

УДК 543.554.615.33

ПЛАНАРНЫЕ ПОТЕНЦИОМЕТРИЧЕСКИЕ СЕНСОРЫ НА ОСНОВЕ УГЛЕРОДНЫХ МАТЕРИАЛОВ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЦЕФОТАКСИМА И ЦЕФУРОКСИМА

© 2020 г. Е. Г. Кулапина^{а, *}, О. И. Кулапина^б, В. Д. Анкина^б

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

^бСаратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского
ул. Большая Казачья, 112, Саратов, 410012 Россия

*e-mail: kulapinaeg@mail.ru

Поступила в редакцию 12.11.2018 г.

После доработки 11.01.2019 г.

Принята к публикации 25.08.2019 г.

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

Ключевые слова: планарные “screen-printed” сенсоры, графит, углеродные нанотрубки, цефотаксим, цефуроксим, цефуроксим аксетил, потенциометрия, модельные водные растворы, смешанная слюна.

DOI: 10.31857/S0044450220020115

Планарные сенсоры на основе разнообразных материалов применяют для электрохимического определения различных органических соединений, при мониторинге объектов окружающей среды, анализе биологических сред, лекарственных препаратов, пищевых продуктов и др. [1–3]. Показано [4–6], что на электрохимические характеристики сенсоров влияют способ их изготовления и состав мембран. Разработаны оптимальные конструкции планарных сенсоров, селективных к поверхностно-активным веществам (ПАВ) [7, 8]. Определены составы мембран и углеродсодержащих чернил, показано применение сенсоров для тест-контроля содержания ПАВ в микрообъемах проб.

Антибиотики принадлежат к различным классам химических соединений, наиболее значимые из них – β-лактамы (пенициллины и цефалоспорины). Их объединяет наличие в структуре β-лактамного кольца, отвечающего за антимикробную активность, при разрушении которого последняя пропадает. С учетом высокой клинической эффективности и низкой токсично-

сти β-лактамы составляют основу антимикробной химиотерапии на современном этапе, занимая ведущее место при лечении большинства инфекций [9].

Потенциометрические жидкостные сенсоры позволяют экспрессно детектировать β-лактамы (антибиотики) [10]. Современные сенсорные технологии позволяют модернизировать конструкции сенсоров. Так, по технологии трафаретной печати возможно изготовление планарных (screen-printed) сенсоров малых размеров, что позволяет использовать их для количественного определения веществ в микрообъемах проб в режиме реального времени.

Для изучения фармакокинетики антибиотиков, выбора терапевтической дозы препаратов, корректировки тактики лечения необходимо совершенствование методик определения антибиотиков: снижение их трудоемкости, достижение быстрого отклика при мониторинге в режиме online, повышение надежности, и чувствительности определения, снижение финансовых затрат, повышение производительности для охвата боль-

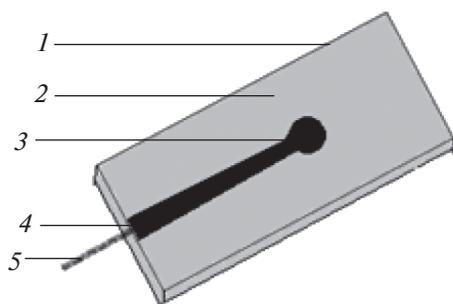


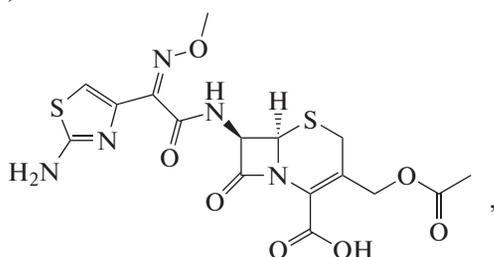
Рис. 1. Конструкция сенсора, изготовленного по методу трафаретной печати: 1 – полимерная подложка, 2 – изоляционный слой, 3 – рабочая область, 4 – углеродсодержащие чернила с электродноактивным соединением, 5 – токоотвод.

шего числа пациентов и т.д. Заслуживает внимания анализ смешанной слюны (жидкости ротовой полости (**ЖРП**), ротовой жидкости) в связи с неинвазивностью взятия проб, многократностью и почти неограниченным объемом забора материала [11].

