



УДК 543.062

Определение цефазолина и цефотаксима в жидких средах модифицированными пьезоэлектрическими сенсорами

© 2021 Шаповалова А.А., Зяблов А.Н.

Воронежский государственный университет, Воронеж

Поступила в редакцию 22.07.2021 г.

DOI: 10.17308/sorpchrom.2021.21/3782

В статье представлены результаты использования пьезоэлектрических сенсоров на основе полимеров с молекулярными отпечатками для определения двух антибиотиков цефалоспоринового ряда – цефазолина и цефотаксима в жидких средах. Целью работы являлась разработка пьезоэлектрических сенсоров на основе полимеров с молекулярными отпечатками антибиотиков цефазолина и цефотаксима для их определения в жидких средах.

Для определения антибиотиков пьезоэлектрические кварцевые резонаторы модифицировали полимерами с молекулярными отпечатками. Синтез ПМО проводили на основе сополимера 1,2,4,5-бензолтетракарбонной кислоты и 4,4'-диаминодифенилоксида производства ОАО МИПП НПО «Пластик» (Москва). Для этого готовили полимеризационную смесь, содержащую сополимер и раствор антибиотика в дистиллированной воде в N,N-диметилформамиде (ДМФА) в соотношении 1:2. Методом штампования смесь наносили на поверхность электрода сенсора. Проводили термоимидизацию в сушильном шкафу в два этапа при 80°C и затем при 180°C. После чего сенсоры охлаждали до комнатной температуры и помещали на 24 часа в дистиллированную воду для удаления шаблона.

Определение антибиотиков в жидких средах проводили методом градуировочного графика. Для построения, которого готовили стандартные растворы антибиотиков в диапазоне концентраций 0.1-1.0·10⁻⁷ г/дм³. С увеличением концентрации аналита в растворе происходит уменьшение аналитического сигнала модифицированного пьезосенсора. При этом наблюдается линейная градуировочная зависимость с коэффициентом детерминации R²>0.99. Предел обнаружения составляет для цефазолина – 1.0·10⁻⁶ г/дм³, для цефотаксима – 1.0·10⁻⁵ г/дм³, диапазон определяемых концентраций антибиотиков 0.1-1.0·10⁻⁶ и 0.1-1.0·10⁻⁵ г/дм³, соответственно. Импринтинг-фактор для ПМО-цефазолин составляет 61.6, а для ПМО-цефотаксима – 10.0. Коэффициент селективности рассчитывали по отношению к цефотаксиму для ПМО-цефазолина равен 0.052, а для цефотаксима (по отношению к цефазолину) – 0.39. Сенсоры избирательны только к целевым молекулам-темплатам. Установлено, что матрица молока не влияет на аналитический сигнал. Сенсоры в бинарных растворах антибиотиков проявляют селективность к тому антибиотику, который служил шаблоном для синтеза ПМО. Пьезосенсоры на основе полимеров с молекулярными отпечатками ПМО-цефазолина и ПМО-цефотаксима являются высокоспецифичными к определению молекул темплата, в индивидуальных и многокомпонентных смесях.

Ключевые слова: цефалоспориновые антибиотики, цефазолин, цефотаксим, пьезоэлектрический сенсор, полимеры с молекулярными отпечатками (ПМО), полиимиды.

Введение

Антибиотики – химические соединения природного, полусинтетического или синтетического происхождения, обладающие бактериостатическим или бактерицидным действием [1]. Они относятся к

различным классам химических соединений, наиболее значимые из них – β-лактамы антибиотики (пенициллины и цефалоспорины). Их высокая клиническая эффективность и низкая токсичность делает их широко применяемыми на сегодняшний день [2].

Антибиотики играют важную роль в медицине при лечении различных инфекционно-воспалительных заболеваний [3], в пищевой промышленности для увеличения сроков хранения продуктов [4], в сельском хозяйстве для сохранности кормов [5], в животноводстве и ветеринарии для лечения заболеваний животных и в профилактических целях [6, 7].

Однако неконтролируемое использование этих препаратов в качестве лечебных и профилактических средств сельскохозяйственных животных могут стать причиной содержания остаточных количеств антибиотиков в продуктах животного происхождения (молоко, мясо)[5, 6].

