286

5. Abood N. K. New spectroscopic estimation of cefotaxime in pure and pharmaceutical formulation using environmental-friendly method // *J. Phys.: Conf. Ser.* 2021. Vol. 1853. № 1. P. 012023. DOI: 10.1088/1742-6596/1853/1/012023
6. Mahrouse M. A., Elwy H. M., Salem E. M. Simultaneous determination of cefixime and erdosteine in combined dosage form using validated spectrophotometric methods // *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc.* 2020. Vol. 241. P. 118647. DOI: 10.1016/j.saa.2020.118647.
7. Basavaraj H., Mruthyunjayaswamy B. H. M. An experimental design approach for validation and optimisation of spectrophotometric determination of cefixime in pharmaceutical dosage form // *Indian J Pharm Sci.* 2022. Vol. 84. № 1. P. 115-120. DOI: 10.36468/pharmaceutical-sciences.902
8. Abood N. K., Hassan M. J. M., AL-Da'amy M.A. Determination of cefixime using batch, cloud point extraction and flow injection as new spectrophotometric methods // *Al-Mustansiriyah J. Sci.* 2019. Vol. 30. № 3. P. 28-37. DOI: 10.23851/mjs.v30i3.648
9. Al-Hakkani M. F. HPLC analytical method validation for determination of cefotaxime in the bulk and finished pharmaceutical dosage form // *SCE.* 2020. Vol. 1. № 1. P. 33-42. DOI: 10.37256/sce.112020199.33-42
10. Anwer E. T., Porwal O., Dudhe R. Development and validation of RP-HPLC method for estimation of cefotaxime sodium in bulk and formulation // *Res. J. Pharm. Technol.* 2022. Vol. 15. № 7. P. 3114-3118. DOI: 10.52711/0974-360X.2022.00521
11. Nepal U., Panthi V. K., Chaudhary N. P., Chaudhary S. A. Validated RP-HPLC method for simultaneous determination of cefixime and clavulanic acid powder in pediatric oral suspension // *Inter. J. Anal. Chem.* 2022. Vol. 2022. № 4. P. 1-10. DOI: 10.1155/2022/8331762
12. Reçber T., Özkan E., Nemitlu E., Kir S. Simultaneous determination of cefixime, cefdinir and clavulanic acid by high performance liquid chromatography // *Pharm Chem J.* 2021. Vol. 54. № 11. P. 1186–1191. DOI: 10.1007/s11094-021-02341-z
13. Bellouard R., Deslandes G., Morival C., et al. Simultaneous determination of eight  $\beta$ -lactam antibiotics in human plasma and cerebrospinal fluid by liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry // *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2020. Vol. 178. P. 112904. DOI: 10.1016/j.jpba.2019.112904
14. Magréault S., Leroux S., Touati J., et al. UPLC/MS/MS assay for the simultaneous determination of seven antibiotics in human serum—Application to pediatric studies // *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2019. Vol. 174. P. 256-262. DOI: 10.1016/j.jpba.2019.03.004
15. Denooz R., Charlier C. Simultaneous determination of five  $\beta$ -lactam antibiotics (cefepim,

- ceftazidim, cefuroxim, meropenem and piperacillin) in human plasma by high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection // *Journal of Chromatogr. B*. 2008. Vol. 864. № 1. P. 161-167.
16. Preu M., Guyot D., Petz M. Development of a gas chromatography–mass spectrometry method for the analysis of aminoglycoside antibiotics using experimental design for the optimisation of the derivatisation reactions // *Journal of Chromatogr. A*. 1998. Vol. 818. №. 1. P. 95-108.
17. Senthilkumar M., Amaresan N., Sankaranarayanan A. Detection of Pyoluteorin by thin layer chromatography // *Plant-Microbe Interactions. – Humana, New York, NY, 2021*. P. 175-176.
18. Зяблов А.Н., Шаповалова А.А. Определение остаточных количеств цефотаксима в жидких средах с использованием пьезоэлектрического сенсора // *Заводская лаборатория. Диагностика материалов*. 2022. Т. 88. № 2. С. 15-20. DOI: 10.26896/1028-6861-2022-88-2-15-20
19. Шаповалова А. А., Зяблов А. Н. Определение цефазолина и цефотаксима в жидких средах модифицированными пьезоэлектрическими сенсорами // *Сорбционные и хроматографические процессы*. 2021. Т. 21. № 5. С. 755-763. DOI: 10.17308/sorpchrom.2021.21/3782
20. Кулапина О.И., Кулапина Е.Г. Антибактериальная терапия. Современные методы определения антибиотиков в биологических и лекарственных средах. - Саратов: Изд-во «Саратовский источник». 2015. 91 с.
21. Кулапина Е.Г., Снесарев С.В., Кулапина О.И., Баринаова О.В. Некоторые проблемы обеспечения избирательности и чувствительности определения антибиотиков в лекарственных и биологических средах. В кн. «Проблемы аналитической химии». Т.16. «Фармацевтический анализ». М.: Аргамак-Медиа. 2013. С.326-361.
22. Ravichandran K., Baldwin R. P. Chemically modified carbon paste electrodes // *J. Electroanal Chem. Interfacial Electrochem*. 1981. Vol. 126. № 1-3. P. 293-300.
23. Cheek G. T., Nelson R. F. Applications of chemically modified electrodes to analysis of metal ions // *Anal. Lett*. 1978. Vol. 11. № 5. P. 393-402.
24. Kalcher K., Kauffmann J. M., Wang J. Sensors based on carbon paste in electrochemical analysis: a review with particular emphasis on the period 1990–1993 // *Electroanalysis*. 1995. Vol. 7. № 1. P. 5-22.
25. Khaled E., Khalil M. M., Abed el Aziz G. M. Calixarene/carbon nanotubes based screen printed sensors for potentiometric determination of gentamicin sulphate in pharmaceutical preparations and spiked surface water samples// *Sens. Actuators B: Chem*. 2017. Vol. 244. P. 876–884.
26. Yu J., Tang W., Wang F., Zhang F., Wang Q., He P. Simultaneous detection of streptomycin

- and kanamycin based on an all-solid-state potentiometric aptasensor array with a dual-internal calibration system // *Sens. Actuators B: Chem.* 2020. Vol. 311. P. 127857.
27. Ismail F., Adeloju S. B. Comparison of single layer and bilayer biosensors based on crosslinking of penicillinase for potentiometric detection of penicillin in milk and antibiotics // *Electroanalysis.* 2015. Vol. 27. № 6. P.1523–1531.
28. Kulapina E.G., Kulapina O.I., Ankina V.D. Screen-printed potentiometric sensors based on carbon materials for determining cefotaxime and cefuroxime // *J. of Anal. Chem.* 2020. Vol. 75. № 2. P. 231-237.
29. Kulapina E. G., Tyutlikova M. S., Kulapina O. I., Dubasova A. E. Solid-contact potentiometric sensors for the determination of some cephalosporin antibiotics in pharmaceuticals and oral fluid// *J. of Anal. Chem.* 2019. Vol. 74. P. 52–58.
30. Зиятдинова Г.К., Захарова С.П., Зиганшина Э.Р., Будников Г.К. Вольтамперометрическое определение флавоноидов в лекарственном растительном сырье на электродах, модифицированных наночастицами диоксида церия и поверхностно-активными веществами // *Журн. аналит. химии.* 2019. Т.74. № 8. С. 613-623.
31. Кормош Ж.А., Матвийчук О.Ю., Антал И.П., Базель Я.Р. Сенсоры на основе одно- и двухслойных пластифицированных мембран для потенциометрического определения мефенаминовой и фенилантраниловой кислот // *Журн. аналит. химии.* 2020. Т.75. № 6. С. 553-562.
32. Зубеня Н.В., Кормош Ж.А., Хмеляр И.М., Садовник О.В. Определение левамизола с использованием ионоселективного электрода // *Заводск. лаборатория. Диагностика материалов.* 2021. Т.87. № 3. С. 20-23.
33. Зильберг Р.А., Майстренко В.Н., Кабирова Л.Р. Хиральный вольтамперометрический сенсор на основе модифицированного циануровой кислотой пастового электрода для распознавания и определения энантиомеров тирозина // *Журн. аналит. химии.* 2020. Т. 75. № 1. С. 80-91.
34. Медянцева Э.П., Брусницын Д.В., Газизуллина Э.Р. Гибридные наноконпозиты как модификаторы электродов амперометрических иммуносенсоров при определении амитриптилина // *Журн. аналит. химии.* 2020. Т.75. № 4. С. 360-367.
35. Шайдарова Л.Г., Челнокова И.А., Лексина Ю.А. Использование двойного планарного электрода с наночастицами палладия для проточно-инжекционного амперометрического определения дофамина и адреналина // *Журн. аналит. химии.* 2020. Т.75. № 8. С. 736-742.
36. Paimard G., Ghasali E., Baeza M. Screen-printed electrodes: fabrication, modification, and

- biosensing applications // *Chemosensors*. 2023. Vol. 11, № 2. P. 113-150.
37. Abd-Rabboh H.S.M., Kamel A.H. Novel potentiometric screen-printed carbon electrodes for bisphenol S detection in commercial plastic samples // *Anal. Sci.* 2020. Vol. 36, № 11. P.1359-1363.
38. Kamalasekaran K., Sundramoorthy A.K. Applications of chemically modified screen-printed electrodes in food analysis and quality monitoring: a review // *RSC Adv.* 2024. Vol. 14, № 38. P. 27957-27971.
39. Gornall D.D., Collyer S.D., Higson S.P.J. Investigations into the use of screen-printed carbon electrodes as templates for electrochemical sensors and sonochemically fabricated microelectrode arrays // *Sensor. Actuat. B-Chem.* 2009. Vol. 141. № 2. P. 581-591.
40. Makarova N.M., Kulapina E.G. New potentiometric screen-printed sensors for determination of homologous sodium alkylsulfates // *Sensor. Actuat. B-Chem.* 2015. № 210. P. 817-824.
41. Honeychurch K.C., Hart J.P. Screen-printed electrochemical sensors for monitoring metal pollutants // *Trends Anal. Chem.* 2003. Vol. 22. № 7. P. 456-459.
42. Кулапина О.И., Макарова Н.М., Кулапина Е.Г. Потенциометрические сенсоры для определения некоторых цефалоспориновых антибиотиков в биологических и лекарственных средах // *Журн. аналит. химии.* 2015. Т. 70. № 4. С. 399-406.
43. Кулапина Е.Г., Дубасова А.Е., Кулапина О.И. Модифицированные твердоконтактные сенсоры для определения цефуроксима и цефалексина в лекарственных средствах и ротовой жидкости // *Заводск. лаборатория. Диагностика материалов.* 2019. Т. 85. № 9. С. 4-14.
44. Mohammed G.G., Nour El-Dien F.A., Frag E.Y.Z., Mohammed M.E.-B. In situ modified screen-printed and carbon paste ion selective electrodes for potentiometric determination of naphazoline hydrochloride in its formulation // *J. Pharm. Anal.* 2013. Vol. 3. № 5. P. 367-375.
45. Мохаммади С.З., Хади Б., Марьям М. Определение гидроксилamina с использованием угольно-пастового электрода, модифицированного нанолитами оксида графена // *Электрохимия.* 2017. Т.53. № 4. С.423-430.
46. Лу Ш.К., Сон Л., Дин Т.Т., Лин Ю.Л., Шу К.Ш. Электрохимический сенсор на основе CuS-многостенных углеродных нанотрубок для высокочувствительного определения бисфенола А // *Электрохимия.* 2017. Т.53. № 4. С. 415-423.
47. Duan M., He X., Zhang Q., Zheng B. A highly sensitive cefotaxime electrochemical detection technique based on graphene quantum dots // *Int. J. Electrochem. Sci.* 2022. Vol. 17. N 7. P. 220729. DOI: 10.20964/2022.07.06
48. Darabi R., Shabani-Nooshabadi M. Development of an amplified nanostructured electrochemical sensor for the detection of cefixime in pharmaceuticals and biological samples

- // J. Pharm Biomed Anal. 2022. Vol. 212. P. 114657. DOI: 10.1016/j.jpba.2022.114657
49. Будников Г.К., Евтюгин Г.А., Майстренко В.Н. Модифицированные электроды для вольтамперометрии в химии, биологии и медицине. Изд-во «Лаборатория знаний», 4-е изд. 2020. 419 с.
  50. Mengarda P., Fernando A.L., DiasJoão V.C. Determination of lactate levels in biological fluids using a disposable ion-selective potentiometric sensor based on polypyrrole films // Sens. Actuators B Chem. 2019. Vol. 296. P. 126663-126677.
  51. Karimi-Maleh H., Bananezhad A., Ganjalib M.R., Parviz Norouzib P., Sadrnia A. Surface amplification of pencil graphite electrode with polypyrrole and reduced graphene oxide for fabrication of a guanine/adenine DNA based electrochemical biosensors for determination of didanosine anticancer drug // Appl. Surf. Sci. 2018. Vol. 441. P. 55-60.
  52. Kamel A. H., Amr A.E.G.E., Abdalla N.S., El-Naggar M. Novel solid-state potentiometric sensors using polyaniline (PANI) as a solid-contact transducer for flucarbazone herbicide assessment // Polymers. 2019. Vol. 11. № 11. P. 1796-1806.
  53. Chiang C. K., Fincher C. R., Park Y. W., Heeger A. J., Shirakawa H., Louis E. J., Gau S.C., MacDiarmid A. G. Electrical conductivity in doped polyacetylene // Physical Review Letters. 1977. Vol. 39. № 17. P. 1098-1101.
  54. Heeger A. J. Semiconducting and metallic polymers: the fourth generation of polymeric materials (Nobel lecture) // Angew. Chem. Int. Ed. 2001. Vol. 40. № 14. P. 2591-2611.
  55. Lux F. Properties of electronically conductive polyaniline: a comparison between well-known literature data and some recent experimental findings // Polymer. 1994. Vol. 35. № 14. P. 2915-2936.
  56. Боева Ж. А., Сергеев В. Г. Полианилин: синтез, свойства и применение // Высокмолекулярные соединения. Серия С. 2014. Т.56, № 1. С.153-164.
  57. MacDiarmid A. G., Chiang J. C., Richter A. F., Epstein A. J. Polyaniline: a new concept in conducting polymers // Synth. Met. 1987. Vol. 18. № 1-3. P. 285-290.
  58. Shishkanova T. V., Sapurina I., Stejskal J. Ion-selective electrodes: polyaniline modification and anion recognition // Anal. Chim. Acta. 2005. Vol. 553. № 1-2. P. 160-168.
  59. Prissanaroon-Ouajai W., Sirivat A., Pigram P. J. Polypyrrole/polyethylenimine hybrid film with improved potentiometric response for urea sensing application // Mater. Today Chem. 2019. Vol. 17. P. 1843-1851.
  60. Валенков А.М., Гофман И.В., Носов К.С., Шаповалов В.М., Юдин В.Е. Полимерные композиционные системы, модифицированные аллотропными соединениями углерода (обзор) // Журн. приклад. химии. 2011. Т.84. № 5. С.705-720.

61. Li C., Zhao T., Wei Q., Deng Z., Long H., Zheng K., Li H., Guo Ya., Yu Zh., Ma L., Zhou K., Huang N., Lin Ch.T. The effect of heat treatment time on the carbon-coated nickel nanoparticles modified boron-doped diamond composite electrode for non-enzymatic glucose sensing // *J. Electroanal. Chem.* 2019. Vol. 841. P. 148-157.
62. Shawky A.M., El-Tohamy M.F. Highly functionalized modified metal oxides polymeric sensors for potentiometric determination of letrozole in commercial oral tablets and biosamples // *Polymers.* 2021. Vol. 13. № 9. P. 1384-1401.
63. Shabani R., Rizi Z.L., Moosavi R. Selective potentiometric sensor for isoniazid ultra-trace determination based on Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanoparticles modified carbon paste electrode (Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>/CPE) / *Int. J. Nanosci. Nanotechnol.* 2018. Vol. 14. N 3. P. 241-249.
64. Ayad M. F., Trabik Y. A., Abdelrahman M. H., Fares N. V., Magdy N. Potentiometric carbon quantum dots-based screen-printed arrays for nano-tracing gemifloxacin as a model fluoroquinolone implicated in antimicrobial resistance // *Chemosensors.* 2020. Vol. 9. № 1. P. 8-24.
65. Govindasamy M., Kumaravel S., Ramalingam R. J., Al-lohedan H. A. Facile synthesis of copper sulfide decorated reduced graphene oxide nanocomposite for high sensitive detection of toxic antibiotic in milk // *Ultrason. Sonochem.* 2019. Vol. 52. P. 382-390.
66. Qi L., Jiang T., Liang R., Qin W. Polymeric membrane ion-selective electrodes with anti-biofouling properties by surface modification of silver nanoparticles // *Sens. Actuators B Chem.* 2021. Vol. 328. P. 129014.
67. Зиятдинова Г. К., Зиганшина Э. Р., Будников Г. К. Использование поверхностно-активных веществ в вольтамперометрическом анализе // *Журн. аналит. химии.* 2012. Т. 67. № 11. С. 968-979.
68. Зиятдинова Г. К., Жупанова А. С., Будников Г. К. Электрохимические сенсоры для одновременного определения фенольных антиоксидантов // *Журн. аналит. химии.* 2022. Т. 77. № 2. С. 129-149. DOI: 10.31857/S004445022202013X
69. Ziyatdinova G. K., Romashkina S. A., Ziganshina E. R., Budnikov H. C. Voltammetric determinations of thymol on an electrode modified by coimmobilized carboxylated multiwalled carbon nanotubes and surfactants // *Journal of anal. Chem.* 2018. Vol. 73. № 1. P. 63-70.
70. Unal D. N., Yıldırım S., Kurbanoglu S., Uslu B. Current trends and roles of surfactants for chromatographic and electrochemical sensing // *TrAC.* 2021. Vol. 144. P. 116418. DOI: 10.1016/j.trac.2021.116418
71. Gowda J. I., Hanabaratti R., Tuwar S. MWCNT modified glassy carbon electrode in presence of cationic surfactant for the electro-analysis of paclitaxel // *Results in Chemistry.* 2021. Vol.

3. N 4. P. 100243. DOI: 10.1016/j.rechem.2021.100243
72. Tigari G., Manjunatha J.G. A surfactant enhanced novel pencil graphite and carbon nanotube composite paste material as an effective electrochemical sensor for determination of riboflavin // *J. Sci: Adv. Mater. Dev.* 2020. Vol. 5. N 1. P. 56-64. DOI: 10.1016/j.jsamd.2019.11.001
73. Uppachai P., Srijaranai S., Poosittisak S., et al. Supramolecular electrochemical sensor for dopamine detection based on self-assembled mixed surfactants on gold nanoparticles deposited graphene oxide // *Molecules.* 2020. Vol. 25. N 11. P. 2528. DOI: 10.3390/molecules25112528
74. Hareesha N., Manjunatha J. G. Surfactant and polymer layered carbon composite electrochemical sensor for the analysis of estriol with ciprofloxacin // *Materials Res. Innovations.* 2020. Vol. 24. № 6. P. 349-362. DOI: 10.1080/14328917.2019.1684657
75. Manjunatha J. G. A surfactant enhanced graphene paste electrode as an effective electrochemical sensor for the sensitive and simultaneous determination of catechol and resorcinol // *Chem. Data Collect.* 2020. Vol. 25. P. 100331.
76. Patil V. B., Malode S., Suresh M., et al. Graphene sheet-based electrochemical sensor with cationic surfactant for sensitive detection of atorvastatin // *Sensors International.* 2022. Vol. 3. N 11. P. 100198. DOI: 10.1016/j.sintl.2022.100198
77. Congur G., Dudu GÜL Ü. Phenol monitoring in water samples using an inexpensive electrochemical sensor based on pencil electrodes modified with DTAB surfactant // *J. Env. Chem. Eng.* 2021. Vol. 9. N 3. P. 105804. DOI: 10.1016/j.jece.2021.105804
78. Patil V.B. Ilager D. Tuwar S., et al. Nanostructured ZnO-based electrochemical sensor with anionic surfactant for the electroanalysis of trimethoprim // *Bioengineering.* 2022. Vol. 9. N 10. P. 521. DOI: 10.3390/bioengineering9100521
79. Veseli A., Mullallari F., Balidemaj F., et al. Electrochemical determination of erythromycin in drinking water resources by surface modified screen-printed carbon electrodes // *Microchem. J.* 2019. Vol. 148. P. 412 - 418. DOI: 10.1016/j.microc.2019.04.086
80. Prinith N.S., Manjunatha J.G. Surfactant modified electrochemical sensor for determination of anthrone – a cyclic voltammetry // *Mater. Sci. Technol.* 2019. Vol 2. N 3. P. 408 - 416. DOI: 10.1016/j.mset.2019.05.004
81. Ziyatdinova G., Ziganshina E., Budnikov H. Electrooxidation of morin on glassy carbon electrode modified by carboxylated single-walled carbon nanotubes and surfactants // *Electrochim. Acta.* 2014. Vol. 145. P. 209 - 216. DOI: 10.1016/j.electacta.2014.08.062
82. Ali T. A., Abd-Elaal A. A., Mohamed G. G. Screen-printed ion selective electrodes based on self-assembled thiol surfactant-gold-nanoparticles for determination of Cu (II) in different water samples // *Microchem. J.* 2021. Vol. 160. P. 105693. DOI: 10.1016/j.microc.2020.105693

83. Tigari G., Manjunatha J. G., Raril C., Hareesha N. Determination of riboflavin at carbon nanotube paste electrodes modified with an anionic surfactant // *ChemistrySelect*. 2019. Vol. 4. N 7. P. 2168-2173. DOI: 10.1002/slct.201803191
84. Raril C., Manjunatha J. G. A simple approach for the electrochemical determination of vanillin at ionic surfactant modified graphene paste electrode // *Microchemical J*. 2020. Vol. 154. P. 104575. DOI: 10.1016/j.microc.2019.104575
85. Pushpanjali P. A., Manjunatha J. G., Shreenivas M. T. The electrochemical resolution of ciprofloxacin, riboflavin and estriol using anionic surfactant and polymer-modified carbon paste electrode // *ChemistrySelect*. 2019. Vol. 4. P. 13427 - 13433. DOI: 10.1002/slct.201903897
86. Heinz H., Pramanik C., Heinz O., Ding Y., Mishra R. K. Nanoparticle decoration with surfactants: molecular interactions, assembly, and applications // *Surf. Sci. Rep*. 2017. Vol. 72. № 1. P. 1-58.
87. Зиятдинова Г.К., Антонова Т.С., Мубаракова Л.Р., Будников Г.К. Амперометрический сенсор на основе наночастиц диоксида олова и цетилпиридиния бромида для определения ванилина // *Журн. аналит. химии*. 2018. Т.73. № 8. С.632-640.
88. Digua K., Kauffmann J. M., Delplancke J. L. Surfactant modified carbon paste electrode: Part 1: Electrochemical and microscopic characterization // *Electroanalysis*. 1994. Vol. 6. № 5-6. P. 451-458.
89. Digua K., Kauffmann J. M., Khodari M. Surfactant modified carbon paste electrode: Part 2: Analytical performances // *Electroanalysis*. 1994. Vol. 6. № 5-6. P. 459-462.
90. Khaled E., Mohammed G.G., Awad T. Disposal screen-printed carbon paste electrodes for the potentiometric titration of surfactants // *Sensor. Actuat. B-Chem*. 2008. № 135. P. 74-80.
91. Юшкин А.А., Балынин А.В., Нехаев А.И., Волков А.В. Разделение асфальтенов типа «архипелаг» и «континент» на ультрафильтрационных мембранах // *Мембраны и мембр. технол.* 2021. Т.11. № 2. С.155-162.
92. Yuan F., Wang Q., Yang P., Cong W. Transport properties of amino acid ions at isoelectric point in electrodialysis // *Separ. and purif. technol.* 2016. Vol. 168. P. 257-264.
93. Титорова В.Д., Сарапулова В.В., Кириченко Е.В., Кириченко К.А. Оценка электропроводности и генерации ионов  $H^+$  и  $OH^-$  мембраны МК-40, модифицированной слоем полиэтиленimina, на основании анализа хронопотенциограмм // *Мембраны и мембр. технол.* 2020. Т.10. № 6. С. 380-392.
94. Крицкая Д.А., Абдрашитов Э.Ф., Бокун В.Ч., Пономарев А.Н. Исследование порообразования и проницаемости паров метанола в растянутых пленках политетрафторэтилена как прекурсора

- композитных ионообменных мембран // Мембраны и мембр. технол. 2018. Т.8. № 2. С. 107-115.
95. Hosseini S.M., Rafiei S., Hamidi A.R., Moghadassi A.R., Madaeni S.S. Preparation and electrochemical characterization of mixed matrix heterogeneous cation exchange membranes filled with zeolite nanoparticles: Ionic transport property in desalination // Desalination. 2014. Vol. 351. P. 138-144.
96. Глебова Н.В., Краснова О.А., Томасов А.А., Зеленина Н.К., Нечитайлов А.А. Ионный транспорт в пористых электродах со смешанной проводимостью // Журн. техн. физики. 2017. Т. 87. № 6. С. 880-883.
97. Хванг С.-Т., Каммермейер К. Мембранные процессы разделения: Пер. с англ. под ред. проф. Дытнерского Ю.И. М.: Химия. 1981. 464 с.
98. Мoya А.А. Numerical simulation of equilibrium ionic transport processes through permeable ion-exchange membranes in bi-ionic systems // J. Electroanal. Chem. 2018. Vol. 816. P. 223-231.
99. Заболоцкий В.И., Новак Л., Коваленко А.В. Электроконвекция в системах с гетерогенными ионообменными мембранами // Мембраны и мембр. технол. 2017. Т. 7. № 4. С. 265-276.
100. Уртенoв М.А.Х., Никoненкo В.В. Анализ решения краевой задачи для уравнений Нернста-Плaнкa-Пуассoнa. Случай 1:1 электролита // Электрoхимия. 1993. Т. 29. № 2. С. 239-245.
101. Морф В. Принципы работы ионоселективных электродов и мембранный транспорт: Пер. с англ. М.: Мир. 1985. 280 с.
102. Березина Н.П., Кононенко Н.А., Демина О.А., Гнусин Н.П. Применение модельного подхода для описания физико-химических свойств ионообменных мембран // Высокомолекулярные соединения. Серия А. 2004. Т. 46, № 6. С. 1071 – 1081.
103. Гнусин Н.П., Демина О.А., Березина Н.П., Кононенко Н.А. Моделирование электромассопереноса на основе транспортно-структурных характеристик ионообменных мембран // Теор. основы хим. технологии. 2004. Т. 38, № 4. С. 419 – 424.
104. Кононенко Н.А., Березина Н.П., Шкирская С.А. Электрокинетические явления в сульфокатионитовых мембранах с ионами тетраалкиламмония // Коллоидный журнал. 2005. Т. 67, № 4. С. 485 – 493.
105. Vázquez-Garzón M.L., Bonotto G., Marder L., Ferreira J.Z., Bernardes A.M. Transport properties of tartrate ions through an anion-exchange membrane // Desalination. 2010. Vol. 263. P. 118-121.
106. Mishchuk N.A. Perspectives of the electrodialysis intensification // Desalination. 1998. Vol. 117. P. 283–296.