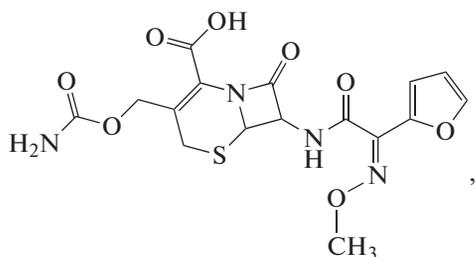
В настоящей работе для экспрессного определения цефотаксима, цефуроксима и цефуроксим ацетата в водных средах и ротовой жидкости методом трафаретной печати изготовлены планарные сенсоры на основе различных углеродных материалов (графита и углеродных нанотрубок), определены их основные электроаналитические и операционные характеристики.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

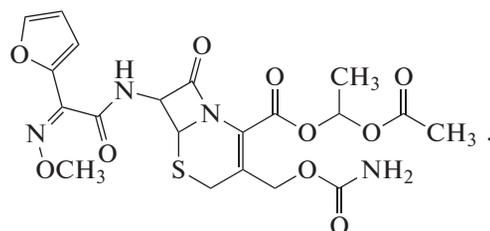
Объекты исследования: цефалоспориновые антибиотики цефотаксим (III поколение), Cefix, порошок для инъекций (ОАО “Биохимик”, Саранск):



цефуроксим (II поколение), Cefur1, порошок для инъекций (цефурус, цефуробол) (ОАО “Синтез”, Курган):



цефуроксим ацетил (II поколение), Cefur2 – эфир цефуроксима, коммерческое название препарата “Зиннат”, фирма-производитель “Glaxo Operations UK Limited” (Великобритания), форма выпуска: таблетки по 10 штук в упаковке, состав: 1 таблетка содержит цефуроксима ацетата 250 мг и дополнительные вещества, гидролизует в воде и кишечнике до цефуроксима [9]:



Исходные 0.1 М растворы антибиотиков готовили путем растворения навесок препаратов в мерных колбах емк. 25 мл и доводили до метки дистиллированной водой. Рабочие растворы с концентрацией 1×10^{-6} –0.01 М готовили последовательным разбавлением исходных.

Получение материалов сенсоров. Исследовали планарные сенсоры, изготовленные методом трафаретной печати, трех типов. Электродная система screen-printed представляла собой полиуретановую подложку толщиной 0.1–0.15 мм с углеродсодержащими чернилами с электродноактивными соединениями (ЭАС). В сенсорах 1 типа $c_{\text{ЭАС}}$ составляла 1–3% (рис. 1). Сенсоры 2 типа включали пластифицированные поливинилхлоридные мембраны с ЭАС ($c_{\text{ЭАС}}$ 1–2%), нанесенные на углеродсодержащие чернила. Сенсоры 1 и 2 типа были оснащены токоотводом и изолятором. Сенсоры 3 типа – это коммерческие планарные сенсоры (ООО “Автоком”); в этом случае на рабочую поверхность (4.9 мм²) индикаторного электрода наносили мембрану с ЭАС. Сенсоры 3 типа включали псевдохлоридсеребряный электрод сравнения. Размер сенсоров составлял 30 × 12 мм (1 и 2 тип), 28 × 10 мм (3 тип).

Углеродсодержащие чернила представляли собой смесь из порошка углерода, пластификатора (дибутилфталата, **ДБФ**), растворителя (циклогексанон–ацетон, 1 : 1), полимерной матрицы (поливинилхлорида, **ПВХ**) и ЭАС. Смесь перемешивали магнитной мешалкой при небольшом нагревании до полного растворения компонентов и состояния гомогенности. Использовали графит RFL–M 99.5 (99.5% purity, Kropfmühl AG, Германия) или углеродные нанотрубки (**УНТ**), синтезированные в НОЦ ЗМНТ, Национальном исследовательском университете “МИЭТ” (Зеленоград, Московская обл.). Удельная поверхность многостенных углеродных нанотрубок составляла около 140 м²/г (длина несколько микрометров, диаметр 30 нм); размер частиц графита ~ 500 нм.

В качестве ЭАС использовали ассоциаты тетрадециламмония и комплексных соединений серебра(I) с исследуемыми антибиотиками (**Ag(β -lac)**–ТДА) [10]. Способы получения ЭАС и изготовления мембран потенциометрических сенсоров описаны в работе [12]. Оптимальное соотношение компонентов углеродсодержащих чернил составляло, %: порошок углерода 30–32, ПВХ 16–18, пластификатор 48–50, ЭАС 1–3 [7]. Слой изолятора представлял собой поливинилхлорид, пластифицированный дибутилфталатом. С помощью трафарета на подложку наносили слой углеродсодержащих чернил, на котором закрепляли металлический токоотвод и высушива-

ли при 50°C в течение 30–40 мин для удаления растворителя. Вся поверхность электрода (кроме рабочей области диаметром 5 мм) изолировали полимерным составом на основе ПВХ толщиной 20–30 мкм, которую далее высушивали при 50°C в течение 20–30 мин. Сенсоры хранили в 1×10^{-3} М растворах исследуемых антибиотиков. В случае сенсоров 2 и 3 типа на рабочую поверхность чернил наносили ПВХ-мембраны с ЭАС.

