

УДК 577.1+577.15+543.6+543.9+544.725

DOI: 10.20535/ibb.2017.1.1.112860

Т.А. Сергеева<sup>1\*</sup>, О.В. Пілецька<sup>2</sup>, Л.А. Горбач<sup>3</sup>, А.В. Іванова<sup>4</sup>, О.О. Бровко<sup>3</sup>, Г.В. Єльська<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Інститут молекулярної біології і генетики НАНУ, Київ, Україна

<sup>2</sup>Університет м. Лестер, Велика Британія

<sup>3</sup>Інститут хімії високомолекулярних сполук НАНУ, Київ, Україна

<sup>4</sup>КПІ ім. Ігоря Сікорського, Київ, Україна

## СЕНСОРНА СИСТЕМА ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ СУЛЬФАМЕТОКСАЗОЛУ НА ОСНОВІ МОЛЕКУЛЯРНО ІМПРИНТОВАНИХ ПОЛІМЕРНИХ МЕМБРАН

**Проблематика.** Розробка сенсорних систем на основі штучних аналогів біологічних макромолекул є актуальною для сучасної аналітичної біотехнології, оскільки забезпечує нові ефективні експрес-методи детекції малих органічних молекул, в тому числі фармацевтичних препаратів.

**Мета дослідження.** У роботі пропонується аналітична система для високоселективного та чутливого визначення сульфаметоксазолу на основі молекулярно імпринтованих полімерних (МІП) мембран, синтезованих із застосуванням методу полімеризації *in situ* у комбінації з методом комп'ютерного моделювання.

**Методика реалізації.** Молекули сульфаметоксазолу, селективно адсорбовані штучними рецепторними сайтами у структурі МІП мембран, візуалізували завдяки їх здатності формувати забарвлені у коричневий колір комплекси після реакції з фериціанідом калію та нітропрусидом натрію в лужному середовищі.

**Результати дослідження.** Межа визначення сульфаметоксазолу становила 2 мМ, а лінійний динамічний діапазон роботи сенсорної системи – 2–15 мМ, що дає змогу визначати сульфаметоксазол у фармацевтичних препаратах. Стабільність розроблених сенсорних систем на основі МІП становила принаймні 6 місяців, що значно перевищує стабільність аналогічних пристроїв на основі природних рецепторів.

**Висновки.** Доведено придатність розроблених сенсорних систем для аналізу сульфаметоксазолу як у модельних, так і в реальних зразках (комерційно доступних фармацевтичних препаратах). Розроблені сенсорні системи характеризуються високою селективністю, чутливістю, портативністю та невисокою вартістю.

**Ключові слова:** сенсори; сенсорні системи; молекулярно імпринтовані полімери; мембрани; фармацевтичні препарати; сульфамідні препарати.

### Вступ

Унікальна селективність біологічних макромолекул, яка ґрунтується на феномені молекулярного розпізнавання, є передумовою їх широкого використання у практиці, наприклад у біотехнологічних процесах, для розробки сучасних методів аналітичної біотехнології та медичної діагностики. Останнім часом біологічні макромолекули широко застосовують для розробки біосенсорних методів, які завдяки високій селективності, чутливості, швидкому часу аналізу та невисокій вартості визнані одними з найуспішніших методів сучасної аналітичної біотехнології [1, 2]. Однак, незважаючи на те що на сьогодні розроблено безліч лабораторних макетів біосенсорів, існує відносно небагато прикладів їх успішної комерціалізації. Великою мірою це зумовлено низькою стабільністю біомолекул, які застосовуються як селективні елементи біосенсорів, у зовнішньому середовищі. Всі вони є чутливими до змін температури, рН середовища, наявності в аналізованих зразках токсичних органічних та неорганічних сполук, що істотно обмежує можливості прак-