107. Galama A.H., Vermaas D.A., Veerman J., Saakes M., Rijnaarts H.H.M., Post J.W., Nijmeijer K. Membrane resistance: The effect of salinity gradients over a cation exchange membrane // *J. Membr. Sci.* 2014. Vol. 467. P. 279-291.
108. Galama A.H., Hoog N.A., Yntema D.R. Method for determining ion exchange membrane resistance for electrodialysis systems // *Desalination.* 2016. Vol. 380. P. 1-11.
109. Шапошник В.А. Сопряженный перенос ионов и теплоты через катионообменную мембрану при электродиализе малорастворимых электролитов // *Сорбц. и хроматогр. процессы.* 2019. Т.19. № 2. С. 187-191.
110. Ачох А.Р., Заболоцкий В.И., Лебедев К.А., Шарафан М.В., Ярославцев А.Б. Электрохимические свойства и селективность двухслойных ионообменных мембран в тернарных растворах сильных электролитов // *Мембраны и мембр. технол.* 2021. Т. 11. № 1. С. 58-78.
111. Зырянова С.В., Письменская Н.Д., Никоненко В.В. Влияние концентрации и pH раствора NaCl на транспортные характеристики анионообменных мембран с разной природой фиксированных групп // *Мембраны и мембр. технол.* 2018. Т. 8. № 5. С. 360-369.
112. Гельферих Ф. Иониты (основы ионного обмена). М.: Изд-во иностр. лит-ры. 1962. 492 с.
113. Харитонов С.В. Транспортные свойства селективных мембран, обратимых к катионам азотсодержащих органических оснований: проницаемость и поток ионов // *Журн. аналит. химии.* 2003. Т. 58. № 12. С. 199-206.
114. Кулапина Е.Г., Макарова Н.М., Михалева О.В. Транспортные свойства пластифицированных поливинилхлоридных мембран на основе алкилсульфатов алкилпиридиния в условиях диффузионного массопереноса и постоянного тока // *Электрохимия.* 2008. Т. 44, № 12. С. 1438-1443.
115. Рубашкин А.А., Конев Д. В., Цыганов А. Б. Моделирование ионного транспорта в нанометровых каналах с заряженными макромолекулами клаудина: нелокально-электростатический подход // *Электрохим. энергет.* 2015. Т. 15. № 4. С. 149-159.
116. Кононова С.В. Полимерные композиционные мембраны для газоразделения и первапарации с наноструктурированным граничным слоем. Автореф. дисс. на соискание уч. степ. д. х. н.
117. Березина Н.П., Кубайси А.А.Р., Стенина И.А., Смолка Р.В., Тимофеев С.В. Протон-электронная проводимость и структура композитных мембран МФ-4СК, модифицированных полианилином или платиной // *Серия. Критич. технол. Мембраны.* 2006. Т. 32. № 4. С. 48-55.

118. Дамаскин Б. Б., Петрий О. А. Введение в электрохимическую кинетику. М.: Высшая школа, 1975. 416 с.
119. Кулапина Е.Г., Макарова Н.М., Погорелова Е.С., Михалева О.В., Шамина М.Н. Влияние различных факторов на транспортные свойства поливинилхлоридных пластифицированных мембран на основе полиоксиэтилированных нонилфенолов // Изв. Саратов. ун-та. Нов. сер. Сер. Химия. Биология. Экология. 2011. Т. 11. Вып. 2. С. 18-25.
120. Ярославцев А. Б., Никоненко В. В., Заболоцкий В. И. Ионный перенос в мембранных и ионообменных материалах // Успехи химии. 2003. Т. 71, № 5. С. 438-471.
121. Основы аналитической химии. Методы химического анализа: Учеб. для вузов / Ю.А. Золотов, Е. Н. Дорохова, В. И. Фадеева и др.; под ред. Ю.А. Золотова. М.: Высш. шк., 2004. 503 с.
122. Снесарев С.В. Потенциометрические сенсоры на основе комплексов серебра(I) с некоторыми  $\beta$ -лактамными антибиотиками и катионами тетраалкиламмония: дис. ... канд. хим. наук: 02.00.02.- Сар. гос. ун-т, Саратов, 2012. 207 с.
123. Кулапина Е.Г., Погорелова Е.С, Кулапина О.И., Макарова Н.М., Мурсалов Р.К., Анкина В.Д. Ионный транспорт различных веществ в полимерных и биологических мембранах: монография. – Саратов: Изд-во «Саратовский источник», 2020. 111 с.
124. Моногарова О.В., Чапленко А.А., Осколок К.В. Идентификация и определение левомецетина в лекарственных препаратах методом мультисенсорной цифровой цветометрии // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия. 2020. Т. 61, № 1. С. 3-10.
125. Моногарова О.В., Чапленко А.А., Осколок К.В. Мультисенсорный цветометрический анализ препаратов дидрогестерона, троксерутина и адеметионина с использованием штрих-кодов // Фармация и фармакология. 2021. Т. 9. № 1. С. 64-72.
126. Hernández E., del Valle M. Multisensory-electroanalytical systems based on disposable screen-printed sensors for pharmaceutical analysis // TrAC. 2008. Vol. 27. № 3. P. 199-209.
127. Кулапина Е. Г., Дубасова А. Е., Кулапина О. И., Анкина В. Д. Мультисенсорные системы типа "электронный язык" для отдельного определения цефотаксима и цефазолина // Изв. Саратов. ун-та. Нов. сер. Сер.: Химия. Биология. Экология. 2021. Т. 21. № 1. С. 4-11.
128. Козырев И. А., Батаева Д. С., Насонова В. В. Мультисенсорная система "электронный нос" для определения качества мясных продуктов в процессе хранения // Пищевые системы. 2021. Т. 4. № 3S. С. 142-147.
129. Паршина А. В., Сафронова Е. Ю., Колганова Т. С. Перфторсульфокатионообменные мембраны с функционализированными углеродными нанотрубками в потенциометрических сенсорах для анализа фармацевтических препаратов

- никотиновой кислоты // Журн. аналит. химии. 2022. Т. 77. № 2. С. 176-187.
130. Амелин В.Г., Шаока З.А.Ч., Большаков Д.С., Третьяков А.В. Цифровая цветометрия индикаторных тест-систем с использованием смартфона и хемометрического анализа при определении тетрациклинов в лекарственных препаратах // Изв. вузов. Химия и хим. технология. 2022. Т. 65. Вып. 7. С. 17-27.
131. Ельникова А. С., Колганова Т. С., Паршина А. В., Бобрешова О. В. Потенциометрическая мультисенсорная система на основе мембран МФ-4СК, содержащих оксид кремния с функционализированной поверхностью, для определения ионов сульфаниламида и калия // Сорбц. и хроматогр. процессы. 2020. Т. 20. № 5. С. 615-623.
132. Паршина А. В., Хабтемариам Г. З., Колганова Т. С. Потенциометрическая мультисенсорная система на основе мембран МФ-4СК и поверхностно модифицированных оксидов для анализа препаратов никотиновой кислоты // Мембраны и мембранные технологии. 2021. Т. 11. № 3. С. 175-184.
133. Польшин Е. Н., Кирсанов Д. О., Рудницкая А. М. Сравнение аналитических возможностей отдельных сенсоров и мультисенсорной системы типа "электронный язык" на примере определения перхлоратнона // Журн. прикладной химии. 2010. Т. 83, № 9. С. 1463-1470.
134. Паршина А. В., Бобрешова О. В., Янкина К. Ю., Разуваев Ю. Ю. Мультисенсорные системы с ПД-сенсорами для анализа непастеризованного пива // Сорбционные и хроматографические процессы. 2015. Т. 15, № 6. С. 842-849.
135. Эсбенсен К. Анализ многомерных данных: 2 Междунар. shk.-конф. «Соврем. методы многомер. анализа данных» (WSC-2); избр. главы. Барнаул: Изд-во Алт. ун-та, 2003. 156 с.
136. Скибицкий Н. В. Применение интервальных методов к анализу мультисенсорных систем // Заводская лаборатория. Диагностика материалов. 2024. Т. 90, № 1. С. 82-94.
137. Ганшин В.М., Доронин А.Н., Луковцев В.П., Луковцева Н.В., Семенова В.А., Кубанцев И.С. Электрохимический датчик для интегрального определения токсичных веществ в формате "электронный нос" в режиме мониторинга // Вестник Моск. гос. технического ун-та им. Н.Э. Баумана. Сер. Естественные науки. 2017. № 4(73). С. 100-108.
138. Кучменко Т. А., Доровская Е. С., Менжулина Д. А., Чубаров Т. В. Оценка возможности применения "электронного носа" для мониторинга отклонений при функциональном ожирении детей в условиях стационара. Неинвазивная диагностика без отбора биопроб // Журн. аналит. химии. 2022. Т. 77, № 12. С. 1120-1132.

139. Леонов В. Е. Программное обеспечение для обработки данных мультисенсорной системы типа "электронный нос" // Информ. технологии в науке и производстве: матер. V Всеросс. молодежной научно-технической конф., Омск, 2018. С. 46-51.
140. Родионова О. Е., Померанцев А. Л. Хемометрика: достижения и перспективы // Успехи химии. 2006. Т. 75. № 4. С. 302-321.
141. Vignaduzzo S. E., Maggio R. M., Olivieri A. C. Why should the pharmaceutical industry claim for the implementation of second-order chemometric models-A critical review // Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. 2019. Vol. 176. P. 112965.
142. El-Gindy A., Hadad G. M. Chemometrics in pharmaceutical analysis: An introduction, review, and future perspectives // Journal of AOAC International. 2012. Vol. 95. N 3. P. 609-623.
143. Cornejo-Baez A.A. et.al. Chemometrics: a complementary tool to guide the isolation of pharmacologically active natural products // Drug discovery today. 2020. Vol. 25. N 1. P. 27-37.
144. Кетруш Е.Ф., Мурсалов Р.К., Силаев Д.В., Русанова Т.Ю. Спектрофотометрическое определение некоторых  $\beta$ -лактамных антибиотиков в их бинарных смесях с использованием метода проекций на латентные структуры // Изв. Саратов. ун-та. Нов. сер. Сер.: Химия. Биология. Экология. 2023. Т. 23, вып. 4. С. 392–403. <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2023-23-4-392-403>
145. Кулапина Е.Г., Кулапина О.И., Анкина В.Д. Потенциметрические сенсоры для определения  $\beta$ -лактамных антибиотиков в лекарственных и биологических средах. – Саратов: Изд-во «Саратовский источник», 2019. 106 с.
146. Алексеев В.Г. Бионеорганическая химия пенициллинов и цефалоспоринов. Тверь: Твер. гос. ун-т, 2009. 104 с.
147. Кулапина Е.Г., Макарова Н.М. Мультисенсорные системы в анализе жидких и газовых объектов. – Саратов: Издательский центр «Наука», 2010. 165 с.
148. Белюстин А.А. Потенциметрия: физико-химические основы и применения, 2015. 336 с.
149. Бобрешова О.В., Паршина. А. В., Рыжкова Е.А. Потенциметрическая мультисенсорная система для контроля компонентного состава восстановленного молока // Сорбционные и хроматографические процессы. 2013. Т. 13, № 2. С. 192-198.
150. Коренман Я.И., Мельникова Е.И., Нифталиев С.И., Рудниченко Е.С., Ширунов М.О., Грибанова Ю.С. Мультисенсорная система для определения качества молока // Пищевая промышленность. 2008. №5. С. 26-27.
151. Силаев Д.В., Шестопалова Н.Б., Фомина Ю.А., Русанова Т.Ю. Применение

- хеометрических алгоритмов для спектрофотометрического определения синтетических пищевых красителей E110 и E124 // Изв. высш. уч. заведений. Сер. Химия и хим. технология. 2022. Т. 65, № 2. С. 50-59.
152. Шабунина А.Ю., Русанова Т.Ю. Идентификация цефалоспориновых антибиотиков с использованием ИК-спектроскопии и хеометрических алгоритмов // Изв. Саратов. ун-та. Нов. сер. Сер.: Химия. Биология. Экология. 2024. Т. 24, № 3. С. 271-281.
153. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Пособие для врачей. 16-е изд., перераб., испр., дополн. — М.: Новая волна, 2020. 1216 с.
154. Алексеев В. Г. Комплексы пенициллинов и цефалоспоринов (обзор) // Хим.-фарм. журн. 2011. Т. 45, № 11. С. 31-43.
155. Молоко. Методы определения ингибирующих веществ: ГОСТ 23454–79. Введ. 01.01.1980. М.: Стандарты, 1989. 6 с.
156. Moreno-Latorre M., de la Torre M.C., Cabeza J.A., Sierra M.A. Attaching metal-containing moieties to  $\beta$ -lactam antibiotics: the case of penicillin and cephalosporin // Inorg. Chem. 2024. Vol. 63. № 27. P. 12593-12603. <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.4c01548>
157. Refat M.S., Sharshar T., Elsabawy K.M., El-Sayed M.Y., Adam A.M.A. Synthesis of new drug model has an effective antimicrobial and antitumors by combination of cephalosporin antibiotic drug with silver (I) ion in nano scale range: chemical, physical and biological studies // J. Mol. Liq. 2017. Vol. 244. P. 169-181.
158. Снесарев С.В., Кулапина Е.Г. Комплексообразование серебра (I) с ампициллином, оксациллином, цефазолином и цефотаксимом в водных растворах // Изв. Саратов. ун-та. Нов. сер. Сер. Химия. Биология. Экология. 2012. Т. 12, № 1. С. 17-21.
159. Лобанов М.В., Помахина Е.Б., Ребров А.И., Красовский А.Л., Ярославов А.А., Шашкеев К.А., Павлюк Б.Ф. Функционализация наночастиц ZnO органосиланами с катализом этилендиамином для получения стабильных дисперсий в водной среде // Журн. приклад. Химии. 2018. Т. 91, № 1. С. 45-54.
160. Farghaly O.A. Little-cost potentiometric and spectrophotometric procedures for cephalothin assessment in pure and biological fluid // ACS Omega. 2024. Vol. 9. № 42. С. 42799-42807. <https://doi.org/10.1021/acsomega.4c04486>
161. Kumar N., Kusuma P.K., Nayak B.V., Bada D.P. Spectrophotometric method development and validation for simultaneous quantification of cefoperazone and sulbactam sodium in bulk and marketed formulation: greenness profile evaluation // Green Analyt. Chem. 2025. Vol. 13. P. 100239-100251. <https://doi.org/10.1016/j.greeac.2025.100239>
162. Madbouly E.A., El-Shanawani A.A., El-adl S.M., Abdelkhalek A.S. Green chemometric-assisted UV-spectrophotometric methods for the determination of favipiravir, cefixime and

- moxifloxacin hydrochloride as an effective therapeutic combination for COVID-19; application in pharmaceutical form and spiked human plasma // BMC Chemistry. 2024. Vol. 18. № 65. P. 1-14. <https://doi.org/10.1186/s13065-024-01168-5>
163. Козадерова О.А., Синяева Л.А., Хухаркина Я.С. Контактнo-разностный метод измерения электропроводности в оценке транспортных характеристик гетерогенных ионообменных мембран разного срока службы в промышленном электродиализаторе // Сорбционные и хроматографические процессы. 2025. Т. 25, № 3. С. 316-327. doi: 10.17308/sorpchrom.2025.25/13043
164. Клевцова А.В., Коржова Е.С., Кириченко А.С., Кириченко К.А. Возможности генерации электрической энергии методом обратного электродиализа с использованием новых российских катионообменных мембран // Сорбционные и хроматографические процессы. 2025. Т. 25, № 3. С. 363-372. doi: 10.17308/sorpchrom.2025.25/13046
165. Лоза Н.В., Кутенко Н.А., Кононенко Н.А., Вольфович Ю.М., Сосенкин В.Е. Транспортные свойства и структура анизотропных композитов на основе катионообменных мембран и полианилина // Мембраны и мембр. технол. 2023. Т. 13, № 3. С. 221-237. DOI: 10.31857/S2218117223030057
166. Паршина А.В., Сафронова Е.Ю., Ельникова А.С., Стреттон Н., Бобрешова О.В. О влиянии природы противоиона на свойства перфторсульфополимерных мембран с длинной и короткой боковой цепью // Мембраны и мембр. технол. 2023. Т. 13, № 5. С. 369-379. DOI: 10.31857/S2218117223050061
167. Гам Ф.Т., Нгок Ф.Т.Б., Зяблов А.Н. Оценка некоторых структурных характеристик пленок с молекулярными отпечатками антибиотиков // Сорбционные и хроматографические процессы. 2024. Т. 24, № 6. С. 1031-1035. doi:10.17308/sorpchrom.2024.24/12590
168. Гам Ф.Т., Зяблов А.Н., Линь К. Н., Тьен Н. А. Сорбция антибиотиков цефалоспоринового ряда молекулярно-импринтированными полимерами // Сорбционные и хроматографические процессы. 2025. Т. 25, № 3. С. 436-443. <https://doi.org/10.17308/sorpchrom.2025.25/13052>
169. Власова И.В., Матусевич А.А., Вершинин В.И. Обращенные многомерные градуировки как средство отдельного определения однотипных аналитов по спектру смеси с неаддитивным светопоглощением // Журн. аналит. химии. 2025. Т. 80, № 5. С. 518-525. <https://doi.org/10.31857/S0044450225050073>
170. Дидух-Шадрина С.Л., Тимофеева А.А., Лосев В.Н. Сорбционно-люминесцентное определение цефотаксима с использованием аминированного кремнезема // Журн. аналит. химии. 2026. Т. 81, № 3. С. 359-367. <https://doi.org/10.7868/S3034512X26030047>

171. Кулинич Я.А., Пурыскин И.Д., Толмачева В.В., Мелехин А.О., Апяри В.В., Дмитриенко С.Г. Концентрирование хинолонов на магнитном сверхсшитом полистироле перед их последующим определением методом высокоэффективной жидкостной хроматографии в молоке // Журн. аналит. химии. 2025. Т. 80, № 8. С. 827-837. <https://doi.org/10.31857/S0044450225080062>
172. Амелин В.Г., Шаока З.А.Ч., Большаков Д.С., Третьяков А.В. Идентификация и аутентификация молока с использованием цифровой цветометрии индикаторных тест-систем, смартфона и хемотрического анализа // Журн. аналит. химии. 2023. Т. 78, № 1. С. 24-33. <https://doi.org/10.31857/S0044450223010024>
173. Амелин В. Г., Федина Н. М., Подколзин И. В., Коротков А. И. Быстрый скрининг и определение остаточных количеств ветеринарных препаратов в молоке методом ультравысокоэффективной жидкостной хроматографии-квадруполь-времяпролетной масс-спектрометрии высокого разрешения // Журн. аналит. химии. 2018. Т. 73. № 6. С. 461-472. DOI: 10.7868/S0044450218060075
174. ГОСТ 33526—2015. Молоко и продукты переработки молока. Методика определения содержания антибиотиков методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. – М: Стандартинформ, 2019.
175. ГОСТ 32219-2013. Молоко и молочные продукты. Иммунологические методы определения наличия антибиотиков. — М: Стандартинформ, 2019. 20 с.
176. Эсбенсен К. Анализ многомерных данных. Избранные главы / Пер. с англ. Кучерявского С.В.; Под ред. Родионовой О.Е. — Черноголовка: Изд-во ИПХВ РАН, 2005. 160 с.
177. Бровкина М.А., Кутенко Н.А., Лоза Н.В. Электрохимическое поведение модифицированных полианилином катионообменных гетерогенных мембран в растворах, содержащих одно- и двухвалентные катионы // Мембраны и мембр. технол. 2023. Т. 13, № 3. С. 205-220. DOI: 10.31857/S2218117223030033
178. Иваненко Н.Б., Ганеев А.А., Соловьев Н.Д., Москвин Л.Н. Определение микроэлементов в биологических жидкостях // Журн. аналит. химии. 2011. Т. 66, № 9. С. 900-915.
179. Власов Ю.Г., Колодников В.В., Ермоленко Ю.Е., Михайлова С.С. Химические сенсоры и развитие потенциометрических методов анализа жидких сред // Журн. аналит. химии. 1996. Т. 51, № 8. С. 805-816.
180. Власов Ю.Г., Ермоленко Ю.Е., Легин А.В., Рудницкая А.М., Колодников В.В. Химические сенсоры и их системы // Журн. аналит. химии. 2010. Т. 65, № 9. С. 900-919.
181. Безъязычная А. А., Шорманов В. К., Сипливая Л. Е. Определение цефтриаксона в

- биологическом материале // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2018. № 1. С. 128–132.
182. Вытовтов А.А., Мешалкина М.Н. Применение инфракрасной Фурье-спектроскопии для определения подлинности и качества молочных продуктов // Научно-техн. Вед. СПбГПУ. 2011. № 6-1. С. 226-232.
183. Talari B., Masoudifar K., Alam S.N. Applications of Raman and FTIR spectroscopy in monitoring antibiotic residues in bovine milk: A critical overview // Food Anal. Methods. 2026. Vol. 19, Article 144. <https://doi.org/10.1007/s12161-026-02984-2>
184. Кулапина Е. Г., Мурсалов Р. К., Кулапина О.И. Модифицированные планарные сенсоры для отдельного определения некоторых цефалоспориновых антибиотиков // Изв. Саратов. ун-та. Нов. сер. Сер. Химия. Биология. Экология. 2025. Т. 25, № 1. С. 42-55.
185. Кулапина Е.Г., Мурсалов Р.К., Кулапина О.И., Анкина В.Д. Электроаналитические свойства немодифицированных и модифицированных твердоконтактных потенциометрических  $\beta$ -лактамных сенсоров в водных и биологических средах // Заводск. лаб. Диагностика материалов. 2022. Т. 88, № 6. С. 15-24.
186. Мурсалов Р. К., Кулапина Е. Г., Бурмистрова Н. А., Воеводина А. И. Транспортные свойства немодифицированных и модифицированных нанотрубками полианилина амоксициллинселективных мембран // Изв. Саратов. ун-та. Нов. сер. Сер. Химия. Биология. Экология. 2022. Т. 22, вып. 2. С. 133–141.
187. Кулапина Е. Г., Мурсалов Р. К. Электроаналитические свойства планарных сенсоров в растворах амоксициллина // Изв. Саратов. ун-та. Нов. сер. Сер. Химия. Биология. Экология. 2022. Т. 22, вып. 1. С. 16–25.
188. Кулапина Е.Г., Мурсалов Р.К., Кулапина О.И. Влияние магнитных наночастиц и хлорида цетилпиридиния на электроаналитические свойства планарных сенсоров, чувствительных к цефуроксиму и цефотаксиму // Заводск. лаб. Диагностика материалов. 2024. Т. 90, № 4. С. 5-11.
189. Кулапина Е. Г., Тютликова М. С., Мурсалов Р. К. Транспортные свойства мембран на основе ассоциатов тетрадециламмония с комплексными соединениями серебро(I)-цефотаксим // Изв. Саратов. ун-та. Нов. сер. Сер. Химия. Биология. Экология. 2019. Т. 19, вып. 2. С. 138-145.
190. Кулапина Е.Г., Мурсалов Р.К., Кулапина О.И., Анкина В.Д., Чердакова Е.Н. Модифицированные планарные сенсоры для определения цефепима // Заводск. лаб. Диагностика материалов. 2023. Т.89, №3. С. 5-13.
191. Померанцев А.Л. Хемометрика в Excel: учебное пособие. – Томск: Изд-во Томского политехнич. ун-та, 2014. – 405 с.

