

Мурсалов Руслан Кямранович

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

1.4.2. Аналитическая химия

Автореферат
диссертации на соискание учёной степени
кандидата химических наук

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»

Научный руководитель: доктор химических наук, доцент
Русанова Татьяна Юрьевна

Официальные оппоненты: **Гавриленко Михаил Алексеевич**, доктор химических наук, доцент, профессор Инженерной школы природных ресурсов, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет»

Зильберг Руфина Алексеевна, кандидат химических наук, доцент, доцент кафедры аналитической химии, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уфимский университет науки и технологий»

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань

Защита состоится «15» октября 2026 г. в 16 ч. 00 мин. на заседании диссертационного совета 24.2.392.03, созданного на базе ФГБОУ ВО «СГУ имени Н.Г. Чернышевского» по адресу 410012, г. Саратов, ул. Астраханская, д. 83, СГУ, корп. 1, Институт химии

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

Автореферат разослан «___» августа 2026 г.

Ученый секретарь диссертационного совета 24.2.392.03,
д.х.н., доцент

Русанова Т.Ю.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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*-лактамов 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 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 Ag(I) – БЛА ($[\text{Ag(БЛА)}_2]\text{ТАА}$) для потенциометрического определения БЛА в различных лекарственных формах.
2. Установить влияние состава электродноактивных соединений (ЭАС) на основе $[\text{Ag(БЛА)}_2]\text{ТАА}$, модификаторов поверхности (полианилина, цетилпиридиния хлорида (ЦПХ), наночастиц оксидов металлов ZnO , CuO , NiZnFeO , Fe_3O_4) ППС и ПВХ-мембран, чувствительных к БЛА, на их электродные и транспортные свойства.
3. Создать мультисенсорные системы (МСС) на основе массивов ППС для отдельного 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 отдельного спектрофотометрического определения БЛА в их смесях, найти рабочие параметры моделей, обеспечивающие минимальную погрешность.
5. Разработать способы отдельного 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 $[Ag(БЛА)_2]ТАА$ при варьировании БЛА и противоионов (представителей катионных ПАВ – четвертичных аммониевых солей тетрадециламмония (ТДА) и диметилдистеариламмония (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 $[Ag(БЛА)_2]ТАА$, модифицированные полианилином, ЦПХ, наночастицами оксидов металлов ZnO , CuO , $NiZnFeO$, Fe_3O_4 .

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 $[Ag(БЛА)_2]ТАА$.

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, подготовке статей. В диссертации обобщены результаты, полученные лично автором и совместно с соавторами публикаций.

Степень достоверности и апробация работы. Достоверность полученных результатов подтверждена использованием современных приборов и комплекса физико-химических методов анализа и исследования, 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 Всероссийской научно-практической конференции 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 при финансовой поддержке 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 раздельного определения некоторых цефалоспориновых антибиотиков в их двух-, трехкомпонентных смесях. **Четвертая глава** посвящена аналитическому применению ППС при определении БЛА 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 определения в модельных двух-, трехкомпонентных смесях, многокомпонентных системах в молоке с помощью хемометрических ППС-методов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Исследуемые в работе *бета*-лактамы антибиотики цефалоспоринового и пенициллинового рядов представлены в табл. 1.

Таблица 1. Исследуемые *бета*-лактамы антибиотики

Антибиотик	Сокращение	Протолитические свойства	Формула	М, г/моль
Цефуросим (II поколение)	Cefur	Кислотный		424
Цефазолин (I поколение)	Cef	Кислотный		454
Цефалексин (I поколение)	Cefl	Амфотерный с карбоксильной и амино- группами		347
Цефотаксим (III поколение)	Ctox	Амфотерный с карбоксильной и аминотиазольной группами		455
Цефтриаксон (III поколение)	Ceft	Амфотерный с карбоксильной и аминотиазольной группами		555
Цефиксим (III поколение)	Cefix	Амфотерный с карбоксильными и аминотиазольной группами		453
Цефтазидим (III поколение)	Ceftaz	Амфотерный с карбоксильной и аминотиазольной группами		636
Цефепим (IV поколение)	Cefr	Амфотерный с карбоксильной и аминотиазольной группами		481
Амоксициллин (III поколение)	Amox	Амфотерный с карбоксильной и амино- группами		365

В качестве модификаторов использовали: полимеры – полианилин (PANI); наноматериалы – наноструктурированный PANI, наночастицы оксидов металлов CuO, ZnO ($d \sim 50$ нм), NiZnFeO и магнетита Fe_3O_4 ($d \sim 8$ нм); катионное ПАВ – ЦПХ.

Методы исследования: электрохимические (потенциометрия, вольтамперометрия), спектроскопические (спектрофотометрия, ИК-спектроскопия), сканирующая электронная микроскопия (СЭМ), хеометрика (метод ПЛС).

Проводили измерения ЭДС планарных сенсоров следующих электрохимических цепей:

$Ag|AgCl, |KCl_{насыщ.}|исследуемый\ раствор|$ углеродные чернила

$Ag|AgCl, |KCl_{насыщ.}|исследуемый\ раствор|$ углеродные чернила, модификатор

$Ag|AgCl, |KCl_{насыщ.}|исследуемый\ раствор|$ углеродные чернила, модификатор, ПАВ

Электродные функции регистрировали с помощью иономера И-160 МП при комнатной температуре (погрешность измерения ЭДС ± 1 мВ); индикаторный электрод – ППС, электрод сравнения – стандартный хлоридсеребряный ЭВЛ-1МЗ. Время установления стационарного потенциала ППС проводили при скачкообразном изменении концентраций БЛА на порядок. Измерения проводили в растворах $1 \cdot 10^{-6}$ – $1 \cdot 10^{-2}$ М.

Транспортные свойства мембран изучали методом приложенного потенциала с использованием 4-электродной схемы, состоящей из пары платиновых (токопроводящих) и пары хлоридсеребрянных (регистрирующих) электродов. Напряжение на мембране при прохождении тока регистрировали с помощью двух электродов сравнения, подключенных к мультиметру DT9202A и последовательно подключённому микроамперметру М244. Источником поляризации служил гальваностат. Концентрации примембранных растворов составили $1 \cdot 10^{-2}$ ($1 \cdot 10^{-3}$; $1 \cdot 10^{-4}$) – $1 \cdot 10^{-7}$ М.

Спектры поглощения регистрировали на спектрофотометре UV-1800 Shimadzu (двухлучевой сканирующий спектрофотометр со спектральным диапазоном 190–1100 нм). ИК-исследование фаз молока проводили¹ на ИК-Фурье-спектрометре ФТ-801. ООО НПФ «Симекс» (г. Новосибирск, Россия).

Контроль pH растворов проводили на иономере лабораторном И-160 со стеклянным ЭСЛ-63-07 и хлоридсеребряным ЭВЛ-1МЗ электродами. Центрифугирование осуществляли при пробоподготовке жидкости ротовой полости на центрифуге Eppendorf Centrifuge 5430 R («Eppendorf», Германия), при пробоподготовке молока на центрифуге ELMi CM-6M (Латвия).

