

Одеський національний університет імені І. І. Мечникова

Факультет хімії та фармації

Кафедра аналітичної хімії

## Дипломна робота

на здобуття ступеня вищої освіти бакалавра

на тему: «Вплив кислотності середовища на сорбцію левофлоксацину

**оксидами алюмінію(III) та силіцію(IV)»**

«Effect of acidity of the medium on the sorption of levofloxacin with aluminum(III) and silicium(IV) oxides»

Виконала: студентка денної форми навчання  
напряму підготовки 6.040101 Хімія

**Устименко Єлизавета Ігорівна**

Керівник: к. х. н., доц. Щербакова Т. М. \_\_\_\_\_

Рецензент: к. х. н., доц. Хома Р. Є. \_\_\_\_\_

Рекомендовано до захисту:  
протокол засідання кафедри  
№ \_\_\_\_ від \_\_\_\_ червня 2019 р.

Захищено на засіданні екзаменаційної комісії № \_\_  
протокол № \_\_\_\_ від « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2019 р.

Оцінка \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_  
(за національною шкалою, за шкалою ECTS, бал)

Завідувач кафедри

\_\_\_\_\_ к. х. н., доц. Чеботарьов О. М.  
(підпис)

Голова екзаменаційної комісії

\_\_\_\_\_ д. х. н., проф. Ішков Ю. В.  
(підпис)

**Одеса – 2019**

## РЕФЕРАТ

Дипломна робота виконана на кафедрі аналітичної хімії Одеського Національного Університету імені І.І. Мечникова присвячена дослідженню особливостей адсорбційного вилучення мікрокількостей левофлораксацину, -антибіотика класу фторхінолонів, оксидами Al(III) та Si(IV). Робота є частиною та логічним продовженням наукових досліджень, що проводяться за тематикою кафедри «Розробка фізико-хімічних основ вибіркової сорбційної вилучення і визначення мікрокількостей неорганічних та органічних речовин».

Мета роботи: вивчення адсорбційної активності оксидів алюмінію(III) з різними кислотно-основними властивостями (кислого, основного, нейтрального) та гідратованих оксидів силіцію(IV) (силікагелю СГ 5/40, аеросилу А-300, диметилдихлорсиланаеросилу) до левофлораксацину.

Оптимізовано умови сорбційного вилучення антибіотиків, вивчено механізм сорбційного вилучення за допомогою порівняльного аналізу форм ізотерм, досліджено міцність адсорбційного закріплення антибіотиків на поверхні гідратованих оксидів.

*Ключові слова:* антибіотик, левофлораксацин, оксиди Al(III) (кисл., нейтр., осн.), оксиди Si(IV) (СГ 5/40, ДМХСА, аеросил А-300).

Дипломна робота складається з: 53 сторінок машинописного тексту, 16 рис., 3 табл., 116 використаних джерел літератури, додатку.

## ЗМІСТ

	Стор.
<b>ВСТУП</b> .....	4
<b>РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТИ</b> .....	5
1.1. Історія відкриття та загальна характеристика антибіотиків.....	5
1.2. Класифікація та механізм дії антибіотиків.....	6
1.3. Галузі застосування антибіотиків.....	10
1.4. Методи визначення антибіотиків.....	12
1.5. Загальна характеристика антибіотиків класу фторхінолонів.....	17
1.6. Фізико-хімічна характеристика гідратованих оксидів алюмінію та силіцію.....	19
<b>РОЗДІЛ 2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА</b> .....	24
2.1. Використовувані реактиви, матеріали та апаратура.....	24
2.2. Методика визначення концентрацій левофлораксацину.....	25
2.3. Методика сорбції антибіотику.....	26
2.4. Методика побудови ізотерм сорбції левофлораксацину.....	27
2.5. Методика десорбції левофлораксацину.....	28
<b>РОЗДІЛ 3. ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ЕКСПЕРИМЕНТУ</b> .....	29
3.1. Оптимізація умов сорбції антибіотику поверхнями сорбентів.....	29
3.2. Дослідження залежності кількості сорбованого антибіотику в фазі сорбентів від рівноважної концентрації антибіотиків.....	33
3.3. Дослідження десорбції антибіотику з поверхонь сорбентів.....	36
<b>ВИСНОВКИ</b> .....	39
<b>ЛІТЕРАТУРА</b> .....	40
<b>ДОДАТОК</b>	

## ВСТУП

В останні десятиліття в різних сферах життєдіяльності людини все більшого значення набувають органічні сполуки з специфічними властивостями, наприклад антибіотики (АБ), які займають провідне місце в медицині і ветеринарії при лікуванні різних інфекційно-запальних захворювань і протидії інфекційним ускладненням в хірургії. Крім медичних цілей, антибіотики широко застосовуються для поліпшення якості і збереження кормів, в процесі виробництва продуктів з м'яса, молока, овочів, тощо. Широке застосування антибіотиків призвело до селекції і розповсюдження резистентних штамів основних патогенів.