## Благодарности

*Автор выражает искреннюю благодарность научному руководителю зав. кафедрой аналитической химии и химической экологии, д.х.н., доценту Русановой Т.Ю. и д.х.н., профессору кафедры аналитической химии и химической экологии Института химии СГУ Кулапиной Е.Г. за помощь в постановке задач, колоссальное содействие в работе, ценные рекомендации при обсуждении результатов; сотрудникам кафедры аналитической химии и химической экологии за мотивацию и всестороннюю поддержку; научной группе д.х.н., профессора, засл. деятеля науки РФ Штыкова С.Н. за предоставленные образцы наночастиц магнетита; к.х.н., доц. Пиденко П.С. за предоставленный наноструктурированный полианилин; к.х.н. Кокориной А.А. за предоставленные образцы наночастиц; к.ф.-м.н., зав. лабораторией диагностики наноматериалов и структур Захаревичу А.М. за регистрацию СЭМ-изображений мембран; м.н.с. Преснякову К.Ю. за регистрацию и помощь в интерпретации ИК-спектров.*

## ПРИЛОЖЕНИЕ

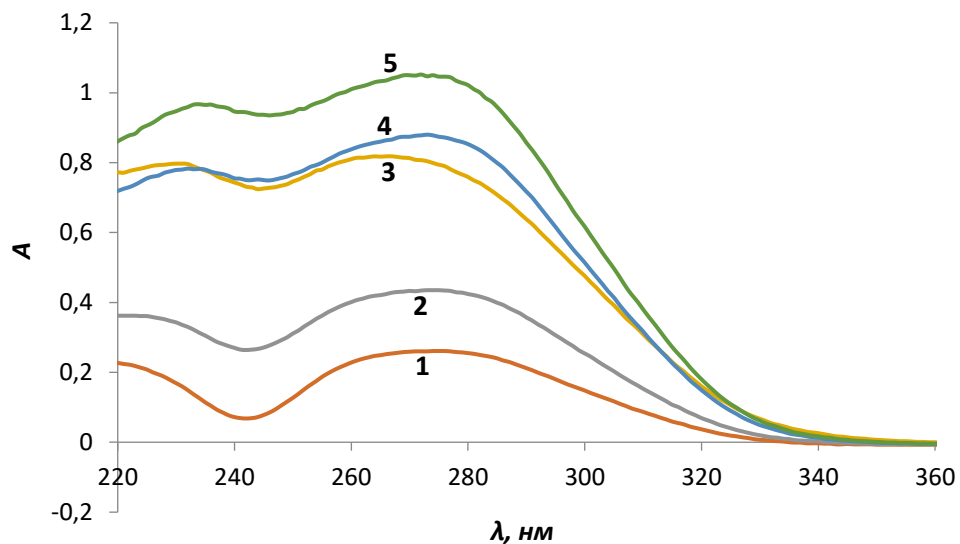


Рис.1 – Спектры поглощения водных растворов цефтриаксона: 1 – 5 мг/л, 2 – 10 мг/л, 3 – 15 мг/л, 4 – 20 мг/л, 5 – 25 мг/л

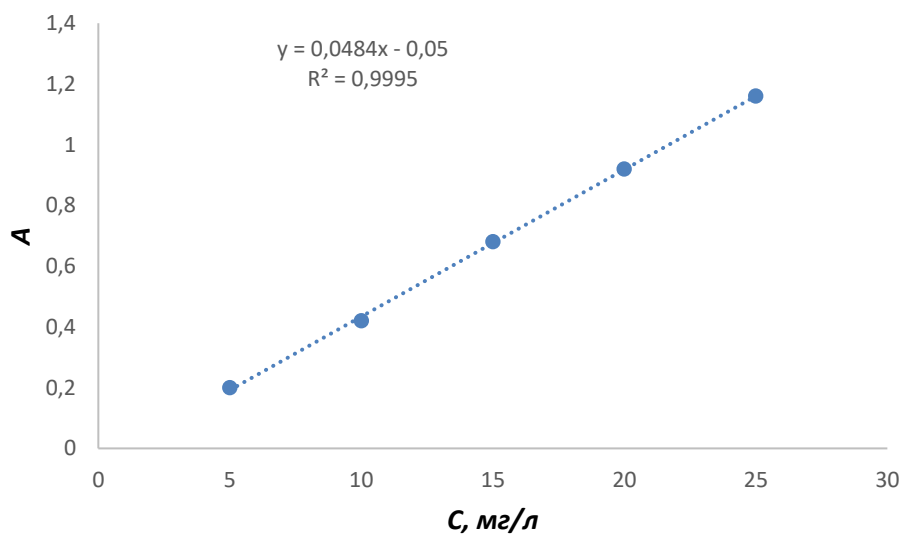


Рис. 2 – Градуировочная зависимость оптической плотности от концентрации цефтриаксона

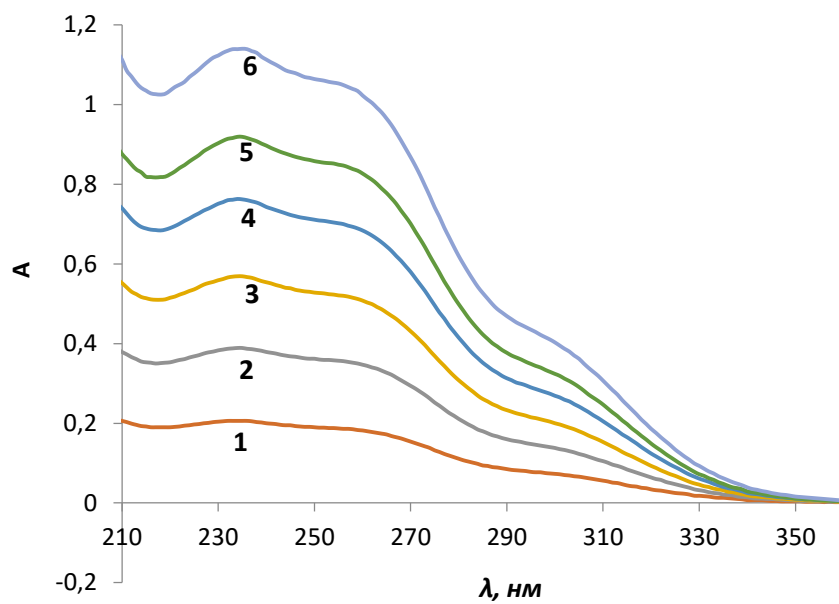


Рис. 3 – Спектры поглощения водных растворов цефотаксима: 1 – 10 мг/л, 2 – 15 мг/л, 3 – 20 мг/л, 4 – 25 мг/л, 5 – 30 мг/л, 6 – 35 мг/л

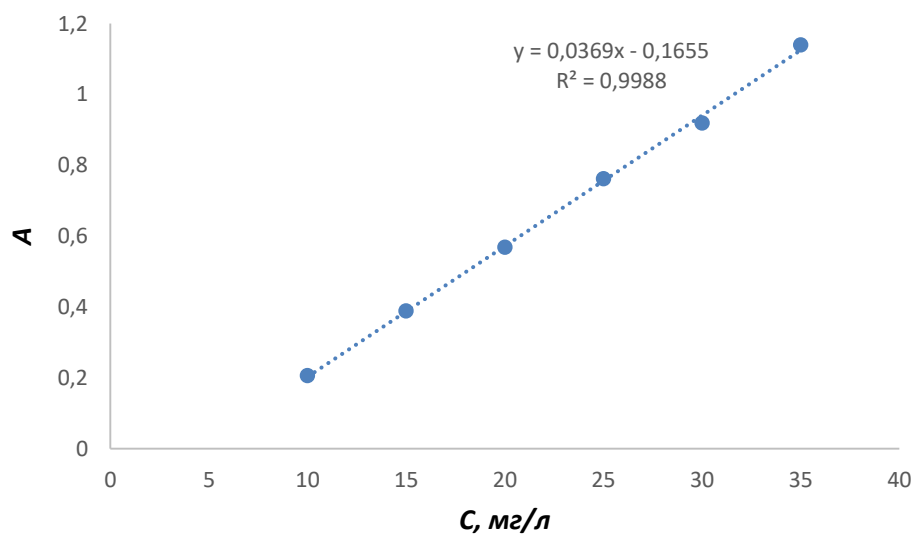


Рис. 4 – Градуировочная зависимость оптической плотности от концентрации цефотаксима

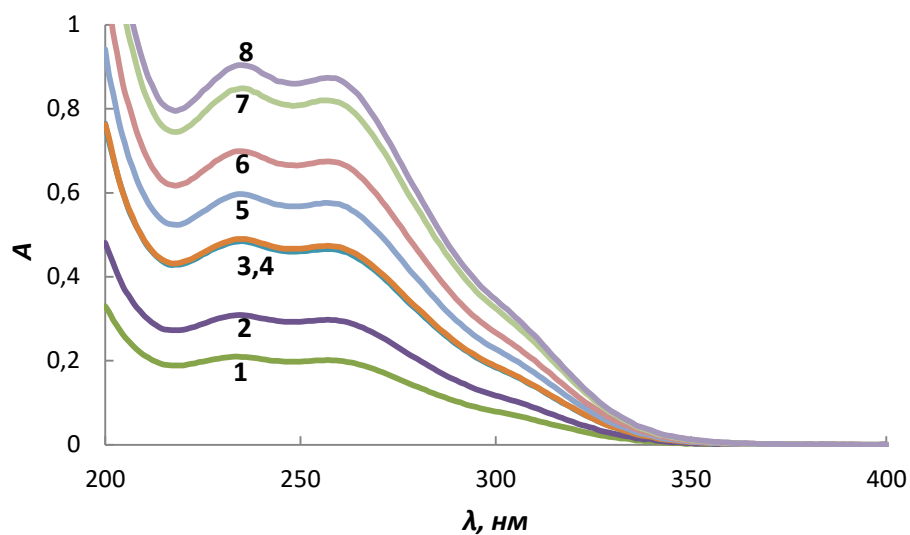


Рис. 5 – Спектры поглощения водных растворов цефепима: 1 – 10 мг/л, 2 – 15 мг/л, 3 – 20 мг/л, 4 – 25 мг/л, 5 – 30 мг/л, 6 – 35 мг/л, 7 – 30 мг/л, 8 – 35 мг/л

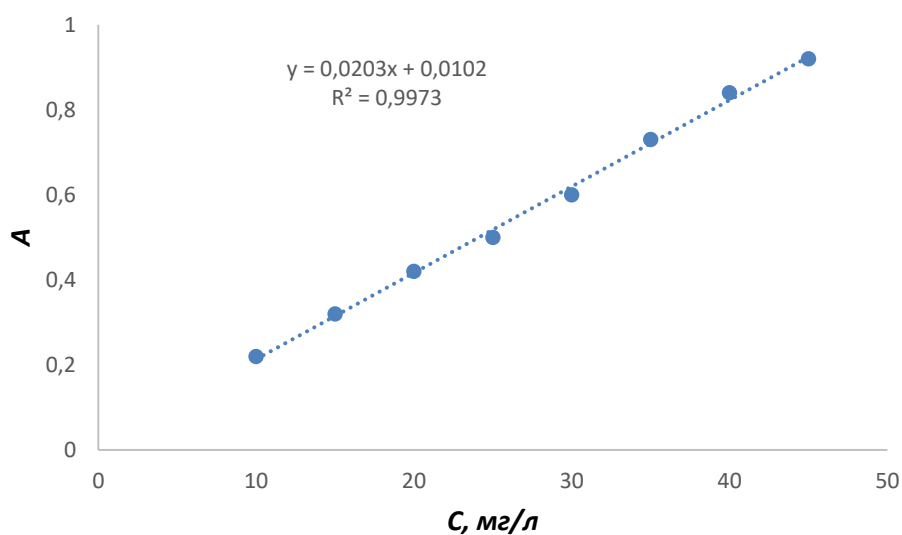


Рис. 6 – Градуировочная зависимость оптической плотности от концентрации цефепима

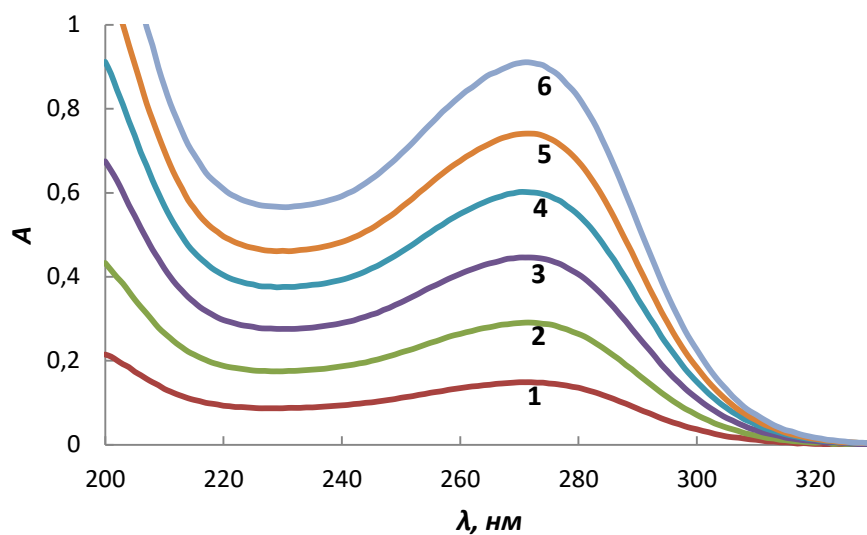


Рис. 7 – Спектры поглощения водных растворов цефазолина: 1 – 5 мг/л, 2 – 10 мг/л, 3 – 15 мг/л, 4 – 20 мг/л, 5 – 25 мг/л, 6 – 30 мг/л

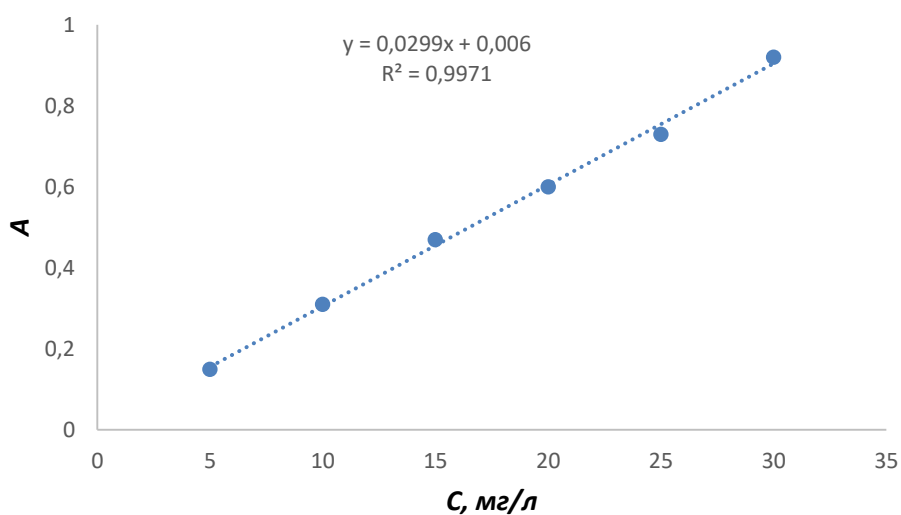


Рис. 8 – Градуировочная зависимость оптической плотности от концентрации цефазолина

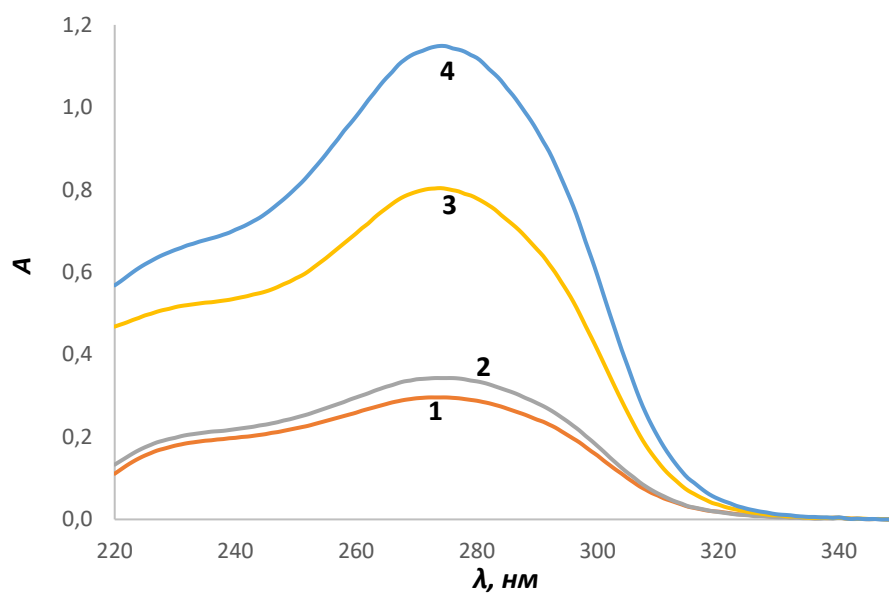


Рис. 9 – Спектры поглощения водных растворов цефуроксима: 1 – 7 мг/л, 2 – 10 мг/л, 3 – 20 мг/л, 4 – 30 мг/л

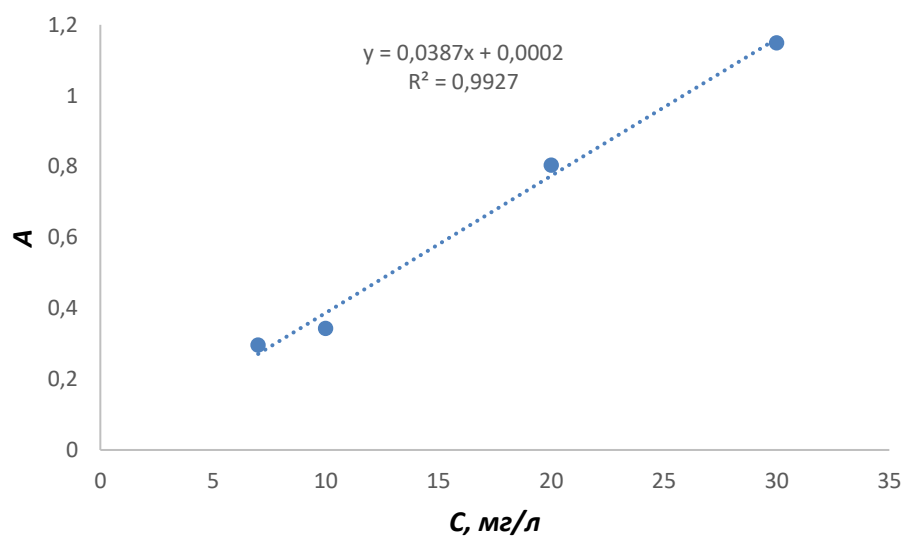


Рис. 10 – Градуировочная зависимость оптической плотности от концентрации цефуроксима

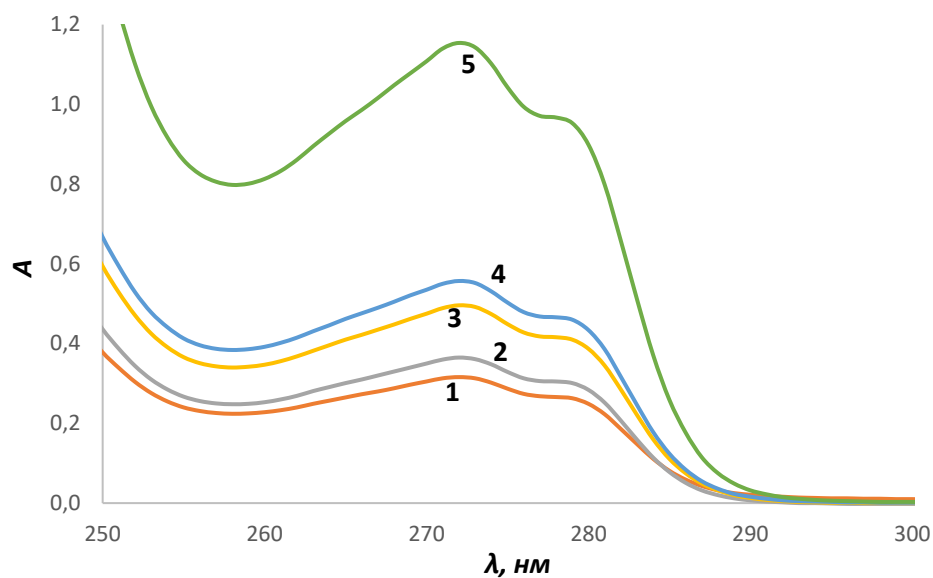


Рис. 11 – Спектры поглощения водных растворов амоксициллина: 1 – 182,7 мг/л, 2 – 219,2 мг/л, 3 – 292,3 мг/л, 4 – 328,9 мг/л, 5 – 731 мг/л

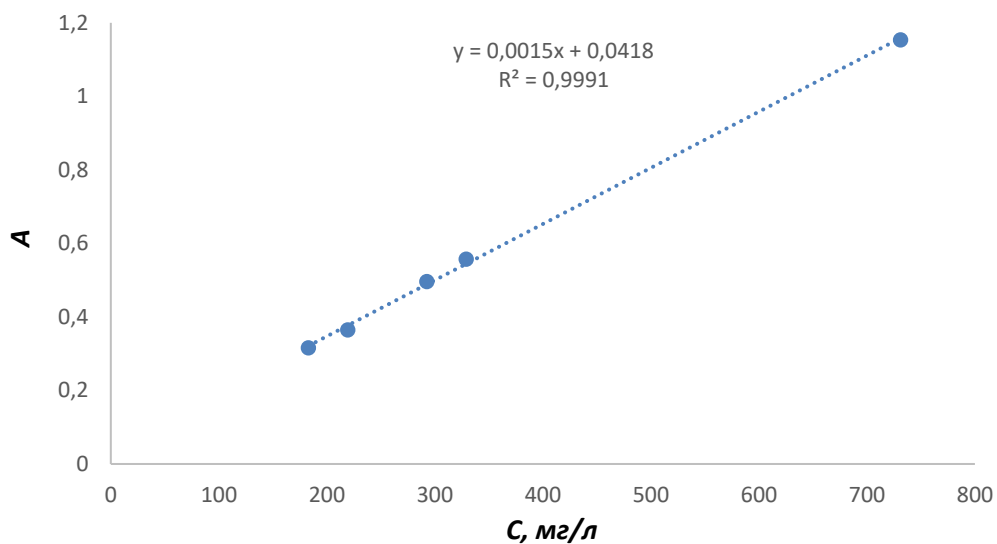


Рис. 12 – Градуировочная зависимость оптической плотности от концентрации амоксициллина

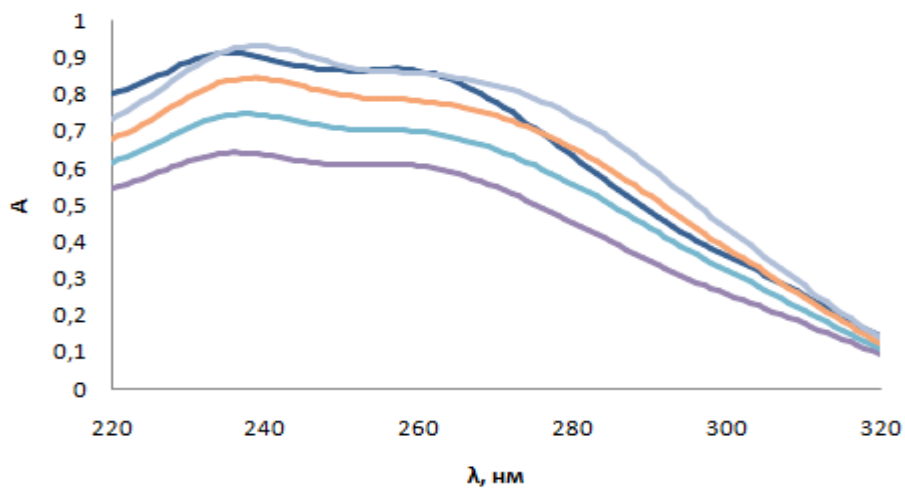


Рис. 13 – Электронные спектры поглощения смеси Ceftr-Cefr с различными соотношениями компонентов

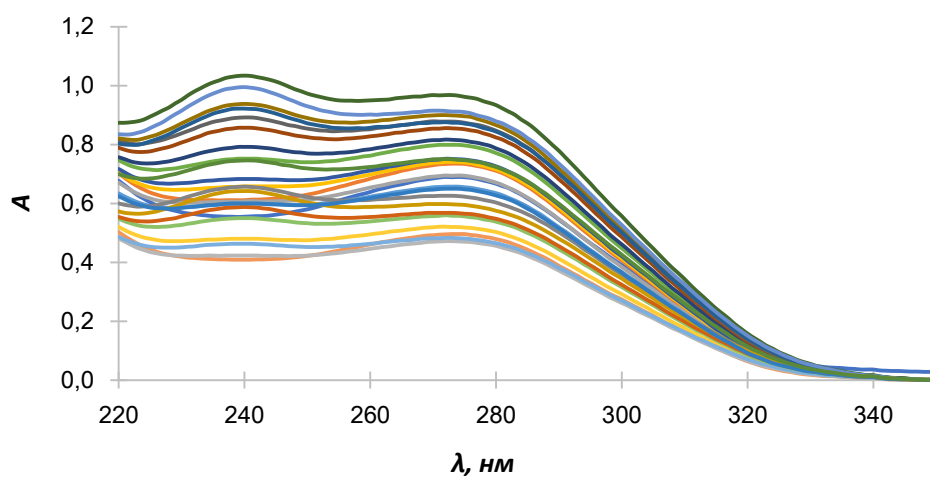


Рис. 14 – Электронные спектры поглощения смеси Ceftr-Cef с различными соотношениями компонентов

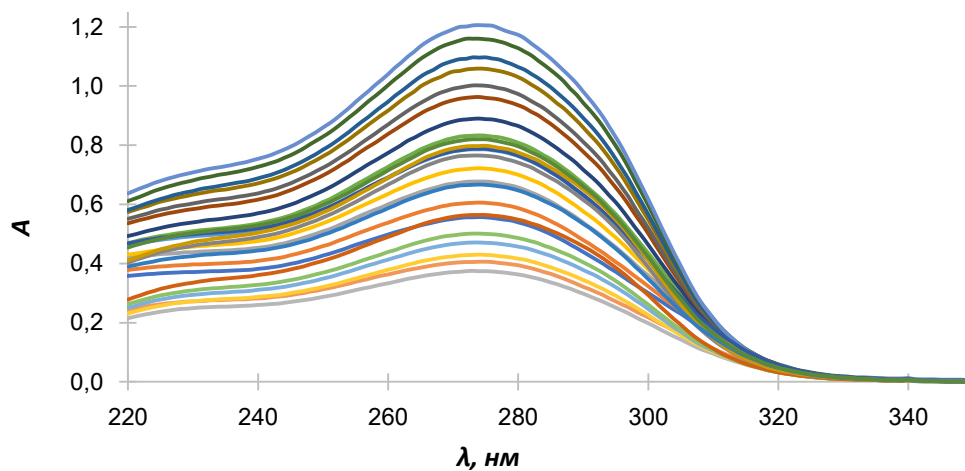


Рис. 15 – Электронные спектры поглощения смеси Cefur-Cef с различными соотношениями компонентов

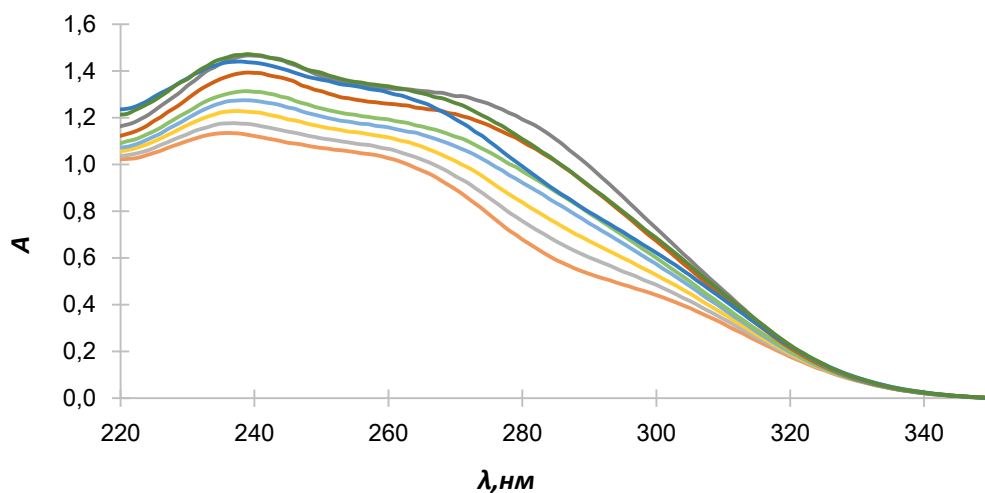


Рис. 16 – Электронные спектры поглощения смеси CefI-Ctoх с различными соотношениями компонентов