тичного застосування біосенсорів. З цього погляду значний інтерес становить розробка біосенсорних пристроїв на основі штучних аналогів біологічних молекул, які при подібній селективності є набагато більш стабільними. Ефективним підходом до створення штучних аналогів біомолекул, або так званих полімерів-біоміметиків, є метод молекулярного імпринтингу [3]. Він передбачає синтез полімерів, що містять у своїй структурі штучні рецепторні сайти зв'язування, подібні до антиген-зв'язуючих ділянок антитіл і активних сайтів біологічних рецепторів. Такі сайти у структурі органічних полімерів утворюються за умови їх синтезу за наявності так званих матричних молекул, що водночас є цільовими аналітами. Екстракція матричних молекул із синтезованого полімеру веде до утворення в ньому штучних рецепторних сайтів зв'язування, які за своїм розміром, формою і просторовим розміщенням функціональних груп є комплементарними матричним молекулам, застосованим при синтезі, та здатні до подальшого розпізнавання аналогічних молекул.

\* corresponding author: t\_sergeyeva@yahoo.co.uk

## Постановка задачі

Перспективним для використання у сенсорній технології вважається застосування МІП у вигляді полімерних мембран як селективних елементів сенсорних пристроїв [4]. Перевагами такого підходу є те, що, на відміну від полімерних частинок, отриманих подрібненням синтезованих полімерних блоків, МІП мембрани мають штучні рецепторні сайти зв'язування, які не підлягають механічній деформації в процесі отримання полімеру і завдяки цьому є набагато більш селективними. Крім того, застосування МІП мембран у сенсорній технології дає змогу уникнути низки технологічних труднощів, пов'язаних з ефективною інтеграцією полімеру в складі сенсорного пристрою. Додатковою перевагою є те, що МІП мембрани здатні самостійно генерувати сенсорний сигнал, який може бути легко зареєстрований [4].

Зважаючи на зазначене вище, метою роботи є створення оптичних біосенсорних систем на основі МІП мембран, що містять штучні рецепторні сайти розпізнавання сульфамілідів, для високоселективного визначення сульфаметоксазолу та їх практичне застосування для контролю якості фармацевтичних препаратів.

## Матеріали і методи досліджень

**Матеріали.** В роботі використовували 2-акриламідо-2-метил-1-пропансульфонову кислоту (АМПСК), ацетонітрил, гідроксид натрію, диметилдихлорсилан, N,N-диметилформамід, ітаконову кислоту (ІК), кеталь (2,2'-диметокси-2-фенілацетофенон), метакрилову кислоту (МАК), нітропрусид натрію, поліетиленгліколь (ПЕГ) з ММ 20 000, сульфаметоксазол, триетиленглікольдиметакрилат (ТЕГДМ), фериціанід калію (Sigma-Aldrich, США). Олігоуретанакрилат (ОУА) ММ 2600 був люб'язно наданий к.х.н. В.Ф. Матюшовим (Інститут хімії високомолекулярних сполук НАНУ).

**Синтез МІП мембран методом радикальної полімеризації *in situ*.** МІП мембрани, здатні до селективного розпізнавання сульфаметоксазолу, отримували радикальною фотоініційованою співполімеризацією функціонального мономеру (ІК, МАК, АМПСК), зшиваючого агента (ТЕГДМ) та модифікатора-еластифікатора (ОУА). Співвідношення ТЕГДМ/ОУА (85/15) було оптимізовано раніше [5]. Як ініціатор УФ-ініційованої радикальної полімеризації застосовували 2,2'-

диметокси-2-фенілацетофенон (кеталь). Як пороутворювач у цій системі застосовували суміш диметилформаміду (50 об. %) та поліетиленгліколю (ММ 20 000). Молярне співвідношення сульфаметоксазол/функціональний мономер у вихідній мономерній суміші становило 1:1; 1:2; 1:3; 1:4 (для МАК та ІК) та 1:1 і 1:2 для АМПСК, що було зумовлено обмеженою розчинністю АМПСК.

