



Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Химия. Биология. Экология. 2021. Т. 21, вып. 3. С. 260–266

Izvestiya of Saratov University. Chemistry. Biology. Ecology, 2021, vol. 21, iss. 3, pp. 260–266

<https://ichbe.sgu.ru>

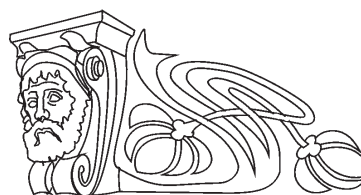
<https://doi.org/10.18500/1816-9775-2021-21-3-260-266>

Научная статья

УДК 543.068.8

Экспресс-определение цефалексина

А. В. Тумская , И. В. Косырева



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

Тумская Анастасия Вячеславовна, аспирант кафедры аналитической химии и химической экологии Института химии, marakaeva_anastasiya@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1378-6861>

Косырева Ирина Владимировна, кандидат химических наук, доцент кафедры аналитической химии и химической экологии Института химии, i_kosyreva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7607-2292>

Аннотация. Получены тест-средства на основе иммобилизованного реактива Фелинга для определения цефалексина. Разработаны методики визуальной, а также цветометрической оценки концентрации антибиотика с применением камеры смартфона. Подобраны оптимальные условия проведения индикаторной реакции при варьировании времени и температуры нагревания. Для визуальной полуколичественной оценки содержания цефалексина получена цветовая шкала. Определены метрологические характеристики тест-методики: диапазон определяемых содержаний – 0.5–16 мг/мл, интервал ненадежности – 0.1–0.4 мг/мл, предел обнаружения – 0.4 мг/мл. Для цветометрической оценки концентрации цефалексина построена линейная зависимость интенсивности канала Blue от логарифма концентрации цефалексина ($y = -96x + 144$, $r^2 = 0.99$), а также получены линейные зависимости площади ($y = -36986x + 62458$, $r^2 = 0.96$) и периметра ($y = -270x + 786$, $r^2 = 0.93$) от логарифма концентрации цефалексина. Диапазон определяемых содержаний составил 0.1–16 мг/мл, нижняя граница – 0.1 мг/мл. Проверку правильности разработанных тест-методик осуществляли способом «введено-найдено» ($Sr \leq 0.13$).

Ключевые слова: экспресс-определение, тест-средства, индикаторные бумаги, цефалексин, цветометрия

Благодарности: Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-33-90020.

Для цитирования: Тумская А. В., Косырева И. В. Экспресс-определение цефалексина // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Химия. Биология. Экология. 2021. Т. 21, вып. 3. С. 260–266. <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2021-21-3-260-266>

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

Article

Express determination of cephalexin

A. V. Tumskaiа , I. V. Kosyreva

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

Anastasiya V. Tumskaiа, marakaeva_anastasiya@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1378-6861>

Irina V. Kosyreva, i_kosyreva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7607-2292>

Abstract. Test means based on immobilized Fehling's reagent for the determination of cephalexin have been obtained. Methods for visual and colorimetric assessment of antibiotic concentration using a smartphone camera have been developed. The optimal conditions for the indicator reaction have been selected with varying heating time and temperature. For a visual semi-quantitative assessment of the content of cephalexin, a color scale has been obtained. The metrological characteristics of the test method have been determined: the range of the determined contents is 0.5–16 mg/ml, the unreliability interval is 0.1–0.4 mg/ml, and the detection limit is 0.4 mg / ml. For the colorimetric assessment of the concentration of cephalexin, a linear dependence of the intensity of the Blue channel on the logarithm of the concentration of cephalexin ($y = -96x + 144$, $r^2 = 0.99$) has been constructed, and linear dependences of the area ($y = -36986x + 62458$, $r^2 = 0.96$) and perimeter ($y = -270x + 786$, $r^2 = 0.93$) from the logarithm of the concentration of cephalexin have been obtained. The range of the determined contents was 0.1–16 mg/ml, the lower limit was 0.1 mg / ml. The verification of the correctness of the developed test methods was carried out by the «introduced-found» method ($Sr \leq 0.13$).

Keywords: express determination, test tools, indicator papers, cephalexin, colorimetry

Acknowledgements: The reported study was funded by RFBR, project number 20-33-90020.