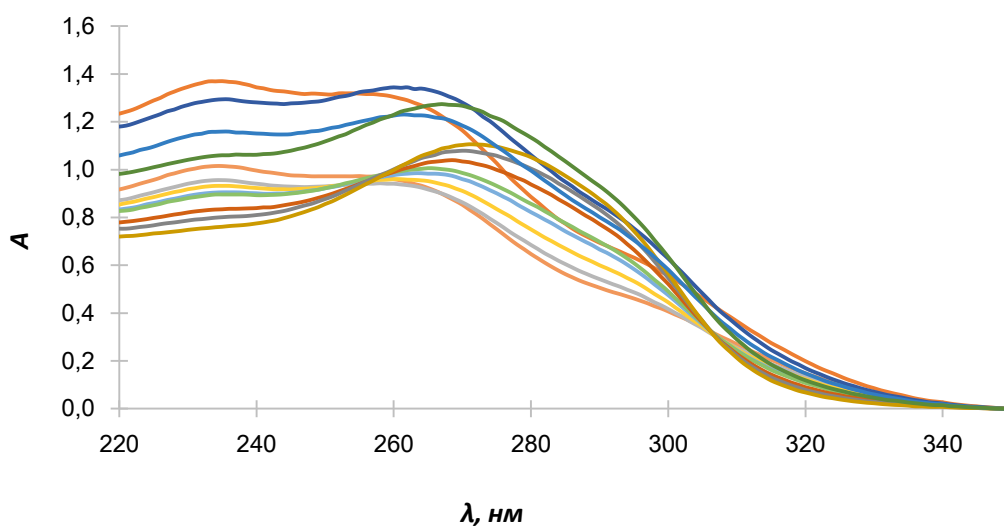


Рис. 17 – Электронные спектры поглощения смеси Cefur-Ctoх с различными соотношениями компонентов

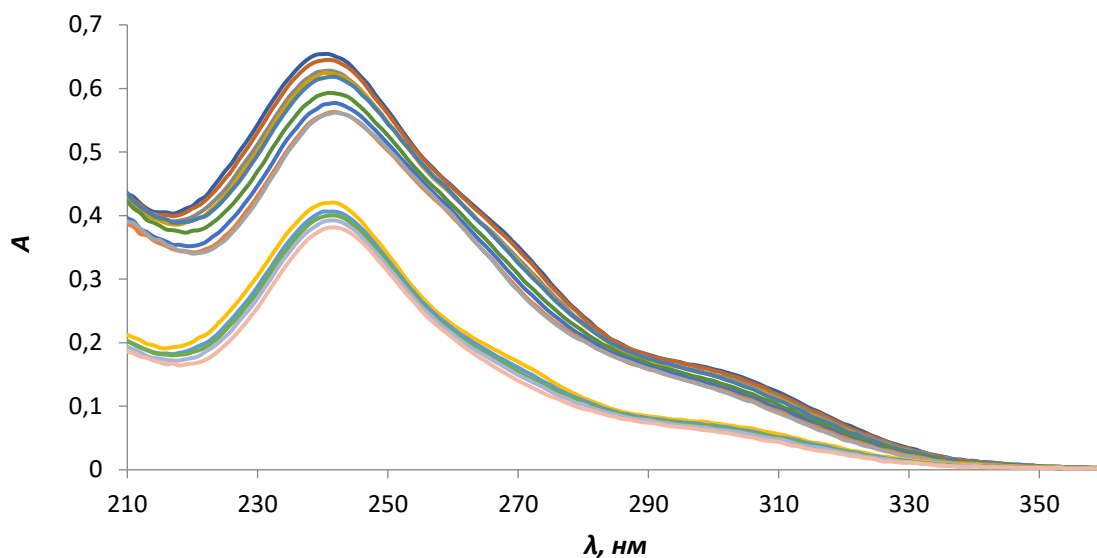


Рис. 18 – Электронные спектры поглощения смеси Стох-Ceftaz с различными соотношениями компонентов

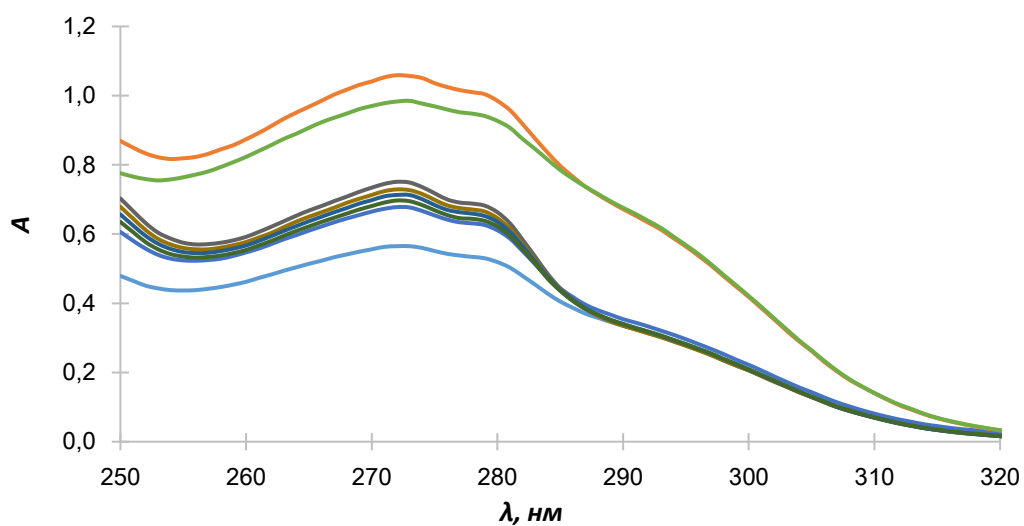


Рис. 19 – Электронные спектры поглощения смеси Cefur-Amox с различными соотношениями компонентов

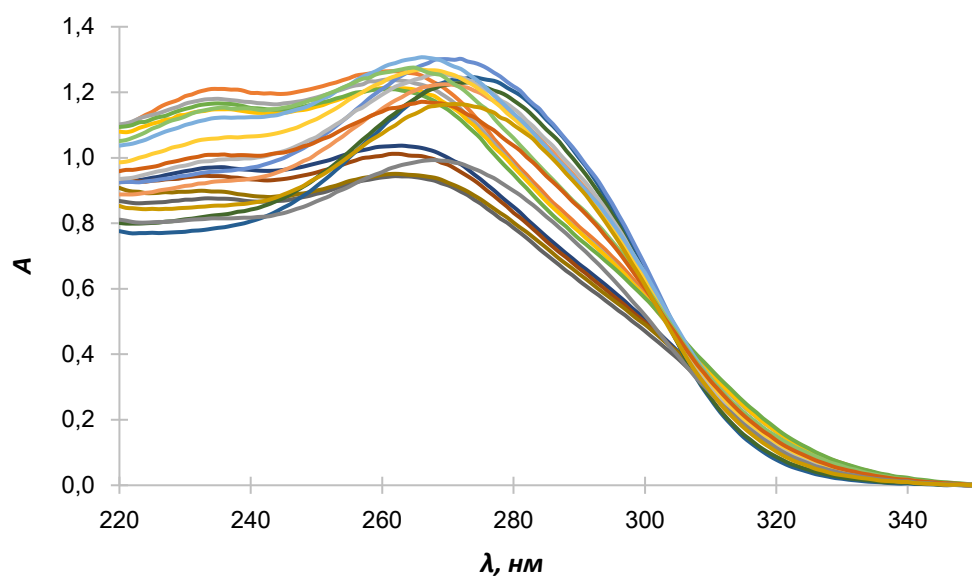


Рис. 20 – Электронные спектры поглощения смеси Cefur-Стох-Cef с различными соотношениями компонентов

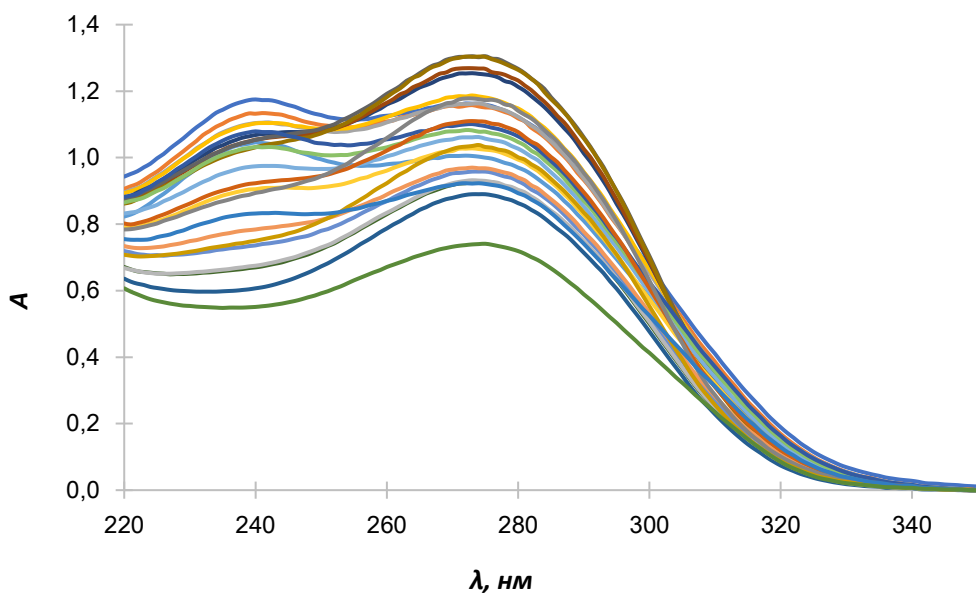


Рис. 21 – Электронные спектры поглощения смеси Cef-Ceft-Cefur с различными соотношениями компонентов

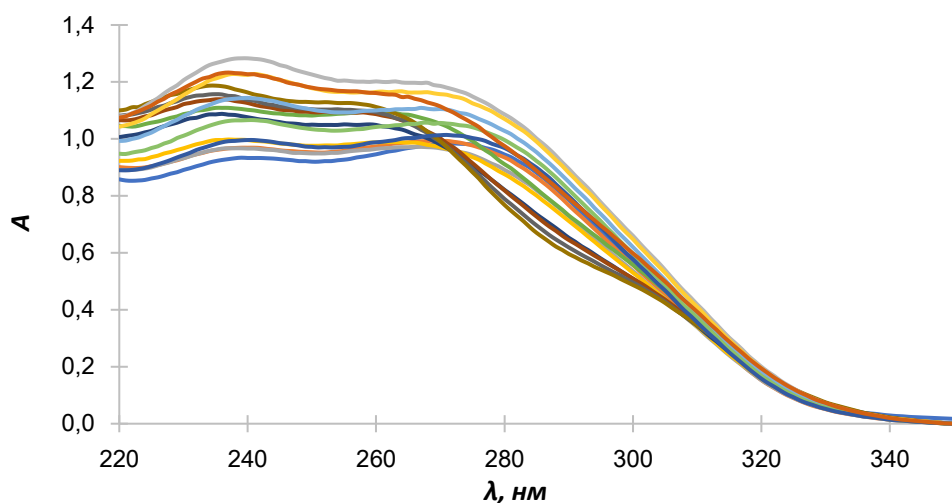


Рис. 22 – Электронные спектры поглощения смеси Ceft-Cef-Ctox с различными соотношениями компонентов

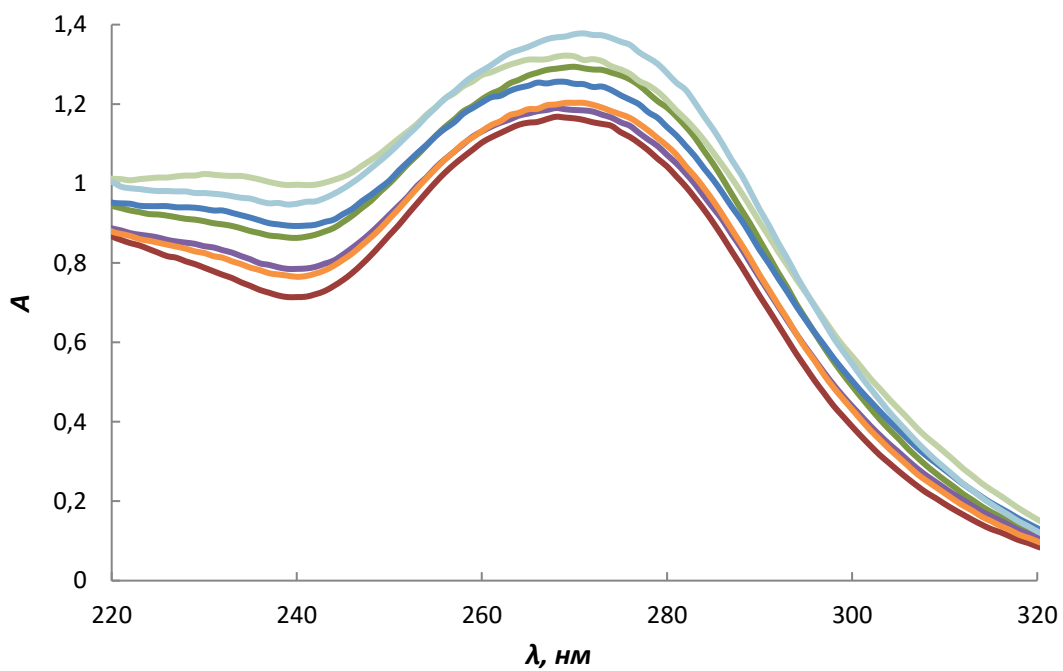


Рис. 23 – Электронные спектры поглощения смеси Ceft-Cefp-Cef с различными соотношениями компонентов

Таблица 1 – Оптимальное число латентных переменных для антибиотиков в модельных двухкомпонентных смесях

<b>Метод</b>	<b>Смесь</b>	<b>БЛА</b>	<b>LV</b>
ПЛС-1	Cefur-Ctox	Cefur	9
		Ctox	5
ПЛС-2		Cefur	5
		Ctox	5
ПЛС-1	Cefur-Cef	Cefur	5
		Cef	7
ПЛС-2		Cefur	8
		Cef	6
ПЛС-1	Ceft-Ctox	Ceft	3
		Ctox	4
ПЛС-2		Ceft	5
		Ctox	3
ПЛС-1	Ceft-Cef	Ceft	3
		Cef	7
ПЛС-2		Ceft	5
		Cef	3
ПЛС-1	Cefur-Amox	Cefur	3
		Amox	2
ПЛС-2		Cefur	4
		Amox	3
ПЛС-1	Cefp-Cef	Cefp	3
		Cef	2
ПЛС-2		Cefp	4
		Cef	4

Таблица 2 – Оптимальное количество латентных переменных для антибиотиков в модельных трехкомпонентных смесях методом ПЛС-2

<b>Смесь</b>	<b>БЛА</b>	<b>LV</b>
Ctox-Cefur-Ceft	Ctox	7
	Cefur	5
	Ceft	7
Ceft-Cef-Ctox	Ceft	7
	Cef	4
	Ctox	7
Cef-Ceft-Cefur	Cef	5
	Ceft	7
	Cefur	7
Cefur-Ctox-Cef	Cefur	6
	Ctox	4
	Cef	6

Таблица 3 – Уравнения линейной регрессии и коэффициенты детерминации для зависимостей «измерено-найдено» в моделях ПЛС-1 и ПЛС-2

Смесь	Метод	БЛА	Обучающая выборка			Проверочная выборка		
			Угловой коэффициент	R <sup>2</sup>	RMSEC	Угловой коэффициент	R <sup>2</sup>	RMSEP
Cefur-Ctox	ПЛС-1	Cefur	1.00	1.00	0.01	1.00	1.00	0.37
		Ctox	1.00	1.00	0.11	0.93	1.00	0.71
	ПЛС-2	Cefur	1.00	1.00	0.33	0.97	1.00	0.44
		Ctox	1.00	1.00	0.23	0.94	1.00	0.61
Cefur-Cef	ПЛС-1	Cefur	1.00	1.00	0.36	1.03	1.00	0.31
		Cef	1.00	1.00	0.11	1.01	1.00	0.37
	ПЛС-2	Cefur	1.00	1.00	0.25	1.01	1.00	0.17
		Cef	1.00	1.00	0.37	0.93	1.00	0.50
Ceft-Cef	ПЛС-1	Ceft	1.00	1.00	0.09	1.02	1.00	0.22
		Cef	1.00	1.00	0.11	1.01	1.00	0.37
	ПЛС-2	Ceft	1.00	1.00	0.08	1.01	1.00	0.21
		Cef	1.00	1.00	0.18	0.98	1.00	0.31
Cefur-Amox	ПЛС-1	Cefur	1.00	1.00	0.15	1.00	1.00	0.07
		Amox	0.95	0.95	4.7	0.81	0.87	7.8
	ПЛС-2	Cefur	1.00	1.00	0.36	1.00	1.00	0.47
		Amox	0.91	0.91	50.86	0.79	0.91	64.80

Таблица 4 – Уравнения линейной регрессии и коэффициенты детерминации для зависимостей «предсказано-измерено» трехкомпонентных смесей методом ПЛС-2

Смесь	БЛА	Обучающая выборка			Проверочная выборка		
		Угловой коэффициент	R <sup>2</sup>	RMSEC	Угловой коэффициент	R <sup>2</sup>	RMSEP
Ctox- Cefur- Ceft	Ctox	1.00	1.00	0.05	1.02	1.00	0.29
	Cefur	1.00	1.00	0.20	0.91	1.00	0.27
	Ceft	1.00	1.00	0.04	1.02	1.00	0.17
Ceft- Cef- Ctox	Ceft	1.00	1.00	0.02	0.97	1.00	0.17
	Cef	1.00	1.00	0.06	1.01	1.00	0.17
	Ctox	1.00	1.00	0.01	1.00	1.00	0.09
Cef- Ceft- Cefur	Cef	1.00	1.00	0.07	1.01	1.00	0.15
	Ceft	1.00	1.00	0.05	0.98	1.00	0.17
	Cefur	1.00	1.00	0.04	1.01	1.00	0.09
Cefur- Ctox- Cef	Cefur	1.00	1.00	0.17	0.99	1.00	0.43
	Ctox	1.00	1.00	0.22	0.98	1.00	0.36
	Cef	1.00	1.00	0.12	1.01	1.00	0.36

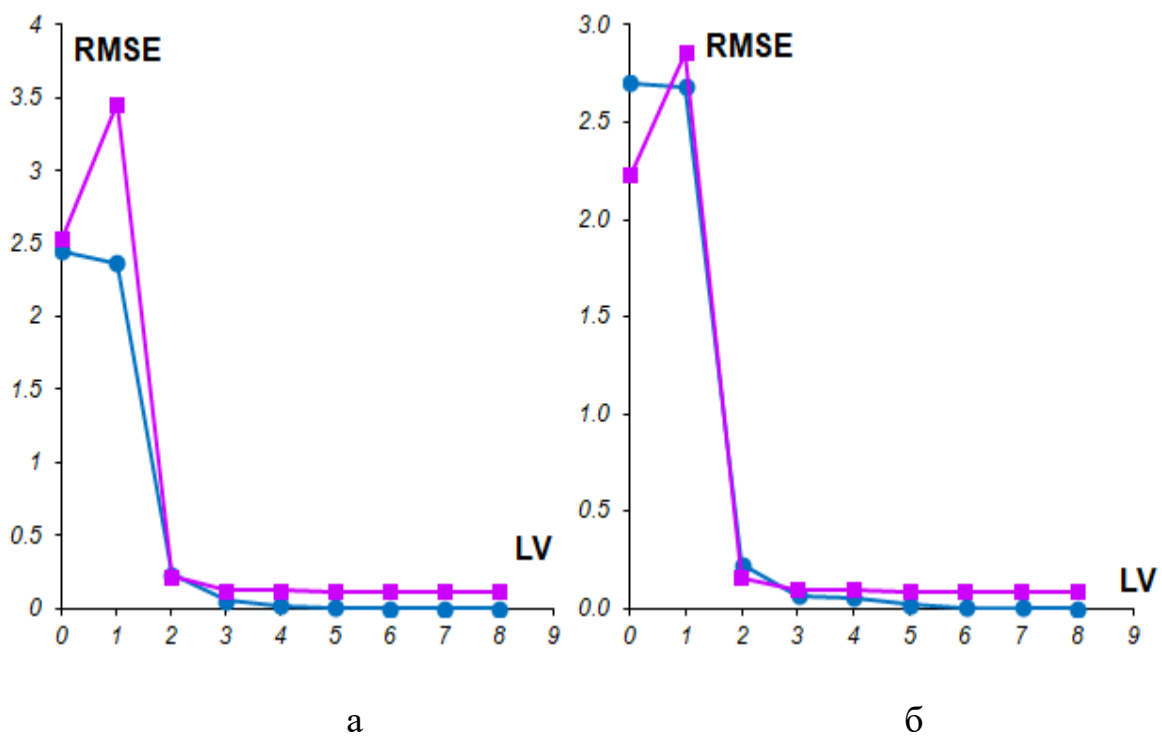


Рис. 24 – Зависимости RMSEC (●) и RMSEP (■) от числа LV в методах ПЛС-1 (а) и ПЛС-2 (б) при определении Ceftaz в смеси Ctoх-Ceftaz

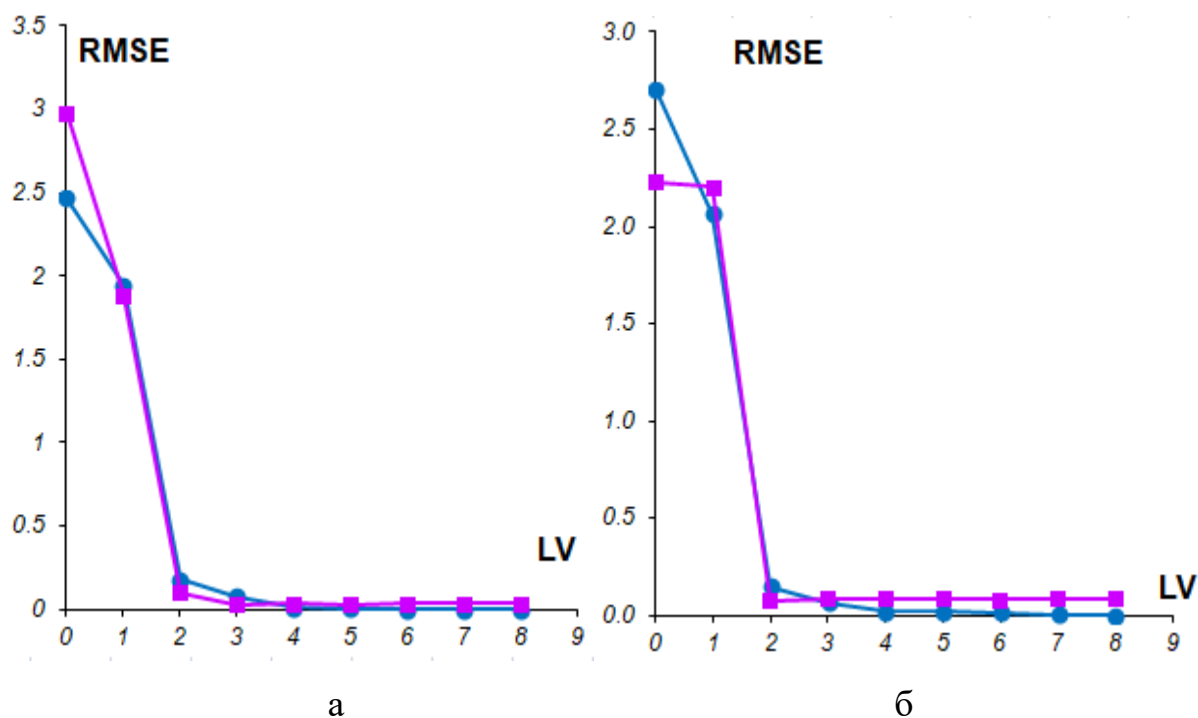


Рис. 25 – Зависимости RMSEC (●) и RMSEP (■) от числа LV в методах ПЛС-1 (а) и ПЛС-2 (б) при определении Ctoх в смеси Ctoх-Ceftaz

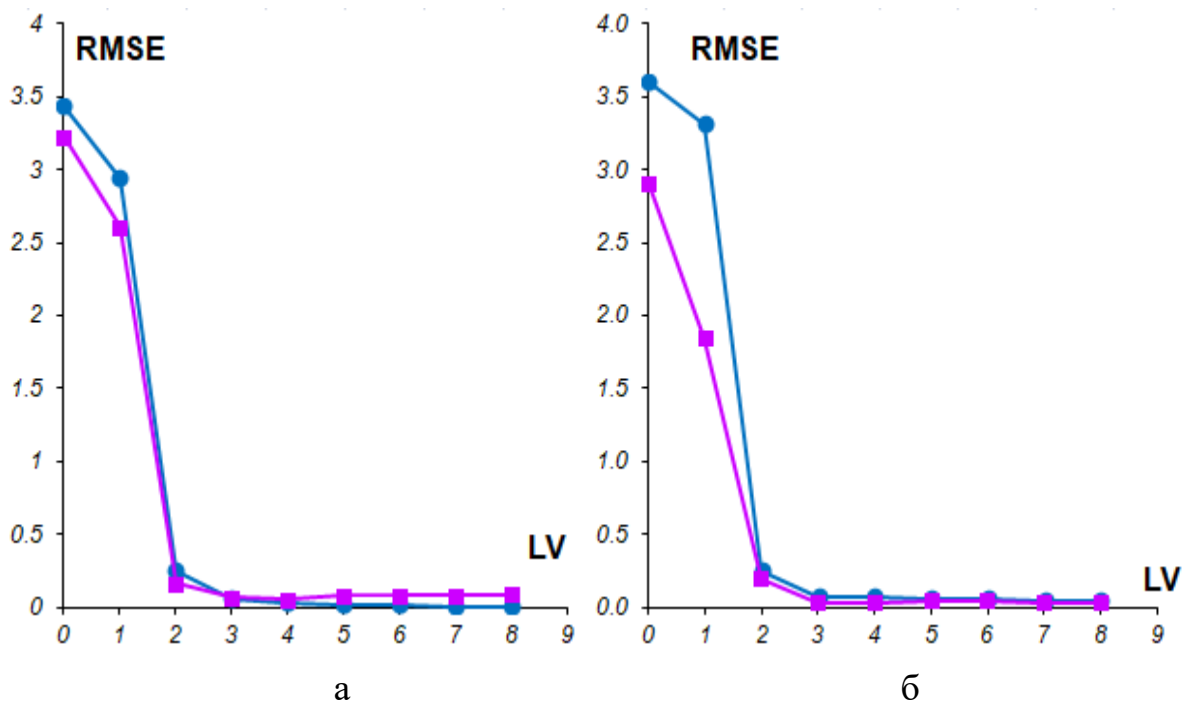


Рис. 26 – Зависимости RMSEC (●) и RMSEP (■) от числа LV в методах ПЛС-1 (а) и ПЛС-2 (б) при определении Стох в смеси Стох-Цефт

