

УДК 543.554.61

ТВЕРДОКОНТАКТНЫЕ ПОТЕНЦИОМЕТРИЧЕСКИЕ СЕНСОРЫ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ НЕКОТОРЫХ ЦЕФАЛОСПОРИНОВЫХ АНТИБИОТИКОВ В ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТАХ И РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ

© 2019 г. Е. Г. Кулапина^{1, *}, М. С. Тютликова¹, О. И. Кулапина², А. Е. Дубасова¹

¹Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского
410012 Россия, Саратов, ул. Астраханская, 83

²Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского
410012 Россия, Саратов, ул. Б. Казачья, 112

*E-mail: kulapinaeg@mail.ru

Поступила в редакцию 16.02.2018 г.

После доработки 21.05.2018 г.

Принята к публикации 24.01.2019 г.

Разработаны немодифицированные и модифицированные полианилином твердоконтактные потенциометрические сенсоры на основе органических ионообменников – ассоциатов тетрадециламмония и комплексных соединений серебра(I) с цефазолином (цефотаксимом, цефуроксимом). Сенсоры обеспечивают широкий диапазон определяемых содержаний цефалоспориновых антибиотиков 1×10^{-4} (5×10^{-5})–0.1 М, пределы обнаружения антибиотиков составляют $n \times 10^{-5}$ М. Введение полианилина снижает время установления стационарного потенциала, дрейф потенциала, увеличивает срок службы сенсоров. Сенсоры применены для определения антибиотиков в ротовой жидкости и основного вещества (цефуроксим аксетил) в препарате “Зиннат”.

Ключевые слова: потенциометрические твердоконтактные сенсоры, цефазолин, цефотаксим, цефуроксим, цефуроксим аксетил, водные среды, ротовая жидкость, лекарственные препараты.

DOI: 10.1134/S0044450219070156

Одним из важных направлений развития электрохимических методов анализа является совершенствование конструкций электрохимических сенсоров, а также поиск новых материалов для них. Наиболее перспективными представляются сенсоры, в которых отсутствует внутренний раствор – твердоконтактные потенциометрические сенсоры. Преимущество твердоконтактных сенсоров – простота применения, транспортировки, хранения; их существенный недостаток – нестабильность электродного потенциала во времени, в связи с чем необходимо калибровать такие сенсоры перед каждым определением [1].

Для стабилизации потенциала твердоконтактных сенсоров используют различные модификаторы [2–6], в том числе токопроводящие полимеры [7–11]. Такие полимеры вводят в состав слоя, промежуточного между мембраной и токоотводом. Электронная проводимость токопроводящих полимеров обусловлена подвижностью делокализованных π -электронов в сопряженной структуре полимера: они становятся ионоэлектронными трансдьюсерами в результате процессов допирования. Электропроводящие поли-

меры – полианилин, поли(N-фенилглицин), поли(o-фенилендиамин), поли(o-аминофенол) и др. – применены [7–11] для стабилизации потенциала твердоконтактных электродов, чувствительных к некоторым лекарственным средствам (дофамину, анаприлину, доксициклину и др.).

В настоящее время антибиотики используют при лечении различных инфекционно-воспалительных заболеваний [12, 13]. Цефалоспориновые антибиотики относятся к классу β -лактамов, их молекулы состоят из соединенных β -лактамного (β -lac) и дигидротиазинового циклов, имеют две боковые цепи радикалов различной химической природы. От их структуры в значительной степени зависят антимикробная активность, химическая устойчивость, растворимость и кислотно-основные свойства [12, 14]. В зависимости от спектра антимикробной активности выделяют 4 поколения цефалоспоринов [12].

Объектами настоящего исследования являются цефалоспориновые антибиотики различных поколений – цефазолин (I поколение), цефуроксим и цефуроксим аксетил (II поколение), цефо-

таксим (III поколение). Они обладают бактерицидным эффектом, широким спектром антибактериального действия при лечении инфекций, вызванных чувствительными микроорганизмами: инфекций дыхательных путей, лор-органов, кожи, мягких тканей, костей, суставов, мочевыводящих путей и др. [12, 15].

Для определения цефалоспориновых антибиотиков в различных объектах применяются спектроскопические, хроматографические, электрохимические, иммуноферментные и другие методы, которые требуют дорогостоящей аппаратуры и применения органических растворителей. Потенциометрические сенсоры позволяют экспрессно определять цефалоспориновые антибиотики в малых объемах проб без предварительной пробоподготовки [15–18].

Известны жидкостные потенциометрические сенсоры на основе ионных ассоциатов тетраалкиламмония с катионами β -лактамов или комплексными соединениями серебро(I)– β -lac, чувствительные к цефалоспориновым антибиотикам [19]. Указанные сенсоры неудобны в эксплуатации, так как применимы для анализа только в вертикальном положении.