Антибиотики представляют серьезную проблему для молочной промышленности, поскольку, ингибируя сквашивание, они могут нарушить производственный процесс и привести к значительным финансовым потерям [8]. Антибиотики влияют на микробиологические процессы кисломолочного производства, в результате возникают ситуации, при которых возможно изготовление опасной продукции. Кроме того, они относятся к ингибирующим веществам микробиологических процессов. Употребление человеком молока, содержащего антибиотики, снижает эффективность лечебного действия антибиотиков в случае применения их в медицинских целях [9]. При этом систематическое попадание их в организм человека оказывает отрицательное влияние на здоровье: подавляется активность ферментов, изменяется микрофлора организма, распространяются устойчивые виды бактерий, возникают аллергические реакции, дисбактериоз, мутагенность, токсичность и т.д. [3, 4, 6]. Формирование антибиотикорезистентности у патогенных бактерий – один из наиболее значимых рисков для здоровья человека [6, 7].

Определение остаточных количеств антибиотиков – актуальная задача современной аналитической химии, ветеринарии, фармацевтической и пищевой промышленности [3].

Для определения антибиотиков в продуктах питания широкое распространение получили хроматографические, спектральные, микробиологические и иммунологические методы анализа [10-15], применяются также и экспресс-методы [16]. Высокая совокупная стоимость оборудования и расходных материалов лимитируют широкое использование перечисленных методов на производстве.

В связи с этим, перспективным является разработка экспресс-методов анализа с использованием портативных устройств, для анализа образцов во вне-лабораторных условиях. Такие методы позволяют непосредственно выявить наличие антибиотиков в продуктах питания. К портативным устройствам относятся пьезоэлектрические сенсоры. Для создания селективных сенсоров, способных в многокомпонентных смесях обнаруживать и определять целевое вещество, необходимо поверхность их электродов модифицировать подходящим материалом. Как было установлено ранее [17-19] для модификации пьезоэлектрических сенсоров могут быть использованы полимеры с молекулярными отпечатками (ПМО) на основе полиимидов.

Целью работы являлась разработка пьезоэлектрических сенсоров на основе полимеров с молекулярными отпечатками антибиотиков цефазолина и цефотаксима для их определения в жидких средах.

Экспериментальная часть

В качестве объектов исследования выбраны цефалоспориновые антибиотики – цефазолин и цефотаксим.

Цефазолин – антибиотик первого поколения цефалоспоринового ряда, представляет собой натриевую соль 3-[(5-метил 1,3,4-тиадизол-2-ил)тиометил]-7-[2-(1 Н-тетразол-1-ил) ацетамидо]-3-цефем-4-карбоновой кислоты (рис. 1) с молекулярной массой 476.3 г/моль [20].

Цефазолин – белый порошок, очень гигроскопичен. В виде кристаллического

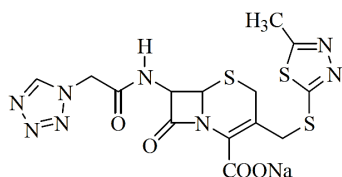


Рис. 1. Структурная формула цефазолина [20].

Fig. 1. Structural formula of cefazoline [20].

порошка стабилен при комнатной температуре в течение 2 лет, в растворах при температуре 4°C полностью сохраняет активность в течение 4 суток или при комнатной температуре – 24 часа. Характеризуется широким спектром антимикробного действия. По механизму действия цефазолин аналогичен другим β -лактамам антибиотикам, является ингибитором синтеза клеточной стенки. Антибиотик хорошо растворим в воде. Практически не растворим в хлороформе, бензоле и диэтиловом эфире. Слабо растворим в метиловом спирте, растворим в диметилформамиде и пиридине. Температура плавления (разложения) – 200°C [20-22].

Цефотаксим – полусинтетический антибиотик третьего поколения цефалоспоринового ряда (рис. 2). Это натриевая соль [6R-[β -альфа,7 β -(Z)]]-3-[(Ацетил-окси)метил]-7-[[2-амино-4-тиазолил(метоксиимино)ацетил]амино]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты. Молекулярная масса – 455.47 г/моль. Обладает широким спектром антимикробного действия. Это белый или слегка желтоватый порошок, гигроскопичен, хорошо растворим в воде, умеренно - в этаноле, практически

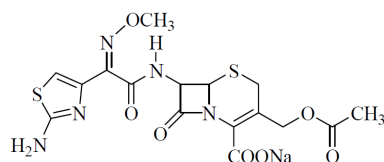


Рис. 2. Структурная формула цефотаксима [20].