Оборудование и методы исследования. ЭДС измеряли с использованием элементов с переносом типа:



Контакт между полуэлементами осуществляли с помощью солевого мостика, заполненного насыщенным раствором KCl, электрод сравнения – хлоридсеребряный ЭВЛ-1МЗ.

ЭДС цепи измеряли иономером И-160 МП с погрешностью ± 1 мВ при $20 \pm 3^\circ\text{C}$. ЭДС в анализируемых растворах измеряли от меньшей концентрации к большей. Для ускорения достижения постоянного потенциала внешний раствор перемешивали магнитной мешалкой.

Отклик планарных сенсоров изучали в диапазоне рН 1–14 (добавляли к раствору цефотаксима (цефуросима) 0.1 М HCl или NaOH). Кислотность растворов регистрировали рН-метром рХ 150 МП с использованием стеклянного и хлоридсеребряного электродов. Необходимую ионную силу растворов создавали добавлением 0.1 М раствора NaCl.

Время установления стационарного потенциала сенсоров ($t = 0.95$ с) определяли при скачкообразном изменении концентраций антибиотиков на порядок в интервале $0.1 - 1 \times 10^{-4}$ М согласно рекомендациям ИЮПАК [13, 14].

Изучали влияние содержания окислительно-восстановительных агентов (дихромата калия, хлорида железа(III), иодида калия, соли Мора) на поведение сенсоров. Концентрацию добавок окислителей и восстановителей варьировали в диапазоне $1 \times 10^{-4} - 1 \times 10^{-3}$ М. Коэффициенты потенциометрической селективности ($K_{i/j}$) определяли методами отдельных и смешанных растворов [13–15].

Предел обнаружения (C_{min}) определяли согласно рекомендациям ИЮПАК [13]: это такая концентрация определяемого иона, при которой аналитический сигнал вдвое больше фонового, что соответствует случаю, когда отклонение от урав-

нения Нернста составляет ($59/n$): $\lg 2 = 18/n$ мВ при 25°C.

В качестве микроячейки при проведении анализов в микрообъемах проб образцов использовали стаканчик диаметром 12–15 мм, высотой 20–30 мм. Для ввода капельной пробы на рабочую поверхность планарных сенсоров использовали микрошприц емк. 100 мкл (Hamilton, США).

Для отделения белковых компонентов из смешанной слюны использовали центрифугу ЦЛМН-Р-10-0.1 Элекон.

Пробоподготовка ротовой жидкости. Пробу ротовой жидкости (смешанной слюны, ЖРП) здорового человека отбирали спустя 1–2 ч после приема пищи, перед сбором ротовую полость ополаскивали водой. Смешанную слюну центрифугировали в течение 15 мин при 3500 об/мин. Для определения антибиотиков в ЖРП с целью исключения белкового отравления индикаторный электрод предварительно кондиционировали в ЖРП здорового человека в течение 20–30 мин.

Для приготовления серии градуировочных растворов цефотаксима, цефуросима на фоне ЖРП отбирали 0.1–0.3 мл водных растворов антибиотиков соответствующих концентраций (внесенные добавки) и до объема 1–3 мл добавляли надосадочной жидкости ЖРП, перемешивали и измеряли ЭДС для построения зависимости ЭДС – ($-\lg c_{\beta\text{-lac}}$).

Планарные сенсоры использовали для определения антибиотиков в водных растворах и ротовой жидкости с внесенными добавками цефотаксима, цефуросима, основного вещества (цефуросим аксетила) в лекарственном препарате “Зиннат”. Антибиотики в водных объектах и ротовой жидкости определяли прямой потенциометрией, правильность контролировали методом введено–найдено.

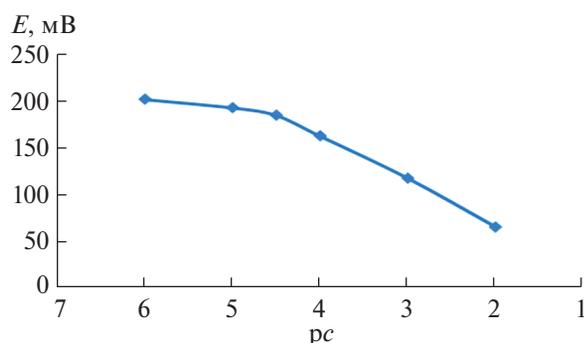


Рис. 2. Электродная функция планарного сенсора типа 1 на основе ионного ассоциата комплекса серебро(I)–цефуросим с тетрадециламмонием $[Ag(Cefur)_2]$ –ТДА в растворах цефуросима. $c_{ЭАС} = 2\%$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Состав углеродсодержащих чернил оптимизирован в работах [7, 8] при разработке планарных сенсоров различных типов, чувствительных к додецилсульфату натрия и полиоксиэтилированным нонилфенолам. Исследовано влияние природы и концентрации пластификатора, углерода, растворителя, содержания ПВХ в их композиции на свойства планарных сенсоров, чувствительных к анионным и неионным ПАВ.