Настоящая работа посвящена созданию немодифицированных и модифицированных полианилином (ПАНИ) твердоконтактных потенциометрических сенсоров на основе ассоциатов тетрадециламмония (ТДА) и комплексных соединений серебра(I) с цефотаксимом, цефазолином и цефуроксимом и сравнению их электроаналитических свойств.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Объекты исследования. Исследовали цефалоспориновые антибиотики цефазолин, цефуроксим, цефуроксим аксетил, цефотаксим, цефтриаксон фармакопейной чистоты (табл. 1). Исходные 0.1 М водные растворы антибиотиков готовили по точным навескам препаратов в дистиллированной воде; рабочие (свежеприготовленные) 1×10^{-2} – 1×10^{-6} М растворы получали последовательным разбавлением. Кислотность свежеприготовленных водных растворов цефотаксима, цефазолина, цефуроксима с изменением их концентрации не меняется (рН 6.0).

Объектом исследования выбрали жидкость ротовой полости (ЖРП). Ротовая жидкость или смешанная слюна – биологическая жидкость человека, легкодоступная для определения самых разнообразных соединений. Ее удобно использовать для изучения фармакокинетики антибиотиков в связи с простотой и неинвазивностью отбора проб.

Жидкость ротовой полости содержит 98–99% воды, около 0.5% неорганических солей (Mn^{2+} ,

Cu^{2+} , Fe^{2+} , Mg^{2+} , Ca^{2+} , Na^+ , K^+ , F^- , Cl^- , HCO_3^- , SO_4^{2-} и др.) и до 1% органических веществ (белки, мочевины, аммиак, креатин, остатки пищи и др.) [20]. Коэффициенты потенциометрической селективности антибиотиков по отношению к неорганическим ионам, входящим в состав ЖРП, позволяют определять цефалоспориновые антибиотики в ротовой жидкости [19].

Жидкость ротовой полости отбирали через полчаса после еды. Перед сбором смешанной слюны ротовую полость ополаскивали водой. В чистые полиэтиленовые пробирки собирали смешанную слюну, центрифугировали ее в течение 10 мин при 3500 об./мин для осаждения белков и твердых остатков пищи. Отбирали по 0.3 мл водных 1×10^{-4} –0.1 М растворов антибиотиков, разбавляли ЖРП до 3 мл, помещали в ячейку и измеряли ЭДС при постоянном перемешивании. Предварительно сенсоры кондиционировали в ЖРП без антибиотика в течение 20 мин.

Получение материалов сенсоров. Электродно-активные компоненты (ЭАК) получали в два этапа:

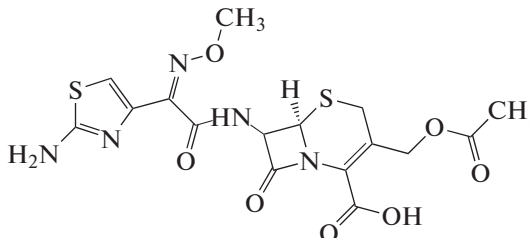
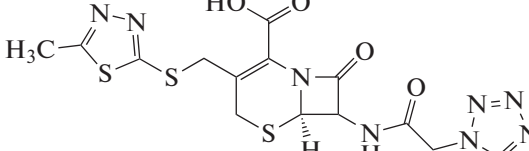
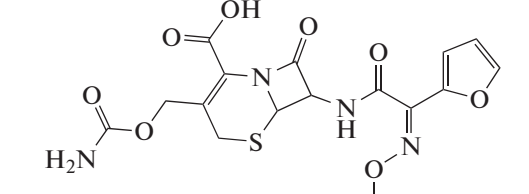
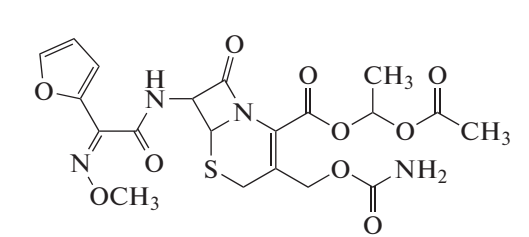
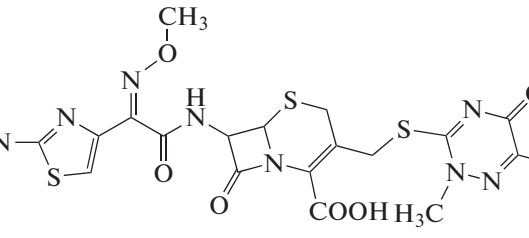
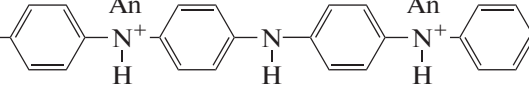
- 5 мл 2×10^{-2} М водного раствора цефотаксима (цефазолина, цефуроксима) помещали в химический стакан, добавляли к нему 5 мл 1×10^{-2} М раствора нитрата серебра и несколько капель раствора NaOH для создания щелочной среды рН \approx 8. Смесь тщательно перемешивали.