Актуальною є задача з розробки нових комбінованих методик визначення АБ, які передбачають їх попереднє відділення і концентрування.

Метою даного дослідження являється вивчення адсорбційної активності оксидів алюмінію з різними кислотно-основними властивостями (кислого, основного, нейтрального) та гідратованих оксидів силіцію (IV) (силікагелю СГ 5/40, аеросилу А-300, диметилдихлорсилан аеросилу) до левофлорсацину.

Основні задачі:

- встановити основні спектрофотометричні характеристики методики контролю за процесом сорбції антибіотику у розчині;
- оптимізувати умови сорбційного вилучення антибіотику;
- вивчити механізм сорбційного вилучення левофлорсацину за допомогою порівняльного аналізу форм ізотерм;
- дослідити десорбцію левофлорсацину з поверхонь гідратованих оксидів.

## ВИСНОВКИ

В роботі досліджено адсорбційну активність гідратованих оксидів алюмінію та силіцію до левофлоксацину:

1. Вибрані хіміко-аналітичні характеристики спектрофотометричного контролю за процесом сорбції антибіотика у розчині: побудовано спектри світлопоглинання антибіотика в ультрафіолетовій області,  $\lambda_{\text{опт}}=289$  нм; побудовані градувальні графіки в інтервалі концентрацій  $C=0,5\div 3,5\cdot 10^{-5}$  моль/л.
2. Оптимізовані умови сорбції антибіотика: оптимальний інтервал рН для всіх сорбентів складає 5-6, маса наважки для всіх сорбентів 0,2 г та час проведення сорбції – 30 хв.
3. Встановлено, що введення в сорбційну систему  $\text{Al}_2\text{O}_3(\text{осн.})$  – ЛОФЛ катіонного (ДДЦNa) та аніонного (ЦПСІ) ПАР не призводить до суттєвої зміни ступеню вилучення АБ. Для системи А-300 –ЛОФЛ у присутності ЦПСІ спостерігається значене зменшення вилучення АБ.
4. Побудовані ізотерми сорбції антибіотика, які відносяться до L-типу та мають по два виходи на плато. Найбільше значення статичної обмінної ємності та коефіцієнту концентрування АБ спостерігається для  $\text{Al}_2\text{O}_3(\text{нейтр.})$  як для першого, так і для другого плато і дорівнює:  $\text{СОЄ}_1=2,6\cdot 10^{-6}$  моль/г,  $\text{СОЄ}_2=4,5\cdot 10^{-6}$  моль/г;  $D_1=3,5\cdot 10^3$ ,  $D_2=1,8\cdot 10^3$ .
5. Показано, що ступінь десорбції АБ з поверхонь сорбентів зростає зі збільшенням концентрацій  $\text{HNO}_3$  і  $\text{NaOH}$ , та об'ємів води.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Егоров Н. С. Основы учения об антибиотиках: Учебник. 6-е изд., перераб. и доп. / Н. С. Егоров // — М.: Изд-во МГУ; Наука, 2004. С. 25.
2. Навашин С. М. Справочник по антибиотиками / С. М. Навашин, И. П. Фомина // — М.: Медицина 1982- 28 с.
3. Егоров Н. С. Основы учения об антибиотиках. / Н. С. Егоров // Изд-во МГУ, 1994. – 512 с.
4. Беликов В. Г. Фармацевтическая химия. В 2 частях. Часть 1. Общая фармацевтическая химия: учеб. / В. Г. Беликов // – М.: Высш. шк., 1993. – 432 с.
5. Звягинцев Д. Г. Почва и микроорганизмы / Д. Г.Звягинцев // – М.: МГУ, 1987. – 255 с.
6. Білоусов Ю. Б. Взаємодія лікарських препаратів з їжею. / Ю. Б. Білоусов, К. Г. Гуревич // Фармацевтичний журнал. 2002, с.6, 42-45.
7. Чекман І. С. Клініко-фармакологічні властивості антибіотиків. Сучасні інфекції. / І. С. Чекман // 2001, №2, с.76-89.
8. Рубенчик Б. Л. Профилактика загрязнений пищевых продуктов канцерогенными веществами./ Я. Л. Костюковский, Д. Б. Меламед // Киев: Здоров'я, 1983, с.160.
9. Габович Р. Д. Гигиенические основы охраны продуктов питания от вредных химических веществ./ Р. Д. Габович, Л. С. Припутина // Киев: Здоров'я, 1987, с.248.
10. Пономарьов П. Х. Безпека харчових продуктів і продовольчої сировини. /П. Х. Пономарьов, І. В. Сирохман // Киев: Наук. Думка, 1998, с.435.
11. Егоров Н. С. Основы учения об антибиотиках./ Н. С. Егоров // Москва: Высшая школа, 1982, с.478

