

НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

УДК 577.182.22:543.068.8:543.426:543.062

МИКРОЭКСТРАКЦИОННО-ЦВЕТОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ИДЕНТИФИКАЦИЯ АНТИБИОТИКОВ ПЕНИЦИЛЛИНОВОГО РЯДА В ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВАХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СМАРТФОНА И ХЕМОМЕТРИЧЕСКОГО АНАЛИЗА**Василий Григорьевич Амелин^{1,2}, Зин Алабдин Чалави Шаока¹, Дмитрий Сергеевич Большаков³**

¹Владимирский государственный университет имени Александра Григорьевича и Николая Григорьевича Столетовых; ²Всероссийский государственный центр качества и стандартизации лекарственных средств для животных и кормов; ³Центр гигиены и эпидемиологии в Владимирской области

Автор, ответственный за переписку: Василий Григорьевич Амелин, amelinvg@mail.ru

Аннотация. Предложен быстрый и простой способ определения антибиотиков пенициллинового ряда в лекарственных средствах, основанный на дисперсионной жидкостно-жидкостной микроэкстракции ассоциатов пенициллинов с метиленовым синим и измерении цветометрических характеристик экстрактов с помощью смартфона и специализированного программного обеспечения. В качестве аналитического сигнала (A_p) использовали значения цветометрических параметров в системе *RGB*. Разработаны методики определения содержания пенициллина (*G*, *V*), оксациллина, ампициллина, амоксициллина и нафциллина в лекарственных препаратах. Пределы обнаружения и определения составили 0,2 и 0,6–0,8 мкг/мл соответственно. Показана возможность использования хемометрического анализа, позволяющего сократить время анализа и визуализировать данные исследования. Обработку массива данных проводили методами главных компонент (principal component analysis, *PCA*), иерархического кластерного анализа (hierarchical clustering analysis, *HCA*) и метода *k-means* с использованием программного обеспечения *XLSTAT*. Проведена идентификация и определение концентрации антибиотиков пенициллинового ряда в таблетированных формах с использованием хемометрического анализа. Градуировочные характеристики линейны с коэффициентами достоверности аппроксимации $\geq 0,99$. Относительное стандартное отклонение результатов анализа не превышает 0,05. Продолжительность анализа 15–20 мин.

Ключевые слова: цифровая цветометрия, пенициллины, дисперсионная жидкостно-жидкостная микроэкстракция, смартфон, *RGB*, хемометрический анализ

Финансирование. Исследование выполнено в рамках бюджетного финансирования ФГБОУ ВО «Владимирский государственный университет имени Александра Григорьевича и Николая Григорьевича Столетовых» (ВлГУ) и ФГБУ «Всероссийский государственный центр качества и стандартизации лекарственных средств для животных и кормов» (ФГБУ «ВГНКИ»).

Для цитирования: Амелин В.Г., Шаока З.А.Ч., Большаков Д.С. Микроэкстракционно-цветометрическое определение и идентификация антибиотиков пенициллинового ряда в лекарственных средствах с использованием смартфона и хемометрического анализа // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия. Т. 63. № 3. С. 222–232.

ORIGINAL ARTICLE

**MICROEXTRACTION-COLORIMETRIC DETERMINATION
AND IDENTIFICATION OF PENICILLIN ANTIBIOTICS IN MEDICINES
USING A SMARTPHONE AND CHEMOMETRIC ANALYSIS**

Vasily G. Amelin^{1,2}, Zen Alabden Chalawi Shogah¹, Dmitry S. Bolshakov³

¹ Vladimir State University named after Alexander and Nikolay Stoletovs; ² The Russian State Center for Animal Feed and Drug Standardization and Quality; ³ Center for Hygiene and Epidemiology in the Vladimir Region

Corresponding author: Vasily G. Amelin, amelinvg@mail.ru

Annotation. A fast and simple method for the determination of penicillin antibiotics in medicines is proposed, based on dispersive liquid-liquid microextraction of penicillin associates with methylene blue and measuring the colorimetric characteristics of the extracts using a smartphone and specialized software. As an analytical signal (A_p), we used the values of the colorimetric parameters in the RGB system. Methods for determining the content of penicillin G, V, oxacillin, ampicillin, amoxicillin and nafcillin in drugs have been developed. The limits of detection and quantitation were 0.2 and 0.6–0.8 $\mu\text{g/ml}$, respectively. The possibility of using chemometric analysis, which makes it possible to reduce the time and visualize research data, is shown. The data set was processed using principal component analysis (PCA), hierarchical clustering analysis (HCA), and k-means method using the XLSTAT software. The identification and quantitation of penicillin antibiotics concentration in tablet forms was carried out using chemometric analysis. Calibration characteristics are linear with approximation confidence coefficients ≥ 0.99 . The relative standard deviation of the analysis results does not exceed 0.05. The duration of the analysis was 15–20 min.

Keywords: digital colorimetry, penicillins, dispersive liquid-liquid microextraction, smartphone, RGB, chemometric analysis

Financial Support. The study was carried out within the framework of budget financing of the Alexander Grigoryevich and Nikolai Grigoryevich Stoletov Vladimir State University (VISU) and the All-Russian State Center for Quality and Standardization of Medicinal Products for Animals and Feed (VGNKI).