- В делительную воронку помещали 5 мл водного раствора комплексного соединения серебро(I)–антибиотик и 5 мл 1×10^{-2} М раствора ТДА в хлороформе. Полученную смесь интенсивно встряхивали в течение двух часов. Затем хлороформный слой отделяли от водной фазы в предварительно взвешенный бюкс и оставляли под тягой до полного испарения хлороформа.

Для приготовления пластифицированных мембран в бюкс помещали навески ЭАК и растворителя-пластификатора дибутилфталата (ДБФ). Затем при непрерывном перемешивании добавляли циклогексанон и постепенно навеску поливинилхлорида (ПВХ). Смесь тщательно перемешивали до полной гомогенизации, выливали в чашку Петри и оставляли на воздухе до полного удаления циклогексанона. Получали эластичные прозрачные пленки толщиной порядка 0.5 мм. Соотношение ПВХ : ДБФ по массе составило 1 : 3; концентрация ЭАК варьировали в интервале 1–5%.

Изучали твердоконтактные сенсоры с пластифицированными мембранами собственного изготовления. К тщательно отшлифованному графитовому стрижню приклеивали мембранные диски диаметром 5–7 мм. Перед работой сенсоры кондиционировали в течение суток в 1×10^{-3} М растворе соответствующего антибиотика. Клей получали растворением 0.5 г ПВХ и 0.25 г ДБФ в 5 мл циклогексанона.

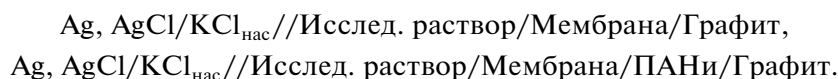
Таблица 1. Исследуемые вещества

Название, производитель	Сокращение	Формула
Цефотаксим (ОАО "Биохимик", Саранск)	Ceftx	
Цефазолин (ОАО "Красфарма", Красноярск)	Cef	
Цефуроксим (цефурус) (ОАО "Синтез", Курган)	Cefur1	
Цефуроксим ацетил (Glaxo Operation UK Limited, UK)	Cefur2	
Цефтриаксон порошок для инъекций (ОАО "Синтез", Курган)	Ceftr	
Тетрадециламмония бромид (Sigma-Aldrich)	ТДА	$\left[\begin{array}{c} \text{C}_{10}\text{H}_{21} \\ \\ \text{C}_{10}\text{H}_{21}-\text{N}^+-\text{C}_{10}\text{H}_{21} \\ \\ \text{C}_{10}\text{H}_{21} \end{array} \right] \text{Br}^-$
Полианилин	ПАНи	

Модифицированные полианилином мембраны изготавливали по описанной выше методике с добавлением ПАНИ. Соотношение масс навесок полианилина и ЭАК составляло 1 : 1 (способ 1). Использовали мембраны, изготовленные на основе полианилина (трансдьюсер), которые приклеивали между графитовым стержнем (токоот-

вод) и мембраной, содержащей ЭАК (способ 2). Пленку также наносили на поверхность электрода методом полива.

Методы исследования. Электрохимические характеристики сенсоров изучали, измеряя ЭДС элементов с переносом:



ЭДС цепи измеряли на иономере универсальном И-160 М (погрешность измерения $\pm 1\text{ мВ}$), электрод сравнения — хлоридсеребряный ЭВЛ-1МЗ. Ионную силу ($\mu = 0.1$) поддерживали постоянной добавлением 1 М раствора NaCl.

Для контроля pH растворов антибиотиков использовали pH-метр рХ 150 мП с использованием стеклянного (ЭСЛ-63-07) и хлоридсеребряного (ЭВМ-1МЗ) электродов; для отделения белковых компонентов из смешанной слюны использовали центрифугу ЦЛМН-Р-10-0.1 Элекон.

Коэффициенты потенциометрического селективности (K_{ij}) оценивали методом бионных потенциалов и смешанных растворов [21].

Объемные свойства мембран исследовали при постоянном токе (методом приложенного потенциала) с использованием четырехэлектродной схемы, состоящей из пары платиновых (токопроводящих) и пары хлоридсеребряных (регистрирующих) электродов. Напряжение на мембране при прохождении тока регистрировали с помощью двух электродов сравнения, подключенных к мультиметру ДТ9202А и последовательно подключенному микроамперметру М-244. Источником поляризации служил гальваностат.

Ячейка представляла собой цилиндр, состоящий из двух равных отсеков ($l = 2\text{ см}$), между которыми наклеивали мембрану диаметром 1 см. Отсеки ячейки заполняли растворами антибиотиков различных концентраций.

