

МИНОБРНАУКИ РОССИИ  
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования  
«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.Г.  
ЧЕРНЫШЕВСКОГО»

Кафедра аналитической химии и химической экологии

**ТЕСТ-СРЕДСТВА ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АМОКСИЦИЛЛИНА**

**АВТОРЕФЕРАТ МАГИСТЕРСКОЙ РАБОТЫ**

студентки 2 курса 251 группы

направления 04.04.01 – Химия

Института химии

Ли Екатерины Петровны

Научный руководитель

к.х.н., доцент

должность, уч. степень, уч. звание

\_\_\_\_\_

подпись, дата

И.В. Косырева

инициалы, фамилия

Зав. кафедрой

д.х.н., доцент

должность, уч. степень, уч. звание

\_\_\_\_\_

подпись, дата

Т.Ю. Русанова

инициалы, фамилия

Саратов 2019 год

## СОДЕРЖАНИЕ

|                                                                                                                                                                          |           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Введение .....</b>                                                                                                                                                    | <b>3</b>  |
| <b>1 <math>\beta</math>-Лактамные антибиотики: пенициллины и цефалоспорины (литературный обзор) .....</b>                                                                | <b>4</b>  |
| <b>2. Экспериментальная часть.....</b>                                                                                                                                   | <b>5</b>  |
| <b>2.1. Визуально-колориметрическое определение амоксициллина с помощью иммобилизованного реактива Фелинга.....</b>                                                      | <b>5</b>  |
| 2.1.1 Получение цветовых шкал для визуально-колориметрического определения амоксициллина .....                                                                           | 5         |
| 2.1.2 Оценка интервала ненадежности и предела визуально-колориметрического определения амоксициллина .....                                                               | 6         |
| <b>2.2 Цветометрическое определение амоксициллина с помощью иммобилизованного реактива Фелинга.....</b>                                                                  | <b>6</b>  |
| 2.2.1 Выбор оптимального цветового параметра.....                                                                                                                        | 6         |
| 2.2.2 Выбор оптимальных условий экспресс-определения амоксициллина для индикаторных бумаг, порошков и пластин.....                                                       | 8         |
| 2.2.3 Определение стабильности окраски тест-средств во времени.....                                                                                                      | 9         |
| 2.2.4 Построение и анализ профилей лепестковых диаграмм при определении амоксициллина .....                                                                              | 9         |
| <b>2.3 Разработка тест-методик для определения амоксициллина в лекарственных препаратах марки «АВВА РУС» в таблетках (Россия) и «Nemofarm» в капсулах (Сербия) .....</b> | <b>11</b> |
| 2.3.1 Спектрофотометрическое определение амоксициллина .....                                                                                                             | 12        |
| 2.3.2 Тест-определение амоксициллина.....                                                                                                                                | 12        |
| 2.3.3 Сравнение результатов определения амоксициллина тест-методом и спектрофотометрическим методом. Проверка правильности методом «введено-найдено».....                | 13        |
| <b>Заключение.....</b>                                                                                                                                                   | <b>14</b> |
| <b>Список использованных источников.....</b>                                                                                                                             | <b>15</b> |

## ВВЕДЕНИЕ

Одной из важных задач аналитической химии является разработка простых и эффективных способов определения анализируемых веществ в лекарственных препаратах на предмет наличия фальсификатов [1; 2].

Для качественного и количественного определения лекарственных препаратов наиболее широко используются как химические, так и инструментальные методы, например высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЖЭХ) или инфракрасная спектроскопия. Но высокая стоимость и низкая доступность оборудования, а также требования к квалификации оператора ограничивают применимость данных методов анализа. В связи с этим разработка простых и доступных способов определения лекарственных препаратов **является актуальной задачей**.

**Цель настоящей работы** – разработка тест-средств для визуально-колориметрического и цветометрического определения антибиотика β-лактамного ряда амоксициллина.

### **Задачи:**

- 1) Выбор оптимальных условий экспресс-определения амоксициллина с реактивом Фелинга на твердой подложке (целлюлозной бумаге, силикагеле).
- 2) Получение цветовых шкал для визуально-колориметрического и цветометрического определения антибиотика.
- 3) Разработка и апробация простой экспрессной методики количественного определения амоксициллина в лекарственных препаратах.

