

УДК 543.253:541.128.13

ПРОТОЧНО-ИНЖЕКЦИОННОЕ АМПЕРОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЦЕФТРИАКСОНА, ЦЕФОТАКСИМА И ЦЕФОПЕРАЗОНА НА ЭЛЕКТРОДЕ, МОДИФИЦИРОВАННОМ БИНАРНОЙ СИСТЕМОЙ ИЗ ЧАСТИЦ ЗОЛОТА И СМЕШАННОВАЛЕНТНЫХ ОКСИДОВ РУТЕНИЯ

© 2024 г. Л. Г. Шайдарова^{а, *}, И. А. Челнокова^а, М. А. Ильина^а, Г. К. Будников^а

^аКазанский федеральный университет, Химический институт им. А.М. Бутлерова,
ул. Кремлевская, 18, 420008 Казань, Россия

*E-mail: LarisaShaidarova@mail.ru

Поступила в редакцию 30.11.2023 г.

После доработки 13.12.2023 г.

Принята к публикации 15.12.2023 г.

Разработаны модифицированные электроды на основе частиц золота и смешанновалентных оксидов рутения, а также бинарной системы на их основе для вольтамперометрического определения цефтриаксона, цефотаксима и цефоперазона. Электрод с бинарной системой из частиц золота и смешанновалентных оксидов рутения, обладающий наилучшими характеристиками, использовали для детектирования цефалоспоринов в условиях проточно-инжекционного анализа. Выбраны оптимальные условия детектирования цефалоспоринов в проточно-инжекционной системе. Зависимость аналитического сигнала от концентрации рассматриваемых соединений в логарифмических координатах линейна в интервале от 5×10^{-7} до 5×10^{-3} М. Предложенный способ определения цефалоспоринов апробирован при анализе лекарственных средств.

Ключевые слова: химически модифицированные электроды, электроокисление, цефалоспорины, проточно-инжекционный анализ.

DOI: 10.31857/S0044450224080113, EDN: tjcgvj

В настоящее время антибиотики цефалоспоринового ряда, к которым относят цефтриаксон, цефотаксим и цефоперазон, занимают ведущее место при лечении различных инфекций [1]. Широкое использование этих препаратов обусловлено их характерными особенностями: быстрым бактерицидным действием, достаточно высокими фармакокинетическими характеристиками, низкой токсичностью и хорошей переносимостью, сочетаемостью с другими антибактериальными средствами [2]. Экспрессное и точное определение цефалоспоринов необходимо для выявления фальсифицированных лекарственных средств, а также для регулирования оптимальных доз препаратов при лечении инфекционных заболеваний.

Описаны спектральные [3–5], титриметрические [6] и хроматографические [7–11] способы определения цефалоспоринов. Их ограничения, такие как недостаточная чувствительность,

токсичность реагентов, сложность пробоподготовки, длительность проведения анализа и высокая стоимость используемого оборудования, диктуют необходимость создания новых методов с высокой чувствительностью определения цефалоспоринов.

В рамках фармацевтического анализа, как известно, для определения различных органических соединений широко используются электрохимические сенсоры, обладающие стабильным и чувствительным откликом [12, 13]. При их создании рабочую поверхность электрода (обычно из углеродного материала) модифицируют с целью улучшения аналитических и метрологических характеристик отклика. Модификация поверхности электрода способствует уменьшению перенапряжения окисления органических соединений, наблюдаемого на углеродных электродах, а также снижению нижней границы определяемых содержаний [14]. В итоге

применение химически модифицированных электродов (ХМЭ) приводит к повышению чувствительности и селективности вольтамперометрического отклика на органические соединения, в том числе цефалоспорины [15–17]. Не менее важно и то, что ХМЭ могут “работать” как амперометрические детекторы в проточных системах, что позволяет проводить большое количество измерений с высокими чувствительностью и селективностью в автоматизированном режиме быстро и с низкими затратами [18, 19]. С целью автоматизации анализа объектов окружающей среды и объектов биомедицины чаще всего используют проточно-инжекционные системы [20–23].

В настоящей статье сопоставлена электрокаталитическая активность частиц золота (Au) и смешанновалентных оксидов рутения (RuO_x), а также бинарной системы на их основе Au-RuO_x , электроосажденных на поверхность стеклоглеродного электрода (СУ), в условиях проточно-инжекционного анализа (ПИА). Показана возможность получения высоких характеристик определения цефотаксима, цефтриаксона и цефоперазона.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Циклические вольтамперограммы регистрировали с помощью вольтамперометрического анализатора Экотест-ВА (ООО “ЭКОНИК-ЭКСПЕРТ”, Россия). Циклические вольтамперограммы регистрировали при скорости развертки потенциала 20 мВ/с.

В работе использовали трехэлектродную ячейку. Электродом сравнения служил

хлоридсеребряный, вспомогательным — платиновая проволока. В качестве рабочего электрода применяли электроды из СУ и ХМЭ на основе СУ с электроосажденными частицами Au (Au-CU), смешанновалентными оксидами RuO_x , ($\text{RuO}_x\text{-CU}$) или бинарной системой Au-RuO_x ($\text{Au-RuO}_x\text{-CU}$). Перед модифицированием электрода проводили предварительную подготовку его поверхности: электрод из СУ шлифовали абразивными материалами, промывали дистиллированной водой.