Fig. 2. Structural formula of cefatoxime [20].

не растворим в эфире и хлороформе. По химической структуре его относят к иминоцефалоспорином [20, 21]. Температура плавления – 176°C. В растворах при 2-5°C сохраняет активность не более суток [23].

Методика определения. Для определения антибиотиков использовали оригинальную установку, разработанную на кафедре аналитической химии Воронежского государственного университета (рис. 3), включающую акустический сенсор, генератор и систему сбора и передачи аналитических сигналов, частотомер АКТАКОМ-АСН-8322, подключенный к компьютеру [19].

При выполнении эксперимента использовали пьезоэлектрические кварцевые резонаторы АТ-среза с серебряными электродами диаметром 5 мм и толщиной 0.3 мм (производство ОАО «Пьезокварц», Москва) с номинальной резонансной частотой 4.00 МГц. Такой вид сенсоров позволяют проводить измерения в широком интервале температур благодаря низкому температурному коэффициенту.

Пьезокварцевые сенсоры не обладают селективностью, поэтому поверхность их

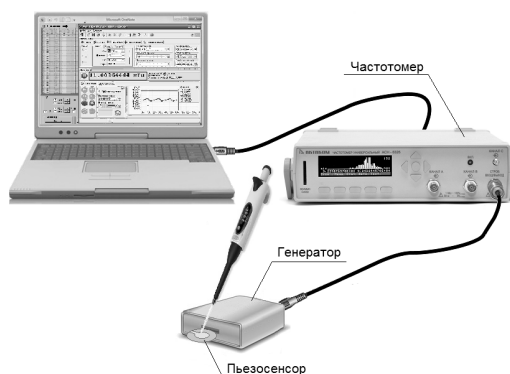


Рис. 3. Установка для определения веществ в жидкостях пьезокварцевым сенсором [24].

Fig. 3. A unit for the identification of compounds in liquids by means of a piezoelectric sensor [24].

электродов модифицировали полимерами с молекулярными отпечатками (ПМО) [25, 26].

Синтез ПМО проводили на основе сополимера 1,2,4,5-бензолтетракарбоновой кислоты и 4,4'-диаминодифенилоксида производства ОАО МИПП НПО «Пластик» (Москва). Для этого готовили полимеризационную смесь, содержащую сополимер и раствор антибиотика в дистиллированной воде в N,N-диметилформамиде (ДМФА) в соотношении 1:2. Методом штампования смесь наносили на поверхность электрода сенсора [26]. Проводили термоимидизацию в сушильном шкафу в два этапа при 80°C и затем при 120°C. После чего сенсоры охлаждали до комнатной температуры и помещали на 24 часа в дистиллированную воду для удаления темплата. Получены сенсоры ПМО-цефазолина и ПМО-цефотаксима.

Оценку надежности полученных экспериментальных данных проводили методом математической статистики для малых выборок [27].

Определение антибиотиков в жидких средах проводили относительно холостой пробы, в качестве которой использовали дистиллированную воду. Методика измерения включает несколько этапов. Сначала частотомером регистрировали показания сенсора с холостой пробой (f_1). Для этого на поверхность электрода сенсора наносили 1 мкл дистиллированной воды и регистрировали сигнал сенсора. После записи показаний удаляли холостую пробу, наносили 1 мкл анализируемого раствора, и регистрировали сигнал (f_2). Относительный сдвиг частоты Δf вычисляли по уравнению:

$$\Delta f = f_1 - f_2$$

где f_1 – частота колебаний сенсора с холостой пробой, Гц; f_2 – частота колебаний сенсора с анализируемым раствором, Гц.

Способность пьезоэлектрических сенсоров на основе ПМО-цефазолина распознавать молекулу-темплат оценивали с помощью импринтинг-фактора (IF)

$$IF = \frac{\Delta f_{ПМО}}{\Delta f_{ПС}}$$

где $\Delta f_{ПМО}$ – разностная частота колебаний сенсора на основе ПМО, $\Delta f_{ПС}$ – разностная частота колебаний сенсора, модифицированного полимером сравнения.

Коэффициент селективности (k) показывает способность сенсора определять целевую молекулу в присутствии других антибиотиков:

$$k = \frac{\Delta f_{ПМО}^*}{\Delta f_{ПМО}}$$

где $(\Delta f_{ПМО})^*$ – разностная частота колебаний ПМО-сенсора при контакте с посторонним антибиотиком, $(\Delta f_{ПМО})$ – разностная частота колебаний ПМО-сенсора при контакте с определяемым антибиотиком.

