



Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Химия. Биология. Экология. 2025. Т. 25, вып. 1. С. 42–55

*Izvestiya of Saratov University. Chemistry. Biology. Ecology*, 2025, vol. 25, iss. 1, pp. 42–55

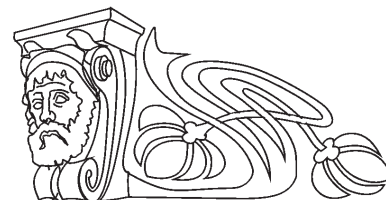
<https://ichbe.sgu.ru>

<https://doi.org/10.18500/1816-9775-2025-25-1-42-55>, EDN: MWYKSS

Научная статья

УДК 543.554.6.615.33

## Модифицированные планарные сенсоры для раздельного определения некоторых цефалоспориновых антибиотиков



Е. Г. Кулапина<sup>1</sup>, Р. К. Мурсалов<sup>1✉</sup>, О. И. Кулапина<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Саратовский государственный медицинский университет им. 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](mailto:kulapinaeg@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-5644-5039>

Мурсалов Руслан Кямранович, аспирант кафедры аналитической химии и химической экологии Института химии, [ruslan.mursalov2011@yandex.ru](mailto:ruslan.mursalov2011@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0002-7754-5469>

Кулапина Ольга Ивановна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских болезней лечебного факультета, [olgakulapina@mail.ru](mailto:olgakulapina@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-4101-1877>

**Аннотация.** Разработаны модифицированные screen-printed потенциометрические сенсоры, чувствительные к цефалоспориновым антибиотикам – цефуроксиму (Cefur), цефотаксиму (Ceftx), цефазолину (Cef). В качестве электродноактивных компонентов использованы ассоциаты тетрадециламмония с комплексными соединениями серебра (I) – цефуроксим (цефотаксим). Показана роль магнитных наночастиц  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  и хлорида цетилпиридиния в улучшении электроаналитических свойств сенсоров в растворах исследуемых антибиотиков. Найдены оптимальные соотношения модификаторов в углеродсодержащих чернилах ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$  : ЦПХ = 1 : 2,5). Определены основные электроаналитические характеристики модифицированных сенсоров. Введение в углеродсодержащие чернила бинарной смеси магнитных наночастиц и хлорида цетилпиридиния приводит к улучшению электроаналитических свойств планарных сенсоров, чувствительных к цефуроксиму, цефотаксиму, цефазолину: при этом снижается предел обнаружения  $1 \cdot 10^{-6}$  ( $1 \cdot 10^{-7}$  М), увеличиваются угловые коэффициенты ( $55 \pm 3$  мВ/рС) и интервалы линейности электродных функций ( $1 \cdot 10^{-6}$  –  $1 \cdot 10^{-2}$  М), снижается время отклика – 26–30 с. Адсорбция ПАВ на границе раздела обеспечивает стабильность суспензии наночастиц и позволяет провести концентрирование молекул аналита. Показана возможность раздельного определения цефалоспориновых антибиотиков в двух- и трехкомпонентных смесях проекционными методами многомерной обработки данных ПЛС-1 и ПЛС-2. Оценены среднеквадратичные ошибки градуировки и прогноза, на основании которых подобрано оптимальное количество латентных переменных для данных методов. Установлено, что все исследованные модели дают высокие значения коэффициентов корреляции и тангенсы угла наклона зависимостей «измерено–предсказано» близкие к единице, что позволяет рекомендовать эти методы для практического использования.

**Ключевые слова:** антибиотики, цефуроксим, цефотаксим, цефазолин, потенциометрия, метод проекций на латентные структуры

**Для цитирования:** Кулапина Е. Г., Мурсалов Р. К., Кулапина О. И. Модифицированные планарные сенсоры для раздельного определения некоторых цефалоспориновых антибиотиков // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Химия. Биология. Экология. 2025. Т. 25, вып. 1. С. 42–55. <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2025-25-1-42-55>, EDN: MWYKSS

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

Article

**Modified planar sensors for the separate detection of certain cephalosporin antibiotics**

E. G. Kulapina<sup>1</sup>, R. K. Mursalov<sup>1✉</sup>, O. I. Kulapina<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Saratov State University, 83 Astrakhanskaya St., Saratov 410012, Russia

<sup>2</sup>Saratov State Medical University, 112 Bol'shaya Kazach'ya St., Saratov 410012, Russia

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

Ruslan K. Mursalov, [ruslan.mursalov2011@yandex.ru](mailto:ruslan.mursalov2011@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0002-7754-5469>

Olga I. Kulapina, [olgakulapina@mail.ru](mailto:olgakulapina@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-4101-1877>

**Abstract.** Modified screen-printed potentiometric sensors sensitive to cephalosporin antibiotics – cefuroxime (Cefur), cefotaxime (Ceftx), cefazolin (Cef) have been developed. Tetradecylammonium associates with complex compounds silver (I) – cefuroxime (cefotaxime)



have been used as electroactive components. The role of magnetic nanoparticles  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  and cetylpyridinium chloride in improving the electroanalytical properties of sensors in solutions of the studied antibiotics is shown. Optimal ratios of modifiers in carbon-containing inks ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$  : CPCh = 1 : 2.5) have been found. The main electroanalytical characteristics of the modified sensors are determined. The introduction of a binary mixture of magnetic nanoparticles and cetylpyridinium chloride into carbon-containing inks leads to an improvement in the electroanalytical properties of planar sensors sensitive to cefuroxime, cefotaxime, cefazolin: at the same time, the detection limit of  $1 \cdot 10^{-6}$  ( $1 \cdot 10^{-7}$  M) decreases, angular coefficients ( $55 \pm 3$  mV/pC) and linearity intervals of electrode functions ( $1 \cdot 10^{-6} - 1 \cdot 10^{-2}$  M), the response time is reduced – 26–30 seconds. The adsorption of surfactants at the interface ensures the stability of the suspension of nanoparticles and allows the concentration of analyte molecules. The possibility of separate determination of cephalosporin antibiotics in two- and three-component mixtures by projection methods of multidimensional data processing PLS-1 and PLS-2 is shown. The standard errors of calibration and prediction are estimated, on the basis of which the optimal number of latent variables for these methods is selected. It is established that all the studied models give high values of correlation coefficients and tangents of the slope of the “measured-predicted” dependencies close to one, which makes it possible to recommend these methods for practical use.

**Keywords:** antibiotics, cefuroxime, cefotaxime, cefazolin, potentiometry, projection method on latent structures

**For citation:** Kulapina E. G., Mursalov R. K., Kulapina O. I. Modified planar sensors for the separate detection of certain cephalosporin antibiotics. *Izvestiya of Saratov University. Chemistry. Biology. Ecology*, 2025, vol. 25, iss. 1, pp. 42–55 (in Russian). <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2025-25-1-42-55>, EDN: MWYKSS

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

## Введение

Цефалоспориновые антибиотики применяются в медицине при лечении различных инфекционно-воспалительных процессов, вызванных бактериальной микрофлорой [1]. В настоящее время содержание антибиотиков в лекарственных препаратах контролируют такими методами, как хроматография, масс-спектрометрия, спектрофотометрия, флуоресценция, капиллярный электрофорез [2].

Большинство методов отличаются сложным оборудованием, требуют большого объема проб, несколько этапов обработки. Электрохимические сенсоры являются перспективными для определения антибиотиков из-за низкой стоимости, простоты устройства и высокой чувствительности. Модифицированные планарные сенсоры обладают улучшенными электроаналитическими характеристиками.

Большое внимание уделяется поискам новых модификаторов поверхности электродов. Наиболее перспективными в электрохимическом анализе является модифицирование сенсоров материалами на основе углерода, наночастиц металлов и их оксидов, которые характеризуются высокой электропроводностью, имеют широкую область поляризуемости, низкий фоновый ток, а также отличаются низкой стоимостью [3,4].

Для определения клиндамицина авторы [5, 6] использовали различные электродные материалы, включающие стеклоглерод, угольную пасту, пирографит, углеродные нанотрубки, восстановленный оксид графена и сажу. Лучшими

эксплуатационными характеристиками обладал электрод из торцевой поверхности пирографита после быстрой и простой электрохимической предобработки.

