

**АНАЛИТИЧНАЯ ХИМИЯ**  
**ANALYTICAL CHEMISTRY**

УДК 577.182.22:543.544.5.068.7:543.51:542.61  
<https://doi.org/10.29235/1561-8331-2020-56-3-284-292>

Поступила в редакцию 18.02.2020  
Received 18.02.2020

**А. Г. Полоневич<sup>1</sup>, С. М. Лещев<sup>2</sup>, Е. И. Полянских<sup>1</sup>, Л. Л. Бельшева<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Научно-практический центр гигиены, Минск, Беларусь

<sup>2</sup>Белорусский государственный университет, Минск, Беларусь

**ЭКСТРАКЦИЯ ПЕНИЦИЛЛИНОВ КИСЛОТНОГО ТИПА  
ОРГАНИЧЕСКИМИ РАСТВОРИТЕЛЯМИ**

**Аннотация.** Изучено распределение шести пенициллинов кислотного типа (пенициллина G, пенициллина V, оксациллина, клоксациллина, нафциллина, диклоксациллина) в экстракционных системах водные растворы–органические растворители. В качестве органических растворителей использовали *n*-гексан, толуол, хлороформ, изоамиловый спирт. Количественное определение пенициллинов проводили методом высокоэффективной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием. Рассчитаны значения констант распределения. Проанализировано влияние природы растворителя и строения изученных пенициллинов на полученные значения. Показана возможность разработки быстрого, эффективного и недорогого способа извлечения микроколичеств пенициллинов кислотного типа из проб пищевой продукции методом экстракции с использованием хлороформа в качестве экстрагента.

**Ключевые слова:** экстракция, константы распределения, пенициллины кислотного типа, высокоэффективная жидкостная хроматография, масс-спектрометрия

**Для цитирования.** Экстракция пенициллинов кислотного типа органическими растворителями / А. Г. Полоневич [и др.] // Вес. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. хім. навук. – 2020. – Т. 56, № 3. – С. 284–292. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2020-56-3-284-292>

**A. G. Polonevich<sup>1</sup>, S. M. Leshev<sup>2</sup>, A. I. Palianskikh<sup>2</sup>, L. L. Belyshava<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Scientific Practical Center of Hygiene, Minsk, Belarus

<sup>2</sup>Belarusian State University, Minsk, Belarus

**EXTRACTION OF ACID TYPE PENICILLINS BY ORGANIC SOLVENTS**

**Abstract.** Extraction of six acid type penicillins (penicillin G, penicillin V, oxacillin, cloxacillin, nafcillin, dicloxacillin) from their water solutions by polar organic solvents (*n*-hexane, toluene, chloroform, isoamyl alcohol) was studied. Penicillins were quantified by high performance liquid chromatography-mass spectrometry. The penicillins distribution constants were calculated. A possibility of developing a fast, effective and inexpensive method for the determination of trace amounts of acid type penicillins in foodstuffs using extraction by chloroform was shown.

**Keywords:** extraction, distribution constants, acid type penicillins, high-performance liquid chromatography, mass spectrometry

**For citation.** Polonevich A. G., Leshev S. M., Palianskikh A. I., Belyshava L. L. Extraction of acid type penicillins by organic solvents. *Vestsi Natsyonal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 2020, vol. 56, no. 3, pp. 284–292 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2020-56-3-284-292>

**Введение.** Антибиотики пенициллиновой группы широко используют в ветеринарии для лечения и профилактики заболеваний, что может приводить к загрязнению пищевых продуктов и к развитию резистентности бактерий по отношению к данным лекарственным препаратам. В связи с этим установлены максимально допустимые уровни остаточного содержания пенициллинов в пищевой продукции животного происхождения: в молоке и продуктах переработки молока для пенициллина G – 4 мкг/кг, для оксациллина, клоксациллина, нафциллина и диклоксациллина – 30 мкг/кг, в мясе и мясной продукции для пенициллина V – 25 мкг/кг, для пени-

циллина G – 50 мкг/кг, для остальных – 300 мкг/кг [1–3]. Использование высокоселективного и чувствительного метода tandemной масс-спектрометрии значительно облегчило определение микроколичеств пенициллинов. Однако задачи наиболее полного извлечения аналитов из проб пищевой продукции, их эффективного отделения от компонентов матрицы и уменьшения длительности анализа остаются актуальными. Необходимость сокращения времени пробоподготовки обусловлена известной лабильностью пенициллинов в растворах, в особенности в кислых и щелочных, вследствие наличия непланарной бициклической  $\beta$ -лактамно-тиазолидиновой структуры [4–6]. Для достижения экспрессности анализа оптимальным инструментом является жидкостная экстракция – это быстрый, эффективный, доступный и простой в исполнении метод. В частности, при определении пенициллинов кислотного типа может быть успешно использована экстракция органическими растворителями из водных растворов проб при подкислении для перевода аналитов в недиссоциированное состояние. Данный подход используют в промышленности [7–9], в то время как при определении микроколичеств пенициллинов в пищевой продукции, как правило, применяют методики, включающие извлечение ацетонитрилом либо смесями ацетонитрила и воды, последующую очистку с помощью твердофазной экстракции (ТФЭ) [10–13], что требует наличия картриджей для ТФЭ и обуславливает значительные затраты времени на проведение анализа. Подготовка проб, основанная на жидкостной экстракции, позволит упростить, ускорить и снизить стоимость исследований. Разработка подобной методики требует знания закономерностей распределения пенициллинов в различных экстракционных системах вода–органический растворитель. Экстракция пенициллинов достаточно хорошо изучена [9, 14, 15]. Вместе с тем не до конца выяснено влияние природы растворителя и строения молекул пенициллинов на их экстракцию из водных растворов.

