



Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Химия. Биология. Экология. 2021. Т. 21, вып. 2. С. 134–144
Izvestiya of Saratov University. Chemistry. Biology. Ecology, 2021, vol. 21, iss. 2, pp. 134–144

Научная статья

УДК 543.554.6.615.33

<https://doi.org/10.18500/1816-9775-2021-21-2-134-144>

Влияние природы активных компонентов и модификаторов на электроаналитические свойства планарных цефалексин-селективных сенсоров



Е. Г. Кулапина¹✉, О. И. Кулапина², В. Д. Анкина²

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

²Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского, Россия, 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112

Кулапина Елена Григорьевна, доктор химических наук, профессор кафедры аналитической химии и химической экологии Института химии, kulapinaeg@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5644-5039>

Кулапина Ольга Ивановна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских болезней лечебного факультета, olgakulapina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5743-1256>

Анкина Влада Денисовна, студентка лечебного факультета, vlada.ankina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8733-3710>

Аннотация. Цефалексин-цефалоспориновый антибиотик I поколения применяется при лечении различных инфекционных заболеваний. Для определения цефалексина в лекарственных препаратах и биологических средах предложены спектрофотометрия, кинетическая спектрофотометрия, спектрофлуориметрия. Планарные screen-printed сенсоры позволяют анализировать микрообъемы проб, что важно при изучении биологических объектов без предварительной пробоподготовки. В зависимости от активного материала и модификаторов можно создать планарные сенсоры для определения различных органических соединений. В настоящей работе исследовано влияние природы электродноактивных соединений и модификаторов на электроаналитические свойства планарных цефалексин-селективных сенсоров. В качестве активных компонентов использованы ассоциаты тетрадециламмония и диметилдистеариламмония с комплексными соединениями серебро(1)-цефалексин ($C_{\text{зас}} = 1\text{--}3\%$), модификаторы полианилин и наночастицы оксида меди, соотношение ЭАС:модификатор равно 1:1. Определены основные электроаналитические и операционные характеристики цефалексин-селективных сенсоров в водных растворах и на фоне ротовой жидкости. Показано преимущество тетрадециламмония в составе активных компонентов цефалексин-селективных сенсоров. Для сенсоров на цефалексин оптимальными являются интервал линейности $1 \cdot 10^{-2}$ – $1 \cdot 10^{-4}$ М, время отклика 20–25 с для немодифицированных, 10–15 с для модифицированных в $1 \cdot 10^{-2}$ М растворах цефалексина, срок службы 1 мес. Модификаторы приближают угловые коэффициенты электродных функций к теоретическим значениям для однозарядных ионов, уменьшают время отклика и дрейф потенциала, снижают предел обнаружения цефалексина. Сенсоры применены для определения цефалексина в модельных водных растворах и ротовой жидкости с внесёнными добавками антибиотика, в просроченных препаратах цефалексина.

Ключевые слова: цефалексин, планарные потенциометрические сенсоры, полианилин, наночастицы, водные среды, ротовая жидкость

Для цитирования: Кулапина Е. Г., Кулапина О. И., Анкина В. Д. Влияние природы активных компонентов и модификаторов на электроаналитические свойства планарных цефалексин-селективных сенсоров // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Химия. Биология. Экология. 2021. Т. 21, вып. 2. С. 134–144. <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2021-21-2-134-144>

Статья опубликована на условиях лицензии Creative Commons Attribution License (CC-BY 4.0)

Article

<https://doi.org/10.18500/1816-9775-2021-21-2-134-144>

The influence of nature of active components and modifiers on electroanalytic properties of planar cefalexine-selective sensors

E. G. Kulapina¹✉, O. I. Kulapina², V. D. Ankina²

¹Saratov State University, 83 Astrakhanskaya St., Saratov 410012, Russia

²Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, 112 Bolshaya Kazachya St., Saratov 410012, Russia,

Elena G. Kulapina, kulapinaeg@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5644-5039>

Olga I. Kulapina, olgakulapina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5743-1256>

Vlada D. Ankina, vlada.ankina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8733-3710>



Abstract. The 1st generation cefalexine-cephalosporine antibiotic is used in the treatment of various infectious diseases. Spectrophotometry, kinetic spectrophotometry, spectrofluorimetry are proposed to determination of cefalexine in medicine and biological environment. Planar screenprinted sensors allow analyzing the micro-volumes of samples, which is important for the analysis of biological objects without preliminary samplepreparation. Depending on the active material and modifiers, you can create planar sensors for the determination of different organic compounds. In this work we have studied the influence of the nature of electroactive compounds and modifiers on the electroanalytic properties of planar cefalexine-selective sensors. Associates of tetradecylammonium and dimethyldistearylammonium with complex compounds silver (I) – cefalexine ($C_{\text{eas}} = 1-3\%$), polyaniline modifiers and cupric oxide nanoparticles have been used as active components, the ratio EAS: modifier is 1:1. The main electroanalytic and operational characteristics of cefalexine-selective sensors in aqueous solutions and on the background of oral fluid are determined. Advantage of tetradecylammonium in active components of cefalexine-selective sensors is shown. For cefalexine- sensors, the optimal is: linearity interval $1 \cdot 10^{-2} - 1 \cdot 10^{-4}$, response time 20–25 seconds, for unmodified: 10–15 sec, for modified in $1 \cdot 10^{-2}$ M solutions of cefalexine, service life – 1 month. Modifiers approximate angular coefficients of electrode functions to theoretical values for single-charge ions, reduce response time and drift of potential, reduce the detection limit of cefalexine. Sensors are used for the determination of cephalaxine in model aqueous solutions and oral fluid with added antibiotic additives, in expired cephalaxine preparations.

Keywords: cefalexine, planar potentiometric sensors, polyaniline, nanoparticles, aqueous media, oral fluid

For citation: Kulapina E. G., Kulapina O. I., Ankina V. D. The influence of nature of active components and modifiers on electroanalytic properties of planar cefalexine-selective sensors. *Izvestiya of Saratov University. Chemistry. Biology. Ecology*, 2021, vol. 21, iss. 2, pp. 134–144. <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2021-21-2-134-144>

This is an open access article distributed under the terms of Creative Commons Attribution License (CC-BY 4.0)

Введение

Цефалоспориновые антибиотики проявляют высокую физиологическую активность в отношении определенных групп микроорганизмов. Широкое применение антибиотиков привело к тому, что они стали занимать одно из важных мест в медицине. Их применяют при лечении самых разнообразных инфекционно-воспалительных заболеваний [1]. Цефалексин-цефалоспориновый антибиотик I поколения обладает бактерицидным эффектом и широким спектром антибактериального действия, полностью всасывается желудочно-кишечным трактом. Определение состава лекарственных средств является достаточно сложной задачей. Для контроля содержания антибиотиков в фармацевтических, биологических и др. объектах используются различные методы [2].

