

Анализ вещества

Substances analysis

DOI: <https://doi.org/10.26896/1028-6861-2019-85-9-5-14>**МОДИФИЦИРОВАННЫЕ ТВЕРДОКОНТАКТНЫЕ СЕНСОРЫ
ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЦЕФУРОКСИМА И ЦЕФАЛЕКСИНА
В ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВАХ И РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ****© Елена Григорьевна Кулапина^{1*}, Анастасия Евгеньевна Дубасова¹,
Ольга Ивановна Кулапина²**¹ Саратовский национальный исследовательский государственный университет им. Н. Г. Чернышевского, Россия, 410012, г. Саратов, ул. Астраханская, 83; *e-mail: kulapinaeg@mail.ru² Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского, Россия, 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112; e-mail: olgakulapina@mail.ru

*Статья поступила 14 мая 2019 г. Поступила после доработки 11 июня 2019 г.
Принята к публикации 24 июля 2019 г.*

Цефуроксим и цефалексин — цефалоспориновые антибиотики широкого спектра действия. Для их определения в различных объектах используют спектроскопические, хроматографические, электрохимические, иммуноферментные и другие методы, которые требуют применения дорогостоящей аппаратуры и органических растворителей. Потенциометрические сенсоры позволяют экспрессно детектировать цефалоспориновые антибиотики в малых объемах проб, без предварительной пробоподготовки. Предложены модифицированные твердоконтактные потенциометрические сенсоры для определения цефуроксима и цефалексина в водных, биологических средах и фармацевтических препаратах. В качестве активных компонентов мембран использовали соединение тетрадециламмония (ТДА) с комплексом серебро (I) — цефуроксим ($\text{Ag}(\text{Cefur})_2$); модификаторы — полианилин и наночастицы оксида меди. Определены основные электроаналитические и операционные характеристики исследуемых сенсоров в водных растворах антибиотиков и на фоне жидкости ротовой полости (ЖРП). Исследуемые сенсоры на основе $\text{Ag}(\text{Cefur})_2$ ТДА характеризуются небольшим временем отклика: для модифицированных полианилином и наночастицами оксида меди — в пределах 5 – 10 с, для немодифицированных — 10 – 20 с. Линейный диапазон электродных функций сенсоров в растворах антибиотиков составляет $1 \cdot 10^{-4}$ – $1 \cdot 10^{-1}$ моль/л, предел обнаружения — $7,4 \cdot 10^{-5}$ моль/л для немодифицированных и $6,3 \cdot 10^{-5}$ моль/л для модифицированных сенсоров. Дрейф потенциала составляет 6 – 12 и 4 – 6 мВ/сут, срок службы — 1,5 и 2 мес. для немодифицированных и модифицированных сенсоров соответственно. Модификаторы стабилизируют электродный потенциал и выполняют функцию медиатора электронного переноса, что приводит к улучшению электроаналитических характеристик сенсоров. Выявлено влияние окислительно-восстановительных агентов на свойства сенсоров: $1 \cdot 10^{-3}$ – $1 \cdot 10^{-4}$ М растворы $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ и FeCl_3 уменьшают интервалы линейности электродных функций, KI и соль Мора не влияют на характеристики сенсоров в растворах цефуроксима и цефалексина. Коэффициенты потенциометрической селективности модифицированных наночастицами CuO цефуроксим-селективных сенсоров по отношению к цефазолину, цефотаксиму и цефалексину близки к единице; K_{ij}^{pot} по отношению к неорганическим анионам, входящим в состав ротовой жидкости (Cl^- , Br^- , I^- , HCO_3^- , H_2PO_4^- , HPO_4^{2-}), составляют $n \cdot 10^{-2}$ – $n \cdot 10^{-3}$. Это свидетельствует о возможности применения сенсоров для определения индивидуальных цефалоспориновых антибиотиков или их суммарного содержания в присутствии 100 – 1000-кратных избытков неорганических ионов в лекарственных и биологических средах, малых объемах проб, что важно при исследовании фармакокинетики антибиотиков, определения максимальной терапевтической дозы, коррекции процесса лечения.

Ключевые слова: потенциометрические сенсоры; полианилин; наночастицы оксида меди; цефуроксим; цефуроксим аксетил; цефалексин.

**MODIFIED SOLID-CONTACT SENSORS FOR DETERMINATION OF CEFUROXIME
AND CEFALEXIN IN MEDICINES AND ORAL FLUID****© Elena G. Kulapina^{1*}, Anastasia E. Dubasova¹, Olga I. Kulapina²**

¹ Saratov State University, Department of Chemistry, 83 Astrakhanskaya st., Saratov, 410012, Russia; *e-mail: kulapinaeg@mail.ru

² Saratov State Medical University, 112 Bol'shaya Kazach'ya st., Saratov, 410012, Russia; e-mail: olgakulapina@mail.ru

Received May 14, 2019. Revised June 11, 2019. Accepted July 24, 2019.

Cefuroxime, cefuroxime axetil and cefalexin are broad-spectrum pluripotent cephalosporin antibiotics. Their determination in various objects suggests using expensive spectroscopic, chromatographic, electrochemical equipment and organic solvents. Potentiometric sensors can provide rapid detection of cephalosporin antibiotics in a small sample volume without a preliminary sample preparation. The study is aimed at the developing of modified solid-contact potentiometric sensors for determination of cefuroxime and cefalexin in aqueous, biological media, and pharmaceuticals. The electroanalytical characteristics of unmodified and modified polyaniline and copper oxide nanoparticle sensors are evaluated. Tetradecylammonium(TDA) with a silver (I) – cefuroxime complex are used as the active membrane components, whereas polyaniline and copper oxide nanoparticles are used as modifiers. The main electroanalytical and operational characteristics of the studied sensors in aqueous solutions of antibiotics and against the background of oral fluid (LRP) are determined. The results of comparative evaluation of the electroanalytical properties of unmodified and modified solid-contact sensors in aqueous media of some β -lactam antibiotics and against the background of oral fluid are presented. The sensors based on Ag (Cefur)₂TDA are characterized by a short response time: for modified polyaniline (PAN) and copper oxide nanoparticles within 5 – 10 sec, for unmodified — 10 – 20 sec. The linear range of the electrode functions for unmodified and modified sensors is 1×10^{-4} – 1×10^{-1} M, the detection limit is 7.4×10^{-5} M for unmodified and 6.3×10^{-5} M for modified sensors, respectively. The potential drift is 6 – 12 and 4 – 6 mV/day, service life is 1.5 and 2 months for unmodified and modified sensors, respectively. The modifiers stabilize the electrode potential, perform the function of the electron transfer mediator thus enhancing the electroanalytical characteristics of the sensors. The effect of the redox agents on the sensor properties is revealed: 1×10^{-3} – 1×10^{-4} M $K_2Cr_2O_7$ and $FeCl_3$ solutions reduce the linearity intervals of the electrode functions, KI and Mohr's salt do not affect the characteristics of the sensors in cefuroxime and cephalexin solutions. The coefficients of potentiometric selectivity of cefuroxime-selective sensors (modified with CuO nanoparticles) with respect to cefazolin, cefotaxime, and cefalexin are close to unity; Kijpot with respect to inorganic anions being part of the oral fluid (Cl^- , Br^- , I^- , HCO_3^- , $H_2PO_4^-$, HPO_4^{2-}) are $n \times 10^{-2}$ – $n \times 10^{-3}$. This indicates the possibility of using sensors for detecting individual cephalosporin antibiotics or their total content in the presence of 100 – 1000 fold excesses of inorganic ions in medicinal and biological environments, small sample volumes, which is important when studying the pharmacokinetics of antibiotics and in determination of the maximum therapeutic dose when adjusting the treatment process.