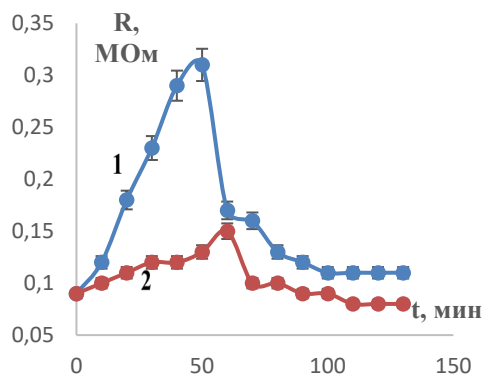
Для обработки экспериментальных данных методом ПЛС использовали надстройку Chemometrics Add-In для Microsoft Excel (предоставлена проф. Померанцевым А.Л.).

Электродные и транспортные свойства ППС и пластифицированных ПВХ-мембран на основе ассоциатов ТАА с комплексными соединениями серебро(I)-БЛА

Так как исследуемые сенсоры чувствительны к анионным формам β -лактамов, определение их электроаналитических свойств в водных и биологических средах проводили при pH 5 – 7. Имеющиеся в структуре исследуемых антибиотиков гетероатомные фрагменты указывают на их комплексообразующие свойства, это применено для получения анионных комплексов БЛА с ионами Ag(I) в составе активных соединений мембран сенсоров. Координация лигандов происходит через карбоксильную и β -лактамную группы: координируется атом кислорода, возможно участие в координации гетероциклов боковых цепей, это увеличивает устойчивость комплексов. Серебро – это кислота Льюиса, проявляет свойства акцептора и образует донорно-акцепторную связь с тиогруппой цефалоспориновых антибиотиков, образуя при этом отрицательно заряженные соединения.

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

Изучение транспортных свойств необходимо для получения информации об ионах – основных переносчиках заряда, об обратимости процессов на границе мембрана-раствор. Стадии переноса диффундирующих веществ: перенос компонентов исходного потока к мембране, внедрение компонентов в мембрану и транспорт через мембрану. Показано, что для исследуемых мембран протекает обратимый ионообменный процесс через мембрану растворов антибиотика при градиенте концентраций. Смену поляризации проводили 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 $[\text{Ag}(\text{Cefur})_2]\text{ТДА}$ удалось снизить сопротивление (рис. 1).

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

Проведено модифицирование мембран на основе $[\text{Ag}(\text{Амох})_2]\text{ДМДСА}$ наноструктурированным полианилином. Немодифицированные мембраны обладают меньшим диаметром пор, поэтому перенос ионов через них затруднен (рис. 2). Темно-зеленый оттенок модифицированной мембраны свидетельствует о том, что полианилин в ее составе находится в виде проводящей формы эмеральдина (рис. 3).

Полианилин в виде наноструктур обладает хорошей проводимостью, при этом установлен эффект - улучшение ионного транспорта через модифицированные мембраны (рис. 4). 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 ПВХ-мембраной. Возможно, снижение сопротивления пластифицированных модифицированных мембран обусловлено большим размером пор, что подтверждено данными СЭМ² (рис. 5): для немодифицированных от 1 до 8 мкм, для модифицированных от 21 до 45 мкм.

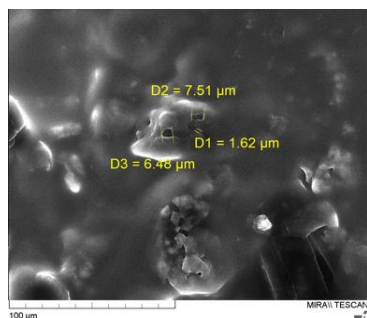


Рис. 2. СЭМ-изображения пор мембраны на основе $[\text{Ag}(\text{Амох})_2]\text{ДМДСА}$



Рис. 3. Фотография исследуемой мембраны на основе $[\text{Ag}(\text{Амох})_2]\text{ДМДСА}$, модифицированной наноструктурированным полианилином ($C_{\text{эас}}=2\%$)

² При регистрации СЭМ-изображений мембран к.ф.-м.н., зав. лабораторией диагностики наноматериалов и структур Захаревичем А.М.

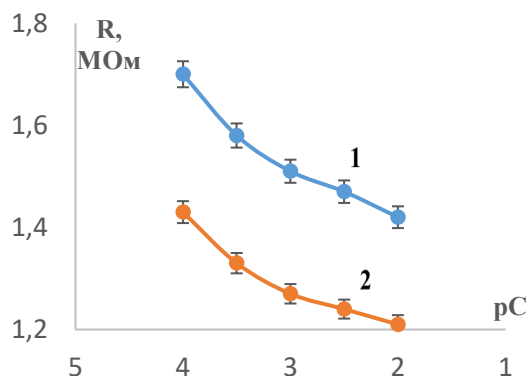


Рис. 4. Зависимость сопротивления ПВХ-мембран на основе $[Ag(Aмоx)_2]ДМДСА$ + наноструктурированный PANI от концентрации примембранных растворов амоксициллина: 1 – немодифицированной, 2 – модифицированной наноструктурированным PANI

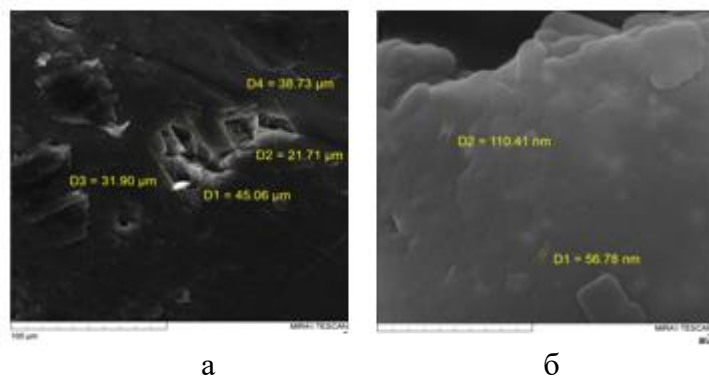


Рис. 5. СЭМ-изображения пор (а) и поверхности (б) модифицированной мембраны на основе $[Ag(Aмоx)_2]ДМДСА$ + наноструктурированный PANI

Анализ результатов СЭМ также показал, что скопления кристаллов ионных ассоциатов имеют прямоугольную форму и размер порядка 50-100 нм; расположены под пленкой, в толщине мембраны. Выбор полианилина в виде наноструктур обусловлен низкой стоимостью, большей прочностью и химической стабильностью.

В табл. 2 приведены величины сопротивлений мембран при варьировании концентрации ЭАС и примембранных растворов антибиотиков. При увеличении концентрации ЭАС, сопротивление мембран уменьшается, что связано с возрастанием ионообменных центров в фазе мембраны. Также из данных табл. 2 видно устойчивое снижение сопротивления для модифицированных мембран.