Цель настоящей работы – определить константы распределения шести пенициллинов кислотного типа (пенициллина G, пенициллин V, оксациллина, клоксациллина, нафциллина, диклоксациллина) (рис. 1) между водой и некоторыми органическими растворителями, что позволит разработать оптимальные условия извлечения и концентрирования микроколичеств указанных антибиотиков из пищевой продукции.

**Материалы и методы исследования.** В качестве стандартных образцов использовали пенициллина G калиевую соль, пенициллина V калиевую соль, оксациллина натриевой соли моногидрат, клоксациллина натриевой соли моногидрат, нафциллина натриевую соль и диклоксациллина натриевой соли гидрат производства фирмы Sigma-Aldrich с содержанием основных веществ не менее 95 %.

Использовали хлороформ х. ч. (ЗАО «База № 1 Химреактивов», Россия); изоамиловый спирт ч. д. а. (АО «ЭКОС-1»); толуол ч. д. а. (ЗАО «База № 1 Химреактивов», Россия); *n*-гексан для ВЭЖХ ( $\geq 99,9$  %, Panreac, Испания); ацетат аммония ( $\geq 97$  %, Carl Roth, Германия); муравьиную кислоту (98 %, Acros Organics, Бельгия), ацетонитрил для ВЭЖХ ( $\geq 99,9$  %, Sigma-Aldrich, Германия). Деионизованную воду получали с помощью системы очистки воды Easy pure II RF/UV (Thermo Scientific, США). Использовали центрифугу охлаждаемую Sigma 3-18K, электровстряхиватели Multi Reax и Reax Control (Heidolph, Германия), испаритель аналитический ZipVar 20 (Glas-Col, США).

Количественное определение пенициллинов осуществляли с помощью жидкостного хроматографа Agilent 1200 с масс-спектрометрическим детектором Agilent 6410 (Agilent Technologies, Германия). Хроматографическое разделение проводили на обращенно-фазной колонке Zorbax SB C18 длиной 150 мм, внутренним диаметром 2,1 мм, с зернением сорбента 3,5 мкм (Agilent Technologies, США).

Компоненты подвижной фазы: 0,1 %-ный раствор муравьиной кислоты в воде (А) и ацетонитрил (Б). Режим градиентного элюирования: 0–10 мин – от 5 до 60 об.% Б; 10–13,5 мин – 60 об.% Б; 13,5–13,7 мин – от 60 до 5 об.% Б; 13,7–18 мин – 5 об.% Б. Скорость потока подвижной фазы – 0,3 мл/мин. Температура термостата колонки – 40 °С. Объем вводимой пробы – 20 мкл.

Параметры масс-спектрометрического определения: ионизация электрораспылением в режиме регистрации положительно заряженных ионов; расход газа для десольватации – 560 дм<sup>3</sup>/ч; температура газа для десольватации – 350 °С; давление на распылителе – 45 psi (310,3 кПа);

напряжение на капилляре – 4000 В. Значения  $m/z$  родительских и дочерних ионов пенициллинов и параметры воздействия на ионы в режиме мониторинга множественных реакций (MRM) представлены в табл. 1. Детальное описание оптимизации условий ВЭЖХ-МС/МС для определения пенициллинов приведено в работе [13].

