

УДК 543.554.6:577.182.0 + 541.49:546.723

ХИМИЧЕСКИЕ СЕНСОРЫ НА ОСНОВЕ КОМПЛЕКСОВ ЖЕЛЕЗА(III) С БЕТА-ЛАКТАМНЫМИ АНТИБИОТИКАМИ

М.В. Минина, М.А. Феофанова, В.Г. Алексеев

Тверской государственный университет, г. Тверь

Созданы химические сенсоры нового типа для экспресс-определения бета-лактамовых антибиотиков: оксациллина, бензилпенициллина, цефазолина и цефотаксима. В качестве электродноактивных веществ в сенсорах использованы малорастворимые комплексы Fe(III) с анионами определяемых антибиотиков. Это обеспечивает широкий диапазон определяемых концентраций (10^{-1} – 10^{-6} моль/л) в рабочем интервале pH 3.0–8.0.

***Ключевые слова:** потенциометрическое определение антибиотиков, анализ лекарственных форм, комплексные соединения железа.*

DOI: 10.26456/vtchem2

Бета-лактамовые антибиотики, прежде всего пенициллины и цефалоспорины, являются одними из наиболее распространенных лекарственных средств. При этом на рынке нередко встречаются различные контрафактные лекарственные формы пенициллинов и цефалоспоринов, в том числе с заниженным содержанием действующего вещества и с подменой действующего вещества более дешевым и менее эффективным аналогом. В настоящее время предложен ряд методов для количественного определения пенициллинов и цефалоспоринов [1]. Среди них вольтамперометрия, спектрофотометрия, хроматография и биохимические методы. Однако большинство из них требует сложной и дорогой аппаратуры или отличается длительностью и недостаточной точностью анализа.

Вследствие того, что все пенициллины и цефалоспорины в зависимости от pH раствора существуют в ионной форме, возможно создание ионоселективных электродов с откликом на эти антибиотики и применение для анализа лекарственных форм и других, содержащих антибиотики объектов, простого, быстрого и при этом достаточно чувствительного и селективного метода ионометрического анализа. Были созданы ионоселективные электроды (ИСЭ) на основе ионных ассоциатов катионных и анионных форм пенициллинов и цефалоспоринов [2–20]. Большинство из описанных электродов конструктивно представляют собой ИСЭ с жидкой пластифицированной мембраной и внутренним раствором, содержащим

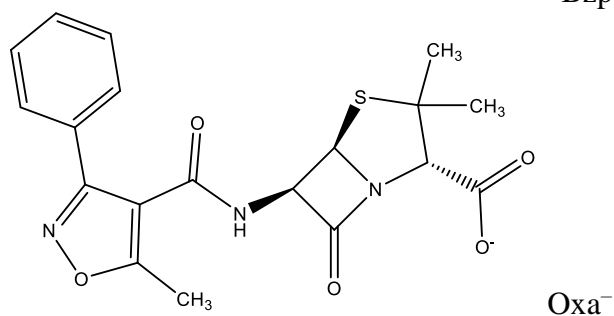
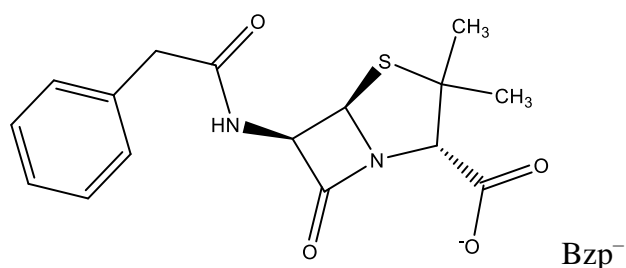
антибиотик, что характерно для ИСЭ, применяемых для определения органических ионов [21]. Недостатком таких электродов является малая селективность и небольшой срок жизни, обусловленный гидролизом антибиотика во внутреннем водном растворе антибиотика в электроде.