С помощью технологии трафаретной печати можно изготовить планарные сенсоры, которые позволяют анализировать микрообъемы проб, что важно для анализа биологических объектов. На электрохимические характеристики сенсоров влияют способы изготовления и составы мембран. В зависимости от активного материала и модификаторов поверхности можно конструировать планарные сенсоры для определения неорганических и органических соединений в различных объектах [3, 4].

Угольно-пастовые электроды, модифицированные углеродными нанотрубками, наночастицами феррита и меди, применены для определения дикарбазида в фармпрепаратах [5], наночастицами рутения с диоксидом титана – для определения клозапина в фармпрепаратах и моче человека [5], наночастицами оксида никеля – инсулина [6], сульфасалазина [7] в фармпрепаратах, наноча-

стицами палладия – тербуталина, сальбутамола, рактопамина, кленбутерола [8] в корме для свиней, свином мясе, моче человека, наночастицами оксида меди (II) – глюкозы в сыворотке крови человека [9, 10], наночастицами меди–дофамина в сыворотке крови человека [11], наночастицами оксида цинка–ацетаминофена в сыворотке крови человека [12], золотой электрод (модификатор оксид титана) – для определения эритрозина в пищевых продуктах [13].

В качестве модификаторов используется оксид графена и наночастицы золота для определения дофамина в сыворотке крови [14], в моче человека [15], углеродное нановолокно и наночастицы золота для определения накроксена в фармпрепаратах, в моче человека [15]. Электроды на основе углеродных нанотрубок, пирографита, оксид графена, сажи использованы для определения метотрексата [16], клиндамицина [17], гидроклортиазида [18] в фармпрепаратах.

Предложен электрохимический метод определения бисфенола А на основе усиливающего эффекта нанокompозитов сульфида меди и многостенных углеродных нанотрубок. Модификаторы усиливают электрохимические сигналы приблизительно в 10 раз [19]. Химически модифицированная углеродная паста и мембранные датчики на основе включения бензотоний-тетрафенилбората применены для определения хлорида бензетония и анионных ПАВ [20].

Авторами [21] для определения тиохинолина предложены тиол-чувствительные комбинированные планарные сенсоры, модифицированные слоем диоксида марганца. Предел обнаружения составляет $1 \cdot 10^{-10}$ М. Для количественного определения биспролол фумарата в фармацевтических образцах и биологических жидкостях



использованы угольно-пастовые электроды на основе β -циклодекстрина [22], на основе многостенных углеродных нанотрубок и нанокompозита бета-циклодекстрина – для потенциометрического определения различных противовоспалительных агентов [23].

Модифицированные углеродной пастой планарные сенсоры предложены в [24] для определения гидрохлорида лидокаина, доксициклина [25] в различных фармацевтических препаратах и биологических жидкостях (моча и сыворотка).

Для уменьшения дрейфа потенциала, снижения предела обнаружения поверхность сенсоров модифицируют токопроводящими полимерами полианилином или поли(3-октилтиофеном) [26, 27]. Наибольшей проводимостью обладают протонированные формы и соли полианилина [28]. Авторами [29, 30] разработаны немодифицированные и модифицированные планарные потенциометрические сенсоры для определения некоторых цефалоспориновых антибиотиков (модификаторы – углеродные нанотрубки, наночастицы Ni, Zn, FeO, полианилин).

Проведенный анализ литературных данных по модификаторам поверхности планарных сенсоров показал, что в качестве модификаторов используются токопроводящие полимеры, углеродные нанотрубки и различные наночастицы (оксиды металлов, сульфиды меди и др.).

В большинстве случаев модифицирование сенсоров проводят непосредственным введением модификатора в материал электрода. У данного способа есть ряд преимуществ: не изменяется состав электродноактивного вещества, остается постоянным контакт модификатора с анализируемым раствором и проводником.

Целью настоящей работы является исследование влияния природы активных компонентов и модификаторов на электроаналитические свойства планарных цефалексин-селективных сенсоров.

Материалы и методы

В работе применяли «Цефалексин» [6R-[6 альфа, 7 бета(R*)]]-7-[(Аминофенилацетил)амино]-3-метил-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-карбоновая кислота ($C_{16}H_{17}N_3SO_4$) фармакопейной чистоты капсулы (Немомонт д. о. о., Черногория).

Раствор цефалексина 0.01М готовили путём растворения навески 0,0871г в небольшом количестве дистиллированной воды. Для отделения вспомогательных веществ отфильтровывали осадок, промывали его дистиллированной водой. Объём промывных вод вместе с объёмом исходной пробы – 25 мл. Рабочие растворы с

концентрациями $5 \cdot 10^{-3}$; $1 \cdot 10^{-3}$; $5 \cdot 10^{-4}$; $1 \cdot 10^{-4}$; $1 \cdot 10^{-5}$ М готовили последовательным разбавлением исходных растворов.

В качестве электродноактивных соединений в работе использованы ионные ассоциаты тетрадециламмония и диметилдистеариламмония с комплексными соединениями серебро(I)-цефалексин [Ag(β -лактам)2]ТАА; $C_{\text{зас}} = 1-3\%$, соотношние ЭАС: модификатор = 1:1.

В табл. 1 приведены названия, формулы исследуемых в настоящей работе антибиотиков и солей тетраалкиламмония.

В качестве модификаторов использовали полианилин (ПАНИ) Эмеральдин, Турция и наночастицы оксида меди ($d = 50$ нм) Sigma-Aldrich.

Синтез электродноактивных веществ, приготовление реактивов, изготовление углеродсодержащих чернил и screen-printed сенсоров, аппаратура представлены в работе [30].

Измерения ЭДС проводили с использованием элементов с переносом типа:

$Ag, AgCl/KCl_{\text{нас}} // \text{исслед. раствор/углеродсодержащие чернила};$

$Ag, AgCl/KCl_{\text{нас}} // \text{исслед. раствор/модификатор/углеродсодержащие чернила}.$

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

ЭДС цепи измеряли с помощью иономера «Эксперт-001-3(0,1)» при температуре $20 \pm 3^\circ C$ (погрешность измерения ЭДС ± 1 мВ); электрод сравнения – стандартный хлоридсеребряный ЭВЛ-1М. Измерения ЭДС в анализируемых растворах проводили от меньшей концентрации к большей. Для ускорения достижения постоянного потенциала внешний раствор перемешивали на магнитной мешалке.