Пробоподготовка ротовой жидкости. Пробы ЖРП центрифугировали 10–20 мин при 3500 об./мин. В подготовленные пробы ЖРП вносили различные добавки антибиотиков. Концентрацию антибиотиков в ЖРП находили по градуировочному графику. Статистическую обработку проводили согласно рекомендациям [22]. Сенсоры использовали для определения основного вещества цефуроксим аксетила в препарате “Зиннат”.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Цефазолин и цефуроксим — антибиотики кислотного типа, полностью диссоциируют при pH 5; цефотаксим — амфотерный антибиотик,

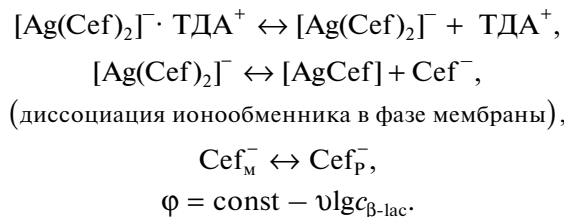
молекула которого содержит карбоксильную и аминотиазольную группы. Этот антибиотик существует в виде катиона (сильнокислая среда), цвиттер-иона (слабокислая среда) и аниона (нейтральная и слабощелочная среда). Цефалоспорины подвержены гидролизу: при раскрытии β -лактамного кольца образуется 7-аминоцефалоспориновая кислота [14]. Цефутоксим аксетил — эфир цефутоксима — гидролизуется до цефутоксима (в водной среде и кишечнике) [12].

Существенной особенностью строения цефалоспориновых антибиотиков является наличие большого числа гетероатомов ($-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{S}^-$ -группы и др), т.е. потенциально это комплексообразующие реагенты. Известно [23], что только ион серебра(I) образует отрицательно заряженные комплексы соединения с β -лактамами. Состав и константы образования этих соединений определены методами спектрофотометрии и потенциометрии [24]. В слабокислой среде цефазолин, цефотаксим образуют комплексы стехиометрического состава 1 : 1, в щелочной среде эти же антибиотики взаимодействуют с серебром(I) с образованием билигандных заряженных комплексов соединений (AgL_2^-). Константы устойчивости соединений $\text{Ag}(\beta\text{-lac})_2^-$ равны: $\lg \beta = 7.56$ (цефазолин), $\lg \beta = 7.35$ (цефотаксим) [24]. Заряженные комплексы серебра(I) с цефалоспоринами использовали в качестве ЭАК мембран потенциометрических сенсоров, противоионы — катионы тетрадециламмония. Произведения растворимости $\text{Ag}(\beta\text{-lac})_2^- \cdot \text{TDA}^+$ составили соответственно 1.9×10^{-8} и 2.1×10^{-8} для цефазолина и цефотаксима [24].

Рассмотрим основные электрохимические характеристики исследуемых сенсоров. Зависимости ЭДС от концентрации антибиотиков идентичны и линейны в интервале концентраций 1×10^{-4} (5×10^{-5})– 1×10^{-2} (0.1) М; наклоны электродных функций составляют 52–58 мВ/рс (цефутоксим, цефутоксим аксетил, цефотаксим, цефазолин). Оптимальная концентрация ЭАК в мембранах составляет 2–5%; дрейф потенциала сенсоров 5–10 (2–4) мВ/сут. По зависимости $E =$

$= f(-\lg c_{\beta\text{-lac}})$ определены пределы обнаружения антибиотиков (рис. 1, табл. 2).

Потенциалопределяющей является реакция ионного обмена на границе мембрана/раствор (предварительно происходит диссоциация ионообменника в фазе мембраны):



Исследовали электроаналитические свойства сенсоров, модифицированных полианилином. Из рис. 1 видно, что исследуемые модифицированные сенсоры на основе $\text{Ag}(\text{Cef})_2\text{-TDA}$ обладает чувствительностью к цефазолину в широком интервале концентраций. Угловые коэффициенты электродных функций соответствуют теоретическим для однозарядных ионов. Сенсоры обладают более продолжительным сроком службы (2 мес.), при этом уменьшается дрейф потенциала. Улучшение электрохимических характеристик связано с тем, что полианилин обладает высокими электропроводящими свойствами, снижает сопротивление мембран в 2 раза, обеспечивает большую удельную поверхность мембран сенсоров. Способы модифицирования поверхности твердоконтактных сенсоров не влияют на их электроаналитические свойства. Жидкостные сенсоры имеют более широкий интервал линейности электродных функций; предел обнаружения снижается на порядок, срок службы 3–4 мес. [19].

Сенсоры на основе различных ЭАК чувствительны к цефотаксиму, цефазолину, цефуросксиму, цефуросксим ацетилену, цефтриаксону в широком концентрационном интервале (рис. 2, 3). Природа активных компонентов мембран не влияет на электроаналитические свойства сенсоров, так как константы устойчивости комплексных

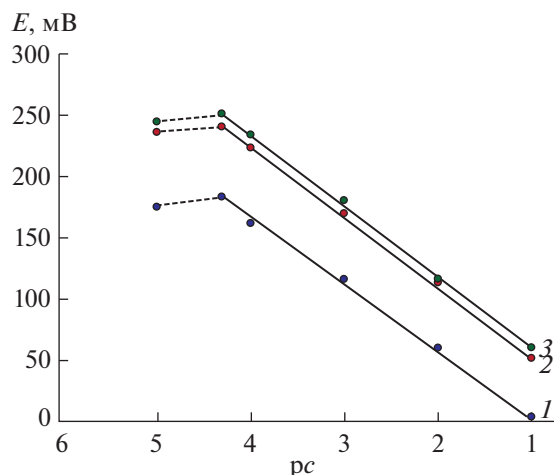


Рис. 1. Электродные функции в растворах цефазолина для немодифицированных (1), модифицированных полианилином (2, 3) сенсоров: 2 – способ 2, 3 – способ 1 (ЭАК – $\text{Ag}(\text{Cef})_2\text{-TDA}$).