Исходные стандартные растворы антибиотиков, квалификации «фармакопейные» производства ПАО «Биосинтез» (цефазолин) и ЗАО «ЛЕККО» (цефотаксим), готовили по навеске, взятой на аналитических весах, а затем методом последовательного разбавления серии растворов в диапазоне концентраций $0.1-1.0 \cdot 10^{-7}$ г/дм³.

Для оценки влияния «матрицы» молока на значение аналитического сигнала применяли метод добавок [28]. Незвестную концентрацию рассчитывали по формуле:

$$C_x = \frac{\Delta f_x \cdot V_{доб} \cdot C_{доб}}{\Delta f_{x+доб} \cdot V_{доб} + (\Delta f_{x+доб} - \Delta f_x) \cdot V}$$

где Δf_x , $\Delta f_{x+доб}$ – разностная частота колебаний сенсора при контакте с анализируемым раствором и анализируемым раствором с известной добавкой определяемого антибиотика соответственно; $V_{доб}$, $C_{доб}$ – соответственно объем и концентрация добавленного раствора определяемого антибиотика; V – объем анализируемого раствора.

Для увеличения срока эксплуатации сенсора после серии измерений устройство промывали дистиллированной водой и сушили 60 минут при 50°C.

Обсуждение результатов

Высокая селективность к молекулам шаблона ПМО-пьезокварцевых сенсоров после удаления молекул темплата объясняется формированием 3D-структуры и

Таблица 1. Метрологические характеристики определения цефазолина и цефотаксима сенсорами на основе ПМО

Table 1. Metrological characteristics of the identification of cefazoline and cefatoxime by MIP based sensors.

Сенсор	Определяемый антибиотик	Диапазон определяемых концентраций, г/дм ³	C_{\min} , г/дм ³
ПМО-цефазолина	Цефазолин	$0.1-1.0 \cdot 10^{-5}$	$1.0 \cdot 10^{-6}$
ПМО-цефотаксима	Цефотаксим	$0.1-1.0 \cdot 10^{-4}$	$1.0 \cdot 10^{-5}$

комплементарным расположением функциональных групп мономера вокруг темплата при синтезе этого полимера. Поскольку модификацию пьезоэлектрических сенсоров полимерами с молекулярными отпечатками проводили непосредственно на поверхности их электродов с последующим удалением темплата без разрушения полимера, то в этом случае полученные отпечатки, полости, поры не подвержены деформации и комплементарны молекулам шаблона [29].

Для определения концентрации антибиотиков в модельных растворах использовали метод градуировочного графика. Установлено, что с увеличением концентрации аналита в растворе происходит уменьшение аналитического сигнала модифицированного пьезосенсора. При этом наблюдается линейная градуировочная зависимость с коэффициентом детерминации $R^2 > 0.99$.

Метрологические характеристики определения антибиотиков сенсорами на основе ПМО приведены в таблице 1.

На основании экспериментальных данных установлено, что предел обнаружения антибиотиков составляет для цефазолина – $1.0 \cdot 10^{-6}$ г/дм³, для цефотаксима – $1.0 \cdot 10^{-5}$ г/дм³, а диапазон определяемых концентраций антибиотиков $0.1-1.0 \cdot 10^{-5}$ г/дм³ и $0.1-1.0 \cdot 10^{-4}$ г/дм³ соответственно.

В ряде работ [11, 23, 30] установленный диапазон определяемых концентраций цефалоспоринов составляет от $1.0 \cdot 10^{-2}$ до $1.0 \cdot 10^{-4}$ г/дм³, а предел обнаружения – $1.0 \cdot 10^{-6}$ г/дм³. Таким образом, разработанные пьезоэлектрические сенсоры на основе ПМО-цефазолина и ПМО-цефотаксима обладают хорошей чувствительностью к шаблонным антибиотикам, при более конкурентной стоимости оборудования и расходных материалов.

Таблица 2. Определение антибиотиков ПМО-сенсорами в жидких средах методом «введено-найдено»

Table 2. Identification of antibiotics by MIP sensors in liquid media using the spike recovery test.