Время установления стационарного потенциала сенсоров (время отклика $t_{0,95}$) определяли при скачкообразном изменении концентраций антибиотика на порядок величины в $1 \cdot 10^{-4} - 1 \cdot 10^{-1}$ М растворах.

Спектрофотометрические измерения проводили на спектрофотометре Shimadzu UV-1800, совмещённом с IBM PC, использовали кюветы из кварцевого стекла. Для измерения pH применяли pH-метр рХ-150Мп, погрешность измерения $\pm 0,01$ pH. Для отделения белковых компонентов из ротовой жидкости использовали центрифугу ЦЛМИ-Р-10-0,1 Электрон.

Содержание антибиотика в модельных водных растворах, ротовой жидкости, лекарственных препаратах определяли прямой потенциометрией (способом градуированного графика или способом добавок); правильность контролировали методом «введено-найдено».



Таблица 1 / Table 1

Названия и формулы исследуемых антибиотиков, солей тетраалкиламмония
Names and formulae of studied antibiotics, tetraalkylammonium salts

| Вещество / Substance | Сокращение / Abbreviation | Формула / Formula | М, г/моль / M, g/mol |
|--|---------------------------|--|----------------------|
| Цефалексин (I поколение, амфотерный с карбоксильной и аминогруппами) / Cefalexine (1st generation, amphoteric with carboxyl and amino groups) | Ceflx | | 347 |
| Цефотаксим (III поколение, амфотерный с карбоксильной и аминотиазольной группами) / Cefotaxime (III generation, amphoteric with carboxyl and aminothiazole groups) | Ceftx | | 455 |
| Цефуроксим (II поколения, кислотный) / Cefuroxime (II generation, acid) | Cefur | | 424 |
| Диметилдистеарат аммония хлорид / Dimethyldistearate ammonium chloride | DMDSA | $\left[\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \quad \text{C}_{17}\text{H}_{35} \\ \quad \\ \text{N}^+ \\ \quad \\ \text{H}_3\text{C} \quad \text{C}_{17}\text{H}_{35} \end{array} \right] \text{Cl}^-$ | 557,5 |
| Тетрадециламмония бромид / Tetradecylammonium bromide | ТДА ⁺ | $\left[\begin{array}{c} \text{C}_{10}\text{H}_{21} \\ \\ \text{N}^+ \\ \\ \text{C}_{10}\text{H}_{21} \\ \\ \text{C}_{10}\text{H}_{21} \end{array} \right] \text{Br}^-$ | 657,5 |

Результаты и их обсуждение

Цефалексин – амфотерный антибиотик с карбоксильной и аминной группами, константа диссоциации карбоксильной группы – $2,44 \pm 0,01$, константа диссоциации аминогруппы – $7,26 \pm 0,05$. Цефалексин близок к аминокислотам и дипептидам, может существовать в виде аниона L- (в щелочной среде), цвиттер-иона HL^\pm (в нейтральной среде) или катиона H_2L^+ (в кислой среде), которые находятся в равновесии [31].

Изучено состояние цефалексина при различной кислотности среды (рН варьировали при добавлении к растворам антибиотика 0.1М HCl или 0.1М NaOH). Снимали спектры поглощения цефалексина.

Рассчитано содержание различных форм цефалексина при варьировании кислотности среды, построены диаграммы распределения этих форм (рис. 1).

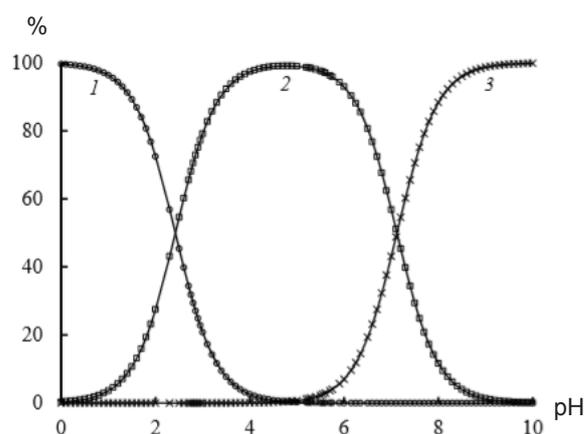


Рис. 1. Диаграмма распределения форм цефалексина в водном растворе в зависимости от рН: 1 – H_2CefL^+ , 2 – HCefL^\pm , 3 – CefL^-

Fig. 1. Diagram of distribution of cefalexine forms in aqueous solution depending on pH: 1 – H_2CefL^+ , 2 – HCefL^\pm , 3 – CefL^-



Цвиттер-ион HL^\pm существует в нейтральной среде, катион H_2L^+ – в кислой, анионная форма цефалексина, к которой чувствительны исследуемые сенсоры, – при $\text{pH} > 8$.

Электроаналитические свойства немодифицированных и модифицированных сенсоров в растворах цефалексина

Выбор противоиона в составе ЭАС, оптимальной концентрации ЭАС сенсоров, чувствительных к цефалексину.

Для построения электродных функций использовали свежеприготовленные растворы цефалексина ($C = 1 \cdot 10^{-2} - 1 \cdot 10^{-5}$ М), которые готовили из $1 \cdot 10^{-2}$ М растворов последовательным разбавлением в мерных колбах вместимостью 25 мл. Измерение ЭДС проводили через 1,5–2,5 мин от меньших концентраций к большим. Концентрации ЭАС, ПАНИ, CuO составляли

2–3%, соотношение ЭАС : модификатор = 1 : 1. На рис. 2 а, б в качестве примера приведены электродные функции планарных сенсоров на основе различных ЭАС в растворах цефалексина, в табл. 2 – их электроаналитические характеристики.

Время отклика. Время установления стационарного потенциала определяли при измерении времени, прошедшего с момента переноса сенсора из раствора антибиотика с меньшей концентрацией в раствор с большей концентрацией. Время отклика составило 20–25 с для немодифицированных; 10–15 с для модифицированных в $1 \cdot 10^{-2}$ М растворах цефалексина.