Типова мономерна суміш для синтезу сульфаметоксазол-селективних МІП мембран містила 40 мг сульфаметоксазолу, 194,9 мг АМПСК (молярне співвідношення 1:2), 514,3 мг ТЕГДМ, 90,8 мг ОУА, 50 об. % ДМФА, 0,5 % кеталю. Для синтезу МІП мембран на основі напіввзаємопроникних полімерних сіток (напів-ВПС) до мономерної суміші додавали 120 мг полімерного пороутворювача – ПЕГ 20 000. Мономерну суміш полімеризували між двома скляними пластинами, фіксованими на відстані 60 мкм. Реакцію радикальної полімеризації ініціювали УФ-опроміненням  $\lambda = 365$  нм та проводили протягом 30 хв. Контрольні мембрани синтезували з тієї ж мономерної суміші, що не містила сульфаметоксазол. Матричні молекули та незаполімеризовані компоненти видаляли із синтезованих мембран екстракцією етанолом в апараті Сокслета протягом 8 год. Полімерний пороутворювач (ПЕГ ММ 20 000) видаляли екстракцією у воді протягом 8 год (до постійної ваги зразків).

**Комп'ютерне моделювання полімерів-біоміметиків, що селективні до сульфаметоксазолу.** Вибір функціональних мономерів для синтезу МІПів проводили за допомогою методу комп'ютерного моделювання, як описано у праці [6].

**Калібрування колориметричної сенсорної системи для визначення сульфаметоксазолу.** Зразки сульфаметоксазол-імпринтованих МІП та контрольних мембран розміром 0,5×0,5 см застосовували для адсорбції сульфаметоксазолу зі стандартних водних розчинів з концентрацією 4–30 мМ. Сульфаметоксазол, селективно адсорбований рецепторними сайтами у складі МІП мембран, візуалізували після його взаємодії з нітропрусидом натрію та фериціанідом калію у лужному середовищі. Після процедури адсорбції зразки мембран змочували сумішшю (50 мкл) 15 %-ного водного розчину нітропрусиду натрію та 15 %-ного водного розчину  $K_3[Fe(CN)_6]$  (1:1). Після цього мембрани обробляли 15 %-ним водним розчином гідроксиду натрію (20 мкл), що призводило до негай-

ної появи шоколадно-коричневого забарвлення, інтенсивність якого є пропорційною концентрації сульфаметоксазолу в аналізованих зразках. Інтенсивність забарвлення мембран оцінювали із застосуванням програми аналізу зображень "Scion Image J" 4.0 (Wayne Rasband Inc., США).

**Визначення концентрації сульфаметоксазолу методом спектрофотометрії.** У комірки 96-лункових полістиролових планшетів для імуноферментного аналізу додавали по 100 мкл досліджуваного розчину сульфаметоксазолу, 50 мкл суміші 10 %-ного водного розчину нітропрусиду натрію і 10 %  $K_3[Fe(CN)_6]$  (1:1) та 50 мкл 10 %-ного водного розчину гідроксиду натрію. Результати обчислювали на мікрофотоколориметрі фірми DYNEX Technologies (Велика Британія) при  $\lambda = 620$  нм.

### Результати і їх обговорення

Принцип дії запропонованої у роботі оптичної сенсорної системи для виявлення сульфаметоксазолу полягає в тому, що на першому етапі відбувається високоселективна адсорбція цього препарату штучними рецепторними сайтами у складі МІП мембран. Візуалізація сульфаметоксазолу, адсорбованого штучними сайтами зв'язування у складі МІП мембран, ґрунтується на його здатності утворювати забарвлені у шоколадно-коричневий колір комплекси з нітропрусидом натрію та фериціанідом калію в лужному середовищі [7, 8]. При цьому інтенсивність забарвлення мембран має бути пропорційною концентрації сульфаметоксазолу в аналізованому зразку.

Одним із основних компонентів молекулярно імпринтованого полімеру, що відповідає за утворення штучного рецепторного сайту зв'язування, є функціональний мономер, який є одним із визначальних чинників, які впливають на здатність МІП мембран до розпізнавання сульфаметоксазолу і, відповідно, на селективність та чутливість сенсорної системи на основі МІП. Як функціональні мономери, здатні до утворення комплексів із сульфаметоксазолом за рахунок нековалентних взаємодій і які водночас містять у своїй структурі функціональні групи, здатні брати участь у реакції УФ-ініційованої радикальної полімеризації і, завдяки цьому, включаються у полімерну сітку, були вибрані 2-акриламідо-2-метил-1-пропансульфонова, ітаконова та метакрилова кислоти, що забезпечують, згідно з даними комп'ю-

терного моделювання (молекулярної динаміки), такі енергії взаємодії із сульфаметоксазолом:  $-50,29$  кКал/М,  $-35,15$  кКал/М та  $-29,46$  кКал/М відповідно.