Для разработки планарных сенсоров, чувствительных к цефалоспориновым антибиотикам (цефотаксиму, цефуросиму) мы исходили из установленного ранее оптимального состава углеродсодержащих чернил и конструкций сенсоров.

Выбор типа сенсоров. На рис. 2 в качестве примера представлена электродная функция планарных сенсоров 1 типа на основе ионных ассоциатов тетрадециламмония с комплексами серебро(I)–цефуросим в растворах цефуросима, а в табл. 1 – электрохимические характеристики сенсоров 1–3 типов на основе графита в растворах исследуемого антибиотика. Потенциалопределяющей является реакция ионного обмена на границе мембрана/раствор, причем предварительно протекает диссоциация ионообменника в фазе мембраны [12]. Электродные функции линейны в интервале концентраций цефуросима 1×10^{-5} – 0.1 М, предел обнаружения составляет 7×10^{-6} М.

Угловые коэффициенты электродных функций лежат в пределах 52–58 мВ/рс и соответствуют значениям нернстовской величины для однозарядных ионов.

Показано, что для сенсоров 2 и 3 типов возрастает время отклика, дрейф потенциала, уменьшаются угловые коэффициенты электродных функций и срок эксплуатации. При этом не изменяются диапазоны линейности электродных функций и пределы обнаружения антибиотиков. Применение сенсоров 3 типа для определения антибиотиков целесообразно в случае небольших объемов проб до 1–2 мл. Таким образом, наилучшие свойства демонстрируют сенсоры первого типа.

Выбор углеродных материалов. Определены основные электрохимические и операционные характеристики планарных сенсоров 1 типа, содержащих графит и углеродные нанотрубки, в растворах цефотаксима (Ceftx) и цефуросима (Cefur) (табл. 2). Следует отметить, что характеристики сенсоров на основе ионного ассоциата $Ag(Cefur)_2$ –ТДА в растворах цефуросима и цефуросим ацетила аналогичны. Введение в чернила углеродных нанотрубок приводит к увеличению диапазона линейности и угловых коэффициентов электродных функций, а также к снижению пределов обнаружения антибиотиков (6×10^{-6} М для цефотаксима, 3×10^{-6} М для цефуросима). При этом уменьшается время отклика и дрейф потенциала. Срок службы сенсоров – 1 мес. На стабильность электродного потенциала, вероятно, влияет большая удельная поверхность углеродного материала.

Влияние содержания электродноактивного соединения. Исследовали углеродсодержащие чернила на основе углеродных нанотрубок с различным содержанием ЭАС (0.5, 1, 2, 3, 5%) (табл. 3). Из табл. 3 видно, что содержание активного компонента в чернилах влияет на крутизну электродных функций: при $c_{ЭАС} = 0.5\%$ угловой коэффициент составляет 44–48 мВ/рс. Увеличение содержания наклона электродных функций сенсоров в растворах цефотаксима. Варьирование содержания переносчика в чернилах практически не влияет на пределы функционирования сенсоров. При содержании ЭАС более 3% ухудшаются электроана-

Таблица 1. Электроаналитические характеристики планарных сенсоров различных типов на основе графита в растворах цефуросима (электродноактивное соединение – $[Ag(Cefur)_2]$ –ТДА, $c_{ЭАС} = 2\%$, $n = 3$, $P = 0.95$)

Тип сенсора	Диапазон линейности, М	$S \pm \Delta S$, мВ/рс	c_{min} , М	Время отклика, с (1×10^{-4} – 1×10^{-3} М)	ΔE , мВ/сут
1	1×10^{-5} – 0.1	54 ± 4	7×10^{-6}	10	4–5
2	1×10^{-4} – 0.1	52 ± 4	5×10^{-5}	15–20	5–6
3	1×10^{-4} – 0.1	48 ± 3	5×10^{-5}	30–35	6–8

Таблица 2. Электроаналитические характеристики планарных сенсоров 1 типа на основе графита и углеродных нанотрубок в растворах цефотаксима и цефуроксима ($c_{\text{ЭАС}} = 2\%$, $n = 3$, $P = 0.95$)