Оценка количественных характеристик мембранного транспорта

Значения потока ионов и коэффициентов проницаемости мембран при варьировании концентрации примембранных растворов для пластифицированных мембран на основе ассоциатов ДМДСА с комплексными соединениями серебро (I) – амоксициллин приведены в табл. 3. Коэффициент проницаемости мембраны P , м/с - количество вещества, проникающее через единицу поверхности мембраны, имеющей единичную толщину, в единицу времени при перепаде концентраций, равном единице. Поток ионов J , моль/м²·с - количество вещества, проходящего через единицу поверхности мембраны в единицу времени.

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

$$J = P(C_2 - C_1)$$

C_1, C_2 – концентрации растворов исследуемых веществ, М;
 S – рабочая площадь поверхности мембраны, м²;
 t – время эксперимента, с;
 V_1 и V_2 – объем секции ячейки, м³.

Проницаемость и поток ионов не являются постоянными характеристиками мембраны, они зависят от природы и типа диффундирующих частиц. Таким образом, транспортные свойства немодифицированных и модифицированных PANI, наноструктурированным PANI, наночастицами CuO пластифицированных поливинилхлоридных мембран зависят от концентрации примембранных растворов антибиотиков.

**Таблица 2. Сопротивление ПВХ-мембран при варьировании концентраций ЭАС
и примембранных растворов БЛА**

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

**Таблица 3. Количественные характеристики мембранного транспорта
([Ag(Amox)₂]ДМДСА + наноструктурированный PANI, $C_{\text{эас}} = 2 \%$, $n=3$, $P=0.95$)**

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

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

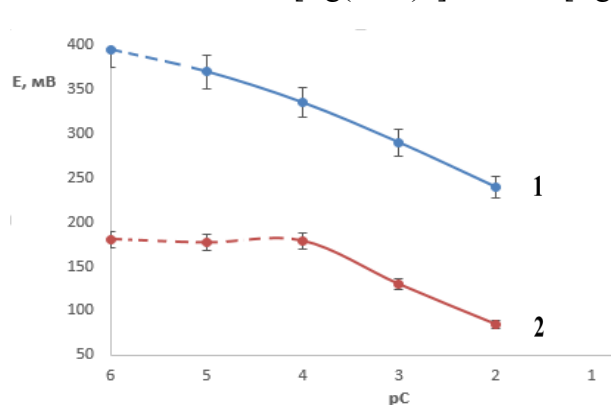
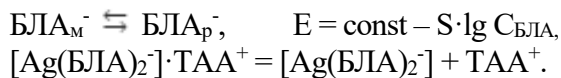


Рис. 6. Электродные функции модифицированного PANI (1) и немодифицированного (2) ППС на основе $[\text{Ag}(\text{Амох})_2]\text{ДМДСА}$ в растворах амоксициллина ($C_{\text{зас}}=2\%$).

Выявлено влияние модифицирования поверхности ППС полианилином на свойства сенсоров для определения БЛА. В качестве примера приведены электродные функции ППС для определения амоксициллина (рис. 6). Видно увеличение диапазона линейности электродной функции и снижение предела обнаружения антибиотика.

В табл. 4 представлены электродные и метрологические характеристики немодифицированных и модифицированных полианилином ППС на основе ассоциатов ТАА с комплексами Ag(I) -БЛА. Наблюдается небольшое увеличение углового коэффициента электродной функции (S), уменьшение предела обнаружения (C_{min}), времени отклика сенсоров (τ) и дрейфа потенциала (ΔE).

Таблица 4. Электроаналитические характеристики ППС в растворах исследуемых БЛА ($n=3$, $P=0.95$)

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

Модификаторы поверхности ППС осуществляют функции медиатора электронного переноса, способствуют физико-химическому концентрированию аналита на поверхности электрода. Улучшение электрохимических характеристик связано с тем, что модификаторы обладают высокими проводящими свойствами, обеспечивают большую площадь эффективной поверхности электрода.

Для определения срока службы сенсоров регистрировали электродные функции в свежеприготовленных растворах антибиотиков на протяжении длительного времени и по изменению угла наклона электродной функции судили о чувствительности данных электродов к антибиотикам. Срок службы сенсоров составил 1.5-2 мес.

Влияние магнитных наночастиц Fe_3O_4 и хлорида цетилпиридиния на электроаналитические свойства БЛА-ППС в растворах цефуроксима

Наночастицы могут способствовать взаимодействию с антибиотиками благодаря своим физико-химическим свойствам и большой площади поверхности. Использование ПАВ в качестве сомодификаторов электродной поверхности приводит к стабилизации дисперсий наночастиц, концентрированию молекул аналитов на электродной поверхности либо за счёт электростатического взаимодействия, либо вследствие гидрофобного взаимодействия

углеводородных фрагментов в структуре ПАВ с гидрофобными молекулами аналитов.

Установлено, что введение в углеродные чернила бинарной смеси магнитных наночастиц Fe_3O_4 и ЦПХ приводит к улучшению электроаналитических свойств планарных сенсоров, чувствительных к цефуроксиму: снижению предела обнаружения (до $n \cdot 10^{-7}$ М), увеличению угловых коэффициентов (~ 58 мВ/рС) и интервалов линейности электродных функций ($1 \cdot 10^{-6}$ – $1 \cdot 10^{-2}$ М), сокращению времени отклика – 26 - 36 с (табл. 5). Также оценено влияние концентрации ЦПХ на электроаналитические характеристики сенсоров в растворах цефуроксима (табл. 5). Оптимальная концентрация ЦПХ составила 2.5 - 4 %. Концентрации других компонентов ППС: ЭАС – 2%, магнитных наночастиц – 2%, соотношение магнитных наночастиц и ЦПХ – 1:2.5. Для немодифицированных сенсоров для определения цефуроксима срок службы составил 1.5 мес., для модифицированных 2 мес.

Таблица 5. Электроаналитические характеристики ППС на основе $[\text{Ag}(\text{Cefur})_2]\text{TDA}$, модифицированных магнитными наночастицами Fe_3O_4 и ЦПХ (1.0; 2.5; 4.0; 5.5%) в растворах цефуроксима

Содержание ЦПХ, %	$y = a - bx$	$S \pm \Delta S$, мВ/рС	$C_{\min}$, М	τ , с
1.0	$y = 35 - 51x$	51 ± 4	$7.5 \cdot 10^{-7}$	36
2.5	$y = -23 - 52x$	53 ± 3	$6.8 \cdot 10^{-7}$	30
4.0	$y = -64 - 55x$	56 ± 3	$5.4 \cdot 10^{-7}$	26
5.5	$y = -63 - 51x$	52 ± 3	$8.3 \cdot 10^{-7}$	30

Таким образом, добавление в качестве модификаторов магнитных наночастиц и ЦПХ приводит к улучшению электроаналитических свойств ППС.