## 1. $\beta$ -Лактамные антибиотики: пенициллины и цефалоспорины (литературный обзор)

С открытием антибактериального эффекта природного вещества, полученного из *Penicillium notatum* Александром Флемингом [3] в 1929 году, и более поздней характеристикой Chain и др. [4] наступила новая эпоха в медицине и ветеринарии. В настоящее время пенициллины и цефалоспорины, составляющие группу  $\beta$  - лактамных антибиотиков, широко используются в медицине для терапии и профилактики бактериальных инфекций.

В данной работе проанализирована научная литература за последние 15 лет. Представлена общая характеристика антибиотиков  $\beta$  - лактамного ряда, описана их стабильность и приведены основные методы их определения.

Для качественного и количественного определения лекарственных препаратов наиболее широко используются спектрофотометрические методы, хроматографические методы, люминисцентные и другие (рис.1), но они требуют наличие дорогостоящего оборудования, специализированной лаборатории и специально обученного персонала.



Рисунок – 1 Методы определения лекарственных препаратов в различных объектах

В связи с этим для быстрого и экспрессного скрининга лекарственных препаратов на предмет наличия фальсификатов, наиболее значимым являются простые и недорогостоящие тест–средства.

Как видно из рисунка 1 всего 7% исследуемой литературы приходится на тест-определение лекарственных препаратов.

## 2. Экспериментальная часть

### 2.1 Визуально-колориметрическое определение амоксициллина с помощью иммобилизованного реактива Фелинга

#### 2.1.1 Получение цветowych шкал для визуально-колориметрического определения амоксициллина

- **индикаторные бумаги**

На рис. 2 представлена полученная цветовая шкала после 5 мин нагревания ИБ при 95-100°C. Стандартный раствор амоксициллина 1- 32 мг/мл



Рисунок 2 – Цветовая шкала для определения амоксициллина с помощью индикаторных бумаг,  $C_{\text{амоксициллина}}$ , мг/мл

- **индикаторные пластины**

На рис. 3 показана полученная цветовая шкала после 5 мин нагревания ИБ при 95-100°C. Стандартный раствор амоксициллина 1-8 мг/мл.

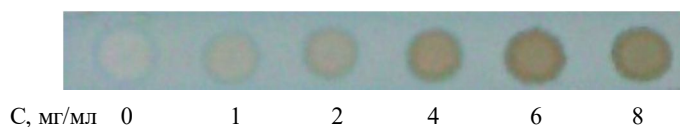


Рисунок 3 – Цветовая шкала для определения амоксициллина с помощью индикаторных пластин

- **индикаторные порошки**

На рис. 4 представлена полученная цветовая шкала после 5 мин нагревания ИБ при 95-100°C. Стандартный раствор амоксициллина 1-8 мг/мл

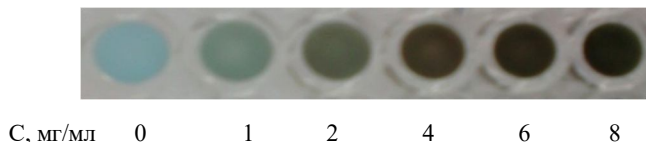


Рисунок 4 – Цветовая шкала для определения амоксициллина с помощью индикаторных порошков

Согласно рисункам 2, 3, 4 нижняя граница определяемых содержаний амоксициллина для индикаторных бумаг, порошков, пластин составила 1 мг/мл. Диапазон определяемых содержаний для индикаторных бумаг составил 1-32 мг/мл, для индикаторных порошков и пластин 1-8 мг/мл.

### 2.1.2 Оценка интервала ненадежности и предела визуально-колориметрического определения амоксициллина

Определял интервал ненадежности аналита. [31] На рисунке 8 представлена кривая эффективности – зависимость частоты обнаружения амоксициллина от образца сравнения, с заданной вероятностью 95%.