Вибрані на етапі комп'ютерного моделювання функціональні мономери були використані для синтезу сульфаметоксазол-селективних МІП мембран із застосуванням методу полімеризації *in situ* згідно з принципом формування взаємопроникних полімерних сіток. Синтезовані МІП мембрани аналізували щодо їх здатності селективно розпізнавати сульфаметоксазол. З метою встановлення взаємозв'язку між структурою та функціями штучних рецепторних сайтів у МІП мембранах варіювали склад МІП мембран, змінюючи тип функціонального мономера та його співвідношення з матрицею, досліджували аналітичні характеристики сенсорних систем (межа визначення та лінійний динамічний діапазон), а також їх загальну селективність, аналізували ефективність роботи створеної системи у реальних зразках фармацевтичних препаратів.

З погляду застосування як основи колориметричних сенсорних систем для визначення сульфаметоксазолу найбільш ефективними виявились МІП мембрани, синтезовані із застосуванням 2-акриламідо-2-метил-1-пропансульфонової кислоти як функціонального мономера. Незважаючи на те, що для таких мембран була характерна нижча інтенсивність забарвлення порівняно з мембранами, синтезованими на основі інших функціональних мономерів, вони проявляли найвищі рівні вибіркової адсорбції сульфаметоксазолу, яка визначається за різницею в інтенсивності забарвлення МІП та відповідних контрольних мембран (рис. 1). Цей результат відповідає даним комп'ютерного моделювання, згідно з якими саме АМПСК забезпечує найнегативнішу енергію зв'язування із сульфаметоксазолом ( $-50,29$  кКал/М) порівняно з іншими функціональними мономерами ( $-35,15$  кКал/М і  $-29,46$  кКал/М).

Зважаючи на це, МІП мембрани, синтезовані за участі АМПСК використовували надалі для створення сенсорної системи для визначення сульфаметоксазолу. Оскільки не всі молекули функціонального мономера, які містяться у вихідній суміші мономерів, включаються в рецепторні сайти у складі полімеру, то синтезували низку МІП і контрольних мембран із сумішей з різним співвідношенням сульфаметоксазол:функціональний мономер (1:1, 1:2, 1:3, 1:4), щоб отримати найселективніші сайти зв'язування. Син-

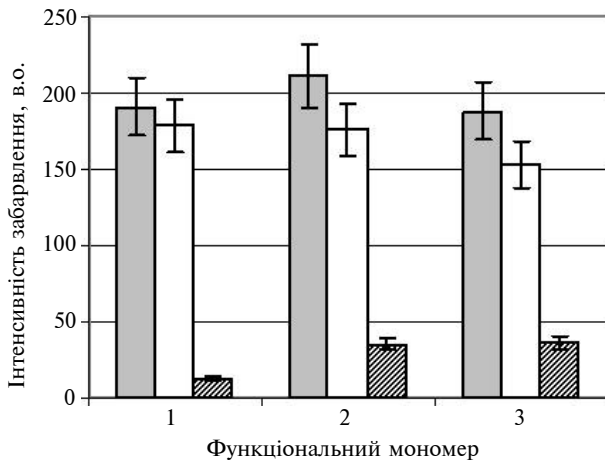


Рис. 1. Залежність інтенсивності забарвлення МІП (■) і контрольних (□) полімерних мембран, а також рівнів вибіркової адсорбції (▨) сульфаметоксазолу від типу функціонального мономера, застосованого при синтезі: 1 – МАК; 2 – ІК; 3 – АМПСК. Всі мембрани синтезовані з мономерних сумішей зі співвідношенням матриця:функціональний мономер = 1:2

тез МІП мембран із мономерних сумішей зі співвідношеннями сульфаметоксазол:АМПСК 1:3 та 1:4 виявився неможливим через обмежену розчинність АМПСК за таких концентрацій.