Keywords: potentiometric sensors; polyaniline; copper oxide nanoparticles; cefuroxime, cefuroxime axetil; cefalexin.

Введение

В связи с возрастающим количеством новых лекарственных веществ актуальна проблема их идентификации и определения как в отдельных пробах, так и в живых организмах [1].

Одними из наиболее эффективных химиотерапевтических препаратов современной медицины являются антибиотики. Их определение является достаточно трудоемкой задачей, степень сложности которой возрастает с увеличением числа активных соединений и продуктов их распада в биологических жидкостях и тканях организма [2].

Объектами настоящего исследования являются цефалоспориновые антибиотики широкого спектра действия различных поколений: цефалексин (первое поколение), цефуроксим и цефуроксим аксетил (второе поколение). Цефуроксим наиболее активен в отношении грамотрицательных бактерий; цефуроксим аксетил (эфир цефуроксима) в настоящее время рассматривается как основной препарат для лечения любых внебольничных респираторных инфекций, причем при внебольничной пневмонии и хроническом бронхите он является препаратом выбора. Высокая

эффективность цефуроксима аксетила отмечена при лечении острого среднего отита, а также стрептококкового тонзиллита у детей, его назначают при стафилококковых инфекциях мочевыводящих путей (главным образом пиелонефрите) [2].

На сегодняшний день высокоточный анализ фармацевтических препаратов на содержание антибиотиков предусматривает применение дорогостоящих методов, таких как ВЭЖХ, ИК-спектроскопия с преобразованием Фурье, спектрофотометрия, капиллярный электрофорез [3 – 9], и отличается длительностью, сложностью процессов пробоподготовки и самого анализа, а также требует использования хорошо оборудованных аналитических лабораторий и наличия высококвалифицированного персонала. Это делает такой анализ недоступным для большинства предприятий, медицинских учреждений и органов контроля.

В связи с этим актуальной является разработка экспрессных безреагентных методов анализа лекарственных препаратов на содержание антибиотиков в водных и биологических средах, в частности, электрохимических сенсорных мето-

дов анализа. Среди известных на сегодняшний день типов химических сенсоров экспрессностью, относительной простотой, невысокой стоимостью обладают амперометрические и потенциометрические сенсоры.

В последнее время разрабатываются химически модифицированные сенсоры с улучшенными характеристиками. Модифицирование проводят путем нанесения на поверхность электродного материала химических соединений: токопроводящих полимеров, полимерных пленок, различных оксидов, наноматериалов [10].

Для определения лекарственных веществ в фармацевтических препаратах и биосредах применяют модифицированные вольтамперометрические (ВА) [11], амперометрические биосенсоры [12 – 16], ПД-сенсоры [17], потенциометрические сенсоры [18, 19]. Описаны модифицированные угольно-пастовые вольтамперометрические сенсоры для определения цефотаксима в моче, сыворотке крови [20, 21], стеклогуглеродные ВА-сенсоры для определения сульфаметоксазола и триметоприма в фармпрепаратах [22], левофлоксацина в моче, сыворотке крови [23], тетрациклина в образцах пищи [24], фармпрепаратах [25], молоке [26], амоксициллина и ломефлоксацина в фармпрепаратах и моче человека [27], β -лактамных антибиотиков в сточных водах [28], молоке, сыворотке крови и моче человека [29], потенциометрические сенсоры на основе печатных графитовых электродов для определения гентамицина в поверхностных водах [30], флуклоксациллина в плазме крови и моче человека [31].

Жидкокостные сенсоры, чувствительные к некоторым цефалоспориновым антибиотикам, предложены авторами работ [2, 18]: такие сенсоры, содержащие внутренний раствор, можно использовать только в вертикальном положении. Замена внутренних растворов сенсоров на твердый контакт обеспечивает ряд преимуществ твердоконтактных сенсоров: удобство эксплуатации, возможность использования при любой ориентации в пространстве для непрерывного контроля содержания антибиотиков в биосредах и контроля качества лекарственных средств.

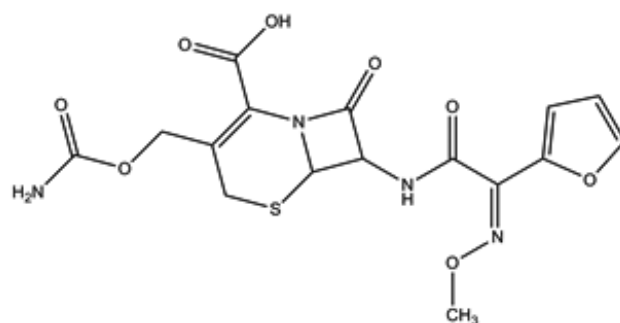
Для стабилизации потенциала твердоконтактных сенсоров используют различные модификаторы, в том числе, токопроводящие полимеры. Такие полимеры вводят в состав слоя, промежуточного между мембраной и токоотводом. Электронная проводимость этих полимеров обусловлена подвижностью делокализованных π -электронов в сопряженной структуре полимера.

Цель исследования — разработка модифицированных твердоконтактных потенциометрических сенсоров на основе ассоциатов тетрадециламмония с комплексным соединением серебро (I) – цефуроксим, чувствительных к це-

фуруксиму, цефуруксиму аксетила, цефалексину, для экспрессного определения антибиотиков в модельных системах, лекарственных препаратах и ротовой жидкости.

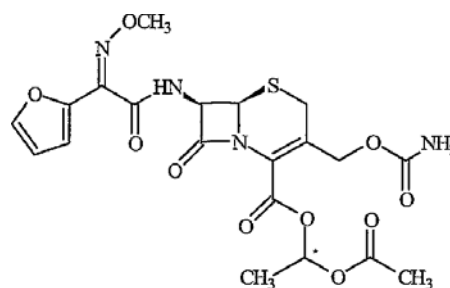
Экспериментальная часть

Аппаратура и реактивы. В работе использовали $1 \cdot 10^{-1}$ М растворы цефуруксима (Cefur 1, действующее вещество — цефуруксим) (ОАО «Красфарма», г. Красноярск) —

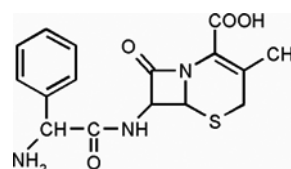


цефурабола (ООО «АБОЛмед», г. Новосибирск), цефуруса (ОАО «Синтез», г. Курган), приготовленные растворением точных навесок препаратов фармакопейной чистоты в дистиллированной воде. $1 \cdot 10^{-2}$ – $1 \cdot 10^{-5}$ М растворы готовили последовательным разбавлением Cefur 1.

Растворы цефуруксима аксетила (Cefur 2, Gloxo Operations UK, Ltd., Великобритания) —



и цефалексина (Ceflx, Hemomnt d.o.o., Черногория) —



готовили растворением их точных навесок с учетом содержания основного вещества в колбах на 25 мл, затем фильтровали через фильтр с белой лентой для отделения вспомогательных веществ.