Поверхность СУ модифицировали смешанновалентными оксидами RuO_x методом потенциодинамического электролиза из раствора RuCl_3 х. ч. фирмы Aldrich (США) в диапазоне потенциалов от -0.3 до 1.0 В в течение 20 циклов. Для электроосаждения частиц Au использовали потенциостатический электролиз в растворе HAuCl_4 х. ч. фирмы Aldrich (США) при потенциале электролиза (E_s) -0.3 В и времени электролиза (t_s) 3 мин. ХМЭ на основе бинарной системы Au-RuO_x готовили путем потенциостатического электроосаждения из раствора, содержащего RuCl_3 и HAuCl_4 при $E_s = -0.3$ В и $t_s = 3$ мин.

Для проведения ПИА собирали установку, включающую перистальтический насос ZALIMP (Польша), шприцевой инжектор, проточную электрохимическую ячейку ($V = 200$ мкл) и регистрирующее устройство — вольтамперометрический анализатор Экотест-ВА, совмещенный с персональным компьютером (рис. 1). После включения насоса коммуникационная система заполнялась раствором-носителем. Далее в поток жидкости вводили пробу с помощью шприцевого инжектора в направлении

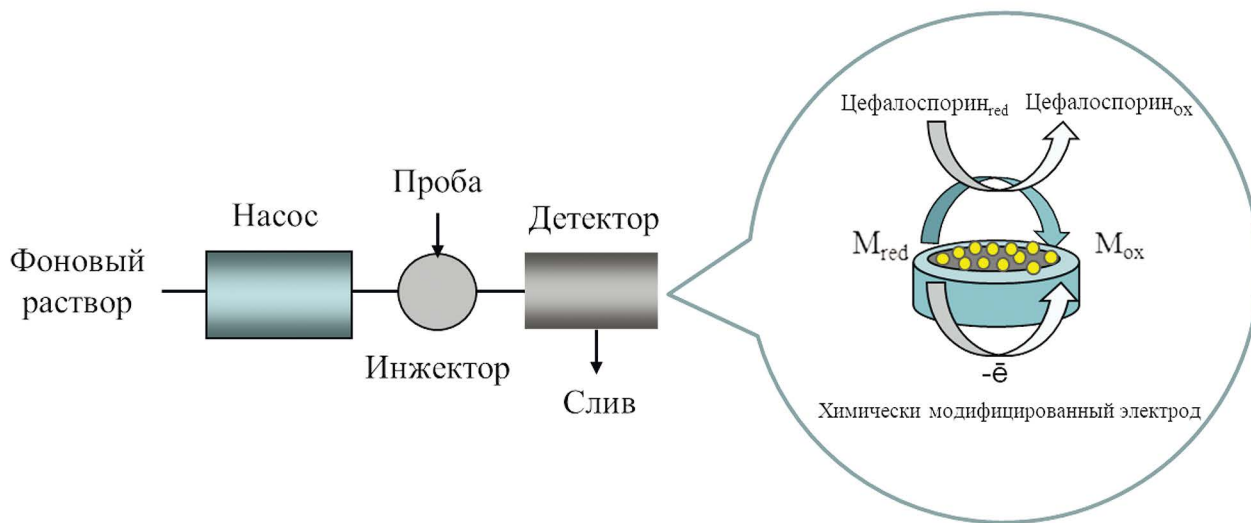


Рис. 1. Схема проточно-инжекционного анализа с амперометрическим детектированием на химически модифицированном электроде, где M_{ox} и M_{red} — окисленная и восстановленная формы модификатора соответственно.

к детектору — вольтамперометрическому анализатору, на котором регистрировали аналитический сигнал в потенциостатических условиях.

Определение цефалоспоринов методом ВЭЖХ-УФ проводили по стандартным методикам [24, 25]. Использовали хроматографическую систему LC-20 Prominence фирмы Shimadzu (Япония), оборудованную колонкой Ascentis®Express C18 150 × 4.6 мм, 5 мкм, предколонкой Holder 200 × 4.6 мм, насосом LC-20AD и диодно-матричным детектором SPD-M20A. Для управления системами хроматографа и регистрации хроматограмм использовали программное обеспечение LC solution. Разделение проводили со скоростью потока элюента 1 мл/мин. В качестве подвижной фазы использовали смесь хроматографически чистого ацетонитрила с фосфатным буферным раствором, который готовили путем добавления фосфорной кислоты к раствору Na_2HPO_4 до pH 6.25. Детектирование цефтриаксона осуществляли при длине волны 235 нм, а цефотаксима и цефоперазона — при 254 нм.