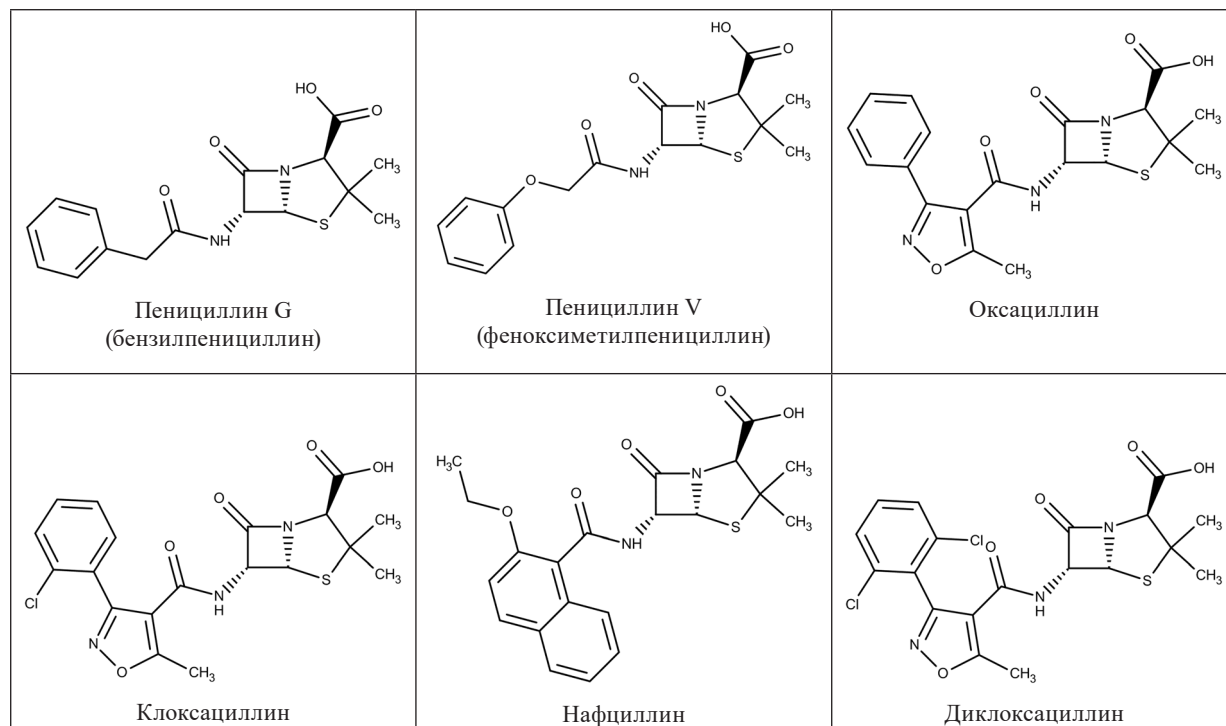


Рис.1. Структурные формулы изученных пенициллинов кислотного типа

Fig. 1. Structural formulas of the studied acid type penicillins

Таблица 1. Параметры масс-спектрометрического детектирования пенициллинов в режиме мониторинга множественных реакций с регистрацией положительно заряженных ионов

Table 1. Mass spectrometric detection parameters of penicillins in the multiple reaction monitoring mode with positively charged ions registration

Наименование соединения	Родительский ион, $m/z$	Дочерние ионы, $m/z$	Напряжение на фрагменторе, В	Энергия соударений, В
Пенициллин G	335,2	176,0 / 160,0	80	10 / 15
Пенициллин V	351,2	160,1 / 114,1	75	5 / 35
Оксациллин	402,2	243,0 / 160,0	85	10 / 5
Клоксациллин	436,1	277,1 / 160,1	85	10 / 10
Нафциллин	415,2	256,0 / 199,2	95	10 / 5
Диклоксациллин	470,1	311,0 / 160,0	95	10 / 10

Коэффициенты распределения пенициллинов  $D$  определяли при температуре  $20 \pm 1$  °С. В качестве органических экстрагентов применяли хлороформ, изоамиловый спирт, толуол и *n*-гексан. Объектом исследования являлся водный раствор пенициллинов концентрацией каждого  $10$  мкг/см<sup>3</sup>. Данный раствор получали подкислением водного раствора солей пенициллинов до pH 2,1–2,7 непосредственно перед добавлением органического растворителя. Подкисление до указанных значений pH было необходимо для перевода значительной части пенициллинов в молекулярную форму. Дальнейшее понижение pH для полного перевода исследуемых соединений в недиссоциированное состояние было неприемлемо в силу крайней нестабильности пенициллинов в кислой среде. Исходное соотношение объемов водной и органической фаз составляло 1:1 либо 2:1.

Для экстракционной системы вода–хлороформ величины коэффициентов распределения рассчитывали по убыли концентрации аналита из водной фазы. Для систем вода–изоамиловый спирт, вода–толуол и вода–*n*-гексан величины коэффициентов определяли по соотношению равновесных концентраций в органической и водной фазах, при этом для измерения равновесного содержания аналитов в *n*-гексане, толуоле и изоамиловом спирте аликвоты органических фаз упаривали в токе азота досуха и затем снова растворяли в 0,05 %-ном растворе ацетата аммония. Аликвоты водных растворов также разбавляли 0,05 %-ным раствором ацетата аммония для стабилизации аналитов и предотвращения их разрушения в кислой среде.

Расчет значений коэффициентов распределения пенициллинов  $D_{\text{HPCN}}$  проводили по одному из следующих уравнений:

$$D_{\text{HPCN}} = \frac{S_{\text{исх}} V_{\text{исх}} - S_{\text{вод}} V_{\text{вод}}}{S_{\text{вод}} V_{\text{вод}}} \times \frac{V_{\text{вод}}}{V_{\text{орг}}} = \frac{S_{\text{исх}} - S_{\text{вод}}}{S_{\text{вод}}} \times \frac{V_{\text{вод}}}{V_{\text{орг}}} = \frac{S_{\text{исх}} - S_{\text{вод}}}{S_{\text{вод}}} r, \quad (1)$$

$$D_{\text{HPCN}} = \frac{S_{\text{орг}}}{S_{\text{вод}}}, \quad (2)$$

где  $S_{\text{исх}}$ ,  $S_{\text{вод}}$ ,  $S_{\text{орг}}$  – площади хроматографических пиков аналита на хроматограммах, полученных для исходного водного раствора, равновесных водной и органической фаз соответственно;  $V_{\text{исх}}$ ,  $V_{\text{вод}}$ ,  $V_{\text{орг}}$  – объемы исходного водного раствора, равновесных водной и органической фаз соответственно;  $r$  – отношение объемов водной и органической фаз.