For citation: Amelin V.G., Shogah Z.A.Ch., Bolshakov D.S. Microextraction-Colorimetric Determination and Identification of Penicillin Antibiotics in Medicines Using a Smartphone and Chemometric Analysis // Vestn. Mosk. un-ta. Ser. 2. Chemistry. T. 63. N 3. P. 222–232.

Путем модификации природного пенициллина (бензилпенициллина), открытого Александром Флемингом в 1928 г., для расширения спектра его действия создана группа антибиотиков под названием пенициллины, которые используют для лечения различных бактериальных инфекций, вызванных как грамположительными, так и грамотрицательными аэробными и анаэробными бактериями. В настоящее время они находят широкое применение в медицине и ветеринарии для профилактики и лечения заболеваний.

Для оценки качества лекарственных препаратов (ЛП) на основе пенициллинов предложено

использовать титриметрические [1–3], спектрофотометрические методы [4, 5], а также методы тонкослойной хроматографии [6], капиллярного электрофореза [7] и высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) [8–10] с разными вариантами детектирования.

В работах [1, 2] изучена кинетика и стехиометрия реакций *S*-окислирования полусинтетических пенициллинов (амоксициллина, ампициллина, оксациллина и тикарциллина) в водных растворах при pH 3–6 в присутствии гидропероксомоносульфата калия методом йодометрического титрования. В этом случае на 1 моль пенициллина расходуется 1 моль KHSO_5 .

Разработана унифицированная методика и показана возможность оценки количественного содержания пенициллинов методом йодометрии с использованием гидропероксомоносульфата калия в качестве аналитического реагента. Относительное стандартное отклонение результатов анализа не превышает 2,35 % [1].

Рассмотрена возможность использования гидроксамовой реакции для анализа готовых лекарственных средств (ЛС) на основе антибиотиков пенициллинового ряда спектрофотометрическим методом [4]. Ацильные соединения, реагируя с гидроксиламином, превращаются в гидроксамовые кислоты, которые с солями железа(III) образуют окрашенные комплексы. В работе оптимизированы условия получения окрашенных соединений из β -лактамных антибиотиков под действием NH_2OH (температура, время реакции, соотношение и концентрация реагентов). Установлено, что результаты определения действующего вещества в лекарственных субстанциях с помощью разработанной методики [4] укладываются в нормы допустимых отклонений. Они практически не отличаются от результатов анализа антибиотиков фармакопейным методом [3].

Описано спектрофотометрическое определение амоксициллина и ампициллина в готовых ЛС с использованием реагента Фолина–Чокалтеу [5]. Предложенный подход основан на получении комплексного соединения синего цвета за счет восстановления вольфрамат- и/или молибдат-анионов в реагенте Фолина–Чокалтеу под действием амоксициллина и ампициллина в щелочной среде.

Хромогенная реакция имеет λ_{max} при 720 и 740 нм с молярным коэффициентом светопоглощения $1,6295 \cdot 10^4$ и $0,1085 \cdot 10^4$ л/(моль \times см) в диапазоне концентраций 2–10 и 10–70 мкг/мл для амоксициллина и ампициллина соответственно.

Предложены методики оценки качества лекарственных препаратов методами капиллярного электрофореза [7]. Выбраны оптимальные условия разделения и определения разных классов антибактериальных веществ: пенициллинов, фторхинолонов, нитрофуранов, сульфаниламидов, метронидазола и хлорамфеникола. В частности, для определения пенициллинов (амоксициллина, оксациллина, ампициллина, клоксациллина, пенициллина G, диклоксациллина) с учетом их физико-химических свойств использовали метод мицеллярной электрокинетической хроматографии. В ходе серии экспери-

ментов выбраны оптимальные условия электрофоретического разделения смеси шести аналитов: капилляр с внутренним диаметром 75 мкм, длина волны УФ-излучения 210 нм, температура водяной рубашки капилляра 20 °С, напряжение высоковольтного блока +25 кВ, ввод пробы при 30 мбар в течение 10 с, ведущий электролит состоит из 10 мМ фосфатного буферного раствора (рН 7,0) и 30 мМ додецилсульфата натрия. Диапазон определяемого содержания действующих компонентов ЛС составляет 1–1000 мг/г для твердых и 0,001–0,50% для жидких препаратов. Относительное стандартное отклонение результатов анализа не превышает 0,04.

Наибольшее распространение для контроля качества лекарственных препаратов получил метод ВЭЖХ [8–10]. В работе [8] описан подход для оценки качества амоксициллина в таблетированной форме методом обращенно-фазовой ВЭЖХ при детектировании в УФ-области спектра. Подход отличает простота в реализации. В качестве подвижной фазы авторы используют комбинацию раствора однозамещенного фосфата калия (KH_2PO_4) с массовой концентрацией 6,8 г/л (рН 5,0) и метанола в соотношении 95:5. Хроматографическое разделение полученного экстракта проводили на колонке «Hypersil» с привитыми октадецильными группами C_{18} (250 мм \times 4,6 мм, диаметр зерна сорбента 5 мкм) при объемной скорости подачи подвижной фазы 1,5 мл/мин. Для детектирования аналитического сигнала использовали длину волны 254 нм. Диапазон линейности находился в интервале от 20 до 160 мкг/мл, коэффициент корреляции градуировочной характеристики не превышал 0,9998. Степень извлечения аналита составляет $(100,6 \pm 4)\%$.