При вольтамперометрическом и проточном амперометрическом определении растворы цефалоспоринов готовили растворением точных навесок цефтриаксона, цефотаксима и цефоперазона х. ч. фирмы Aldrich (США) в растворе фонового электролита. Серии растворов меньших концентраций готовили разбавлением исходных растворов непосредственно перед измерениями. Для приготовления растворов лекарственных средств таблетки предварительно измельчали и растирали. Навеску порошка растертых

таблеток растворяли в 0.05 М H_2SO_4 и переносили в мерную колбу емк. 50 мл, встряхивали и доводили до метки этим же фоновым электролитом. Раствор тщательно перемешивали и фильтровали. В качестве фонового электролита в стационарных условиях и потока-носителя в проточных системах использовали 0.05 М H_2SO_4 .

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Цефалоспорины относят к классу β -лактамов, в основе химической структуры которых лежит 7-аминоцефалоспоровая кислота (табл. 1). Окисление рассматриваемых цефалоспоринов на углеродных электродах протекает необратимо и при высоких анодных потенциалах (при $E_s > 1.20$ В), при повторном сканировании потенциала на вольтамперограмме наблюдается резкое уменьшение максимума тока, что указывает на низкую воспроизводимость вольт-амперных характеристик на немодифицированном электроде. Линейные зависимости величины предельного тока от концентрации соединений наблюдается в узких интервалах: 5×10^{-4} – 5×10^{-3} М для цефотаксима и 1×10^{-4} – 5×10^{-3} М для цефтриаксона и цефоперазона.

Среди сенсорных материалов-модификаторов широкое применение нашли переходные и благородные металлы благодаря таким свойствам, как высокая электрохимическая активность, химическая стабильность, нетоксичность и др. [26–30].

Таблица 1. Структурные формулы цефалоспоринов

Структурная формула цефалоспоринов	Наименование	R ₁	R ₂
	Цефтриаксон		
	Цефотаксим		
	Цефоперазон		

Нами сопоставлены каталитические свойства иммобилизованных частиц Au и смешанновалентных оксидов RuO_x , а также бинарной системы Au– RuO_x при электроокислении цефотаксима, цефтриаксона и цефоперазона.

Известно [21, 30–32], что при электроокислении смешанновалентных оксидов RuO_x реализуются переходы $\text{Ru(II)} \rightarrow \text{Ru(III)}$, $\text{Ru(III)} \rightarrow \text{Ru(IV)}$ и $\text{Ru(IV)} \rightarrow \text{Ru(VI)}$, в ходе которых генерируются каталитические центры, проявляющие высокую активность по отношению к различным органическим соединениям.

На рис. 2а приведена вольтамперограмма окисления цефтриаксона на электроде RuO_x –СУ, на которой наблюдается увеличение тока окисления модификатора при E_n 1.15 В и снижение потенциала окисления субстрата на ХМЭ на 50 мВ по сравнению с потенциалом его окисления на СУ ($E = 1.20$ В). Величина тока анодного пика, наблюдаемая при потенциалах окисления модификатора, зависит от концентрации цефтриаксона (рис. 2б). Все эти факторы указывают на каталитическую природу электрохимической реакции [33]. Схема электрокатализа приведена на рис. 1.

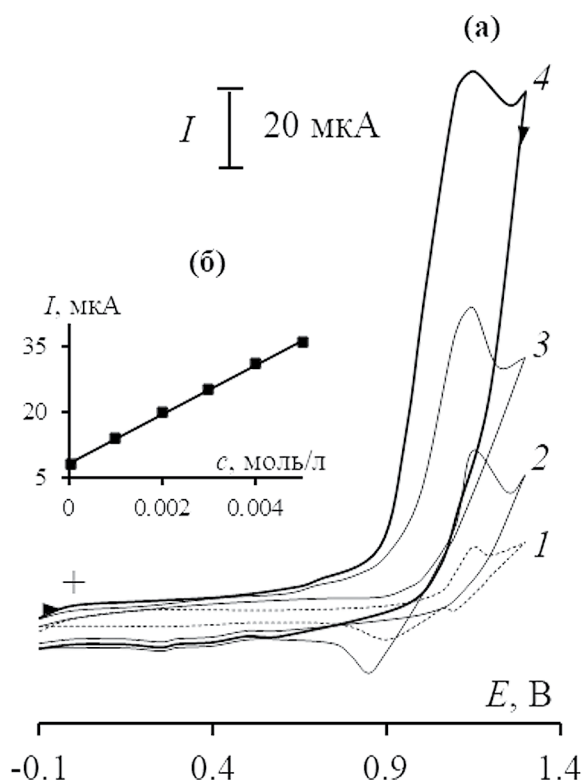


Рис. 2. (а): Циклические вольтамперограммы на электроде RuO_x –СУ в отсутствие цефтриаксона (1) и на электродах RuO_x –СУ (2), Au–СУ (3) и Au– RuO_x –СУ (4) в присутствии 5×10^{-3} М цефтриаксона на фоне 0.05 М H_2SO_4 . (б): Зависимость тока при $E = 1.15$ В от концентрации цефтриаксона на электроде RuO_x –СУ ($n = 6$, $P = 0.95$).