Далее рассчитывали значения констант распределения  $P_{\text{HPCN}}$  по формуле:

$$P_{\text{HPCN}} = \frac{D_{\text{HPCN}}}{\alpha_{\text{HPCN}}} = D_{\text{HPCN}} \left( 1 + \frac{K_a}{[\text{H}_3\text{O}^+]} \right), \quad (3)$$

где  $\alpha_{\text{HPCN}}$  – мольная доля молекулярной формы пенициллина в недиссоциированном состоянии;  $K_a$  – константа диссоциации карбоксильной группы пенициллина.

Для проведения расчетов использовали значение констант диссоциации  $pK_a$  равное для всех изученных пенициллинов 2,7. Указанное значение соответствует округленным до одного знака после запятой результатам определения констант в условиях наиболее приближенным к условиям настоящих исследований [16, 17]. Практически одинаковые значения констант диссоциации для изучаемых пенициллинов, видимо, обусловлены стабильностью бициклического ядра пенициллинов.

Степень извлечения  $R_{\text{HPCN}}$ , % определяли согласно формуле:

$$R_{\text{HPCN}} = \frac{D_{\text{HPCN}}}{D_{\text{HPCN}} + r} 100, \quad (4)$$

**Результаты и их обсуждение.** Из полученных данных, представленных в табл. 2, следует, что значения констант распределения изученных пенициллинов очень сильно зависят как от строения экстрагируемого вещества, так и от природы используемого растворителя.

Таблица 2. Логарифмы констант распределения пенициллинов в различных экстракционных системах

Table 2. Distribution constant logarithms of penicillins in different extraction systems

Вещество	$pK_a^*$	<i>n</i> -гексан	Толуол	Хлороформ	Изоамиловый спирт
Пенициллин G	2,7	-4,0	-0,6	1,0	2,3
Пенициллин V	2,7	-3,3	0,2	1,8	2,4
Оксациллин	2,7	-2,8	0,6	2,3	2,7
Клоксациллин	2,7	-2,5	0,9	2,6	2,8
Нафциллин	2,7	-2,3	1,0	2,8	3,2
Диклоксациллин	2,7	-1,8	1,5	3,1	3,2

Для всех экстракционных систем логарифмы констант распределения выстраиваются в следующий ряд, не зависящий от природы растворителя: пенициллин G < пенициллин V < оксациллин < клоксациллин < нафциллин < диклоксациллин. Такая последовательность изменения значений констант распределения при переходе от пенициллина G к диклоксациллину, очевидно, обусловлена увеличением степени гидрофобности боковой цепи пенициллинов, связанной с общим бициклическим ядром.

При переходе от пенициллина G к пенициллину V в структуре боковой цепи появляется непосредственно связанная с бензольным кольцом хорошо поляризуемая –O– группа, которая, обладая одновременно положительным мезомерным и отрицательным индуктивным эффектами, участвует в делокализации электронной плотности бензольного кольца. В результате величины  $\lg P$  пенициллина V выросли на 0,1–0,8 единицы относительно пенициллина G. Замена –CH<sub>2</sub>– группы пенициллина G на 5-метилизоксазольную группу приводит к более значительному росту констант распределения: величины  $\lg P$  оксациллина на 0,4–1,3 единицы больше соответствующих значений для пенициллина G.

Представляет интерес влияние замены протона в бензольном кольце оксациллина на атом хлора, который, оказывая незначительный отрицательный индуктивный и слабый положительный мезомерный эффекты, участвует в делокализации электронной плотности бензольного кольца. Так, замена одного протона на атом хлора приводит к увеличению значений  $\lg P$  на 0,1–0,3 единицы для клоксациллина относительно оксациллина, второго протона – еще на 0,4–0,7 для диклоксациллина относительно клоксациллина. Таким образом, присоединение второго атома хлора оказывает более заметный эффект на значения коэффициентов распределения.

Замена бензильной группы боковой цепи на более гидрофобный этоксиафтил- обусловила рост значений величины  $\lg P$  нафциллина относительно пенициллина G на 0,9–1,8 единицы. Следовательно, на основании полученных значений констант распределения боковые группы исследованных пенициллинов можно расположить в порядке увеличения их гидрофобности следующим образом: бензил-, феноксиметил-, 3-фенил-5-метил-изоксазолил-, 3-(2-хлорфенил)-5-метил-изоксазолил-, 2-этоксиафтил- и 3-(2, 6-дихлорфенил)-5-метил-изоксазолил-.

