

УДК 543.552

ЧУВСТВИТЕЛЬНЫЙ ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКИЙ СЕНСОР НА ОСНОВЕ ОРГАНОМОДИФИЦИРОВАННОГО СТЕКЛОУГЛЕРОДНОГО ЭЛЕКТРОДА ДЛЯ КОНТРОЛЯ РЕЛИЗА АМИКАЦИНА ИЗ БИОРАЗЛАГАЕМЫХ ПОКРЫТИЙ КОСТНЫХ ИМПЛАНТОВ

© 2024 г. Г. Б. Слепченко^а, * Е. В. Дорожко^а, Е. С. Моисеева^а, А. Н. Соломоненко^а

^аНациональный исследовательский Томский политехнический университет,
просп. Ленина, 30, Томск, 634050 Россия
*E-mail: slepchenkogb@mail.ru

Поступила в редакцию 23.11.2023 г.

После доработки 06.02.2023 г.

Принята к публикации 07.02.2023 г.

Высокая каталитическая активность арендиазония, а также способность ионов золота образовывать особые связи с амикацином использованы для изготовления электрохимического сенсора на основе модифицированного раствором золота и арендиазония тозилата стеклоуглеродного электрода (Ag/ЗСУЭ) для обнаружения и определения амикацина при его релизе из имплантов. Методами атомно-силовой микроскопии, циклической вольтамперометрии и инверсионной вольтамперометрии показано, что использование раствора золота и арендиазоний тозилата для модификации поверхности стеклоуглеродного электрода значительно улучшает характеристики электрода. Для определения амикацина использован метод инверсионной вольтамперометрии, который позволил определять амикацин на Ag/ЗСУЭ в диапазоне концентраций 0.2–60 мкМ и обеспечил предел обнаружения амикацина 0.058 мкМ при релизе его из имплантов.

Ключевые слова: амикацин, арендиазоний тозилат, инверсионная вольтамперометрия, имплант.

DOI: 10.31857/S0044450224070048, **EDN:** TONNYN

Исследование релиза (выпуск, освобождение) препаратов из биоразлагаемых покрытий костных имплантов — одно из активно развивающихся направлений в области персонализированной медицины. Инновационные технологии и материалы, применяемые в медицинской практике, особенно при лечении травм опорно-двигательного аппарата, способствуют появлению новых современных способов оперативного лечения. Разработка большого количества лекарственных препаратов и разнообразие лекарственных форм обеспечивают множество способов хирургической помощи при получении пациентами различных переломов. Инфекции костной ткани, в особенности хронический остеомиелит, остаются серьезной проблемой в ортопедии, травматологии и хирургии. Как правило, они ассоциируются с длительной дорогостоящей

антимикробной терапией и несколькими этапами хирургического лечения.

Альтернативой антибактериальной терапии являются биоразлагаемые покрытия костных имплантатов, насыщенные биологически активными элементами, а также антибиотиками, которые локально лечат бактериальную инфекцию, приводящую к серьезному осложнению в восстановительном этапе лечения. Амикацин (AM), или амикацина сульфат, представляет собой полусинтетический аминогликозидный антибиотик, полученный из канамицина В для решения проблемы лекарственной устойчивости. Его обычно вводят парентерально для лечения грамотрицательных инфекций, резистентных к гентамицину, канамицину или тобрамицину, поскольку молекула амикацина имеет меньше точек, чувствительных к ферментативной атаке,

чем большинство других аминогликозидов [1]. Для определения амикацина и других аминогликозидов в биологических жидкостях традиционно использовались микробиологические анализы, однако с их помощью определяют общую активность антибиотика в образце, т.е. не проводят идентификацию и определение конкретных аминогликозидов; кроме того, эти методы являются трудоемкими и занимают много времени [2]. Основным методом определения амикацина в различных матрицах является высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) [3–7]. Высокоэффективный капиллярный электрофорез с флуоресцентным детектированием после дериватизации амикацина 1-метоксикарбониллиндолизин-3,5-дикарбальдегидом применяется для контроля лекарственных субстанций [8, 9]. Другие описанные способы включают спектрофотометрическое и флуориметрическое детектирование [10, 11]. Все эти методы требуют много времени и сложной пробоподготовки.