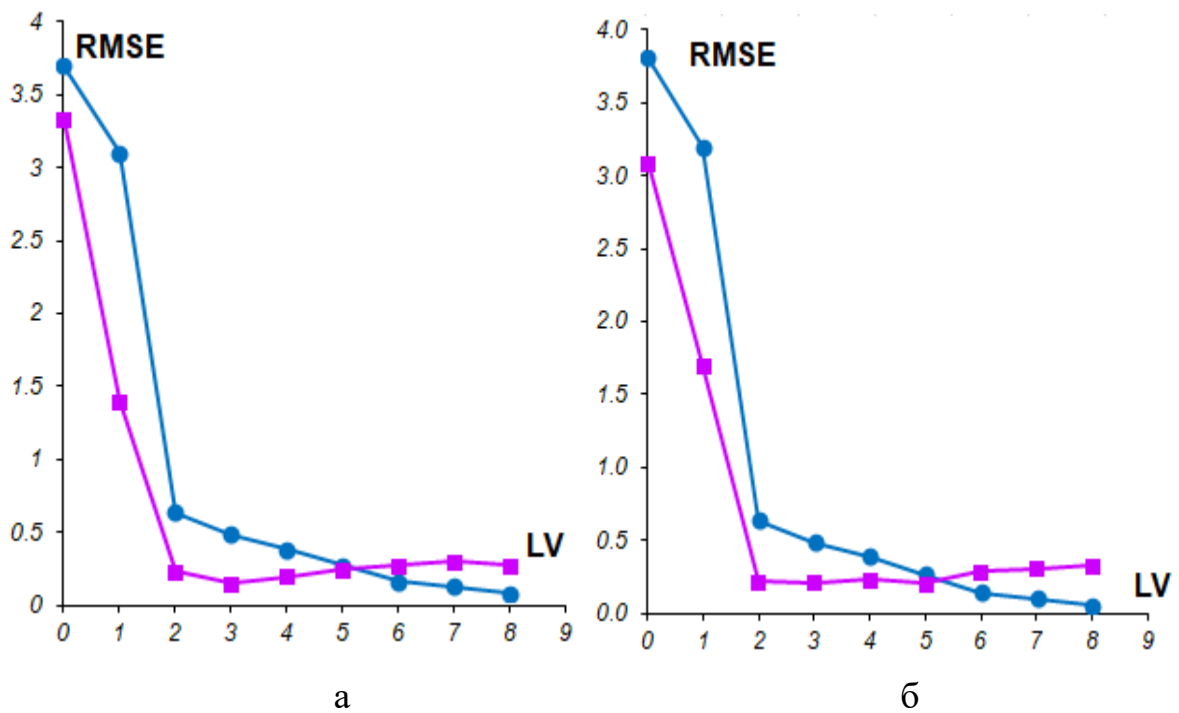


Рис. 27 – Зависимости RMSEC (●) и RMSEP (■) от числа LV в методах ПЛС-1 (а) и ПЛС-2 (б) при определении Цефт в смеси Стох-Цефт

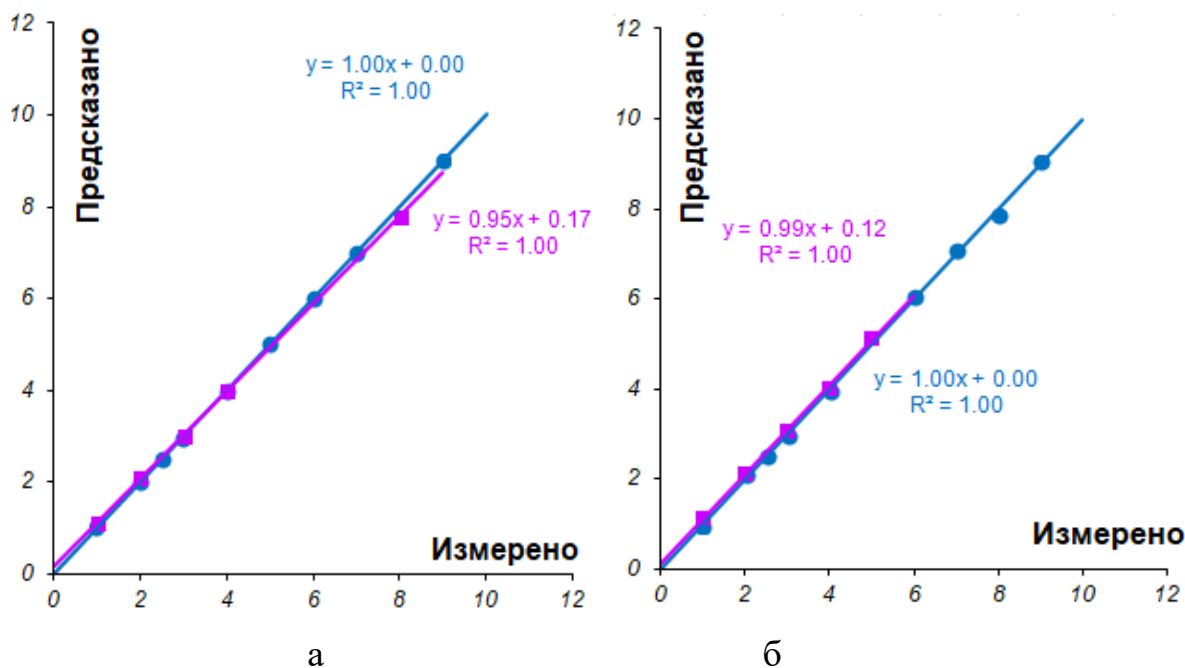


Рис. 28 – Графики «предсказано-измерено» в методах ПЛС-1 (а) и ПЛС-2 (б) при определении Seftaz для обучающих (●) и проверочных (■) наборов смеси Стох-Seftaz

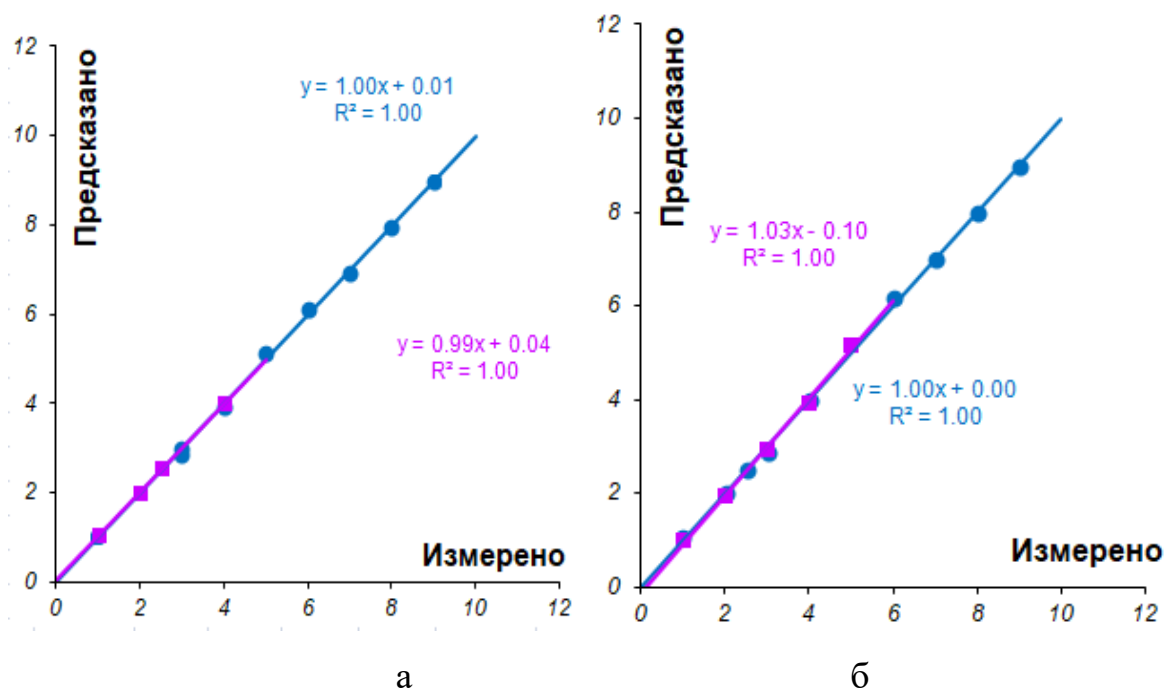


Рис. 29 – Графики «предсказано-измерено» в методах ПЛС-1 (а) и ПЛС-2 (б) при определении Стох для обучающих(●) и проверочных (■) наборов смеси Стох-Seftaz

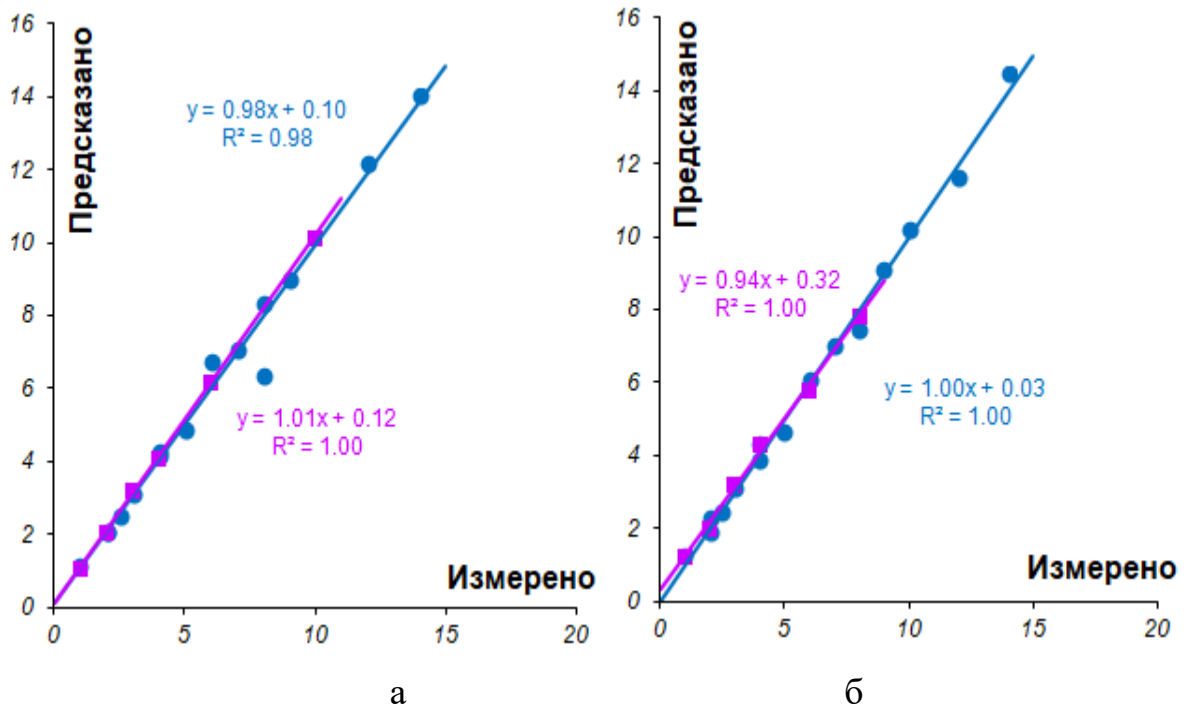


Рис. 30 – Графики «предсказано-измерено» в методах ПЛС-1 (а) и ПЛС-2 (б) при определении  $Seft$  для обучающих (●) и проверочных (■) наборов смеси  $Stox - Ceft$

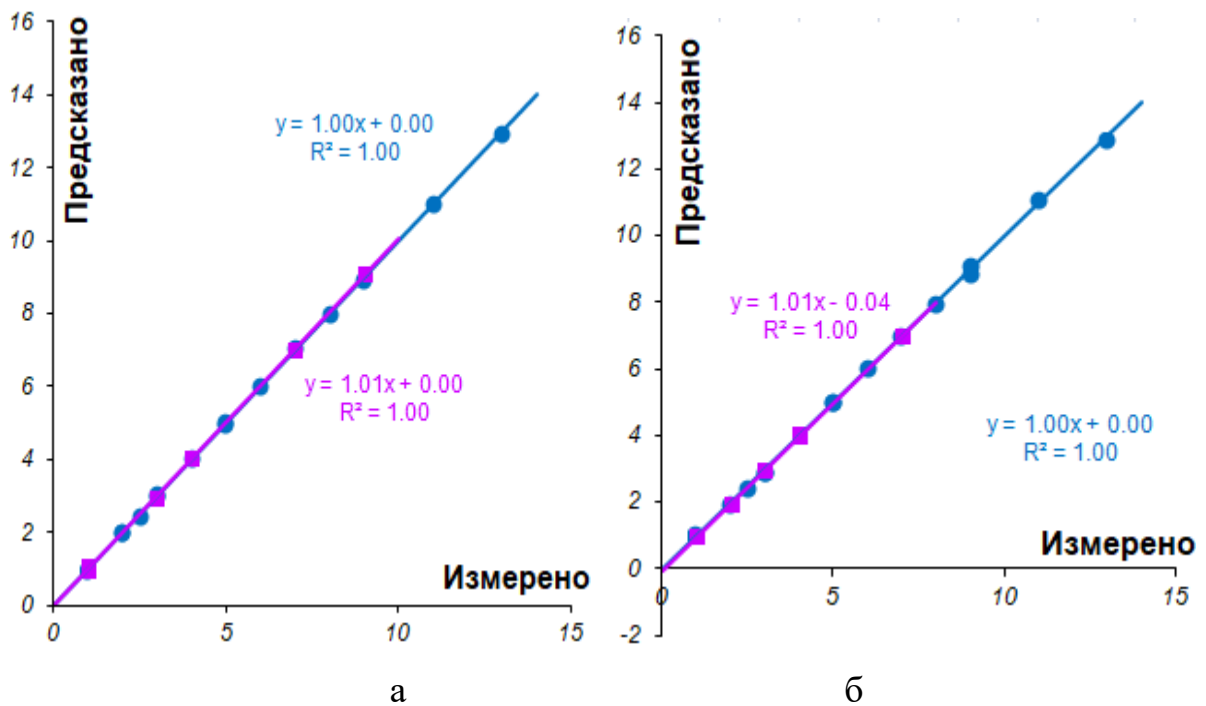


Рис. 31 – Графики «предсказано-измерено» в методах ПЛС-1 (а) и ПЛС-2 (б) при определении  $Stox$  для обучающих (●) и проверочных (■) наборов смеси  $Stox - Ceft$

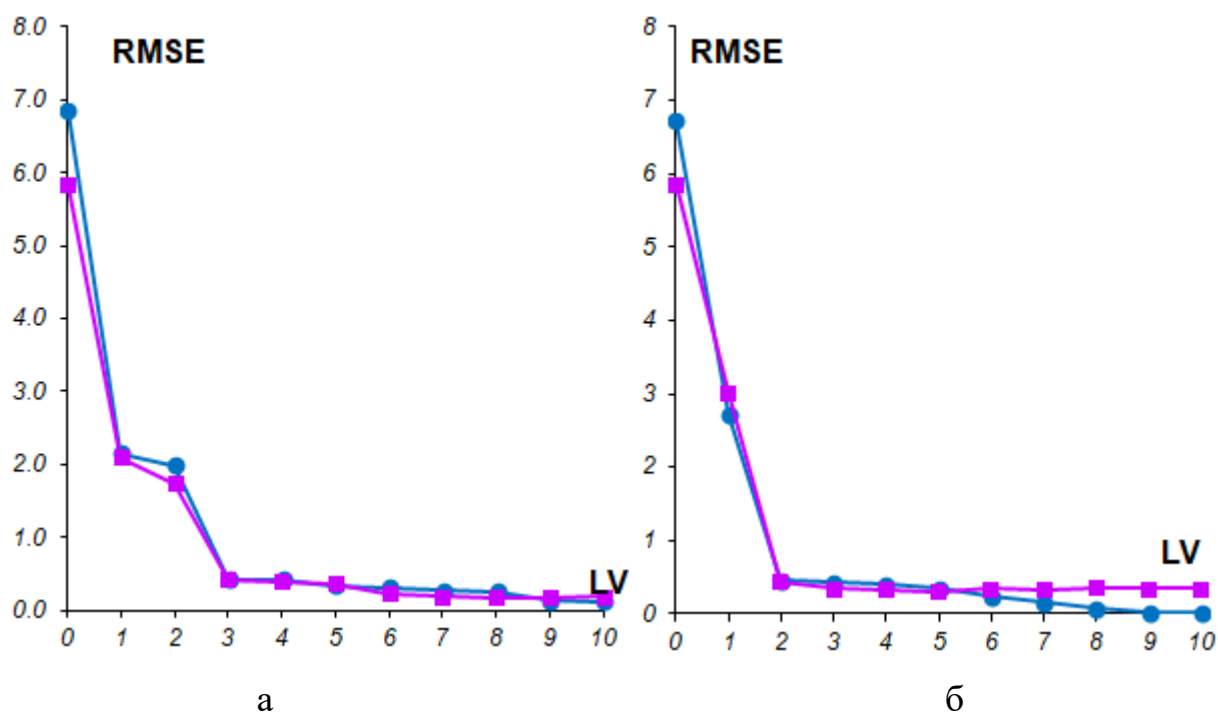


Рис. 32 – Зависимости RMSEC (●) и RMSEP (■) от числа LV в методах ПЛС-2 (а) и ПЛС-1 (б) при определении Cefur в смеси Cefur-Cef

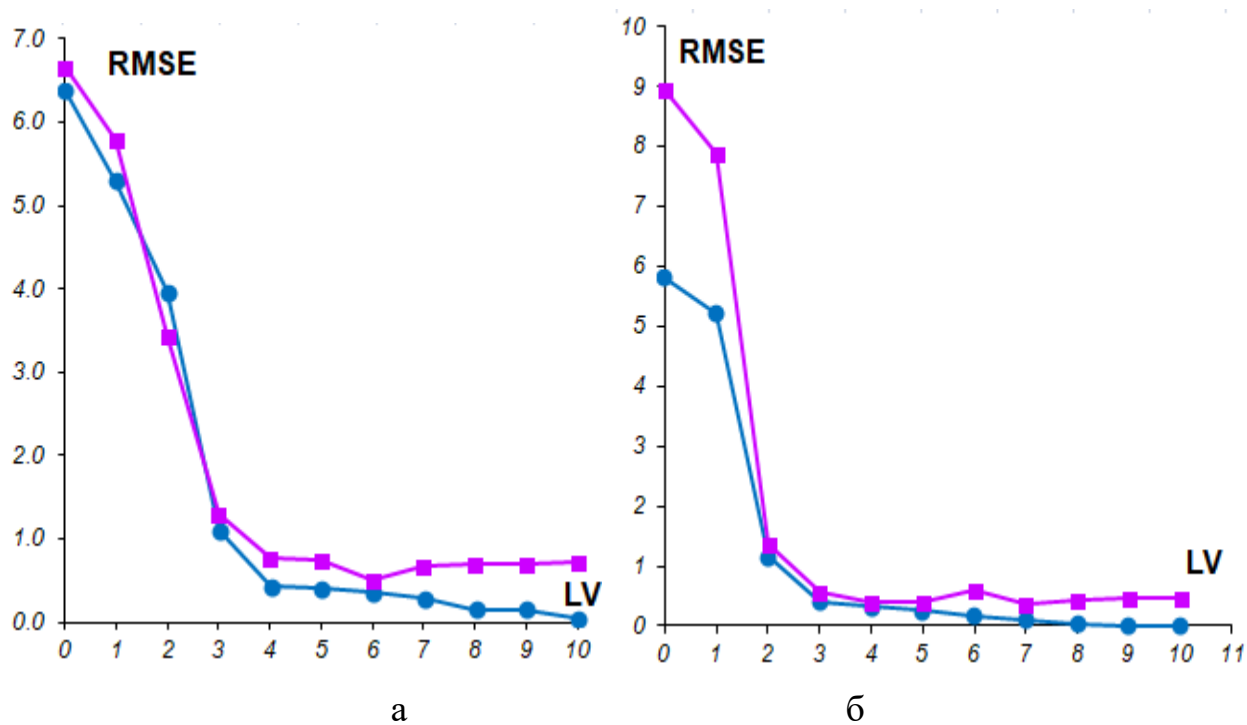


Рис. 33 – Зависимости RMSEC (●) и RMSEP (■) от числа LV в методах ПЛС-2 (а) и ПЛС-1 (б) при определении Cef в смеси Cefur-Cef

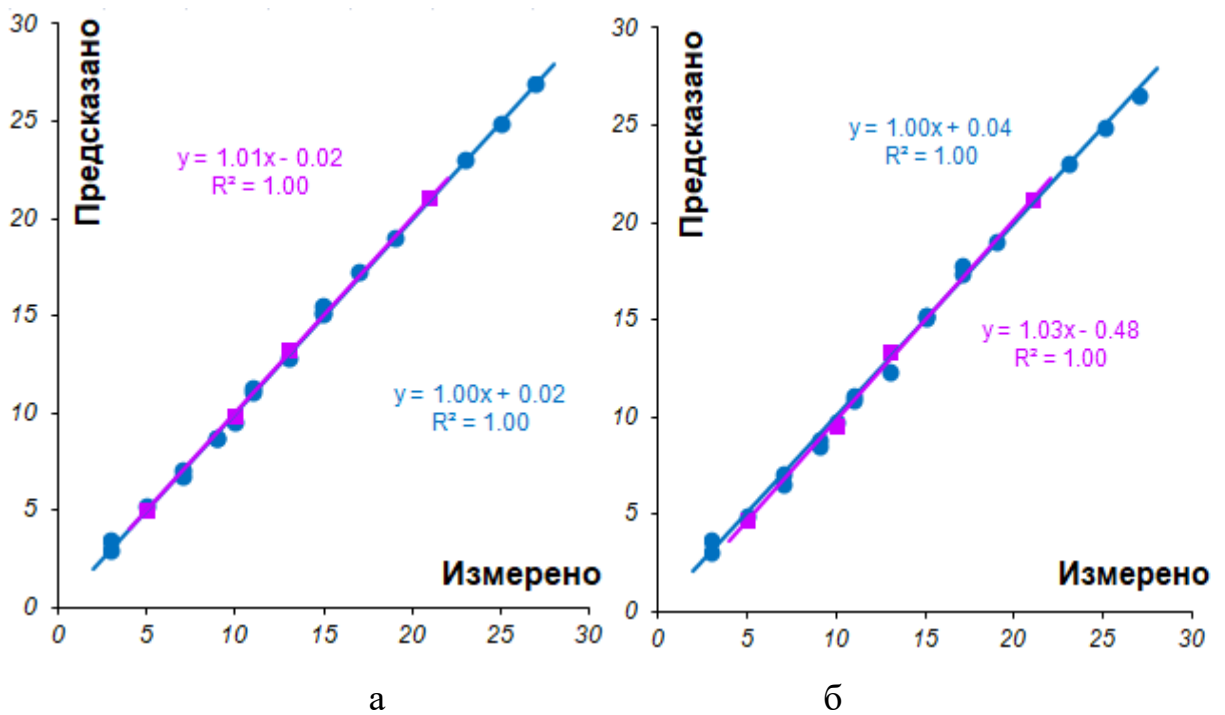


Рис. 34 – Графики «предсказано-измерено» в методах ПЛС-2 (а) и ПЛС-1 (б) при определении Cefur для обучающих (●) и проверочных (■) наборов смеси Cefur-Cef

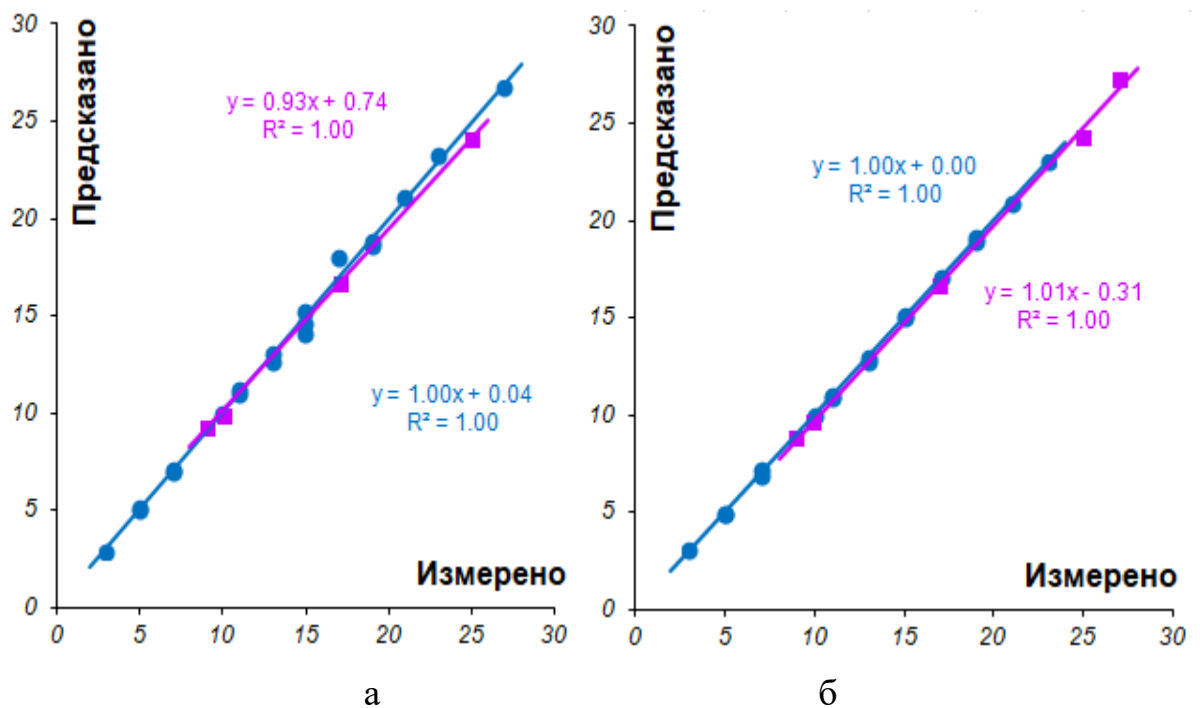


Рис. 35 – Графики «предсказано-измерено» в методах ПЛС-2 (а) и ПЛС-1 (б) при определении Cef для обучающих (●) и проверочных (■) наборов смеси Cefur-Cef