Линейность электродных функций наблюдается в интервале концентраций $1 \cdot 10^{-2} - 1 \cdot 10^{-4}$ М цефалексина. При увеличении содержания электродноактивных соединений в

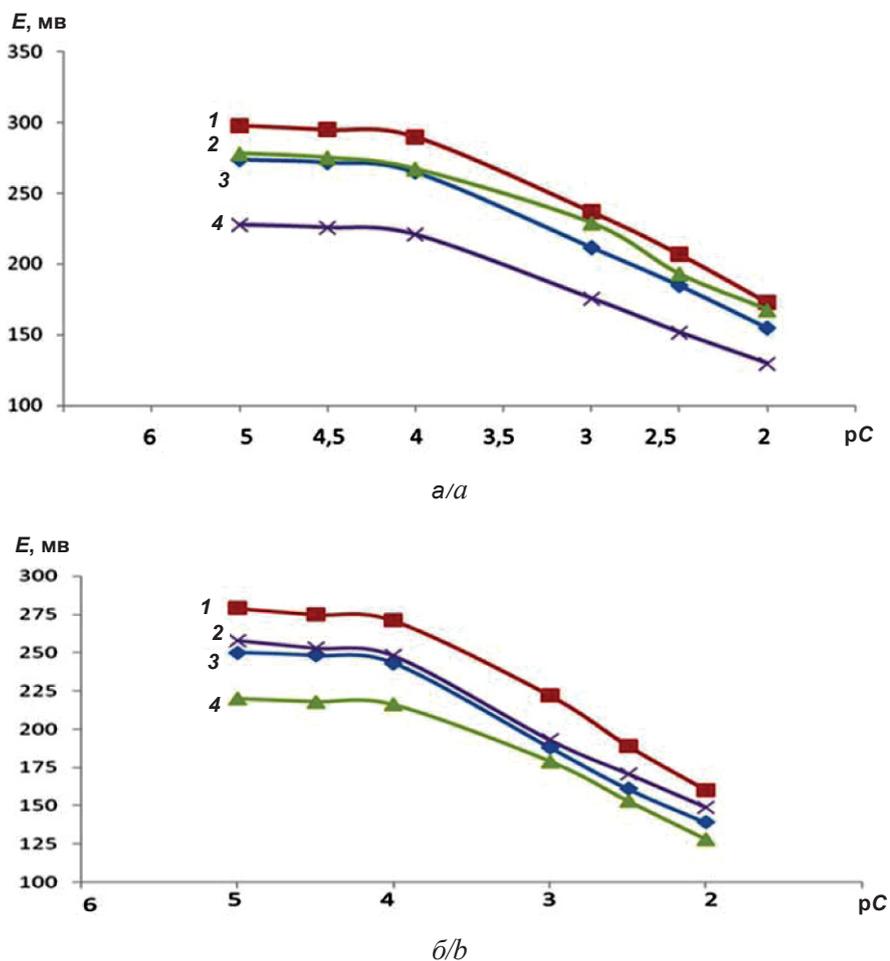


Рис. 2. Электродные функции цефалексин-селективных планарных сенсоров на основе $[\text{Ag}(\text{Ceflx})_2]^-$ TDA (а), $[\text{Ag}(\text{Ceflx})_2]^-$ DMDSA (б): немодифицированные (3, 4), модифицированные ПАНИ (1, 2), $C_{\text{эас}}$, %: 3 (1, 3), 2 (2, 4)

Fig. 2. Electrode functions of cefalexine-selective planar sensors based on $[\text{Ag}(\text{Ceflx})_2]^-$ TDA (a), $[\text{Ag}(\text{Ceflx})_2]^-$ DMDSA (b): unmodified (3, 4), modified PANI (1, 2), $C_{\text{эас}}$, %: 3 (1, 3), 2 (2, 4)



Таблица 2 / Table 2

Электроаналитические характеристики планарных сенсоров на основе различных электродноактивных компонентов и концентраций ЭАС в водных растворах цефалексина: $E = f(c)$, М $1 \cdot 10^{-2} - 1 \cdot 10^{-4}$, ($n = 3, P = 0,95$)
Electroanalytic characteristics of planar sensors based on various electrode- active components and EAS concentrations in aqueous cefalexine solutions: $E = f(c)$, М $1 \cdot 10^{-2} - 1 \cdot 10^{-4}$, ($n = 3, P = 0.95$)

| ЭАС / EAS) | [Ag(Ceflx) ₂] ⁻ TDA | | | [Ag(Ceflx) ₂] ⁻ DMDSA | | |
|------------------|--|----------------------|---------------------|--|----------------------|---------------------|
| | S ± ΔS, мВ/рС | C _{min} , М | ΔE, мВ/сут (mV/day) | S ± ΔS, мВ/рС | C _{min} , М | ΔE, мВ/сут (mV/day) |
| 2% | 46±5 | 1·10 ⁻⁴ | 8–10 | 44±5 | 9,8·10 ⁻⁵ | 8–10 |
| 2% + ПАНИ (PANI) | 50±4 | 0,8·10 ⁻⁵ | 6–7 | 50±5 | 1·10 ⁻⁴ | 6–8 |
| 3% | 55±4 | 1,3·10 ⁻⁵ | 6–8 | 53±4 | 1,1·10 ⁻⁵ | 8–10 |
| 3% +ПАНИ (PANI) | 58±3 | 1,4·10 ⁻⁵ | 5–7 | 56±4 | 2,1·10 ⁻⁵ | 6–8 |

углеродсодержащих чернилах и при введении модификаторов возрастает угловой коэффициент электродных функций, уменьшается время отклика, снижается дрейф потенциала.

Сенсоры на основе ассоциатов тетрадециламмония и комплексных соединений серебро(1)-цефалексин характеризуются лучшими электроаналитическими свойствами, имеют низкий предел обнаружения.

Показано, что оптимальным противоионом в электродноактивных соединениях является тетрадециламмоний при концентрации ЭАС – 3%, соотношение ЭАС – модификатор 1 : 1. Не выявлено влияния природы модификатора на электроаналитические характеристики сенсоров.

Сенсоры проявляют чувствительность цефуроксиму, цефотаксиму ($K_{сел} \sim 1$).

Дрейф потенциала сенсоров обусловлен изменением в структуре поверхности электрода и растворением ионообменника в исследуемом растворе. Дрейф потенциала составляет 8–10 мВ/сут для немодифицированных и 6–8 мВ/сут для модифицированных сенсоров.

Для определения срока службы сенсоров снимали электродные функции в свежеприготовленных растворах цефалексина во времени и по изменению угла наклона судили о чувствительности данного электрода к антибиотику. Срок службы сенсоров составил 1 мес.

Введенные модификаторы облегчают процесс перехода от ионной проводимости к электронной, увеличивает число активных центров за счет увеличения удельной поверхности, также они могут выступать в роли электрокатализаторов, что обуславливает физико-химическое концентрирование исследуемого вещества на поверхности электрода.

Таким образом, модифицирование поверхности планарных цефалексин-селективных сенсоров полимерами, наночастицами оксидов позволяет стабилизировать потенциал электродов, облегчить процесс перехода от ионной проводимости мембран к электронной в проводнике, снизить предел обнаружения антибиотика, уменьшить время отклика и дрейф потенциала.