Ранее [26, 34, 35] разработаны электроды, модифицированные частицами Au, которые использовали для электрохимического определения различных биологически активных соединений. Установлено, что частицы Au, электроосажденные на поверхности СУ, каталитически активны и по отношению к цефтриаксону (рис. 2а, табл. 2). В этом случае на ХМЭ также наблюдается уменьшение перенапряжения цефтриаксона, увеличение тока по сравнению с фоновыми значениями, линейно зависящее от концентрации этого субстрата,

При переходе на электрод с бинарной системой Au– RuO_x получили наибольшее увеличение тока окисления цефтриаксона по сравнению с электродами Au–СУ или RuO_x –СУ (рис. 2а, табл. 2), что, вероятно, связано с проявлением аддитивного эффекта при формировании на поверхности электрода каталитических центров различной природы. Установлено, что бинарная система Au– RuO_x также проявляет высокую каталитическую активность при окислении цефотаксима и цефоперазона (табл. 2).

Разработанный модифицированный электрод Au– RuO_x –СУ использовали в качестве амперометрического детектора при определении цефтриаксона, цефотаксима и цефоперазона в проточно-инжекционной системе.

Для регистрации сигнала в проточной системе использовали потенциостатический режим. Установили рабочие условия регистрации амперометрического отклика при проточно-инжекционном определении цефалоспоринов на ХМЭ. На рис. 3 в качестве примера приведены зависимости тока окисления цефтриаксона от накладываемого потенциала (E), объема инжектируемой пробы (V) и скорости подачи раствора-носителя (u). Для остальных исследуемых соединений

Таблица 2. Вольтамперные характеристики окисления органических соединений ($c = 5 \times 10^{-3}$ М) на фоне 0.05 М H_2SO_4

Субстрат	Модификатор	$E_{\text{кат}}, \text{В}$	$I_{\text{кат}}, \text{мкА}$
Цефтриаксон	Au	1.15	54
	RuO_x	1.15	36
	Au– RuO_x	1.15	100
Цефотаксим	Au– RuO_x	1.05	224
Цефоперазон	Au– RuO_x	1.10	153

Примечание: $E_{\text{кат}}$, $I_{\text{кат}}$ – потенциал и ток окисления субстрата на ХМЭ.

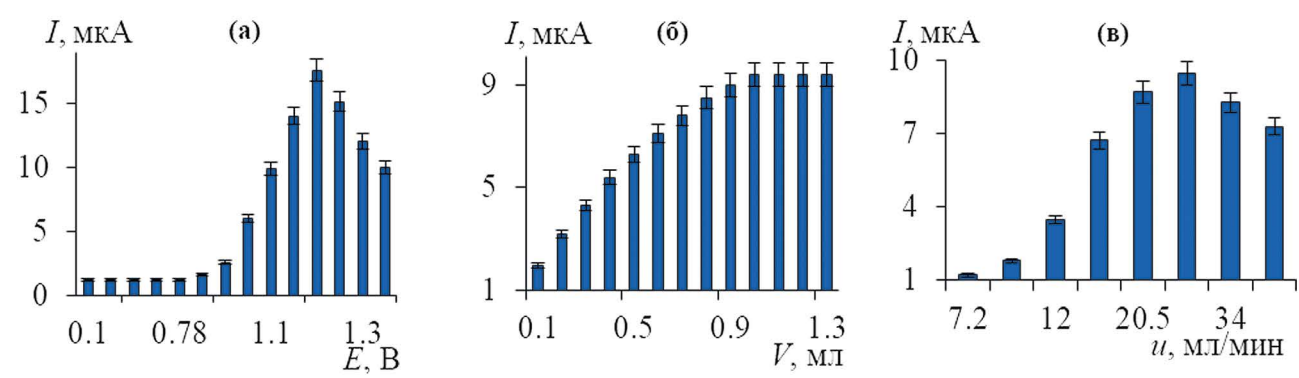


Рис. 3. Зависимость тока окисления цефтриаксона ($c = 5 \times 10^{-3}$ М) на электроде Au–RuO_x–СУ от (а) накладываемого потенциала, (б) объема пробы и (в) скорости потока в условиях проточно-инжекционного анализа на фоне 0.05 М Н₂SO₄ ($n = 6$, $P = 0.95$).

получили аналогичные зависимости. В качестве рабочих условий амперометрического детектирования в системе ПИА выбрали значения, при которых регистрировали наибольший по величине аналитический сигнал: $V = 1.0$ мл, $u = 27.5$ мл/мин и $E = 1.20, 1.10, 1.15$ В для цефтриаксона, цефотаксима и цефоперазона соответственно. Для количественной оценки степени дисперсии пробы в потоке при выбранных параметрах детектирования рассчитали коэффициент дисперсии (D). Получено значение $D = 2$, что соответствует ограниченной дисперсии [36].