12. Доротова А. Практическая реализация методов определения антибиотиков в молоке. Молочная промышленность. /А. Доротова, Е. Хрущева // 2009, с.9, 39-43.
13. Лебедева Т. Л. Некоторые вопросы регламентации безопасности продуктов питания и продовольственного сырья. Матеріали науково-практичної конференції «Якість та безпека. Питання методології і метрології хімічного аналізу». / Т. Л. Лебедева // Одесса: Астропринт. 2004, с.39-43.
14. Купинец Л. Е. Проблемы производства экологически чистой продукции в АПК: международный и национальный аспекты. / Л. Е. Купинец, С. К. Харичков // НАН Украины, Одесса: ИПРЭЭИ, 2007, с.676.
15. Король И.Т. Микробиологическая защита растений / И. Т. Король // – М.: Колос, 1993. – С. 75-79
16. Нечаев А. П.. Пищевые добавки / А. П. Нечаев, А. А. Кочеткова, А. Н. Зайцев // – М.: Колос, 2002. – 256 с.
17. Государственная фармакопея СССР XI / [ред. А. Н. Обоймакова] - М: Медицина, 1987. – 335 с.
18. Полуэктов Н. С. Спектрофотометрические и люминесцентные методы определения лантанидов./ Н. С. Полуэктов, Л. И. Кононенко, Н. П. Ефрюшина, С. В. Бельтюкова // Киев: Наукова думка. 1989. С.254.
19. Бельтюкова С. В. Использование f-люминесценции ионов Eu(III) и Tb(III) в анализе лекарственных препаратов. / С. В. Бельтюкова, А. В. Егорова, О. И. Теслюк // Укр. хим. журн. 2000, с.66, 115-121.
20. El Walily M. Use of serum (IV) in the spectrophotometric and spectrofluorimetric determination of penicillins and cephalosporins in their pharmaceutical preparations. / M. El Walily, A. Gazy, S. Belal // 2000; 33: 6: 931-948.

21. Ахмад А. С. Спектрофотометрическое определение ампициллина, амоксициллина, карбенициллина с применением фенольного реактива Фолина-Чолькатуе. /А. Ахмад, Н. Рахман, Ф. Ислам // Журнал аналитической химии 2004. С.2,138-142.
22. Красникова А. В. Спектрофотометрическое определение пенициллиновых антибиотиков. / А. В. Красникова, А. А. Иозеп // Хим-фарм журнал 2003, с.37, 9, 49-51.
23. Kai M. Chromatographic determinations of  $\beta$ -lactam antibiotic, cefaclor by means of fluorescence, chemiluminescence and mass spectrometry. / M. Kai, H. Kinoshita, M. Morizono // Talanta 2003; 60: 2: 325-334.
24. Zhang X. Chemiluminescence determination of tetracyclines based on the reaction with hydrogen peroxide catalyzed by the copper ion. / X. Zhang, W. Baeyens, A. van der Borre //Analyst 1995; 120: 2: 463-466.
25. Juan Ocana A. Application of Lanthanide-Sensitised Chemiluminescence to the Determination of Levofloxacin, Moxifloxacin and Trovafloxacin in Tablets / A. Juan Ocana, J. Francisco Barragan // Microchim. Acta. 2004. Vol. 144. P. 207-213.)
26. Jasmin Shah. Sensitive Spectrofluorimetric Method for Determination of Fluoroquinolones through Charge-Transfer Complex Formation / M. Rasul Jan // Amer. J. Anal. Chem. 2013.
27. Arnaldo Peixoto Da Silva, Aderval Severino Luna. Spectrofluorimetric Determination of Levofloxacin in pharmaceutical sandin humanurine // Pharmaceuticls Analysis. 2012. Vol. 2, № 1. P. 147-158.
28. Штыков С. Н. Флуорометрическое определение тетрациклинов с помощью хелата европия с фенантролином в мицеллярных растворах анионных ПАВ. / С. Н. Штыков, Т. Д. Смирнова, Ю. Г. Былинкин //Журнал аналитической химии 2005, с.30-34.