Массивы ППС и метод ПЛС в раздельном определении некоторых БЛА в многокомпонентных смесях

Для создания мультисенсорных систем использованы ППС на основе ассоциатов $[\text{Ag}(\text{Cefur})_2]\text{TDA}$, $[\text{Ag}(\text{Ctox})_2]\text{TDA}$, модифицированные наночастицами Fe_3O_4 и ЦПХ. Приготовлены модельные двух- и трехкомпонентные смеси БЛА в интервале концентраций $1 \cdot 10^{-2}$ - $1 \cdot 10^{-6}$ М и зарегистрированы их электродные функции (пример показан на рис. 7).

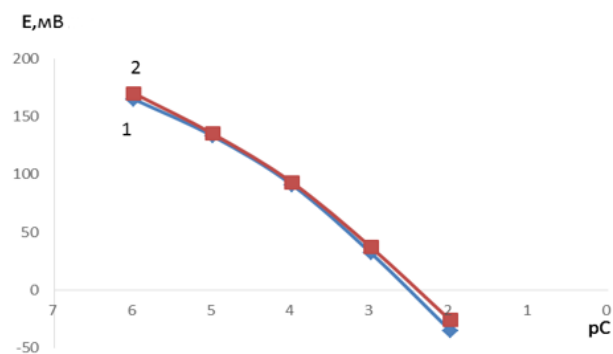


Рис. 7. Электродные функции ППС, модифицированных наночастицами Fe_3O_4 и ЦПХ на основе $[\text{Ag}(\text{Ctox})_2]\text{TDA}$ в растворах цефуроксима (1) и цефотаксима (2)

Из рисунка видно наложение электродных функций, однако метод ПЛС позволяет разделить вклад каждого антибиотика при использовании массива ППС. Далее использовали массив из 10 сенсоров на основе вышеуказанных ассоциатов.

Метод ПЛС включает следующие этапы: регистрация электродных функций для модельных смесей, построение многомерной модели по матрице концентраций и матрице потенциалов для обучающей выборки, оценка наличия выбросов, выбор числа латентных переменных (LV) и оценка параметров модели при выбранном значении числа LV для проверочной выборки. Отличие вариантов метода ПЛС заключается в том, что в методе ПЛС-1 регрессионная зависимость связывает матрицу потенциалов с концентрацией только одного компонента, в то время как в методе ПЛС-2 все концентрации рассматриваются совместно. Точность многомерной градуировки принято характеризовать величиной RMSEC (среднеквадратичной погрешностью

градуировки), а точность предсказания – величиной RMSEP (среднеквадратичной погрешностью прогноза).

Рассмотрим определение БЛА методом ПЛС для двухкомпонентной смеси Cefur-Ctox и трехкомпонентной смеси Cefur-Ctox-Cef. В качестве обучающего и проверочного наборов для построения модели использовали смеси с различными концентрациями компонентов. Оптимальное число LV определяли на основании минимального значения RMSEP, которое определяет оптимальную сложность модели. Пример зависимости RMSEP от числа LV представлен на рис. 8. Из него следует, что оптимальное число LV при определении Ctox в смеси Cefur-Ctox-Cef методом ПЛС-2 составляет 1.

В бинарной смеси Cefur-Ctox оптимальное число LV при определении цефуроксима методом ПЛС-1 составило 6, методом ПЛС-2 – 3; при определении цефотаксима – 1 для ПЛС-1, 3 для ПЛС-2. Для тройной смеси Cefur-Ctox-Cef оптимальное число LV при определении цефуроксима методом ПЛС-1 составило 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. При оптимальном числе LV строили зависимости предсказанного (найденного моделью) значения концентрации от измеренного (известного значения концентрации) (зависимости «предсказано-измерено», пример представлен на рис. 9) и определяли параметры моделей (табл. 6,7).

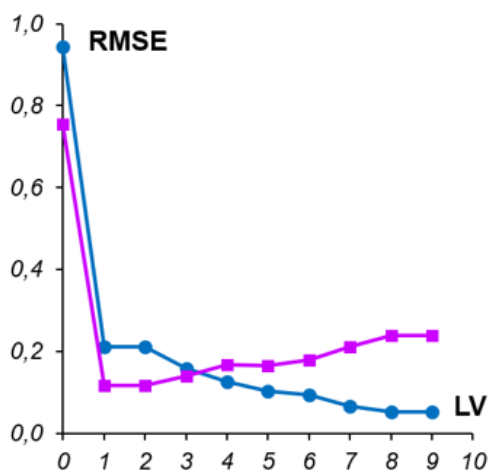


Рис. 8. Зависимости RMSEC (●) и RMSEP (■) от числа LV в методах ПЛС-2 при определении Ctox в смеси Cefur-Ctox-Cef

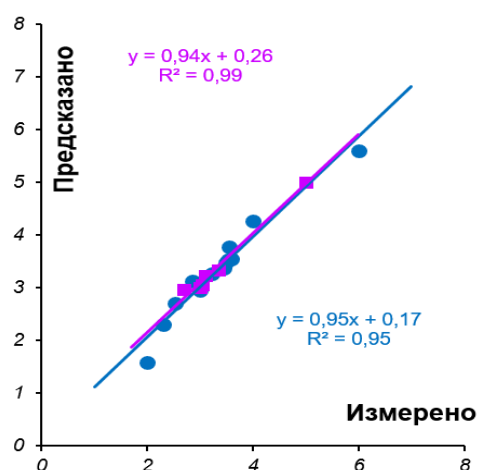


Рис. 9. Зависимости «предсказано-измерено» в методе ПЛС-2 при определении Ctox в смеси Cefur-Ctox-Cef для обучающего (●) и проверочного (■) наборов

Таблица 6. Угловые коэффициенты и квадраты коэффициентов аппроксимации R^2 зависимостей «предсказано-измерено» для двухкомпонентной смеси Cefur-Ctox в методах ПЛС-1 и ПЛС-2

Метод	БЛА	Обучающая выборка			Проверочная выборка		
		Угловой коэффициент	R^2	RMSEC	Угловой коэффициент	R^2	RMSEP
ПЛС-1	Cefur	0.97	0.97	0.12	1.30	0.90	0.12
	Ctox	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
	Ctox	0.93	0.93	0.26	1.10	0.89	0.26

Значения углового коэффициента и квадрата коэффициента аппроксимации R^2 , близкие к единице, свидетельствуют о высоком качестве модели. Относительные погрешности (D, %) определения антибиотиков в двухкомпонентных смесях в проверочном наборе методом ПЛС-1 не превысили 3.5 % для Cefur и Ctox, ПЛС-2 – 11 % для Cefur и 9 % для Ctox.

Таблица 7. Угловые коэффициенты и квадраты коэффициентов аппроксимации R^2 зависимостей «предсказано-измерено» для трехкомпонентной смеси Cefur-Ctox-Cef в методе ПЛС-2

БЛА	Обучающая выборка			Проверочная выборка		
	Угловой коэффициент	R^2	RMSEC	Угловой коэффициент	R^2	RMSEP
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

Относительные погрешности (D , %) определения антибиотиков в трехкомпонентных смесях методом ПЛС-1 не превысили 14 % для Cefur и 9 % для Ctox, методом ПЛС-2 не более 5 % для Cefur и 4 % для Ctox и Cef.