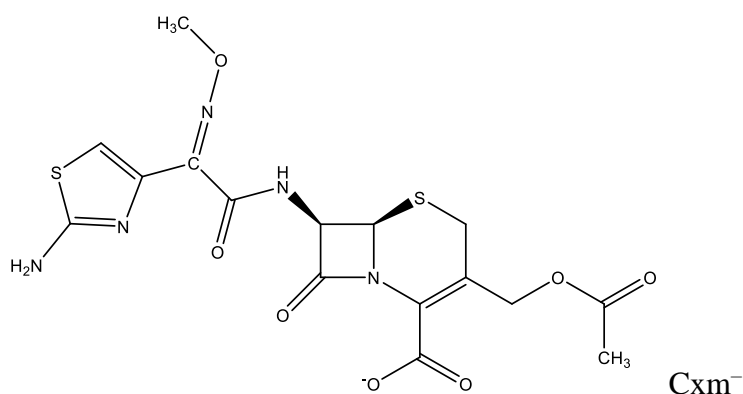
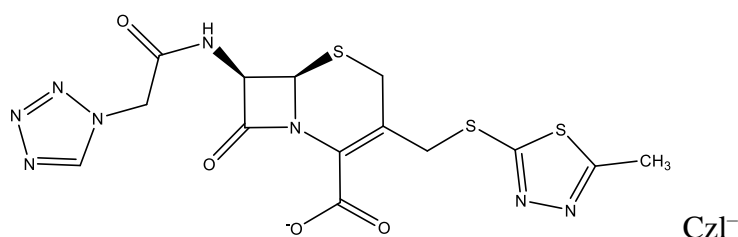
Целью настоящей работы является разработка химических сенсоров нового типа, селективных к анионам бета-лактамовых антибиотиков, обладающих высокой селективностью, чувствительностью и длительным сроком службы. Неслучайно, в новых публикациях описаны твердоконтактные электроды [17–20]. Кроме того, сообщается об использовании в качестве электродноактивных веществ (ЭАВ) серебряных комплексов бета-лактамовых антибиотиков [11–13]. Применение координационных соединений в качестве ЭАВ – новое перспективное направление в разработке ИСЭ [22–23].

В данной работе была поставлена задача создать твердоконтактные ИСЭ с откликом на ионы пенициллинов и цефалоспоринов, используя полученные ранее малорастворимые комплексные соединения антибиотиков с железом(III) [24].

Экспериментальная часть

При проведении эксперимента использовали фармацевтические препараты натриевых солей цефотаксима NaCxm (ООО «Компания «ДЕКО»), цефазолина NaCzl (ОАО «СИНТЕЗ»), оксациллина NaOxa (ОАО «Биохимик»), бензилпенициллина NaVzp (ОАО «СИНТЕЗ»). Структурные формулы анионов бензилпенициллина, оксациллина, цефазолина и цефотаксима представлены ниже:





Твердые комплексы состава $[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_3(\text{OH})(\text{Bzp})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$, $[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_3(\text{OH})(\text{Oxa})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$, $[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})(\text{OH})(\text{CH}_3\text{COO})(\text{Cxm})] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})(\text{OH})(\text{Czl})_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ были получены по методике, описанной в [24]. Порошки комплексов измельчали в агатовой ступке до тонкодисперсного состояния.

Для изготовления ионоселективных мембран готовили раствор поливинилхлорида в циклогексаноне, затем при постоянном перемешивании добавляли суспензию ЭАВ в дибутилфталате. Полученный вязкий раствор наносили на серебряную проволоку и сушили на воздухе при комнатной температуре в течение суток для испарения циклогексанона. Изготовленные электроды представляли собой в итоге серебряные проволоки, покрытые гелеобразной пленкой, содержащей 5 % масс. ЭАВ, 35 % масс. поливинилхлорида и 60 % масс. дибутилфталата.

Свойства химических сенсоров изучали в растворах соответствующих антибиотиков. Растворы антибиотиков готовили растворением в дистиллированной воде точной навески соединения, растворы с меньшей концентрацией получали последовательным разбавлением. Потенциометрические измерения проводили на иономере марки «Аквилон» рН-410. В качестве электрода сравнения использовали хлоридсеребряный электрод марки ЭВП-1МЗ.

Результаты и их обсуждение

Для изготовленных сенсоров определены: время установления стационарного потенциала при различных концентрациях антибиотиков, интервалы линейности электродных функций, рабочие интервалы pH, срок службы. Электродные функции линейны в широком диапазоне концентраций антибиотиков. Время отклика t_{95} (время, за которое достигается 95% от равновесного значения потенциала) для изготовленных электродов находится в пределах 30–60 с. Время отклика уменьшается с увеличением концентрации раствора. Предел обнаружения для бензилпенициллина, оксациллина, цефазолина и цефотаксима – $3.5 \cdot 10^{-5}$, $3.1 \cdot 10^{-5}$, $1.0 \cdot 10^{-5}$ и $2.0 \cdot 10^{-5}$ моль/л соответственно.