В работе [7] сконструирован электрохимический сенсор цефотаксима на основе графеновых квантовых точек и электрода, модифицированного полиаргинином. Сканирующая электронная микроскопия и инфракрасная спектроскопия с преобразованием Фурье показали, что L-аргинин полимеризуется на поверхности электрода. Модифицированный электрод можно применять для количественного определения цефотаксима. При исследовании пиковый ток на электроде показал линейную зависимость от концентрации цефотаксима. Созданы тиол-чувствительные комбинированные планарные сенсоры, чувствительность которых обеспечивал слой диоксида марганца, что позволяло определить тиохинолин [8]; предел обнаружения составил  $1 \cdot 10^{-10}$  М.

В исследовании [9] сконструирован высокочувствительный электрод из угольной пасты для потенциометрического определения ивабрадина в фармацевтических препаратах. Трет-бутилкаликсарен (t-BCX) использовали в качестве ионофора из-за его способности маскировать ивабрадин. Использование многостенных углеродных нанотрубок, декорированных наночастицами  $\text{Fe}_2\text{O}_3$  ( $\text{Fe}_2\text{O}_3 \cdot \text{MWCT}$ ), в качестве добавки к пастовому электроду значительно снизило предел обнаружения сенсора до 36 нМ с нернстовским откликом 58,9 мВ декаду; линейный динамический диапазон составил  $10^{-3} - 10^{-7}$  М в водных растворах.



Наноккомпозит хитозан-золото использован в качестве вспомогательного материала для приготовления полимера с молекулярным отпечатком, который затем был отлит на стеклоуглеродном электроде для получения сенсора для определения ципрофлоксацина [10].

В качестве модификатора используются магнитные материалы, такие как  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ , с наночастицами для усиления электрохимического отклика сенсора [11, 12].

Благодаря своей экономичности, высокой химической стабильности и хорошей чувствительности магнитные наночастицы, покрытые полимером с молекулярным отпечатком, включены в электроды из угольной пасты, разработанные для обнаружения амоксициллина и тетрациклина на уровне мкМ в образцах воды и молока соответственно [11, 13].

Электроды, модифицированные наноматериалами, можно использовать в качестве датчиков для быстрого и точного определения концентрации антибиотиков в биологических средах организмов, что является ярким преимуществом в применении наноматериалов. Их комбинация с поверхностно-активными веществами (ПАВ) может образовывать наноккомпозит с синергетическим эффектом [14, 15]. Авторы [16] использовали электроды, модифицированные наночастицами диоксида олова, диспергированными в ПАВ различной природы, на фоне буферного раствора Бриттона – Робинсона. Стеклоуглеродный электрод, модифицированный дисперсией наночастиц  $\text{SnO}_2$  в активном цетилпиридинии бромиде ( $\text{SnO}_2$  – ЦПБ/СУЭ), обладал наилучшими характеристиками.

Использование ПАВ в качестве сомодификаторов приводит к улучшению электроаналитических свойств сенсоров. ПАВ проявляют себя алкильными модификаторами, биологическими лигандами и полимерами [17].

Цефотаксим селективно определяли с помощью сенсора на основе полимерного мембранного электрода. Мембрана включает недорогой коммерчески доступный анионообменник, а именно бромид тридодецилметиламмония, встроенный в матрицу из пластифицированного поливинилхлорида (ПВХ). Датчик адаптирован для непрерывного определения цефотаксима в гидродинамическом режиме. Оптимизированный мембранный электрод

показал высокую селективность в отношении цефотаксима в присутствии цефаклора, цефадроксила, цефоперазона, цефрадина и цефтазидима. Электрод применим для количественного определения цефотаксима в различных фармацевтических препаратах с использованием как прямого потенциометрического, так и проточно-инъекционного методов [18].

Разработаны планарные screen-printed потенциометрические сенсоры, чувствительные к цефалоспориновому антибиотику четвертого поколения – цефепиму [19]. Введение в углеродсодержащие чернила бинарной смеси оксида цинка и хлорида цетилпиридиния (ЦПХ) приводит к снижению предела обнаружения цефепима ( $1 \cdot 10^{-6}$  моль/л), увеличению углового коэффициента ( $58 \pm 1$  мВ/рС) и интервала линейности электродных функций ( $1 \cdot 10^{-6}$  –  $1 \cdot 10^{-2}$  моль/л), время отклика сенсора – 17 с. Использование ПАВ в качестве сомодификатора электродной поверхности приводит к стабилизации дисперсии наночастиц. Показано применение модифицированных screen-printed сенсоров для определения цефепима в лекарственных и биологических средах [19].

На селективность отдельных сенсоров влияет ряд факторов. На потенциал отдельного электрода (сенсора) могут влиять различные ионы, находящиеся в растворе. Однако, когда анализируется раствор сложного состава со многими компонентами, невозможно получить линейную зависимость потенциала  $E$  от логарифма концентрации  $C_i$  ионов  $i$ . В таких сложных растворах вместо единичных селективных сенсоров могут быть использованы наборы неселективных сенсоров (мульти-сенсорные системы). Параметры сенсоров определяются непосредственно в многокомпонентных растворах близким по составу к анализируемому.

Предложены мультисенсорные электроаналитические системы, основанные на использовании одноразовых печатных сенсоров для анализа фармацевтических препаратов. Рассматриваются новые сенсоры для анализа многокомпонентных водных растворов аминокислот, витаминов и медицинских веществ. Потенциометрические сенсорные матрицы состоят из датчиков частичных разрядов и ионоселективных электродов. Разработаны системы для многокомпонентного количественного



анализа растворов моногидрохлорида лизина, хлорида тиамина и гидрохлорида новокаина, содержащих соли щелочных и щелочноземельных металлов, а также смешанных растворов никотиновой кислоты и гидрохлорида пиридоксина. Для калибровки датчиков и анализа суммарного отклика сенсорных массивов использовались многомерные методы анализа. Погрешности измерения электролитов в водных растворах не превышали 10% [20].

Созданы массивы слабоселективных потенциометрических сенсоров для отдельного определения цефазолина и цефотаксима в двухкомпонентных модельных смесях в интервалах концентраций  $2,5 \cdot 10^{-4}$  – 0,01 М. Для обработки аналитических сигналов использован метод ионно-нейтрализационной спектроскопии (ИНС) (относительная погрешность определения не превышает 13%) [21].

Авторами [22] рассмотрены перфторированные сульфокатионообменные мембраны МФ-4СК, модифицированные углеродные нанотрубки (УНТ) с карбоксильными и сульфогруппами, в качестве материалов потенциометрических перекрестно чувствительных сенсоров для определения никотиновой кислоты в растворах фармацевтических препаратов. Установлено влияние концентрации УНТ и протонодонорных свойств поверхности на транспортные свойства мембран и характеристики сенсоров [22].

Разработана потенциометрическая мультисенсорная система с ПД-сенсорами для определения анионов и цвиттер-ионов сульфаниламида совместно с катионами калия в водных растворах в широком диапазоне pH [23]. Авторами [24] проведено отдельное спектрофотометрическое определение цефалоспоринов (цефуроксим, цефтриаксон, цефотаксим, цефазолин) и пенициллинов (амоксциллин) с помощью обработки данных хемоподходами.

Рассмотрена возможность определения действующих веществ антибактериальных препаратов тетрациклинового ряда (тетрациклин, доксициклин, окситетрациклин, демеклоциклин, метациклин и хлортетрациклин) с использованием цифровой цветометрии твердофазной флуоресценции. Установлено, что привлечение хемометрических методов для обработки аналитического сигнала способствует увеличению достоверности идентификации аналитов [25].

*Цель настоящей работы* – изучение влияния магнитных наночастиц и хлорида цетилпиридиния на электроаналитические свойства планарных цефуроксим-, цефотаксим-, цефазолин- селективных сенсоров и моделирование массива сенсоров (мультисенсорной системы) для отдельного определения цефалоспориновых антибиотиков в двух- и трёхкомпонентных смесях.

## Материалы и методы

В табл. 1 представлены названия и формулы исследуемых веществ.

Растворы антибиотиков  $1 \cdot 10^{-2}$  М готовили путём растворения навески препарата в дистиллированной воде. Рабочие растворы с концентрациями  $1 \cdot 10^{-3}$ ;  $1 \cdot 10^{-4}$ ;  $1 \cdot 10^{-5}$ ;  $1 \cdot 10^{-6}$  М готовили последовательным разбавлением исходных.

В качестве ЭАС использованы ионные ассоциаты тетрадециламмония с комплексными соединениями серебра(I)– $\beta$ -lac [Ag(Cefur) $_2$ ] $^-$ ТДА $^+$ ; [Ag(Ceftx) $_2$ ] $^-$ ТДА $^+$ ,  $C_{\text{эас}} = 2,5\%$ .