For citation: Tumskaiа A. V., Kosyreva I. V. Express determination of cephalexin. *Izvestiya of Saratov University. Chemistry. Biology. Ecology*, 2021, vol. 21, iss. 3, pp. 260–266. <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2021-21-3-260-266>

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



Введение

Цефалексин – полусинтетический антибиотик из группы цефалоспоринов, который активен в отношении грамположительных и некоторых грамотрицательных бактерий [1], входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов медицинского назначения [2]. Цефалоспорины, подобно пенициллинам, ингибируют транспептидазу, участвующую в формировании структуры клеточной мембраны патогенных бактерий. В молекуле цефалоспоринов β -лактамное кольцо конденсировано с шестичленным тиазиновым циклом. Цефалексин применяют для лечения инфекций мочеполовой системы (пиелонефрит, цистит, уретрит, простатит и др.), инфекций верхних и нижних дыхательных путей (бронхит, острая пневмония и др.), инфекций кожи и мягких тканей (фурункулез, абсцесс, флегмона и др.) [3, 4].

При определении цефалексина применяют метод высокоэффективной жидкостой хроматографии [5–7], люминесцентный метод [8], иммуноанализ [9]. В качестве реагентов при

спектрофотометрическом определении цефалексина в лекарственных препаратах предложен реактив Фолина–Чокальтеу (ДОС 10–160 мкг/мл) [10], тринатриевая соль 1-гидрокси-3,6,8-пиренетрисульфоновой кислоты (ДОС 0.3–1.8 мкг/мл) [11]. Amin и Shama предложен метод определения цефалексина, основанный на кислотном гидролизе антибиотика и последующем окислении ванадофосфорной кислотой (ДОС 0.4–45 мкг/л) [12]. Качественными для β -лактамов являются реакции с нингидрином, реактивами Марки и Фелинга [13].

Цефалексин является тридентатным лигандом и может связываться с ионом меди (II) через карбонильные группы и NH_2 -группы боковой цепи [14, 15]. Предполагаемая схема комплексообразования цефалексина с медью (II) представлена на рис. 1. Исследована реакция комплексообразования между различными цефалоспориновыми антибиотиками и ионами Cu (II), Cd (II), Zn (II) с применением циклической вольтамперометрии, определен состав комплекса Cu (II) : цефалексин – 1 : 1 [16].

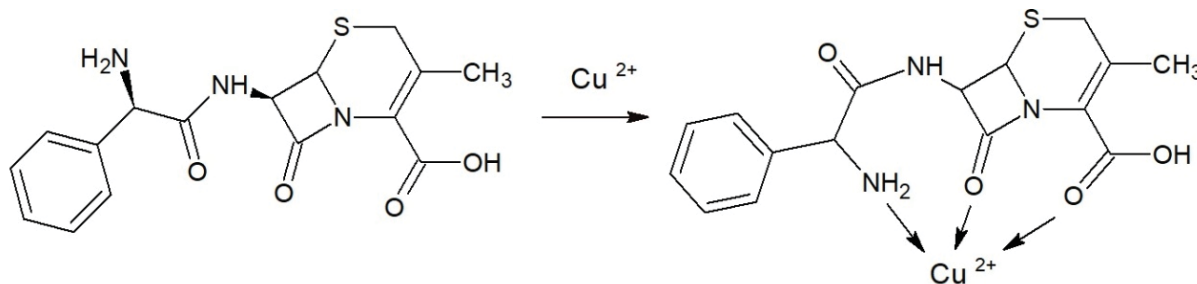


Рис. 1. Предполагаемая схема реакции комплексообразования цефалексина с Cu (II)
Fig. 1. Supposed scheme of the reaction of complexation of cephalexin with Cu (II)

Для испытания на подлинность цефалексина фармакопеи России, Республики Беларусь, Европейская и Британская рекомендуют методы ВЭЖХ и ИК-спектроскопии. Однако такие методы требуют использования дорогостоящего специализированного оборудования, токсичных растворителей. Следовательно, разработка простых, экспрессных и недорогих методов определения цефалексина в различных объектах является актуальной задачей современной аналитической химии. Для этих целей положительно себя зарекомендовали тест-методы анализа, позволяющие осуществлять экспресс-контроль на месте.