Электрохимические методы характеризуются экспрессностью и экономичностью при определении некоторых органических и неорганических соединений в водных системах с чувствительностью на уровне ppb [12, 13]. Electrodes с модифицированной поверхностью в вольтамперметрическом анализе стали использовать не так давно. Для модификации поверхности электродов используют в том числе золото, образующее с органическим веществом комплексы. Описанные в литературе способы вольтамперметрического определения амикацина являются достаточно сложными, поскольку основаны на использовании производного амикацина в буферном растворе Бриттона–Робинсона (БРР) с pH 8.0 либо наноразмерного электрода из модифицированной CuO углеродной пасты, а также требуют многостадийной пробоподготовки [14–17]. Таким образом, совершенствование существующих и разработка новых способов определения антибиотиков данной группы – актуальная задача.

Цель настоящей работы – создание чувствительного электрохимического сенсора на основе органомодифицированного стеклоуглеродного электрода для контроля релиза амикацина из биоразлагаемых покрытий костных имплантов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Реагенты и аппаратура. В качестве объектов исследования использовали субстанцию амикацина, синтезированного в ПАО “Красфарма”

(Россия). Основной раствор, содержащий 100.0 мг/л амикацина, готовили растворением навески фармакопейного препарата сухого порошка амикацина (с содержанием основного вещества не менее 99.5%) в 10.0 мл бидистиллированной воды, перемешиванием и последующим доведением объема до метки.

Все соединения использовали без дополнительной очистки. Для приготовления всех растворов применяли бидистиллированную воду. Растворы готовили из реактивов марки х. ч. и ос. ч. Фоновый электролит для определения амикацина готовили путем смешивания конц. H_3PO_4 с бидистиллированной водой.

Для проведения электрохимических экспериментов использовали комплекс аналитический вольтамперметрический СТА, содержащий три электрохимические ячейки, в комплекте с IBM – совместимым компьютером с установленным пакетом программ СТА. Электрохимическая ячейка состояла из хлоридсеребряного электрода в качестве электрода сравнения, хлоридсеребряного электрода в качестве вспомогательного электрода и стеклоуглеродного электрода, модифицированного солями арендиазония и золотом (Ag/ZCU) в качестве рабочего электрода. Морфологию поверхности СУЭ и Ag/ZCU изучали методом атомно-силовой микроскопии (АСМ, Easy Scan Flex).

Получение СУЭ и Ag/ZCU . В качестве органических модификаторов широко используют класс диазониевых солей. Для дальнейших исследований мы выбрали арендиазоний тозилаты. Данные тозилаты по сравнению с классическими солями диазония обладают рядом преимуществ: взрывобезопасностью, стабильностью при хранении и отличной растворимостью в ряде растворителей, в том числе в воде. Последнее свойство особенно важно, поскольку позволяет проводить как спонтанную, так и электрохимическую модификацию в воде без добавления дополнительных реагентов. Известно [18], что при нанесении на поверхность стеклоуглеродного электрода солей диазония происходит спонтанное выделение азота и генерирование свободных радикалов Ag^{\cdot} , ковалентно связывающихся с поверхностью электрода.

В работе в качестве органических модификаторов использовали арендиазоний тозилаты $\text{ArN}_2^+ + \text{OTs}^-$ с заместителем $-\text{COOH}$, полученные коллективом сотрудников научно-образовательного центра Н.М. Кижнера Института физики