Модификатором выступили магнитные наночастицы Fe $_3$ O $_4$  ( $d = 8$  нм), сомодификатором – цетилпиридиния хлорид.

**Планарные сенсоры** – подложка с графитовыми чернилами, содержащими электродно-активное вещество, и токоотвод (рис. 1).

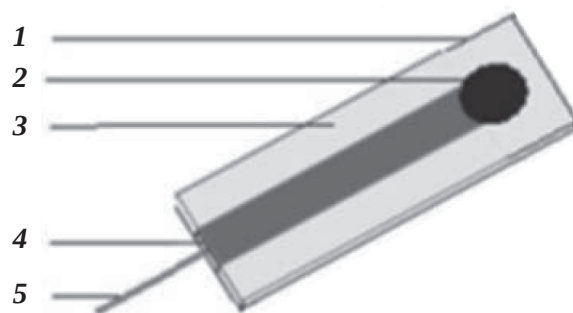


Рис. 1. Конструкция планарного сенсора: 1 – полимерная подложка (20 × 10 мм); 2 – рабочая область; 3 – изоляционный слой; 4 – графитовые чернила; 5 – токоотвод  
Fig. 1. The design of the planar sensor: 1 – polymer substrate (20 × 10 mm); 2 – working area; 3 – insulating layer; 4 – graphite ink; 5 – current collector

Состав углеродсодержащих чернил: порошок углерода 30–32%, ПВХ 16–8%, пластификатор – дибутилфталат 48–50%, ЭАС 2%, модификатор Fe $_3$ O $_4$  2%, сомодификатор ЦПХ 2,5%.



Таблица 1 / Table 1

**Характеристика исследуемых веществ**  
**Characteristics of the studied substances**

Вещество / (Сокращение) Substance / (Abbreviation)	Группа Group	М масса, г/моль M mass, g/mol	Формула Formula
Тетрадецил-аммония бромид (TDA Br)	Четвертичная соль аммония	657.5	
Цетил-пиридиния хлорид (ЦПХ)	Поверхностно- активное вещество (ПАВ)	339.9	
Цефуроксима натриевая соль (Cefur), ПАО «Красфарма», Россия, г. Красноярск	Цефалоспориновый антибиотик II поколения, содержит карбоксильную группу	446.4	
Цефотаксима натриевая соль (Ceftx), АО «Биохимик», Россия, г. Саранск	Цефалоспориновый антибиотик III поколения, содержит карбоксильную и аминотиазольную группы	477.5	
Цефазолина натриевая соль (Cef), ПАО «Красфарма», Россия, г. Красноярск	Цефалоспориновый антибиотик I поколения, содержит карбоксильную группу	476.5	

Исследованы сенсоры, модифицированные магнитными наночастицами  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  и хлоридом цетилпиридиния.

Электрохимические характеристики изучали методом ЭДС с использованием элементов с переносом:  $\text{Ag}, \text{AgCl}/\text{KCl}_{\text{насыщ}}//\text{исслед.раствор}/\text{модификатор}/\text{углеродсодержащие чернила}$ .

Контакт между полуэлементами осуществляется с помощью солевого мостика, заполненного насыщенным раствором хлорида калия; электрод сравнения – хлоридсеребряный ЭВЛ-1 МЗ.

ЭДС цепи измеряли на иономере И-160 МП при температуре  $20 \pm 3^\circ\text{C}$  (погрешность измерения ЭДС  $\pm 1\text{ мВ}$ ).

**Время установления стационарного потенциала (время отклика)** сенсоров проводили при скачкообразном изменении концентраций антибиотиков на порядок. Измерения проводили в растворах с концентрацией  $1 \cdot 10^{-6} - 1 \cdot 10^{-2}\text{ М}$ .

**Контроль pH** растворов был проведен с помощью универсальных индикаторных бумаг pH 0–12.





Исследованы мультисенсорные системы, содержащие цефуроксим-цефотаксим, цефуроксим-цефотаксим-цефазолин.

**Обработку экспериментальных данных** проводили методами ПЛС-1 и ПЛС-2 в концентрационном интервале  $1 \cdot 10^{-2} - 1 \cdot 10^{-6}$  М.

Хемометрические алгоритмы – это статистические и математические методы, применяемые для максимального сбора и извлечения полезной информации из аналитических данных [26]. Эти алгоритмы широко применяются для спектрофотометрических и других инструментальных методов для идентификации и количественного определения аналитов в сложных смесях, в том числе действующих и вспомогательных веществ в лекарственных препаратах [27]. Также они позволяют проводить анализ и отображение сложной химической информации, полученной в результате эксперимента, реализовать многомерную калибровку, распознавание образов, классификацию.

Разработано программное обеспечение, позволяющее легко и быстро производить сложные математические вычисления результатов экспериментов [28, 29]. Параметрами, характеризующими качество модели и правильность определения в анализируемых образцах, являются правильность и величина среднеквадратичной ошибки набора проверки [26].

## Результаты и их обсуждение

Изучены электроаналитические характеристики модифицированных н.ч.  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  и ЦПХ планарных Cefur-селективных сенсоров. На рис. 2 представлены зависимости ЭДС модифицированных н.ч.  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  и ЦПХ (2,5%) сенсоров на основе  $[\text{Ag}(\text{Cefur})_2]\text{TDA}$  в растворах цефуроксима (1) и цефотаксима (2). Сенсоры также обладают чувствительностью к цефотаксиму; угловой коэффициент –  $60 \pm 4$  мВ/рС.

Аналогичные зависимости получены для модифицированных планарных сенсоров на основе  $[\text{Ag}(\text{Ceftx})_2]\text{TDA}$ . Сенсоры чувствительны к цефуроксиму в концентрационном интервале  $1 \cdot 10^{-2} - 6.3 \cdot 10^{-6}$  М, и в растворе цефотаксима  $1 \cdot 10^{-2} - 4.5 \cdot 10^{-6}$  М. Угловой коэффициент в растворе цефуроксима  $63 \pm 3$  мВ/рС, в растворе цефотаксима  $62 \pm 5$  мВ/рС.

Потенциалопределяющей реакцией является реакция ионного обмена на границе

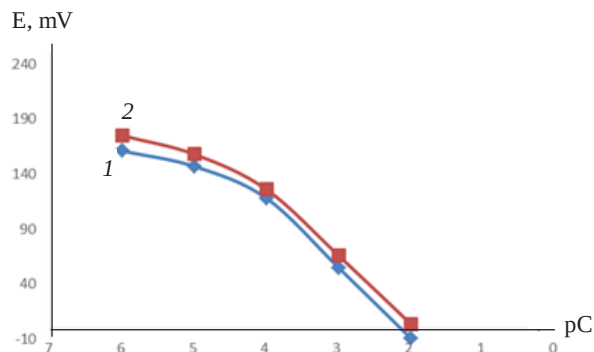
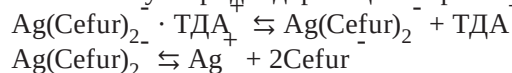


Рис. 2. Электродные функции модифицированных сенсоров н.ч.  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  и ЦПХ на основе  $[\text{Ag}(\text{Cefur})_2]\text{TDA}$  в растворах цефуроксима (1) и цефотаксима (2)

Fig. 2. Electrode functions of modified sensors n.p.  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  and CPCh based on  $[\text{Ag}(\text{Cefur})_2]\text{TDA}$  in solutions of cefuroxime (1) and cefotaxime (2)

раздела мембрана/раствор с предварительно происходящей диссоциацией ионообменника и комплекса в углеродсодержащих чернилах:



(диссоциация ионообменника и комплекса в углеродсодержащих чернилах),



Уравнение Нернста:  $\varphi = \text{const} - \nu \cdot \lg C_{\text{ант}}$ .

Использование ПАВ в качестве сомодификаторов электродной поверхности приводит к стабилизации дисперсий наночастиц, концентрированию молекул аналитов на электродной поверхности, что снижает предел обнаружения аналита.

Для моделирования мультисенсорных систем использовали сенсоры на основе  $[\text{Ag}(\text{Cefur})_2]\text{TDA}$ ,  $[\text{Ag}(\text{Ceftx})_2]\text{TDA}$ , модифицированные наночастицами  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  и ЦПХ (по 5 сенсоров). Приготовлены модельные двух- и трехкомпонентные смеси антибиотиков в интервале концентраций  $1 \cdot 10^{-2} - 1 \cdot 10^{-6}$  М. Получено 14 модельных смесей (10 калибровочных и 4 тестовых).