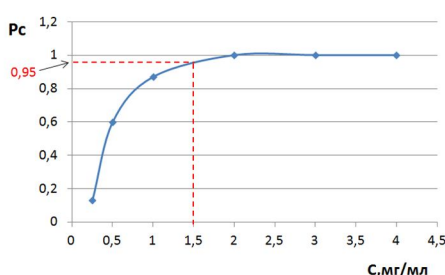


Рисунок 8 – Кривая эффективности при определении амоксициллина с помощью индикаторных бумаг

Таблица 2 – Результаты экспериментальной оценки предела визуального определения амоксициллина с использованием индикаторной бумаги, индикаторной пластины и индикаторного порошка, n=48

| Концентрация, мг/мл | Индикаторная бумага |     |   |   |   | Индикаторные пластины |    |   |   |   | Индикаторный порошок |    |   |   |   |
|---------------------|---------------------|-----|---|---|---|-----------------------|----|---|---|---|----------------------|----|---|---|---|
| Цветовая шкала      | 5; 2; 0             |     |   |   |   | 8; 4; 0               |    |   |   |   | 8; 4; 0              |    |   |   |   |
| Задано              | 4,0                 |     |   |   |   | 7,0                   |    |   |   |   | 7,5                  |    |   |   |   |
| Варианты            | 5                   | 3,5 | 2 | 1 | 0 | 8                     | 6  | 4 | 2 | 0 | 8                    | 6  | 4 | 2 | 0 |
| Число ответов       | 10                  | 38  | - | - | - | 35                    | 13 | - | - | - | 31                   | 17 | - | - | - |
| $S_c$ , мг/мл       | 0,64                |     |   |   |   | 1,01                  |    |   |   |   | 0,98                 |    |   |   |   |
| $S_{lim}$ , мг/мл   | 1,92                |     |   |   |   | 3,03                  |    |   |   |   | 2,9                  |    |   |   |   |

Как видно из таблицы 2 предел визуального обнаружения амоксициллина составил: 1,92 мг/мл для индикаторных бумаг; 3,03 мг/мл для индикаторных пластин; 2,9 мг/мл для индикаторных порошков.

## 2.2 Цветометрическое определение амоксициллина с помощью иммобилизованного реактива Фелинга

### 2.2.1 Выбор оптимального цветового параметра

- **Индикаторные бумаги**

Анализировали цветовые модели RGB, HSB, CMYK, фиксировали значения интенсивностей цветовых параметров для различных концентраций амоксициллина. Оптимальным по чувствительности ( $\text{tg}\alpha$ ) был выбран канал В из модели RGB (57,8), коэффициент регрессии 0,981. Линейная зависимость интенсивности канала В от концентрации амоксициллина представлена на рисунке 5

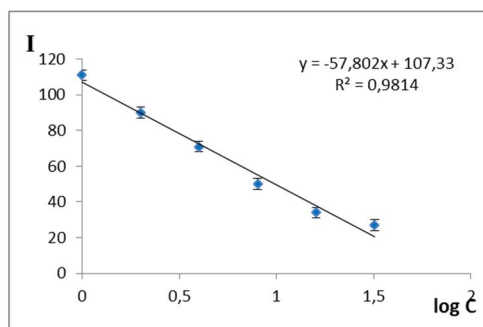


Рисунок 5 – Зависимость интенсивности цветового канала В (Blue) от концентрации амоксициллина. Столбики ошибок указывают стандартное отклонение для  $n = 3$

- **Индикаторные пластины**

Оптимальным по чувствительности был выбран канал В (47,1) с коэффициентом регрессии 0,993 (рис. 6).

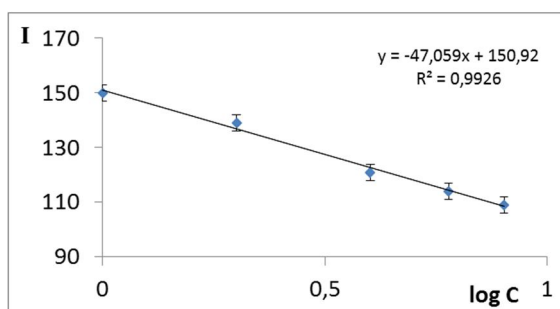


Рисунок 6 – Зависимость интенсивности цветового канала В (Blue) от концентрации амоксициллина. Столбики ошибок указывают стандартное отклонение для  $n = 3$

- **Индикаторные порошки**

Оптимальным по чувствительности был выбран канал В (34,5) с коэффициентом регрессии 0,991 (рис. 7).