Аналитические характеристики, полученные при детектировании цефтриаксона, цефотаксима и цефоперазона в стационарном режиме и в проточных условиях представлены в табл. 3. Разработанный проточно-инжекционный амперометрический способ определения цефалоспоринов на электроде Au–RuO_x–СУ позволяет проводить их определение в более широком интервале концентраций и снизить нижнюю границу определяемых содержаний на три порядка по сравнению с аналитическими характеристиками, полученными при

Таблица 3. Аналитические характеристики определения цефтриаксона, цефотаксима и цефоперазона методами циклической вольтамперометрии и проточно-инжекционной амперометрии на электроде Au–RuO_x–СУ на фоне 0.05 М Н₂SO₄ ($n = 6$, $P = 0.95$)

Аналит	Диапазон концентраций, М	Уравнение регрессии $\lg I = a + b \lg c$ (I , мкА; c , М)		R ²
		$a \pm \Delta a$	$b \times 10 \pm \Delta b$	
Циклическая вольтамперометрия (стационарные условия)				
Цефтриаксон	$5 \times 10^{-6} - 1 \times 10^{-3}$	3.60 ± 0.06	6.9 ± 0.2	0.9981
Цефотаксим	$5 \times 10^{-6} - 1 \times 10^{-3}$	3.23 ± 0.06	3.6 ± 0.1	0.9961
Цефоперазон	$5 \times 10^{-6} - 1 \times 10^{-3}$	3.07 ± 0.07	3.6 ± 0.2	0.9940
Проточно-инжекционная амперометрия (проточные условия)				
Цефтриаксон	$5 \times 10^{-7} - 1 \times 10^{-3}$	2.39 ± 0.03	3.36 ± 0.05	0.9990
Цефотаксим	$5 \times 10^{-7} - 1 \times 10^{-3}$	2.62 ± 0.04	2.95 ± 0.08	0.9969
Цефоперазон	$5 \times 10^{-7} - 1 \times 10^{-3}$	2.47 ± 0.02	2.97 ± 0.04	0.9992

электроокисления цефалоспоринов на немодифицированном СУ.

На рис. 4 показана зависимость аналитического сигнала от концентрации аналита при амперометрическом определении цефтриаксона в условиях ПИА. За счет непрерывного обновления поверхности электрода раствором потока-носителя в проточной электрохимической ячейке отмечается хорошая повторяемость аналитического сигнала. Рассчитанные значения s_r не превышают 2.0% ($n = 10$, $P = 0.95$). Теоретическая производительность разработанного способа амперометрического детектирования в условиях ПИА достигает 180 проб/ч (при времени отклика ХМЭ 20 с).

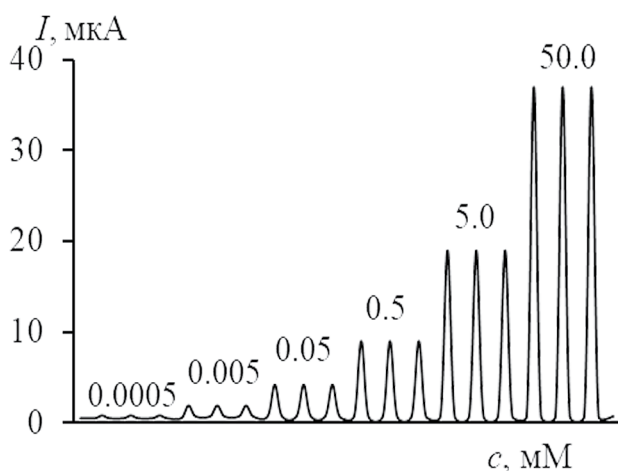


Рис. 4. Зависимость тока окисления цефтриаксона на электроде $\text{Au}-\text{RuO}_x-\text{CU}$ от его концентрации в условиях проточно-инжекционного анализа на фоне 0.05 М H_2SO_4 ($n = 6$, $P = 0.95$).

Разработанные способы амперометрического определения цефотаксима, цефтриаксона и цефоперазона на электроде $\text{Au}-\text{RuO}_x-\text{CU}$ использовали при анализе некоторых лекарственных средств. Приготовленные растворы лекарственных средств инжестировали в проточную систему, затем регистрировали хроноамперограмму, на которой измеряли величину тока при выбранном для каждого аналита потенциале. Результаты определения цефтриаксона, цефотаксима и цефоперазона по амперометрическому отклику электрода $\text{Au}-\text{RuO}_x-\text{CU}$ в условиях ПИА в некоторых лекарственных средствах приведены в табл. 4. Полученные результаты проточно-инжекционного определения цефалоспоринов на ХМЭ сопоставлены с результатами, полученными методом ВЭЖХ-УФ, рекомендуемым государственной фармакопеей [24, 25]. Анализ результатов по F - и t -критериям показал, что методы равнозначны ($F_{\text{расч}} < F_{\text{табл}}$), а расхождение между средними результатами незначимы ($t_{\text{расч}} < t_{\text{табл}}$).

Сочетание ПИА с амперометрией на модифицированном электроде с каталитическими свойствами обеспечивает высокую чувствительность, воспроизводимость и экспрессность определений, что выгодно отличает разработанный способ определения от описанных в литературе электрохимических способов определения цефалоспоринов на других модифицированных электродах [37–40]. Для разработанного электрода характерна хорошая стабильность каталитического отклика, которая сохраняется в течение недели при непрерывном использовании ($s_r < 0.04$).

Таким образом, разработанный электрод $\text{Au}-\text{RuO}_x-\text{CU}$ можно использовать для проточно-инжекционного амперометрического определения цефотаксима, цефтриаксона и цефоперазона в фармацевтической продукции.