Целью настоящей работы является разработка экспресс-методик визуального и цветометрического определения цефалексина.

Материалы и методы

Цефалексин («Sigma Aldrich»); гидроксид натрия, сульфат меди (II), тартрат натрия-калия («Реахим»). Исходный раствор цефалексина с концентрацией 16 мг/мл готовили растворением навески антибиотика в 0.05 М NaOH. Рабочие растворы готовили в день проведения эксперимента путем разбавления исходного. Реактив Фелинга готовили по методике [17].

Фильтры обеззоленные «Синяя лента», ТУ 2642-001-13927158-2003, масса золы 1 фильтра 0,00104 г.

13-Мегапиксельная камера смартфона Redmi 6A. Бокс для фотографирования размером 22 × 23 × 24 см с двумя полосками светодиодного освещения (5V, 1A).

Шкаф сушильный SNOL 58/350 (Литва).



Получение индикаторных бумаг: для получения индикаторных бумаг фильтр размером 5×5 см погружали на 5 мин в свежеприготовленный раствор реактива Фелинга, высушивали при 25°C. Бумага равномерно окрашивалась в голубой цвет.

Цветометрическая обработка: аналитический сигнал регистрировали камерой смартфона Redmi 6A, для этого тест-средство помещали в бокс и фотографировали. Полученные изображения обрабатывали с помощью программы Adobe Photoshop®. Для этого часть изображения усредняли с помощью фильтра «Average» и определяли интенсивность цветовых параметров моделей RGB. Строили зависимости интенсивностей цветовых каналов от концентрации цефалексина.

Результаты и их обсуждение

Визуально-колориметрическое определение цефалексина

Для визуальной полуколичественной оценки применяли цветовую шкалу, для получения которой на индикаторную бумагу наносили анализируемый раствор антибиотика в диапазоне концентраций от 0.5 до 16 мг/мл.

Определяли основные метрологические характеристики тест-методики – интервал нена-

дежности, диапазон определяемых содержаний, предел визуального обнаружения. Рассчитывали интервал ненадежности тест-реакции, т.е. диапазон концентраций цефалексина, в котором имелись положительные и отрицательные результаты наблюдений изменения окраски индикаторной бумаги по сравнению с контрольным образцом (0 мг/мл). Для этого готовили 3 тест-шкалы с концентрациями цефалексина от 0.1 до 0.5 мг/мл с шагом ΔC = 0.05 мг/мл. Визуальную оценку давали 15 наблюдателей (n = 45). Определяли вероятность обнаружения цефалексина по формуле [18]:

$$P(c_i) = \frac{n_i}{N_i},$$

где P(c_i) – вероятность обнаружения цефалексина, n_i – число положительных ответов наблюдателей, N_i – общее число ответов.

Для проверки гипотезы о законе распределения результатов исследования строили графики зависимостей функций нормального, логнормального, экспоненциального распределений и распределения экстремального значения первого рода (Вейбулла) от концентрации (логарифма концентрации) и определяли коэффициенты корреляции полученных уравнений прямых (табл. 1).

Таблица 1 / Table 1

Функции распределения, испытанные при аппроксимации зависимости P(c) от C
Distribution functions tested when approximating the dependence of P(c) on C

| Функция распределения / Distribution function | Уравнение / The equation | Коэффициент корреляции / Correlation coefficient |
|---|--------------------------|--|
| Нормальное / Normal | y = 4.3x – 0.73 | 0.95 |
| Логнормальное / Lognormal | y = 1.1x + 1.88 | 0.88 |
| Экспоненциальное / Exponential | y = 1.4x – 0.05 | 0.99 |
| Экстремального значения первого рода (Вейбулла) / Extreme value of the first kind (Weibull) | y = 5.4x + 0.99 | 0.99 |

На рис. 2 представлена зависимость частоты обнаружения цефалексина от его концентрации в интервале ненадежности. Значения концентраций при P(c) = 5% (0.1 мг/мл) и 99% (0.4 мг/мл) определены как нижняя и верхняя границы интервала ненадежности. Предел обнаружения определяли как правую границу интервала ненадежности при P(c) = 0.99, которая составила 0.4 мг/мл.