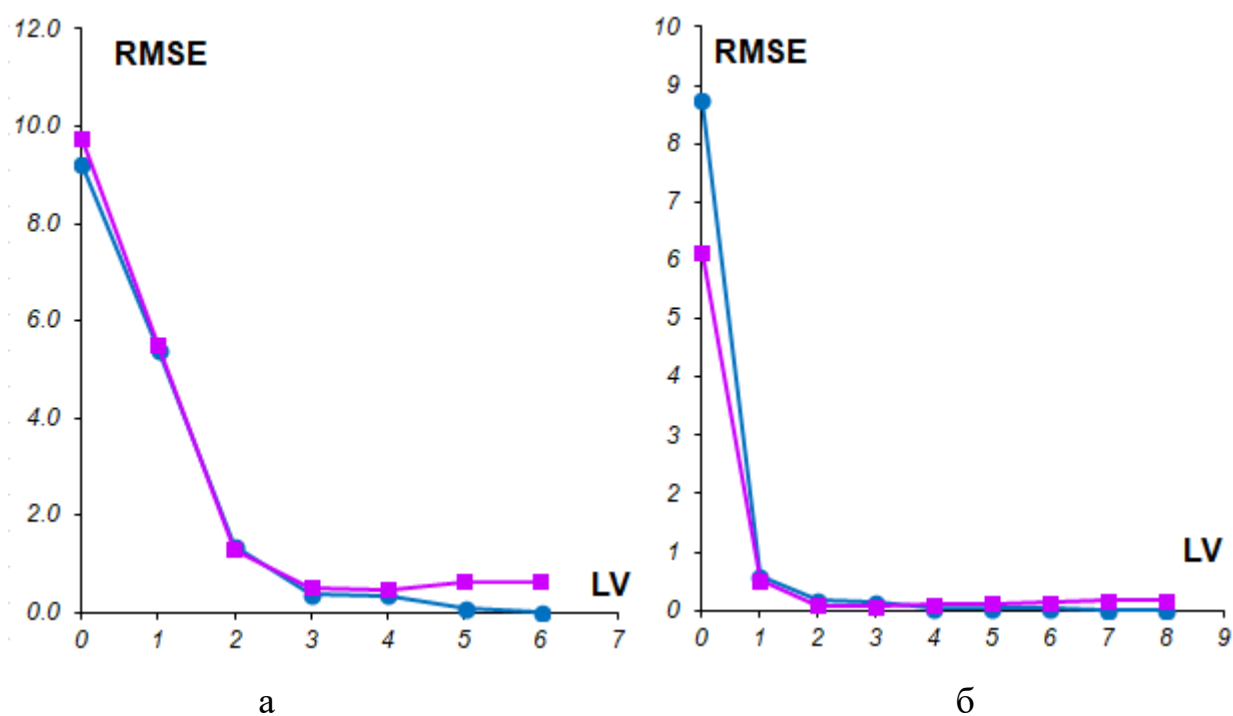


Рис. 36 – Зависимости RMSEC (●) и RMSEP (■) от числа LV в методах ПЛС-2 (а) и ПЛС-1 (б) при определении Cefur в смеси Cefur-Амох

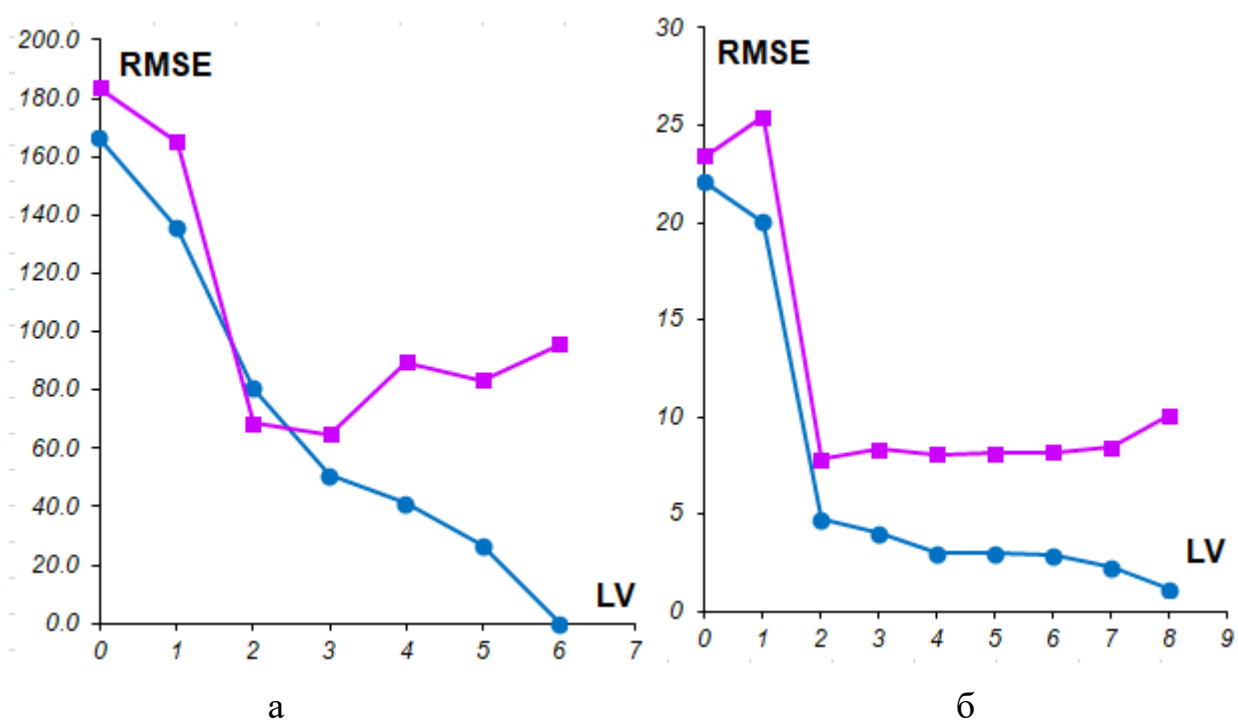


Рис. 37 – Зависимости RMSEC (●) и RMSEP (■) от числа LV в методах ПЛС-2 (а) и ПЛС-1 (б) при определении Амох в смеси Cefur-Амох

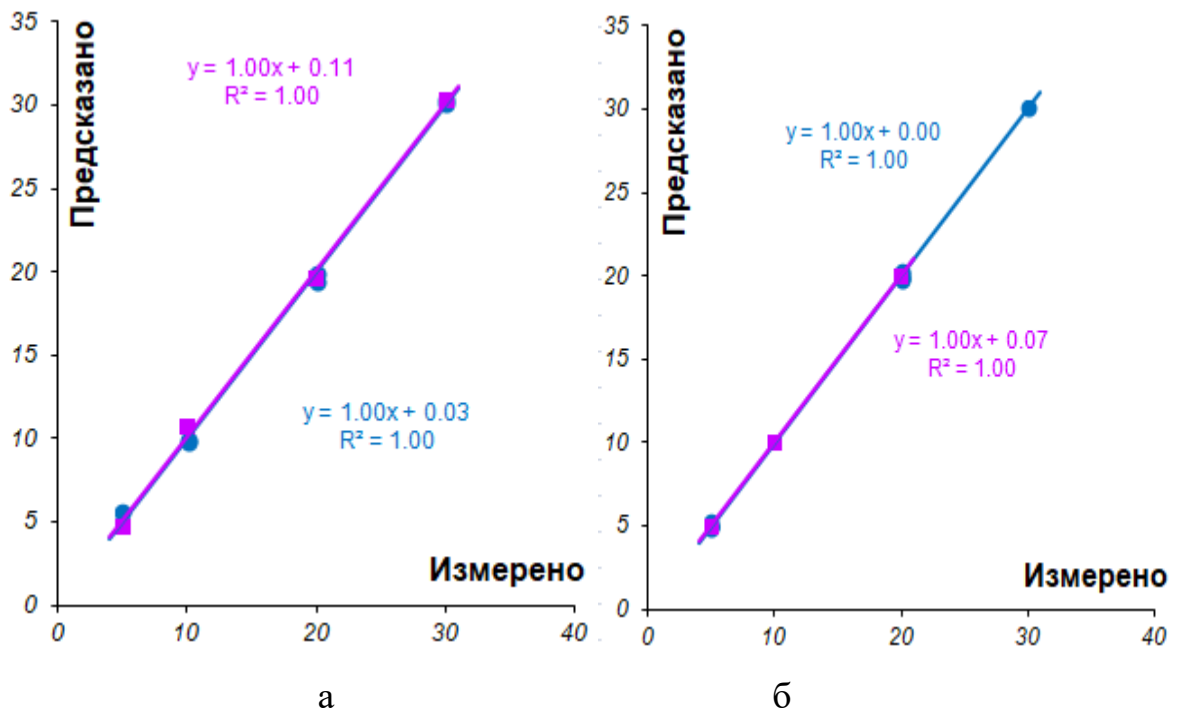


Рис. 38 – Графики «предсказано-измерено» в методах ПЛС-2 (а) и ПЛС-1 (б) при определении Сefur для обучающих (●) и проверочных (■) наборов смеси Сefur-Атох

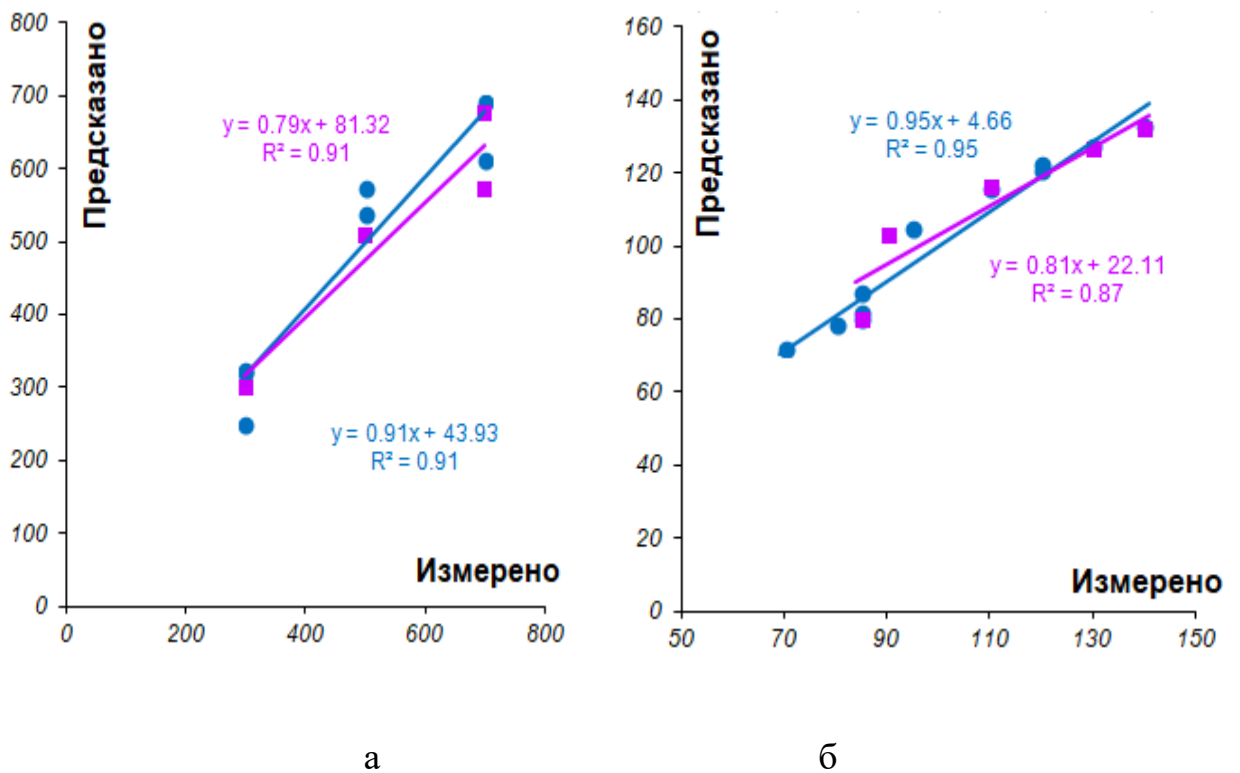


Рис. 39 – Графики «предсказано-измерено» в методах ПЛС-2 (а) и ПЛС-1 (б) при определении Атох для обучающих (●) и проверочных (■) наборов смеси Сefur-Атох

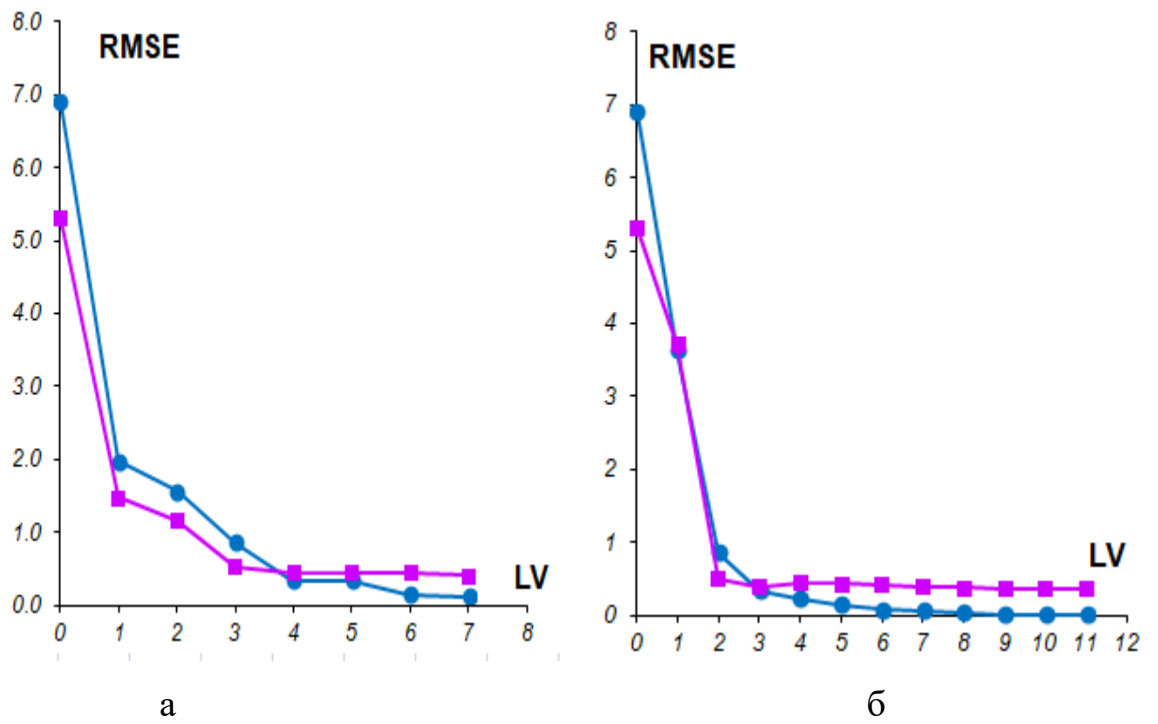


Рис. 40 – Зависимости RMSEC (●) и RMSEP (■) от числа LV в методах ПЛС-2 (а) и ПЛС-1 (б) при определении Cefur в смеси Cefur-Cтох

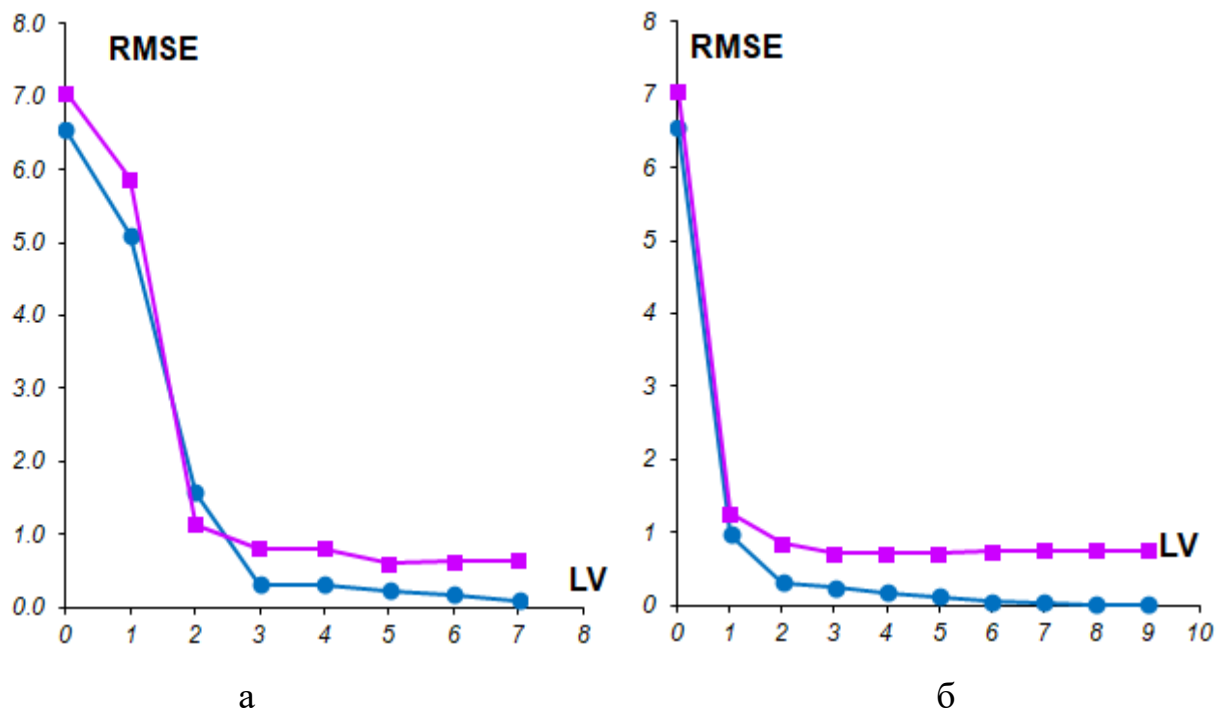


Рис. 41 – Зависимости RMSEC (●) и RMSEP (■) от числа LV в методах ПЛС-2 (а) и ПЛС-1 (б) при определении Cтох в смеси Cefur-Cтох

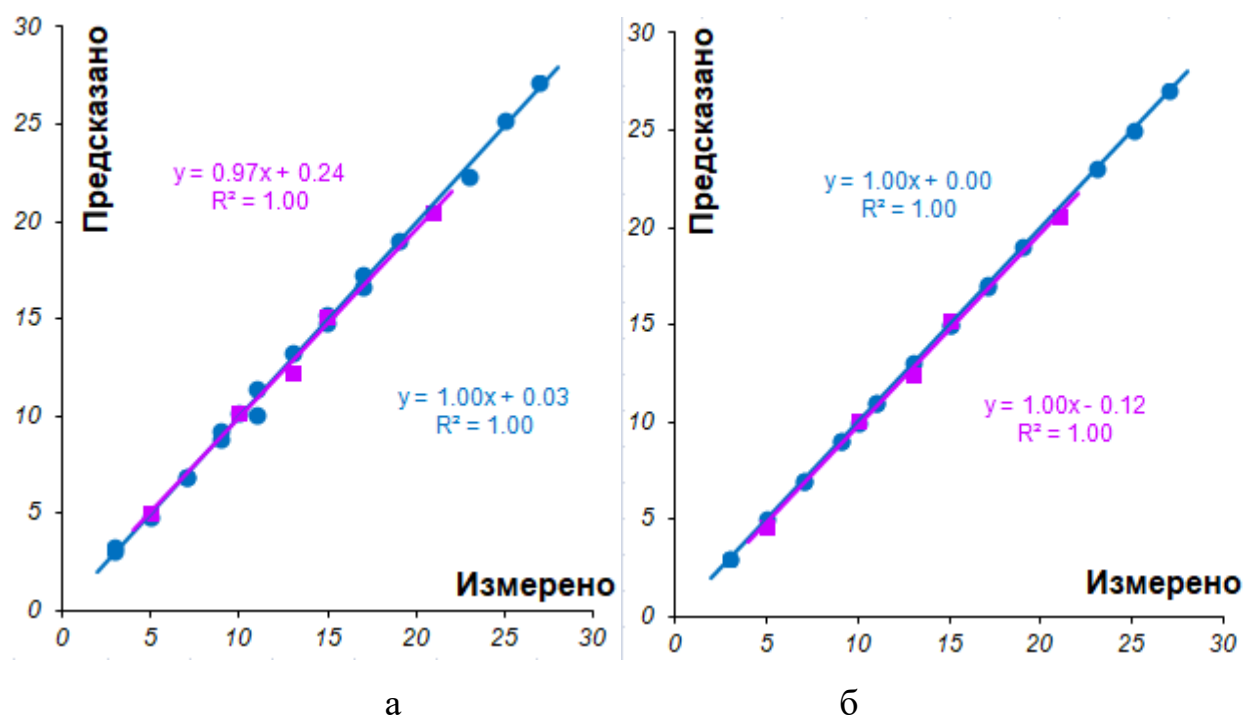


Рис. 42 – Графики «предсказано-измерено» в методах ПЛС-2 (а) и ПЛС-1 (б) при определении Cefur для обучающих (●) и проверочных (■) наборов смеси Cefur-Стох

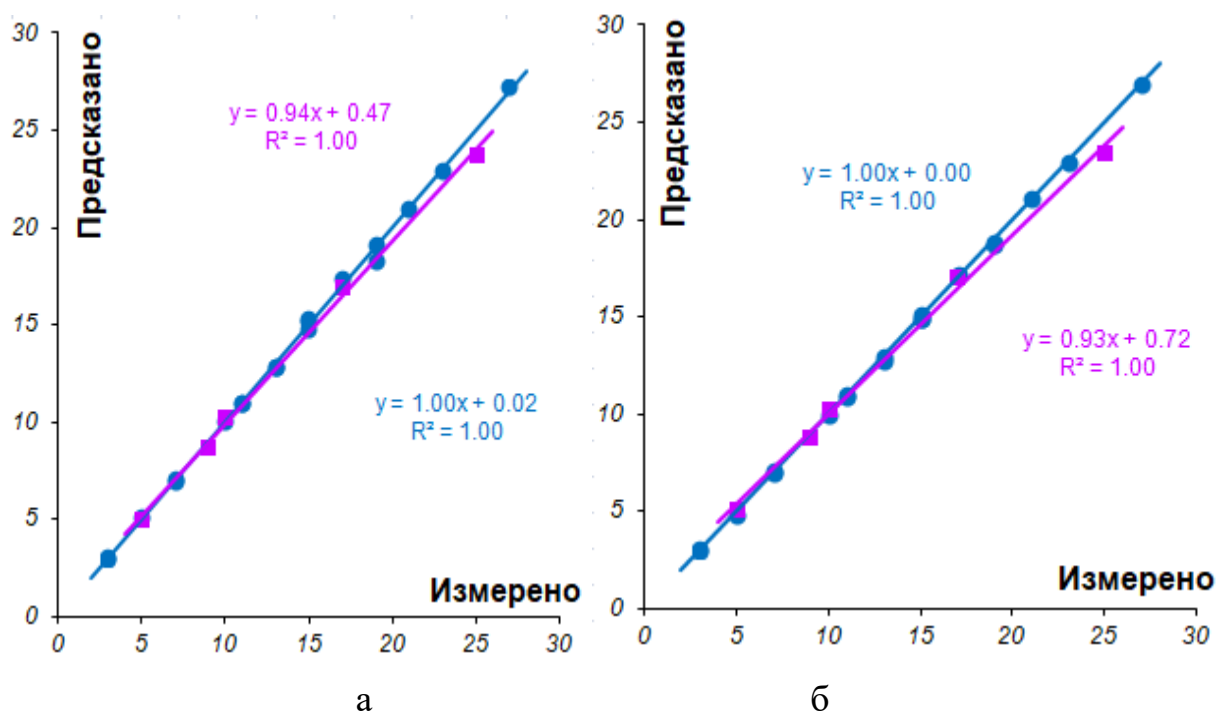


Рис. 43 – Графики «предсказано-измерено» в методах ПЛС-2 (а) и ПЛС-1 (б) при определении Стох для обучающих (●) и проверочных (■) наборов смеси Cefur-Стох

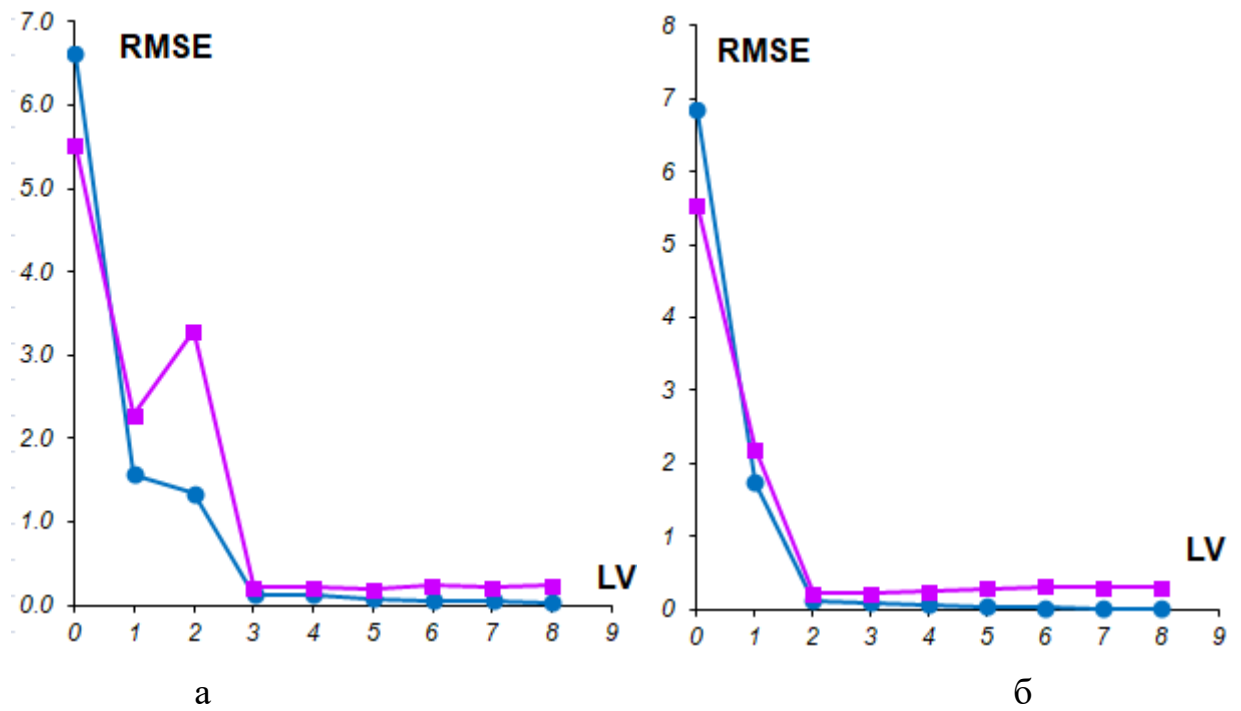


Рис. 44 – Зависимости RMSEC (●) и RMSEP (■) от числа LV в методах ПЛС-2 (а) и ПЛС-1 (б) при определении CefT в смеси CefT-Cef