Исследование поведения сенсоров в жидкости ротовой полости

Отбор проб крови является достаточно травмоопасным, поэтому в последнее время для изучения фармакокинетики лекарственных веществ используется смешанная слюна [32]. Слюна – это биологическая жидкость, которая легкодоступна для определения самых разнообразных соединений. Преимуществами использования слюны являются неинвазивность, простота, частота, легкость манипуляций; отбор большего объема проб.

Пробу собственной жидкости ротовой полости (ЖРП) собирали через два часа после еды. Перед сбором смешанной слюны ротовую полость ополаскивали водой. В чистые полиэтиленовые пробирки собирали ротовую жидкость, центрифугировали ее в течение 15 мин при 3500 об/мин для отделения белков и остатков пищи. Для исключения белкового отравления сенсоры предварительно кондиционировали в чистой ЖРП (без антибиотика) в течение 20–30 мин. В подготовленные пробы ротовой жидкости вносились растворы цефалексина различных концентраций и регистрировались аналитические сигналы (рис. 3).

Введение полианилина и оксида меди в углеродсодержащие чернила сенсоров приводит к стабилизации потенциала, к увеличению угловых коэффициентов электродных функций, оптимальная концентрация ЭАС и модификатор – 3% (табл. 3).

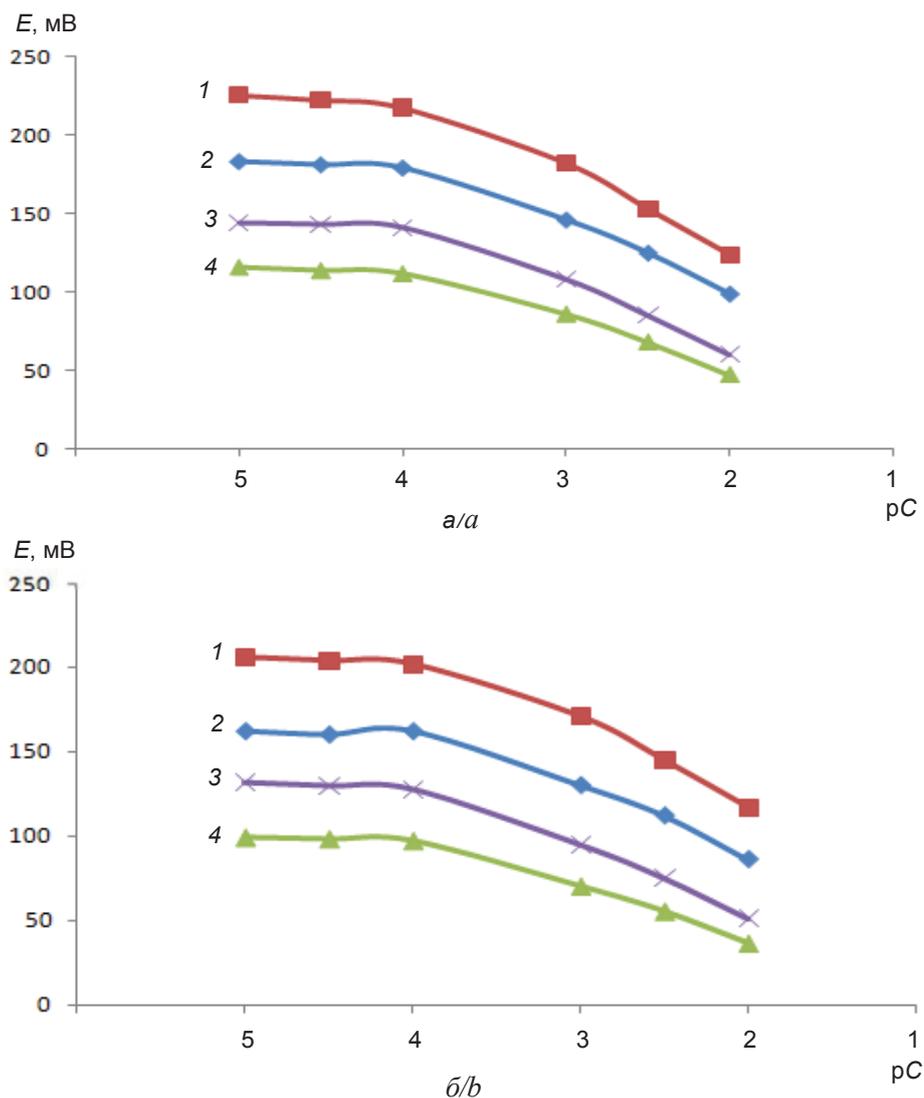


Рис. 3. Электродные функции планарных сенсоров на основе $[Ag(Ceflx)_2]^- \cdot TDA$ (а), $[Ag(Ceflx)_2]^- \cdot DMDSA$ (б) на фоне ЖРП: немодифицированные (2, 4), модифицированные ПАНИ (1, 3); $C_{эас\%}$: 3 (1, 2), 2 (3, 4)

Fig. 3. Electrode functions of planar sensors based on $[Ag(Ceflx)_2]^- \cdot TDA$ (a), $[Ag(Ceflx)_2]^- \cdot DMDSA$ (b) against the background of oral fluid: unmodified (2,4), modified PANI (1,3); $C_{эас\%}$: 3 (1, 2), 2 (3, 4)

Таблица 3 / Table 3

Электроаналитические характеристики планарных сенсоров на основе различных электродноактивных соединений и концентраций ЭАС на фоне ЖРП: $E = f(c)$, $M 1 \cdot 10^{-2} - 1 \cdot 10^{-4}$; ($n = 3, P = 0,95$)

Electroanalytic characteristics of planar sensors based on various electrode active compounds and EAS concentrations against the background of LRP: $E = f(c)$, $M 1 \cdot 10^{-2} - 1 \cdot 10^{-4}$; ($n = 3, P = 0.95$)

| ЭАС (EAS) | $[Ag(Ceflx)_2]^- \cdot TDA$ | | $[Ag(Ceflx)_2]^- \cdot DMDSA$ | |
|-------------------|-----------------------------|-------------------|-------------------------------|-------------------|
| | $S \pm \Delta S, mB/pC$ | C_{min}, M | $S \pm \Delta S, mB/pC$ | C_{min}, M |
| 2,0 | 32 ± 6 | $1 \cdot 10^{-4}$ | 30 ± 6 | $1 \cdot 10^{-4}$ |
| 2,0 + ПАНИ (PANI) | 40 ± 5 | $5 \cdot 10^{-5}$ | 38 ± 6 | $8 \cdot 10^{-5}$ |
| 3,0 | 39 ± 5 | $1 \cdot 10^{-4}$ | 37 ± 5 | $5 \cdot 10^{-5}$ |
| 3,0 + ПАНИ (PANI) | 46 ± 4 | $4 \cdot 10^{-5}$ | 42 ± 4 | $5 \cdot 10^{-5}$ |



Таким образом, для определения цефалексина в водных и биологических средах следует рекомендовать модифицированные сенсоры на основе $[Ag(Ceflx)_2]^- TDA$, оптимальная концентрация 3%, соотношение ЭАС: ПАНИ (CuO) = 1:1.