29. Гаврилин М. В. Оптимизация методики определения ципрофлоксацина методом ВЭЖХ в растворе для инфузий./ М. В. Гаврилин, С. А. Гонян, Л. П. Овчаренко // Хим-фарм журнал 2004, с.42-44.
30. Кондратенко С. Н. ВЭЖХ определение, фармакокинетика и относительная биодоступность левофлоксацина. / С. Н. Кондратенко, А. К. Стародубцев, Е. А. Сеник, О. В. Дралова, С. Н. Кудинова // Кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, отдел метаболического синдрома НИЦ ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, г. Москва, 2013.
31. Harikkhan R. Identification and measurement of beta-lactams antibiotic residues in milk. Integration of screening kits liquidchromatography. / R. Harikkhan, W. Moats // J. AOAC Int. [J. Assoc. Offic. Anal. Chem.]. 1995, 78(4), 978–986.
32. Kawata S. Liquid-chromatographic determination of oxytetracycline in swine tissues. / K. Sato, Y. Nishikawa, K. Iwama / J. AOAC Int. [J. Assoc. Offic. Anal. Chem.]. 1996, 79(6), 1463–1465.
33. Wrightson W. R.. Analysis of minocycline by high-performance liquid chromatography in tissue and serum. / S. R. Myers, S. Galandiuk // J. Chromatogr. B. 1998, 706(2), 358–361.
34. Moats W. A. Rapid HPLC determination of tetracycline antibiotics in milk. / R. Haric-Khan // J. Agric. Food. Chem. 1995, 43, 931–934.
35. Rogstad A. Optimization of solid phase extraction of oxytetracycline from fish tissue and its determination by HPLC. / V. Hormazadal, M. Yndestad / J. Liquid Chromatogr. 1988, 11(3), 2337– 2347.

36. Koesukwiwat U. Solid-phase extraction for multiresidue determination of sulfonamides, tetracyclines, and pyrimethamine in Bovine's milk. / S. Jayanta, N. Leepipatpiboon // *J Chromatgr A* 2006; 1149: 1: 102—111.
37. Wrightson W. Analysis of monoclycline by highperformance liquid chromatography in tissue and serum. / S. Myers, S. Galandiuk // *J Chromatgr B* 1998; 706: 2: 358—361
38. Schilling J. B. Liquidchromatographthy combined with tandem mass spectrometry for the confirmation of carafloxacin in catfish tissue. / S. P. Ceba, S. D. Menacherry, L. T. Bavda // *Anal. Chem.* 1996, 68(11), 1905– 1909.
39. Horie M. Silmultaneous determination of nalidixic acid, oxolinic acid and piromidic with fluiorescence and UV detection. / K. Saito, Y. Hoshino, N. Nose, E. Mochizuki // *J. Chromatogr.* 1987, 402, 301–308.
40. Boubakar B. Fully automated high-performance liquid chromatography of ciprofloxacin with direct injection of plasma and Mueller-Hinton broth for pharmacokinetic / pharmacodynamic studies. / D. Dominique, F. Mathieu, S. Marie-Claude // *J. of Chromatogr. B.* 1998, 714, 317–324.
41. Enq G. Y. Determination of flumequine and oxolinic acid in fortified chicken tissue using liquid chromatography with fluorescent. / R. Maxwell, E. Cohen, E. Piotrowsri, W. Fiddler // *J. Chromatogr. A.* 1998, 799(1–2), 349– 354.
42. Pfenning A. Determination and confirmation of identities of flumequine and nalidixic, oxolinic and piromidic acids in salmon and shrimp./ R. Munns, S. Turnipseed, J. Roybal, D. Holland, A. Long, S. Plakas // *J. AOAC Int. [J. Assoc. Offic. Anal. Chem.]* 1996, 79(5), 1227–1235.
43. Samanidou V. Multi–residue determination of seven quinolones antibiotics in gilthead seadream using liquid chromatography– tandem mass spectrometry. / E. Evaggelopoulou, M. Troztmuller, X. Guo, E. Lankmayr // *J. of Chromatogr. A.*, 2008, 1203(2), 115–123.

