

## **Оптимизация условий регистрации вольтамперограмм окисления атенолола на электродах, модифицированных композитами полиэлектролитных комплексов хитозана с производными циклодекстринов**

Л. Р. Кабирова\*, Д. И. Дубровский, А. И. Хаблетдинова,  
Р. А. Зильберг, В. Н. Майстренко

*Башкирский государственный университет*

*Россия, Республика Башкортостан, 450076 г. Уфа, улица Заки Валиди, 32.*

*\*Email: kabirova.lian@yandex.ru*

Изучена возможность использования вольтамперометрических сенсоров на основе стеклоглеродных электродов, модифицированных композитами полиэлектролитных комплексов хитозана с производными циклодекстринов для электрохимического определения энантиомеров атенолола.

**Ключевые слова:** вольтамперометрические сенсоры, энантиомеры атенолола, полиэлектролитные комплексы хитозана, циклодекстрины, оптимальные условия эксперимента.

Лекарственные препараты, которые применяют для нормализации ритма сердечных сокращений, называются антиаритмическими. Адреноблокаторы образуют группу антиаритмиков, которые координируют иннервацию сердечной мышцы, в эту группу входит исследуемый кардиоселективный  $\beta$ -адреноблокатор атенолол (АТН) [1]. Выбор данного анализируемого объекта связан с клинической значимостью атенолола и необходимостью развития простого и чувствительно метода его определения в коммерческих и клинических образцах. Известно, что в хиральных физиологически активных соединениях энантиомеры проявляют различную биологическую активность. Это обстоятельство стимулирует производство энантиочистых лекарственных препаратов и развитие исследований в области асимметрического синтеза, разделения, распознавания и количественного определения энантиомеров [2]. Также в процессе изучения литературы обнаружено, что всего несколько работ посвящено созданию хиральных вольтамперометрических сенсоров для распознавания энантиомеров атенолола, которые основаны на использовании полимеров с молекулярными отпечатками. В данной работе изучена возможность использования вольтамперометрических сенсоров на основе стеклоглеродного электрода, модифицированного композитами полиэлектролитных комплексов хитозана и его сукцинамида с производными циклодекстринов (СУЭ/ХЗ-СХЗ-ЦД) в целях электрохимического определения энантиомеров АТН, для чего необходимо подобрать оптимальные условия регистрации вольтамперограмм.

Все вольтамперометрические измерения проводили в трехэлектродной системе с использованием потенциостата/гальваностата AUTOLAB PGSTAT 204. Стеклоуглеродный электрод использовали в качестве рабочего электрода, платиновая проволока и хлоридсеребряный электрод – в качестве вспомогательного электрода и электрода сравнения соответственно. Образцы хлорида хитозана и натриевой соли сукцинамида хитозана растворяли в дистиллированной воде при мольном соотношении, равном 0.6. Смесь выдерживали при температуре 25 °С на магнитной мешалке с интенсивностью перемешивания 500 об/мин в течение 5 минут. Модификатор СУЭ состоял из однородной смеси 1 мл полиэлектrolитного комплекса и 1 мл 5 г/л раствора  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -ЦД в дистиллированной воде. Модифицирование СУЭ проводили путем помещения 9 мкл раствора модификатора на подготовленную поверхность и испарением растворителя под инфракрасной лампой, модифицированную поверхность СУЭ промывали деионизированной водой и стабилизировали сканированием в 0.1 М КСl в диапазоне потенциалов 1.0 ÷ 2.0 В с помощью пяти циклов развертки со скоростью 2 В/с. Растворы энантиомеров атенолола (0.001 М) готовили путем растворения, точно взвешенного количества в 100 мл боратного буферного раствора. Растворы более низких концентраций получали путем серийного разбавления исходных растворов. В электрохимической ячейке помещали 20 мл аналита.

Атенолол – 4-(2-гидрокси-3-изопропиламинопропокси)фенилацетамид окисляется в буферных растворах с pH 7–10 на модифицированных СУЭ в две стадии с переносом на первой стадии двух электронов (Схема 1) и последующим окислением продуктов электрохимической реакции на втором этапе при более положительных потенциалах.

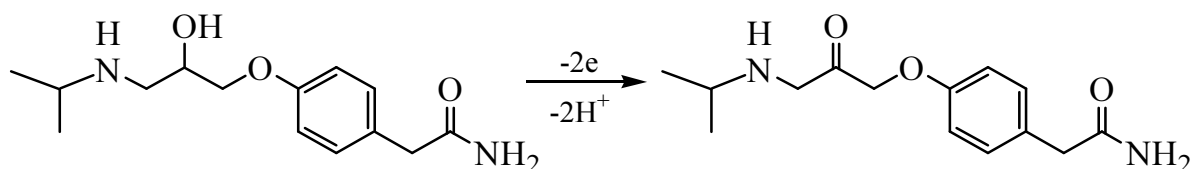


Схема 1. Предлагаемый механизм электрохимического окисления 4-(2-гидрокси-3-изопропиламинопропокси)фенилацетамида.