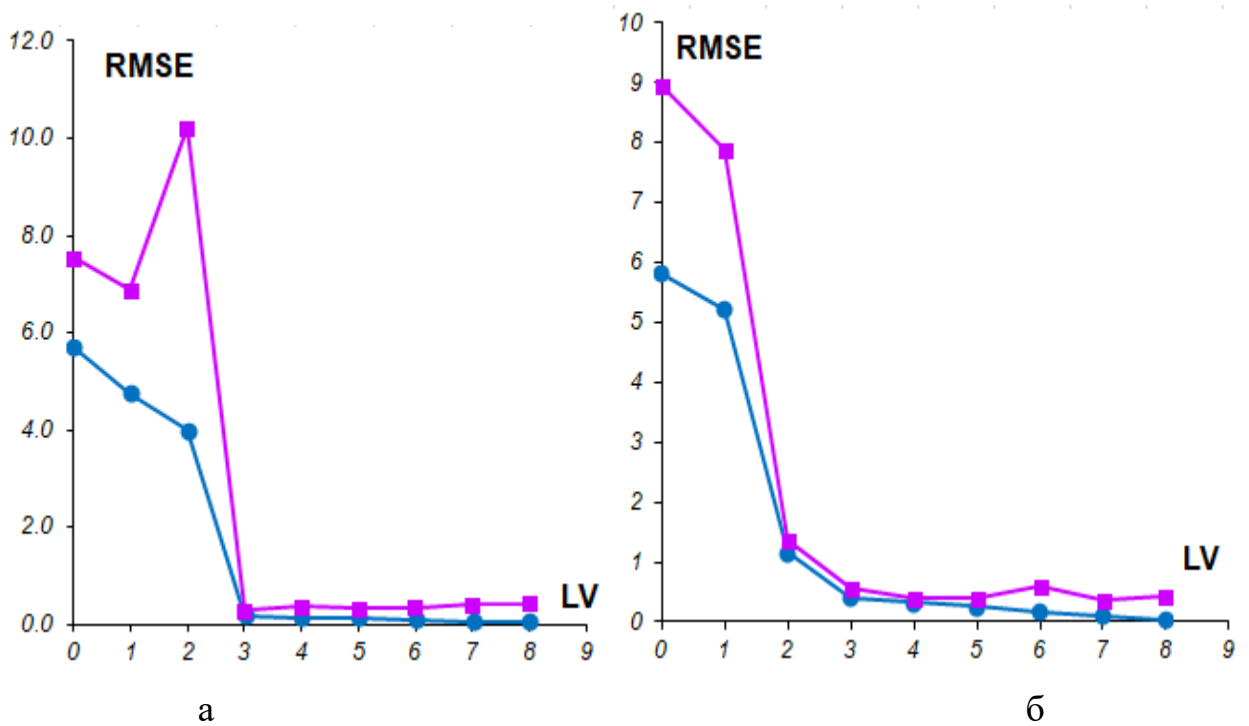
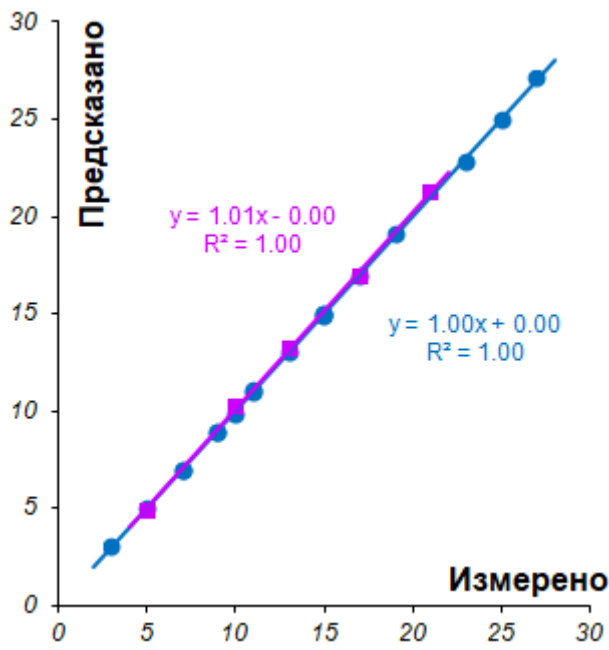
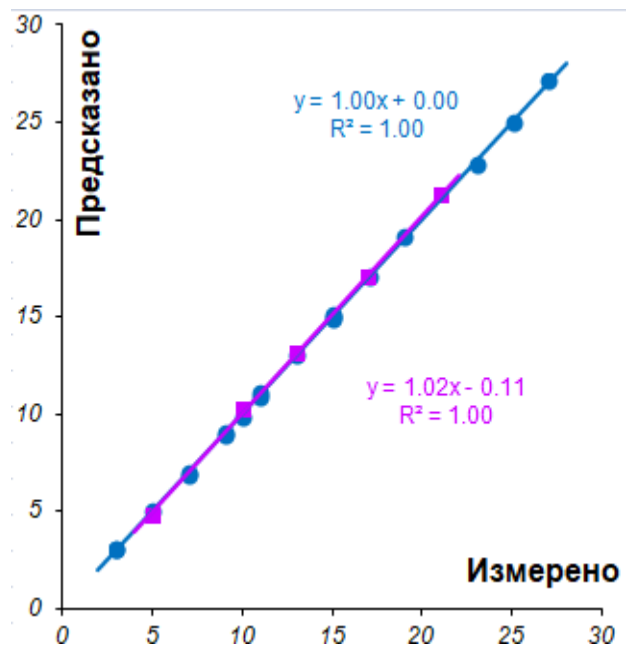


Рис. 45 – Зависимости RMSEC (●) и RMSEP (■) от числа LV в методах ПЛС-2 (а) и ПЛС-1 (б) при определении Cef в смеси CefT-Cef

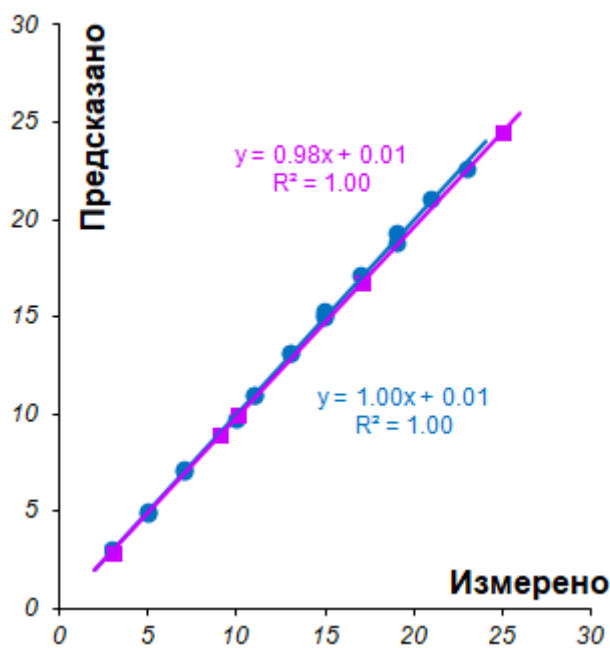


а

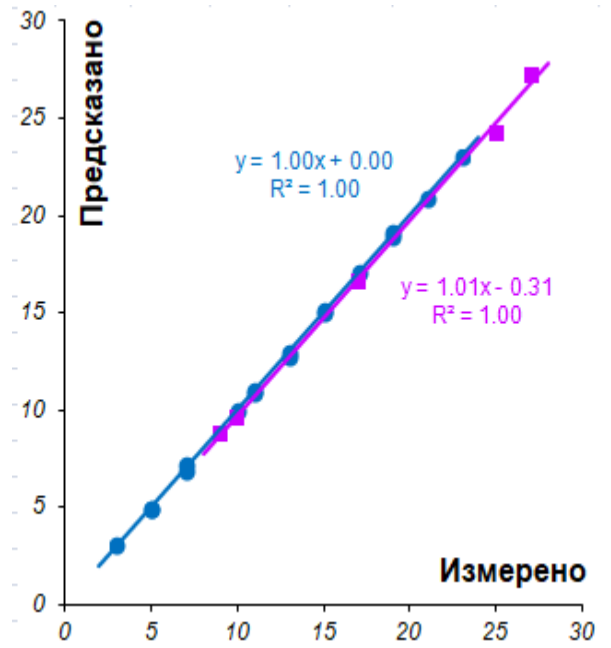


б

Рис. 46 – Графики «предсказано-измерено» в методах ПЛС-2 (а) и ПЛС-1 (б) при определении Ceft для обучающих (●) и проверочных (■) наборов смеси Ceft-Cef



а



б

Рис. 47 – Графики «предсказано-измерено» в методах ПЛС-2 (а) и ПЛС-1 (б) при определении Cef для обучающих (●) и проверочных (■) наборов смеси Ceft-Cef

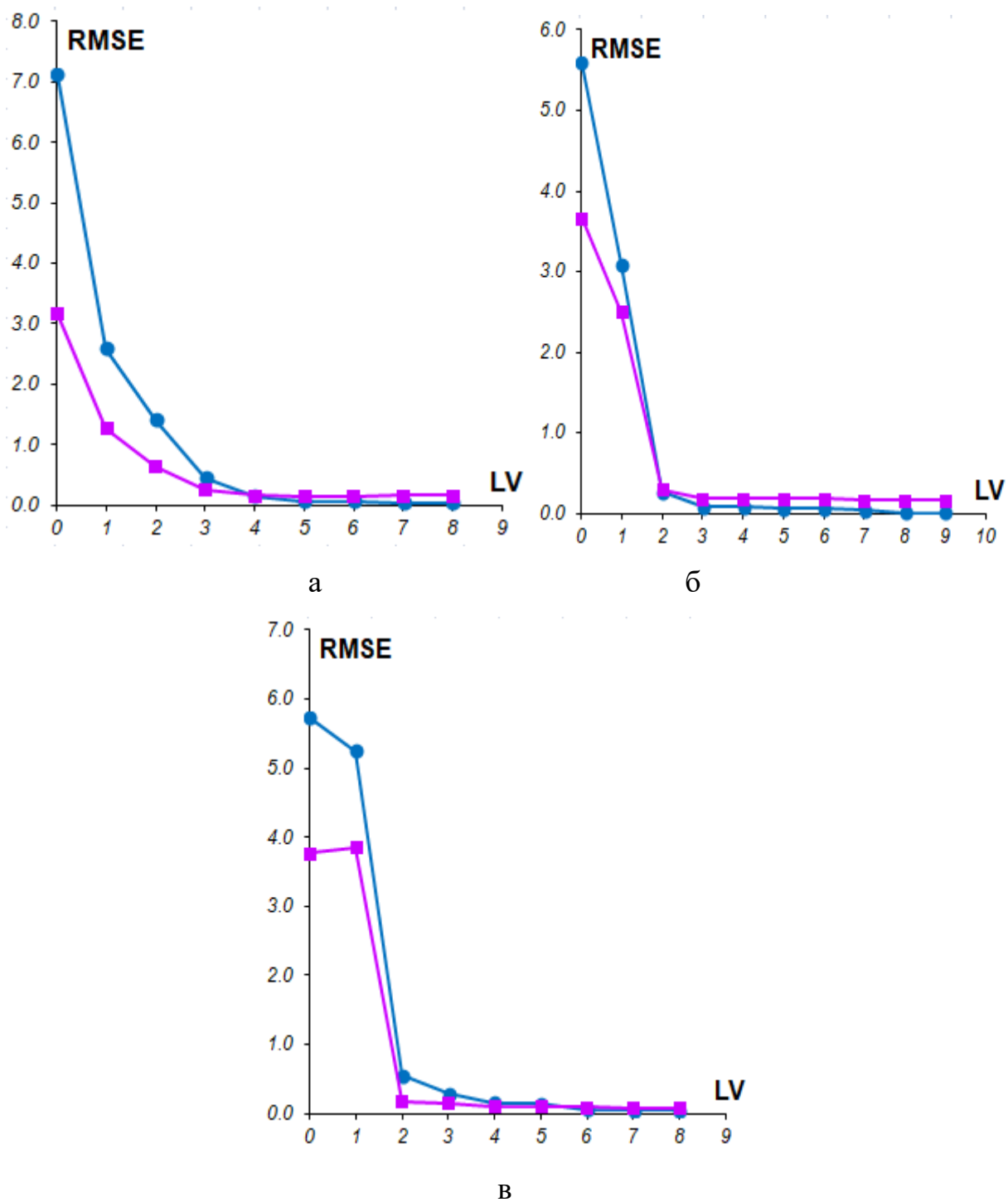
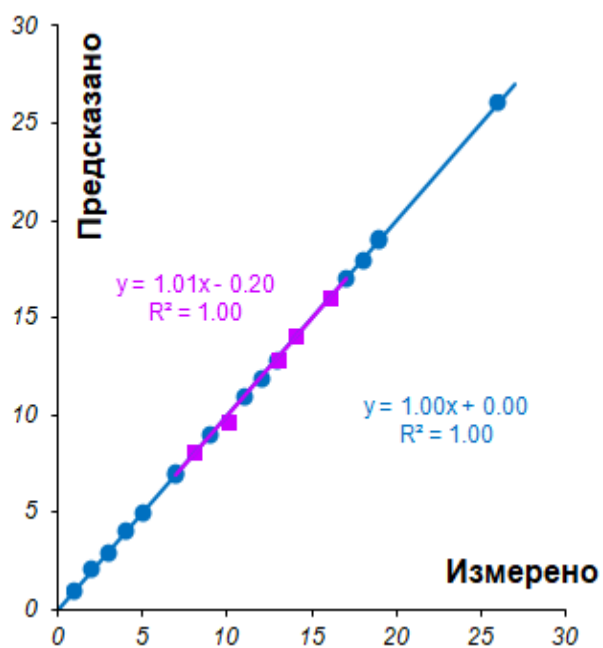
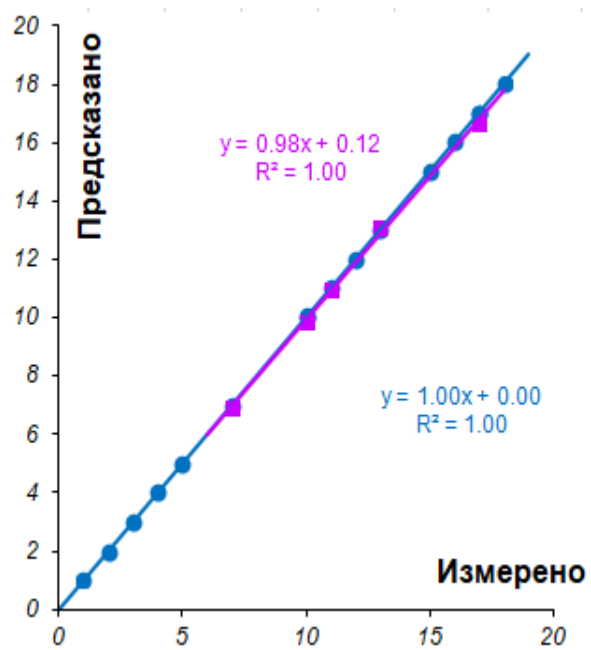


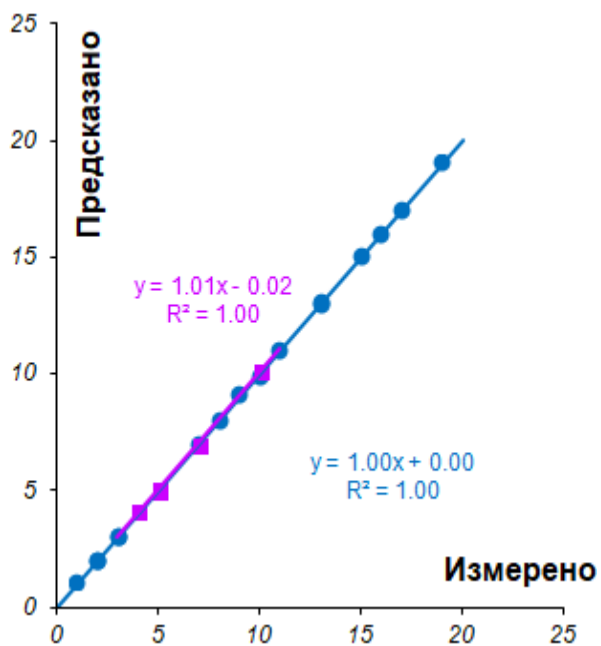
Рис. 48 – Зависимости RMSEC (●) и RMSEP (■) от числа LV в методе ПЛС-2 при определении цефазолина (а), цефтриаксона (б) и цефуроксима (в) в смеси Cef-Ceft-Cefur



а

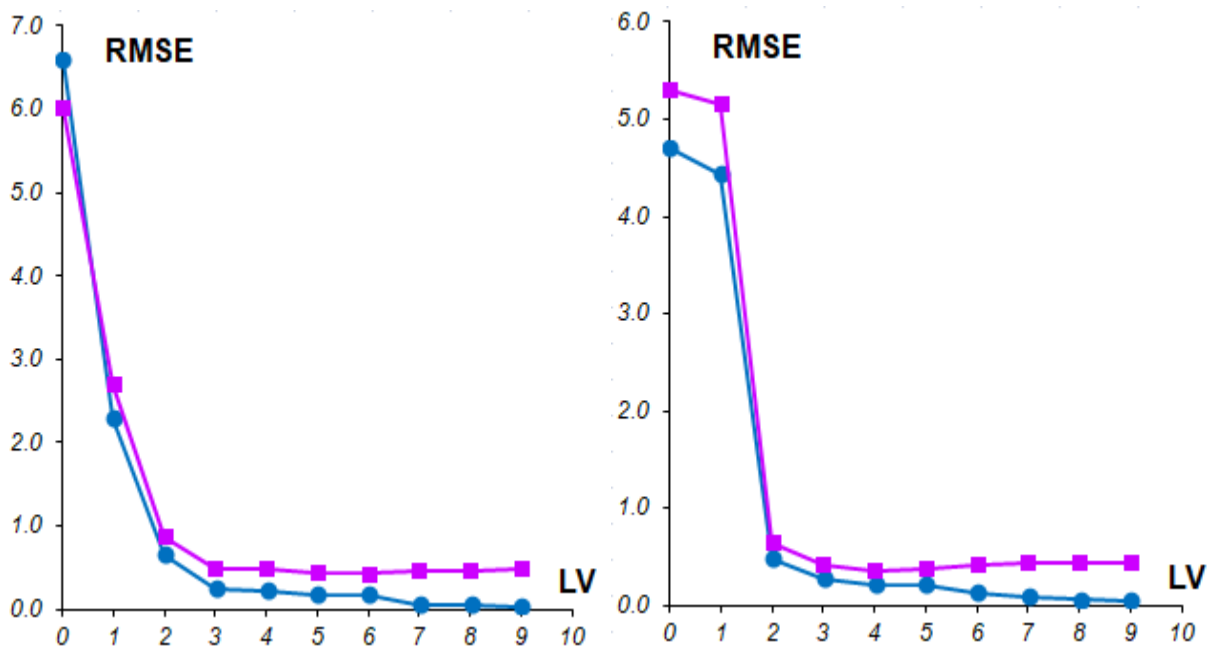


б



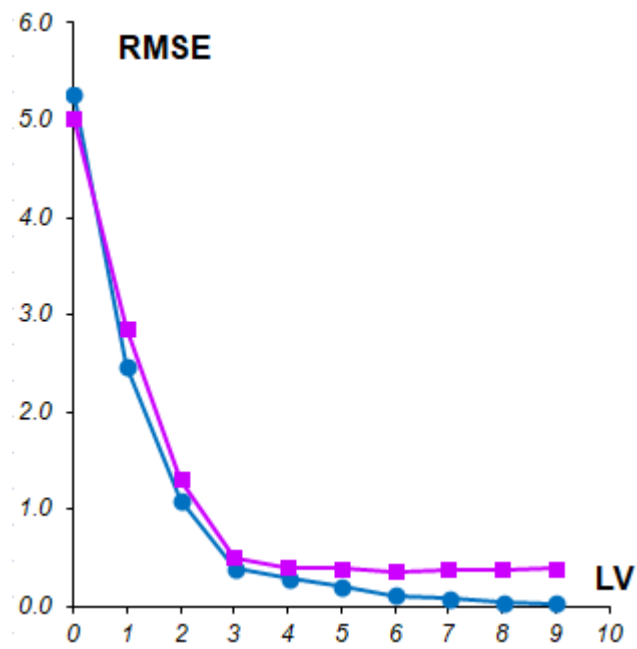
в

Рис. 49 – Графики «предсказано-измерено» в методе ПЛС-2 при определении цефазолина (а), цефтриаксона (б) и цефуроксима (в) для обучающих(●) и проверочных(■) наборов смеси Cef-Ceft-Cefur



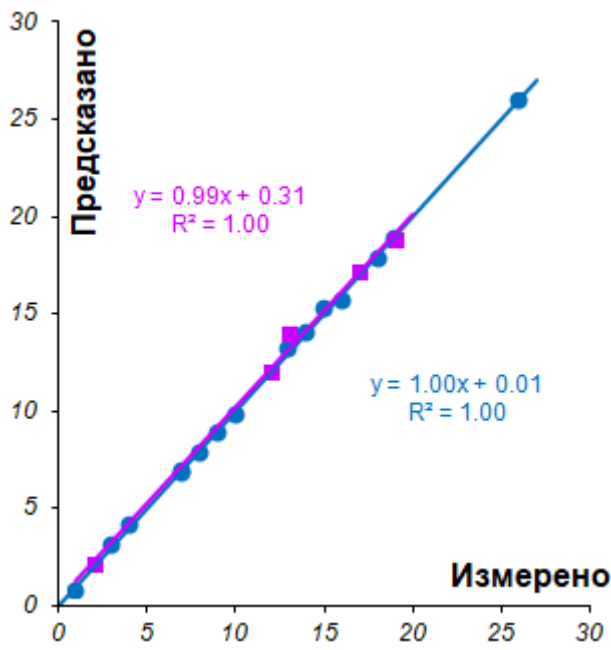
а

б

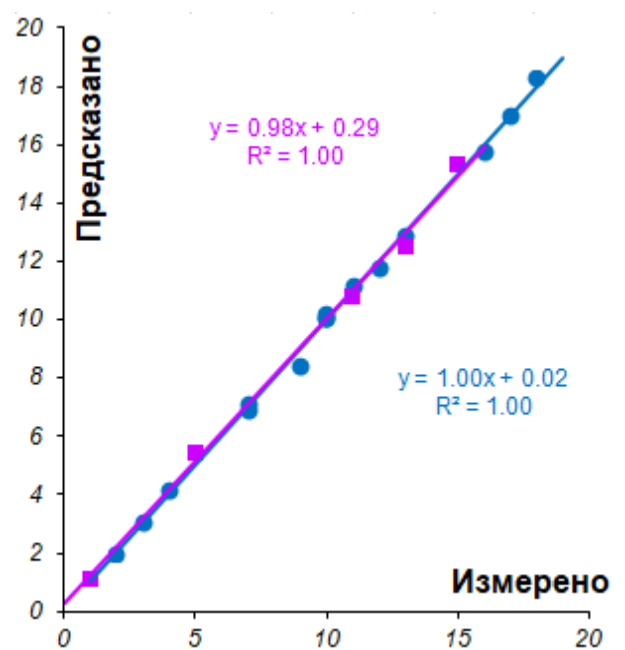


в

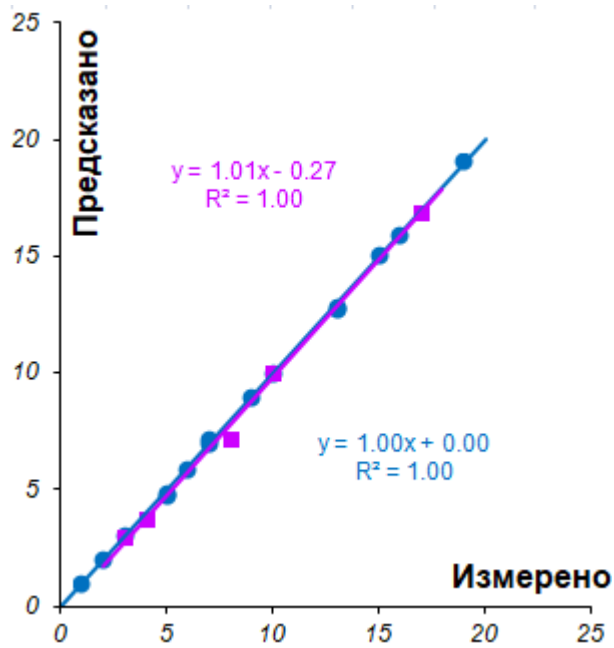
Рис. 50 – Зависимости RMSEC (●) и RMSEP (■) от числа LV в методе ПЛС-2 при определении цефуроксима (а), цефотаксима (б) и цефазолина (в) в смеси Cefur-Стох-Cef



а



б



в

Рис. 51 – Графики «предсказано-измерено» в методе ПЛС-2 при определении цефуроксима (а), цефотаксима (б) и цефазолина (в) для обучающих(●) и проверочных(■) наборов смеси Cefur-Стох-Cef