высоких технологий ФГАОУ ВО НИ ТПУ. Для получения гладкой поверхности, что имеет решающее значение для обеспечения хорошей повторяемости результатов, поверхность СУЭ сначала полировали суспензией оксида алюминия (0.05 мкм), а затем промывали этанолом и дистиллированной водой для полной очистки. Модификацию стеклоуглеродного электрода для определения амикацина осуществляли его выдерживанием в водном растворе диазониевой соли с концентрацией 30 мг/л при комнатной температуре в течение от 5 до 10 с. Затем модифицированный электрод промывали дистиллированной водой. Накопление золота (в виде водного раствора золотохлористоводородной кислоты с концентрацией $(5.08 \pm 0.25) \times 10^{-3}$ М) происходило одновременно с определением органического вещества в режиме *in situ*. Приготовленный таким образом электрод использовали для определения амикацина.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Характеристика СУЭ и Ag/ЗСУЭ методом атомно-силовой микроскопии. Морфологию поверхности немодифицированного стеклоуглеродного электрода и модифицированного солями арендиазония исследовали с помощью АСМ (рис. 1). Как видно, АСМ-изображение демонстрирует гладкую поверхность СУЭ (рис. 1а). При модификации поверхность СУЭ покрывается не сплошной пленкой, а островками лишь в энергетически выгодных активных центрах, и формируется система ансамблевых ультрамикрорезисторов, что существенно (на ~40%) увеличивает эффективную площадь поверхности электрода (рис. 1б). При более высоком разрешении (рис. 1в) видны колонии модификатора в энергетически активных центрах. Опираясь на полученные данные, можно сделать вывод, что модификация поверхности углеродсодержащих электродов происходит островками либо колониями в этих центрах.

Время контакта подложки стеклоуглеродного электрода с раствором диазониевой соли в пределах 5–10 с незначительно влияет на величину аналитического сигнала амикацина, однако при увеличении времени контакта (от 15 до 30 с) происходит его снижение. Данные эффекты при увеличении концентрации диазониевых солей и продолжительном контакте с электродами можно объяснить образованием многослойных и менее проницаемых покрытий поверхности СУЭ

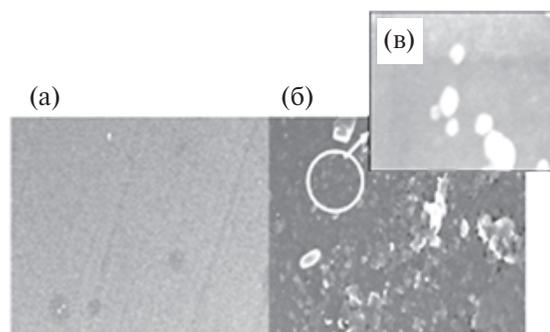


Рис. 1. АСМ-изображения поверхности СУЭ: (а) – поверхность СУЭ (5000×); (б) – поверхность Ag/СУЭ (8000×); (в) – колонии модификатора на СУЭ (120000×).

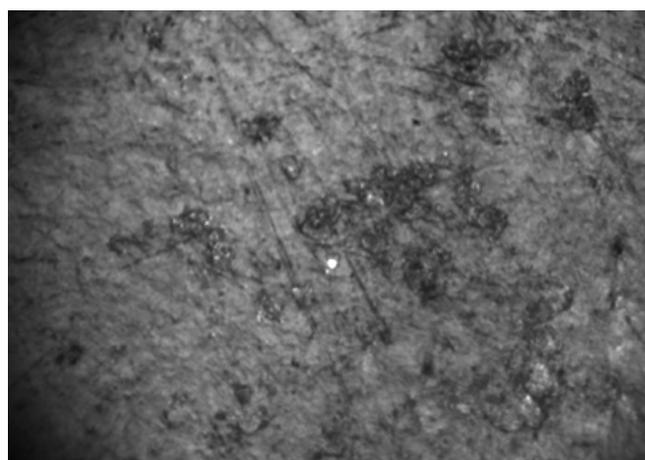


Рис. 2. АСМ-изображение поверхности СУЭ, модифицированного арендиазонием и золотом (1000×).

органическими фрагментами, которые действуют как барьер для восстановления-окисления органических веществ. Данный эффект подтверждают авторы работы [19].

Металлический модификатор – золото, попадая на поверхность, предпочтительно “связывается” с центрами, покрытыми арендиазонием (рис. 2). Таким образом, описанным выше способом мы получили органомодифицированный золотом стеклоуглеродный электрод.