соединений серебра(I) с цефазолином и цефотаксимом практически одинаковы, а их ионные ассоциаты с тетрадециламмонием имеют близкие значения произведений растворимости.

Сравнение электроаналитических свойств сенсоров показывает, что модифицирование поверхности мембран приближает крутизну электродных функций к нернстовским значениям для однозарядных (цефотаксим, цефуросксим) и двухзарядных (цефтриаксон) ионов; сокращается время отклика, что связано с влиянием полианилина на стабилизацию потенциалов твердоконтактных сенсоров. Пределы обнаружения антибиотиков и интервалы линейности электродных функций одинаковы для немодифицированных и модифицированных сенсоров (табл. 3).

Оценены коэффициенты потенциометрической селективности (K_{ij}) цефотаксимселективных сенсоров по отношению к цефтриаксону, цефуросксиму, цефазолину (рис. 4). Сенсоры на основе

Таблица 2. Электроаналитические характеристики немодифицированных и модифицированных полианилином твердоконтактных сенсоров на основе различных электродноактивных компонентов в растворах соответствующих антибиотиков ($n = 3, P = 0.95$)

ЭАК	$E = f(c), \text{M}$	$S \pm \Delta S, \text{mV/pc}$	$\tau, c (10^{-4} - 10^{-3} \text{ M})$	c_{min}, M	$\Delta E, \text{mV/сут}$
$\text{Ag}(\text{Cef})_2 \cdot \text{TDA}$	$5 \times 10^{-5} - 0.1$	52 ± 5	10–20	5×10^{-5}	5–10
$\text{Ag}(\text{Cef})_2 \cdot \text{TDA}$ –ПАНи (способ 1)	$5 \times 10^{-5} - 0.1$	56 ± 4	5–10	2×10^{-5}	4–6
$\text{Ag}(\text{Cef})_2 \cdot \text{TDA}$ –ПАНи (способ 2)	$5 \times 10^{-5} - 0.1$	57 ± 4	5–10	2×10^{-5}	4–6
$\text{Ag}(\text{Cef})_2 \cdot \text{TDA}$ ЖК–сенсор	$1 \times 10^{-5} - 0.1$	57 ± 2	20–25	3×10^{-6}	2–4
$\text{Ag}(\text{Ceftx})_2 \cdot \text{TDA}$	$5 \times 10^{-5} - 0.1$	55 ± 5	10–20	3×10^{-5}	4–6
$\text{Ag}(\text{Ceftx})_2 \cdot \text{TDA}$ –ПАНи	$5 \times 10^{-5} - 0.1$	58 ± 5	10–20	2×10^{-5}	2–4

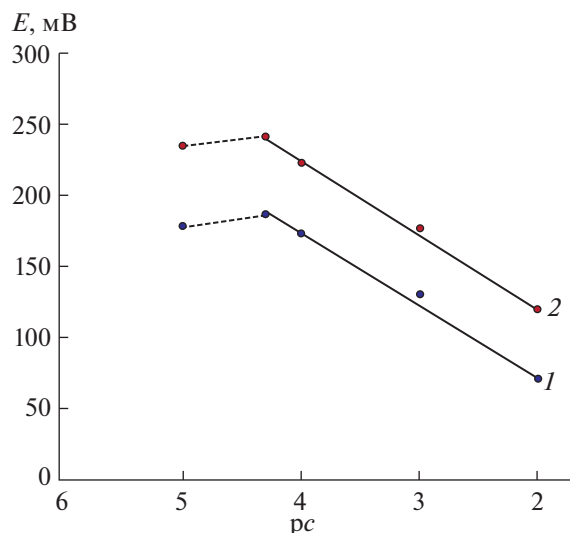


Рис. 2. Электродные функции для немодифицированных (*1*) и модифицированных полианилином (*2*) сенсоров в растворах цефотаксима (ЭАК – $\text{Ag}(\text{Cef})_2 \cdot \text{TDA}$).

$\text{Ag}(\text{Ceftx})_2 \cdot \text{TDA}$ не обладают специфичностью по отношению к основному иону, они проявляют чувствительность и к другим цефалоспорином ($K_{ijj} = 1$). Аналогичные данные по K_{ijj} получены и для цефазолинселективных сенсоров по отношению к цефотаксиму, цефуроскиму, цефтриаксону.