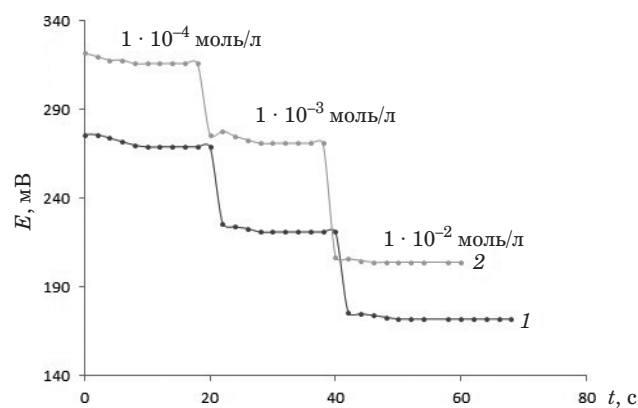
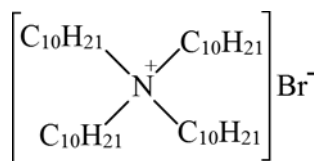


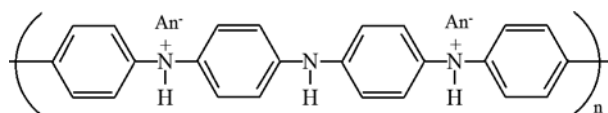
Рис. 1. Зависимость ЭДС от времени при скачкообразном изменении концентрации растворов цефуроксима для модифицированных ПАНи (1) и наночастицами оксида меди (2) сенсоров

Fig. 1. The time dependence of emf during an abrupt change in the concentration of cefuroxime solutions for the sensors modified with polyaniline (1) and CuO nanoparticles (2)

В качестве противоиона при синтезе электродноактивных компонентов (ЭАК) использовали бромид тетрадециламмония (ТДА⁺) —



Модификаторами служили коммерческие препараты полианилин (ПАНи) и наночастицы оксида меди ($d = 50$ нм):



В работе использовали твердоконтактные модифицированные сенсоры собственного изготовления на основе ассоциатов тетрадециламмония с комплексным соединением серебро (I) — цефуроксим ($\text{Ag}(\text{Cefur})_2\text{TDA}$); электронный проводник — графит.

Синтез электродно-активных компонентов и изготовление мембран описаны в работе [32]. Для изготовления полимерных пластифицированных мембран использовали поливинилхлорид (ПВХ) марки С-70, дибутилфталат (ДБФ) и циклогексанон (ЦГ); соотношение ПВХ:ДБФ составляло 1:3; $C_{\text{ЭАК}} = 1 - 2$ %. Модификаторы вносили непосредственно в мембрану с электродно-активным соединением: соотношение ЭАК:модификатор составляло 2:1.

В данной работе для стабилизации электродного потенциала твердоконтактных потенциометрических сенсоров, чувствительных к β -лак-

тамным антибиотикам, в роли ионоэлектронного трансдьюсера использовали электронопроводящий полимер полианилин и наночастицы оксида меди.

Подготовка сенсоров к работе. Перед проведением измерений сенсоры кондиционировали в $1 \cdot 10^{-3}$ М растворе цефуроксима (цефалексина) в течение 24 ч для получения быстрого, воспроизводимого и стабильного отклика.

Измерения ЭДС проводили с использованием элемента с переносом: Ag/AgCl , $\text{KCl}_{\text{насыщ.}}$ /исследуемый раствор/мембрана/графит.

Контакт между полужелатинами осуществляли через солевой мостик, заполненный насыщенным раствором хлорида калия.

ЭДС цепи измеряли с помощью иономера «Эксперт-001-3(0.1)» при температуре 20 ± 3 °С (погрешность измерения — ± 1 мВ); 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 с помощью магнитной мешалки.

Время установления стационарного потенциала — время отклика сенсоров ($\tau = 0,95$) — определяли при скачкообразном изменении концентраций антибиотиков на порядок величины согласно рекомендациям ИЮПАК [33, 34]. Измерения проводили в растворах с концентрацией $1 \cdot 10^{-4} - 1 \cdot 10^{-1}$ моль/л.

Для создания определенного значения pH к стандартным растворам цефуроксима (цефалексина) добавляли 0,1 М HCl или 0,1 М NaOH. Значение pH контролировали с помощью pH-метра типа рХ-150. Ионную силу $\mu = 0,1$ создавали добавлением 0,1 М NaCl. Для удаления белковых компонентов из смешанной слюны доноров использовали центрифугу ЦЛМИ-Р-10-01 «Электрон».

Содержание антибиотиков в модельных водных растворах, ротовой жидкости, лекарственных средствах определяли прямой потенциометрией (способом градуировочного графика или способом добавок); правильность результатов контролировали методом «введено — найдено».

Обсуждение результатов

Существенной особенностью строения цефалоспориновых антибиотиков является большая доля гетероатомов (наличие $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{S}-$, и др.) — это потенциально комплексообразующие реагенты. Из литературы известно, что только ион серебра (I) образует отрицательно заряженные комплексные соединения с β -лактамами [35]. Состав и константы образования этих соеди-

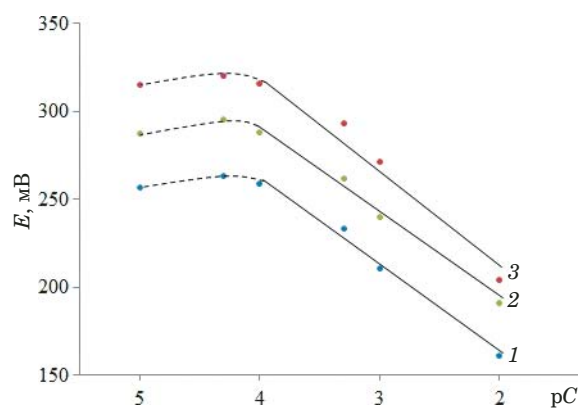


Рис. 2. Электродные функции сенсоров в водных растворах цефуроксима: немодифицированных (1), модифицированных ПАНИ (2) и наночастицами CuO (3) ($C_{ЭАК} = 2\%$)

Fig. 2. Electrode functions of the sensors in cefuroxime aqueous solutions: unmodified (1), modified by polyaniline (2) and CuO nanoparticles ($C_{EAC} = 2\%$) (3)

нений определены методами спектрофотометрии и потенциометрии [32].

Время отклика сенсоров определяли при скачкообразном изменении концентрации растворов цефуроксима на порядок величины от меньшей концентрации к большей (рис. 1). Исследуемые сенсоры на основе $Ag(Cefur)_2TDA$ характеризуются небольшим временем отклика: для модифицированных полианилином и наночастицами оксида меди — в пределах 5–10 с, для немодифицированных — 10–20 с.

Уменьшение времени отклика при переходе от разбавленных растворов к более концентрированным связано, вероятно, с образованием вблизи электродной поверхности со стороны водной фазы тонкого слоя, в котором происходит резкое уменьшение концентрации реагирующих веществ и толщина которого с увеличением концентрации электролита уменьшается.