Электрохимические характеристики СУЭ и Ag/ЗСУЭ оценивали методом циклической вольтамперометрии. На рис. 3 показаны циклические вольтамперограммы СУЭ и Ag/ЗСУЭ в 0.1 М H_3PO_4 (рН 2), содержащей 1 мМ $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$, 1 мМ $\text{K}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]/0.1$ М KCl . Как видно, увеличение токов окисления и восстановления окислительно-восстановительной пары феррицианид/ферроцианид на Ag/ЗСУЭ по сравнению с чистым СУЭ и уменьшение разницы между анодным и катодным сигналами

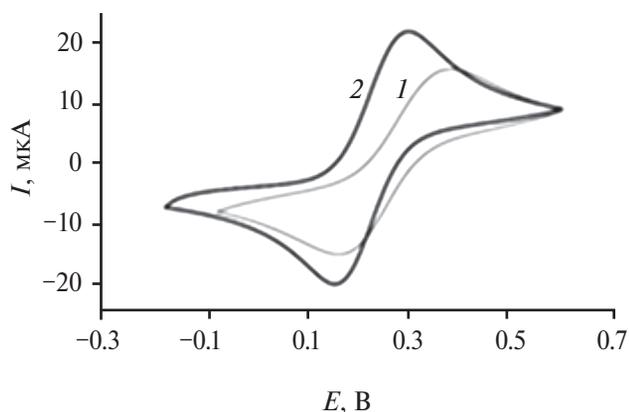


Рис. 3. Циклическая вольтамперограмма пары феррицианид/ферроцианид на (1) СУЭ и (2) Ag/ZСУЭ в 0.1 М H_3PO_4 (рН 2), содержащей 1.0 мМ $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ /1.0 мМ $\text{K}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]$.

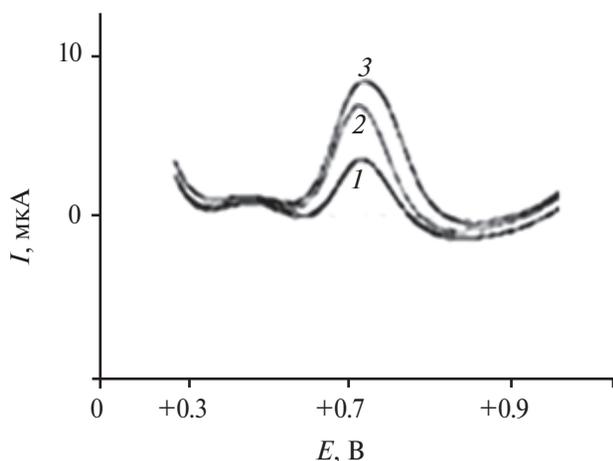


Рис. 4. Вольтамперограммы амикацина в 0.1 М H_3PO_4 (рН 2) на 1 – СУЭ; 2 – Ag/ZСУЭ ($c_{\text{AM}} = 2.0 \times 10^{-6}$ М); 3 – Ag/ZСУЭ ($c_{\text{AM}} = 3.0 \times 10^{-6}$ М).

указывают на то, что модификатор арендиазоний тозилат с золотом повышает чувствительность СУЭ.

Электрохимическое поведение амикацина на Ag/ZСУЭ. Наличие в структуре амикацина алифатических аминогрупп, а также полиольных фрагментов обеспечивает возможность электрохимического окисления.

На рис. 4 изображены вольтамперограммы амикацина в 0.1 М H_3PO_4 (рН 2) на СУЭ и на Ag/ZСУЭ с концентрациями амикацина 2.0×10^{-6} и 3.0×10^{-6} М. Как видно, пик электроокисления амикацина на СУЭ (кривая 1) находится при +0.715 В, на Ag/ZСУЭ происходит значительное увеличение аналитического сигнала амикацина при том же потенциале (кривая 2) и далее рост аналитического сигнала с увеличением концентрации амикацина (кривая 3). Полученные