Способы обработки аналитических сигналов – проекционные методы:

ПЛС-1 – учитывает значения матрицы X и один отклик Y (концентрацию одного антибиотика), в результате получается несколько проекционных подпространств в отдельности для каждого компонента;

ПЛС-2 – учитывает отклики Y (концентрации обоих антибиотиков), рассматриваются как общее подпространство.



В качестве обучающего набора для построения модели методом ПЛС использовали 14 бинарных смесей Cefur-Ceftx в различных

соотношениях (табл. 2). Смеси в обучающем и проверочном наборах характеризовались различными концентрациями обоих компонентов.

Таблица 2 / Table 2

Концентрации Cefur и Ceftx в бинарных смесях для обучающего и проверочного (\*) наборов  
Concentrations of Cefur and Ceftx in binary mixtures for training and validation (\*) sets

№ смеси / Mix No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	1*	2*	3*	4*
$C_{\text{Cefur}} \cdot 10^{-4}$ , М	2,5	2,8	3,2	3,6	6,0	8,0	10	14	30	50	3,0	4,6	9,2	20
$C_{\text{Ceftx}} \cdot 10^{-4}$ , М	2,5	3,0	3,4	4,0	6,0	8,0	9,2	10	20	44	3,2	5,6	8,4	1,4

Точность многомерной градуировки принято характеризовать величиной RMSEC (среднеквадратичной ошибкой градуировки), а точность предсказания – величиной RMSEP (среднеквадратичной ошибкой прогноза). Вышеперечисленные параметры оценки точности модели взаимосвязаны, улучшение одного из них приводит к ухудшению другого.

Выбор оптимального числа латентных переменных (LV) с помощью хемоподхода ПЛС проведен на основании минимального значения RMSEP. Следует отметить, что не наблюдается возрастания RMSEC, это определяет оптимальную сложность модели.

На рис. 3 представлены величины RMSEC и RMSEP при различном числе LV для системы

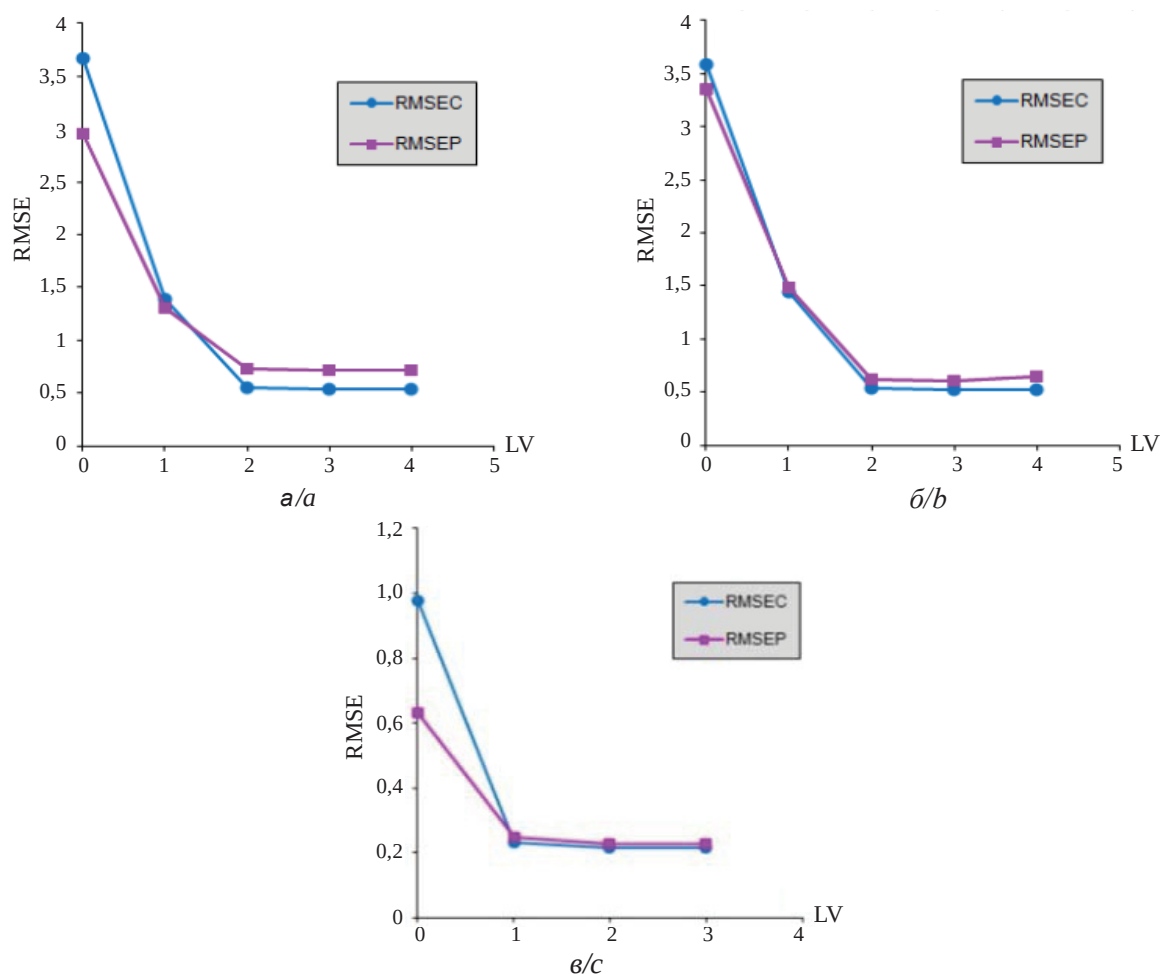


Рис. 3. Зависимости RMSE от числа LV при определении Cefur и Ceftx в их бинарной смеси методами ПЛС-1 (а, б) и ПЛС-2 (в) (цвет онлайн)

Fig.3. Dependences RMSE – LV for the Cefur and Ceftx determination in their binary mixture using the PLS-1 (a, b) and PLS-2 (c) methods (color online)



Cefur – Ceftx. В данной системе наблюдается закономерное снижение показателя RMSEC с возрастанием числа LV.

Оптимальное число LV для цефуроксима и цефотаксима составило 3. RMSEC – 0.50; RMSEP – 0.76 для Cefur, RMSEC – 0.50; RMSEP – 0.67 для Ceftx.

Зависимости «предсказано–измерено» («predicted–measured») для Cefur и Ceftx по подходам ПЛС-1 и ПЛС-2 представлены на рис. 4, 5. Можно резюмировать, что нижеприведенные зависимости имеют значения  $R^2$ , близкие к единице, следовательно, исследуемая модель обладает высоким уровнем качества.

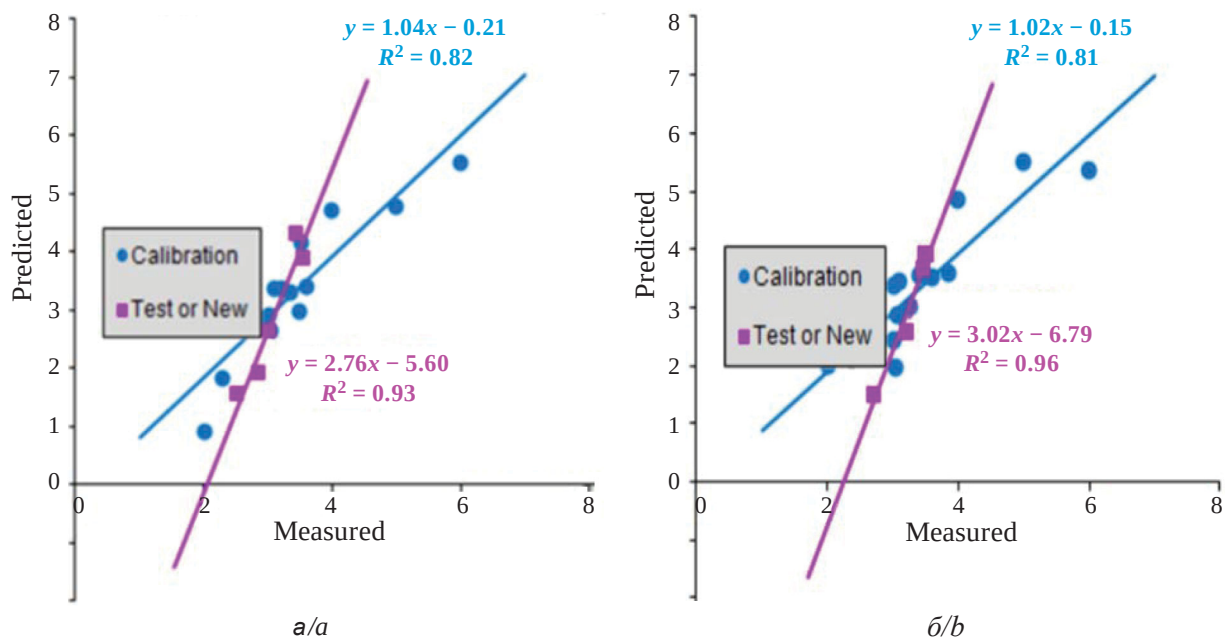


Рис. 4. Зависимости «предсказано–измерено» для Cefur (а) и Ceftx (б) по методу ПЛС-1 (цвет онлайн)  
Fig. 4. “Predicted–measured” dependences for Cefur (a) and Ceftx (b) using the PLS-1 method (color online)