В зависимости от природы растворителя величины  $\lg P$  располагаются следующим образом: *n*-гексан < толуол < хлороформ < изоамиловый спирт. Наименьшее извлечение изучаемых соединений неполярным апротонным *n*-гексаном объясняется тем, что он способен лишь на неспецифические ван-дер-ваальсовы взаимодействия с неполярными участками изучаемых соединений, в то время как в структуре молекул пенициллинов также присутствуют различные электронодонорные группы (–C(O)OH, >C=O, –C(O)NHR, R-S-R), на специфические взаимодействия с которыми неполярные молекулы *n*-гексана не способны.

Экстрагирующая способность толуола более чем на три порядка выше таковой *n*-гексана благодаря поляризуемости  $\pi$ -электронной системы молекул толуола. Результатом является усиление неспецифических дисперсионных взаимодействий с ароматическими участками пенициллинов. Можно также предположить появление вклада незначительных кислотно-основных взаимодействий электронодонорных групп изучаемых соединений с более «кислыми» относительно *n*-гексана протонами толуола.

Следующим органическим растворителем по эффективности извлечения является хлороформ: величины  $\lg P$  на 1,6–1,8 единицы превышают соответствующие значения для системы вода–толуол. Большая сольватирующая способность хлороформа, видимо, обусловлена увеличением вклада кислотно-основных взаимодействий электронодонорных групп пенициллинов с молекулами хлороформа как относительно сильной C–H кислоты и в целом эффективными электростатическими взаимодействиями сильно поляризованных молекул данного растворителя с различными участками пенициллинов.

Наибольшее извлечение ожидаемо достигается экстракцией изоамиловым спиртом, который, будучи наиболее полярным из изученных растворителей, способен и к специфическим донорно-акцепторным взаимодействиям, и к неспецифическим взаимодействиям неполярного углеродородного участка с неполярными участками молекул пенициллинов. Было отмечено также, что по мере увеличения гидрофобности боковой цепи пенициллинов наибольшее увеличение

констант распределения происходит в экстракционной системе вода–*n*-гексан, наименьшее – в системе вода–изоамиловый спирт, т. е. с уменьшением полярности и сольватационной способности усиливается дифференцирующее действие растворителя.

Остановимся на практических аспектах экстракции пенициллинов из пищевой продукции. В табл. 3 приведены степени извлечения  $R$  пенициллинов, достигаемые при отношении водной и органической фаз  $r = 1$  и подкислении водной фазы до значения pH 2,7.

Таблица 3. Степень извлечения пенициллинов кислотного типа при значении pH водной фазы 2,7 и отношении объемов фаз  $r = 1$

Table 3. Extraction degree of the acid type penicillins at the aqueous phase pH = 2,7, phase volumes ratio  $r = 1$

Вещество	$R_{\text{HPCN}}, \% (r = 1; \text{pH } 2,7)$			
	<i>n</i> -гексан	толуол	хлороформ	изоамиловый спирт
Пенициллин G	0,005	10,9	83,6	98,9
Пенициллин V	0,03	43,9	96,6	99,2
Оксациллин	0,08	65,6	98,9	99,6
Клоксациллин	0,16	81,3	99,5	99,7
Нафциллин	0,25	83,5	99,7	99,9
Диклоксациллин	0,84	94,5	99,9	99,9

Согласно полученным результатам наиболее эффективным экстрагентом изученных пенициллинов является изоамиловый спирт: однократная экстракция при подкислении водной фазы до значения 2,7 позволяет практически количественно извлечь все аналиты. Однако одновременно с целевыми соединениями данный растворитель будет извлекать многочисленные сопутствующие компоненты пищевой матрицы. Последующая очистка полученного изоамилового экстракта будет являться непростой задачей, решение которой усложнит пробоподготовку и увеличит время анализа.

Использование толуола для извлечения пенициллинов из водных растворов проб не представляет практического интереса, поскольку даже для 95 %-ного извлечения пенициллина G из подкисленных до pH 2,7 растворов необходимо соблюдать соотношение фаз  $1/r > 155$  или применять несколько последовательных экстракций. Так, для извлечения около 95 % пенициллина G при pH 2,7 потребуются провести четыре последовательные экстракции при  $r = 0,1$ .

Неполярный *n*-гексан не извлекает пенициллины (при pH 2,7 и  $r = 1$  значения степени извлечения составили от 0,005 до 0,84 %), благодаря чему его можно использовать для очистки водных растворов проб от липидов.

Полученные константы распределения в системе вода–хлороформ значительно ниже, чем для системы с изоамиловым спиртом, однако однократная экстракция хлороформом при равных исходных объемах фаз при pH 2,7 позволяют извлечь от 97 до 100 % аналитов, за исключением пенициллина G. Повысить степень извлечения пенициллина G можно либо уменьшив  $r$  (рис. 2), либо применив двукратную экстракцию. Альтернативной возможностью увеличения степени извлечения кислотных пенициллинов хлороформом является использование высаливателей, что требует последующего изучения.