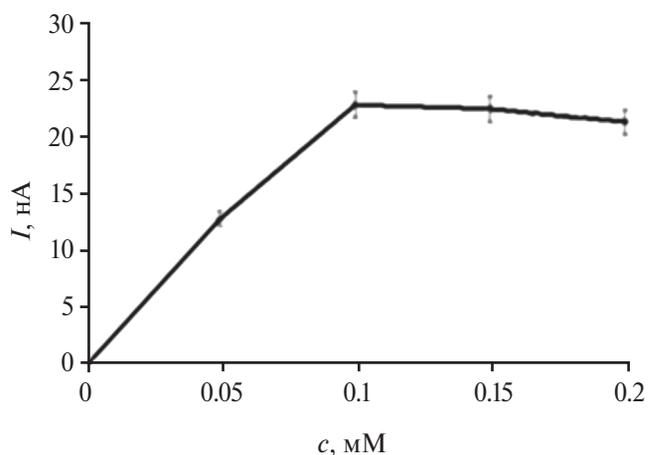


Рис. 5. Влияние содержания золота (0.05–0.2 мМ) на токи пиков окисления амикацина на СУЭ в 0.1 М H_3PO_4 (рН 2) при скорости сканирования 30 мВ/с.

результаты подтверждают высокую каталитическую активность модификаторов при электроокислении/восстановлении амикацина, которая может быть связана с хорошей проводимостью арендиазония тозилата и его способностью к переносу электронов.

Оптимальная концентрация золота для модификации поверхности СУЭ. Оптимизация эффективных параметров обнаружения аналита играет важную роль в повышении чувствительности сенсора. Влияние содержания золота на электрохимическое окисление и восстановление амикацина на Ag/ZСУЭ исследовали по изменению его аналитического сигнала. Установили, что увеличение концентрации золота до 0.1 мМ в растворе приводит к увеличению тока пика окисления амикацина, при дальнейшем изменении концентрации золота ток пика остается практически постоянным (рис. 5). Концентрацию золота 0.1 мМ приняли в качестве оптимальной для модификации поверхности СУЭ.

Влияние рН. Кислотность среды оказывает различное влияние на электрохимические сигналы амикацина. По мере увеличения рН фонового электролита наблюдается уменьшение тока электроокисления и смещение потенциала пика в более электроположительную область, что указывает на участие протонов в электрохимической реакции (рис. 6).

Для исследования влияния рН раствора на аналитический сигнал амикацина использовали буферный раствор Бриттона–Робинсона со значениями рН от 2.0 до 8.0. По мере уменьшения рН раствора облегчается протекание процессов электровосстановления и окисления вследствие

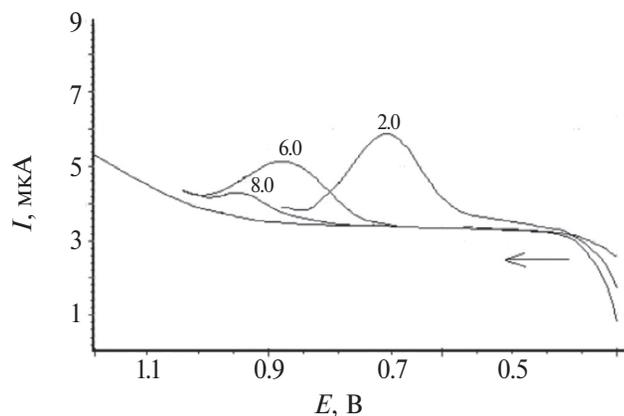


Рис. 6. Вольтамперограммы электроокисления амикацина на Ag/ЗСУЭ при разных значениях рН ($E=0.715$ В при рН 2.0; $E=0.875$ В при рН 6.0; $E=0.950$ В при рН 9.0), $c_{\text{AM}} = 2.0$ мкМ, скорость сканирования 30 мВ/с.

облегчения протонирования аминогруппы и, как следствие, наблюдается максимальный сигнал. При этом зависимость E_p от рН линейна в диапазоне рН 2.0–8.0. В сильнощелочной среде при рН > 8.0 сигнал амикацина на Ag/ЗСУЭ отсутствует.