В работе [10] с помощью метода ВЭЖХ в сочетании с тандемным масс-спектрометрическим детектированием (МС/МС) представлены условия для определения 13 антибактериальных соединений разных классов, в том числе амоксициллина, ампициллина и пенициллина G в ветеринарных препаратах. Градуировочные характеристики линейны в диапазоне концентраций 50–2000 нг/мл. Пределы обнаружения для всех аналитов варьировали от 55 нг/мл до 58 мкг/мл, пределы определения – от 185 нг/мл до 194 мкг/мл.

Все рассмотренные выше методики имеют несколько недостатков, к которым можно отнести необходимость использования дорогостоящего оборудования, применение токсичных

растворителей, привлечение к работе высококвалифицированного персонала. Кроме того, данная группа методик не подходит в случае проведения экспресс-анализа лекарственных препаратов для оценки содержания действующего вещества. Перспективным направлением в этой области аналитической химии фармацевтических средств, на наш взгляд, является цифровая цветометрия [11, 12].

Цель настоящей работы состояла в разработке быстрого и простого способа определения антибиотиков пенициллинового ряда в лекарственных средствах после извлечения их в виде ассоциатов с метиленовым синим методом дисперсионной жидкостно-жидкостной микроэкстракции, последующей регистрации цветометрических характеристик с помощью смартфона и обработки данных с использованием хемометрического анализа.

Экспериментальная часть

Аппаратура и материалы. В качестве цветорегистрирующего устройства для измерения оптических и цветометрических характеристик подготовленных экстрактов использовали смартфон «iPhone X» («Apple», США) с установленным программным обеспечением «RGBer».

В работе применяли аналитические весы «Sartorius CP 124S» специального класса точности с пределом взвешивания 0,1 мг («Sartorius», Германия), дозаторы «Sartorius BIONIT» серии «Proline» одноканальные механические переменного объема 10–100, 100–1000, 1000–5000 мкл («Sartorius», Германия), микрошприцы объемом 10, 100 и 500 мкл (Hamilton Company, Япония), лабораторную центрифугу «MPW-260R» («MPW Med. Instruments», Польша), политетрафторэтиленовые мембранные фильтры 25 мм с диаметром пор 0,45 мкм («Pall Corporation», США), пробирки полипропиленовые емкостью 15 мл («SPL Life Sciences Co.», Корея), пробирки типа «Эппендорф» емкостью 2,0 мл («GenFollower Biotech Co.», Китай).

Реактивы. Использовали стандартные образцы пенициллина G (бензилпеницилина), V (феноксиметилпеницилина), оксациллина, ампициллина, амоксициллина и нафциллина (98–100%, «Sigma-Aldrich», США). Основные стандартные растворы концентрацией 1 мг/мл готовили растворением точной навески препарата в ацетонитриле и деионизированной воде (не менее 18 МОМ×см, ОСТ 11 029.003-80). Рабочие

стандартные растворы готовили последовательным разбавлением основных стандартных растворов деионизированной водой.

Использовали ацетонитрил (99,9%, «Scharlab S.L.», Испания), метанол (PA-ACS-ISO, «Panreac», ЕС), метилен хлористый, хлороформ, четыреххлористый углерод («х.ч.», АО «ЭКОС-1», Россия), этиловый спирт («х.ч.», «ХИММЕД», Россия), ацетон («ч.д.а.», АО «ХИМПРЕАКТИВ», Россия), метиленовый синий («ч.д.а.», ООО «Лабхим», Россия), натрия тетраборат декагидрат (99,5%, «Sigma-Aldrich», США).

Схема установки. Для измерения цветометрических характеристик полученных экстрактов ионных ассоциатов использовали установку, представленную на рис. 1. Пробирку с экстрактом помещали в держатель и с помощью смартфона «iPhone X» наводили фокус на экстракт, делали снимок и с применением программного продукта «RGBer» определяли цветометрические характеристики экстракта. Все измерения проводили в условиях искусственного освещения.

В качестве аналитического сигнала использовали величину A_r , которую рассчитывали по формуле:

$$A_r = \sqrt{(R_0 - R_x)^2 + (G_0 - G_x)^2 + (B_0 - B_x)^2},$$

где R_0 , G_0 , B_0 , R_x , G_x , B_x – цифровые значения интенсивности красного, зеленого, синего цветов холостой и анализируемой пробы соответственно.

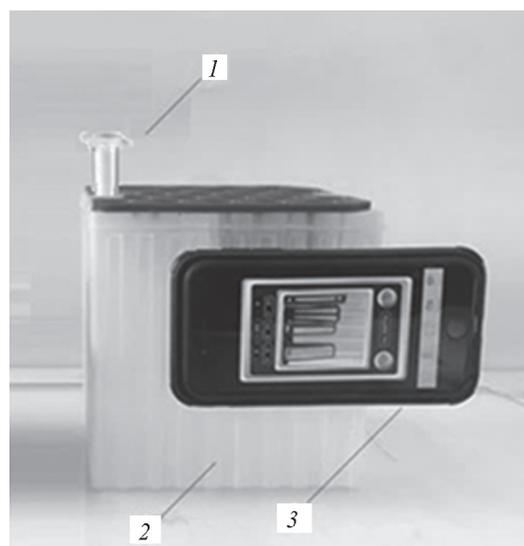


Рис. 1. Устройство для измерения цветометрических характеристик экстрактов: 1 – пробирка с экстрактом, 2 – бокс (10×15×15 см), 3 – смартфон