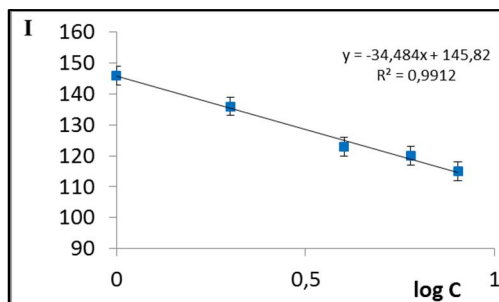


Рисунок 7 – Зависимость интенсивности цветового канала В (Blue) от концентрации амоксициллина. Столбики ошибок указывают стандартное отклонение для  $n = 3$

Как видно из рисунков 5, 6, 7 оптимальным каналом для индикаторных бумаг, пластин и порошков был выбран цветовой канал В из модели RGB.

## 2.2.2 Выбор оптимальных условий экспресс-определения амоксициллина для индикаторных бумаг, порошков и пластин

### • Индикаторные бумаги

Как показано на рис. 8 при увеличении времени нагревания индикаторной бумаги после 10 минут нагревания интенсивность не изменяется. Оптимальная температура нагрева 95-100°C

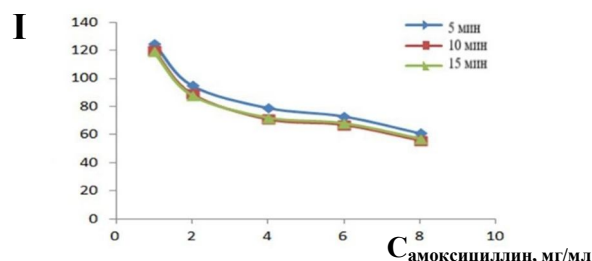


Рисунок 8– Зависимость интенсивности цветового канала В от концентрации амоксициллина (1 – 8 мг/мл) после 5, 10, 15 мин нагревания ИБ при 95-100°C

### • Индикаторные пластины

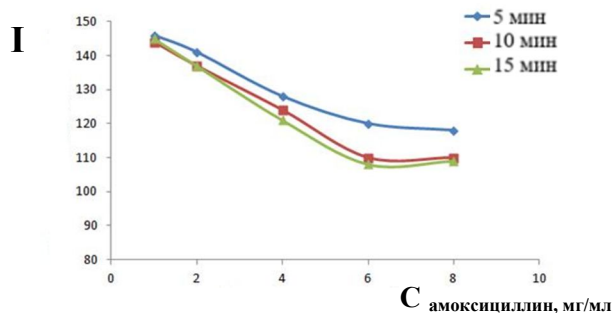


Рисунок 9 – Зависимость интенсивности цветового канала В от концентрации амоксициллина (1 – 8 мг/мл) после 5, 10, 15 мин нагревания индикаторных пластин при 95-100°C



- **Индикаторные порошки**

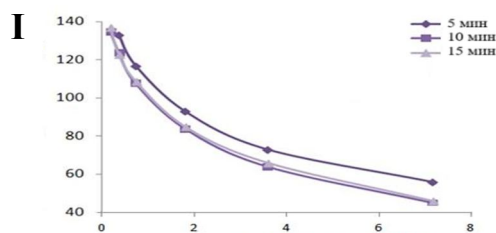


Рисунок 10 – Зависимость интенсивности цветного канала G от концентрации амоксициллина (1 – 8 мг/мл) после 5, 10, 15 мин нагревания индикаторных порошков при 95-100°C

Нами определено оптимальное время нагревания тест-средств. Для этого раствор амоксициллина в диапазоне концентраций 0 – 8 мг/мл наносили на индикаторные бумаги, индикаторные порошки и индикаторные пластины с реактивом Фелинга, нагревали при 95-100°C в течение 5, 10 и 15 мин, помещали в бокс и фотографировали. Оптимальным временем нагревания является 10 мин для каждого тест-средства. Следовательно, дальнейшее экспресс-определение проводили через 10 мин.