Таблица 4. Результаты определения цефтриаксона, цефотаксима и цефоперазона в лекарственных препаратах методом проточно-инжекционной амперометрии на электроде $\text{Au}-\text{RuO}_x-\text{CU}$ (метод I) и методом ВЭЖХ-УФ (метод II) ($n = 6$, $P = 0.95$, $F_{\text{табл}} = 5.05$, $t_{\text{табл}} = 2.57$)

Лекарственный препарат	Аналит	Содержание в препарате, г	Найдено, г		$F_{\text{расч}}$	$t_{\text{расч}}$
			метод I	метод II		
Цефтриаксон "ПАО Красфарма"	Цефтриаксон	1.0	0.99 ± 0.02	1.01 ± 0.03	2.34	1.35
Цефотаксим "Фармстандарт"	Цефотаксим	1.0	1.02 ± 0.03	1.01 ± 0.01	2.30	0.67
Цефоперазон "ПАО Красфарма"	Цефоперазон	1.0	1.01 ± 0.02	1.00 ± 0.02	1.02	0.87

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена за счет средств Программы стратегического академического лидерства Казанского (Приволжского) федерального университета (“Приоритет-2030”).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной работы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Яковлев С.В. Современное значение цефалоспоринов при лечении инфекций в стационаре // РМ Ж. 2005. № 10. С. 720.
2. Mamdouh S.M., Alaa E.A., Nessma N.M. Chemistry, classification, pharmacokinetics, clinical uses and analysis of beta lactam antibiotics: A review // J. Chem. Pharm. Res. 2014. V. 6. № 11. P. 28.
3. Rageh A.H., El-Shaboury S.R., Saleh G.A., Mohamed F.A. Spectrophotometric method for determination of certain cephalosporins using 4-chloro-7-nitrobenzo-2-oxa-1,3-diazole (NBD-Cl) // Nat. Sci. 2010. V. 2. № 8. P. 828.
4. Ali Ahmed S.M., Elbashir A.A., Aboul-Enein H.Y. New spectrophotometric method for determination of cephalosporins in pharmaceutical formulations // Arab. J. Chem. 2015. V. 8. № 2. P. 233.
5. Gaudin K., Langlois M.-H., Kauss T., Phoeung T., Arrachart S., Demartini A.-M., et al. In vitro ceftriaxone stability at new-borns' rectal PH assessed by UV and HPLC methods // Pharm. Anal. Acta. 2015. V. 6. № 7. P. 393.
6. Abdellatef H.E., Shalaby A.A., Elsaid H.M., Ayad M.M. Colorimetric and titrimetric methods for determination of some cephalosporins in their pure and dosage forms // Sci. Pharm. 2000. V. 68. № 3. P. 263.
7. Narala S.R., Saraswathi K. RP-HPLC Methods for the determination of cephalosporins (cefditoren pivoxil and cefdinir) in pharmaceutical dosage forms // J. Pharm. Sci. Res. 2011. V. 3. № 1. P. 1002.
8. Писарев В.В., Зайцева К.В., Смирнова Л.Б., Белолипецкая В.Г., Кибальчик Д.А., Колтунов И.Е. Определение цефиксима в плазме крови методом ВЭЖХ // Антибиотики и химиотерапия. 2009. Т. 54. № 7–8. С. 37.
9. Kang Y.S., Lee S.Y., Kim N.H., Choi H.M., Park J.S., Kim W., Lee H.J. A specific and rapid HPLC assay for the determination of cefroxadine in human plasma and its application to pharmacokinetic study in Korean // J. Pharm. Biomed. Anal. 2006. V. 40. № 2. P. 369.
10. El-Shaboury S.R., Saleh G.A., Mohamed F.A., Rageh A.H. Analysis of cephalosporin antibiotics // J. Pharm. Biomed. Anal. 2007. V. 45. № 1. P. 1.
11. Rigo-Bonnin R., Arbiol-Roca A., Cobo-Sacristan S., Padulles A., Murillo O., Shaw E., et al. Development and validation of a measurement procedure based on ultra-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry for simultaneous measurement of β -lactam antibiotic concentration in human plasma // Clin. Chim. Acta. 2017. V. 468. № 21. P. 215.
12. Kaya S.I., Karabulut T.C., Kurbanoglu S., Ozkan S.A. Chemically modified electrodes in electrochemical drug analysis // Curr. Pharm. Anal. 2020. V. 16. № 6. P. 641.
13. Ren S., Zeng J., Zheng Z., Shi H. Perspective and application of modified electrode material technology in electrochemical voltammetric sensors for analysis and detection of illicit drugs // Sens. Actuators A: Phys. 2021. V. 329. № 4. Article 112821.
14. Шайдарова Л.Г., Будников Г.К. Химически модифицированные электроды на основе благородных металлов, полимерных пленок или их композитов в органической вольтамперометрии. Обзор // Журн. аналит. химии. 2008. Т. 63. № 10. С. 1014. (Shaidarova L.G., Budnikov H.C. Chemically modified electrodes based on noble metals, polymer films, or their composites in organic voltammetry: A review // J. Anal. Chem. 2008. V. 63. № 10. P. 922.)
15. Jamasbi E.S., Rouhollahi A., Shahrokhian S. The electrocatalytic examination of cephalosporins at carbon paste electrode modified with CoSalophen // Talanta. 2007. V. 71. № 4. P. 1669.
16. Shahrokhian S., Ranjbar S., Ghalkhani M. Modification of the electrode surface by Ag nanoparticles decorated nano diamond-graphite for voltammetric determination of ceftizoxime // Electroanalysis. 2016. V. 28. № 3. P. 469.
17. Shahrokhian S., Rastgar S. Construction of an electrochemical sensor based on the electrodeposition of Au–Pt nanoparticles mixtures on multi-walled carbon nanotubes film for voltammetric determination of cefotaxime // Analyst. 2012. V. 137. № 11. P. 2706.
18. Шайдарова Л.Г., Будников Г.К. / Проблемы аналитической химии. Т. 14. Химические сенсоры / Под ред. Власова Ю.Г.М.: Наука, 2011. С. 203.
19. Шайдарова Л.Г., Челнокова И.А., Лексина Ю.А., Хайруллина Д.Ю., Будников Г.К. Проточно-инжекционное амперометрическое определение 5-гидрокситриптофана, пиридоксина и аскорбиновой кислоты на планарном электроде, модифицированном частицами бинарной системы золотопалладий // Аналитика. 2022. Т. 12. № 4. С. 280.
20. Шайдарова Л.Г., Будников Г.К. Амперометрическое детектирование лекарственных веществ в проточно-инжекционном анализе / Фармацевтический анализ. Сер. “Проблемы аналитической химии”. М.: АНРАМАК-МЕДИА, 2013. С. 580.
21. Shaidarova L.G., Chelnokova I.A., Pina M.A., Gedmina A.V., Budnikov H.C. Amperometric detection of caffeine and paracetamol on a dual screen printed electrode modified with mixed-valence ruthenium and cobalt oxides in flow-injection analysis // Res. J. Pharm. Biol. Chem. Sci. 2016. V. 7. № 6. P. 2884.