Построение градуировочной зависимости. В пробирку типа «Эппендорф» емкостью 2 мл вносили 5, 10, 20, 40, 60, 80 и 100 мкл рабочего раствора пенициллина ($c = 0,1$ мг/мл), 1 мл деионизированной воды, 10 мкл 0,05%-го раствора метиленового синего, затем с помощью микрошприца добавляли 200 мкл экстрагирующей смеси ацетонитрила и хлороформа в соотношении 3:1 по объему. Перемешивали и центрифугировали 1 мин при 15 000 об/мин. Измеряли цветометрические характеристики экстракта с помощью смартфона.

Пробоподготовка. Одну таблетку готового ЛП помещали в мерную колбу емкостью 100 мл, добавляли 50 мл деионизированной воды и 1 мл ацетонитрила. Содержимое колбы перемешивали до полного растворения ЛС и доводили объем в колбе до метки водой. Полученный раствор фильтровали через мембранный фильтр с диаметром пор 0,45 мкм. В пробирку типа «Эппендорф» емкостью 2,0 мл помещали 10–100 мкл приготовленного раствора, 1 мл деионизированной воды, добавляли 10 мкл 0,05%-го раствора метиленового синего. Содержимое пробирки перемешивали. Затем в полученный раствор с помощью микрошприца вносили 200 мкл экстрагирующей смеси. Пробирку встряхивали и центрифугировали в течение 1 мин при 15 000 об/мин. С помощью смартфона измеряли цветометрические характеристики полученного экстракта.

Хемометрический анализ. Для идентификации и определения концентрации антибиотиков пенициллинового ряда в лекарственных средствах применяли метод главных компонент (principal component analysis, PCA), иерархический кластерный анализ (hierarchical clustering analysis, HCA) и метод k-среднего (k-means)

с использованием программного обеспечения XLSTAT (v. 2021.3.1).

Результаты и их обсуждение

В основе предложенного нами способа оценки качества лекарственных средств лежит способность аналитов кислотного характера ($pK_{a(\text{COOH})} = 2,6\text{--}2,7$) образовывать ионные ассоциаты с метиленовым синим, которые в дальнейшем экстрагировали органическими растворителями (рис. 2).

В целях оптимизации времени единичного анализа, минимизации использования органических растворителей, увеличения аналитического сигнала и повышения точности применяли дисперсионную жидкостно-жидкостную микроэкстракцию (ДЖЖМЭ). Выбор условий проведения микроэкстракционного концентрирования антибиотиков пенициллинового ряда аналогичен изложенному в работе [13].

Оптимальные условия ДЖЖМЭ пенициллинов следующие: 200 мкл экстрагирующей смеси ацетонитрила и хлороформа в соотношении 3:1 по объему на 1 мл анализируемого раствора при pH 5–6 без дополнительного введения буферизирующих растворов.

В качестве примера в табл. 1, рис. 3, а и рис. 4 показаны расчет аналитического сигнала и построение градуировочной зависимости для пенициллина G.

Пределы обнаружения и определения.

Предел обнаружения ($c_{\text{мин}}$) и предел определения ($c_{\text{н}}$) рассчитывали по формулам $3 \times s/k$ и $10 \times s/k$ соответственно (s – стандартное отклонение аналитического сигнала для холостого опыта, k – тангенс угла наклона градуировочной зависимости). Стандартное отклонение для A_r холостого опыта составило 0,5 ($n = 15$,

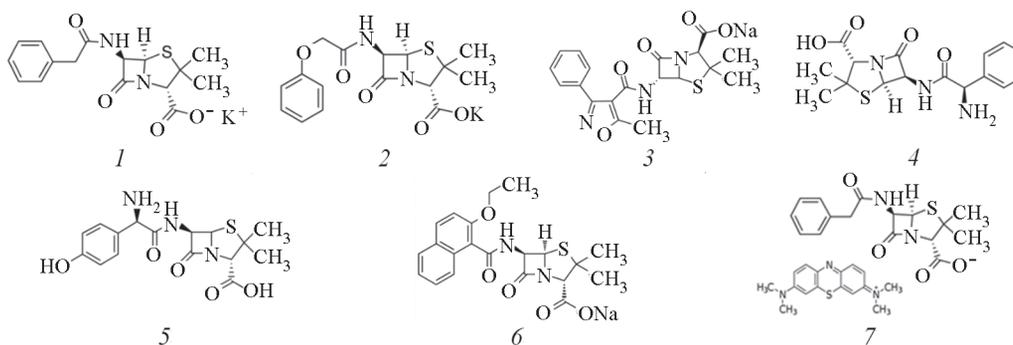


Рис. 2. Структурные формулы пенициллина G калиевой соли (1), пенициллина V калиевой соли (2), оксациллина натриевой соли (3), ампициллина (4), амоксициллина (5), нафциллина натриевой соли (6) и ассоциата пенициллина G с метиленовым синим (7)