Показано, що найбільш селективні МІП мембрани було отримано з мономерних сумішей зі співвідношенням сульфаметоксазол-АМПСК 1:2 (рис. 2). За співвідношення 1:1 МІП мембрани демонстрували значно нижчі рівні вибіркової адсорбції сульфаметоксазолу, що, очевидно, пов'язано з формуванням вели-

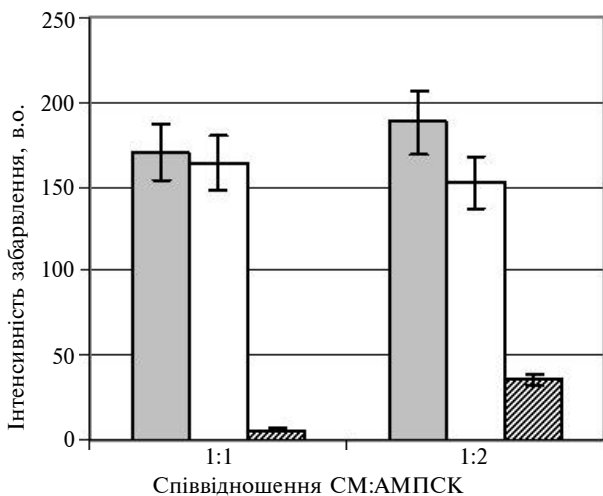


Рис. 2. Залежність інтенсивності забарвлення МІП (■) і контрольних (□) полімерних мембран, а також рівнів вибіркової адсорбції (▨) сульфаметоксазолу (СМ) від співвідношення матриця:функціональний мономер, застосованого при синтезі мембран. Функціональний мономер – АМПСК

кої кількості дефектних сайтів, до складу яких не увійшла молекула функціонального мономера через недостатню кількість цього компоненту у вихідній мономерній суміші.

Типова залежність інтенсивності забарвлення сульфаметоксазол-селективних МІП мембран від концентрації цього препарату в аналізованому зразку наведено на рис. 3. Межа визначення сульфаметоксазолу за допомогою розробленої сенсорної системи становила 2 мМ, тоді як лінійний динамічний діапазон – від 2 до 15 мМ. Варто зазначити, що для контрольних мембран, синтезованих із тої ж суміші мономерів, яка не містила матричних молекул, були характерні значно нижчі рівні забарвлення. Це свідчить про те, що зв'язування сульфаметоксазолу із МІП мембраною визначається наявністю в ній штучних рецепторних сайтів, що підтверджує ефект імпринтингу.

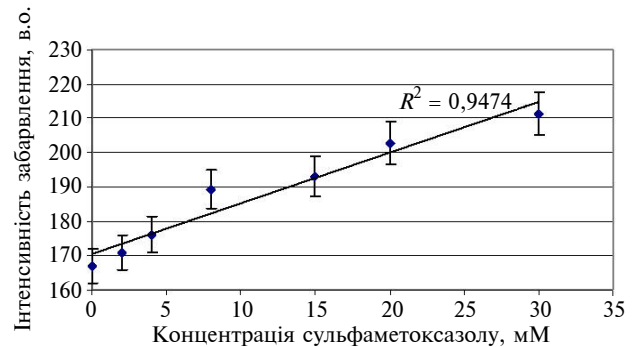


Рис. 3. Типовий калібрувальний графік колориметричної сенсорної системи для визначення сульфаметоксазолу

Загальну селективність колориметричних сенсорних систем оцінювали із застосуванням близького структурного аналога сульфаметоксазолу – сульфаніламід (рис. 4). Показано, що створена сенсорна система проявляє високу селективність до сульфаметоксазолу, що дає змогу визначати його вміст у аналізованому зразку, при цьому наявність структурно подібних інтерферентів не впливатиме на точність визначення аналіту за допомогою пропонованого методу.

Створені колориметричні біосенсорні системи були апробовані для визначення сульфаметоксазолу як у модельних розчинах, так і в реальних зразках фармацевтичних препаратів, зокрема препараті Бісептол у формі суспензії і таблеток (рис. 5). Доведено, що склад аналізованих зразків мав незначний вплив на точність визначення сульфаметоксазолу за допомогою

колориметричної сенсорної системи, тоді як результати визначення концентрації сульфаметоксазолу в зразках фармацевтичних препаратів збігалися з отриманими за допомогою традиційного спектрофотометричного методу визначення сульфаметоксазолу.