Эмпирические распределения частот обнаружения цефалексина с использованием индикаторных бумаг наиболее близки к функции экспоненциального распределения (r² = 0.99) и функции распределения Вейбулла (r² = 0.99), что подтверждает правильность выбранного

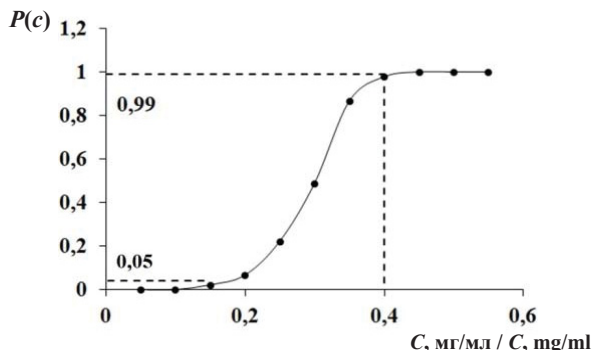


Рис. 2. Зависимость вероятности обнаружения цефалексина (P(c)) от его концентрации (мг/мл) в интервале ненадежности

Fig. 2. Dependence of the probability of detecting cephalosporin (P(c)) on its concentration (mg/ml) in the unreliability interval



интервала ненадежности при определении метрологических характеристик разработанной тест-методики.

Диапазон определяемых содержаний (ДОС) при визуально-колориметрическом определении цефалексина составил 0.5–16 мг/мл, интервал ненадежности – 0.1–0.4 мг/мл, а предел обнаружения – 0.4 мг/мл.

Цветометрическое определение

Цветометрически проводили оценку влияния температуры нагревания и времени реакции на окраску тест-средств цефалексином (4 мг/мл) по сравнению с контрольным образцом (0 мг/мл). Для этого тест-средства при ~25°C либо при нагревании в сушильном шкафу (80±2°C) фотографировали через 1, 5, 10 и 15 мин. Полученные изображения тест-средств обрабатывали в программе Adobe Photoshop CS5®, определяя интенсивность цветового канала Blue. На рис. 3 представлен график зависимости изменения интенсивности канала Blue (ΔB) от температуры и времени нагревания тест-средств. Максимальная разница интенсивности канала Blue (~90) наблюдается через ~1 мин нагревания при 80±2°C и далее не изменяется. При 25°C ΔB возрастает с ~55 (1 мин) до ~90 (10 мин). Поэтому дальнейшие исследования проводили либо через 1 мин нагревания тест-средств (80±2°C), либо через 10 мин при 25°C.

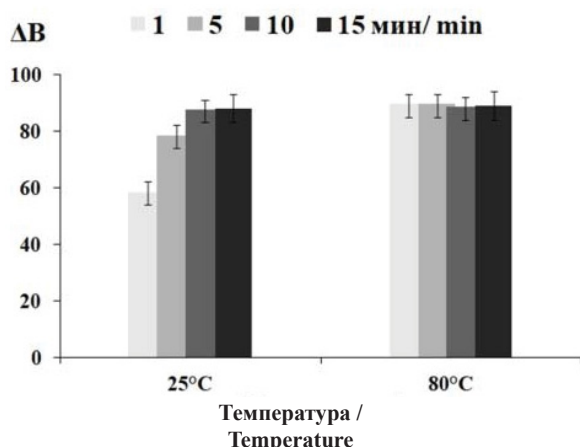


Рис. 3. Изменение интенсивности канала Blue (ΔB) индикаторных бумаг при определении цефалексина (4 мг/мл) при 25 и 80 °C от времени реакции, мин
Fig. 3. Change in the intensity of the Blue channel (ΔB) of indicator papers with cephalixin (4 mg/ml) at 25 and 80 °C from reaction time, min

Изображения тест-средств обрабатывали с применением программы Adobe Photoshop CS5®. Определяли интенсивность цветовых каналов R, G, B и строили зависимости интенсивностей (I)

цветовых каналов от концентрации (рис. 4, а) и логарифма концентрации цефалексина (рис. 4, б). Линейный характер наблюдается в случае зависимостей интенсивностей цветовых каналов Green и Blue от логарифма концентрации антибиотика. Наилучшая по чувствительности (tgα) и коэффициенту регрессии получена зависимость для канала Blue ($y = -96x + 144, r^2 = 0.99$).