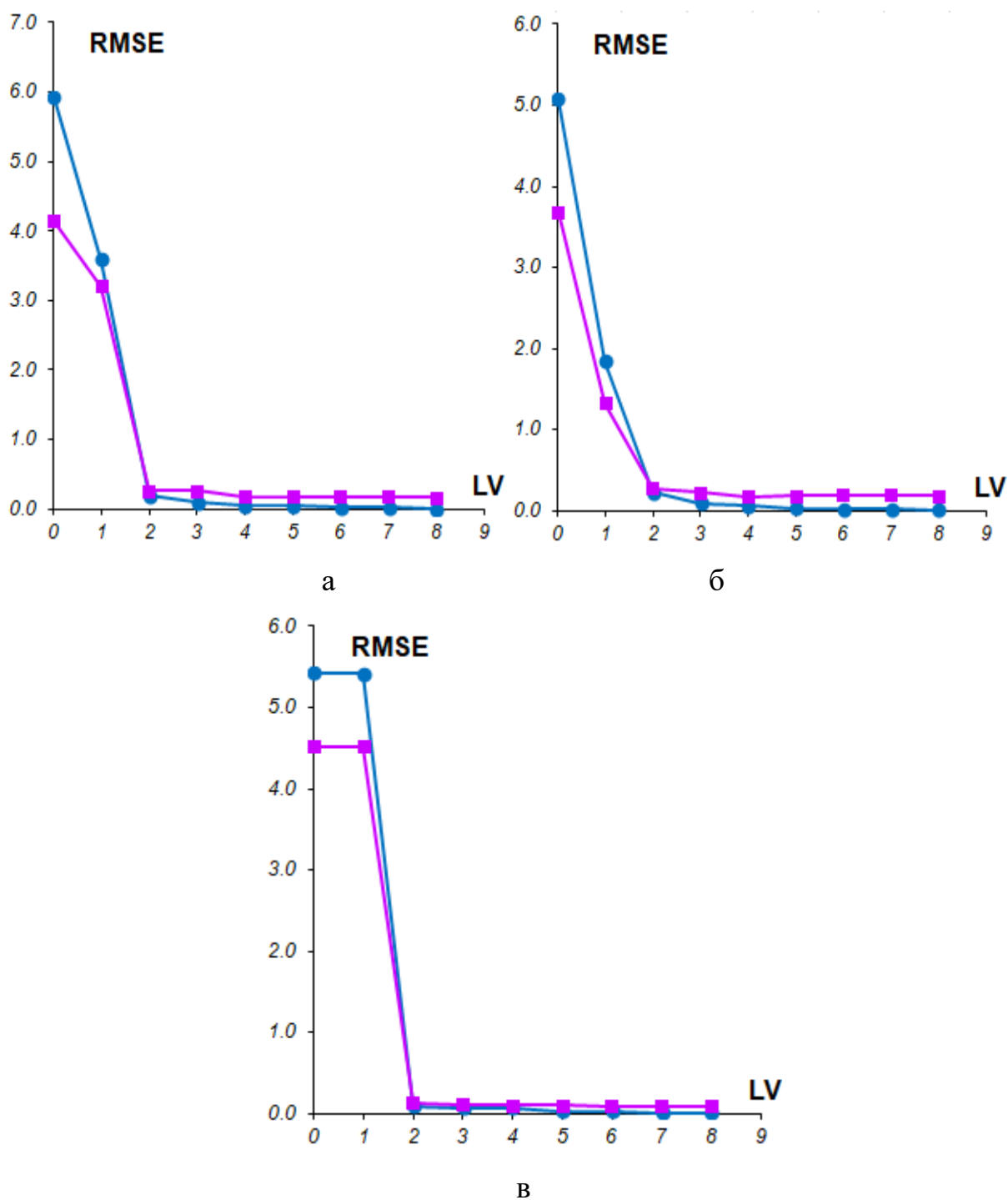


Рис. 52 – Зависимости RMSEC (●) и RMSEP (■) от числа LV в методе ПЛС-2 при определении цефтриаксона (а), цефазолина (б) и цефотаксима (в) в смеси Ceft-Cef-Сток

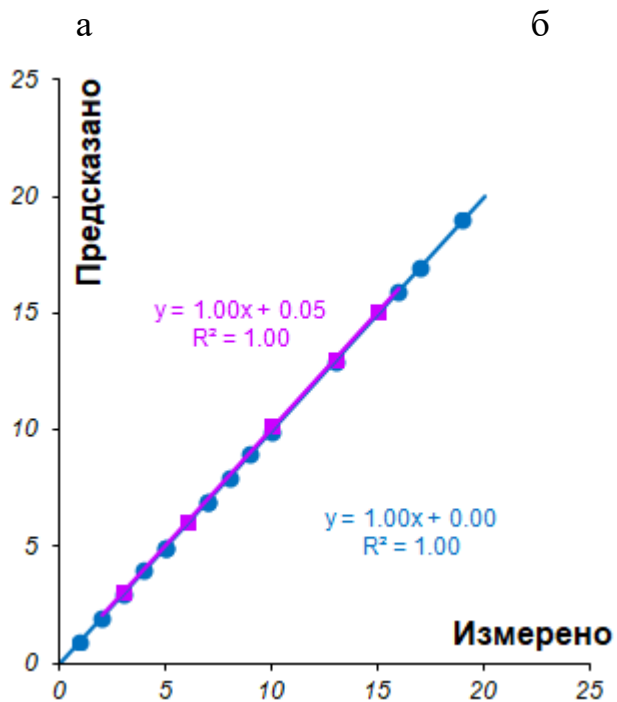
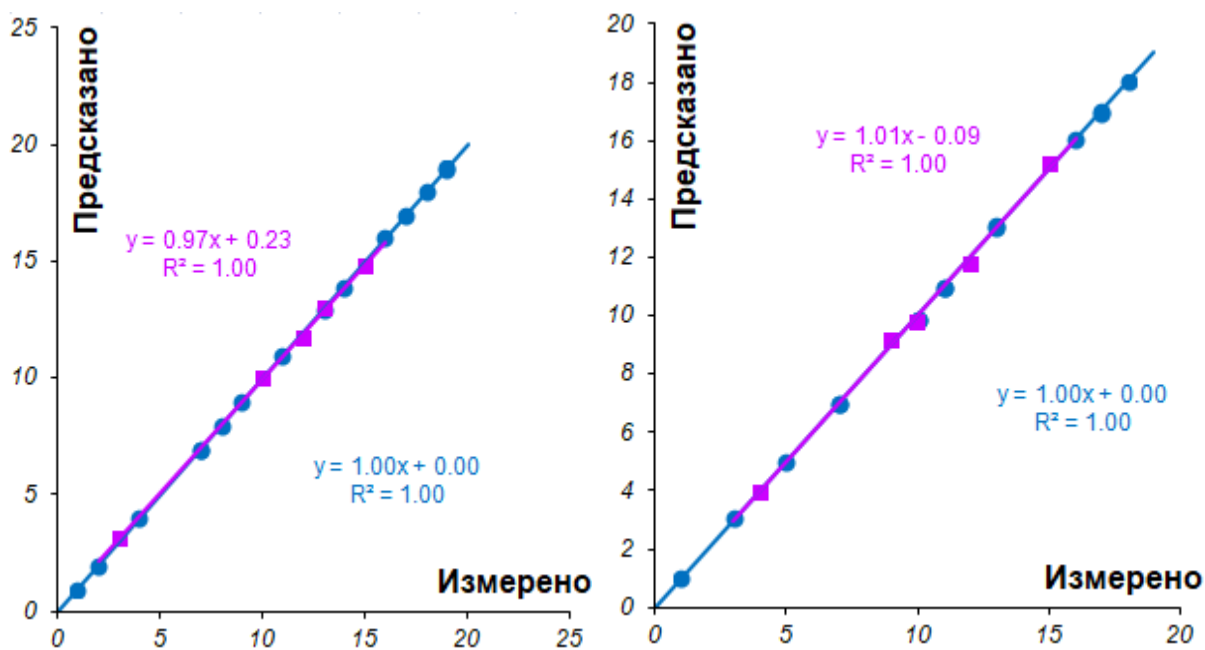


Рис. 53 – Графики «предсказано-измерено» в методе ПЛС-2 при определении цефтриаксона (а), цефазолина (б) и цефотаксима (в) для обучающих (●) и проверочных (■) наборов смеси Ceft-Cef-Ctoх

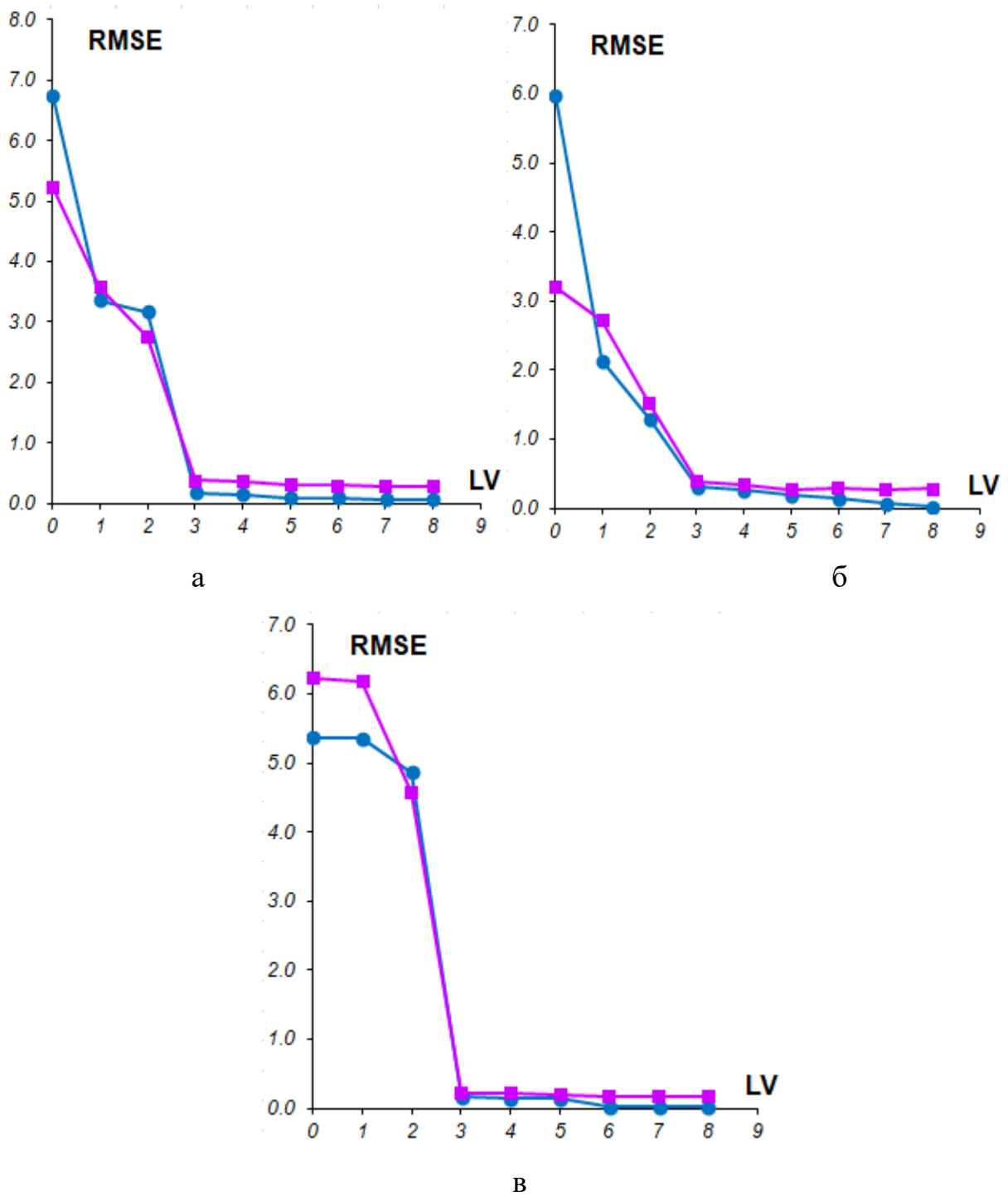
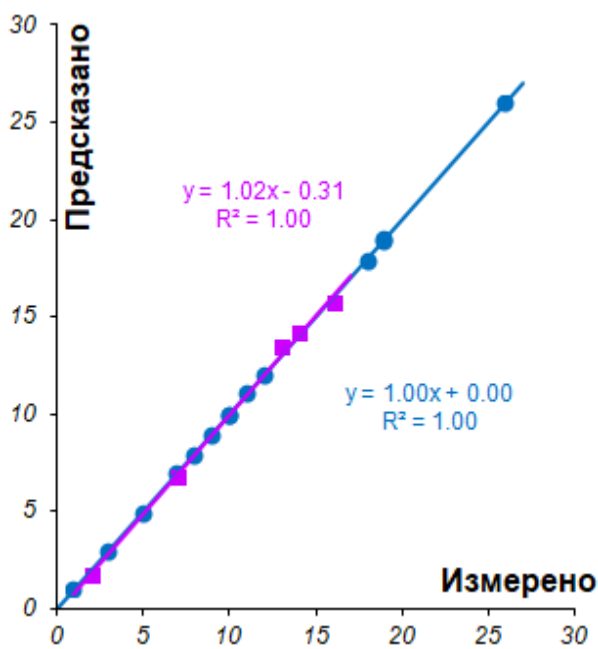
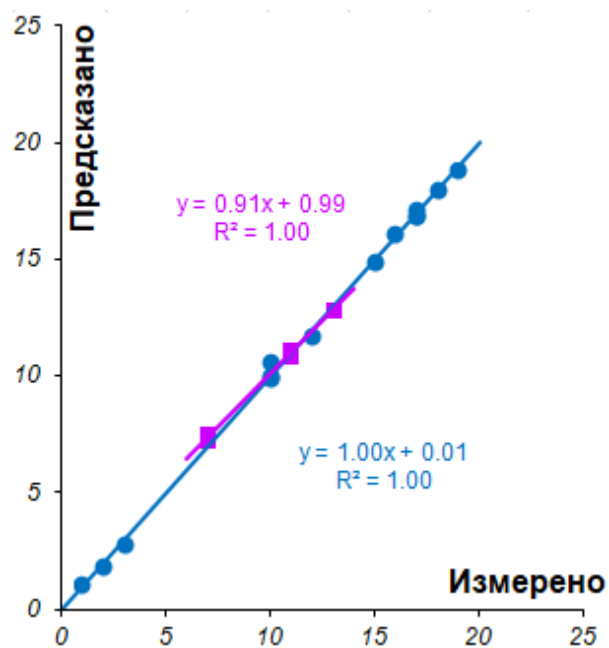


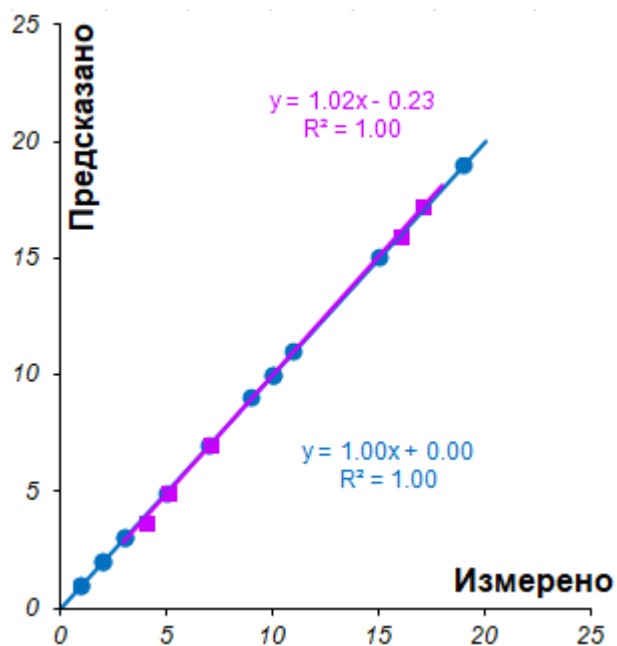
Рис. 54 – Зависимости RMSEC (●) и RMSEP (■) от числа LV в методе ПЛС-2 при определении цефотаксима (а), цефуроксима (б) и цефтриаксона (в) в смеси Стох-Cefur-Ceft



а

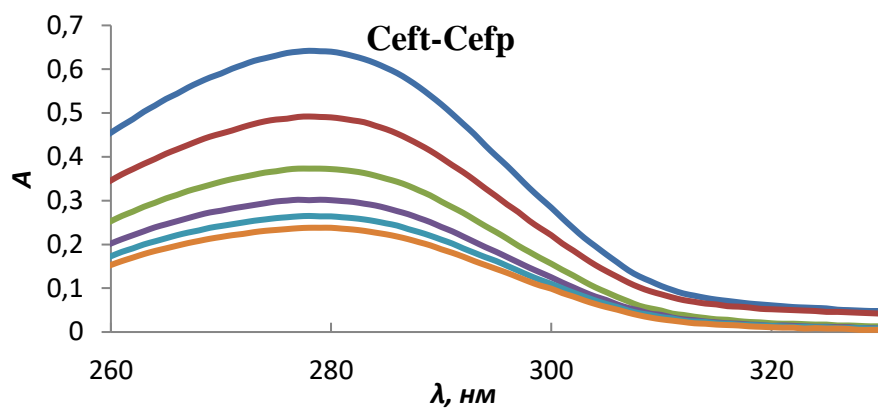


б

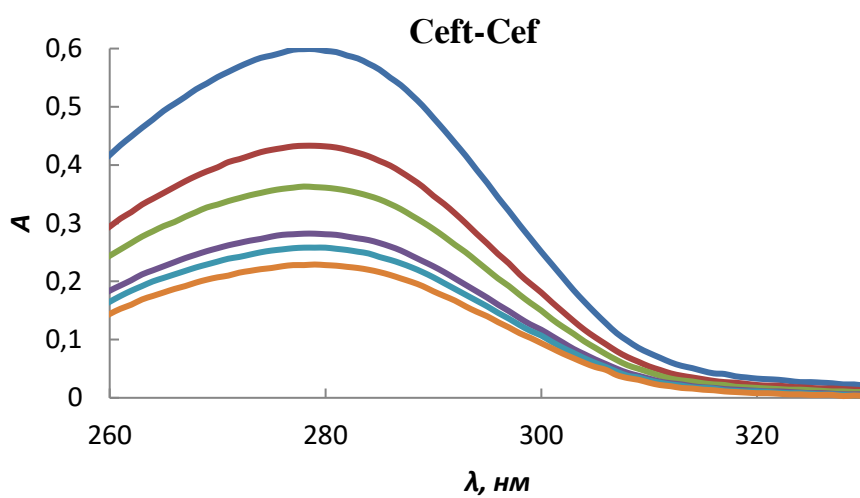


в

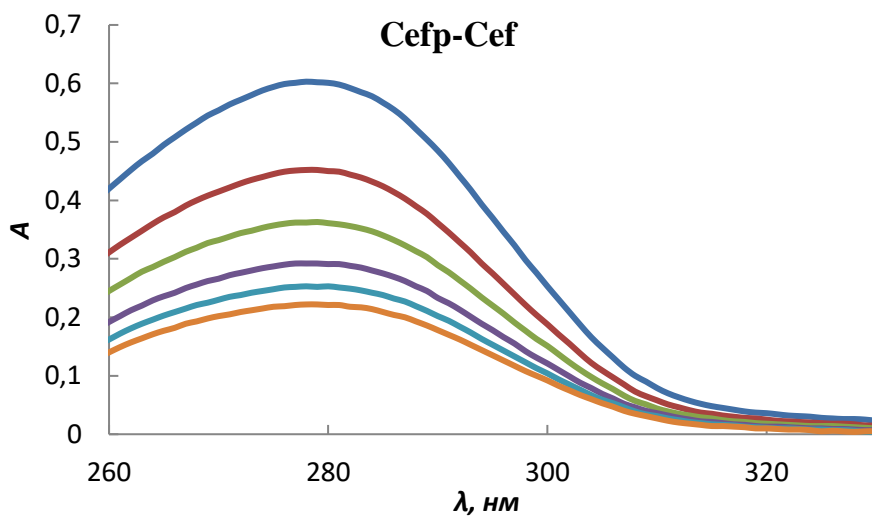
Рис. 55 – Графики «предсказано-измерено» в методе ПЛС-2 при определении цефотаксима (а), цефуроксима (б) и цефтриаксона (в) для обучающих (●) и проверочных (■) наборов смеси Ctoх-Cefur-Ceft



а



б



в

Рис. 56 – Электронные спектры поглощения выделенной из молока фазы с добавкой смесей Ceft-Cefp (а), Ceft-Cef (б), Cefp-Cef (в)

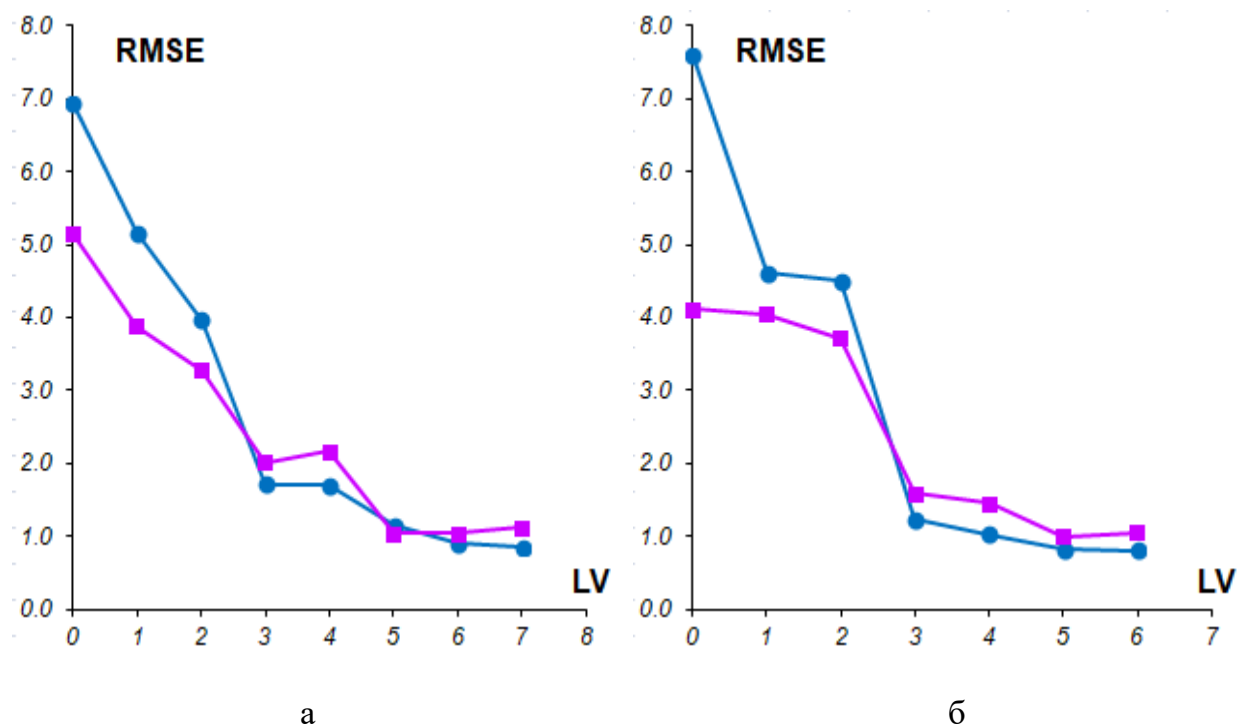


Рис. 57 – Зависимости RMSEC (●) и RMSEP (■) от числа LV в методе ПЛС-2 при определении цефтриаксона (а) и цефотаксима (б) в смеси Ceft-Стох в молоке

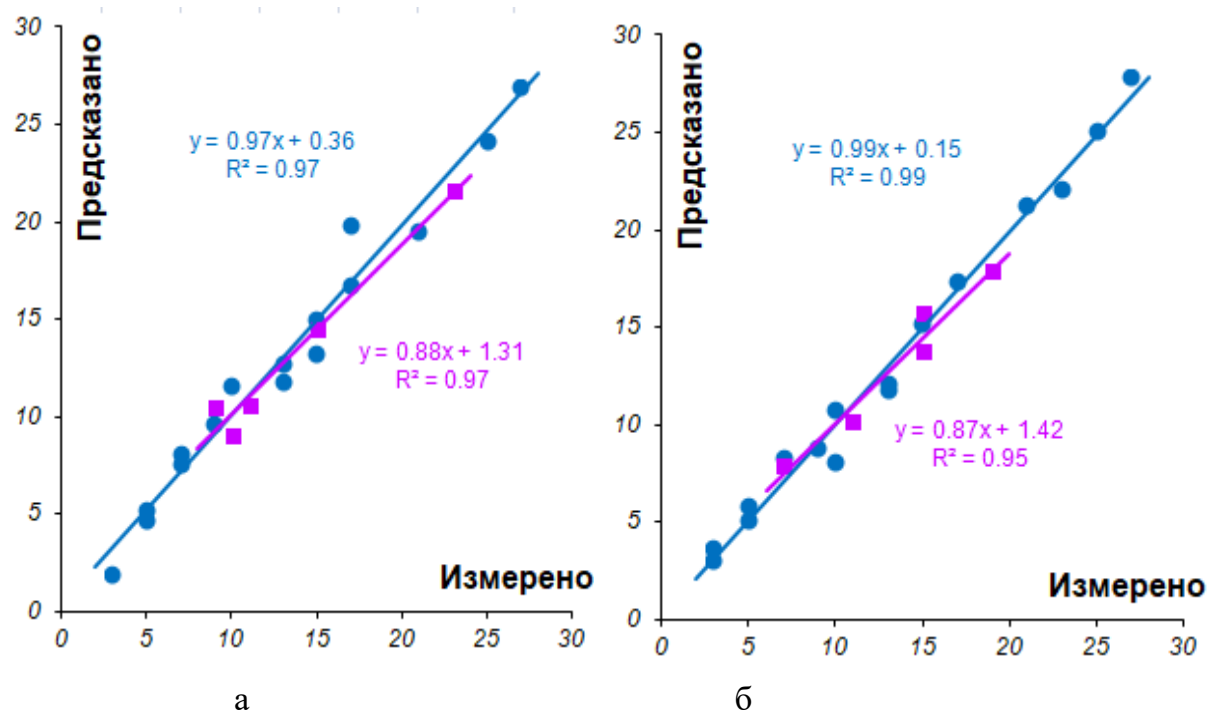


Рис. 58 – Графики «предсказано-измерено» в методе ПЛС-2 при определении цефтриаксона (а) и цефотаксима (б) в смеси Ceft-Стох в молоке