Предел обнаружения амикацина. Высокая чувствительность и низкий фоновый ток – очевидные преимущества метода инверсионной вольтамперометрии. Нами выбраны условия вольтамперометрического определения амикацина из релиза костных имплантов: фоновый электролит – 0.1 М H_3PO_4 (рН 2) с добавкой 0.1 мМ раствора золота; индикаторный электрод – Ag/ЗСУЭ; электрод сравнения – хлоридсеребряный; потенциал накопления – -1.0 В; потенциал пика – 0.715 ± 0.005 В. Выполнили анализ трех образцов релиза амикацина из биоразлагаемых покрытий костных имплантов, а также проверку правильности результатов методом введено–найденно. Установили удовлетворительную сходимость результатов с погрешностью, не превышающей 15%. Предложенный сенсор применили для определения амикацина в реальных объектах.

График зависимости тока пика окисления от концентрации амикацина линеен в широком диапазоне концентраций от 0.2 до 2.0 мкМ, уравнение регрессии $I_p = 1381.1c + 0.3577$ ($R^2 = 0.9953$). Рассчитали значения предела обнаружения ($c_{\text{мин}}$) и нижней границы определяемых концентраций (c_n) амикацина как отношение $3.3s/b$ и $10s/b$ соответственно, где s – стандартное отклонение, b – коэффициент регрессии. Предел обнаружения амикацина с применением Ag/ЗСУЭ составил 0.058 мкМ (табл. 1).

Таблица 1. Пределы обнаружения и нижние границы определяемых содержаний амикацина на различных рабочих электродах ($n = 10$, $P = 0.95$)

Рабочий электрод	$c_{\text{мин}}$, мкМ	c_n , мкМ
СУЭ	0.35	0.80
ЗСУЭ	0.12	0.38
Ag/ЗСУЭ	0.058	0.12

Возможность определения амикацина в релизе из имплантов показали на примере анализа модельных образцов релизов: к образцу добавляли 0.1 М H_3PO_4 (рН 2) в качестве фонового электролита, а затем вводили амикацин в различных концентрациях. Для каждой концентрации получали по пять параллельных результатов измерений и оценивали значение s_r для диапазона концентраций от 0.2 до 2.0 мкМ. Для исследования стабильности электродной системы электрод выдерживали семь дней на воздухе; после этого повторяли определение амикацина в 1.0×10^{-5} М растворе. Полученные результаты показали хорошее совпадение (96.5%) с первоначальным значением.

Для оценки $c_{\text{мин}}$ описан ряд критериев критериев: критерий оценки предела обнаружения для ограниченного числа параллельных измерений; непараметрический критерий оценки [20]. Для объективного сравнения возможностей одного метода с другим мы использовали трехсигмовый критерий Кайзера [21] (табл. 1).

Таким образом, предложенный сенсор перспективен для определения амикацина в реальных образцах.

* * *

Разработан вольтамперометрический сенсор Ag/ЗСУЭ для определения амикацина при релизе его из имплантов. Впервые показана возможность одновременного применения двух модификаторов: золота и аренадиазония тозилата для создания электрохимического сенсора на амикацин. Аналитический сигнал амикацина, полученный на Ag/ЗСУЭ, значительно выше по сравнению с сигналом, полученным на СУЭ, при этом потенциал пиков практически не изменился. Это может свидетельствовать о постоянной скорости электродных процессов с участием амикацина. Оценен предел обнаружения амикацина (0.058 мкМ), который оказался почти на порядок ниже, чем с использованием СУЭ. Модифицированный Ag/ЗСУЭ продемонстрировал удовлетворительную стабильность при хранении