ЭАС	Углеродный материал	Диапазон линейности, М	$S \pm \Delta S$, мВ/рс	c_{min} , М	Время отклика, с ($1 \times 10^{-4} - 1 \times 10^{-3}$ М)	ΔE , мВ/сут
[Ag(Ceftx) ₂]-ТДА	Графит	$1 \times 10^{-4} - 0.1$	52 ± 4	5×10^{-5}	10	4–5
[Ag(Cefur) ₂]-ТДА	Графит	$1 \times 10^{-5} - 0.1$	54 ± 4	7×10^{-6}	10	4–5
[Ag(Ceftx) ₂]-ТДА	Углеродные нанотрубки	$5 \times 10^{-5} - 0.1$	54 ± 2	6×10^{-6}	8	2–3
[Ag(Cefur) ₂]-ТДА		$5 \times 10^{-6} - 0.1$	55 ± 2	3×10^{-6}	8	2–3

литические характеристики сенсоров; при этом не происходит его полного растворения в чернилах, что обусловлено, вероятно, ограниченной растворимостью ЭАС в пластификаторе и неоднородностью чернил. Таким образом, оптимальное содержание ЭАС в чернилах составляет 1–3%.

Пластифицированные мембраны представляют собой трехмерную полимерную структуру ПВХ, в порах которой находится раствор активного компонента в гидрофобном вязком органическом растворителе дибутилфталате, выполняющем роль пластификатора. Оптимальная концентрация ЭАС в мембранах составляет 1–2%; диапазон линейности электродных функций – $1 \times 10^{-5} - 0.1$ М, угловые коэффициенты – 54–58 мВ/рс. Увеличение концентрации ЭАС в мембранах вызывает рост числа ионообменных центров и переносчиков заряда, однако растворимость ЭАС в мембранах ограничена. Входящие в состав ЭАС соли тетрадециламмония при концентрациях более 2.8% высаливаются из мембраны, при этом изменяются значения угловых коэффициентов электродных функций до 48–51 мВ/рс [10].

Динамические характеристики сенсоров позволяют охарактеризовать процессы на поверхности мембраны, граничащей с внешним раствором. Время отклика ($t = 0.95$ с) определяли измерением промежутка времени с момента переноса сенсора из раствора с меньшей концентрацией в раствор с большей концентрацией [13]. Установлено, что для исследуемых ионообменных мембран время отклика определяется кинетическим и диффузионным факторами [16, 17]. В случае разбавленных растворов стадиями, определяющими транспорт ионов, являются диффузия в водном слое и реакция переноса заряда через границу раздела. Здесь большую роль играют гидродинамические условия проведения процесса. С увеличением концентрации определяемого вещества вклад диффузии в общее изменение ЭДС в водном слое уменьшается, а в приповерхностном слое мембраны – увеличивается [16, 17]. Время

отклика сенсоров составляет 8–10 с и обусловлено гидродинамикой ячейки.

Влияние окислителей и восстановителей. Изучено влияние некоторых окислителей и восстановителей на отклик сенсоров 1 типа на основе ассоциатов тетрадециламмония с комплексами серебро(I)–цефотаксим и УНТ. На электрохимические характеристики сенсоров в растворах цефотаксима влияет 0.001 М раствор FeCl₃ (рН 1–2). В присутствии 0.001 М растворов дихромата калия, соли Мора и иодида калия угловые коэффициенты электродных функций уменьшаются (46–48 мВ/рс). Водные 1×10^{-4} М растворы KI и соли Мора не влияют на характеристики сенсоров.

Влияние рН на аналитический сигнал планарных сенсоров. Цефуроксим – антибиотик кислотного типа, полностью диссоциирует при рН 5, цефотаксим – амфотерный антибиотик, в виде аниона существует в нейтральной и щелочной средах [10]. Планарные сенсоры проявляют чувствительность к анионным формам антибиотиков. Исследование влияния кислотности на электрохимический отклик сенсоров показало, что аналитический сигнал не зависит от рН в диапазоне 3–10 для цефуроксима и 7–10 для цефотаксима

Таблица 3. Электроаналитические характеристики планарных сенсоров на основе углеродных нанотрубок в растворах цефотаксима в зависимости от концентрации электродноактивного соединения [Ag(Ceftx)₂]-ТДА в углеродсодержащих чернилах ($n = 3$, $P = 0.95$)

$c_{\text{ЭАС}}$, %	Диапазон линейности, М	$S \pm \Delta S$, мВ/рс	c_{min} , М
0.5	$1 \times 10^{-4} - 0.1$	46 ± 2	5×10^{-5}
1.0	$5 \times 10^{-5} - 0.1$	54 ± 2	6×10^{-6}
2.0	$5 \times 10^{-5} - 0.1$	54 ± 2	6×10^{-6}
3.0	$5 \times 10^{-5} - 0.1$	56 ± 1	6×10^{-6}
5.0	$1 \times 10^{-4} - 0.1$	50 ± 2	5×10^{-5}