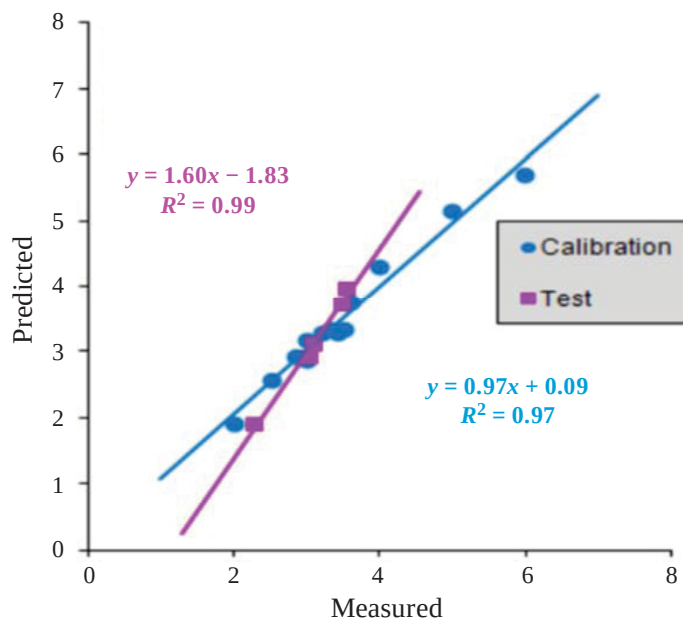


Рис. 5. Зависимости «предсказано–измерено» для Cefur и Ceftx по методу ПЛС-2 (цвет онлайн)

Fig. 5. “Predicted–measured” dependences for Cefur and Ceftx using the PLS-2 method (color online)





Оценены значения относительных погрешностей (D) определения антибиотиков по методам ПЛС-1 и ПЛС-2 при различном числе

LV (табл. 3):  $pC_1$  – заданные концентрации растворов (теоретические),  $pC_2$  – найденные концентрации.

Таблица 3 / Table 3

**Относительные погрешности определения антибиотиков в растворах Cefur(A) и Ceftx(B) для массивов планарных сенсоров на основе  $[Ag(\beta\text{-lac})_2]$ ТДА по методам ПЛС-1 (a, b) и ПЛС-2 (c)**  
**Relative errors of antibiotic detection in Cefur(A) and Ceftx(B) solutions for arrays of planar sensors based on  $[Ag(\beta\text{-lac})_2]$ TDA according to the methods PLS-1 (a, b) and PLS-2 (c)**

LV=2			LV=3			LV=4		
$pC_1$	$pC_2$	D,%	$pC_1$	$pC_2$	D,%	$pC_1$	$pC_2$	D,%
2.36	2.09	11.3	2.36	2.07	12.2	2.36	2.09	12.4
3.08	2.73	11.2	3.08	2.80	9.2	3.08	2.78	9.8
3.10	3.44	11.0	3.10	3.44	10.9	3.10	3.44	10.9
3.25	3.20	1.6	3.25	3.22	1.0	3.25	3.32	2.3
3.40	3.57	5.0	3.40	3.88	10.3	3.40	3.60	5.9
3.47	3.85	10.9	3.47	3.93	13.3	3.47	3.95	14.0
3.49	3.78	8.4	3.49	3.92	12.2	3.49	3.90	11.8
3.52	3.96	12.4	3.52	3.88	10.3	3.52	3.88	10.3
3.60	3.52	2.3	3.60	3.62	0.6	3.60	3.60	0.1
3.85	3.30	14.3	3.85	3.36	12.9	3.85	3.42	11.1

a

LV=2			LV=3			LV=4		
$pC_1$	$pC_2$	D,%	$pC_1$	$pC_2$	D,%	$pC_1$	$pC_2$	D,%
3.00	2.48	17.3	3.00	2.62	12.7	3.00	2.61	12.7
3.04	2.87	5.5	3.04	2.65	12.8	3.04	2.6	14.5
3.22	3.07	4.5	3.22	2.78	13.7	3.22	2.75	14.5
3.34	3.22	3.5	3.34	3.18	4.9	3.34	3.33	0.1
3.49	3.25	6.8	3.49	2.90	16.7	3.49	2.91	16.5
3.52	4.05	15.1	3.52	4.03	14.4	3.52	3.99	13.6
3.55	3.84	8.1	3.55	3.91	10.2	3.55	3.91	10.1
3.60	3.32	7.7	3.60	3.45	4.2	3.60	3.53	2.0
5.00	4.42	11.5	5.00	4.50	9.9	5.00	4.43	11.3

b

LV=3 Res=2		
$pC_1$	$pC_2$	D,%
2.30	1.90	17.2
2.52	2.59	2.6
2.70	3.15	16.6
2.85	2.95	3.6
3.00	2.88	4.1
3.04	2.88	5.4
3.10	3.10	0.1
3.22	3.41	5.8
3.34	3.27	2.1
3.44	3.26	5.2
3.49	3.58	2.6
3.52	3.30	6.3
3.55	3.89	9.6
3.60	3.88	7.9

c



Погрешность определения в проверочном наборе для ПЛС-1 не превысила 15% для Cefur и 18% для Ceftx, в проверочном наборе для ПЛС-2 не превысила 17%.

Аналогичным способом проанализированы тройные смеси цефалоспориновых антибиотиков Cefur-Ceftx-Cef (табл. 4).

Для исследуемой тройной системы получены значения  $R^2$ , близкие к единице, следовательно, исследуемая модель обладает высоким уровнем качества. На рис. 6 приведены зависимости среднеквадратичных ошибок определения антибиотиков в тройной смеси Cefur-Ceftx-Cef от числа латентных переменных.

Таблица 4 / Table 4

Концентрации Cefur, Ceftx, Cef в тройных смесях для обучающего и проверочного(\*) наборов  
Concentrations of Cefur, Ceftx, Cef in triple mixtures for training and validation (\*) sets

№ смеси / Mix No	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	1*	2*	3*	4*
$C_{\text{Cefur}} \cdot 10^{-4}$ , М	2,5	2,8	3,2	3,6	6,0	8,0	10	14	30	50	3,0	4,6	9,2	20
$C_{\text{Ceftx}} \cdot 10^{-4}$ , М	2,5	3,0	3,4	4,0	6,0	8,0	9,2	10	20	44	3,2	5,6	8,4	1,4
$C_{\text{Cef}} \cdot 10^{-4}$ , М	2,5	2,7	3,4	3,7	6,0	8,0	9,6	13	26	4,0	10	5,0	7,8	31