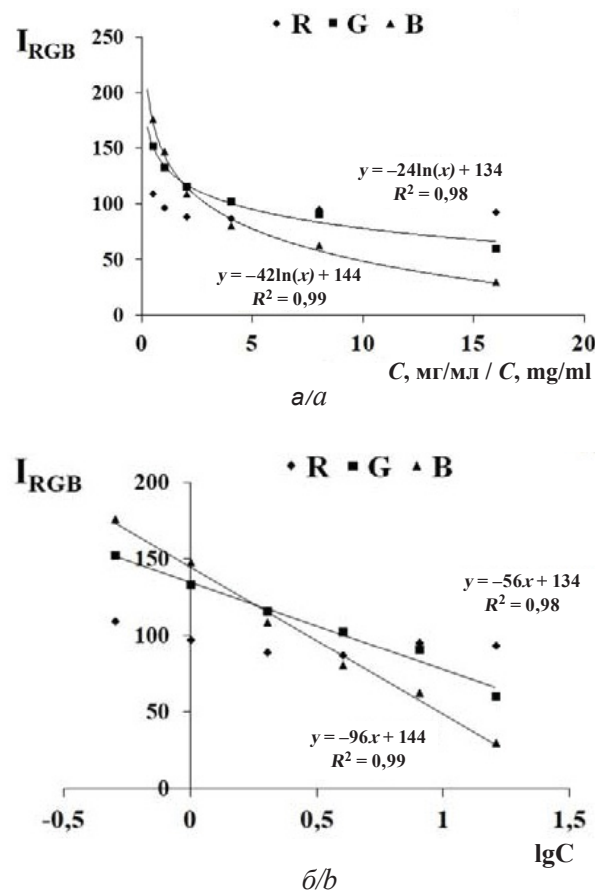


Рис. 4. Зависимости интенсивностей цветовых каналов Red, Green, Blue (I_{RGB}) от концентрации (а), логарифма концентрации (б) цефалексина
Fig. 4. Dependences of the intensities of the color channels Red, Green, Blue (I_{RGB}) on the concentration (а), the logarithm of the concentration (b) of cephalixin

По полученным цветовым шкалам построены профили лепестковых диаграмм в координатах цветовых параметров моделей RGB (Red, Green, Blue), HSV (Hue, Saturation, Value) и CMYK (Сюан, Magenta, Yellow, Key) (рис. 5, а). Рассчитывали площадь (S) и периметр (P) полученных профилей лепестковых диаграмм в MS Excel по 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 .

Далее строили соответствующие зависимости S или P от логарифма концентрации цефалексина (рис. 5, б, в).