Таким образом, показана возможность раздельного определения цефалоспориновых антибиотиков в двух- и трехкомпонентных смесях с использованием массивов модифицированных β -лактамных потенциометрических сенсоров проекционными методами многомерной обработки данных ПЛС-1 и ПЛС-2. Установлено, что все исследованные модели дают высокие значения коэффициентов корреляции и тангенсы угла наклона зависимостей «предсказано-измерено», близкие к единице, что позволяет рекомендовать эти методы для практического использования.

Аналитическое применение ППС.

Определение амоксициллина и цефалексина в лекарственных препаратах методом прямой потенциометрии

Для определения содержания β -лактамных антибиотиков в лекарственных препаратах применены немодифицированные ППС на основе $[Ag(Aмоx)_2]ДМДСА$, так как в данном случае не требуется высокая чувствительность сенсоров и обеспечивается экономичность анализа. В качестве исследуемых объектов выбраны препараты с истекшим сроком годности – Амоксициллин и суспензия Амоксиклав 2008 года выпуска. Изучены электроаналитические и операционные характеристики ППС в растворах лекарственных препаратов (рис. 10).

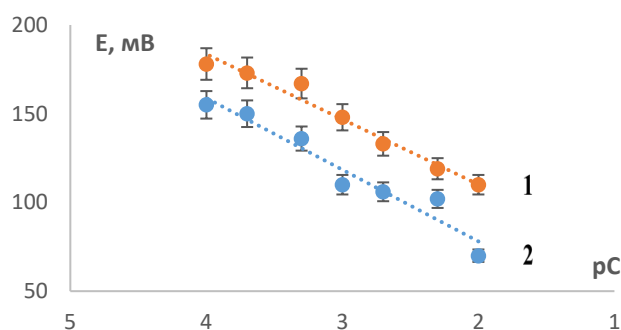


Рис. 10. Электродные функции планарных потенциометрических сенсоров на основе $[Ag(Aмоx)_2]ДМДСА$ в растворах просроченных препаратов: суспензии Амоксиклав (1) и Амоксициллина (2)

Наблюдалось снижение угловых коэффициентов электродных функций в растворах просроченных препаратов в связи с уменьшением содержания действующего вещества.

Проведено определение амоксициллина методом добавок. Вводили 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. Получены электродные функции ППС в серии анализируемых растворов амоксициллина до и после введения добавок. Учтены условия применения метода добавок: наклон электродной функции имеет величину, близкую к нернстовскому значению для однозарядных ионов, $pH = const$, предварительное удаление мешающих вспомогательных веществ путем фильтрования исходного раствора.

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 параметры, представленные в табл. 8.

Установлено, что при добавлении стандартного $1 \cdot 10^{-2}$ М раствора амоксициллина к анализируемому $\sim 1 \cdot 10^{-3}$ 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. 9).

Таблица 8. Параметры электродных функций ППС в растворах просроченных БЛА при варьировании концентрации и объема добавки

БЛА	Добавка		S, мВ/рС	$y = a - bx$	R^2
	C, М	V, мл			
Амоксициллин	$1 \cdot 10^{-3}$	5.0	45	$y = 170 - 45x$	0.999
		2.5	45.5	$y = 153 - 45.5x$	0.999
	$1 \cdot 10^{-2}$	1.0	44.5	$y = 39 - 44.5x$	0.998
		0.5	45	$y = 22 - 45x$	0.997
Амоксиклав	$1 \cdot 10^{-3}$	5.0	42.5	$y = 158 - 42.5x$	1.000
		2.5	48.5	$y = 113 - 48.5x$	1.000
	$1 \cdot 10^{-2}$	1.0	43	$y = 7.0 - 43x$	0.994
		0.5	44.5	$y = -12.5 - 44.5x$	0.982

Таблица 9. Результаты определения амоксициллина и цефалексина в лекарственных препаратах Амоксициллин, Амоксиклав и Цефалексин при оптимальной концентрации добавки $C_{ст} 1 \cdot 10^{-2}$ 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 ± 8
Амоксиклав	156	141	0.71	83 ± 3
Цефалексин	151	121	0.19	85 ± 6

Таким образом, показана возможность быстрого и экономичного анализа лекарственных препаратов ППС на основе $[Ag(Aмоx)_2]ДМДСА$.

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 препаратов амоксициллина и цефалексина. В качестве вспомогательных веществ в таблетках амоксициллина содержатся магния стеарат, тальк, крахмал картофельный; в капсулах цефалексина – магния стеарат, целлюлоза микрокристаллическая РН-102. Апробировано два способа при определении основного вещества в просроченных препаратах: 1) вспомогательные вещества не отделяли; 2) в исходных водных растворах ~ 0.01 М амоксициллина и цефалексина отделяли вспомогательные вещества путём фильтрования через обеззоленный фильтр «Синяя лента» или центрифугированием. Показано, что в растворах амоксициллина и цефалексина интервал линейности и наклон электродных функций практически не меняются для двух указанных способов. Величины ЭДС незначительно выше для растворов антибиотика без отделения вспомогательных веществ, что связано с влиянием матрицы на характер электродной функции. Таким образом, для упрощения анализа при потенциометрическом определении амоксициллина и цефалексина методом добавок в одноименных лекарственных препаратах могут быть использованы немодифицированные планарные сенсоры на основе $[Ag(Aмоx)_2]ДМДСА$ без предварительного отделения вспомогательных веществ.

Потенциометрическое определение цефуроксима в жидкости ротовой полости

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 течении 15 мин при 4000 об/мин для отделения от белковых соединений. Перед определением планарные немодифицированные и модифицированные PANI сенсоры на основе $[Ag(Cefur)_2]TDA$ кондиционировали в жидкости ротовой полости в течении 20 мин. В данную жидкость вводили известную концентрацию антибиотика и регистрировали электродные функции.

Сенсоры на основе $[Ag(Cefur)_2]TDA$ являются высокоселективными к ряду неорганических ионов: Cl^- , Br^- , HCO_3^- , $H_2PO_4^-$, CO_3^{2-} , HPO_4^{2-} . В состав жидкости ротовой полости входят катионы Mn^{2+} , Cu^{2+} , Fe^{2+} , Mg^{2+} , Ca^{2+} , Na^+ , K^+ , анионы F^- , Cl^- , HCO_3^- , SO_4^{2-} , а также белки, мочевины, аммиак, креатин, остатки пищи и др.

При исследовании сложных биологических объектов необходима большая чувствительность определения. Это достигнуто применением модифицированных планарных сенсоров для определения цефуроксима в смешанной слюне. По углу наклона электродных функций установлено, что сенсоры проявляют чувствительность к цефуроксиму, следовательно, их можно использовать для определения антибиотика в водных растворах на фоне жидкости ротовой полости.