### 2.2.3 Определение стабильности окраски тест-средств во времени

На протяжении 30 дней ИБ фотографировали и полученные фотографии обрабатывали.

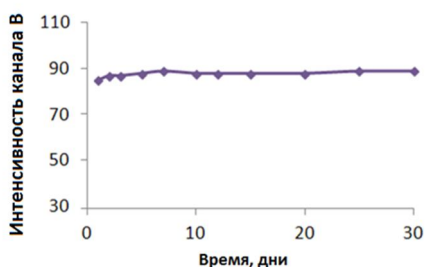


Рисунок 11 – Зависимость интенсивности цветного канала B индикаторных бумаг, полученных при действии 2 мг/мл амоксициллина в течение 30 дней.

Как видно из рисунка 11 окраска индикаторных бумаг с реактивом Фелинга не изменятся в течение месяца.

### 2.2.4 Построение и анализ профилей лепестковых диаграмм при определении амоксициллина

В программе Microsoft Office Excel строили профили лепестковых диаграмм в координатах цветовых параметров R, G, B, C, M, Y, K, H, S, V для различных концентраций амоксициллина (рис. 12).

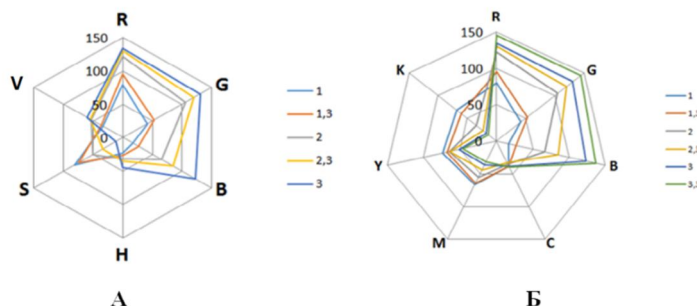


Рисунок 12 – Профили лепестковых диаграмм (А) в координатах цветовых моделей R, G, B, H, S, V; (Б) в координатах R, G, B, C, M, Y, K.

Как видно из рисунка 12 площадь профилей ЛД визуально возрастает с увеличением концентраций амоксициллина.

Рассчитывали параметры площадь (S) и периметр (P) полученных лепестковых диаграмм в MS Excel по следующим формулам:

$$P = \sqrt{a^2 + b^2 - 2ab \cdot \cos(ab)}$$

$$S = a + b \cdot \sin(ab)$$

где a,b – стороны треугольника;

cos(ab) – косинус угла между сторонами a,b.

sin(ab) – синус угла между сторонами a,b.

На рисунке 13 представлены полученные линейные зависимости площади и периметра от концентрации (pC) амоксициллина.

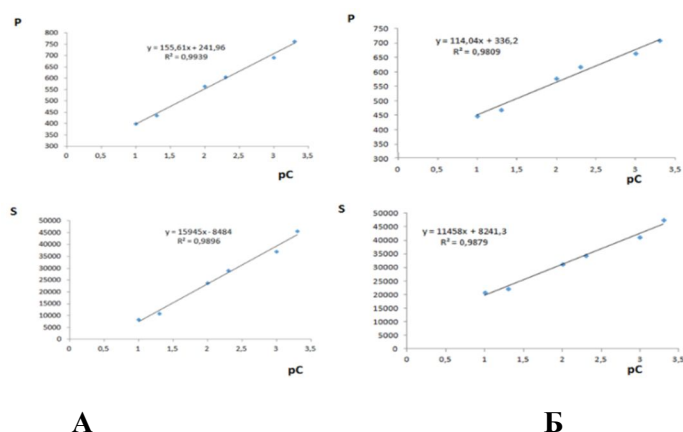


Рисунок 13 – Зависимость площади (S), периметра (P) лепестковых диаграмм от концентрации амоксициллина: (А) в координатах R, G, B, H, S, V; (Б) в координатах R, G, B, C, M, Y, K

Полученные линейные зависимости площади ( $S_{R,G,B,H,S,V} = 5000-45000$ ;  $S_{R,G,B,C,M,Y,K} = 20000-45000$ ) и периметра ( $P_{R,G,B,H,S,V} = 400-750$ ;  $P_{R,G,B,C,M,Y,K} = 450-700$ ) от  $pC$  лепестковых диаграмм можно применять для количественной оценки содержания амоксициллина.