Таким образом, применение хлороформа представляется наиболее целесообразным для пробоподготовки пищевой продукции, поскольку, во-первых, он не извлекает из водных растворов проб электролиты, сахара и белковые компоненты, т. е. получаемые экстракты будут изначально относительно «чистыми». Во-вторых, получаемые хлороформные экстракты могут быть легко упарены без нагревания, что открывает возможность быстрого концентрирования проб для последующего инструментального количественного определения пенициллинов. В-третьих, помимо упаривания можно применить реэкстракцию пенициллинов из хлороформа в водный раствор с нейтральным значением pH. Так, вследствие однократной реэкстракции при соотношении фаз  $r = 1$  и pH 7,0 наиболее гидрофобный диклоксациллин должен перейти в водную фазу на 94 %, выход оставшихся аналитов составит от 98 до 100 % (рис. 3). В результате такого подхода будет

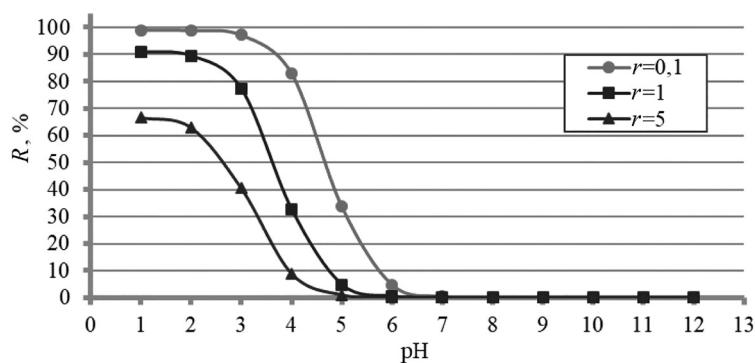


Рис. 2. Зависимости  $R_{\text{HPCN}}$  – pH для различных значений  $r$  при экстракции пенициллина G из водной фазы в хлороформ

Fig. 2.  $R_{\text{HPCN}}$  – pH dependences for different  $r$  values during the extraction of penicillin G from aqueous phase into chloroform

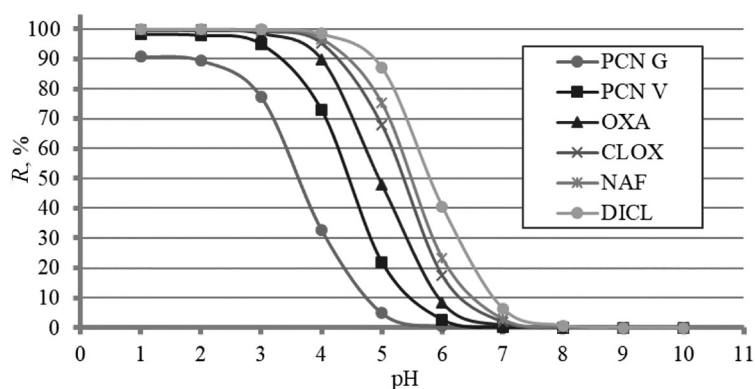


Рис. 3. Зависимости  $R_{\text{HPCN}}$  – pH для пенициллинов при  $r = 1$  для экстракционных систем вода–хлороформ

Fig. 3.  $R_{\text{HPCN}}$  – pH dependences for penicillins at  $r = 1$  for water–chloroform extraction systems

получен наиболее чистый от мешающих компонентов экстракт, однако возможность концентрирования будет потеряна, что является недостатком для определения микроколичеств пенициллинов.

**Заключение.** Оценены константы распределения шести пенициллинов кислотного типа для экстракционных систем вода–различные органические растворители. Проанализировано влияние природы растворителя и строения изученных пенициллинов на полученные значения. Эти данные открывают возможность разработки быстрого, эффективного и недорогого способа извлечения микроколичеств пенициллинов кислотного типа из проб пищевой продукции методом экстракции с использованием хлороформа в качестве экстрагента.

#### Список использованных источников

1. О безопасности молока и молочной продукции: ТР ТС 033/2013: принят 09.10.2013: вступ. в силу 01.05.2014 / Совет Евраз. экон. комис. – Минск: Энергопресс, 2014. – 191 с.
2. О максимально допустимых уровнях остатков ветеринарных лекарственных средств (фармакологически активных веществ), которые могут содержаться в переработанной пищевой продукции животного происхождения, в том числе в сырье, и методиках их определения [Электронный ресурс] : решение Коллегии Евраз. экон. комис. 13.02.2018 № 28 // КонсультантПлюс. Беларусь / ООО «Юрспектр», Нац. центр правовой информ. Респ. Беларусь. – Минск, 2020.
3. О безопасности мяса и мясной продукции: ТР ТС 034/2013: принят 09.10.13: вступ. в силу 01.05.14 / Евраз. экон. комис. – Минск: Энергопресс, 2014. – 103 с.
4. Tyczkowska, K. L. Solvent degradation of cloxacillin in vitro. Tentative identification of degradation products using thermospray liquid chromatography-mass spectrometry / K. L. Tyczkowska, R. D. Voyksner, A. L. Aronson // Journal of Chromatography. – 1992. – Vol. 594, N 1-2. – P. 195–201. [https://doi.org/10.1016/0021-9673\(92\)80330-w](https://doi.org/10.1016/0021-9673(92)80330-w)