Проведено определение цефуроксима в модельных водных растворах на фоне жидкости ротовой полости с использованием планарных немодифицированных и модифицированных PANI сенсоров на основе $[Ag(Cefur)_2]TDA$ (табл. 10). Показано, что относительная погрешность определения антибиотика на фоне ротовой жидкости не превышает 12.6 и 7.7 % для немодифицированных и модифицированных полианилином планарных сенсоров соответственно.

Таблица 10. Содержание цефуроксима в модельных растворах на фоне жидкости ротовой полости (n=3, P=0.95)

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

Данные значения согласуются с допустимой величиной относительной погрешности в методе прямой потенциометрии, которая составляет 20 % и связана с логарифмической зависимостью потенциала от концентрации.

Спектрофотометрическое определение БЛА в их модельных двух- и трехкомпонентных смесях и в молоке с применением метода ПЛС

Все исследуемые антибиотики поглощают свет в ближнем УФ-диапазоне длин волн с близкими значениями длин волн максимума поглощения (рис. 11), что обусловлено присутствием в молекулах БЛА хромофора, состоящего из двойной связи $C=C$, сопряжённой с амидной группой. Максимум поглощения данного хромофора расположен в диапазоне 250 – 280 нм.

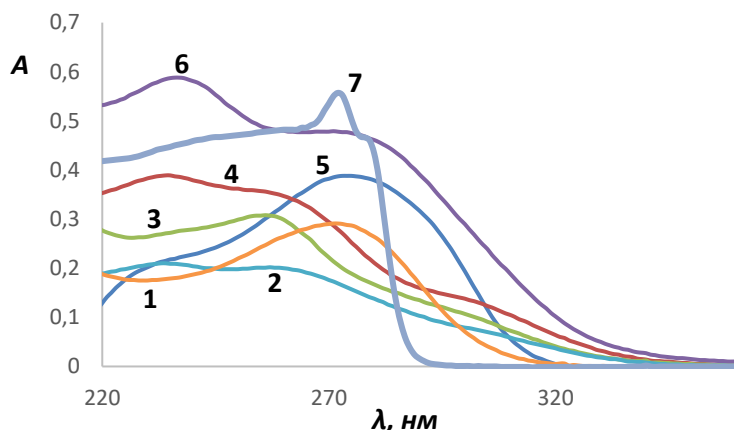


Рис. 11. Электронные спектры поглощения водных растворов индивидуальных антибиотиков: 1 – цефазолина, 2 – цефепима, 3 – цефтазида, 4 – цефотаксима, 5 – цефуроксима, 6 – цефтриаксона (1-6 при $C=10$ мг/л), 7 – амоксициллина (330 мг/л)

Молярные коэффициенты поглощения, характерные длины волн максимумов поглощения, концентрационный диапазон определения БЛА в их водных растворах и соответствующие R^2 представлены в табл. 11.

Таблица 11. Оптические характеристики, исследуемый диапазон концентраций, R^2 уравнений линейной регрессии и предел обнаружения (C_{min}) исследуемых БЛА

БЛА	λ_{max} , нм	ε , л·моль ⁻¹ ·см ⁻¹	C , мг/л	R^2	C_{min} , мг/л
Цефтазидим	255	$(1.9 \pm 0.3) \cdot 10^4$	10-35	0.99	0.03
Цефотаксим	235	$(1.7 \pm 0.2) \cdot 10^4$	10-35	0.99	0.03
Цефуроксим	274	$(1.7 \pm 0.2) \cdot 10^4$	7-30	0.99	0.04
Цефтриаксон	240; 271	$(3.1 \pm 1.2) \cdot 10^4$ (240 нм)	5-25	0.98	0.02
Цефазолин	272	$(9.1 \pm 0.2) \cdot 10^4$	5-30	0.99	0.03
Цефепим	256	$(7.8 \pm 0.4) \cdot 10^3$	10-45	0.99	0.04
Амоксициллин	272	$(6.0 \pm 0.2) \cdot 10^2$	150-750	0.99	0.70

Спектрофотометрическое определение антибиотиков в модельных смесях методом ПЛС

Зарегистрированы спектры поглощения двухкомпонентных смесей Cefp-Cef, Cefp-Cefp, Cefp-Cef, Cefur-Cef, Cefp-Ctox, Cefur-Ctox, Cefur-Amox, Cefp-Ceftaz, Ctox-Ceftaz, трехкомпонентных Cefur-Ctox-Cef, Cef-Cefp-Cefur, Ctox-Cefur-Cefp, Cefp-Cef-Ctox, Cefp-Cefp-Cef, Ctox-Cefp-Ceftaz при варьировании концентрации компонентов, которые далее анализировали с помощью хемометрических методов ПЛС-1 и ПЛС-2 для оценки возможности раздельного определения исследуемых антибиотиков в их смесях.

Электронные спектры поглощения на примере смеси Ctox-Cefp-Ceftaz представлены на рис. 12. Как видно из рисунка, в смеси антибиотиков происходит наложение спектров практически во всём рабочем диапазоне. Выбор числа LV и зависимость «предсказано-измерено» показаны на примере определения цефтриаксона в смеси Ctox-Cefp-Ceftaz (рис. 13, 14). Параметры моделей для определения БЛА в модельных смесях методами ПЛС-1 и ПЛС-2 представлены в табл. 12, 13.

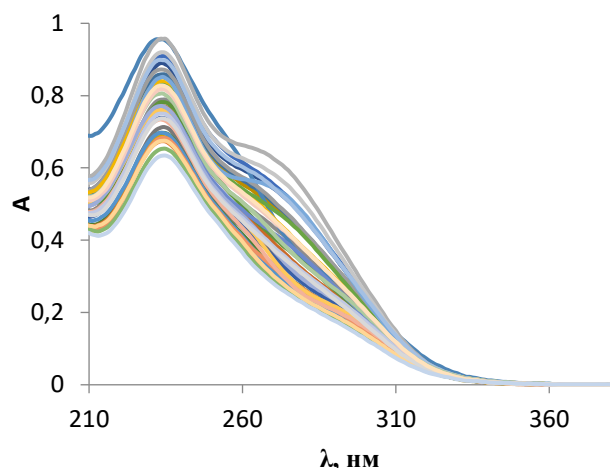


Рис. 12. Электронные спектры поглощения модельной трехкомпонентной смеси Ctox-Ceft-Ceftaz (концентрации компонентов от 1 до 30 мг/л)

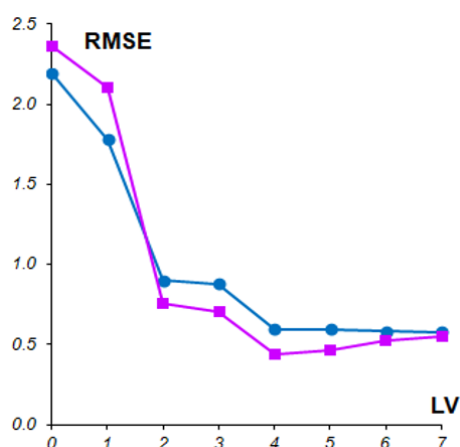


Рис. 13. Зависимости RMSEC (●) и RMSEP (■) от числа LV в методе ПЛС-2 при определении цефтриаксона в смеси Ctox-Ceft-Ceftaz