Исследованы электроаналитические свойства твердоконтактных сенсоров на основе

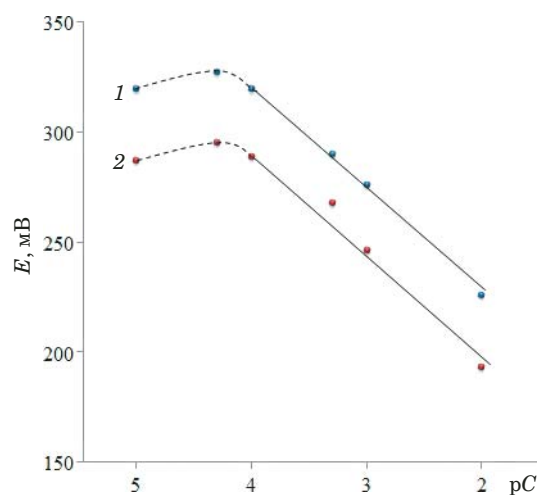


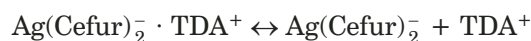
Рис. 3. Электродные функции сенсоров на основе $Ag(Cefur)_2 \cdot TDA$ в растворах цефуроксим аксетила (1) и цефалексина (2) (модификатор — CuO, $C_{ЭАК} = 2\%$)

Fig. 3. Electrode functions of the sensors based on $Ag(Cefur)_2TDA$ in solutions of cefuroxime axetil (1) and cefalexin (2) (modifier — CuO, $C_{EAC} = 2\%$)

$Ag(Cefur)_2TDA$, модифицированных полианилином и наночастицами CuO, в растворах β -лактамных антибиотиков.

На рис. 2, 3 представлены электродные функции немодифицированных и модифицированных сенсоров в растворах цефуроксима, цефуроксима аксетила и цефалексина, а в табл. 1 — их электроаналитические характеристики. Сенсоры проявляют чувствительность к исследуемым антибиотикам и могут быть использованы для их определения в водных растворах.

Потенциалопределяющие реакции, протекающие в фазе мембран и на границе раздела электрод-раствор:



(диссоциация ионообменника и комплекса в фазе мембраны),

Таблица 1. Электроаналитические характеристики немодифицированных и модифицированных твердоконтактных сенсоров на основе $Ag(Cefur)_2TDA$ в растворах антибиотиков ($n = 3$; $P = 0,95$)

Table 1. Electroanalytical characteristics of unmodified and modified solid-state sensors based on $Ag(Cefur)_2TDA$ in antibiotic solutions ($n = 3$; $P = 0.95$)

ЭАК	Линейный диапазон электродной функции, моль/л	$S \pm \Delta S$, мВ/рС	C_{min} , моль/л	τ , с ($10^{-4} - 10^{-3}$ моль/л)	ΔE , мВ/сут
$Ag(Cefur)_2TDA^*$	$1 \cdot 10^{-4} - 1 \cdot 10^{-1}$	50 ± 3	$7,4 \cdot 10^{-5}$	10 – 20	6 – 12
$Ag(Cefur)_2TDA - ПАНИ$	$1 \cdot 10^{-4} - 1 \cdot 10^{-1}$	52 ± 4	$6,6 \cdot 10^{-5}$	5 – 10	4 – 6
$Ag(Cefur)_2TDA - CuO$	$1 \cdot 10^{-4} - 1 \cdot 10^{-1}$	54 ± 3	$6,4 \cdot 10^{-5}$	4 – 8	4 – 6
$Ag(Cefur)_2TDA - CuO^{**}$	$1 \cdot 10^{-4} - 1 \cdot 10^{-1}$	50 ± 5	$6,8 \cdot 10^{-5}$	4 – 8	4 – 6
$Ag(Cefur)_2TDA - CuO^{***}$	$1 \cdot 10^{-4} - 1 \cdot 10^{-1}$	48 ± 4	$6,3 \cdot 10^{-5}$	4 – 8	4 – 6

В растворах: * — цефуроксима, ** — цефуроксима аксетила, *** — цефалексина.

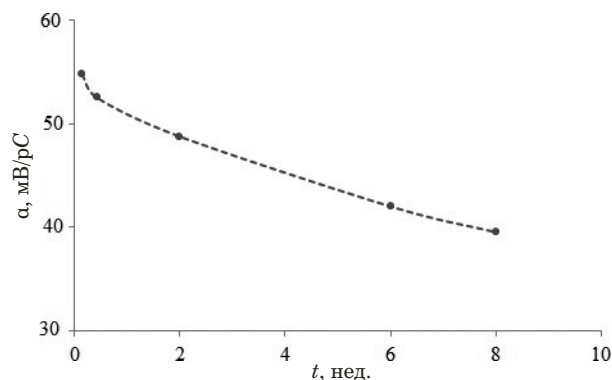


Рис. 4. Зависимость угловых коэффициентов электродных функций модифицированных сенсоров в растворах цефуроксима во времени (ЭАК — $\text{Ag}(\text{Cefur})_2\text{TDA}$)

Fig. 4. Time dependence of the angular coefficients of the electrode functions of the modified sensors in cefuroxime solutions (EAC — $\text{Ag}(\text{Cefur})_2\text{TDA}$)



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

Сравнение электроаналитических свойств сенсоров показывает, что модифицирование поверхности мембран приближает крутизну электродных функций к нернстовским значениям для однозарядных ионов исследуемых антибиотиков; сокращается время отклика, уменьшается предел обнаружения антибиотиков, а интервалы линейности электродных функций одинаковы для исследуемых немодифицированных и модифицированных сенсоров.

Процесс перехода от ионной проводимости мембраны к электронной в проводнике достаточно сложен. Модификаторы осуществляют функции медиатора электронного переноса, электрокатализатора, способствуют химической конверсии аналита, его физико-химическому концентрированию на поверхности электрода [34].

Для определения срока службы сенсоров регистрировали электродные функции в свежеприготовленных растворах антибиотиков на протяжении длительного времени, и по изменению угла наклона судили о чувствительности данных электродов к антибиотикам (рис. 4). Срок службы сенсоров составил: 1,5 мес. для немодифицированных и 2 мес. для модифицированных.

Влияние кислотности среды. Поскольку исследуемые сенсоры проявляют чувствительность к анионным формам антибиотиков, было выявлено влияние кислотности среды на их состояние в водных и биологических средах. Цефуроксим — кислотный антибиотик, полностью диссоциирует при $\text{pH} = 5$, кислотность растворов цефуроксима при различных концентрациях остается постоянной ($\text{pH} = 6,0$). Цефалексин — амфотерный антибио-

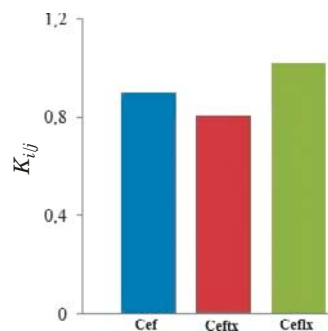


Рис. 5. Коэффициенты потенциометрической селективности модифицированных наночастицами CuO сенсоров (ЭАК — $\text{Ag}(\text{Cefur})_2\text{TDA}$)

Fig. 5. Potentiometric selectivity coefficients of the sensors modified with CuO nanoparticle (EAC — $\text{Ag}(\text{Cefur})_2\text{TDA}$)

тик, содержащий карбоксильную и аминогруппы. Диаграмма распределения различных форм цефалексина в зависимости от pH среды представлена в работе [18]. Показано, что в диапазоне $\text{pH} 2,5 - 7,5$ цефалексин существует в цвиттер-форме, при $\text{pH} > 8$ содержание анионной формы в растворе более 95 %. В водных растворах ($\text{pH} 6,0$), ротовой жидкости ($\text{pH} 6,8 - 7,4$) антибиотики присутствуют в виде анионов.