Анализируемые вещества	C , г/дм ³		S_r , %
	Введено	Найдено	
ПМО-цефазолина			
Цефазолин	0.100	0.101 ± 0.005	4.1
	0.010	0.010 ± 0.001	8.2
Цефазолин	0.010*	0.011 ± 0.0003	6,3
Цефотаксим	0.010	–	–
	0.001	–	–
ПМО-цефотаксима			
Цефотаксим	0.100	0.0976 ± 0.00317	0.4
	0.0100	0.01029 ± 0.00033	0.7
	0.00100	0.001045 ± 0.00011	2.9
Цефазолин	0.0100	–	–
	0.00100	–	–
Молоко фермерское	–	$2.93 \cdot 10^{-3}$	–

* Концентрация установлена спектрофотометрически; * The concentration was determined spectrophotometrically

Таблица 3. Импринтинг-фактор (IF) и коэффициент селективности (k) для сенсоров на основе ПМОTable 3. Imprinting factor (IF) and selectivity coefficient (k) for MIP-based sensors

Анализируемое вещество	Сенсор на основе ПМО-цефазолина		Сенсор на основе ПМО-цефотаксима	
	IF	k	IF	k
Цефазолин	61.6	1	1.5	0.39
Цефотаксим	0.4	0.052	10.0	1

Таблица 4. Определение антибиотиков в модельных растворах методом добавок

Table 4. Identification of antibiotics in model solutions using the spike test

Анализируемое вещество	C , г/дм ³	$C_{доб}$, г/дм ³	C_x , г/дм ³	Sr , %
Цефазолин	0.0167	0.1	0.0164±0.0008	4.9
Цефотаксим	0.0167	0.1	0.0167±0.0007	3.9

Таблица 5. Определение антибиотиков в модельных смесях сенсорами на основе ПМО

Table 5. Identification of antibiotics in model solutions using MIP-based sensors

Определяемый антибиотик	C , г/дм ³		Sr , %	
	Введено	Найдено		
Сенсор на основе ПМО-цефазолина				
Цефазолин	0.100	0.1012±0.0059	5.9	
Цефотаксим	0.100	–	–	
Раствор, содержащий цефазолин и цефотаксим	Цефазолин	0.0500	0.0490±0.0028	5.8
	Цефотаксим	0.0500	–	–
Сенсор на основе ПМО-цефотаксима				
Цефотаксим	0.100	0.1006±0.0052	5.2	
Цефазолин	0.100	–	–	
Раствор, содержащий цефазолин и цефотаксим	Цефотаксим	0.0500	0.0503±0.0037	7.4
	Цефазолин	0.0500	–	–

Правильность определения цефазолина в модельных растворах и в молоке с помощью модифицированного пьезосенсора проверена методом «введено – найдено» (табл. 2). Установлено, что относительное стандартное отклонение проведенного сравнения концентраций приготовленных модельных растворов и установленных сенсорами на основе ПМО составляет не более 10 %.

Импринтинг-фактор для ПМО-цефазолина составляет 61.6, для ПМО-цефотаксима – 10.0. Коэффициент селективности сенсора ПМО-цефазолина по отношению к цефотаксиму равен 0.052, а сенсора ПМО-цефотаксима по отношению к цефазолину – 0.39 (табл. 3).

Высокие значения импринтинг-фактора и коэффициента селективности характерны для того антибиотика, который использовался в качестве темплата при синтезе ПМО. Таким образом, сенсоры избирательны только к целевым молекулам-темплатам и не чувствительны к посторонним антибиотикам.

Молоко – это многокомпонентная полидисперсная система сложного химического состава. Методом добавок установлено отсутствие влияния «матрицы молока» на величину аналитического сигнала (табл. 4). Относительное стандартное отклонение определения цефазолина 6.38%, а цефотаксима – 4.62%.

Таким образом, пьезосенсоры на основе ПМО-цефазолина и ПМО-цефотаксима могут быть использованы для обнаружения остаточных количеств этих антибиотиков в молоке и в водных растворах.

Для оценки избирательности сенсоров, модифицированных полимерами с молекулярными отпечатками, были исследованы смеси цефазолина и цефотаксима (табл. 5). Установлено, что сенсоры в бинарных растворах антибиотиков проявляют селективность к тому антибиотику, который служил шаблоном для синтеза ПМО.

Таким образом, пьезоэлектрические сенсоры на основе ПМО-цефазолина и ПМО-цефотаксима позволяют определять целевой антибиотик в модельных индивидуальных и бинарных растворах.