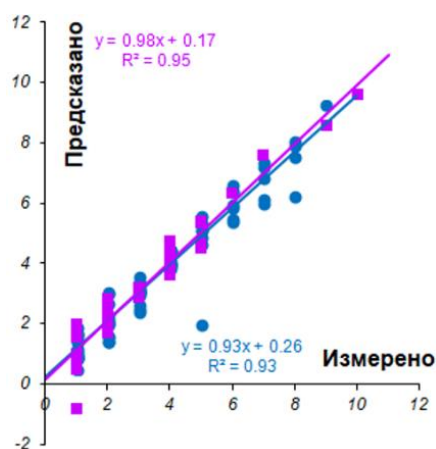


Рис. 14. Графики «предсказано-измерено» при определении цефтриаксона для обучающего (●) и проверочного (■) наборов трехкомпонентной смеси Ctox-Ceft-Ceftaz методом ПЛС-2

Таблица 12. Угловые коэффициенты и R^2 зависимостей «предсказано-измерено» для двухкомпонентных смесей в методах ПЛС-1 и ПЛС-2

Смесь	Метод	БЛА	Обучающая выборка			Проверочная выборка		
			Угловой коэффициент	R^2	RMSEC	Угловой коэффициент	R^2	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 13. Угловые коэффициенты и R^2 зависимостей «предсказано-измерено» для трехкомпонентных смесей в методе ПЛС-2

Смесь	БЛА	LV	Обучающая выборка			Проверочная выборка		
			Угловой коэффициент	R^2	RMSEC	Угловой коэффициент	R^2	RMSEP
Ctox-Cefur-Ceft	Ctox	7	1.00	1.00	0.05	1.02	1.00	0.29
	Cefur	5	1.00	1.00	0.20	0.91	1.00	0.27
	Ceft	7	1.00	1.00	0.04	1.02	1.00	0.17
Ceft-Cef-Ctox	Ceft	7	1.00	1.00	0.02	0.97	1.00	0.17
	Cef	4	1.00	1.00	0.06	1.01	1.00	0.17
	Ctox	7	1.00	1.00	0.01	1.00	1.00	0.09
Cef-Ceft-Cefur	Cef	5	1.00	1.00	0.07	1.01	1.00	0.15
	Ceft	7	1.00	1.00	0.05	0.98	1.00	0.17
	Cefur	7	1.00	1.00	0.04	1.01	1.00	0.09
Cefur-Ctox-Cef	Cefur	6	1.00	1.00	0.17	0.99	1.00	0.43
	Ctox	4	1.00	1.00	0.22	0.98	1.00	0.36
	Cef	6	1.00	1.00	0.12	1.01	1.00	0.36
Ctox-Ceft-Ceftaz	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

Значения углового коэффициента и квадрата коэффициента аппроксимации R^2 , близкие к единице, свидетельствуют о высоком качестве моделей. Таким образом, показана возможность раздельного спектрофотометрического определения БЛА в их двух- и трехкомпонентных смесях с использованием хемометрического подхода ПЛС.

Спектрофотометрическое определение антибиотиков в молоке

В качестве объекта исследования выбрано молоко питьевое, ультрапастеризованное с массовой долей жира 3.2%, «Белая Долина», объем 200 мл, ГОСТ-31450-2013. Состав: молоко цельное, молоко обезжиренное. Изготовитель: ООО «Молочный комбинат Энгельсский», Россия, Саратовская область, г. Энгельс.



Растворы индивидуальных антибиотиков и их смеси искусственно вводили в молоко. Проведен подбор условий пробоподготовки молока для дальнейшего спектрофотометрического определения исследуемых антибиотиков на основе известной хроматографической методики³. После выполнения этапов пробоподготовки получено четыре фазы системы (рис. 15).

Рис. 15. Фазы, образующиеся после пробоподготовки молока

³ 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

Исследуемые БЛА в выделенной из молока водной фазе имеют значения длин волн максимумов поглощения, близкие к таковым для растворов чистых препаратов: $\lambda_{\max}(\text{Ctox})$ 235 нм, $\lambda_{\max}(\text{Ceft})$ 240; 271 нм и $\lambda_{\max}(\text{Ceftaz})$ 255 нм, некоторая разница обусловлена матричным эффектом. Электронные спектры поглощения выделенной из молока (с введенными растворами БЛА) водной фазы представлены на рис. 16.

Методами спектрофотометрии и ИК-спектроскопии установлено, что основная доля антибиотиков переходит в водную фазу, которая далее может быть использована для раздельного определения БЛА в молоке.

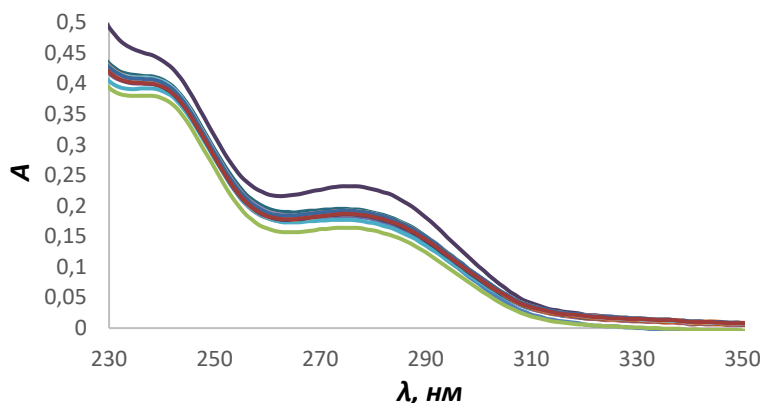


Рис. 16. Электронные спектры поглощения выделенной из молока водной фазы с добавкой смеси Ctox-Ceft-Ceftaz в различных соотношениях (максимальная суммарная концентрация 30 мг/л)

Параметры обучающего и проверочного наборов для определения антибиотиков в молоке с использованием метода ПЛС представлены в таблице 14.

Таблица 14. Угловые коэффициенты и R^2 зависимостей «предсказано-измерено» для определения БЛА в молоке методами ПЛС-1 и ПЛС-2

Смесь	Метод	БЛА	Обучающая выборка			Проверочная выборка		
			Угловой коэффициент	R^2	RMSEC	Угловой коэффициент	R^2	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

Таким образом, величины RMSEC, RMSEP, угловых коэффициентов и R^2 при построении ПЛС-моделей для спектрофотометрического определения БЛА в модельных двух- и трехкомпонентных смесях, в молоке, показали высокое качество моделей, которые могут быть реализованы для дальнейшего практического использования. Относительная погрешность определения не превысила 19 % (табл. 15).