Влияние окислителей и восстановителей. Чувствительность сенсоров к наличию в растворах окислительно-восстановительных агентов изучали в присутствии $1 \cdot 10^{-3} - 1 \cdot 10^{-4}$ М растворов окислителей (бихромат-анионов, катионов железа (III)) и восстановителей (йодид-аниона, катионов железа (II)). Присутствие водных растворов $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ и FeCl_3 сужает интервалы линейности электродных функций твердоконтактных сенсоров, KI и соль Мора не влияют на угловые коэффициенты и интервалы линейности электродных функций сенсоров в растворах цефуроксима и цефалексина.

Коэффициенты потенциометрической селективности. Важнейшей характеристикой ионселективных электродов является коэффициент потенциометрической селективности K_{ij}^{pot} . В общем случае K_{ij}^{pot} — довольно сложная функция межфазовых и внутримембранных равновесий, а также кинетических параметров [37].

Были оценены коэффициенты потенциометрической селективности модифицированных наночастицами CuO цефуроксим-селективных сенсоров по отношению к цефазолину, цефотаксиму и цефалексину методом смешанных растворов (рис. 5).

Сенсоры на основе $\text{Ag}(\text{Cefur})_2\text{TDA}$ не обладают специфичностью по отношению к основному иону — цефуроксиму, они проявляют чувствительность и к другим цефалоспорином (це-

Таблица 2. Результаты определения цефуроксима в модельных водных растворах ($n = 3$; $P = 0,95$)**Table 2.** The results of cefuroxime determination in model aqueous solutions ($n = 3$; $P = 0.95$)

Сенсор	Введено, мг/25 мл	Найдено, мг/25 мл	S_r	$D, \%$
Ag(Cefur) ₂ ТДА	12,7	14,2 ± 2,2	0,06	11,8
	25,4	22,9 ± 7,8	0,14	9,8
	38,2	34,4 ± 6,3	0,07	9,9
Ag(Cefur) ₂ ТДА — ПАНи	12,7	11,5 ± 2,7	0,09	9,4
	25,4	24,2 ± 8,1	0,13	4,7
	38,2	35,3 ± 8,9	0,10	7,6
Ag(Cefur) ₂ ТДА — CuO	12,7	13,9 ± 6,7	0,19	9,4
	25,4	23,5 ± 3,9	0,07	7,4
	38,2	36,2 ± 3,4	0,04	5,2

фотаксиму, цефалексину, цефазолину). Близость коэффициентов селективности к единице свидетельствует о том, что сенсоры селективны как к основному, так и к мешающим ионам. K_{ij}^{pot} по отношению к неорганическим анионам, входящим в состав ротовой жидкости (Cl^- , Br^- , I^- , HCO_3^- , $H_2PO_4^-$, HPO_4^{2-}), составляют $n \cdot 10^{-2} - n \cdot 10^{-3}$ [18].

Исследуемые сенсоры могут быть использованы для определения индивидуальных цефалоспориновых антибиотиков или их суммарного содержания в присутствии 100 – 1000-кратных избытков неорганических ионов в лекарственных и биологических средах.

Объектом исследования была выбрана жидкость ротовой полости (ЖРП) или смешанная слюна — биологическая жидкость человека, легкодоступная для определения самых разнообразных соединений. Она представляет огромный интерес для исследования фармакокинетики лекарственных веществ в связи с простотой и неинвазивностью отбора проб. Пробоподготовка ЖРП доноров и методика ионометрического определения антибиотиков в ЖРП описаны авторами в работе [18].

Показано, что исследуемые модифицированные сенсоры на фоне ЖРП имеют достаточно большую область линейности в растворах антибиотиков ($1 \cdot 10^{-4} - 1 \cdot 10^{-1}$ моль/л), угол наклона электродных функций — 48 ± 4 мВ/рС, время отклика — 30 – 50 с, что делает возможным их применение при определении антибиотиков в биологических жидкостях без предварительного осаждения белков.

Результаты определения цефуроксима в модельных водных растворах и на фоне ЖРП с использованием твердоконтактных модифицированных полианилином сенсоров на основе Ag(Cefur)₂ТДА представлены в табл. 2, 3.

Таблица 3. Результаты определения цефуроксима на фоне ЖРП с модифицированными полианилином сенсорами (ЭАК — Ag(Cefur)₂ТДА, $n = 3$; $P = 0,95$)**Table 3.** The results of cefuroxime determination on the background of HPD for polyaniline-modified sensors (EAC — Ag(Cefur)₂TDA, $n = 3$; $P = 0.95$)

ЖРП, мг/10 мл			
Введено	Найдено	S_r	$D, \%$
1,4	1,2 ± 0,3	0,10	14,2
2,2	1,9 ± 0,4	0,08	13,6
14,0	12,3 ± 1,8	0,06	12,1
22,0	19,1 ± 3,9	0,08	13,2

Определение основного вещества в лекарственных препаратах. Исследуемые сенсоры на основе Ag(Cefur)₂ТДА были использованы для определения основного вещества в лекарственных препаратах «Цефалексин» (Nemomont d.o.o., Черногория) и «Зиннат» (Glaxo Operations UK, Ltd., Великобритания).

Лекарственный препарат «Цефалексин» содержит действующее вещество цефалексин — 500 мг (в форме цефалексина моногидрата 525,9 мг) и вспомогательные вещества: стеарат магния, микрокристаллическую целлюлозу, диоксид титана Е 171, желтый краситель оксид железа Е 172, черный краситель оксид железа Е 172, индигокармин (Индиготин I) Е 132, желатин.

Навеску цефуроксима (цефуробола, цефуро-са) растворяли в колбе объемом 25 мл (концентрация антибиотика — 0,01 моль/л). Растворы с концентрациями $1 \cdot 10^{-3} - 1 \cdot 10^{-5}$ моль/л готовили последовательным разбавлением в колбах на 25 мл.

Содержимое одной капсулы помещали в мерную колбу на 25 мл, добавляли объем раствора 0,1 М NaCl до метки. Отбирали аликвотные части раствора в мерные колбы на 25 мл и доводили до метки дистиллированной водой. Измеряли ЭДС модифицированным оксидом меди и хлоридсеребряным электродами. По градуировочному графику, построенному с использованием стандартных растворов цефуроксима, находили содержание антибиотика в аликвотной части, затем пересчитывали на содержание основного вещества в капсуле.

Аналогичным образом проводили определение основного вещества в препаратах «Зиннат» (таблетки и суспензия).

Показано, что найденные содержания основного вещества в препаратах «Цефалексин» и «Зиннат» соответствуют декларированным (табл. 4). При этом нет необходимости предварительного отделения вспомогательных веществ.