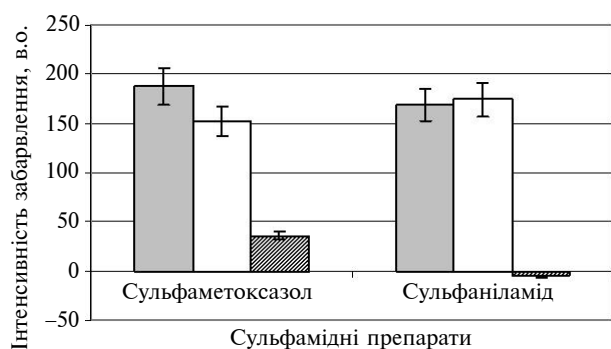


Рис. 4. Селективність колориметричних сенсорних систем для визначення сульфаметоксазолу. Інтенсивність забарвлення МІП (■) і контрольних (□) мембран та рівні вибіркової адсорбції (▨) сульфамідних препаратів на сульфаметоксазол-імпринтованих полімерних мембранах

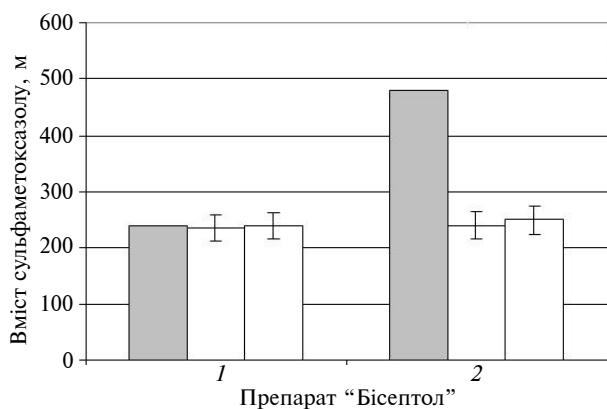


Рис. 5. Визначення вмісту сульфаметоксазолу у фармацевтичних препаратах (1 – препарат Бісептол, 480 мг, таблетки, Паб'яницький фармацевтичний завод Польфа АТ, Польща; 2 – препарат Бісептол, 240 мг, суспензія, MEDANA Farma, Польща) за допомогою колориметричної сенсорної системи (□) та спектрофотометричного методу (▨) порівняно з даними, наведеними виробниками (■)

Стабільність колориметричних сенсорних систем на основі сульфаметоксазол-селективних МІП мембран при зберіганні за кімнатної температури становила принаймні 6 місяців.

## Висновки

Із застосуванням методу молекулярного імпринтингу в комбінації з методом комп'ютерного моделювання у структурі полімерних мембран створено штучні рецепторні сайти зв'язування сульфаметоксазолу. Оптимізовано склад молекулярно імпринтованих полімерних мембран щодо найбільш селективного розпізнавання цільового аналіту. Виявлено кореляцію між енергіями взаємодії матриця–функціональний мономер, визначеними за допомогою методу комп'ютерного моделювання, та здатністю МІП мембран, синтезованих за участі цих мономерів, високоселективно зв'язувати сульфаметоксазол. На основі штучних аналогів біологічних рецепторів розроблено сенсорну систему для визначення сульфаметоксазолу в зразках фармацевтичних препаратів. Метод забезпечує високоселективне визначення сульфаметоксазолу в межах 2–15 мМ як у модельних, так і в реальних зразках фармацевтичних препаратів. Результати, отримані за допомогою створеної сенсорної системи, збігаються із отриманими з використанням традиційного спектрофотометричного методу визначення сульфаметоксазолу. Порівняно з традиційними інструментальними методами розроблена сенсорна система є високочутливою, простою у використанні та може забезпечити експрес-аналіз вмісту цільового аналіту. Порівняно з існуючими біосенсорними методами визначення запропонована система забезпечує подібну чутливість при значно вищій стабільності під час зберігання.