Аналитическое применение

Модифицированные планарные сенсоры были применены для определения цефалексина в модельных водных растворах и ротовой жидкости (табл. 4).

Таблица 4 / Table 4

Результаты потенциометрического определения цефалексина в водных растворах и ЖРП ($n = 3, P = 0,95$)
Results of potentiometric determination of cefalexine in aqueous solutions and oral fluid ($n = 3, P = 0.95$)

| Введено, мг/10 мл / Introduced, mg/10 ml | Водная среда / Aqueous media | | | Биологическая среда / Biological media | | |
|---|---------------------------------------|-------|---------|--|-------|---------|
| | Найдено, мг/ 10 мл Found, mg/10 ml | S_r | $D, \%$ | Найдено, мг/10мл Found, mg/ 10 ml | S_r | $D, \%$ |
| 14,0 | $13,3 \pm 2$ | 0,06 | 5,7 | $12,8 \pm 3$ | 0,09 | 8,5 |
| 8,3 | $7,8 \pm 0,8$ | 0,04 | 6,0 | $7,6 \pm 0,9$ | 0,05 | 8,4 |
| 5,5 | $5,3 \pm 0,4$ | 0,03 | 3,6 | $4,9 \pm 0,5$ | 0,04 | 10,9 |
| 1,4 | $1,3 \pm 0,1$ | 0,03 | 7,1 | $1,5 \pm 0,2$ | 0,05 | 7,1 |

Проведено определение цефалексина по методу добавок в просроченных капсулах цефалексина (2013 год). В качестве добавки использовали свежеприготовленные растворы цефалексина 2020 года выпуска (рис. 4). Показано, что содержание основного вещества в анализируемых капсулах снижается до $(65 \pm 2) \%$.

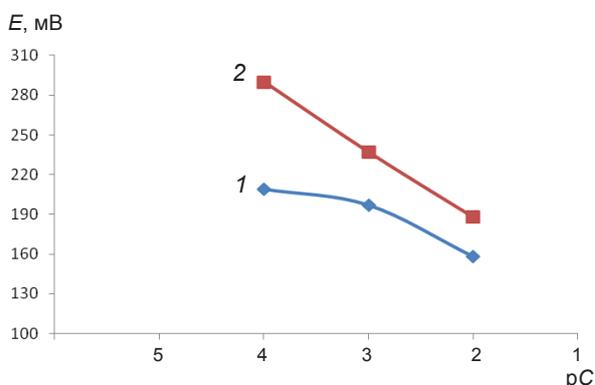


Рис. 4. Электродные функции цефалексин-селективных планарных сенсоров – в просроченных капсулах (1), с добавкой 2,5 мл 0,001 М раствора непросроченного (2)
Fig. 4. Electrode functions of cefalexine-selective planar sensors – in expired capsules (1), with addition of 2.5 ml of 0,001 M solution of unexpired (2)

Таким образом, в настоящей работе исследованы немодифицированные и модифицированные планарные сенсоры на основе ассоциатов тетраалкиламмония с комплексными соединениями серебро (1) -цефалексин, $C_{\text{эас}} = 1-3\%$. В качестве модификаторов использованы полианилин и наночастицы оксида меди (50 нм). Показано, что оптимальным

активным компонентом является соединение $[Ag(Ceflx)_2]^- TDA$, $C_{\text{эас}} = 3\%$. Модификаторы приближают угловые коэффициенты электродных функций к теоретическим значениям для однозарядных ионов, уменьшают время отклика и дрейф потенциала, снижают предел обнаружения цефалексина. Сенсоры применены для определения цефалексина в модельных водных растворах и ротовой жидкости с внесёнными добавками антибиотика, в просроченных препаратах цефалексина.

Список литературы

1. Яковлев В. П., Яковлев С. В. Рациональная анти-микробная фармакотерапия. М. : Литтерра, 2007. 784 с.
2. Кулапина О. И., Кулапина Е. Г. Антибактериальная терапия. Современные методы определения антибиотиков в биологических и лекарственных средах. Саратов : Саратовский источник, 2015. 91 с.
3. Li M., Li Y.-T., Li D.-W., Long Y.-T. Recent developments and applications of screen-printed electrodes in environmental assays // *Analyt. Chim. Acta.* 2012. Vol. 734. P. 31–34.
4. Alonso-Lomillo M. A., Domínguez-Renedo O., Arcos-Martínez M. J. Screen-printed biosensors in microbiology // *Talanta.* 2010. Vol. 82, № 5. P. 1629–1636.
5. Shetti N. P., Nayak D. S., Malode S. J., Kulkarni R. M. An electrochemical sensor for clozapine at ruthenium doped TiO₂ nanoparticles modified electrode // *Sens. Actuators, B.* 2017. Vol. 247. P. 858–867.
6. Yu Ya., Guo M., Yuan M., Liu W., Hu J. Nickel nanoparticle-modified electrode for ultra-sensitive electrochemical detection of insulin // *Biosens. Bioelectron.* 2016. Vol. 77. P. 215–219.