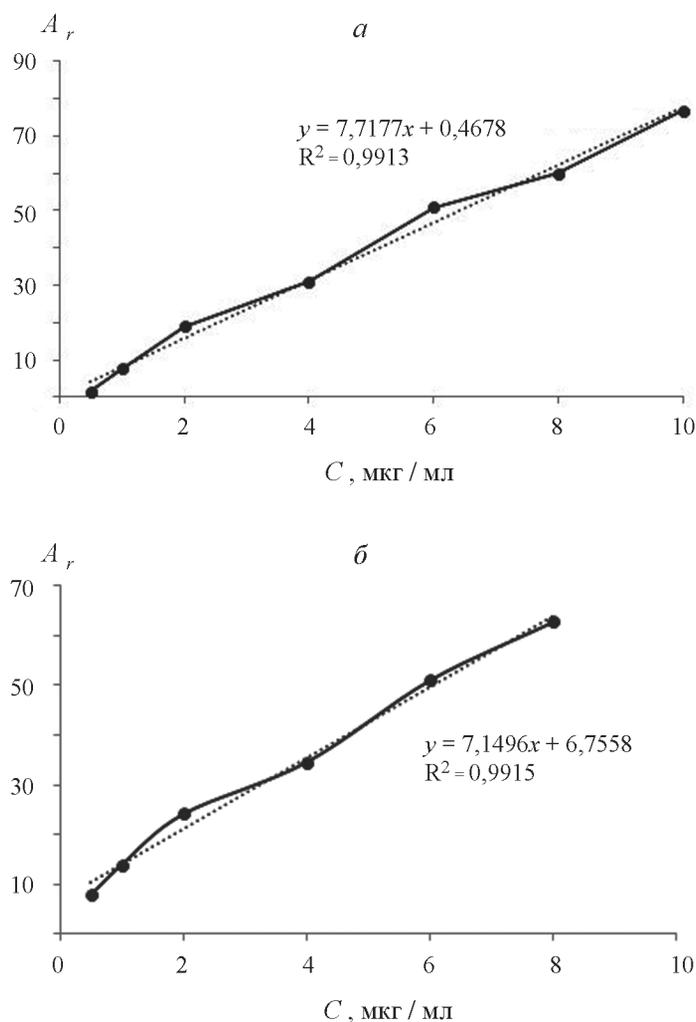


Рис. 3. Градуировочная зависимость для определения пенициллина G микро-экстракционно-цветометрическим методом (а), в том числе полученная с использованием метода k-means (б)

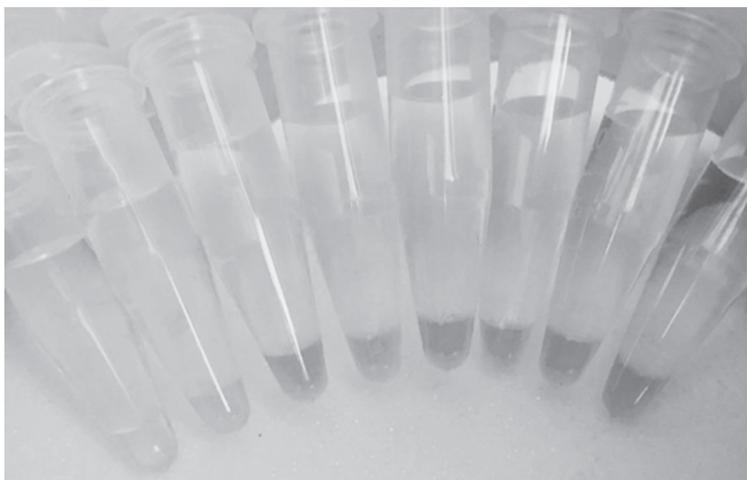


Рис. 4. Фотография микроэкстрактов для построения градуировочной зависимости при определении пенициллина G

$P = 0,95$). Пределы обнаружения и определения были равны соответственно 0,2 и 0,6–0,8 мкг/л для всех рассматриваемых аналитов. Диапазон определяемых значений содержания (ДОС) по градуировочной характеристике составил от 0,6–0,8 до 10 мкг/л. Градуировочные характеристики линейны с коэффициентами достоверности аппроксимации $\geq 0,99$ (табл. 2).

Хемометрический анализ. Использование метода главных компонент (РСА) позволило

дифференцировать и идентифицировать пенициллины при разных значениях концентрации с высоким процентом дискриминации – 97,11 % (рис. 5). Установлено, что решающую роль играют первые две главные компоненты F1 и F2. Для построения зависимостей и создания матрицы данных использовали значения A_r пенициллинов для разных концентраций.