5. Hou, J. P.  $\beta$ -Lactam Antibiotics: Their Physicochemical Properties and Biological Activities in Relation to Structure / J. P. Hou, J. W. Poole // *Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 1971. – Vol. 60, N 4. – P. 503–532. <https://doi.org/10.1002/jps.2600600402>
6. Deshpande, A. D. Degradation of  $\beta$ -Lactam Antibiotics / A. D. Deshpande, K. G. Baheti, N.R. Chatterjee // *Current Science*. – 2004. – Vol. 87, N 12. – P. 1684–1695.
7. Егоров, Н. С. Основы учения об антибиотиках / Н. С. Егоров. – М.: Высш. шк., 1998. – 447 с.
8. Purification of penicillin: pat. US 2503216 / G. J. Gino, R. A. Wilson, E. A. Anderson. – Publ. date 04.04.1950.
9. Recovery of biosynthetic penicillins / M. I. Yakhkind [et al.] // *Advances in medicine and biology* / ed. Leon V. Berhardt. – Nova Science Publishers INC., 2014. – Vol. 79. – P. 87–128.
10. Becker, M. Residue analysis of 15 penicillins and cephalosporins in bovine muscle, kidney and milk by liquid chromatography-tandem mass spectrometry / M. Becker, E. Zittlau, M. Petz // *Analytica Chimica Acta*. – 2004. – Vol. 520, N 1-2. – P. 19–32. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2004.04.022>
11. Determination of penicillins residues in livestock and marine products by LC/MS/MS / Ji Young Song [et al.] // *World academy of science, engineering and technology*. – 2011. – Vol. 57. – P. 809–811.
12. Multi residue determination of the penicillins regulated by European Union, in bovine, porcine and chicken muscle, by LC–MS/MS / C. A. Macarov [et al.] // *Food Chemistry*. – 2012. – Vol. 135. – P. 2612–2621. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.06.126>
13. Полянских, Е. И. Методика контроля остаточного содержания антибиотиков пенициллиновой группы в продукции животного происхождения / Е. И. Полянских, А. Г. Полоневич, Л. Л. Бельшева // *Хим. безопасность*. – 2017. – Т. 1, № 1. – С. 200–215.
14. Physicochemical properties of  $\beta$ -lactam antibiotics: oil-water distribution / A. Tsuji [et al.] // *Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 1977. – Vol. 66, N 12. – P. 1675–1679. <https://doi.org/10.1002/jps.2600661205>
15. Lee, S. C. Physical and reactive extraction equilibria of penicillin G in a hydrogen-bond acceptor solvent system / S. C. Lee // *Biotechnol Prog*. – 2006. – Vol. 22, N 3. – P. 731–736. <https://doi.org/10.1021/bp050380y>
16. Rapson, H. D. C. Ionisation constants of some penicillins and of their alkaline and penicillinase hydrolysis products / H. D. C. Rapson, A. E. Bird // *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. – 1963. – Vol. 15, N S1. – P. 222T–231T. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1963.tb11216.x>
17. Hou, J. P. The amino acid nature of ampicillin and related penicillins / J. P. Hou, J. W. Poole // *J. Pharmaceuticals Sciences*. 1969. – Vol. 58, N 12. – P. 1510–1515. <https://doi.org/10.1002/jps.2600581219>