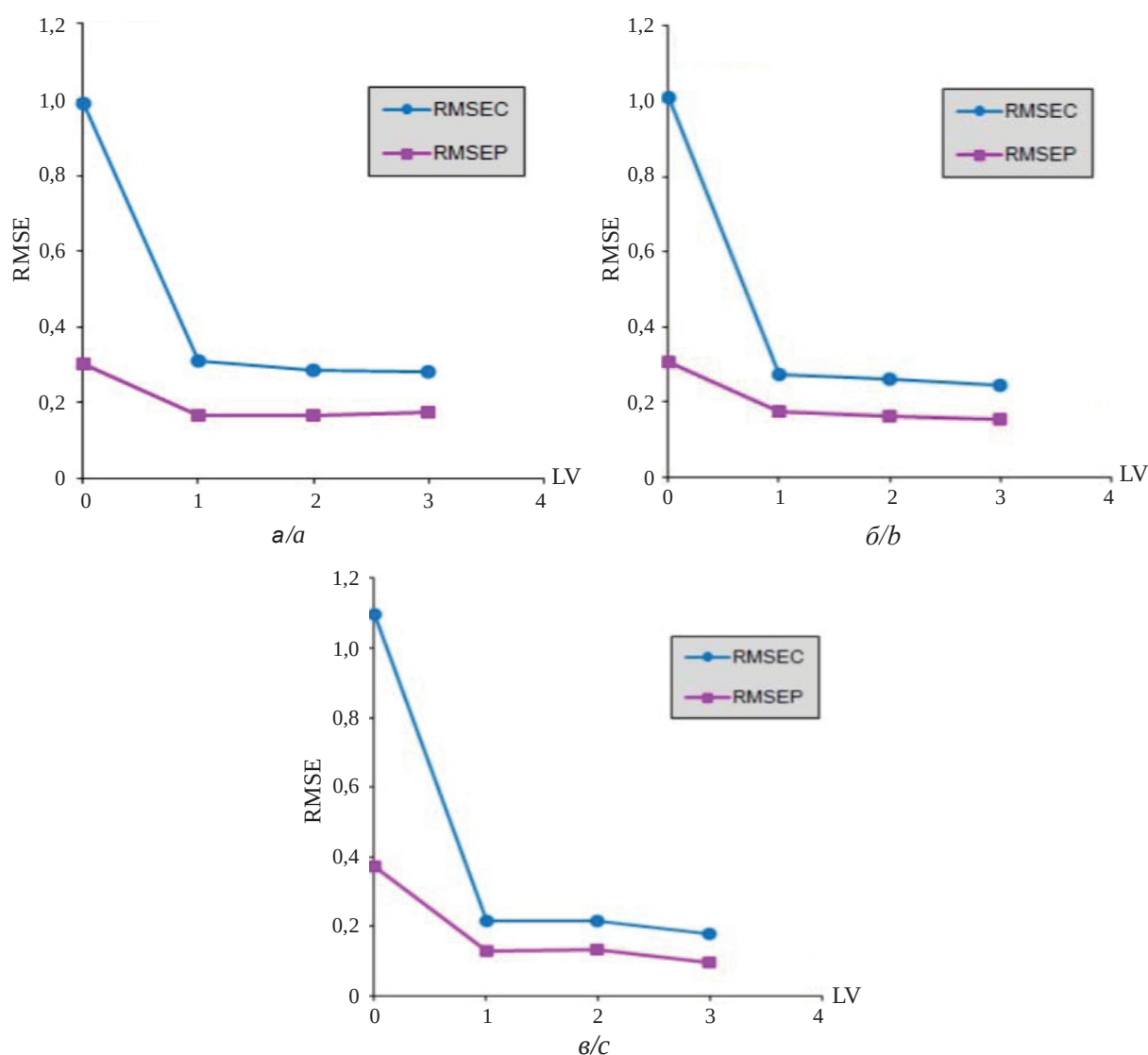


Рис. 6. Зависимости RMSE от числа LV при определении Cefur, Ceftx и Cef в их тройной смеси методами ПЛС-1 (а, б) и ПЛС-2 (в) (цвет онлайн)

Fig. 6. Dependences RMSE - LV for the Cefur, Ceftx and Cef determination in their triple mixture using the PLS-1 (a, b) and PLS-2 (c) methods (color online)



Значения относительных погрешностей (D) по методам ПЛС-1 и ПЛС-2 при различном числе определения антибиотиков в их тройной смеси LV приведены в табл. 5.

Таблица 5 / Table 5

**Относительные погрешности определения Cef в тройной смеси для массивов планарных сенсоров на основе  $[Ag(\beta\text{-lac})_2]$ ТДА по методам ПЛС-1 (а) и ПЛС-2 (b)**  
**Relative errors of determination Cef in a triple mix for arrays of planar sensors based on  $[Ag(\beta\text{-lac})_2]$ TDA according to the PLS-1 (a) and PLS-2 (b) methods**

LV=2			LV=3		
$pC_1$	$pC_2$	D,%	$pC_1$	$pC_2$	D,%
2.59	2.81	8.4	2.59	2.78	7.5
2.89	3.14	8.7	2.89	3.19	10.6
3.00	3.43	14.6	3.00	3.44	14.7
3.01	3.12	3.5	3.01	3.30	9.6
3.10	3.11	0.4	3.10	3.24	4.6
3.12	3.25	4.2	3.12	3.27	4.8
3.22	3.32	3.4	3.22	3.34	3.7
3.30	3.36	1.8	3.30	3.38	2.3
3.40	3.14	7.8	3.40	2.93	13.7
3.43	3.18	7.2	3.43	3.20	6.8
3.57	3.30	7.7	3.57	3.28	8.2
3.60	3.61	0.4	3.60	3.58	0.6

а

LV=3 Res=2		
$pC_1$	$pC_2$	D,%
2.52	2.75	9.0
2.7	3.05	13.1
2.85	3.03	6.3
3	2.94	2.2
3.04	3.01	1.1
3.1	3.04	2.1
3.22	3.20	0.7
3.34	3.16	5.4
3.44	3.34	2.7
3.49	3.28	6.1
3.52	3.44	2.4
3.55	3.69	3.8
4	4.41	10.3
5	5.05	1.1

б

Относительные погрешности определения цефазолина методами ПЛС-1 и ПЛС-2 в трехкомпонентных смесях препаратов не превышают 15 и 14% соответственно; результаты, полученные этими методами, близки друг к другу.

Таким образом, хеометрические подходы ПЛС-1 и ПЛС-2 могут быть успешно применены для определения содержания цефуросима, цефотаксима, цефазолина в их бинарных и

тройных смесях с использованием массивов модифицированных  $\beta$ -лактамных потенциометрических сенсоров.

### Заключение

Разработаны модифицированные магнитными наночастицами и хлоридом цетилпиридиния сенсоры на основе ионных ассоциатов



тетрадециламмония с комплексными соединениями серебра(I) – цефуроксим (цефотаксим). Показано влияние магнитных наночастиц и хлорида цетилпиридиния на основные характеристики цефуроксим- и цефотаксим-селективных сенсоров: увеличивается интервал линейности, угловой коэффициент электродных функций, уменьшается предел обнаружения антибиотиков. Установлены оптимальные составы активных компонентов и модификаторов сенсоров с улучшенными электроаналитическими свойствами. ПАВ стабилизируют суспензию наночастиц и способствуют концентрированию анализов.

Показана возможность раздельного определения цефалоспориновых антибиотиков в двух- и трехкомпонентных смесях проекционными методами многомерной обработки данных ПЛС-1 и ПЛС-2. Оценены среднеквадратичные ошибки градуировки и прогноза, на основании которых подобрано оптимальное количество латентных переменных для данных методов. Установлено, что все исследованные модели дают высокие значения коэффициентов корреляции и тангенсы угла наклона зависимостей «измерено–предсказано» близкие к единице, что позволяет рекомендовать эти методы для практического использования.