В таблице 3 представлена информация по визуально-колориметрической и цветометрической обработке амоксициллина. Полученные данные можно использовать для качественного и количественного определения антибиотика, как в модельных растворах, так и в реальных объектах.

Таблица 3 – Некоторые параметры тест-методик для определения амоксициллина

| Способ определения                | НГОС мг/мл | ДОС мг/мл | Уравнение регрессии                                                                                             | $R^2$                                                | P                  | S                         |
|-----------------------------------|------------|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|--------------------|---------------------------|
| <b>Индикаторные бумаги</b>        |            |           |                                                                                                                 |                                                      |                    |                           |
| БК                                | 1          | 1-32      | -                                                                                                               | -                                                    | -                  | -                         |
| <i>Цветометрическая обработка</i> |            |           |                                                                                                                 |                                                      |                    |                           |
| RGB                               | 1          | 1-32      | $y = -57,802x + 107,33$                                                                                         | 0,9814                                               | -                  | -                         |
| ЛД (RGB), (HSB) (RGB), (CMYK)     | 1          | 1-8       | $y = 155,61x + 241,66$ (P)<br>$y = 15945x + 8484$ (S)<br>$y = 114,04x + 336,2$ (P)<br>$y = 11458x + 8241,3$ (S) | 0,9939 (P)<br>0,9896 (S)<br>0,9809 (P)<br>0,9879 (S) | 400-750<br>450-700 | 5000-45000<br>20000-45000 |
| <b>Индикаторные порошки</b>       |            |           |                                                                                                                 |                                                      |                    |                           |
| БК                                | 1          | 1-8       | -                                                                                                               | -                                                    | -                  | -                         |
| <i>Цветометрическая обработка</i> |            |           |                                                                                                                 |                                                      |                    |                           |
| RGB                               | 1          | 1-8       | $y = -34,484x + 145,82$                                                                                         | 0,9912                                               | -                  | -                         |
| <b>Индикаторные пластины</b>      |            |           |                                                                                                                 |                                                      |                    |                           |
| БК                                | 1          | 1-8       | -                                                                                                               | -                                                    | -                  | -                         |
| <i>Цветометрическая обработка</i> |            |           |                                                                                                                 |                                                      |                    |                           |
| RGB                               | 1          | 1-8       | $y = -47,059x + 150,92$                                                                                         | 0,9926                                               | -                  | -                         |

### 2.3 Разработка тест-методик для определения амоксициллина в лекарственных препаратах марки «АВВА РУС» в таблетках (Россия) и «Нemofarm» в капсулах (Сербия)

В соответствии с полученными данными и литературным обзором, нами была разработана тест-методика для определения амоксициллина в лекарственных препаратах марки «АВВА РУС» в таблетках (Россия) и «Нemofarm» в капсулах (Сербия).

### 2.3.1 Спектрофотометрическое определение амоксициллина в лекарственных препаратах.

Регистрировали спектры поглощения свежеприготовленного 0,01М НСl раствора амоксициллина (рис 15 А). Строили зависимость величины оптической плотности при  $\lambda = 273$  нм от концентрации антибиотика (рис. 14). Коэффициент регрессии равен 0,995.

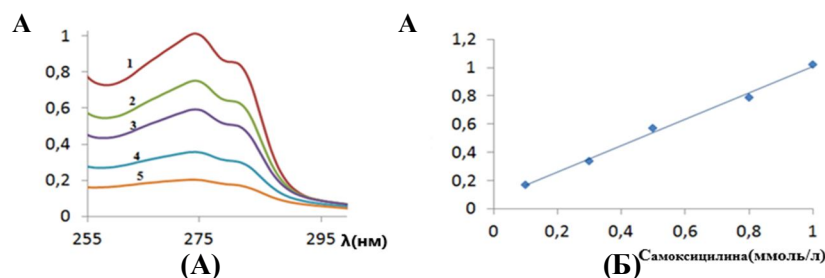


Рисунок 14 - (А) Спектры поглощения амоксициллина в 0,01 М НСl, концентрация амоксициллина (инъекционный) (ммоль/л): 1 – 0,1; 2 – 0,3; 3 – 0,5; 4 – 0,8; 5 – 1; рН 2. (Б) Зависимость оптической плотности от концентрации амоксициллина (ммоль/л)