Иерархический кластерный анализ (НСА) показывает, что анализируемые ЛС, содержащие

Т а б л и ц а 1

Цветометрические характеристики экстракта ассоциата метиленовый синий – пенициллин G

Концентрация пенициллина G, мкг/мл	Значения цветовых каналов / с вычетом бланка			Аналитический сигнал $A_r = \sqrt{(R_0 - R_x)^2 + (G_0 - G_x)^2 + (B_0 - B_x)^2}$,
	$R_x/R_0 - R_x$	$G_x/G_0 - G_x$	$B_x/B_0 - B_x$	
0	100/0	145/0	143/0	–
0,5	100/0	146/–1	144/–1	1
1	96/4	147/–2	149/–6	7
2	84/16	143/2	153/–10	19
4	71/29	152/–7	151/–8	31
6	52/48	153/–8	158/–15	51
8	41/59	151/–6	152/–9	60
10	25/75	130/15	137/6	77

Т а б л и ц а 2

Аналитические характеристики определения антибиотиков пенициллинового ряда микроэкстракционно-цветометрическим методом

Аналит	$c_{\text{мин}}$, мкг/мл	$c_{\text{п}}$, мкг/мл	ДОС, мкг/мл	Уравнение градуировочной зависимости	R^2
Пенициллин G	0,2	0,6	0,6–10	$A_r = 7,7177 c + 0,4678$ $Y = 7,1496 x + 6,7558^*$	0,9913 0,9915*
Пенициллин V	0,2	0,8	0,8–10	$A_r = 6,559 c + 1,834$ $Y = -7,871 x + 45,953^*$	0,9914 0,9978*
Нафциллин	0,2	0,7	0,7–10	$A_r = 7,149 c - 1,088$ $Y = -7,516 x + 38,687^*$	0,9981 0,9963*
Оксациллин	0,2	0,6	0,6–10	$A_r = 7,8627 c - 0,2033$ $Y = -6,913 x + 42,236^*$	0,9947 0,9907*
Амоксициллин	0,2	0,8	0,8–10	$A_r = 6,325 c + 0,808$ $Y = -7,339 x + 34,513^*$	0,9908 0,9923*
Ампициллин	0,2	0,6	0,6–10	$A_r = 7,7107 c + 0,4926$ $Y = -7,631 x + 27,518^*$	0,9903 0,9921*

* Уравнения градуировочных зависимостей, полученные методом k-means.

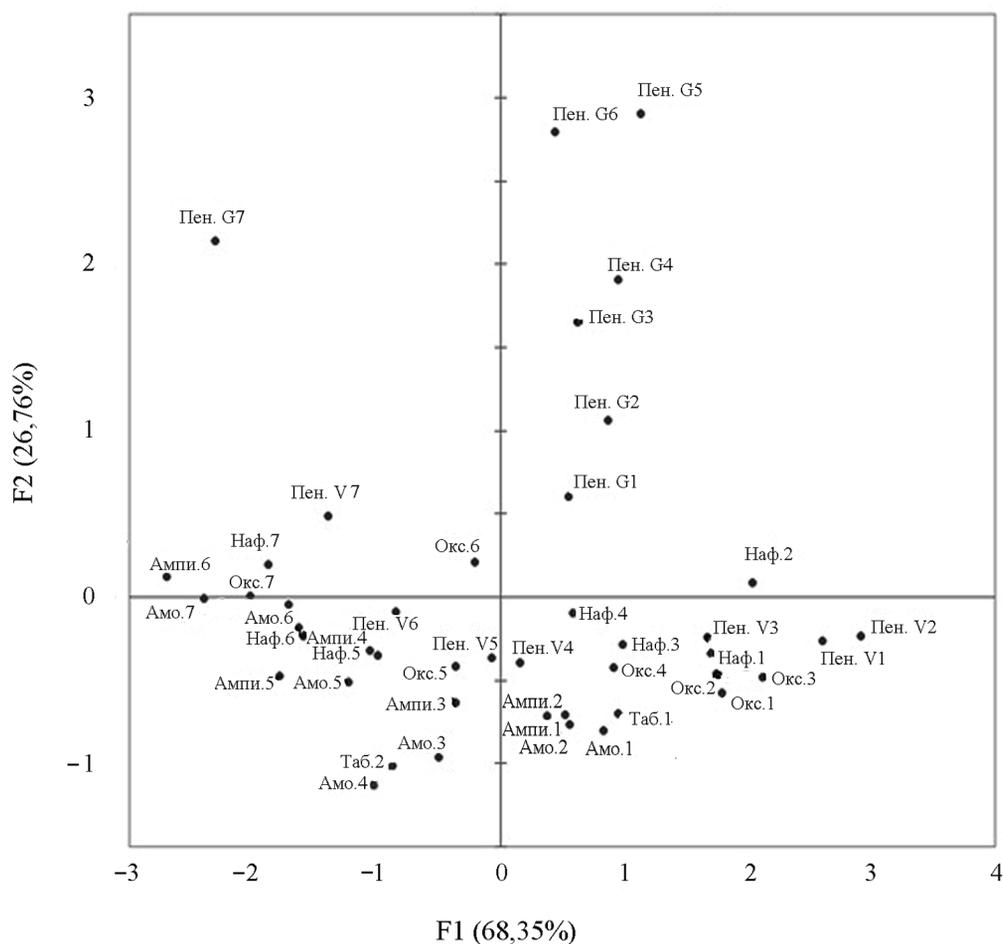


Рис. 5. График PCA для идентификации и определения антибиотиков пенициллинового ряда для семи последовательных концентраций, мкг/мл: 0,5 (1), 1 (2), 2 (3), 4 (4), 6 (5), 8 (6), 10 (7)

Т а б л и ц а 3

Результаты определения пенициллинов в лекарственных препаратах ($n = 5$; $P = 0,95$)

Наименование препарата (действующее вещество)	Заявленное производителем содержание, мг/таблетка	Найдено, мг/таблетка	Относительное стандартное отклонение, s_r
Оспамокс (амоксциллин)	500	495 ± 20 $510 \pm 20^*$	0,03 0,04*
Оксациллин (оксациллин)	250	240 ± 12	0,04
Ампициллин (ампициллин)	250	251 ± 16	0,05
Амоксициллин (амоксциллин)	500	510 ± 30 $495 \pm 20^*$	0,04 0,05*

* Найдено методом k-means.