Таблица 4. Содержание основного вещества в препаратах «Зиннат» и «Цефалексин» в пересчете на одну таблетку (капсулу) ($n = 3$; $P = 0,95$)**Table 4.** Content of the main substance in “Zinnat” and “Cephalexin” equivalent to one tablet (capsule) ($n = 3$; $P = 0.95$)

Сенсор	Декларировано, мг	Найдено, мг	ω , %
$\text{Ag}(\text{Cefur})_2 \cdot \text{TDA}^+ - \text{ПАНИ}$	«Зиннат» 250	236 ± 27	94,4
$\text{Ag}(\text{Cefur})_2 \cdot \text{TDA}^+ - \text{CuO}$		240 ± 35	96,0
$\text{Ag}(\text{Cefur})_2 \cdot \text{TDA}^+ - \text{ПАНИ}$	«Цефалексин» 500	476 ± 39	95,2
$\text{Ag}(\text{Cefur})_2 \cdot \text{TDA}^+ - \text{CuO}$		468 ± 31	93,6

Заключение

Таким образом, в настоящей работе предложены модифицированные твердоконтактные потенциометрические сенсоры на основе ассоциатов тетрадециламмония с комплексным соединением серебро (I) — цефутоксим. В качестве модификаторов использовали полианилин (эмеральдин) и наночастицы оксида меди (50 нм). Модификаторы стабилизируют электродный потенциал, так как осуществляют функцию медиатора электронного переноса. Показано, что модифицирование поверхности мембран приближает крутизну электродных функций к теоретическим значениям для однозарядных ионов (цефутоксим, цефалексин), сокращает время отклика и уменьшает предел обнаружения антибиотиков. Сенсоры применены для определения основного вещества в лекарственных препаратах «Зиннат» и «Цефалексин», а также в модельных водных растворах и ротовой жидкости с внесенными добавками антибиотиков.

ЛИТЕРАТУРА

- Беликов В. Г. Анализ лекарственных веществ фотометрическими методами. Опыт работы отечественных специалистов / Рос. хим. журн. 2002. Т. 45. № 4. С. 14 – 19.
- Кулапина О. И., Кулапина Е. Г. Антибактериальная терапия. Современные методы определения антибиотиков в биологических и лекарственных средах. — Саратов: Саратовский источник, 2015. — 91 с.
- Луговской А. А. Разработка и валидация методики определения антибиотиков фторхинолового ряда в куриных яйцах методом высокоскоростной жидкостной хроматографии / Ветеринария сегодня. 2016. № 1. С. 30 – 36.
- Singh S. P., Pundhir A., Ghosh S. Validation of an analytical methodology for determination of tetracyclines residues in honey by UPLC-MS/MS detection / Indian J. Nat. Prod. Resour. 2015. Vol. 6. N 4. P. 293 – 298.
- Rodriguez-Diaz C., Fernandez-Romero M., Aguilar-Caballos P. Chromatographic determination of flumequine in food samples by post-column derivatization with terbium (III) / Anal. Chim. Acta. 2006. Vol. 578. P. 220 – 226. DOI: 10.1016/j.aca.2006.06.068.
- Амелин В. Г., Коротков А. И. Высокоэффективная жидкостная хроматография-времяпролетная масс-спектрометрия высокого разрешения в идентификации и определении антибиотиков пенициллиновой и тетрациклиновой групп в пищевых продуктах / Журн. аналит. химии. 2015. Т. 70. № 11. С. 1201 – 1207. DOI: 10.7868/S004445021511002X.
- Каргин И. Д., Соколова Л. С., Пирогов А. В., Шпигун О. А. Определение антибиотиков тетрациклинового ряда в молоке методом высокоскоростной жидкостной хроматографии с послеклоночной реакцией и флуориметрическим детектированием / Заводская лаборатория. Диагностика материалов. 2015. Т. 81. № 2. С. 5 – 9.
- Степанова Е. С., Овчаров М. В., Барсегян С. С., Чистяков В. В. Определение циклосерина в плазме крови с использованием ВЭЖХ/МС: применение в исследовании биоэквивалентности / Хим.-фарм. журн. 2016. Т. 50. № 3. С. 42 – 46. DOI: 10.30906/0023-1134-2016-50-3-42-46.
- Шушилова Е. П., Буко И. В., Шуляковская О. В. Определение содержания остаточных количеств стрептомицина в молочной продукции с помощью высокоскоростной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием / Здоровье и окружающая среда. 2015. Т. 2. № 25. С. 221 – 226.
- Ozkan S. A. Electroanalytical methods in pharmaceutical analysis and their validation — New York: HBN Publishing, 2011. P. 350.
- Сидельников А. В., Яркаяева Ю. А., Зильберг Р. А. и др. Идентификация антиаритмических препаратов с использованием пленочных электродов, модифицированных полиарилефталатами / Вестн. Башк. ун-та. 2014. Т. 19. С. 1172 – 1176.
- Брусницын Д. В., Медянцева Э. П., Варламова Р. М. и др. Углеродные наноматериалы как модификаторы поверхности электродов при разработке амперометрических моноаминоксидазных биосенсоров / Заводская лаборатория. Диагностика материалов. 2015. Т. 81. № 6. С. 21 – 27.
- Adhikari B.-R., Govindhan M., Chen A. Carbon nanomaterials based electrochemical biosensors for the sensitized detection of pharmaceutical and biological compounds / Sensors. 2015. Vol. 15. N 9. P. 22490 – 22508.
- Wang Huai-Sheng, LiTian-Hua, JiaWen-Li, XuHong-Yan. Highly selective and sensitive determination of dopamine using a Nafion/carbon nanotubes coated poly-(3-methylthiophene) modified electrode / Biosens. Bioelectron. 2006. Vol. 22. P. 664 – 669.
- Yogeswaran U., Thiagarajan S., Chen Sh.-M. Nanocomposite of functionalized multiwall carbon nanotubes with nafion, nano platinum, and nano gold biosensing film for simultaneous determination of ascorbic acid, epinephrine, and uric acid / Anal. Biochem. 2007. Vol. 365. P. 122 – 131.
- Martinez N. A., German A. M., Bertolino F. A., et al. Screen-printed enzymatic biosensor modified with carbon nanotube for the methimazole determination in pharmaceuticals formulations / Sens. Actuators B. 2008. Vol. 133. P. 256 – 262.
- Денисова Т. С., Паршина А. В., Бобрешова О. В. Разработка мембранных сенсоров на основе новых гибридных материалов для определения серосодержащих и лекарственных веществ в хозяйственно-бытовых и промышленных стоках / Воронеж. науч.-техн. вестник. 2015. Т. 14. № 4. С. 31 – 32.
- 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.