## Список литературы

1. Машковский М. Д. Лекарственные средства : пособие для врачей. 16-е изд., перераб. и доп. М. : Новая волна, 2020. 1216 с.
2. Кулапина О. И., Кулапина Е. Г. Антибактериальная терапия. Современные методы определения антибиотиков в лекарственных и биологических средах. Саратов : Саратовский источник, 2015. 91 с.
3. Будников Г. К., Евтюгин Г. А., Майстренко В. Н. Модифицированные электроды для вольтамперометрии в химии, биологии и медицине. 4-е изд. М. : Лаборатория знаний, 2020. 419 с.
4. Турышев Е. С., Кубасов А. С., Голубев А. В., Жизин К. Ю., Кузнецов Н. Т. Потенциометрический метод определения биологически неразлагаемых антимикробных веществ // Журн. неорг. химии. 2023. Т. 68, № 12. С. 1824–1830. <https://doi.org/10.31857/S0044457X23601633>
5. 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. <https://doi.org/10.7868/S0424857017040065>
6. Алошур Ф., Радхи М. М., Ридха Н. Ж. Вольтамперометрические характеристики привитого полимера, модифицированного наночастицами ZnO, на стеклоуглеродном электроде // Электрохимия. 2018. Т. 54, № 1. С. 33–39. <https://doi.org/10.7868/S0424857018010036>
7. Duan M., He X., Zhang Q., Zheng B. A highly sensitive cefotaxime electrochemical detection technique based on graphene quantum dots // Int. J. Electrochem. Sci. 2022. Vol. 17. P. 220729. <https://doi.org/10.20964/2022.07.06>
8. Еременко А. В., Прокопкина Т. А., Касаткин 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.
9. Abdel-Haleem F. M., Gamal E., Rizk M. S., El Nashar R. M., Anis B., Elnabawy H. M., Barhoum A. t-Butyl calixarene/Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>@MWCNTs composite-based potentiometric sensor for determination of ivabradine hydrochloride in pharmaceutical formulations // Mater. Sci. Eng. 2020. Vol. 116. P. 111110–111123. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.111110>
10. Surya S. G., Khatoon S., Lahcen A. A., Nguyen A. T., Dzantiev B. B., Tarannum N., Salama K. A chitosan gold nanoparticles molecularly imprinted polymer based ciprofloxacin sensor // RSC Adv. 2020. Vol. 10. P. 12823–12832. <https://doi.org/10.1039/d0ra01838d>
11. Zeb S., Wong A., Khan S., Hussain S. Using magnetic nanoparticles/MIP-based electrochemical sensor for quantification of tetracycline in milk samples // J. Electroanal. Chem. 2021. Vol. 900. P. 115713–115730. <https://doi.org/10.1016/j.jelechem.2021.115713>
12. Zhao X., Hu W., Wang Y., Zhu L., Yang L., Sha Z., Zhang J. Decoration of graphene with 2-aminoethanethiol functionalized gold nanoparticles for molecular imprinted sensing of erythrosine // Carbon. 2018. Vol. 127. P. 618–626. <https://doi.org/10.1016/j.carbon.2017.11.041>
13. Lopez R., Khan S., Wong A. Development of a new electrochemical sensor based on Mag-MIP selective toward amoxicillin in different samples // Front. Chem. 2021. Vol. 9. P. 615602–615620. <https://doi.org/10.3389/fchem.2021.615602>
14. Yu J., Tang W., Wang F., Zhang F., Wang Q., He P. Simultaneous detection of streptomycin and kanamycin based on an all-solid-state potentiometric aptasensor array with a dual-internal calibration system // Sens. Actuators B: Chem. 2020. Vol. 311. P. 127857–127865. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2020.127857>
15. Heinz H., Pramanik C., Heinz O., Ding Y., Mishra R. K., Marchon D., Ziolo R. F. Nanoparticle decoration with surfactants: Molecular interactions, assembly, and applications // Surface Science Reports. 2017. Vol. 72, № 1. P. 1–58. <https://doi.org/10.1016/j.surfrep.2017.02.001>
16. Зиятдинова Г. К., Антонова Т. С., Мубаракова Л. Р., Будников Г. К. Амперометрический сенсор на основе наночастиц диоксида олова и цетилпиридиния бромид для определения ванилина // Журн. аналит. химии. 2018. Т. 73, № 8. С. 632–640. <https://doi.org/10.1134/S00444550218080121>
17. Ferreira L. M., Dutra de Souza F., Vieira I. C. Electrochemical sensor based on rhodium nanoparticles



- stabilized in zwitterionic surfactant for p-coumaric acid analysis // Canadian J. Chem. 2017. Vol. 95, № 2. P. 113–119. <https://doi.org/10.1139/cjc-2016-0338>
18. Saleh G. A., Badr I. H. A., Nour El-Deen D. A. M., Derayea S. M. Novel potentiometric sensor for the selective determination of cefotaxime sodium and its application to pharmaceutical analysis // IEEE Sensors J. 2020. Vol. 20, № 7. P. 3415–3422. <https://doi.org/10.1109/JSEN.2019.2960034>
19. Кулапина Е. Г., Мурсалов Р. К., Кулапина О. И., Анкина В. Д., Чердакова Е. Н. Модифицированные планарные сенсоры для определения цефепима // Заводская лаборатория. Диагностика материалов. 2023. Т. 89, № 3. С. 5–13. <https://doi.org/10.26896/1028-6861-2023-89-3-5-13>
20. Hernández E., del Valle M. Multisensory-electroanalytical systems based on disposable screen-printed sensors for pharmaceutical analysis // TrAC. 2008. Т. 27, № 3. С. 199–209.
21. Кулапина Е. Г., Дубасова А. Е., Кулапина О. И., Анкина В. Д. Мультисенсорные системы типа «электронный язык» для раздельного определения цефотаксима и цефазолина // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Химия. Биология. Экология. 2021. Т. 21, вып. 1. С. 4–11. <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2021-21-1-4-11>
22. Паршина А. В., Сафронова Е. Ю., Колганова Т. С. Перфторсульфокатионообменные мембраны с функционализированными углеродными нанотрубками в потенциометрических сенсорах для анализа фармацевтических препаратов никотиновой кислоты // Журн. аналит. химии. 2022. Т. 77, № 2. С. 176–187. <https://doi.org/10.31857/S0044450222020116>
23. Ельникова А. С., Колганова Т. С., Паршина А. В., Бобрешова О. В. Потенциометрическая мультисенсорная система на основе мембран МФ-4СК, содержащих оксид кремния с функционализированной поверхностью, для определения ионов сульфаниламида и калия // Сорбц. и хроматогр. процессы. 2020. Т. 20, № 5. С. 615–623. <https://doi.org/10.17308/sorpchrom.2020.20/3054>
24. Кетруш Е. Ф., Мурсалов Р. К., Силаев Д. В., Русанова Т. Ю. Спектрофотометрическое определение некоторых β-лактамов антибиотиков в их бинарных смесях с использованием метода проекций на латентные структуры // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Химия. Биология. Экология. 2023. Т. 23, вып. 4. С. 392–403. <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2023-23-4-392-403>, EDN: EBHKZW
25. Амелин В. Г., Шаока З. А. Ч., Большаков Д. С., Третьяков А. В. Цифровая цветометрия индикаторных тест-систем с использованием смартфона и хемометрического анализа при определении тетрациклинов в лекарственных препаратах // Изв. вузов. Химия и хим. технология. 2022. Т. 65, вып. 7. С. 17–27. <https://doi.org/10.6060/ivkkt.20226507.6568>
26. Родионова О. Е., Померанцев А. Л. Хемометрика: достижения и перспективы // Успехи химии. 2006. Т. 75, № 4. С. 302–321. <https://doi.org/10.1070/RC2006v075n04ABEH003599>
27. Vignaduzzo S. E., Maggio R. M., Olivieri A. C. Why should the pharmaceutical industry claim for the implementation of second-order chemometric models-A critical review // J. Pharm. Biomed. Anal. 2019. Vol. 176. P. 112965. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2019.112965>
28. El-Gindy A., Hadad G. M. Chemometrics in pharmaceutical analysis: An introduction, review, and future perspectives // Journal of AOAC International. 2012. Vol. 95, № 3. P. 609–623. [https://doi.org/10.5740/jaoacint.sge\\_el-gindy](https://doi.org/10.5740/jaoacint.sge_el-gindy)
29. Cornejo-Baez A. A. Chemometrics: a complementary tool to guide the isolation of pharmacologically active natural products // Drug Discovery Today. 2020. Vol. 25, № 1. P. 27–37. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2019.09.016>

## References

1. Mashkovskiy M. D. *Lekarstvennye sredstva. Posobie dlya vrachej. 16-e izd., pererab. i dop.* [Medicines. A manual for doctors. 16<sup>th</sup> ed., comp.]. Moscow, Novaya volna, 2020. 1216 p. (in Russian).
2. Kulapina O. I., Kulapina E. G. *Antibakterial'naya terapiya. Sovremennyye metody opredeleniya antibiotikov v biologicheskikh i lekarstvennykh sredakh* [Antibacterial therapy. Modern methods of definition of antibiotics in medicinal and biological environments]. Saratov, Saratovskiy istochnik, 2015. 91 p. (in Russian).
3. Budnikov G. K., Evtyugin G. A., Majstrenko V. N. *Modifitsirovannyye elektrody dlya vol'tamperometrii v khimii, biologii i meditsine* [Modified electrodes for voltammetry in chemistry, biology and medicine]. Moscow, Laboratoriya znaniy, 2020. 419 p. (in Russian).
4. Turyshev E. S., Kubasov A. S., Golubev A. V., Zhi-zhin K. Y., Kuznetsov N. T. Potentiometric method for determining biologically non-degradable antimicrobial substances. *J. Inorg. Chem.*, 2023, vol. 68, no. 12, pp. 1824–1830. <https://doi.org/10.31857/S0044457X23601633> (in Russian)
5. Hadi M., Hunarmand E. Application of an electrode made of anodized pyrographite with an end surface for the analysis of clindamycin in pharmaceuticals and human urine samples. *Electrochem.*, 2017, vol. 53, no. 4, pp. 431–444 (in Russian). <https://doi.org/10.7868/S0424857017040065>
6. Alosphur F., Radhi M. M., Ridha N. J. Voltammetric characteristics of grafted polymer modified with ZnO nanoparticles on a glass-carbon electrode. *Electrochem.*, 2018, vol. 54, no. 1, pp. 33–39 (in Russian). <https://doi.org/10.7868/S0424857018010036>
7. Duan M., He X., Zhang Q., Zheng B. A highly sensitive cefotaxime electrochemical detection technique based on graphene quantum dots. *Int. J. Electrochem. Sci.*, 2022, vol. 17, pp. 220729. <https://doi.org/10.20964/2022.07.06>
8. Eremenko A. V., Prokopkina T. A., Osipova T. A., Kurochkin I. N., Kasatkin V. E. Planar thiol-sensitive sensor elements for the determination of butyrylcholinesterase activity and analysis of its inhibitors. *Moscow Univ. Chem. Bull.*, 2014, vol. 69, no. 3, pp. 131–135 (in Russian). <https://doi.org/10.3103/S0027131414030031>