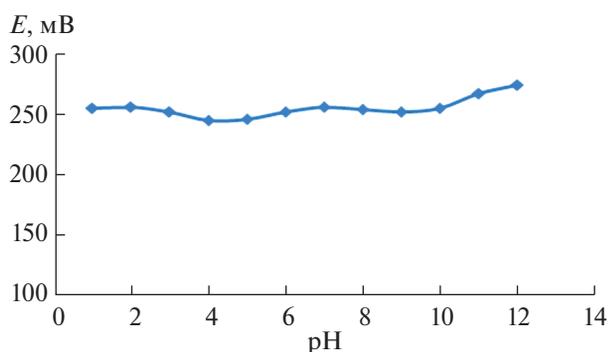


Рис. 3. Электрохимический отклик планарного сенсора типа 1 в 0.01 М растворах цефотаксима при различной кислотности. Электродноактивное соединение – $[\text{Ag}(\text{Ceftx})_2]$ –ТДА.

(рис. 3). Оптимальную ионную силу 0.1 создавали добавлением 0.1 М раствора NaCl.

Коэффициенты потенциометрической селективности планарных сенсоров к другим цефалоспориновым антибиотикам – цефуросиму, цефазолину, цефалексину, к неорганическим ионам определяли методами бионных потенциалов и смешанных растворов [13–15]. Выбор мешающих неорганических ионов обусловлен составом ротовой жидкости. Коэффициенты селективности, определенные разными методами, совпадают и свидетельствуют о возможности определения антибиотиков при 100–1000-кратных избытках неорганических ионов; $K_{i/j}$ цефотаксима к цефуросиму

Таблица 4. Коэффициенты потенциометрической селективности цефотаксима по отношению к некоторым цефалоспориновым антибиотикам и ряду неорганических ионов (электродноактивное соединение – $[\text{Ag}(\text{Ceftx})_2]$ –ТДА, $n = 3$, $P = 0.95$)

Анион	Метод определения $K_{i/j}$	
	бионных потенциалов	смешанных растворов
Cl^-	$(7.6 \pm 0.4) \times 10^{-2}$	$(6.9 \pm 0.1) \times 10^{-2}$
Br^-	$(1.5 \pm 0.2) \times 10^{-3}$	$(1.9 \pm 0.2) \times 10^{-3}$
I^-	$(4.9 \pm 0.2) \times 10^{-3}$	$(5.1 \pm 0.2) \times 10^{-3}$
HCO_3^-	$(3.9 \pm 0.2) \times 10^{-2}$	$(4.1 \pm 0.1) \times 10^{-2}$
H_2PO_4^-	$(6.9 \pm 0.3) \times 10^{-3}$	$(6.6 \pm 0.3) \times 10^{-3}$
CO_3^{2-}	$(2.1 \pm 0.1) \times 10^{-2}$	$(1.7 \pm 0.1) \times 10^{-2}$
HPO_4^{2-}	$(2.0 \pm 0.3) \times 10^{-2}$	$(2.5 \pm 0.2) \times 10^{-2}$
Цефуросим	0.9 ± 0.1	0.8 ± 0.1
Цефазолин	0.8 ± 0.1	0.9 ± 0.1
Цефалексин	1.1 ± 0.2	1.0 ± 0.2

симу, цефалексину, цефазолину близки к единице; сенсоры в одинаковой степени проявляют чувствительность к основному и мешающему ионам (табл. 4).

Таким образом, исследуемые сенсоры на основе различных ЭАС можно применять для определения цефалоспориновых антибиотиков в водных средах в широком интервале концентраций (табл. 5). Сенсоры перед измерениями необходимо кондиционировать в течение 24 ч в 0.001 М растворе цефотаксима (цефуросима) и хранить их в указанных растворах с целью уменьшения вымывания ЭАС.

Электроаналитические характеристики сенсоров на фоне смешанной слюны. Ротовая жидкость является сложным фильтратом плазмы крови, отражает состояние динамического постоянства внутренней среды организма. Она содержит неорганические анионы и катионы, органические вещества, белки, свободные аминокислоты, ферменты, содержание которых в 2–3 раза больше, чем минеральных солей [11]. Установлено, что содержание лекарственных веществ в крови коррелирует с его содержанием в смешанной слюне [18].