19. Кулапина Е. Г., Снесарев С. В., Кулапина О. И., Барина О. В. Некоторые проблемы обеспечения избирательности и чувствительности определения антибиотиков в лекарственных и биологических средах. В кн. «Проблемы аналитической химии». — М.: Аргамак-Медиа, 2013. С. 326 – 361.
20. Moraes F. C., Silva T. A., Cesarino I., et al. Antibiotic detection in urine using electrochemical sensors based on vertically aligned carbon nanotubes / *Electroanalysis*. 2013. Vol. 25. N 8. P 1 – 8.
21. Dehdashtian S., Behbahani M., Noghrehabadi A. Fabrication of a novel, sensitive and selective electrochemical sensor for antibiotic cefotaxime based on sodium montmorillonite-nonoclay/electroreduced graphene oxide composite modified carbon paste electrode / *J. Electroanal. Chem.* 2017. Vol. 801. P 450 – 458.
22. Sgobbi L. F., Razzino C. A., Machado A. S. A disposable electrochemical sensor for simultaneous detection of sulfamethoxazole and trimethoprim antibiotics in urine based on multiwalled nanotubes decorated with Prussian blue nanocubes modified screen-printed electrode / *Electrochim. Acta*. 2016. Vol. 191. P 1010 – 1017.
23. Rkik M., Brahim M. B., Samet Y. Electrochemical determination of levofloxacin antibiotic in biological samples using boron doped diamond electrode / *J. Electroanal. Chem.* 2017. Vol. 794. P 175 – 181.
24. Gan T., Shi Zh., Sun Ju., Liu Ya. Simple and novel electrochemical sensor for the determination of tetracycline based on iron/zinc cations-exchanged montmorillonite catalyst / *Talanta*. 2014. Vol. 121. P 187 – 193.
25. Wong A., Scontri M., Materon E. M., et al. Development and application of an electrochemical sensor modified with multi-walled carbon nanotubes and rapheme oxide for the sensitive and selective detection of tetracycline / *J. Electroanal. Chem.* 2015. Vol. 757. P 250 – 257.
26. Conzuelo F., Campuzano S., Gamella M., et al. Integrated disposable electrochemical immunosensors for the simultaneous determination of Sulfonamide and tetracycline antibiotics residues in milk / *Biosens. Bioelectron.* 2013. Vol. 50. P 100 – 105.
27. Rosy N. K., Goyal R. N. Gold-palladium nanoparticles aided electrochemically reduced graphene oxide sensor for the simultaneous estimation of lomefloxacin and amoxicillin / *Sens. Actuators, B*. 2017. Vol. 243. P 658 – 668.
28. Merola G., Martini E., Tomassetti M., Campanella L. New immunosensor for β -lactam antibiotics determination in river waste waters / *Sens. Actuators, B*. 2014. Vol. 199. P 301 – 313.
29. Giovanni M., Martini E., Tomassetti M., Campanell L. Simple and suitable immunosensor for β -lactam antibiotics analysis in real matrixes: milk, serum, urine / *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2015. Vol. 106. P 186 – 196.
30. Khaleda E., Khalil M. M., Abed el Aziz G. M. Calixarene/Carbon nanotubes based screen printed sensors for rapheme etric determination of gentamicin sulphate in pharmaceutical preparations and spiked surface water samples / *Sens. Actuators, B*. 2017. Vol. 244. P 876 – 884.
31. Saber A. L., Elmosallamy M. A., Killa H. M., Ghoneim M. M. Selective potentiometric method for determination of flucloxacillin antibiotic / *Jornal of Taibah University for Science*. 2013. Vol. 7. P 195 – 201.
32. Кулапина Е. Г., Снесарев С. В. Потенциометрические сенсоры на основе органических ионообменников тетраалкиламмония и комплексов серебра (I) с ампициллином, оксациллином, цефазолином / *Журн. аналит. химии*. 2012. Т. 67. № 2. С. 198 – 202.
33. Buck R., Lindner E. Recommendations for nomenclature of ion-sensitive electrodes (IUPAC Recommendations 1994) / *Pure Appl. Chem.* 1994. Vol. 66. N 12. P 2527 – 2536.
34. Umezawa Y., Buhlmann P., Umezawa K., et al. Potentiometric selectivity coefficients of ion-selective electrodes. Part I. Inorganic cations (IUPAC Technical Report) / *Pure Appl. Chem.* 2000. Vol. 72. N 10. P 1851 – 2082.
35. Алексеев В. Г. Металлокомплексы пенициллинов и цефалоспоринов / *Хим.-фарм. журн.* 2011. Т. 45. № 11. С. 31 – 48.
36. Будников Г. К., Евтюгин Г. А., Майстренко В. Н. Модифицированные электроды для вольтамперометрии в химии, биологии и медицине. — М.: Бином, 2009. — 331 с.
37. Белюстин А. А. Потенциометрия: физико-химические основы и применения. — СПб.: Лань, 2015. — 336 с.

REFERENCES

1. Belikov V. G. Analysis of medicinal substances by photometric methods. Experience of domestic specialists / *Ross. Khim. Zh.* 2002. Vol. 45. N 4. P 14 – 19 [in Russian].
2. Kulapina O. I., Kulapina E. G. Antibacterial therapy. Modern methods of definition of antibiotics in medicinal and biological environments. — Saratov: Saratovsky istochnik, 2015. P. 91 [in Russian].
3. Lugovskoy A. A., Bolshakov D. S., Nikeshina T. B. Development and validation of fluoroquinolone detection method in chicken eggs using high-performance liquid chromatography / *Veterinariya Segodnya*. 2016. N 1. P 30 – 36 [in Russian].
4. Singh S. P., Pundhir A., Ghosh S. Validation of an analytical methodology for determination of tetracyclines residues in honey by UPLC-MS/MS detection / *Indian J. Nat. Prod. Resour.* 2015. Vol. 6. N 4. P 293 – 298.
5. Rodriguez-Diaz C., Fernandez-Romero M., Aguilar-Caballos P. Chromatographic determination of flumequine in food samplis by post-column derivatisation with terbium (III) / *Anal. Chim. Acta*. 2006. Vol. 578. P 220 – 226. DOI: 10.1016/j.aca.2006.06.068.
6. Amelin V. G., Korotkov A. I. High-performance liquid chromatography-high-resolution time-of-flight mass spectrometry in the identification and determination of penicillin and tetracycline group antibiotics in food / *J. Anal. Chem.* 2015. Vol. 70. N 11. P 1383 – 1389.
7. Kargin I. D., Sokolova L. S., Pirogov A. V., Shpigun O. A. Determination of Antibiotics from tetracycline series in milk using HPLC with post-column reaction and fluorescence detection / *Zavod. Lab. Diagn. Mater.* 2015. Vol. 81. N 2. P 5 – 9 [in Russian].
8. Stepanova E. S., Ovcharov M. V., Barsegyan S. S., Chistyakov V. V. Determination of cycloserine in blood plasma by HPLC/MS: application to bioequivalence studies / *Khim.-Farm. Zh.* 2016. Vol. 50. N 3. P 195 – 199 [in Russian].
9. Shupilova E. P., Buko I. V., Shulyakovskaya O. V. Determination of residual content of streptomycin in milk products by liquid chromatography and tandem mass spectrometry / *Zdor. Okruzh. Sreda*. 2015. Vol. 2. N 25. P 221 – 226 [in Russian].
10. Ozkan S. A. Electroanalytical methods in pharmaceutical analysis and their validation — New York: HBN Publishing, 2011. P. 350.
11. Sidelnikov A. V., Yarkaeva Y. A., Zilberg R. A., et al. Identification of antiarrhythmic drugs using film electrodes modified polyarylenephthalides / *Vestn. Bashkir. Univ.* 2014. Vol. 19. P 1172 – 1176 [in Russian].
12. Brusnitsyn D. V., Medyantseva E. P., Varlamova R. M., et al. Carbon nanomaterials as electrode surface modifiers in development of amperometric monoamino oxidase biosensors / *Zavod. Lab. Diagn. Mater.* 2016. Vol. 52. N 14. P 1413 – 1419 [in Russian].
13. Adhikari B.-R., Govindhan M., Chen A. Carbon nanomaterials based electrochemical biosensors for the sensitized detection of pharmaceutical and biological compounds / *Sensors*. 2015. Vol. 15. N 9. P 22490 – 22508.
14. Wang Huai-Sheng, LiTian-Hua, JiaWen-Li, XuHong-Yan. Highly selective and sensitive determination of dopamine using a Nafion/carbon nanotubes coated poly-(3-methylthiophene) modified electrode / *Biosens. Bioelectron.* 2006. Vol. 22. P 664 – 669.
15. Yogeswaran U., Thiagarajan S., Chen Sh.-M. Nanocomposite of functionalized multiwall carbon nanotubes with nafion, nano platinum, and nano gold biosensing film for simul-