Таблица 4 – Результаты определения амоксициллина спектрофотометрическим методом

| Препарат                    | Заявлено, мг | Найдено | $S_r$ | % |
|-----------------------------|--------------|---------|-------|---|
| Таблетки «АВВА РУС», Россия | 250          | 250±4   | 0,01  | 0 |
| Капсулы «Нemofarm», Сербия  | 500          | 495±10  | 0,02  | 1 |

Содержание амоксициллина, определенное спектрофотометрическим методом, соответствует заявленному.

### 2.3.2 Тест-определение амоксициллина

В таблице 5 представлены результаты определения амоксициллина тест-методом.

Таблица 5 – Результаты определения амоксициллина тест-методом

| Препарат                    | Заявлено, мг | Найдено | $S_r$ | %   |
|-----------------------------|--------------|---------|-------|-----|
| Таблетки «АВВА РУС», Россия | 250          | 234±14  | 0,02  | 6,4 |
| Капсулы «Нemofarm», Сербия  | 500          | 503±25  | 0,03  | 1,2 |

Согласно таблице 5, содержание амоксициллина, определяемое тест-методом соответствует заявленному. Относительная погрешность для индикаторных бумаг не превышает 6,4%

### 2.3.3 Сравнение результатов определения амоксициллина тест-методом и спектрофотометрическим методом.

#### Проверка правильности тест-методики методом «введено-найдено»

Для проверки правильности методики тест-определения амоксициллина применяли метод «введено-найдено». (табл. 6).

В таблице 6 представлены результаты определения содержания амоксициллина, найденной с помощью индикаторных бумаг.

| Введено, мг/мл | Найдено, мг/мл | $S_r$ | %   |
|----------------|----------------|-------|-----|
| 10             | 10±1           | 0,05  | 0   |
| 30             | 28±2           | 0,07  | 6,6 |

Таблица 6 – Проверка правильности тест-методики методом «введено-найдено» (n=3, P=0,95)

Данные методы применимы для количественного определения амоксициллина в лекарственных препаратах. Относительная погрешность не превышает 6,6 % . Результаты представлены в таблице 7

Таблица 7 – Результаты определения амоксициллина в образцах лекарственных препаратов спектрофотометрическим и тест-методом (n=3, P=0.95)

| Препарат                    | Заявлено, мг | Найдено, мг        |       |   |               |       |     |
|-----------------------------|--------------|--------------------|-------|---|---------------|-------|-----|
|                             |              | Спектро-фотометрия | $S_r$ | % | Тест-методика | $S_r$ | %   |
| Таблетки «АВВА РУС», Россия | 250          | 250±4              | 0,01  | 0 | 234±14        | 0,02  | 6,4 |
| Капсулы «Нemofarm», Сербия  | 500          | 495±10             | 0,02  | 1 | 503±25        | 0,03  | 1,2 |

## Заключение

1. Проведен анализ литературных данных по методам определения  $\beta$ -лактамных антибиотиков в различных объектах за последние 15 лет. Тест-методам посвящено 7%.

2. Изучены способы иммобилизации реактива Фелинга на бумажном носителе, силикагеле и пластинах ТСХ. Подобраны оптимальные условия экспресс-определения амоксициллина с реактивом Фелинга на твердой подложке: температура нагревания 95-100°C, время реакции 10 мин, pH 7,4 (фосфатно-солевой буфер)

3. Получены цветовые шкалы для визуально-колориметрического и цветометрического определения антибиотика: индикаторная бумага (НГОС: 1 мг/мл, ДОС: 1 – 32 мг/мл), индикаторная пластина (НГОС: 1 мг/мл, ДОС: 1 – 8 мг/мл), индикаторный порошок (НГОС: 1 мг/мл, ДОС: 1 – 8 мг/мл).