и хорошую повторяемость результатов определения амикацина. Предложенный сенсор на амикацин характеризуется широким диапазоном определяемых содержаний и низким пределом обнаружения и может быть использован в анализе реальных объектах.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Исследования и эмпирические расчеты проводились в рамках гранта “Программы повышения конкурентоспособности Томского политехнического университета”. Работа выполнена при поддержке госзадания “Наука” (Наука базовая фундаментальная) № 1.0006.ГЗБ.2023. Некоторые исследования проводились с использованием оборудования центра коллективного пользования ТПУ “Физико-химические методы анализа”.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Brunton L.L., Lazo J.S., Parker L.K. Pharmacotherapy of gastric acidity, peptic ulcers and gastroesophageal reflux / Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11th Ed. McGraw-Hill Companies, 2005.
2. Serrano J.M., Silva M. Determination of amikacin in body fluid by high-performance liquid-chromatography with chemiluminescence detection // J. Chromatogr. B. 2006. V. 843. № 1. P. 20. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2006.05.016>
3. Usmani M., Ahmed S., Sheraz M., Ahmad I. Analytical methods for the determination of amikacin in pharmaceutical preparations and biological fluids: A review // Iran. J. Anal. Chem. 2018. V. 5. № 2. P. 29. <https://doi.org/10.30473/ijac.2018.41591.1133>
4. Wichert B., Schreier H., Derendorf H. Sensitive liquid chromatography assay for the determination of amikacin in human plasma // J. Pharm. Biomed. Anal. 1991. V. 9. № 3. P. 251. [https://doi.org/10.1016/0731-7085\(91\)80154-2](https://doi.org/10.1016/0731-7085(91)80154-2)
5. Lu C.Y., Feng C.H. Micro-scale analysis of aminoglycoside antibiotics in human plasma by capillary liquid chromatography and nanospray tandem mass spectrometry with column switching // J. Chromatogr. A. 2007. V. 1156. № 1–2. P. 249. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2007.01.001>
6. Korany M.A.T., Haggag R.S., Ragab M.A., Elmalah O.A. Liquid chromatographic determination of amikacin sulphate after pre-column derivatization // J. Chromatogr. Sci. 2014. V. 52. № 8. P. 837. <https://doi.org/10.1093/chromsci/bmt126>
7. Bijleveld Y., de Haan T., Toersche J., Jorjani S., van der Lee J., Groenendaal F. et al. A simple quantitative method analysing amikacin, gentamicin, and vancomycin levels in human newborn plasma using ion-pair liquid chromatography/tandem mass spectrometry and its applicability to a clinical study // J. Chromatogr. B. 2014. V. 951. P. 110. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2014.01.035>
8. Soliven A., Ahmad I.A.H., Tam J., Kadrichu N., Chaloner P., Markovich R., Blasko A. A simplified guide for charged aerosol detection of non-chromophoric compounds – Analytical method development and validation for the HPLC assay of aerosol particle size distribution for amikacin // J. Pharm. Biomed. Anal. 2017. V. 143. P. 68. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2017.05.013>
9. Yang M., Tomellini S.A. Non-derivatization approach to high-performance liquid chromatography–fluorescence detection for aminoglycoside antibiotics based on a ligand displacement reaction // J. Chromatogr. A. 2001. V. 939. № 1–2. P. 59. [https://doi.org/10.1016/S0021-9673\(01\)01337-1](https://doi.org/10.1016/S0021-9673(01)01337-1)
10. Omar M.A., Hammad M.A., Nagy D.M., Aly A.A. Development of spectrofluorimetric method for determination of certain aminoglycoside drugs in dosage forms and human plasma through condensation with ninhydrin and phenyl acetaldehyde // Spectrochim. Acta A: Mol. Biomol. Spectrosc. 2015. V. 136. P. 1760. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2014.10.079>
11. Bhatt D.A., Prajapati L.M., Joshi A.K., Lkharodiya M. Development and validation of spectrophotometry method for simultaneous estimation of cefepime hydrochloride and amikacin sulphate // World J. Pharm. Res. 2015. V. 4. № 5. P. 1482.
12. Kissinger P.T., Heineman W.R. Laboratory Techniques in Electroanalytical Chemistry. 2nd Ed. Marcel Dekker, 1996. 1008 p.
13. Xu J.Z., Zhu J.J., Wang H., Chen H.Y. Nano-sized copper oxide modified carbon paste electrodes as an amperometric sensor for amikacin // Anal. Lett. 2003. V. 36. № 13. P. 2723. <https://doi.org/10.1081/AL-120025251>
14. Norouzi P., Nabi Bidhendi G.R., Ganjali M.R., Sepehri A., Ghorbani M. Sub-second accumulation and stripping for pico-level monitoring of amikacin sulphate by fast Fourier transform cyclic voltammetry at a gold microelectrode in flow-injection systems // Microchim. Acta. 2005. V. 152. P. 123. <https://doi.org/10.1007/s00604-005-0392-x>
15. Xue-Liang W. A. Linear sweep polarographic determination of amikacin with amaranth as electrochemical probe // Chin. J. Anal. Lab. 2006. V. 6. P. 43.
16. Wang X. L., Yu Z. Y., Jiao K. Voltammetric studies on the interaction of amikacin with methyl blue and its analytical application // Chin. Chem. Lett. 2007. V. 18. № 1. P. 94. <https://doi.org/10.1016/j.ccllet.2006.11.028>