9. Abdel-Haleem F. M., Gamal E., Rizk M. S., El Nashar R. M., Anis B., Elnabawy H. M., Barhoum A. t-Butyl calixarene/Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>@MWCNTs composite-based potentiometric sensor for determination of ivabradine hydrochloride in pharmaceutical formulations. *Mater. Sci. Eng.*, 2020, vol. 116, pp. 111110–111123. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.111110>
10. Surya S. G., Khatoon S., Lahcen A. A., Nguyen A. T., Dzantiev B. B., Tarannum N., Salama K. A chitosan gold nanoparticles molecularly imprinted polymer based ciprofloxacin sensor. *RSC Adv.*, 2020, vol. 10, pp. 12823–12832. <https://doi.org/10.1039/d0ra01838d>
11. Zeb S., Wong A., Khan S., Hussain S. Using magnetic nanoparticles/MIP-based electrochemical sensor for quantification of tetracycline in milk samples. *J. Electroanal. Chem.*, 2021, vol. 900, pp. 115713–115730. <https://doi.org/10.1016/j.jelechem.2021.115713>
12. Zhao X., Hu W., Wang Y., Zhu L., Yang L., Sha Z., Zhang J. Decoration of graphene with 2-aminoethanethiol functionalized gold nanoparticles for molecular imprinted sensing of erythrosine. *Carbon*, 2018, vol. 127, pp. 618–626. <https://doi.org/10.1016/j.carbon.2017.11.041>
13. Lopez R., Khan S., Wong A. Development of a new electrochemical sensor based on Mag-MIP selective toward amoxicillin in different samples. *Front. Chem.*, 2021, vol. 9, pp. 615602–615620. <https://doi.org/10.3389/fchem.2021.615602>
14. Yu J., Tang W., Wang F., Zhang F., Wang Q., He P. Simultaneous detection of streptomycin and kanamycin based on an all-solid-state potentiometric aptasensor array with a dual-internal calibration system. *Sens. Actuators B: Chem.*, 2020, vol. 311, pp. 127857–127865. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2020.127857>
15. Heinz H., Pramanik C., Heinz O., Ding Y., Mishra R. K., Marchon D., Ziolo R. F. Nanoparticle decoration with surfactants: Molecular interactions, assembly, and applications. *Surf. Sci. Rep.*, 2017, vol. 72, no. 1, pp. 1–58. <https://doi.org/10.1016/j.surfrep.2017.02.001>
16. Ziyatdinova G. K., Antonova T. S., Mubarakova L. R., Budnikov H. C. An amperometric sensor based on tin dioxide and cetylpyridinium bromide nanoparticles for the determination of vanillin. *J. Anal. Chem.*, 2018, vol. 73, no. 8, pp. 801–808. <https://doi.org/10.1134/S1061934818080129>
17. Ferreira L. M., Dutra de Souza F., Vieira I. C. Electrochemical sensor based on rhodium nanoparticles stabilized in zwitterionic surfactant for p-coumaric acid analysis. *Canadian J. Chem.*, 2017, vol. 95, no. 2, pp. 113–119. <https://doi.org/10.1139/cjc-2016-0338>
18. Saleh G. A., Badr I. H. A., Nour El-Deen D. A. M., Deraieya S. M. Novel potentiometric sensor for the selective determination of cefotaxime sodium and its application to pharmaceutical analysis. *IEEE Sensors J.*, 2020, vol. 20, no. 7, pp. 3415–3422. <https://doi.org/10.1109/JSEN.2019.2960034>
19. Kulapina E. G., Mursalov R. K., Kulapina O. I., Ankina V. D., Cherdakova E. N. Modified planar sensors for cefepime determination. *Industrial lab. Diagnostics of mater.*, 2023, vol. 89, no. 3, pp. 5–13 (in Russian). <https://doi.org/10.26896/1028-6861-2023-89-3-5-13>
20. Hernández E., del Valle M. Multisensory-electroanalytical systems based on disposable screen-printed sensors for pharmaceutical analysis. *TrAC*, 2008, vol. 27, no. 3, pp. 199–209.
21. Kulapina E. G., Dubasova A. E., Kulapina O. I., Ankina V. D. “Electronic tongue” multi-systems for the separate determination of cefotaxime and cefazoline. *Izvestiya of Saratov University. Chemistry. Biology. Ecology*, 2021, vol. 21, iss. 1, pp. 4–11 (in Russian). <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2021-21-1-4-11>
22. Parshina A. V., Safronova E. Y., Kolganova T. S. Perfluorosulfonic acid membranes with functionalized carbon nanotubes in potentiometric sensors for the analysis of nicotinic acid pharmaceuticals. *J. Anal. Chem.*, 2022, vol. 77, no. 2, pp. 195–205. <https://doi.org/10.1134/S1061934822020101>
23. Yelnikova A. S., Kolganova T. S., Parshina A. V., Bobreshova O. V. A potentiometric multisensory system based on MF-4SC membranes containing silica with a functionalized surface for the determination of sulphanilamide and potassium ions. *Sorp. and Chromatogr. Proc.*, 2020, vol. 20, no. 5, pp. 615–623 (in Russian). <https://doi.org/10.17308/sorpchrom.2020.20/3054>
24. Ketrush E. F., Mursalov R. K., Silaev D. V., Rusanova T. Yu. Spectrophotometric determination of some β-lactam antibiotics in their binary mixtures using the method of partial least squares. *Izvestiya of Saratov University. Chemistry. Biology. Ecology*, 2023, vol. 23, iss. 4, pp. 392–403 (in Russian). <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2023-23-4-392-403>, EDN: EBHKZW
25. Amelin V. G., Shogah Z. A. C., Bolshakov D. S., Tretyakov A. V. Digital colorimetry of indicator test systems using smartphone and chemometric analysis in determining tetracyclines in medicinal preparations. *Chem. Chem. Tech.*, 2022, vol. 65, no. 7, pp. 17–27 (in Russian). <https://doi.org/10.6060/ivkkt.20226507.6568>
26. Rodionova O. Ye., Pomerantsev A. L. Chemometrics: Achievements and prospects. *Russ. Chem. Rev.*, 2006, vol. 75, no. 4, pp. 302–321 (in Russian). <https://doi.org/10.1070/RC2006v075n04ABEH003599>
27. Vignaduzzo S. E., Maggio R. M., Olivieri A. C. Why should the pharmaceutical industry claim for the implementation of second-order chemometric models-A critical review. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 2019, vol. 176, pp. 112965. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2019.112965>
28. El-Gindy A., Hadad G. M. Chemometrics in pharmaceutical analysis: An introduction, review, and future perspectives. *J. AOAC Inter.*, 2012, vol. 95, no. 3, pp. 609–623. [https://doi.org/10.5740/jaoacint.sge\\_el-gindy](https://doi.org/10.5740/jaoacint.sge_el-gindy)
29. Cornejo-Baez A. A. Chemometrics: a complementary tool to guide the isolation of pharmacologically active natural products. *Drug Discovery Today*, 2020, vol. 25, no. 1, pp. 27–37. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2019.09.016>

Поступила в редакцию 08.12.2024; одобрена после рецензирования 20.12.2024;

принята к публикации 23.12.2024; опубликована 31.03.2025

The article was submitted 08.12.2024; approved after reviewing 20.12.2024;

accepted for publication 23.12.2024; published 31.03.2025