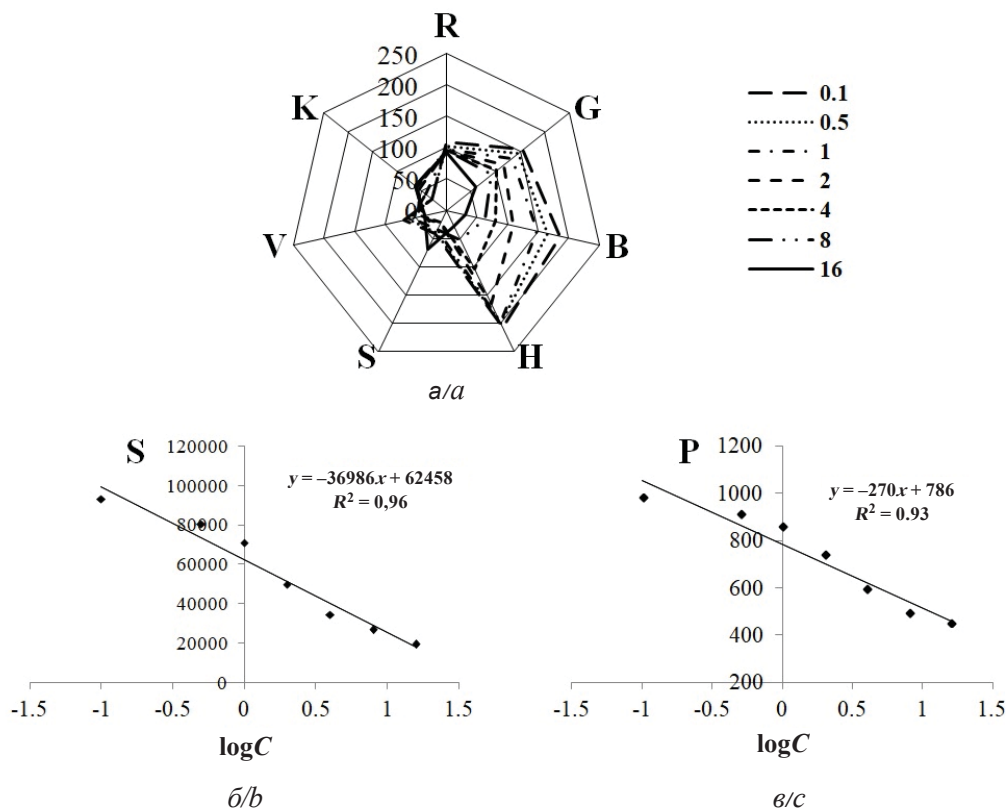


Рис. 5. Профили лепестковых диаграмм в координатах цветовых каналов R, G, B, H, S, V, K для концентраций цефалексина от 0.1 до 16 мг/мл (а), зависимости площади (б) и периметра (в) от $\log C$
 Fig. 5. Radar profiles in coordinates of color channels R, G, B, H, S, V, K for cephalixin concentrations from 0.1 to 16 mg / ml (a), dependence of area (b) and perimeter (c) on $\log C$

Получены линейные зависимости площади ($y = -36986x + 62458, r^2 = 0.96$) и периметра ($y = -270x + 786, r^2 = 0.93$) от логарифма концентрации цефалексина. Данные зависимости можно применять для оценки содержания цефалексина. ДОО разработанной цветометрической методики составил 0.1–16 мг/мл, НГОС – 0.1 мг/мл.

Проверку правильности разработанных тест-методик осуществляли способом «введено–най-

дено» (табл. 2). Как видно из табл. 2, значения относительного стандартного отклонения (RSD) для разработанных тест-методик находятся в диапазоне от 9 до 13%.

Таким образом, разработанные тест-методики могут быть применены для визуального (ДОО – 0.5–16 мг/мл, НГОС – 0.5 мг/мл, интервал ненадежности – 0.1–0.4 мг/мл, предел обнаружения – 0.4 мг/мл) и цветометрического

Таблица 2 / Table 2

Результаты проверки правильности способом «введено–найдено» ($n = 3, P = 0.95$)
 Validation results by the input–found method ($n = 3, P = 0.95$)

| Введено, мг/мл / Added, mg/ml | Found, mg/ml | | | | | |
|----------------------------------|------------------------------|--------|---|--------|---|--------|
| | Канал Blue / Blue channel | RSD, % | Площадь лепестковых диаграмм / Area of radar charts | RSD, % | Периметр лепестковых диаграмм / Perimeter of radar charts | RSD, % |
| 12 | 12±1 | 9 | 13±2 | 13 | 11±1 | 11 |
| 6 | 7±1 | 9 | 8±2 | 10 | 8±2 | 12 |



(по зависимости интенсивности канала Blue ($y = -96x + 144$, $r^2 = 0.99$), площади ($y = -36986x + 62458$, $r^2 = 0.96$) и периметра ($y = -270x + 786$, $r^2 = 0.93$), ДОС – 0.1–16 мг/мл, НГОС – 0.1 мг/мл) определения цефалексина.