Список литературы

1. Харкевич Д.А. Фармакология. М. ГЭОТАР-Медиа. 2006. 750 с.
2. Яковлев В.П., Яковлев С.В. Рациональная антимикробная фармакотерапия. М. Литтерра. 2007. 784 с.
3. Кулапина Е.Г., Барина О.В., Кулапина О.И., Утц И.А. и др. // *Антибиотики и химиотерапия*. 2009. Т. 54. № 9-10. С. 53-60.
4. Бузмакова У.А., Кудряшова О.С. // *Вестник Пермского университета. Химия*. 2018. Т.8. Вып. 1. С. 6-28.
5. Папуниди Э.К., Выштакалюк А.Б. // *Актуальные вопросы совершенствования технологии производства и переработки продукции сельского хозяйства*. 2020. № 22. С. 426-429.
6. Минаева Л.П., Шевелева С.А. // *Успехи медицинской микологии*. 2019. Т 20. С. 441-444.
7. Мурленков Н.В. // *Биология в сельском хозяйстве*. 2019. № 4 (25). С. 11-14.
8. Курченкова О.Р., Шмат Е.В. // *Вестник научных конференций*. 2017. № 3-5 (19). Ч. 5. С. 112-113.
9. Гераймович О.А., Малинина З.Ю. // *Молочная промышленность*. 2009. № 9 С. 44-45.
10. Hancu G., Simon B., Kelemen H., Rusu A. et al. // *Advanced Pharmaceutical Bulletin*. 2013. No 3(2). pp. 367-371.
11. ГОСТ 33526-2015. 14 с.
12. ГОСТ 34137-2017. 24 с.

Заключение

Разработаны пьезоэлектрические сенсоры на основе полимеров с молекулярными отпечатками и проведено определение антибиотиков цефалоспоринового ряда – цефазолина и цефотаксима в жидких средах. Установлено, что для сенсора на основе ПМО-цефазолина диапазон определяемых концентраций $0.1-1.0 \cdot 10^{-5}$ г/дм³, а для сенсора на основе ПМО-цефотаксима – $0.1-1.0 \cdot 10^{-4}$ г/дм³.

Пьезосенсоры на основе полимеров с молекулярными отпечатками являются высокоспецифичными к определению молекул темплата, в индивидуальных и многокомпонентных смесях.

13. Shazalia M.A., Elbashir A.A., Aboul-Enein H.Y. // *World Journal of Analytical Chemistry*. 2015. Vol. 3. No 1 A. pp. 21-32.
14. ГОСТ 31502-2012. 14 с.
15. ГОСТ 32219-2013. 20 с.
16. ГОСТ 32254-2013. 13 с.
17. Зяблов А.Н., Никитская Л.М., Жиброва Ю.А. и др.. Патент РФ. № 2010142819/28. 2010.
18. Зяблов А.Н., Моничева Т.С., Селеменев В.Ф. // *Аналитика и контроль*. 2012. Т. 16. № 4. С. 406-409.
19. Зяблов А.Н., Говорухин С.И., Дуванова О.В., Селеменев В.Ф. и др. // *Аналитика и контроль*. 2014. Т. 18. № 4. С. 438-441.
20. Ныс П.С., Курочкина В.Б., Склярченко А.В., Вейнберг Г.А. // *Антибиотики и химиотерапия*. 2000. Т. 45. № 11. С. 36-42.
21. Егоров Н.С. Основы учения об антибиотиках. М. Изд-во МГУ. Наука. 2004. 528 с.
22. Глушченко Н.Н., Плетнева Т.В., Попков В.А. Фармацевтическая химия. М. Издательский центр «Академия». 2004. 384 с.
23. Соколова Л.И., Черняев А.П. // *Химико-фармацевтический журнал*. 2002. Т. 36. № 5. С. 39-45.
24. Хальзова С.А. Дис. канд. хим. наук. Воронеж. 2017. 129 с.
25. Бессонов М.И., Котон М.М., Кудрявцев В.В., Лайус Л.А. Полиимиды – класс термостойких полимеров. Ленинград. Наука. 1983. 328 с.

26. Меренкова А.А., Ву Х.И., Гречкина М.В., Зяблов А.Н. // *Сорбционные и хроматографические процессы*. 2020. Т. 20. № 6. С. 760-764.

27. Дерфель К. Статистика в аналитической химии. М. Мир. 1994. 268 с.

28. Дворкин В.И. Метрология и обеспечение качества количественного химического анализа. М. Химия. 2001. 263 с.