4. Построены профили лепестковых диаграмм в цветовых моделях RGBHSV и RGBCKYM при тест-определении амоксициллина, получены линейные зависимости площади ( $S_1=5000-45000$ ,  $R^2 = 0,989$ ;  $S_2=20000-45000$ ,  $R^2 = 0,987$ ) и периметра ( $P_1= 400-750$ ,  $R^2 = 0,993$ ;  $P_2= 450-700$   $R^2 =0,981$ ) лепестковых диаграмм от концентрации антибиотика.

5. Определён предел обнаружения при визуально-колориметрическом определении амоксициллина для индикаторных бумаг ( $C_{lim} = 1,9$ ) индикаторных порошков ( $C_{lim} = 3,0$ ) для индикаторных пластин ( $C_{lim} = 2,9$ ).

6. Проведено определение амоксициллина в таблетках «АВВА РУС» производитель Россия (заявлено 250 мг, найдено спектрофотометрическим методом  $250\pm4$  ( $S_r = 0,01$ ) и тест-методом  $234\pm14$  ( $S_r = 0,02$ )) и в капсулах «Немофарм» (Сербия) (заявлено 500 мг, найдено спектрофотометрическим методом  $495\pm10$  ( $S_r = 0,02$ ) и тест-методом  $503\pm25$  ( $S_r = 0,03$ )). Полученные результаты соответствуют заявленными производителями.

7. Правильность тест-определения в модельных растворах и реальных объектах доказана методом «введено-найденно» ( $S_{r1} = 0,05$ ;  $S_{r2} = 0,07$ ) и спектрофотометрическим методом ( $S_{r1} = 0,01$ ;  $S_{r2} = 0,02$ ).

### Список использованных источников

1. Чеботарев А.Н., Снигур Д.В., Бевзюк Е.В., Ефимова И.С. Анализ тенденций развития метода химической цветометрии (Обзор) // Методы и объекты химического анализа 2014. Т. 9. № 1. С. 4-11
2. Щетинин Е. В. и др. Результаты мониторинга потребления противомикробных препаратов в амбулаторной практике // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2015. Т. 10. №. 1. С. 37.
3. Распоряжение Правительства РФ от 23 октября 2017 г. № 2323-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2018 г.».
4. Алексеев В.Г., Демская Е.В., Милашс Е.А, Иголкин, В.В Кислотно-основные свойства амоксициллина // Журнал общей химии. 2005. Т. 75. № 7. С.1211—1214.
5. Verdon E. Antibiotic residues in muscle tissues of edible animal products // Safety Analysis of Foods of Animal Origin. 2011. P. 249.
6. Adrian J. et al. A multianalyte ELISA for immunochemical screening of sulfonamide, fluoroquinolone and  $\beta$ -lactam antibiotics in milk samples using class-selective bioreceptors // Analytical and bioanalytical chemistry. 2008. V. 391. №. 5. P. 1703-1712.
7. Lara F. J. et al. Advances in the determination of  $\beta$ -lactam antibiotics by liquid chromatography // TrAC Trends in Analytical Chemistry. 2012. V. 38. P. 52-66.
8. Terrado-Campos D. et al. Determination of oxolinic acid, danofloxacin, ciprofloxacin, and enrofloxacin in porcine and bovine meat by micellar liquid chromatography with fluorescence detection // Food chemistry. 2017. Vol. 221. P. 1277-1284.
9. Hanco V. P., Rohrer J. S. Determination of neomycin sulfate and impurities using high-performance anion-exchange chromatography with integrated pulsed amperometric detection // Ibid. 2007. Vol. 43. №1. P. 131-141.
10. Шачнева Е. Ю. Способы определения амикацина и доксиламина в лекарственных формах // Астраханский вестник экологического образования. 2013. №. 3. С.103-104.
11. Чапленко А. А. и др. Сорбционно-цветометрическое определение действующих веществ в лекарственной субстанции тетрациклина гидрохлорида и в растворе для инъекций цианокобаламина // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2016. №. 3. С. 134-137.