Список литературы

1. Sahn D. F., Thornsberry C., Jones R. N. β -Lactam antibiotics: The first- and second-generation cephalosporins // *Antimicrob. Newsl.* 1985. Vol. 2, № 4. P. 25–28.
2. Распоряжение Правительства РФ от 23 октября 2017 г. № 2323-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2018 г.». URL: government.ru/docs/29758
3. Wick W. E. Cephalixin, a new orally absorbed cephalosporin antibiotic // *Applied Microbiology.* 1967. Vol. 15, № 4. P. 765–769.
4. Solberg C. O., Schreiner A., Digranes A. Cephalixin therapy of lower respiratory tract, soft tissue and bone infections // *Scand. J. Infect. Dis.* 1972. Vol. 4, № 3. P. 241–243.
5. Oliveira R. V., De Pietro A. C., Cass Q. B. Quantification of cephalixin as residue levels in bovine milk by high-performance liquid chromatography with on-line sample cleanup // *Talanta.* 2007. Vol. 71, № 3. P. 1233–1238.
6. Coran S. A., Bambagiotti-Alberti M., Giannellini V., Baldi A., Picchioni G., Paoli F. Development of a densitometric method for the determination of cephalixin as an alternative to the standard HPLC procedure // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis.* 1998. Vol. 18, № 1-2. P. 271–274.
7. Wu S. G., Lai E. P. C., Mayer P. M. Molecularly imprinted solid phase extraction–pulsed elution–mass spectrometry for determination of cephalixin and α -aminocephalosporin antibiotics in human serum // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis.* 2004. Vol. 36, № 3. P. 483–490.
8. Chen S., Li Y., Wu S., Jiang X., Yang H., Su X., Yang Y. A phosphorescent probe for cephalixin consisting of mesoporous thioglycolic acid-modified Mn:ZnS quantum dots coated with a molecularly imprinted polymer // *Microchim. Acta.* 2020. Vol. 187, № 1. P. 40.
9. Chen L., Wang Z., Ferreri M., Su J., Han B. Cephalixin residue detection in milk and beef by ELISA and colloidal gold based one-step strip assay // *J. Agric. Food. Chem.* 2009. Vol. 57, № 11. P. 4674–4679.
10. Patel S. A., Patel N. M., Patel M. M. Spectrophotometric methods for the estimation of Cephalixin in tablet dosage forms // *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2006. Vol. 68. P. 278–280.
11. Elbashir A. A., Ahmed S. M. A., Suliman F. E. O. A novel spectrophotometric for the determination of cephalosporins using 8-hydroxy-1, 3, 6-pyrenetrisulfonic acid trisodium salt (HPTS) as a chromogenic reagent // *American Academic & Scholarly Research Journal.* 2012. Vol. 4, № 4. P. 1–13.
12. Amin A., Shama S. Vanadophosphoric Acid as a Modified Reagent for the Spectrophotometric Determination

- of Certain Cephalosporins and their Dosage Forms // *Monatshefte für Chemie.* 2000. Bd. 131. S. 313–319.
13. Арзамасцев А. П. Фармацевтическая химия. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. 640 с.
 14. Moratal J. M., Borrás J., Donaire A., Martínez M. J. Coordinating properties of the cephalixin antibiotic. A potentiometric study of the complexes formation between cephalixin and Co (II), Ni (II) and Cu (II) metal ions // *Inorg. Chim. Acta.* 1989. Vol. 162, № 1. P. 113–119.
 15. Anaconda J. R., Rodriguez I. Synthesis and antibacterial activity of cephalixin metal complexes // *J. Coord. Chem.* 2004. Vol. 57, № 15. P. 1263–1269.
 16. El-Maali N. A. Voltammetric analysis of Cu (II), Cd (II) and Zn (II) complexes and their cyclic voltammetry with several cephalosporin antibiotics // *Bioelectrochemistry.* 2005. Vol. 65. № 2. P. 95–104.
 17. Feigl F. *Spot Tests in Organic Analysis.* New York: Elsevier Publishing Company, 1960. 675 p.
 18. Холин Ю. В., Никитина Н. А., Пантелеймонов А. В., Реушняк Е. А., Бугаевский А. А., Логинова Л. П. Метрولوجические характеристики методик обнаружения с бинарным откликом. Харьков: Тимченко, 2008. 128 с.