44. Lagana A. A simple and rapid assay based on hot water extraction and liquid chromatography-tandem mass spectrometry for monitoring quinolone residues in bovine milk. / S. Nicolardi // *Food Chem.* 2008, 108(1), 354–360.
45. McComish M. Validation of a method to determine flumequine, nalidixic, oxolinic and piromidic acid residues in catfish, salmon and shrimp by HPLC-Fluorescence/ UV detection. / I. Marenchic, D. Ehntholt // *Pittsburgh Conf. Anal. Chem. And Appl. Spectrosc.*, New Orleans, La, March 1-5, 1998, Book Abstr., 1998. P. 727.
46. Соколова Л. И. Определение бензилпенициллина, левомецитина и тетрациклина в пищевых продуктах методом ВЭЖХ. / А. П. Черняев // *Журнал аналитической химии* 2001; 11: 1177—1180.
47. Samanidou V. Direct determination of five fluoroquinolones in chicken whole blood and in veterinary drugs by HPLC/ E. Christodoulou, I. Papadoyannis // *J. Sep. Sci.* — 2005. — Vol. 28. — P. 325–331.
48. Srinivas N. Development and validation of a HPLC method for simultaneous quantitation of gatifloxacin, sparfloxacin and moxifloxacin using levofloxacin as internal standard in human plasma: application to a clinical pharmacokinetic study / N. Srinivas, L. Narasu, B. P. Shankar, R. Mullangi // *Biomed. Chromatogr.* — 2008. — Vol. 22.— P. 1288–1295.
49. Espinosa-Mansilla A. HPLC determination of enoxacin, ciprofloxacin, norfloxacin and ofloxacin with photoinduced fluorimetric (PIF) detection and multiemission scanning. Application to urine and serum / A. Espinosa-Mansilla, A.M. de la Pena, D. Gonzalez Gomez, F. Salinas // *J. Chromatogr. B.* — 2005.— Vol. 822. — P. 185–193.
50. Determination of four fluoroquinolones, enoxacin, norfloxacin, ofloxacin, and ciprofloxacin, in pharmaceuticals and blood serum by HPLC // *Anal. Bioanal. Chem.* — 2003. — Vol. 375. — P. 623–629.

51. Sowinski K. Determination of ciprofloxacin concentrations in human serum and urine by HPLC with ultraviolet and fluorescence detection / M. Kays // *J. Clin. Pharm. Ther.* — 2004. — Vol. 29. — P. 381–387.
52. Solid-phase extraction and HPLC determination of fluoroquinolones in surface waters / M. Sturini, A. Speltini, L. Pretali // *J. Sep. Sci.* — 2009. — Vol. 32. — P. 3020–3028.
53. Solid-phase microextraction with micellar desorption and HPLC-fluorescence detection for the analysis of fluoroquinolones residues in water samples / S. M. Esponda, M. E. T. Padron, Z. S. Ferrera, J. J. S. Rodriguez // *Anal. Bioanal. Chem.* — 2009. — Vol. 394. — P. 927–935.
54. Turiel E. Determination of quinolones and fluoroquinolones in hospital sewage water by off-line and on-line solid-phase extraction procedures coupled to HPLC-UV / G. Bordin, A. Rodriguez // *J. Sep. Sci.* — 2005. — Vol. 28. — P. 257–267.
55. Delepin B. Multiresidue method for confirmation of macrolide antibiotics in bovine muscle by liquid chromatography mass-spectrometry. / D. Hurtaudpessel, R. Sanders // *J. AOAC Int. [J. Assoc. Offic. Anal. Chem.]* 1996, 79(2), 397–404.
56. Hernandez-Arteseros J. Application principal component regression to of luminescence data for the screening of ciprofloxacin and enrofloxacin in animal tissues. / R. Compano, P. Ferrer, M. Prat // *Analyst.* 2000, 125, 1155–1158.
57. Di C. Liquid chromatographic – mass spectrometric methods for analyzing antibiotic and antibacterial agents food products. / M. Nazzari // *J. Chromatogr. A.* 2002, 974(1–2), 53–89.
58. Hornish R. Identification and determination of pirilimycin residue in bovine milk and liver by high-performance liquid chromatographythermospray mass