На рис. 4 представлена зависимость ЭДС планарного сенсора 1 типа от отрицательного логарифма концентрации цефотаксима в водных растворах и на фоне ротовой жидкости. Электродные функции сенсоров на фоне ЖРП проявляются в той же концентрационной области, что и в водных растворах антибиотиков. Полученные градуировочные графики воспроизводимы; увеличение времени кондиционирования сенсоров не влияет на них. Для исследуемых сенсоров электродные потенциалы смещаются на 100–150 мВ в растворах ЖРП, что может быть обусловлено сильным фоновым влиянием неорганических и органических веществ, входящих в состав ЖРП.

В табл. 5 приведены результаты ионометрического определения цефотаксима и цефуросима на фоне ЖРП с внесенными добавками антибиотиков. Относительные стандартные отклонения не превышают 0.08.

Таким образом, изготовленные методом трафаретной печати планарные сенсоры на основе ассоциатов $\text{Ag}(\beta\text{-lac})$ –ТДА пригодны для определения цефотаксима, цефуросима, цефуросимаксетила в водных и биологических средах в малых объемах проб (1–3 мл), а также основного вещества в лекарственных препаратах.

Методика ионометрического определения антибиотиков в ротовой жидкости. Для отбора проб смешанной слюны сплевывают ЖРП в чистые сухие полиэтиленовые пробирки. Пробу отбирают спустя 0.5–1 ч после приема пищи, ополоснув ротовую полость. Пробу ЖРП центрифугируют в течение 10–15 мин при 3500 об/мин. Перед изме-

Таблица 5. Результаты (мг) определения цефуроксима в модельных водных растворах и на фоне ротовой жидкости (электроноактивное соединение – [Ag(Ce-fur)₂]-ТДА, c_{ЭАС} = 2%, n = 3, P = 0.95)

Водный раствор			ЖРП		
введено	найдено	s _r	введено	найдено	s _r
14.8	14.1 ± 0.4	0.01	5.3	4.6 ± 0.3	0.03
9.6	10.4 ± 0.6	0.02	3.2	2.8 ± 0.2	0.03
1.4	1.5 ± 0.2	0.05	0.5	0.52 ± 0.01	0.08

рением индикаторный электрод кондиционируют в ЖРП практически здорового человека в течение 20–30 мин.

Для приготовления 0.1 М растворов цефалоспоринов соответствующие навески антибиотиков растворяют в дистиллированной воде в колбе емк. 25 мл, последовательным разбавлением готовят 0.01–1 × 10⁻⁶ М растворы. Для приготовления серии растворов цефалоспоринов на фоне ЖРП с внесенными добавками антибиотиков отбирают 0.1–0.3 мл водных растворов антибиотиков соответствующих концентраций (внесенные добавки) и добавляют надосадочную жидкость ЖРП до объема 1–3 мл, перемешивают и измеряют ЭДС для построения зависимости ЭДС (мВ) от –lgc_{β-lac}. Измеряют ЭДС в пробах ЖРП больных (объем 1–3 мл) и по градуировочному графику определяют содержание антибиотиков.

Методика ионометрического определения цефуроксима аксетила в препарате “Зиннат” аналогична приведенной в работе [12].

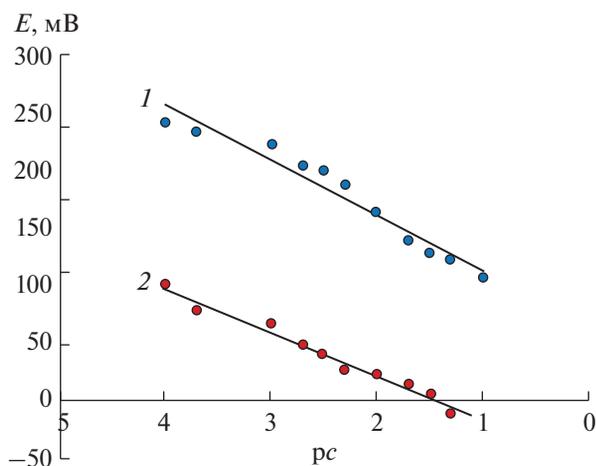


Рис. 4. Электродные функции планарных сенсоров в водном растворе цефотаксима (1) и на фоне ротовой жидкости (2).