Таким образом, сенсоры на основе тетрадециламмония с комплексными соединениями серебро(I)–цефотаксим (цефазолин) можно рекомендовать в качестве универсальных для определения цефазолина, цефотаксима, цефуроскима, цефуроским ацетила, цефтриаксона. Важно, что нет необходимости синтеза различных ЭАК, получения мембран и изготовления отдельных сенсоров. Сенсоры на основе различных ЭАК можно применять в мультисенсорных системах типа “электронный язык” для раздельного определения цефалоспориновых антибиотиков в водных и биологических средах.

Исследование транспортных свойств мембран показало, что введение полианилина уменьшает их сопротивление ($R_{\text{немод}} = 1.3 \pm 0.1 \text{ МОм}$, $R_{\text{мод}} =$

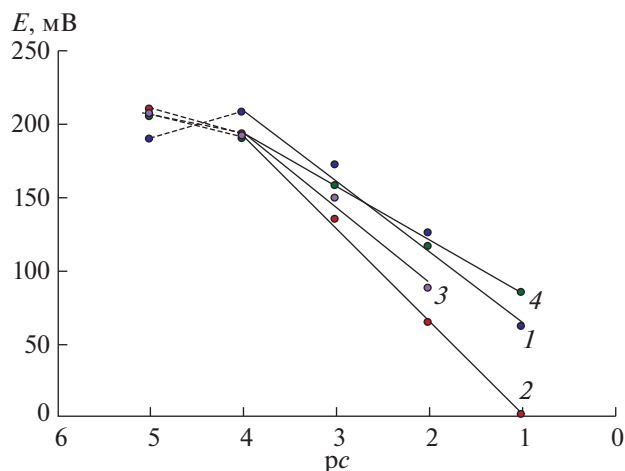


Рис. 3. Электродные функции немодифицированных сенсоров в растворах некоторых цефалоспориновых антибиотиков: *1* – цефотаксим, *2* – цефазолин, *3* – цефуроским, *4* – цефтриаксон (ЭАК – $\text{Ag}(\text{Ceftx})_2 \cdot \text{TDA}$).

$= 0.75 \pm 0.03 \text{ МОм}$); что связано с увеличением проводимости мембран в присутствии полианилина.

Электроаналитические характеристики цефотаксимселективных сенсоров в ротовой жидкости. На рис. 5 в качестве примера представлены электродные функции твердоконтактных сенсоров в растворах цефотаксима на фоне ЖРП. Наблюдается отклонение значений электродных потенциалов в сторону отрицательных значений на фоне ротовой жидкости. Это может быть связано с сильным фоновым влиянием неорганических и органических ионов, входящих в состав смешанной слюны. Сенсоры имеют достаточно большую область линейности (1×10^{-4} – 0.1 М), угол наклона электродных функций $50 \pm 2 \text{ мВ/рс}$, время отклика 40–60 с. Все это делает возможным их применение при определении антибиотиков в биологических жидкостях без предварительного осаждения белков.

Мы выполнили определение цефотаксима, цефазолина, цефуроскима в модельных водных рас-

Таблица 3. Электрохимические характеристики твердоконтактных немодифицированных цефотаксимселективных сенсоров в растворах некоторых цефалоспориновых антибиотиков (электродноактивный компонент – $\text{Ag}(\text{Ceftx})_2 \cdot \text{TDA}$, $n = 3$, $P = 0.95$)

Антибиотик	$E = f(c)$, М	$S \pm \Delta S$, мВ/рс	τ , с (10^{-3} – 10^{-2} М)	c_{min} , М	ΔE , мВ/сут
Цефотаксим	1×10^{-4} – 0.1	55 ± 3	20–25	6.3×10^{-5}	10–12
Цефазолин	1×10^{-4} – 0.1	58 ± 5	20–25	3.2×10^{-5}	7–9
Цефуроским	1×10^{-4} – 0.1	50 ± 4	20–30	3.2×10^{-5}	10–12
Цефтриаксон	1×10^{-4} – 0.1	31 ± 3	20–30	3.2×10^{-5}	10–12

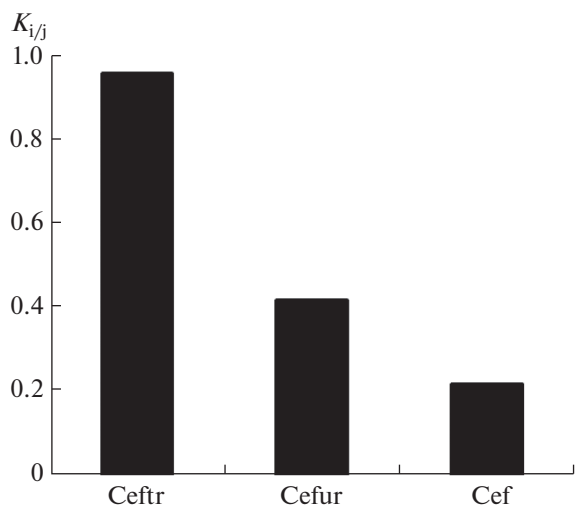


Рис. 4. Коэффициенты потенциометрической селективности цефотаксима к цефтриаксону, цефуросиму, цефазолину. ЭАК – $\text{Ag}(\text{Ceftx})_2 \cdot \text{TDA}$, $c_{\text{ЭАК}} = 2\%$.