Розроблені сенсорні системи можуть бути успішно застосовані для контролю якості фармацевтичних препаратів. Запропонований підхід є універсальним та може бути використаний при розробленні оптичних сенсорних систем для визначення низки малих органічних молекул, здатних формувати забарвлені комплексні сполуки.

## Список літератури

1. Trojanowicz M. Enantioselective electrochemical sensors and biosensors: A mini-review / M. Trojanowicz // *Electrochem. Commun.* – 2014. – Vol. 38. – P. 47–52.
2. Electrochemical affinity biosensors for detection of mycotoxins: A review / J.C. Vidal, L. Bonel, A. Ezquerro [et al.] // *Bio-sens. Bioelectron.* – 2013. – Vol. 49. – P. 146–158.

3. New materials for analytical biomimetic assays based on affinity and catalytic receptors prepared by molecular imprinting / G. Díaz-Díaz, D. Antuca-Jiménez, M.C. Blanco-López [et al.] // Trends Analyt. Chem. – 2012. – Vol. 33. – P. 68–80.
4. Ulbricht M. Membrane separations using molecularly imprinted polymers / M. Ulbricht // J. Chromatogr. B. – 2004. – Vol. 804, № 1. – P. 113–125.
5. Conductimetric sensor for atrazine detection based on molecularly imprinted polymer membranes / T.A. Sergeyeva, S.A. Piletsky, O.O. Brovko [et al.] // Analyst. – 1999. – Vol. 124. – P. 331–334.
6. Towards development of colorimetric test-systems for phenols detection based on computationally-designed molecularly imprinted polymer membranes / T.A. Sergeyeva, L.A. Gorbach, O.A. Slinchenko [et al.] // Mater. Sci. Eng. C. – 2010. – Vol. 30, № 3. – P. 431–436.
7. Shewiyo D.H. Validation of thin layer chromatographic methods / D.H. Shewiyo, B. Dejaegher, Y. Vander Heyden // Instrumental Thin-Layer Chromatography. – Elsevier, 2015. – P. 351–373.
8. Rudy B.C. Sulfamethoxazole / B.C. Rudy, B.Z. Senkowski // Analytical Profiles of Drug Substances. – 1973. – Vol. 2. – P. 467–486.

## References

- [1] Trojanowicz M. Enantioselective electrochemical sensors and biosensors: A mini-review. Electrochem Commun. 2014 Jun;38:47-52. DOI 10.1016/j.elecom.2013.10.034
- [2] Vidal JC, Bonel L, Ezquerro A, Hernández S, Bertolín JR, Cubel C, et al. Electrochemical affinity biosensors for detection of mycotoxins: A review. Biosens Bioelectron. 2013 Nov 15;49:146-58. DOI 10.1016/j.bios.2013.05.008.
- [3] Díaz-Díaz G, Antuca-Jiménez D, Blanco-López MC, Lobo-Castañón MJ, Miranda-Ordieres AJ, Tuñón-Blanco P. New materials for analytical biomimetic assays based on affinity and catalytic receptors prepared by molecular imprinting. Trends Analyt Chem. 2012 March;33:68-80. DOI 10.1016/j.trac.2011.09.011
- [4] Ulbricht M. Membrane separations using molecularly imprinted polymers. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2004 May 5;804(1):113-25.
- [5] Sergeyeva TA, Piletsky SA, Panasyuk TL, El'skaya AV, Brovko OO, Slinchenko EA, et al. Conductimetric sensor for atrazine detection based on molecularly imprinted polymer membranes. Analyst. 1999;124:331-4. DOI 10.1039/A808484J
- [6] Sergeyeva TA, Gorbach LA, Slinchenko OA, Goncharova LA, Piletska OV, Brovko OO, et al. Towards development of colorimetric test-systems for phenols detection based on computationally-designed molecularly imprinted polymer membranes. Mater Sci Eng C. 2010 Apr;30(3):431-6.
- [7] Shewiyo DH, Dejaegher B, Vander Heyden Y. Validation of thin layer chromatographic methods. In: Instrumental Thin-Layer Chromatography. Elsevier; 2015. p. 351-73.
- [8] Rudy BC, Senkowski BZ. Sulfamethoxazole. Analytical Profiles of Drug Substances, 1973;2:467-86.