- spectrometry. / A. Cazers, S. Chester, Roof Jr. D., R. D. Roof // *J. Chromatogr. B.* 1995, 674(2), 219–235.
59. Niessen W. M. A. Analysis of antibiotics by liquid chromatography–mass spectrometry. *J. Chromatogr. A.* 1998, 812(1–2), 53–75.
60. Соколова Л. И. Определение антибиотиков цефалоспоринового ряда в биологических объектах методом обращенно-фазовой ВЭЖХ. / А. П. Черняев // *Хим-фарм журнал* 2002; 36: 5: 39—45.
61. Toussaint B. Validation of a liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the simultaneous quantification of 11 (fluoro)quinolone antibiotics in swine kidney. / G. Bordin, A. Janosi // *J Chromatogr.* 2002; 976: 1—2: 195—206.
62. Хасанов В. В. Определение цефтриаксона в крови и тканях методом ионообменной хроматографии. / Е. Г. Соколович, К. А. Дычко // *Хим-фарм журнал* 2006; 40: 2: 47-49.
63. Выдрин А. В. Изучение компонентного состава препаратов гентамицина сульфата. / И. В. Шихалеев, В. Л. Махортов // *Хим-фарм журнал* 2003; 37: 8: 52-54.
64. Hanko V. Determination of tobramycin and impurities using high-performance anion exchange chromatography with integrated pulsed amperometric detection. / J. Rohrer // *J PharmBiomedAnal* 2006; 40: 4: 1006—1012.
65. Hanko V. Determination of neomycin sulfate and impurities using high-performance anion-exchange chromatography with integrated pulsed amperometric detection. / J. Rohrer // *Ibid* 2007; 43: 1: 131—141.
66. Musenga A. Capillary electrophoretic analysis of the antibiotic vancomycin in innovative microparticles and in commercial formulations. / R. Mandrioli, V. Zecchi // *J PharmBiomedAnal* 2006; 42: 1: 32—38.

67. Костарной А. В. Использование ВЭЖХ для анализа многокомпонентных лекартсвенных препаратов. / Г. Б. Голубицкий, Е. М. Басова // Журнал аналитической химии 2008; 63: 6: 566-580.
68. Bompadre S. Determination of cefazolin in human serum by high performance liquid chromatography with on-line solid phase extraction. / L. Leone, L. Ferrante // J LiqChromatogr and RelatTechnol 1998; 21: 3: 417—426.
69. Jeanbaptiste B. Assay of amoxycillin in plasma using LC-MS-MS. / C. Kestelijn, S. Van den Dunghen // J Pharm Belg 1998; 53: 3: 197.
70. Feng C. Trace analysis of amikacin in commercial preparation by derivatization and HPLC. / S. Lin, H. Wu, S. Chen // J LiqChromatogr and RelatTechnol 2001; 24: 3: 381—392.
71. Tawa R. High-performance liquid chromatographic analysis of aminoglycoside antibiotic. / H. Matsunaga, T. Fujimoto // J ChromatogrA 1998; 812: 1—2: 141—150.
72. Wrightson W. Analysis of monocycline by highperformance liquid chromatography in tissue and serum. / S. Myers, S. Galandiuk // J Chromatgr B 1998; 706: 2: 358—361.
73. Mundkowski R. A new simple HPLC assay for the quantification of ertapenem in human plasma, lung tissue, and broncho-alveolar lavage fluid. / J. Majcher-Peszynska, O. Burkhardt // Ibid 2006; 832: 2: 231—235.
74. Koesukwiwat U. Solid-phase extraction for multiresidue determination of sulfonamides, tetracyclines, and pyrimethamine in Bovine's milk. / S. Jayanta, N. Leepipatpiboon // J Chromatgr A 2006; 1149: 1: 102—111.
75. Nicolich R. Food safety evaluation: detection and confirmation of chloramphenicol in milk by high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. / E. Werneck-Barroso, A. Marlice // Ibid 2006; 565: 1: 97—102.