В ходе эксперимента также разработана методика определения β -лактамных антибиотиков в модельных смесях и лекарственных формах. По результатам серии экспериментов установлена возможность определения содержания антибиотиков в лекарственных препаратах с помощью полученных сенсоров. Измерения проводились в среде ацетатного буферного раствора pH = 4.76. По результатам определения безилпенициллина, оксациллина, цефотаксима и цефазолина в лекарственных препаратах с помощью соответствующего сенсора получены данные, представленные в таблице. Наблюдается хорошее соответствие взятых и найденных значений, а доверительный интервал имеет величину, обычную для потенциометрического анализа.

Результаты определения безилпенициллина, оксациллина, цефотаксима и цефазолина методом прямой потенциометрии

Антибиотик	Взято, г	Найдено $x_{ср}$, г	Доверительный интервал $x_{ср}$, Г
Бензилпенициллин	0.05	0.0458	± 0.004
Оксациллин	0.05	0.0471	± 0.003
Цефазолин	0.05	0.0466	± 0.003
Цефотаксим	0.05	0.0441	± 0.006

Сенсоры обеспечивают широкий диапазон определяемых содержаний антибиотиков, что позволяет использовать сенсоры для определения безилпенициллина, оксациллина, цефотаксима и цефазолина в биологических средах (ротовой жидкости) для корректировки и оптимизации курса лечения, а также для определения основного вещества в лекарственных препаратах.

Статья выполнена в рамках выполнения научно-исследовательской работы «Разработка химических сенсоров нового типа для экспресс-анализа бета-лактамных антибиотиков, отличающихся высокой селективностью и большим сроком службы» по договору с Фондом содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере № 11300ГУ2/2016 от 07.04.17 г.

Список литературы

1. Кулапина Е.Г., Баринаова О.В., Кулапина О.И., Утц И.А., Снесарев С.В. Современные методы определения антибиотиков в биологических и лекарственных средах (обзор) // Антибиотики и химиотерапия. 2009. Т. 54, № 9-10. С. 53–60.
2. Campanella L., Mazzei F., Sbrilli R., Tomassetti M. // J. Pharm Biomed Anal. 1988. V.6, № 3. P. 299 – 305.
3. Nishizawa M., Matsue T., Uchida I. // Anal. Chem. 1992. V.64, № 21. P. 2642 – 2644.
4. Pogossian A., Schoning M.J., Schroth P. // Sensors and actuators. 2001. V. B76. P. 519 – 526.
5. Шведене Н.В., Боровская С.В. Ионметрическое определение β -лактамных антибиотиков // Журн. аналит. химии. 2003. Т. 58. № 11. С. 1208–1214.
6. Кулапина Е.Г., Барагузина В.В., Кулапина О.И. Ионселективные электроды для определения антибиотиков пенициллинового ряда в биологических жидкостях и лекарственных формах // Журн. аналит. химии. 2004. Т. 59, № 9. С. 971–974.
7. Кулапина О.И., Чернов Д.В., Кулапина Е.Г., Барагузина В.В., Баринаова О.И. Применение твердоконтактных потенциометрических сенсоров для определения антибиотиков // Сенсор. 2005. № 1. С. 8.
8. Кулапина Е.Г., Барагузина В.В., Кулапина О.И., Чернов Д.В. Электрохимические свойства мембран на основе ассоциатов β -лактамных антибиотиков с тетрадециламмонием // Электрохимия. 2005. Т. 41, № 8. С. 981–986.
9. Кулапина Е.Г., Барагузина В.В., Кулапина О.И. Ионселективный электрод для определения ампициллина и оксациллина в биологических жидкостях и лекарственных формах // Химико-фармацевт. журн. 2006. Т. 40, № 3. С. 53–55.
10. Кулапина Е.Г., Макарова Н.М., Кулапина О.И., Утц И.А., Барагузина В.В. Потенциометрические сенсоры с пластифицированными поливинилхлоридными мембранами, селективные к антибиотикам пенициллинового ряда: свойства, применение // Мембраны и мембранные технологии. 2011. Т. 1, № 4. С. 243–253.
11. Кулапина Е.Г., Снесарев С.В. Потенциометрические сенсоры на основе органических ионообменников тетраалкиламмония и комплексов серебра (I) с ампициллином, оксациллином и цефазолином // Журн. аналит. химии. 2011. Т. 66, № 12. С. 17.