22. Ayaz S., Dilgin Y., Apak R. Flow injection amperometric determination of hydrazine at a cupric-neocuproine complex/anionic surfactant modified disposable electrode // *Microchem. J.* 2020. V. 159. № 1. Article 105457.
23. McCormick W., Muldoon C., McCrudden D. Electrochemical flow injection analysis for the rapid determination of reducing sugars in potatoes // *Food Chem.* 2021. V. 340. № 3. Article 127919.
24. Цефотаксим (ФС 2.1.0212.18). XIV Государственная Фармакопея Российской Федерации. Часть 3. Москва, 2018. С. 5068.
25. Цефтриаксон (ФС 2.1.0213.18). XIV Государственная Фармакопея Российской Федерации. Часть 3. Москва, 2018. С. 5075.
26. Шайдарова Л.Г., Челнокова И.А., Лексина Ю.А., Ильина М.А., Гедмина А.В., Будников Г.К. Проточно-инжекционное амперометрическое определение дофы и тирозина на двойном электрода, модифицированном бинарной системой золото-кобальт // *Журн. аналит. химии.* 2018. Т. 73. № 2. С. 129. (Shaidarova L.G., Chelnokova I.A., Leksina Yu. A., Il'ina M.A., Gedmina A.V., Budnikov H.C. Flow-injection amperometric determination of dopa and tyrosine at a dual electrode modified with the gold-cobalt binary system // *J. Anal. Chem.* 2018. V. 73. № 2. P. 176.)
27. Yang P., Wang X., Ge C., Fu X., Liu X., Chai H., et al. Fabrication of CuO nanosheets-built microtubes via Kirkendall effect for non-enzymatic glucose sensor // *Appl. Surf. Sci.* 2019. V. 494. № 16. P. 484.
28. Yang B., Qiao J., Yu Y., Yuan L., Hu X. The simple-preparation of Cu–Ni/CuO–NiO using solution plasma for application in a glucose enzyme-free sensor // *New J. Chem.* 2020. V. 44. № 26. P. 10806.
29. Liu H.F., Wang P., Zhang Q., Wang Z., Liu Y., Zheng Z., et al. Porous Co₃O₄ nanosheets as a high-performance non-enzymatic sensor for glucose detection // *Anal. Bioanal. Chem.* 2018. V. 410. № 29. P. 7663.
30. Шайдарова Л.Г., Челнокова И.А., Ильина М.А., Гедмина А.В., Будников Г.К. Амперометрическое детектирование гидроксипуринов на электроде, модифицированном композитом на основе смешановалентных оксидов рутения и кобальта, в условиях проточно-инжекционного анализа // *Журн. аналит. химии.* 2017. Т. 72. № 1. С. 91. (Shaidarova L.G., Chelnokova I.A., Il'ina M.A., Gedmina A.V., Budnikov H.C. Amperometric detection of hydroxypurines at an electrode modified with a composite based on mixed-valence ruthenium and cobalt oxides in flow injection analysis // *J. Anal. Chem.* 2017. V. 72. № 1. P. 107.)
31. Шайдарова Л.Г., Челнокова И.А., Ильина М.А., Махмудова Г.Ф., Ахматханова Ф.Ф., Будников Г.К. Порционно-инжекционное амперометрическое определение кофеина и теофиллина на электроде, модифицированном углеродными нанотрубками и оксидами рутения // *Журн. аналит. химии.* 2020. Т. 75. № 8. С. 743. (Shaidarova L.G., Chelnokova I.A., Il'ina M.A., Makhmudova G.F., Akhmatkhanova F.F., Budnikov H.C. Batch-injection amperometric determination of caffeine and theophylline on an electrode modified by carbon nanotubes and ruthenium oxides // *J. Anal. Chem.* 2020. V. 75. № 8. P. 1066.)
32. Kivraki., Selçuk K., Faruk Er O., Aktas N. Nanostructured electrochemical cysteine sensor based on carbon nanotube supported Ru, Pd, and Pt catalysts // *Mater. Chem. Phys.* 2021. V. 267. № 3. Article 124689.
33. Будников Г.К., Майстренко В.Н., Евтюгин Г.А. Основы современного электрохимического анализа. М.: БИНО М. Лаборатория знаний, 2003. С. 592.
34. Шайдарова Л.Г., Лексина Ю.А., Челнокова И.А., Ильина М.А., Гедмина А.В., Будников Г.К. Двойной планарный электрод с биметаллической системой золото-палладий для проточно-инжекционного амперометрического определения дофамина и аскорбиновой кислоты // *Учен. зап. Казан. ун-та. Сер. Естеств. науки.* 2018. Т. 160. № 1. С. 40.
35. Шайдарова Л.Г., Челнокова И.А., Ильина М.А., Лексина Ю.А., Будников Г.К. Амперометрическое детектирование триптофана и пиридоксина на двойном планарном электроде, модифицированном наночастицами золота, в проточно-инжекционной системе // *Журн. аналит. химии.* 2019. Т. 74. № 6. С. 437. (Shaidarova L.G., Chelnokova I.A., Il'ina M.A., Leksina Yu. A., Budnikov H.C. Amperometric detection of tryptophane and pyridoxine on a dual screen-printed electrode modified by gold nanoparticles in a flow-injection system // *J. Anal. Chem.* 2019. V. 74. № 6. P. 584.)
36. Москвин Л.Н., Булатов А.В., Москвин А.Л. Проточные методы анализа. СПб: ВВМ, 2008. С. 48.
37. Yue X., Xu X., Liu C., Zhao S. Simultaneous determination of cefotaxime and nimesulide using poly(L-cysteine) and graphene composite modified glassy carbon electrode // *Microchem. J.* 2022. V. 174. № 1. Article 107058.
38. Hassine C.B.A., Güngör Ö., Burç M., Özcan İ., Köytepe S., Duran S.T. Electrochemical determination of ceftriaxone using polyurethane-modified electrode containing caffeic acid and chitosan // *Polym. Plast. Technol. Mater.* 2022. V. 61. № 6. P. 609.
39. Majdi S., Jabbari A., Heli H., Yadegari H., Moosavi-Movahedi A.A., Haghighi S. Electrochemical oxidation and determination of ceftriaxone on a glassy carbon and carbon-nanotube-modified glassy carbon electrodes // *J. Solid State Electrochem.* 2009. V. 13. № 3. P. 407.
40. Majidi M.R., Asadpour-Zeynali K., Hafezi B. Electrocatalytic oxidation and determination of ceftriaxone sodium antibiotic in pharmaceutical samples on a copper hexacyanoferrate nanostructure // *Anal. Methods.* 2011. V. 3. № 3. P. 646.