17. Липовая А.С., Евсеев А.К., Горончаровская И.В., Царькова Т.Г., Шабанов А.К. Электрохимический метод определения амикацина в биологических средах // Успехи в химии и химической технологии: сб. науч. тр. 2022. Т. 36. № 4. С. 104.
18. Filimonov V.D., Trusova M., Postnikov P., Krasnokutskaya E.A., Lee Y.M., Hwang H.Y., Kim H., Chi K.W. Unusually stable, versatile, and pure arenediazonium tosylates: their preparation, structures, and synthetic applicability // *Org. Lett.* 2008. V. 10. № 18. P. 3961. <https://doi.org/10.1021/ol8013528>
19. Saby C., Ortiz B., Champagne G.Y., Bélanger D. Electrochemical modification of glassy carbon electrode using aromatic diazonium salts. 1. Blocking effect of 4-nitrophenyl and 4-carboxyphenyl groups // *Langmuir.* 1997. V. 13. № 25. P. 6805. <https://doi.org/10.1021/la961033o>
20. Каплин А.А., Кубрак В.А., Рубан А.И. Непараметрическая оценка предела обнаружения в методе инверсионной вольтамперометрии // *Журн. аналит. химии.* 1978. Т. 33. № 12. С. 2298. (Kaplin A.A., Kubrak V. A., Ruban A. I. Nonparametric estimation of the limit of detection in inverse voltammetry // *J. Anal. Chem.* 1978. V. 33. № 12. P. 1762.)
21. Экспериандова Л.П., Беликов К.Н., Химченко С.В., Бланк Т.А. Еще раз о пределах обнаружения и определения // *Журн. аналит. химии.* 2010. Т. 65. № 3. С. 229. (Eksperiandova L.P., Belikov K.N., Khimchenko S.V., Blank T.A. Once again about determination and detection limits // *J. Anal. Chem.* 2010. V. 65. P. 223. <https://doi.org/10.1134/S1061934810030020>)

ORIGINAL ARTICLES

A SENSITIVE ELECTROCHEMICAL SENSOR BASED ON AN ORGANOMODIFIED GLASSY CARBON ELECTRODE FOR MONITORING THE RELEASE OF AMIKACIN FROM BIODEGRADABLE COATINGS OF BONE IMPLANTS

G. B. Slepchenko^{a,*}, E. V. Dorozhko^a, E. S. Moiseeva^a, A. N. Solomonenko^a

^a*National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, 634050 Russia*

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

Abstract. The high catalytic activity of arenediazonium, along with the ability of gold ions to form specific bonds with amikacin, has been used in the fabrication of an electrochemical sensor based on a glassy carbon electrode modified with a gold solution and arenediazonium tosylate (**Ar/GGCE**) for the detection and quantification of amikacin upon its release from implants. Atomic force microscopy, cyclic voltammetry, and square-wave voltammetry were used to demonstrate that the use of a gold solution and arenediazonium tosylate for the surface modification of a glassy carbon electrode significantly enhances the electrode characteristics. The determination of amikacin was achieved using square wave voltammetry, which enabled the detection of amikacin at the Ar/GGCE in the concentration range 0.2–60 μM and ensured a limit of detection of 0.058 μM for amikacin released from implants.

Keywords: amikacin, arenediazonium tosylate, square-wave voltammetry, implant.