12. Кулапина Е.Г., Снесарев С.В., Макарова Н.М., Погорелова Е.С. Массивы потенциометрических сенсоров для отдельного определения антибиотиков пенициллинового ряда с использованием метода искусственных нейронных сетей // Журн. аналит. химии. 2011. Т. 66, № 1. С. 82–87.
13. Кулапина Е.Г., Снесарев С.В. Потенциометрические сенсоры на основе органических ионообменников тетраалкиламмония и комплексов серебра(I) с ампициллином, оксациллином, цефазолином // Журн. аналит. химии. 2012. Т. 67, № 2. С. 198.
14. Кулапина О.И., Михайлова М.С., Кулапина Е.Г. Ионметрическое определение цефуроксима и цефуроксим ацетата в биологических и лекарственных средах // Изв. Саратов. ун. Новая серия. Серия: «Химия. Биология. Экология». 2013. Т. 13, № 3. С. 40–46.
15. Кулапина О.И., Макарова Н.М. Сенсоры для контроля содержания цефиксима в ротовой жидкости и суспензии «Супракс» // Изв. Саратов. ун. Новая серия. Серия: «Химия. Биология. Экология». 2014. Т. 14, № 3. С. 5–9.
16. Кулапина Е.Г., Кулапина О.И., Каренко В.А. Потенциометрические сенсоры для определения цефепима в водных и биологических средах // Изв. Саратов. ун. Новая серия. Серия: «Химия. Биология. Экология». 2016. Т. 16, № 2. С. 138–143.
17. Кулапина Е.Г., Тютликова М.С. Твердоконтактные и планарные сенсоры для определения цефотаксима в водных и биологических средах // Изв. Саратов. ун. Новая серия. Серия: «Химия. Биология. Экология». 2017. Т. 17, № 1. С. 14–18.
18. Кулапина Е.Г., Кулапина О.И., Алиева И.К. Твердоконтактные потенциометрические сенсоры для определения цефуроксим ацетата в водных средах и ротовой жидкости // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Химия. Биология. Экология. 2017. Т. 17, № 2. С. 125-131.
19. Кулапина Е.Г., Кулапина О.И. Планарные потенциометрические сенсоры для определения цефуроксим ацетата в малых объемах проб // Изв. Саратов. ун. Новая серия. Серия: «Химия. Биология. Экология». 2017. Т. 17, № 3. С. 274-279.
20. Кулапина О.И., Макарова Н.М., Кулапина Е.Г. Потенциометрические сенсоры для определения некоторых цефалоспориновых антибиотиков в биологических и лекарственных средах // Журн. аналит. химии. 2015. Т. 70, № 4. С. 399.
21. Байулеску Г., Кошофрец В. Применение ион-селективных мембранных электродов в органическом анализе. М.: Мир, 1980. 231 с.
22. Немилова М.Ю., Шведене Н.В., Михалёв О.В., Федянин И.В., Шпаковский Д.Б. Новые металлокомплексные системы как электродноактивные компоненты мембран ионоселективных электродов // Координационная химия. 2017. Т. 43, № 11. С. 668–675.

23. Makarova N.M., Kulapina E.G. New potentiometric sensors based on ionic associates of sodium dodecylsulfate and cationic complexes of copper(ii) with some organic reagents // *Electroanalysis*. 2015. Т. 27, № 3. С. 621–628.
24. Алексеев В.Г., Голубева М.В., Никольский В.М. Экспериментальное и теоретическое исследование солей железа(III) с анионами пенициллинов и цефалоспоринов // *Журн. неорганической химии*. 2013. Т. 58, № 12. С. 1646–1651.

CHEMICAL SENSORS BASED ON IRON(III) COMPLEXES WITH BETA-LACTAM ANTIBIOTICS

M.V. Minina, M.A. Feofanova, V.G. Alekseev

Tver State University, Tver

A new type of chemical sensors has been developed for the rapid detection of beta-lactam antibiotics: oxacillin, benzylpenicillin, cefazolin and cefotaxime. Poorly soluble Fe (III) complexes with anions of detectable antibiotics used in sensors as electrode-active substances. This provides a wide range of detectable concentrations (10^{-1} - 10^{-6} mol/l) in the working range of pH 3.0-8.0.

Keywords: *potentiometric determination of antibiotics, analysis of dosage forms, complex iron compounds.*

Об авторах:

МИНИНА Мария Владимировна – кандидат химических наук, старший преподаватель кафедры неорганической и аналитической химии, Тверской государственный университет (ТвГУ). e-mail: Minina.maria13@gmail.com

ФЕОФАНОВА Мариана Александровна – кандидат химических наук, доцент, зав. Кафедрой неорганической и аналитической химии. ТвГУ. E-mail: Feofanova.MA@tversu.ru

АЛЕКСЕЕВ Владимир Георгиевич – доктор химических наук, доцент, профессор кафедры неорганической и аналитической химии, ТвГУ. E-mail: Alekseev.VG@tversu.ru

Поступила в редакцию 5 марта 2018 г.