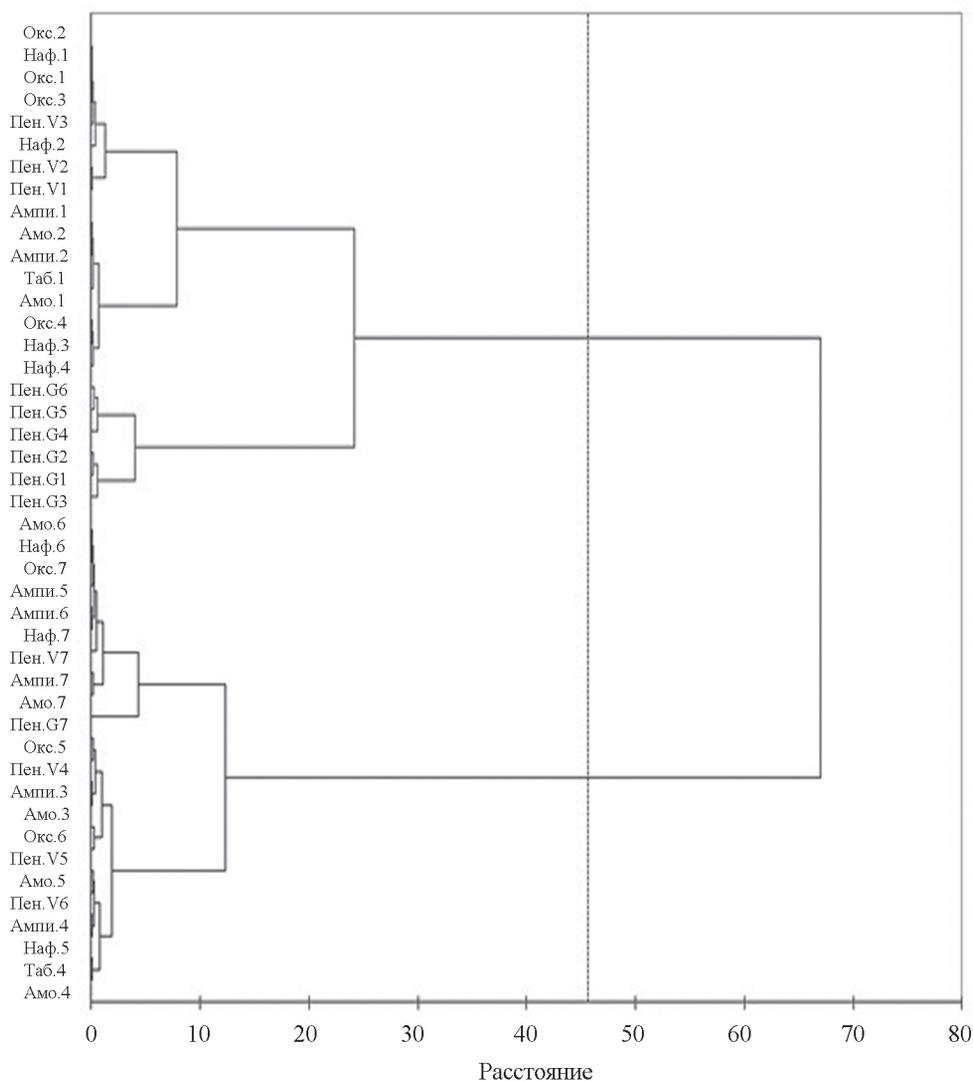


Рис. 6. Дендрограмма антибиотиков пенициллинового ряда в методе НСА

амоксциллин и соответствующие им стандартные растворы эквивалентной концентрации, располагаются в одном кластере с минимальным расстоянием между ними (рис. 6).

Как следует из рис. 6, идентифицируемый амоксициллин (Таб. 1 и Таб. 2) выделен в кластеры с нулевым или небольшим расстоянием (linkage distance) от стандартных растворов амоксициллина (Амо. 1 и Амо. 4), использованных для обучающей выборки.

Количественный анализ проводили методом *k*-среднего (*k*-means) по расстоянию от центра (программой выбран Окс. 5) до определенной концентрации пенициллинов. В качестве примера на рис. 3, б показана градуировочная зависимость для пенициллина G по методу *k*-среднего, а в табл. 2 представлены градуировочные характеристики для остальных пенициллинов.

Анализ лекарственных препаратов. При выбранных параметрах микроэкстракционно-цветометрического определения антибиотиков пенициллинового ряда с использованием смартфона и хемометрического анализа провели оценку качества готовых лекарственных препаратов коммерческого производства «Оспамокс», «Амоксициллин», «Оксациллин» и «Ампициллин» (табл. 3). При заявленном содержании действующих веществ (амоксциллина, оксациллина и ампициллина) 250 и 500 мг (в таблетке) по итогам цветометрического анализа установлено содержание амоксициллина (495 ± 20) и (510 ± 30) мг, оксациллина (240 ± 12) мг, ампициллина (251 ± 16) мг (в таблетке) в препаратах «Оспамокс», «Амоксициллин», «Оксациллин» и «Ампициллин» соответственно. Параллельно с этим для двух ЛП

оценку подлинности выполнили с помощью метода k-means, в результате которого в препаратах «Оспамокс» и «Амоксициллин» соответственно установлено содержание активного вещества амоксициллина (510 ± 20) и (495 ± 20) мг (в таблетке). Полученные данные с использованием двух методов хорошо коррелируют между собой. Результаты, представленные в табл. 3, свидетельствуют о хорошей воспроизводимости методик. Относительное стандартное отклонение результатов анализа не превышает 0,05.