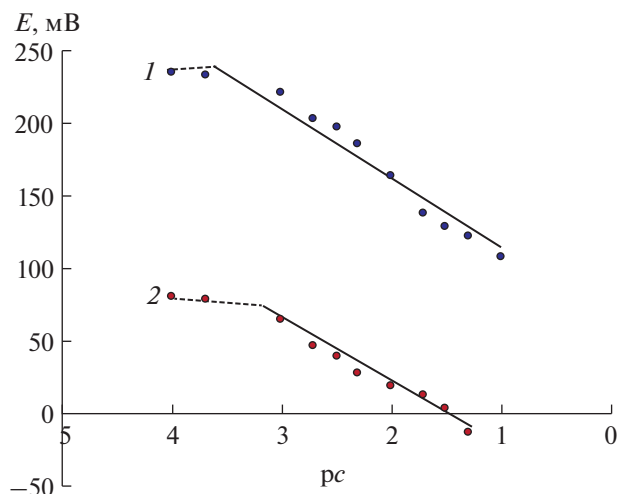


Рис. 5. Электродные функции твердоконтактных сенсоров в водном растворе (1) и на фоне жидкости ротовой полости (2). ЭАК – $\text{Ag}(\text{Ceftx})_2 \cdot \text{TDA}$, $c_{\text{ЭАК}} = 2\%$.

творах ($s_r \leq 0.08$) и в смешанной слюне ($s_r \leq 0.1$) с внесенными добавками антибиотиков (табл. 4).

Методика ионометрического определения антибиотиков в ЖРП аналогична способу [19]. Таким образом, разработанные немодифицированные и модифицированные твердоконтактные потенциометрические сенсоры на основе соединений тетрадециламмония с комплексными соединениями серебро(I)– β -lac, позволяют определять цефалоспориновые антибиотики в водных средах и ротовой жидкости. Их можно использовать для исследования фармакокинетики антибиотиков, контроля их содержания в процессе лечения, определения основного вещества в лекарственных препаратах

Методика определения цефуросим аксетила в препарате “Зиннат”. Каждая таблетка лекарственного препарата “Зиннат” содержит в качестве активного компонента цефуросим аксетил (250 мг в пересчете на цефуросим) и вспомогательные вещества: МКЦ, кроскармеллозу натрия, лаурилсульфат натрия, коллоидный диоксид кремния,

растительное гидрогенизированное масло, пропиленгликоль, метилпарагидроксибензоат.

Навеску цефуросима (цефурабола, цефуруса) растворяли в колбе емк. 25 мл (концентрация антибиотика 1×10^{-2} М). Растворы с концентрациями 1×10^{-3} – 1×10^{-5} М готовили из 1×10^{-2} М раствора последовательным разбавлением в колбах емк. 25 мл и измеряли ЭДС.

Измельчали таблетку препарата “Зиннат”, точную навеску помещали в колбу емк. 25 мл, разбавляли до метки дистиллированной водой, измеряли ЭДС модифицированным полианилином и хлоридсеребряным электродами. По зависимости ЭДС от отрицательного логарифма концентрации стандартного свежеприготовленного раствора цефуросима находили концентрацию цефуросим аксетила в таблетке. Рассчитывали содержание основного вещества в препарате “Зиннат”. Показано, что найденные содержания цефуросим аксетила соответствуют декларируемым.

Таблица 4. Результаты определения цефотаксима в модельных водных растворах и в ротовой жидкости ($n = 3$, $P = 0.95$)

Водный раствор			ЖРП		
введено, мг	найдено, мг	s_r	введено, мг	найдено, мг	s_r
2.3	1.9 ± 0.4	0.08	1.0	1.3 ± 0.3	0.09
5.7	6 ± 1	0.07	2.3	2.5 ± 0.4	0.06
22	26 ± 5	0.08	10	10 ± 2	0.07
57	64 ± 7	0.04	22	23 ± 6	0.10