Энантиомеры АТН на СУЭ, модифицированных композитами ХЗ-СХЗ-ЦД необратимо окисляются с образованием соответствующих пиков в диапазоне рабочих потенциалов от 0.8 до 1.6 В. На рисунке 1 представлены циклические вольтамперограммы для S- и R-энантиомеров АТН с концентрацией растворов 0.5 мМ при скорости развертки 100 мВ/с, видно, что аналитические сигналы энантиомеров АТН на СУЭ/ХЗ-СХЗ незначительно отличаются друг от друга, тогда как с добавлением производных ЦД в модификатор эти различия более заметны. Это связано с тем, что ЦД могут образовывать комплексы с АТН [3] и действовать как хиральные селекторы.

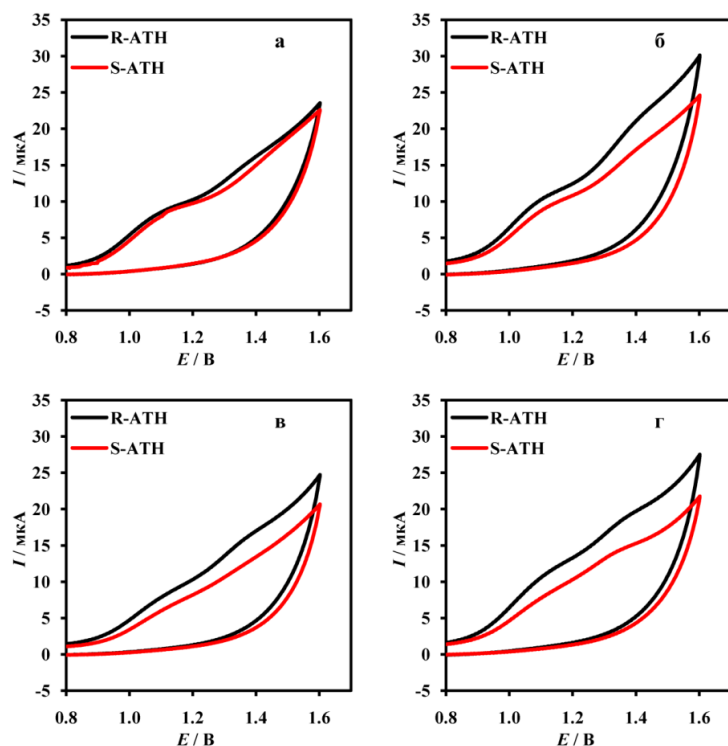


Рис. 1. Циклические вольтамперограммы 0.5 мМ растворов энантиомеров АТН на фоне боратного буферного раствора (рН 9.18) на СУЭ/ХЗ-СХЗ (а), СУЭ/ХЗ-СХЗ- $\alpha$ -ЦД (б), СУЭ/ХЗ-СХЗ- $\beta$ -ЦД (в) и СУЭ/ХЗ-СХЗ- $\gamma$ -ЦД (д) при скорости развертки 100 мВ/с.

Для определения оптимальных условий эксперимента были изучены влияние рН фонового электролита, скорости развертки потенциала, времени накопления (выдерживание электрода в растворе аналита) и концентрации энантиомеров АТН на величину тока пика и форму вольтамперограмм.

Согласно литературным данным [4] рН фонового электролита имеет значительное влияние на электроокисление атенолола, изучаемый диапазон рН составил от 7 до 10. Для проведения эксперимента был выбран боратный буферный раствор  $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$  (рН 9.18), т. к. на фоне других буферных растворов пика не наблюдалось, за исключением фосфатного буферного раствора  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 + \text{KH}_2\text{PO}_4$  (рН=6.86), в котором наблюдается один нечеткий пик с низким значением высоты пика.

Изучено влияние скорости развертки на электрохимическое окисление энантиомеров АТН в диапазоне от 20 до 200 мВ/с, при увеличении скорости развертки максимальный ток пика возрастает, при этом ширина пика тоже увеличивается, что затрудняет расшифровку вольтамперограмм. Для установления природы наблюдаемых токов были исследованы зависимости  $\lg i_p = \lg v + \text{const}$ , где  $v$  – скорость изменения потенциала электрода. По величине тангенса угла наклона данной зависимости можно судить о природе лимитирующей стадии электродного процесса. В нашем случае тангенс угла наклона указанных зависимостей близок к 0.5 ( $0.42 \div 0.50$ ,  $R^2 = 0.98 \div 0.99$ ), таким обра-

зом лимитирующей стадией электродного процесса на модифицированных СУЭ является диффузия электроактивного вещества к поверхности электрода (рис. 2).