T.A. Sergeyeva, E.V. Piletska, L.A. Gorbach, A.V. Ivanova, O.O. Brovko, G.V. El'ska

## SENSOR SYSTEM FOR SULFAMETHOXAZOLE DETECTION BASED ON MOLECULARLY IMPRINTED POLYMER MEMBRANES

**Background.** Development of sensor systems based on synthetic mimics of biological molecules will provide new effective express-methods for detection of small organic molecules, including pharmaceuticals, for modern analytical biotechnology.

**Objective.** An analytical system for highly selective and sensitive detection of sulfamethoxazole based on molecularly imprinted polymer (MIP) membranes is proposed, synthesized using the method of *in situ* polymerization in a combination with the method of computational modeling.

**Methods.** Sulfamethoxazole molecules, that were selectively adsorbed by the synthetic binding sites in MIP membranes structure, were visualized due to their ability to form brown-colored complexes after reaction with potassium ferricyanide and sodium nitroprusside in alkaline media.

**Results.** The limit for sulfamethoxazole detection comprised 2 mM, while the linear dynamic range – 2–15 mM, which allows one to detect sulfamethoxazole in pharmaceutical preparations. Stability of the developed MIP-based sensor systems was estimated as at least 6 months, which significantly increases stability of analogous devices based on natural receptors.

**Conclusions.** Applicability of the developed sensor systems for the analysis of sulfamethoxazole in both model solutions and real samples (commercial pharmaceutical preparations) was proven. The developed systems are characterized with high selectivity, sensitivity, small size and low cost.

**Keywords:** sensors; sensor systems; molecularly imprinted polymers; membranes; pharmaceuticals; sulfanilamides.

Т.А. Сергеева, Е.В. Пилецкая, Л.А. Горбач, А.В. Иванова, А.А. Бровко, А.В. Ельская

#### СЕНСОРНАЯ СИСТЕМА ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СУЛЬФАМЕТОКСАЗОЛА НА ОСНОВЕ МОЛЕКУЛЯРНО ИМПРИНТИРОВАННЫХ ПОЛИМЕРНЫХ МЕМБРАН

**Проблематика.** Разработка сенсорных систем на основе искусственных аналогов биологических макромолекул является актуальной для современной аналитической биотехнологии, поскольку обеспечивает новые эффективные экспресс-методы детекции малых органических молекул, в том числе фармацевтических препаратов.

**Цель исследования.** В работе предлагается аналитическая система для высокоселективного и чувствительного определения сульфаметоксазола на основе молекулярно импринтированных полимерных (МИП) мембран, синтезированных с использованием метода полимеризации *in situ* в комбинации с методом компьютерного моделирования.

**Методика реализации.** Молекулы сульфаметоксазола, селективно адсорбированные синтетическими рецепторными сайтами в структуре МИП мембран, визуализировали благодаря их способности формировать окрашенные в коричневый цвет комплексы после реакции с феррицианидом калия и нитропруссидом натрия в щелочной среде.

**Результаты исследования.** Предел обнаружения сульфаметоксазола составил 2 мМ, а линейный динамический диапазон сенсорной системы – 2–15 мМ, что дает возможность определять сульфаметоксазол в фармацевтических препаратах. Стабильность разработанных сенсорных систем на основе МИП составила по крайней мере 6 месяцев, что значительно превосходит стабильность аналогичных приборов на основе природных рецепторов.

**Выводы.** Доказана возможность использования разработанных сенсорных систем для анализа сульфаметоксазола как в модельных, так и в реальных образцах (коммерчески доступных фармацевтических препаратах). Разработанные сенсорные системы характеризуются высокой селективностью, чувствительностью, портативностью и невысокой стоимостью.

**Ключевые слова:** сенсоры; сенсорные системы; молекулярно импринтированные полимеры; мембраны; фармацевтические препараты; сульфамидные препараты.

Reprinted from: Naukovi Visti NTUU KPI. 2015;3:61-7

Received 6 November 2017

Accepted 4 December 2017