76. Koal T. Quantification of the carbapenem antibiotic ertapenem in human plasma by a validated liquid chromatography-mass spectrometry method. / M. Deters, K. Resch // *ClinChimActa* 2006; 364: 1—2: 239—245.
77. Yang S. Simultaneous extraction and analysis of 11 tetracycline and sulfonamide antibiotics in influent and effluent domestic waste water by solid-phase extraction and liquid chromatography-electrospray ionization tandem mass spectrometry. / J. Cha, K. Carlson // *J Chromatogr A* 2005; 1097: 1—2: 40—53.
78. Katami G. HPLC determination of cefazolin in plasma, urine and dialysis fluid. / C. Low, T. Valerie // *J PharmandPharmakol* 1998; 50: 118.
79. Евгенъев М. И. Проточно-инжекционное определение новокаиновой соли бензилпенициллина в препаратах пенициллина со спектрофотометрическим детектированием. / С. Ю. Гармонов, Л. Ш. Шакирова // *Журнал аналитической химии* 2001; 6: 641-646.
80. Aly A. Chemiluminescence determination of some fluoroquinolone derivatives in pharmaceutical formulations and biological fluids using [Ru(bipy)<sub>2</sub>]<sup>2+</sup>[3]-Ce(IV) system. / S. Al-Tamimi, A. Alwarthan // *Talanta* 2000; 53: 4: 885—893.
81. Толстенко Ю. В. Пряме потенціометричне визначення окситетрацикліну гідрохлориду в молочних продуктах. / Т. М. Деркач // *Вісник Чернівецького нац. у-ту. Хімія*. 2008, 401, 167-169.
82. Толстенко Ю. В. Аналітичний моніторинг вмісту окситетрацикліну гідрохлориду в продуктах електрохімічними методами. Методи та об'єкти хімічного аналізу. / Т. М. Деркач, В. І. Ткач // м. Київ. КНУ, 2008, 3(2), 192–201.
83. Толстенко Ю. В. Визначення вмісту окситетрацикліну гідрохлориду в молочних продуктах електрохімічними методами. / В. І. Ткач, Т. Д. Смирнова // *Вопросы химии и хим. технологии*. 2010, 5, 84–87.

84. Belal F. Voltammetric determination of josamycin (a macrolide antibiotic) in dosage forms and spiked human urine. / A. Al-Majed, K. Ibrahim // *J PharmBiomedAnal* 2002; 30: 3: 705—713.
85. Beltagi A. Determination of the antibiotic drug pefloxacin in bulk form, tablets and human serum using square wave cathodic adsorptive stripping voltammetry. *Ibid* 2003; 31: 6: 1079—1088.
86. Федорчук В. А. Применение вольтамперометрии для определения антибиотиков стрептомицина и изитромицина. / Е. С. Пучковская, Л. С. Анисимова // *Журнал аналитической химии* 2005; 60: 6: 586-591.
87. Анисимова Л. С. Вольтамперометрическое определение антибиотиков в продуктах питания, биологических объектах и лекарственных формах. / В. Ф. Слипченко, Ю. А. Акенеев // Тезисы: V Всероссийская конференция по электрическим методам анализа, 1999.
88. Ni Y. Simultaneous voltammetric analysis of tetracycline antibiotics in foods. / S. Li, S. Kokot // *FoodChemistry*. 2011, 124(3), 1157–1163.
89. Федорчук, В. А. Применение вольтамперометрии для определения антибиотиков стрептомицина и азитромицина. / Е. С. Пучковская, Л. С. Анисимова, Г. Б. Слипченко // *Журн. аналит. хим.* 2005, 60(6), 586– 591.
90. Hanwen Sun. Effective separation and simultaneous determination of four fluoroquinolones in milk by CE with SPE. / Wei Zhao, Pan He // *J. of Chromatogr.* 2008, 68, 425–429.
91. Fierens, S. The qualitative and quantitative determination of quinolones of first and second generation by capillary electrophoresis / W. Hillaert, Van den Bossche // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* .- 2000.
92. Development and application of a capillary electrophoresis–electrochemiluminescent method for the analysis of enrofloxacin and its