7. *Amani-Beni Z., Nezamzadeh-Ejhih A.* NiO nanoparticles modified carbon paste electrode as a novel sulfasalazine sensor // *Anal. Chim. Acta.* 2018. Vol. 1031. P. 47–59.
8. *Lomae A., Nantaphol S., Kondo T., Chailapakul O., Sianproh W., Panchompoo J.* Simultaneous determination of β -agonists by UHPLC coupled with electrochemical detection based on palladium nanoparticles modified BDD electrode // *J. Electroanal. Chem.* 2019. Vol. 840. P. 439–448.
9. *Wang T., Su W., Fu Y., Hu J.* Controllably annealed CuO-nanoparticle modified ITO electrodes: Characterisation and electrochemical studies // *Appl. Surf. Sci.* 2016. Vol. 390. P. 795–803.
10. *Martinez-Perinan E., Revenga-Parra M., Gennari M., Pariente F., Mas-Balleste R., Zamora F., Lorenzo E.* Insulin sensor based on nanoparticle-decorated multiwalled carbon nanotubes modified electrodes // *Sens. Actuators, B.* 2016. Vol. 222. P. 331–338.
11. *Oztekin Ya., Tok M., Bilici E., Mikoliunaite L., Yazicigil Z., Ramanaviciene A., Ramanavicius A.* Copper nanoparticle modified carbon electrode for determination of dopamine // *Electrochim. Acta.* 2012. Vol. 76. P. 201–207.
12. *Kenarkob M., Pourghobadi Z.* Electrochemical sensor for acetaminophen based on a glassy carbon electrode modified with ZnO/Au nanoparticles on functionalized multi-walled carbon nano-tubes // *J. Microchem.* 2019. Vol. 146. P. 1019–1025.
13. *Shetti N. P., Nayak D. S., Kuchinad G. T.* Electrochemical oxidation of erythrosine at TiO₂ nanoparticles modified gold electrode – An environmental application // *J. Environ. Chem. Eng.* 2017. Vol. 5, № 3. P. 2083–2089.
14. *Chang Y. H., Woi P. M., Alias Ya.* The selective electrochemical detection of dopamine in the presence of ascorbic acid and uric acid using electro-polymerised- β -cyclodextrin incorporated f-MWCNTs/polyaniline modified glassy carbon electrode // *J. Microchem.* 2019. Vol. 148. P. 322–330.
15. *Afzali M., Jahromi Z., Nekooie R.* Sensitive voltammetric method for the determination of naproxen at the surface of carbon nanofiber/gold/polyaniline nanocomposite modified carbon ionic liquid electrode // *J. Microchem.* 2019. Vol. 145. P. 373–379.
16. *Asadian E., Shahrokhian S., Zad A. I., Ghorbani-Bidkorbeh F.* Glassy carbon electrode modified with 3D graphene-carbon nanotube network for sensitive electrochemical determination of methotrexate // *Sens. Actuators, B.* 2017. Vol. 239. P. 617–627.
17. *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. 431–444.
18. *Beitollahi H., Hamzavi M., Torkzadeh-Mahani M.* Electrochemical determination of hydrochlorothiazide and folic acid in real samples using a modified graphene oxide sheet paste electrode // *Mater. Sci. Eng.* 2015. Vol. 52. P. 297–305.
19. *Лу Ш. К., Сон Л., Дин Т. Т., Лин Ю. Л., Шу К. Ш.* Электрохимический сенсор на основе CuS- многостенных углеродных нанотрубок для высокочувствительного определения бисфенола А // *Электрохимия.* 2017. Т. 53, № 4. С. 415–423.
20. *Issa Y. M., Mohamed S. H., Baset M. A.-E.* Chemically modified carbon paste and membrane sensors for the determination of benzethonium chloride and some anionic surfactants (SLES, SDS, and LABSA) : Characterization using SEM and AFM // *Talanta.* 2016. Vol. 155. P. 158–167.
21. *Еременко А. В., Прокопкина Т. А., Касаткина В. Э., Осипова Т. А., Курочкин И. Н.* Планарные тиол-чувствительные сенсорные элементы для определения активности бутирилхолинэстеразы и анализа ее ингибиторов // *Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия.* 2014. Т. 55, № 3. С. 174–179.
22. *Frag E. Y., Mohamed M. E., El-Sanafery S. S., El-Boraey H. A.* Carbon Potentiometric Sensors Modified with Beta-cyclodextrin as a Carrier for the Determination of Bisoprolol Fumarate International // *J. Electrochemical Science.* 2019. Vol. 14, № 7. P. 6603–6616.
23. *Khaled E., Kamel M. S., Hassan H. N., Abd El-Alim S. H., Aboul-Enein H. Y.* Novel screen printed potentiometric sensors for the determination of oxycams // *RSC Advances.* 2015. Vol. 5, № 17. P. 12755–12762.
24. *Ali T. A., Mohamed G. G., Yahya G. A.* Development of Novel Potentiometric Sensors for Determination of Lidocaine Hydrochloride in Pharmaceutical Preparations, Serum and Urine Samples // *J. Pharmaceutical Research.* 2017. Vol. 16, № 2. P. 498–512.
25. *Ali T. A., Hassan A. M. E., Mohamed G. G.* Manufacture of Lead-Specific Screen-Printed Sensor Based on Lead Schiff Base Complex as Carrier and Multi-Walled Carbon Nanotubes for Detection of Pb(II) in Contaminated Water Tests // *J. Electrochemical Science.* 2016. Vol. 11, № 6. P. 10732–10747.
26. *Маркузина Н. Н.* Литийселективные твердоконтактные электрохимические сенсоры на основе электропроводящего полимера поли(3-октилтиофена) // *Успехи современного естествознания.* 2016. № 2. С. 39–43.
27. *Милакин К. А., Меньшикова И. П., Сергеев В. Г.* Композиционный материал полианилин-полимерная матрица как основа для создания высокочувствительного газосенсора на аммиак // *Структура и динамика молекулярных систем.* 2008. № 3. С. 326–329.
28. *Evtugyn G., Porfireva A., Hianik T.* Electropolymerized materials for biosensors // *Advanced Bioelectronics Materials / eds. A. Tiwari, H. K. Patra, A. P. F. Turner.* Beverly, MA : Wiley – Scrivener Publishing, 2015. P. 89–184.
29. *Кулапина Е. Г., Кулапина О. И., Анкина В. Д.* Планарные потенциометрические сенсоры на основе углеродных материалов для определения цефотаксима и цефуроксима // *Журн. аналит. химии.* 2020. Т. 75, № 2. С. 237–244.