References

1. Sahn D. F., Thornsberry C., Jones R. N. β -Lactam antibiotics: The first- and second-generation cephalosporins. *Antimicrob. Newsl.*, 1985, vol. 2, no. 4, pp. 25–28.
2. *Ob utverzhdenii perechnya zhiznennno neobhodimyh i vazhnejshih lekarstvennyh preparatov na 2018 g.: Rasporiazhenie Pravitel'stva RF ot 23 oktyabrya 2017 g. № 2323-r.* [Order of the Government of the Russian Federation October 23, 2017 No. 2323-p “On approval of the list of vital and essential medicines for 2018”]. Available at: government.ru/docs/29758
3. Wick W. E. Cephalixin, a new orally absorbed cephalosporin antibiotic. *Applied Microbiology*, 1967, vol. 15, no. 4, pp. 765–769.
4. Solberg C. O., Schreiner A., Digranes A. Cephalixin therapy of lower respiratory tract, soft tissue and bone infections. *Scand. J. Infect. Dis.*, 1972, vol. 4, no. 3, pp. 241–243.
5. Oliveira R. V., De Pietro A. C., Cass Q. B. Quantification of cephalixin as residue levels in bovine milk by high-performance liquid chromatography with on-line sample cleanup. *Talanta*, 2007, vol. 71, no. 3, pp. 1233–1238.
6. Coran S. A., Bambagiotti-Alberti M., Giannellini V., Baldi A., Picchioni G., Paoli F. Development of a densitometric method for the determination of cephalixin as an alternative to the standard HPLC procedure. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 1998, vol. 18, no. 1-2, pp. 271–274.
7. Wu S. G., Lai E. P. C., Mayer P. M. Molecularly imprinted solid phase extraction–pulsed elution–mass spectrometry for determination of cephalixin and α -aminocephalosporin antibiotics in human serum. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2004, vol. 36, no. 3, pp. 483–490.



8. Chen S., Li Y., Wu S., Jiang X., Yang H., Su X., Yang Y. A phosphorescent probe for cephalexin consisting of mesoporous thioglycolic acid-modified Mn:ZnS quantum dots coated with a molecularly imprinted polymer. *Microchim. Acta*, 2020, vol. 187, no. 1, pp. 40.
9. Chen L., Wang Z., Ferreri M., Su J., Han B. Cephalexin residue detection in milk and beef by ELISA and colloidal gold based one-step strip assay. *J. Agric. Food. Chem.*, 2009, vol. 57, no. 11, pp. 4674–4679.
10. Patel S. A., Patel N. M., Patel M. M. Spectrophotometric methods for the estimation of Cephalexin in tablet dosage forms. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2006, vol. 68, pp. 278–280.
11. Elbashir A. A., Ahmed S. M. A., Suliman F. E. O. A novel spectrophotometric for the determination of cephalosporins using 8-hydroxy-1, 3, 6-pyrenetrisulfonic acid trisodium salt (HPTS) as a chromogenic reagent. *American Academic & Scholarly Research Journal*, 2012, vol. 4, no. 4, pp. 1–13.
12. Amin A., Shama S. Vanadophosphoric Acid as a Modified Reagent for the Spectrophotometric Determination of Certain Cephalosporins and their Dosage Forms. *Monatshefte für Chemie*, 2000, Bd. 131, S. 313–319.
13. Arzamastsev A. P. *Farmatsevticheskaya khimiya* [Pharmaceutical Chemistry]. Moscow, GEOTAR-MED Publ., 2004. 640 p. (in Russian).
14. Moratal J. M., Borrás J., Donaire A., Martínez M. J. Coordinating properties of the cephalexine antibiotic. A potentiometric study of the complexes formation between cephalexine and Co (II), Ni (II) and Cu (II) metal ions. *Inorg. Chim. Acta*, 1989, vol. 162, no. 1, pp. 113–119.
15. Anacona J. R., Rodriguez I. Synthesis and antibacterial activity of cephalexin metal complexes. *J. Coord. Chem.*, 2004, vol. 57, no. 15, pp. 1263–1269.
16. El-Maali N. A. Voltammetric analysis of Cu (II), Cd (II) and Zn (II) complexes and their cyclic voltammetry with several cephalosporin antibiotics. *Bioelectrochemistry*, 2005, vol. 65, no. 2, pp. 95–104.
17. Feigl F. *Spot Tests in Organic Analysis*. New York, Elsevier Publishing Company, 1960. 675 p.
18. Kholin Yu. V., Nikitina N. A., Panteleimonov A. V., Reshetnyak E. A., Bugaevsky A. A., Loginova L. P. *Metrollogicheskiye kharakteristiki metodik obnaruzheniya s binarnym otklikom* [Metrological Characteristics of Detection Methods with a Binary Response]. Kharkov, Timchenko Publ., 2008. 128 p. (in Russian).

Поступила в редакцию 02.04.21, после рецензирования 27.04.21, принята к публикации 30.04.21
Received 02.04.21, revised 27.04.21, accepted 30.04.21