29. Дмитриенко С.Г., Ирха В.В., Кузнецова А.Ю., Золотов Ю.А. // *Журнал аналитической химии*. 2004. Т. 59. № 9. С. 902-913.

30. Амелин В.Г., Андоралов А.М., Волкова Н.М., Коротков А.И. и др. // *Аналитика и контроль*. 2015. Т. 19. № 2. С. 189-207.

Identification of cefazoline and cefatoxime in liquid media using modified piezoelectric sensors

© 2021 Shapovalova A.A., Zyablov A.N.

Voronezh State University, Voronezh

The article presents the results of using piezoelectric sensors based on polymers with molecular imprints in order to identify two antibiotics of the cephalosporin series, cefazoline, and cefatoxime, in liquid media. The purpose of our study was to develop piezoelectric sensors based on polymers with molecular imprints of cefazoline and cefatoxime antibiotics for their identification in liquid media.

To identify the antibiotics, piezoelectric quartz resonators were modified with polymers with molecular imprints. Molecular imprinted polymers (MIP) were synthesised based on copolymer of 1,2,4,5- benzene-tetracarboxylic acid and 4,4'-diaminodiphenyl oxide produced by ОАО MIPP NPO Plastic, Moscow. To obtain the MIPs, we prepared a prepolymerisation mixture containing a copolymer and a solution of the antibiotic in distilled water and N,N-dimethylformamide (DMF) with the ratio of 1:2. The prepolymerisation mixture was applied on the surface of the electrode of the sensor by stamping. Thermal imidisation was carried out in an oven in two stages: the first stage was performed at 80°C, the second at 180°C. The sensors were then cooled to room temperature and placed in distilled water for 24 hours for the removal of the template.

The identification of antibiotics in liquid media was performed using the method of graduation graphs. To plot the graph, standard antibiotic solutions were prepared within the range of concentrations of $0.1 - 1.0 \cdot 10^{-7} \text{ g/dm}^3$. When the concentration of the analyte in the solution increases, the analytical signal of the modified piezoelectric sensor decreases. At the same time, we observe a linear calibration dependence with the coefficient of determination being $R^2 > 0.99$.

The identification limit is $1.0 \cdot 10^{-6} \text{ g/dm}^3$ for cefazoline and $1.0 \cdot 10^{-5} \text{ g/dm}^3$ for cefatoxime. The range of the determined concentrations of the antibiotics is $0.1 - 1.0 \cdot 10^{-6} \text{ g/dm}^3$ and $0.1 - 1.0 \cdot 10^{-5} \text{ g/dm}^3$ respectively. The imprinting factor is 61.6 for the cefazoline MIP and 10.0 for the cefatoxime MIP. For cefazoline MIP, the selectivity coefficient was calculated with regard to cefatoxime and was 0.052. It was 0.39 for cefatoxime MIP (calculated with regard to cefazoline). The sensors are only selective for target template molecules. The study demonstrated that the milk matrix does not affect the analytical signal. Sensors in binary antibiotic solutions demonstrate selectivity for the antibiotic that served as a template for the MIP synthesis. Piezoelectric sensors based on molecular imprinted polymers of cefazoline and cefatoxime are highly specific for the identification of template molecules in individual and multicomponent mixtures.

Keywords: cephalosporin antibiotics, cefazoline, cefatoxime, piezoelectric sensor, molecular imprinted polymers (MIP), polyimides.

References

1. Kharkevich D.A. *Farmakologiya*. M. GE'OTAR-Media. 2006. 750 p.

2. Yakovlev V.P., Yakovlev S.V. *Racziional'naya antimikrobnaya farmakoterapiya*. M. Lit-terra. 2007. 784 p.

3. Kulapina E.G., Barinova O.V., Kulapina O.I., Utcz I.A. et al., *Antibiotiki i khimioterapiya*, 2009, Vol. 54, No 9-10, pp. 53-60.

4. Buzmakova U.A., Kudryashova O.S., *Vestnik Permskogo universiteta. Khimiya*, 2018, Vol. 8, Is. 1, pp. 6-28.

5. Papunidi E'.K., Vy`shtakalyuk A.B., *Aktual'ny'e voprosy` sovershenstvovaniya tekhnologii proizvodstva i pererabotki produkcii sel'skogo khozyajstva*, 2020, No 22, pp. 426-429.