Таблица 15. Величины относительных погрешностей определения БЛА в их двух- и трехкомпонентных модельных смесях и молоке с помощью хемометрического алгоритма ПЛС-2

Модельные смеси			Смеси антибиотиков в молоке		
Смесь	БЛА	D, %	Смесь	БЛА	D, %
Cefur-Ctox	Cefur	6.3	Ceft-Ceftaz	Ceft	17
	Ctox	6.1		Ceftaz	13
Cefur-Cef	Cefur	3.2	Ctox-Ceftaz	Ctox	7.8
	Cef	3.8		Ceftaz	11
Ceft-Cef	Ceft	3.1	Ctox-Ceft-Ceftaz	Ctox	16
	Cef	6.1			12
Ceft-Cefp	Ceft	5.3		Ceftaz	17
	Cefp	5.7			12
Ceft-Ceftaz	Ceft	5.1		Ceftaz	17
	Ceftaz	5.2			12
Ctox-Ceftaz	Ctox	1.7	Ceft-Ctox	Ceft	8.9
	Ceftaz	2.2		Ctox	8.3
Ctox-Cefur-Ceft	Ctox	15		Ceft	7.3
	Cefur	7.3	Ceft-Cefp-Cef	Cefp	8.2
	Ceft	9.1		Cef	7.8
Cefur-Ctox-Cef	Cefur	8.3		Ceftaz	13
	Ctox	15			
	Cef	10			
Ctox-Ceft-Ceftaz	Ctox	12		Ceftaz	13
	Ceft	11			
	Ceftaz	13			

ВЫВОДЫ

1. Показана возможность применения хемометрического метода проекций на латентные структуры (ПЛС) для раздельного потенциометрического и спектрофотометрического определения *бета*-лактамных 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 бромид 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/м²·с).
3. Установлено влияние состава электродноактивных соединений на основе $[Ag(БЛА)_2]ТАА$, модификаторов поверхности (полианилина, цетилпиридиния хлорида, наночастиц оксидов металлов ZnO, CuO, NiZnFeO, Fe₃O₄) планарных сенсоров и поливинилхлоридных мембран, чувствительных к *бета*-лактамным 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*-лактамовых 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-найденно». Относительная погрешность спектрофотометрического отдельного определения *бета*-лактамовых антибиотиков в их модельных смесях и молоке не превысила 19 %.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

Статьи в журналах из списка ВАК

1. Кулапина Е.Г., Тютликова М.С., **Мурсалов Р.К.** Транспортные свойства мембран на основе ассоциатов тетрадециламмония с комплексными соединениями серебро(І)-цефотаксим // Изв. Саратов. ун-та. Нов. сер. Сер. Химия. Биология. Экология. 2019. Т. 19, вып. 2. С. 138-145.
2. 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.
3. Кулапина Е.Г., **Мурсалов Р.К.**, Кулапина О.И., Анкина В.Д. Электроаналитические свойства немодифицированных и модифицированных твердоконтактных потенциометрических β -лактамовых сенсоров в водных и биологических средах // Заводск. лаб. Диагностика материалов. 2022. Т.88, №6. С.15-24. Kulapina E.G., **Mursalov R.K.**, Kulapina O.I., Ankina V.D. Electroanalytical properties of unmodified and modified solid-contact potentiometric β -lactam sensors in aqueous and biological media // Inorganic materials. 2023. Vol.59, N 14. P. 1418-1426.
4. **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.
5. 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. Kulapina E. G., **Mursalov R. K.**, Kulapina O. I., Ankina V. D., Cherdakova E. N. Modified planar sensors for determination of cefepime // Inorganic materials. 2024. Vol.60, N 14. P. 1-7.
6. Кетруш Е. Ф., **Мурсалов Р. К.**, Силаев Д. В., Русанова Т. Ю. Спектрофотометрическое определение некоторых β -лактамовых 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.
7. 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.
8. 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.

Монография

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 / Саратов: изд-во «Саратовский источник», 2020. 111 с.

Некоторые тезисы докладов

1. **Мурсалов Р.К.**, Воеводина А.И., Кулапина Е.Г. Экспрессное определение амоксициллина в фармацевтических препаратах с применением планарных потенциометрических сенсоров // Материалы XXI Международ. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых «ХХТ-2020» / Томский политехнич. ун-т. – Томск : Изд-во Томского политехнич. ун-та, 2020. С.271-272.
2. **Мурсалов Р.К.**, Кулапина Е.Г. Электродные и транспортные свойства мембран на основе ассоциатов тетрадециламмония с комплексными соединениями серебро(I)- β -лактам // Материалы X Юбилейной Всерос. конф. по электрохимическим методам анализа «ЭМА-2020»: – Казань: Изд-во Казанского ун-та, 2020. С. 113-114.
3. **Мурсалов Р.К.**, Кулапина Е.Г. Планарные сенсоры для определения амоксициллина в фармацевтических препаратах // XXVII Каргинские чтения: тезисы докладов. Всеросс. научно-технич. конф. молодых учёных «Физика, химия и новые технологии». – Тверь: Тверской гос. ун-т, 2021. С.120.
4. **Мурсалов Р.К.** Потенциометрические «screen-printed» сенсоры, чувствительные к цефуроксиму и цефиксиму // Материалы Междунар. науч. конф. студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2023», секция «Химия» (Москва, 10-21 апреля 2023 г.) – М.: Изд-во «Перо», 2023. С. 58.
5. Кетруш Е.Ф., **Мурсалов Р.К.**, Силаев Д.В., Русанова Т.Ю. Спектрофотометрическое определение некоторых β -лактамных антибиотиков в их бинарных смесях с использованием метода проекций на латентные структуры // Материалы IV Всеросс. конф. по аналит. спектроскопии с междунар. участием (Краснодар, 24-30 сентября 2023 г.). Краснодар: Изд-во Кубанского гос. ун-та, 2023. С. 53.
6. **Mursalov R.K.**, Kulapina E.G. Modified screen-printed sensors for the detection of certain cephalosporin antibiotics // XIII International Conference on Chemistry for Young Scientists “MENDELEEV 2024”. St Petersburg, September 2–6, 2024. Book of abstracts. — St Petersburg.: VVM Publishing LLC, 2024. P. 340.
7. Русанова Т.Ю., **Мурсалов Р.К.**, Юрова Е.В. Хемометрические методы в спектрофотометрическом анализе // Материалы XXII Менделеевского съезда по общей и прикладной химии, 7-12 октября 2024, Федеральная территория «Сириус», Россия. Сборник тезисов докладов в 7 томах. Т. 2. — М.: ООО «Буки Веди», 2024. С. 351.

БЛАГОДАРНОСТИ

Автор выражает искреннюю благодарность научному руководителю – доктору химических наук, доценту, зав. кафедрой аналитической химии и химической экологии Института химии СГУ Русановой Татьяне Юрьевне и доктору химических наук, профессору кафедры аналитической химии и химической экологии Института химии СГУ Кулапиной Елене Григорьевне за помощь в постановке задач, колоссальное содействие в работе, ценные рекомендации при обсуждении результатов, сотрудникам кафедры аналитической химии и химической экологии за мотивацию и поддержку.