- metabolite ciprofloxacin in milk / X. Zhou, D. Xing, D. Zhu [et al.] // *Talanta*. — 2008. — Vol. 75. — P. 1300–1306.
93. Determination of difloxacin and sarafloxacin in chicken muscle q using solid-phase extraction and capillary electrophoresis / D. Barron, E. Jimenez-Lozano, S. Bailac, J. Barbosa // *J. Chromatogr. B*. — 2002. — Vol. 767. — P. 313–319.
94. Dispersive liquid-liquid microextraction combined with nonaqueous capillary electrophoresis for the determination of fluoroquinolone antibiotics in waters / A. V. Herrera-Herrera, J. Hernandez-Borges, T. M. BorgesMiquel, M. A. Rodriguez-Delgado // *Electrophoresis*. — 2010. — Vol. 31. — P. 3457–3465.
95. Hernandez M. Determination of quinolones in plasma samples by capillary electrophoresis using solid-phase extraction / F. Borrull, M. Calull // *J. Chromatogr. B*. — 2000.— Vol. 742. — P. 255–265.
96. Трескач В. И. Общая характеристика производных фторхинолонов / В. И. Трескач, И. Н. Кучеренко // *Український медичний альманах*. — 2004. — т. 7, №5. — С.157-162.
97. Навашин С. М. Справочник по антибиотикам / С. М. Навашин, И. П. Фомина // — Л.: Медицина, 1980. — 416 с.
98. Ball P. Quinolone generations: natural history or natural selection? // *J. Antimicrob. Chemother.* 2000; 46 (Suppl. Topic T1): 17–24.
99. Scholar E. The antimicrobial drugs. — 2nd ed. / W. Pratt, // — Oxford, New York: Oxford University Press; 2000.
100. Greenwood D., editor. Antimicrobial chemotherapy. — 4th ed. — Oxford, New York: Oxford University Press; 2001.
101. Лурье А. А. Сорбенты и хроматографические носители. — М.: Химия, 1972. — 192 с.

102. Лурье А. А. Хроматографические материалы. Справочник. – М.: Химия, 1978. – 440с.
103. Ермоленко Н. Ф., Єфрос М.Д. Регулирование пористой структуры окисных сорбентов и катализаторов. – Минск: Наука и техника, 1971. – С. 123- 155.
104. Липпенс Б. К. Активная окись алюминия. / Й. Й. Стеггерда // – М.: Мир, 1973. – С.191 – 229.
105. Кисилев А. В. Молекулярные взаимодействия в адсорбции и хроматографии. – М., 1986. – 359с.
106. Кокотов Ю. А. Иониты и ионный обмен. – Л.: Химия, 1980. – 152 с.
107. Неймарк И. Е. Синтетические минеральные абсорбенты и носители катализаторов. – К.: Наукова думка, 1982. – 214 с.
108. Даванков В. Л. Химия подгруппы силиция / В. Л. Даванков // Журнал ВХО ім. Менделєєва. – 1983. т. XXVIII, № 1, С.25-29.
109. Баранова К. П. Изучение сорбции и десорбции низина на различных кремнеземных адсорбентах / К. П. Баранова, Н. С. Егоров, В. А. Грушина // Антибиотики. – 1985. – Т.20, №6. – С. 437 – 441.
110. Denkert M. ea / J. Cromatogr, 1981, v. 218, P. 31-43.
111. Баранова И. П. Адсорбция низина на кремнеземных адсорбентах / И. П. Баранова, В. А. Грушина, Ю. С. Никитин // Антибиотики. – 1983. – Т.18, №4. – С.258 – 263.
112. Wehli A. ea // J. Cromatogr, 1979, v. 149, P. 199-210.
113. Dunlap K. L., Sandridge R. L., Keller // Anal. chem, 1976, v. 48, P. 297.
114. Беленова С. В., Шель Н. В. // Журнал Вестник, 2015, т. 20, №2, С. 56-68.

115. Davankov V. *Advances in Chromatography* / A. Kurganov, A. Bochkov // ed J. C. Giddings ea N. Y, M. Dekker, 1983, v. 22, p. 139 – 185.
116. Чеботарьов О. М. Сорбційне вилучення офлоксацину гідратованими оксидами алюмінію і силіцію / Т. М. Щербакова, В. А. Мамій, Л. В. Петренко // *Вісник ОНУ. Хімія.* – 2016. – Т. 21, № 3. –С. 39 -47.