6. Minaeva L.P., Sheveleva S.A., *Uspekhi mediczinskoj mikologii*, 2019, Vol. 20, pp. 441-444.

7. Murlenkov N.V., *Biologiya v sel'skom khozyajstve*, 2019, No 4 (25), pp. 11-14.
8. Kurchenkova O.R., Shmat E.V., *Vestnik nauchny'kh konferencij*, 2017, No 3-5 (19), Ch. 5, pp. 112-113.
9. Gerajmovich O.A., Malinina Z.Yu., *Molochnaya promy'shennost'*, 2009, No 9, pp. 44-45.
10. Hancu G., Simon B., Kelemen H., Rusu A. et al., *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 2013, No 3(2), pp. 367-371.
11. GOST 33526-2015. 14 p.
12. GOST 34137-2017. 24 p.
13. Shazalia M.A., Elbashir A.A., Aboul-Enein H.Y., *World Journal of Analytical Chemistry*, 2015, Vol. 3, No 1 A, pp. 21-32.
14. GOST 31502-2012. 14 p.
15. GOST 32219-2013. 20 p.
16. GOST 32254-2013. 13 p.
17. Zyablov A.N., Nikitskaya L.M., Zhibrova Yu.A., Kalach A.V. et al., Patent RF. No 2010142819/28. 2010.
18. Zyablov A.N., Monicheva T.S., Selemenev V.F., *Analitika i kontrol'*, 2012, Vol. 16, No 4, pp. 406-409.
19. Zyablov A.N., Govorukhin S.I., Duvanova O.V., Selemenev V.F. et al., *Analitika i kontrol'*, 2014, Vol. 18, No 4, pp. 438-441.
20. Ny's P.S., Kurochkina V.B., Sklyarenko A.V., Vejnberg G.A., *Antibiotiki i khimioterapiya*, 2000, Vol. 45, No 11, pp. 36-42.
21. Egorov N.S., *Osnovy' ucheniya ob antibiotikakh*, M., Izd-vo MGU, Nauka, 2004, 528 p.
22. Glushhenko N.N., Pletneva T.V., Popkov V.A., *Farmaceuticheskaya khimiya*, M., Izdatel'skij cenztr «Akademiya», 2004, 384 p.
23. Sokolova L.I., Chernyaev A.P., *Khimiko-farmaceuticheskij zhurnal*, 2002, Vol. 36, No 5, pp. 39-45.
24. Khal'zova S.A., Dis. kand. khim. nauk., Voronezh, 2017, 129 p.
25. Bessonov M.I., Koton M.M., Kudryavtsev V.V., Lajus L.A., *Poliimidy' – klass termostojkikh polimerov*, Leningrad, Nauka, 1983, 328 p.
26. Merenkova A.A. Vu Kh.I., Grechkina M.V., Zyablov A.N., *Sorbtsionnye i khromatograficheskie protsessy*, 2020, Vol. 20, No 6, pp. 760-764.
27. Derfel' K., *Statistika v analiticheskoj khimii*, M., Mir, 1994, 268 p.
28. Dvorkin V.I., *Metrologiya i obespechenie kachestva kolichestvennogo khimicheskogo analiza*, M., Khimiya, 2001, 263 p.
29. Dmitrienko S.G., Irkha V.V., Kuznecova A.Yu., Zolotov Yu.A., *Zhurnal analiticheskoj khimii*, 2004, Vol. 59, No 9, pp. 902-913.
30. Amelin V.G., Andoralov A.M., Volkova N.M., Korotkov A.I. et al., *Analitika i kontrol'*, 2015, Vol. 19, No 2, pp. 189-207.

Шаповалова Анна Алексеевна – студент, кафедры аналитической химии, Воронежский государственный университет, Воронеж, к.б.н., ведущий агрохимик ФГБУ САС «Балашовская» (Станция агрохимической службы «Балашовская» Саратовская область)

Зяблов Александр Николаевич – д.х.н., профессор кафедры аналитической химии, Воронежский государственный университет, Воронеж

Shapovalova Anna A. – student, department of analytical chemistry, Voronezh State University, Voronezh, PhD (Biological), leading agrochemist FSBI ASS "Balashovskaya", Balashov, (Agrochemical Service Station "Balashovskaya", Saratov region), e-mail kupena07@rambler.ru

Zyablov Alexander N. – Dr.Sci. (Chemistry), professor, department of analytical chemistry, Voronezh State University, Voronezh. e-mail: alex-n-z@yandex.ru