Таким образом, в работе для определения антибактериальных веществ пенициллиново-

го ряда в лекарственных средствах предложено сочетание цифровой цветометрии с хемометрической обработкой аналитического сигнала (A_p) несколькими методами. Разработанный подход основан на микроэкстракционном извлечении (ДЖЖМЭ) ионных ассоциатов антибиотиков с метиленовым синим, применении смартфона в качестве цифрового цветометрического устройства и компьютерной обработке полученных данных посредством специализированного программного обеспечения. Апробация проведена на готовых лекарственных препаратах коммерческого производства.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Blazheevskiy M.Ye., Karpova S.P., Kabachnyy V.I. // J. Chem. Pharm. Res. 2013. Vol. 5. N 11. P. 637.
2. Блажеевский Н.Е., Карпова С.П., Кабачный В.И. // Антибиотики и химиотерапия. 2013. Т. 58. № 11–12. С. 3 [Blazhevskii N.E., Karpova S.P., Kabachyi V.I. // Antibiot. Khimioter. 2013. Vol. 58. N 11–12. P. 3].
3. Государственная фармакопея СССР, изд. X, Медицина, М., 1966.
4. Красникова А.В., Иозеп А.А. // Хим.-фарм. журн. 2003. Т. 37. № 9. С. 49 [Krasnikova A.V., Iozep A.A. // Pharm. Chem. J. 2003. Vol. 37. N 9. P. 504].
5. Singh D.K., Maheshwari G. // Drug Test. Analysis. 2010. Vol. 2. P. 503.
6. Thangadurai S., Shukla S.K., Anjaneyulu Y. // Anal. Sci. 2002. Vol. 18. P. 97.
7. Большаков Д.С., Амелин В.Г., Никешина Т.Б. // Журн. аналит. химии. 2016. Т. 71. № 1. С. 97 [Bol'shakov D.S., Amelin V.G., Nikeshina T.B. // J. Anal. Chem. 2016. Vol. 71. N 1. P. 94].
8. Marcel S., Tito U., Ines I., Pierre N.J. // Ann. Adv. Chem. 2018. Vol. 2. P. 055.
9. Samanidou V., Evaggelopoulou E.N. // Pharm. Anal. Acta. 2015. Vol. 6. P. 4.
10. Bekoe S.O., Bak S.A., Borklund E., Krogh K.A., Okine N.N.N.A., Adosraku R.K., Styrihavea B., Hansen M. // Anal. Methods. 2014. Vol. 6. P. 5847.
11. Амелин В.Г., Шаока З.А.Ч., Большаков Д.С. // Хим.-фарм. журн. 2021. Т. 55. № 3. С. 52 [Amelin V.G., Shogah Z.A.C., Bol'shakov D.S. // Pharm. Chem. J. V. 55. No. 3. P. 303].
12. Амелин В.Г., Шаока З.А.Ч., Большаков Д.С. // Журн. аналит. химии. 2021. Т. 76. № 7. С. 593 [Amelin V.G., Shaoka Z.A.Ch., Bol'shakov D.S. // J. Anal. Chem. 2021. V. 76. No. 3. P. 330].
13. Амелин В.Г., Шаока З.А.Ч., Большаков Д.С. // Заводск. лаборатория. Диагностика материалов. 2020. Т. 86. № 12. С. 5 [Shogah Z.A.C., Amelin V.G., Bolshakov D.S. // Zavodskaya Laboratroya. Diagnostika Materialov. 2020. Vol. 86. N 12. P. 5].

Информация об авторах

Амелин Василий Григорьевич – профессор кафедры химии Института биологии и экологии ФГБОУ ВО «Владимирский государственный университет имени Александра Григорьевича и Николая Григорьевича Столетовых» (ВлГУ), гл. науч. сотр. отделения фармакологических лекарственных средств, безопасности пищевой продукции и кормов ФГБУ «Всероссийский государственный центр качества и стандартизации лекарственных средств для животных и кормов» (ФГБУ «ВГНКИ»), докт. хим. наук, профессор, amelinvg@mail.ru;

Шаока Зин Алабдин Чалави – аспирант кафедры химии Института биологии и экологии ФГБОУ ВО «Владимирский государственный университет имени Александра Григорьевича и Николая Григорьевича Столетовых» (ВлГУ), zeanalaabideen4@gmail.com;

Большаков Дмитрий Сергеевич – химик-эксперт медицинской организации лаборатории санитарно-гигиенических исследований ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Владимирской области», канд. хим. наук, bolshakovina@mail.ru.

Вклад авторов

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию 16.11.2021;
одобрена после рецензирования 12.12.2021;
принята к публикации 14.02.2022.