FLOW-INJECTION AMPEROMETRIC DETERMINATION OF CEFTRIAZONE, CEFOTAXIME, AND CEFOPERAZONE ON AN ELECTRODE MODIFIED WITH A BINARY SYSTEM OF GOLD PARTICLES AND MIXED-VALENCE RUTHENIUM OXIDES

L. G. Shaidarova^{a,*}, I. A. Chelnokova^a, M. A. Ilyina^a, G. K. Budnikov^a

^a*Kazan Federal University, A.M. Butlerov Chemical Institute, 420008 Kazan, Russia*

^{*}*E-mail: LarisaShaidarova@mail.ru*

Abstract. Modified electrodes based on gold particles and mixed-valence ruthenium oxides, as well as a binary system based on them, were developed for voltammetric determination of ceftriazone, cefotaxime, and cefoperazone. The electrode with the binary system of gold particles and mixed-valence ruthenium oxides, which exhibited the best characteristics, was used to detect cephalosporins under flow-injection analysis conditions. Optimal detection conditions for cephalosporins in the flow-injection system were selected. The dependence of the analytical signal on the concentration of the examined compounds in logarithmic coordinates is linear within the range from 5×10^{-7} to 5×10^{-3} M. The proposed method for determining cephalosporins was tested during the analysis of pharmaceutical products.

Keywords: chemically modified electrodes, electrooxidation, cephalosporins, flow-injection analysis.