- taneous determination of ascorbic acid, epinephrine, and uric acid / *Anal. Biochem.* 2007. Vol. 365. P. 122 – 131.
16. **Martinez N. A., German A. M., Bertolino F. A., et al.** Screen-printed enzymatic biosensor modified with carbon nanotube for the methimazole determination in pharmaceuticals formulations / *Sens. Actuators B.* 2008. Vol. 133. P. 256 – 262.
 17. **Denisova T. S., Parshina A. V., Bobreshova O. V.** Development of membrane sensor based on new hybrid materials for the determination of sulfur and medicinal substance in domestic and industrial effluents / *Voronezh. Nauch.-Tekhn. Vestn.* 2015. Vol. 14. N 4. P. 31 – 32 [in Russian].
 18. **Kulapina O. I., Makarova N. M., Kulapina E. G.** Potentiometric sensors for the determination of some cephalosporin antibiotics in biological fluids and medicinal preparations / *J. Anal. Chem.* 2015. Vol. 70. N 4. P. 477 – 484.
 19. **Kulapina E. G., Snesarev S. V., Kulapina O. I., Barinova O. V.** Some problems of ensuring the selectivity and sensitivity of the determination of antibiotics in medicinal and biological environments. In: *Problems of analytical chemistry.* Vol. 16. *Pharmaceutical Analysis.* Ch. 9. — Moscow: Argamak-Media, 2013. P. 326 – 361 [in Russian].
 20. **Moraes F. C., Silva T. A., Cesarino I., et al.** Antibiotic detection in urine using electrochemical sensors based on vertically aligned carbon nanotubes / *Electroanalysis.* 2013. Vol. 25. N 8. P. 1 – 8.
 21. **Dehdashtian S., Behbahani M., Noghrehabadi A.** Fabrication of a novel, sensitive and selective electrochemical sensor for antibiotic cefotaxime based on sodium montmorillonite/nanoclay/electroreduced graphene oxide composite modified carbon paste electrode / *J. Electroanal. Chem.* 2017. Vol. 801. P. 450 – 458.
 22. **Sgobbi L. F., Razzino C. A., Machado A. S.** A disposable electrochemical sensor for simultaneous detection of sulfamethoxazole and trimethoprim antibiotics in urine based on multiwalled nanotubes decorated with Prussian blue nanocubes modified screen-printed electrode / *Electrochim. Acta.* 2016. Vol. 191. P. 1010 – 1017.
 23. **Rkik M., Brahim M. B., Samet Y.** Electrochemical determination of levofloxacin antibiotic in biological samples using boron doped diamond electrode / *J. Electroanal. Chem.* 2017. Vol. 794. P. 175 – 181.
 24. **Gan T., Shi Zh., Sun Ju., Liu Ya.** Simple and novel electrochemical sensor for the determination of tetracycline based on iron/zinc cations-exchanged montmorillonite catalyst / *Talanta.* 2014. Vol. 121. P. 187 – 193.
 25. **Wong A., Scontri M., Materon E. M., et al.** Development and application of an electrochemical sensor modified with multi-walled carbon nanotubes and rapheme oxide for the sensitive and selective detection of tetracycline / *J. Electroanal. Chem.* 2015. Vol. 757. P. 250 – 257.
 26. **Conzuelo F., Campuzano S., Gamella M., et al.** Integrated disposable electrochemical immunosensors for the simultaneous determination of Sulfonamide and tetracycline antibiotics residues in milk / *Biosens. Bioelectron.* 2013. Vol. 50. P. 100 – 105.
 27. **Rosy N. K., Goyal R. N.** Gold-palladium nanoparticles aided electrochemically reduced graphene oxide sensor for the simultaneous estimation of lomefloxacin and amoxicillin / *Sens. Actuators, B.* 2017. Vol. 243. P. 658 – 668.
 28. **Merola G., Martini E., Tomassetti M., Campanella L.** New immunosensor for β -lactam antibiotics determination in river waste waters / *Sens. Actuators, B.* 2014. Vol. 199. P. 301 – 313.
 29. **Giovanni M., Martini E., Tomassetti M., Campanell L.** Simple and suitable immunosensor for β -lactam antibiotics analysis in real matrixes: milk, serum, urine / *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2015. Vol. 106. P. 186 – 196.
 30. **Khaleda E., Khalil M. M., Abed el Aziz G. M.** Calixarene/Carbon nanotubes based screen printed sensors for rapheme etric determination of gentamicin sulphate in pharmaceutical preparations and spiked surface water samples / *Sens. Actuators, B.* 2017. Vol. 244. P. 876 – 884.
 31. **Saber A. L., Elmosallamy M. A., Killa H. M., Ghoneim M. M.** Selective potentiometric method for determination of flucloxacillin antibiotic / *Jornal of Taibah University for Science.* 2013. Vol. 7. P. 195 – 201.
 32. **Kulapina E. G., Snesarev S. V.** Potentiometric sensors based on organic ion exchangers of tetraalkylammjnum and silver complexes with ampicillin, oxacillin and cefazolin / *J. Anal. Chem.* 2015. Vol. 70. N 4. P. 163 – 168.
 33. **Buck R., Lindner E.** Recommendations for nomenclature of ion-sensitive electrodes (IUPAC Recommendations 1994) / *Pure Appl. Chem.* 1994. Vol. 66. N 12. P. 2527 – 2536.
 34. **Umezawa Y., Buhlmann P., Umezawa K., et al.** Potentiometric selectivity coefficients of ion-selective electrodes. Part I, Inorganic cations (IUPAC Technical Report) / *Pure Appl. Chem.* 2000. Vol. 72. N 10. P. 1851 – 2082.
 35. **Alekseev V. G.** Metal complexes of penicillins and cephalosporins / *Khim.-Farm. Zh.* 2011. Vol. 45. N 11. P. 31 – 48 [in Russian].
 36. **Budnikov G. K., Evtyugin G. A., Maistrenko V. N.** Modified electrodes for voltammetry in chemistry, biology and medicine. — Moscow: Binom, 2009. P. 331 [in Russian].
 37. **Belyustin A. A.** Potentiometry: physical and chemical basics and applications. — St. Petersburg: Lan', 2015. P. 336 [in Russian].