Таким образом, методом трафаретной печати получены планарные сенсоры на основе различных углеродных материалов (графит, УНТ), содержащие ионные ассоциаты тетрадециламмония с комплексами серебро(I)–цефотаксим (цефуроксим). Использование в углеродсодержащих чернилах 1–3% ЭАС и УНТ позволяет создавать планарные сенсоры, обладающие оптимальными электрохимическими характеристиками. Сенсоры пригодны для определения индивидуальных антибиотиков (цефотаксима, цефуроксима, цефуроксима аксетила) и их суммарного содержания в водных растворах и ротовой жидкости, а также для оценки качества лекарственных препаратов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Li M., Li Y.-T., Li D.-W., Long Y.T. Recent developments and applications of screen-printed electrodes in environmental assays – A review // *Anal. Chim. Acta.* 2012. V. 734. P. 31.
2. Alonso-Lomillo M.A., Domínguez-Renedo O., Arcos-Martínez M.J. Screen-printed biosensors in microbiology: A review // *Talanta.* 2010. V. 82. № 5. P. 1629.
3. Honeychurch K.C., Hart J.P. Screen-printed electrochemical sensors for monitoring metal pollutants // *Trends Anal. Chem.* 2003. V. 22. № 7. P. 456.
4. Gornall D.D., Collyer S.D., Higson S.P.J. Investigations into the use of screen-printed carbon electrodes as templates for electrochemical sensors and sonochemically fabricated microelectrode arrays // *Sens. Actuators B.* 2009. V. 141. № 2. P. 581.
5. Wang J., Tian B., Nascimento V.B., Agnes L. Performance of screen-printed carbon electrodes fabricated from different carbon inks // *Electrochim. Acta.* 1998. V. 43. № 23. P. 3459.
6. Trojanowicz M. Impact of nanotechnology on design of advanced screen-printed electrodes for different analytical applications // *Trends Anal. Chem.* 2016. V. 84. Part A. P. 22.
7. Макарова Н.М., Кулапина Е.Г. Планарные потенциометрические сенсоры на основе углеродных материалов для определения додецилсульфата натрия // *Электрохимия.* 2015. Т. 51. № 7. С. 757. (Makarova N.M., Kulapina E.G. Planar potentiometric sensors based on carbon materials for determination of sodium dodecyl sulfate // *Russ. J. Electrochem.* 2015. V. 51. № 7. P. 672.)
8. Макарова Н.М., Кулапина Е.Г. Планарные сенсоры для определения полиоксиэтилированных соединений // *Электрохимия.* 2017. Т. 53. № 11. С. 1432. (Makarova N.M., Kulapina E.G. Planar sensors for determination of polyoxyethylated compounds // *Russ. J. Electrochem.* 2017. V. 53. № 11. P. 1266.)
9. Яковлев В.П., Яковлев С.В. Рациональная антимикробная фармакотерапия. М.: Литтерра, 2007. 784 с.
10. Кулапина Е.Г., Снесарев С.В., Кулапина О.И., Барина О.В. Некоторые проблемы обеспечения избирательности и чувствительности определения ан-

- тибиотиков в лекарственных и биологических средах / Проблемы аналитической химии. Т. 16. Фармацевтический анализ. М.: Аргмак-Медиа, 2013. С. 326.
11. *Вавилова Т.П., Медведев А.Е.* Биологическая химия. Биохимия полости рта. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 560 с.
 12. *Кулапина Е.Г., Тютликова М.С., Кулапина О.И., Дубасова А.Е.* Твердоконтактные потенциометрические сенсоры для определения некоторых цефалоспориновых антибиотиков в лекарственных препаратах и ротовой жидкости // Журн. аналит. химии. 2019. Т. 74. № 7. Приложение. С. S63. (*Kulapina E.G., Tyutlikova M.S., Kulapina O.I., Dubasova A.E.* Solid-contact potentiometric sensors for the detection of certain cephalosporin antibiotics in drugs and oral fluid // J. Analyt. Chem. 2019. V. 74. № 7. Suppl. P. S780.)
 13. *Buck R., Lindner E.* Recommendations for nomenclature of ion-sensitive electrodes (IUPAC Recommendations 1994) // Pure Appl. Chem. 1994. V. 66. № 12. P. 2527.
 14. *Umezawa Y., Buhlmann P., Umezawa K., Tohda K., Amemiya S.* Potentiometric selectivity coefficients of ion-selective electrodes. Part I. Inorganic Cations (IUPAC Technical Report) // Pure Appl. Chem. 2000. V. 72. № 10. P. 1851.
 15. *Белюстин А.А.* Потенциометрия: физико-химические основы и применения. СПб: Лань, 2015. 336 с.
 16. *Морф В.* Принципы работы ионоселективных электродов и мембранный транспорт. М.: Мир, 1985. 280 с.
 17. *Кулапина Е.Г., Чернова Р.К., Кулапин А.И.* Потенциометрические сенсоры для определения синтетических поверхностоактивных веществ. Саратов: Научная книга, 2008. 179 с.
 18. *Стародубцев А.К., Золкина И.В., Кондратенко С.Н., Белякова Г.А.* Изучение фармакокинетики пентоксифиллина по динамике его распространения в крови и слюне здоровых добровольцев // Хим.-фарм. журн. 2008. Т. 42. № 1. С. 3.