30. Кулапина Е. Г., Чанина В. В., Модифицированные потенциометрические сенсоры различных типов для определения цефтриаксона // Изв. Саратов. ун-та. Нов. сер. Сер. Химия. Биология. Экология. 2020. Т. 20, вып. 3. С 259–267. <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2020-20-3-259-267>
31. Алексеев В. Г. Бионеорганическая химия пенициллинов и цефалоспоринов. Тверь : Твер. гос. ун-т, 2009. 104 с.
32. Жирков А. А., Ягов В. В., Антоненко А. А., Коротков А. С., Зуев Б. К. Определение минерального состава слюны человека при помощи микроплазменной атомно-эмиссионной спектроскопии // Журн. аналит. химии. 2020. Т. 75, № 1. С. 43–47.
10. Martinez-Perinan E., Revenga-Parra M., Gennari M., Pariente F., Mas-Balleste R., Zamora F., Lorenzo E. Insulin sensor based on nanoparticle-decorated multiwalled carbon nanotubes modified electrodes. *Sens. Actuators, B*, 2016, vol. 222, pp. 331–338.
11. Oztekin Ya., Tok M., Bilici E., Mikoliunaite L., Yazicigil Z., Ramanaviciene A., Ramanavicius A. Copper nanoparticle modified carbon electrode for determination of dopamine. *Electrochim. Acta*, 2012, vol. 76, pp. 201–207.
12. Kenarkob M., Pourghobadi Z. Electrochemical sensor for acetaminophen based on a glassy carbon electrode modified with ZnO/Au nanoparticles on functionalized multi-walled carbon nano-tubes. *J. Microchem.*, 2019, vol. 146, pp. 1019–1025.
13. Shetti N. P., Nayak D. S., Kuchinad G. T. Electrochemical oxidation of erythrosine at TiO₂ nanoparticles modified gold electrode – An environmental application. *J. Environ. Chem. Eng.*, 2017, vol. 5, no. 3, pp. 2083–2089.
14. Chang Y. H., Woi P. M., Alias Ya. The selective electrochemical detection of dopamine in the presence of ascorbic acid and uric acid using electro-polymerised-β-cyclodextrin incorporated f-MWCNTs/polyaniline modified glassy carbon electrode. *J. Microchem.*, 2019, vol. 148, pp. 322–330.
15. Afzali M., Jahromi Z., Nekooie R. Sensitive voltammetric method for the determination of naproxen at the surface of carbon nanofiber/gold/polyaniline nanocomposite modified carbon ionic liquid electrode. *J. Microchem.*, 2019, vol. 145, pp. 373–379.
16. Asadian E., Shahrokhian S., Zad A. I., Ghorbani-Bidkorbeh F. Glassy carbon electrode modified with 3D graphene–carbon nanotube network for sensitive electrochemical determination of methotrexate. *Sens. Actuators, B*, 2017, vol. 239, pp. 617–627.
17. Hadi M., Honarmand E. Application of anodized edge-plane pyrolytic graphite electrode for analysis of clindamycin in pharmaceutical formulations and human urine samples. *Russ. J. Electrochem.*, 2017, vol. 53, no. 4, pp. 380–390 (in Russian).
18. Beitollahi H., Hamzavi M., Torkzadeh-Mahani M. Electrochemical determination of hydrochlorothiazide and folic acid in real samples using a modified graphene oxide sheet paste electrode. *Mater. Sci. Eng.*, 2015, vol. 52, pp. 297–305.
19. Lu X. C., Song L., Ding T. T., Lin Y. L., Xu C. X. CuS–MWCNT based electrochemical sensor for sensitive detection of bisphenol A. *Russ. J. Electrochem.*, 2017, vol. 53, no. 4, pp. 366–373 (in Russian).
20. Issa Y. M., Mohamed S. H., Baset M. A. -E. Chemically modified carbon paste and membrane sensors for the determination of benzethonium chloride and some anionic surfactants (SLES, SDS, and LABSA): Characterization using SEM and AFM. *Talanta*, 2016, vol. 155, pp. 158–167.
21. Eremenko A. V., Prokopkina T. A., Kasatkina V. E., Osipova T. A., Kurochkin I. N. Planar thiol-sensitive



- sensory elements for determination of the activity of butyrylcholinesterase and analysis its inhibitors. *Moscow University Chemical Sciences Bulletin*, 2014, vol. 55, no. 3, pp. 174–179 (in Russian).
22. Frag E. Y., Mohamed M. E., El-Sanafery S. S., El-Boraey H. A. Carbon Potentiometric Sensors Modified with Beta-cyclodextrin as a Carrier for the Determination of Bisoprolol Fumarate International. *J. Electrochemical Science*, 2019, vol. 14, no. 7, pp. 6603–6616.
23. Khaled E., Kamel M. S., Hassan H. N., Abd El-Alim S. H., Aboul-Enein H. Y. Novel screen printed potentiometric sensors for the determination of oxicams. *RSC Advances*, 2015, vol. 5, no. 17, pp. 12755–12762.
24. Ali T. A., Mohamed G. G., Yahya G. A Development of Novel Potentiometric Sensors for Determination of Lidocaine Hydrochloride in Pharmaceutical Preparations, Serum and Urine Samples. *J. Pharmaceutical Research*, 2017, vol. 16, no. 2, pp. 498–512.
25. Ali T. A., Hassan A. M. E., Mohamed G. G. Manufacture of Lead-Specific Screen-Printed Sensor Based on Lead Schiff Base Complex as Carrier and Multi-Walled Carbon Nanotubes for Detection of Pb(II) in Contaminated Water Tests. *J. Electrochemical Science*, 2016, vol. 11, no. 6, pp. 10732–10747.
26. Marcusina N. N. Lithium-selective solid-contact electrochemical sensors based on an electron-conducting polymer poly (3-octylthiophene). *Successes of Modern Natural Science*, 2016, no. 2, pp. 39–43 (in Russian).
27. Milakin K. A., Menshikova I. P., Sergeev V. G. Composite material polyaniline-polymer matrix as the basis for creation highly sensitive gas-sensor for ammonia. *Structure and Dynamics of Molecular System*, 2008, no. 3, pp. 326–329 (in Russian).
28. Evtugyn G., Porfireva A., Hianik T. Electropolymerized materials for biosensors. In: A. Tiwari, H. K. Patra, A. P. F. Turner, eds. *Advanced Bioelectronics Materials*. Beverly, MA, Wiley – Scrivener Publishing, 2015, pp. 89–184.
29. Kulapina O. I., Kulapina E. G., Ankina V. D. Screen-Printed potentiometric sensors based on carbon materials for determining cefotaxime and cefuroxime. *J. Anal. Chem.*, 2020, vol. 75, no. 2, pp. 231–237 (in Russian).
30. Kulapina E. G., Chanina V. V. Modified potentiometric sensors of various types for determination of ceftriaxone. *Izv. Saratov Univ. (N. S.), Ser. Chemistry. Biology. Ecology*, 2020, vol. 20, iss. 3, pp. 259–267 (in Russian). <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2020-20-3-259-267>
31. Alekseev V. G. *Bioneorganicheskaya khimiya penitsillinov i tsefalosporinov* [Bioneorganic chemistry of penicillins and cephalosporins]. Tver, Tver. gosudarstvennyi universitet Publ., 2009. 104 p. (in Russian).
32. Zhirkov A. A., Yagov V. V., Antonenko A. A., Korotkov A. S., Zuev B. K. Determination of the Mineral Composition of Human Saliva by Microplasma Atomic Emission Spectroscopy. *J. Anal. Chem.*, 2020, vol. 75, no. 1, pp. 63–66 (in Russian).

Поступила в редакцию 12.01.21, после рецензирования 25.01.21, принята к публикации 25.01.21
Received 12.01.21, revised 25.01.21, accepted 25.01.21