## References

1. TR TS 033/2013. *Customs Union Technical Regulation CU TR 033/2013. On safety of milk and dairy products*. Minsk, Energopress, 2014. 191 p. (in Russian).
2. *Eurasian Economic Commission Decision No. 28 on maximum residue levels of veterinary medicinal products (pharmacologically active substances) that may be contained in unprocessed food products of animal origin, including raw materials, and methods for their determination*. Konsul'tantPlyus. Belarus', ООО «Yurspekt», Nats. tsentr pravovoi inform, Resp. Belarus', Minsk, 2020.
3. TR TS 034/2013. *Customs Union Technical Regulation CU TR 034/2013. On Safety of Meat and Meat Products*. Minsk, Energopress, 2014. 103 p. (in Russian).
4. Tyczkowska K. L., Voyksner R. D., Aronson A. L. Solvent degradation of cloxacillin in vitro. Tentative identification of degradation products using thermospray liquid chromatography-mass spectrometry. *Journal of Chromatography*, 1992, vol. 594, no. 1-2, pp. 195–201. [https://doi.org/10.1016/0021-9673\(92\)80330-w](https://doi.org/10.1016/0021-9673(92)80330-w)
5. Hou J. P., Poole J. W.  $\beta$ -Lactam Antibiotics: Their Physicochemical Properties and Biological Activities in Relation to Structure. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1971, vol. 60, no. 4, pp. 503–532. <https://doi.org/10.1002/jps.2600600402>
6. Deshpande A. D., Baheti K. G., Chatterjee N. R. Degradation of  $\beta$ -Lactam Antibiotics. *Current Science*, 2004, vol. 87, no. 12, pp. 1684–1695.
7. Egorov N. S. *The basics of the doctrine of antibiotics*. Moscow, Vysshaya shkola Publ., 1998. 447 p. (in Russian).
8. Gino G. J., Wilson R. A., Anderson E. A. *Purification of penicillin*. Patent US no. 2503216. Publ. date 04.04.1950.
9. Yakhkind M., Tarantseva K., Marynova, M. A., Storozhenko, P. A., Rasulov, M. M. Recovery of biosynthetic penicillins. Berhardt L. V. (ed.) *Advances in medicine and biology*. Vol. 79. Nova Science Publishers INC., 2014, pp. 87–128.
10. Becker M., Zittlau E., Petz M. Residue analysis of 15 penicillins and cephalosporins in bovine muscle, kidney and milk by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Analytica Chimica Acta*, 2004, vol. 520, no. 1-2, pp. 19–32. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2004.04.022>
11. Song Ji-Young, Hu Soo-Jung, Joo, Hyun-Jin, Kim Mi-Ok, Hwang Joung-Boon, Han Yoon-Jung, Kwon Yu-Jihn, Kang Shin-Jung, Cho Dae-Hyun. Determination of penicillins residues in livestock and marine products by LC/MS/MS. *World academy of science, engineering and technology*, 2011, vol. 57, pp. 809–811.
12. Macarov C.A., Tong L., Martínez-Huélamo M., Hermo M. P., Chirila E., Wang Y.X., Barrón D., Barbosa J. Multi residue determination of the penicillins regulated by European Union, in bovine, porcine and chicken muscle, by LC–MS/MS. *Food Chemistry*, 2012, vol. 135, no. 4, pp. 2612–2621. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.06.126>
13. Polyanskikh E. I., Polonevich A. G., Belysheva L. L. Procedure for monitoring residual content of penicillin group antibiotics in foodstuffs of animal origin. *Khimicheskaya bezopasnost' = Chemical Safety Science*, 2017, vol. 1, no. 1, pp. 200–215 (in Russian).



14. Tsuji A., Kubo O., Miyamoto E., Yamana T. Physicochemical properties of  $\beta$ -lactam antibiotics: oil-water distribution. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1977, vol. 66, no. 12, pp. 1675–1679. <https://doi.org/10.1002/jps.2600661205>

15. Lee S. C. Physical and reactive extraction equilibria of penicillin G in a hydrogen-bond acceptor solvent system. *Biotechnology Progress*, 2006, vol. 22, no. 3, pp. 731–736. <https://doi.org/10.1021/bp050380y>

16. Rapson H. D. C., Bird A. E. Ionisation constants of some penicillins and of their alkaline and penicillinase hydrolysis products. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 1963, vol. 15, no. S1. – pp. 222T–231T. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1963.tb11216.x>

17. Hou J. P., Poole J. W. The amino acid nature of ampicillin and related penicillins. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1969, vol. 58, no. 12, pp. 1510–1515. <https://doi.org/10.1002/jps.2600581219>

### Информация об авторах

*Полоневич Анна Геннадьевна* – соискатель кафедры аналит. химии. Белорусский государственный университет (ул. Ленинградская, 14, 220030, Минск, Республика Беларусь); ведущий химик. Научно-практический центр гигиены (ул. Академическая, 8, 220012, Минск, Республика Беларусь). E-mail: gannapalanevich@gmail.com

*Лещев Сергей Михайлович* – д-р хим. наук, профессор. Белорусский государственный университет (ул. Ленинградская, 14, 220030, Минск, Республика Беларусь). E-mail: leschev.sergey54@gmail.com

*Полянских Елена Ильинична* – канд. хим. наук, ст. науч. сотрудник. Научно-практический центр гигиены (ул. Академическая, 8, 220012, Минск, Республика Беларусь). E-mail: alena.ip@gmail.com

*Бельшева Людмила Леонидовна* – зав. лаб. Научно-практический центр гигиены (ул. Академическая, 8, 220012, Минск, Республика Беларусь). E-mail: llbelysheva@gmail.com

### Information about the authors

*Anna G. Polonevich* – doctoral student at the Department of Analytical Chemistry. Belarusian State University (14, Leningradskaya Str., 220030, Minsk, Republic of Belarus); Leading Chemist. Scientific Practical Center of Hygiene (8, Akademicheskaya Str., 220012, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: gannapalanevich@gmail.com

*Sergey M. Leshev* – D. Sc. (Chemistry), Professor. Belarusian State University (14, Leningradskaya Str., 220030, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: leschev.sergey54@gmail.com

*Alena I. Palianskikh* – Ph. D. (Chemistry), Senior Researcher. Scientific Practical Center of Hygiene (8, Akademicheskaya Str., 220012, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: alena.ip@gmail.com

*Liudmila L. Belyshava* – Head of the Laboratory. Scientific Practical Center of Hygiene (8, Akademicheskaya Str., 220012, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: llbelysheva@gmail.com