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кулапин А.И., Матерова Е.А., Кулапина Е.Г. Твердоконтактные потенциометрические сенсоры с пластифицированными мембранами // Заводск. лаборатория. Диагностика материалов. 2002. Т. 68. № 12. С. 3.
2. Шведене Н.В., Откидач К.Н., Гумеров М.Р., Тараканов П.А., Томилова Л.Г. Новые металлопорфиразиновые как активные компоненты мембран анион-селективных электродов // Журн. аналит. химии. 2015. Т. 70. № 1. С. 63. (Shvedene N.V., Otkidach K.N., Gumerov M.R., Tarakanov P.A., Tomilova L.G. New metalloporphyrazines as active components of membranes of anion-selective electrodes // J. Analyt. Chem. 2015. V. 70. № 1. P. 72.)
3. Adhikari B.-R., Govindhan M., Chen A. Carbon nanomaterials based electrochemical biosensors for the sensitive detection of pharmaceutical and biological compounds // Sensors. 2015. V. 15. № 9. P. 22490.
4. Wang Huai-Sheng, Li Tian-Hua, Jia Wen-Li, Xu Hong-Yan. Highly selective and sensitive determination of dopamine using a Nafion/carbon nanotubes coated poly(3-methylthiophene) modified electrode // Biosens. Bioelectron. 2006. V. 22. P. 664.
5. Verrelli G., Lvova L., Paolesse R., Di Natale C., D'Amico A. Metalloporphyrin-based electronic tongue: An application for the analysis of Italian white wines // Sensors. 2007. V. 7. P. 2750.
6. Хади М., Хонарманд Э. Применение электрода из анодированного пирографита с торцевой поверхностью для анализа клиндамицина в фармацевтических препаратах и образцах человеческой мочи // Электрохимия. 2017. Т. 53. № 4. С. 431.
7. Абалева В.В., Дремова Н.Н. Электрохимическое допирование полианилина анионом тетрацианохинодимертана // Электрохимия. 2016. Т. 52. № 8. С. 834.
8. Холошенко Н.М., Рясенский С.С., Горелов И.П. Твердотельные ионоселективные электроды с ионно-электронными трансдьюсерами для определения дофамина // Хим.-фарм. журн. 2006. Т. 40. № 6. С. 44.
9. Горелов И.П., Рясенский С.С., Картамышев С.В., Федорова М.В. Твердотельный ионоселективный электрод с ионо-электронным трансдьюсером для определения хлордиазепоксида // Журн. аналит. химии. 2005. Т. 60. № 1. С. 74. (Gorelov I.P., Ryasensky S.S., Kartamyshev S.V., Fedorova M.V. Solid-state ion-selective electrode with ion-electron transducer for determination of chlordiazepoxide // J. Analyt. Chem. 2005. V. 60. № 1. P. 65.)
10. Рясенский С.С., Феофанова М.А., Васильева Д.В., Мантров Г.И. Твердотельный ионоселективный электрод с ионо-электронным трансдьюсером для количественного определения доксицилина // Хим.-фарм. журн. 2016. Т. 50. № 3. С. 52.
11. Картамышев С.В., Кузнецова М.В. Рясенский С.С., Горелов И.П. Твердотельные ионоселективные электроды, обратимые к анаприлину // Хим.-фарм. журн. 2005. Т. 39. № 1. С. 42.
12. Яковлев В.П., Яковлев С.В. Рациональная антимикробная фармакотерапия. М.: Литтерра, 2007. 784 с.
13. Суворова М.П., Белобородов В.Б., Яковлев С.В., Гаврилов М.М. Нозокомиальные инфекции в педиатрических стационарах // Вопросы практической педиатрии. 2016. Т. 6. С. 7.
14. Алексеев В.Г. Металлокомплексы пенициллинов и цефалоспоринов // Хим.-фарм. журн. 2011. Т. 45. № 11. С. 31.
15. Кулапина О.И., Кулапина Е.Г. Антибактериальная терапия. Современные методы определения антибиотиков в биологических и лекарственных средах. Саратов: Изд.-во "Саратовский источник", 2015. 91 с.
16. Dehdashtian S., Behbahani M., Noghrehabadi A. Fabrication of a novel, sensitive and selective electrochemical sensor for antibiotic cefotaxime based on sodium montmorillonitenonoclay/electroreducedgraphene oxide composite modified carbon paste electrode // J. Electroanal. Chem. 2017. V. 801. P. 450.
17. Merola G., Martini E., Tomassetti M., Campanella L. New immunosensor for β -lactam antibiotics determination in river waste waters // Sens. Actuators B. 2014. V. 199. P. 301.
18. Merola G., Martini E., Tomassetti M., Campanella L. Simple and suitable immunosensor for β -lactam antibiotics analysis in real matrixes: milk, serum, urine // J. Pharm. Biomed. Anal. 2015. V. 106. P. 186.
19. 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. (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. Analyt. Chem. 2015. V. 70. № 4. P. 477.)
20. Вавилова Т.П., Янушевич О.О., Островская И.Г. Слюна. Аналитические возможности и перспективы. М.: Бином, 2014. 312 с.
21. Белюстин А.А. Потенциометрия. Физико-химические основы применения. М.: Лань, 2015. 336 с.
22. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета программа Statistica. М.: МедиаСфера, 2002. 312 с.
23. Алексеев В.Г., Демская Л.В. Комплексообразование серебра(I) с ампициллином, амоксициллином и цефалексином // Коорд. химия. 2007. Т. 33. № 3. С. 211.
24. 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. (Kulapina E.G., Snesarev S.V. Potentiometric sensors based on organic ion exchangers of tetraalkylammonium and silver complexes with ampicillin, oxacillin, and cefazolin // J. Analyt. Chem. 2012. V. 67. № 2. P. 163.)