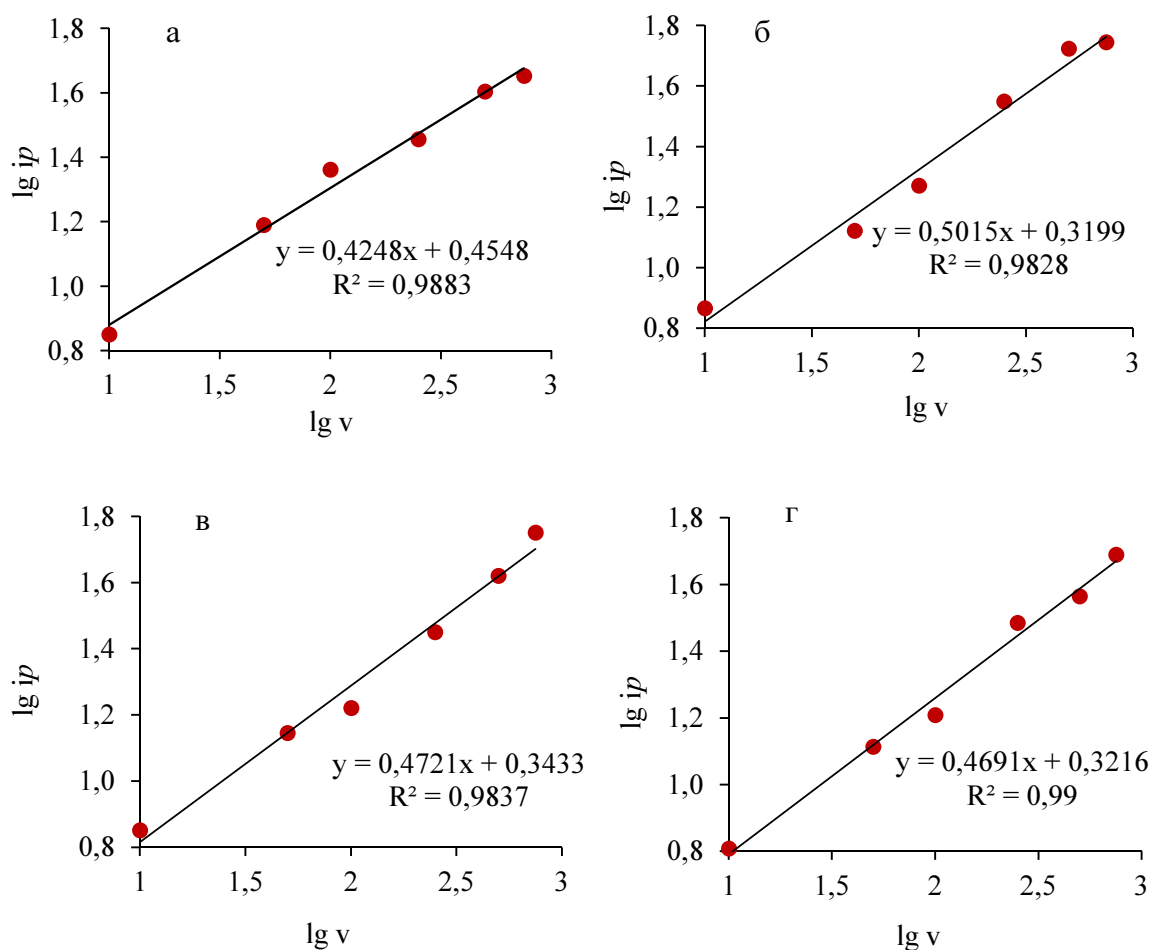


Рис. 2. Зависимость максимальных токов пиков окисления атенолола (0.5 mM) от скорости наложения потенциала модифицированного X3-CX3 (а) X3-( $\alpha,\beta,\gamma$ -ЦД)-CX3 (б, в, г) электрода в растворе аналита на фоне  $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$  (pH=9.18).

На токи электроокисления АТН существенное влияние оказывает время накопления определяемого вещества на СУЭ. Зависимости токов пиков от времени накопления атенолола на СУЭ модифицированного X3-CX3 (рис. 3) показывают, что величина тока возрастает в течение 30 с, достигает максимального значения, а затем практически не изменяется, поэтому данное значение было выбрано в качестве оптимального и использовалось в дальнейших экспериментах.

При изучении концентрационных зависимостей было получено, что токи пика увеличиваются линейно с увеличением концентрации энантиомера АТН в диапазоне от 0.008 до 0.5 mM. Стандартные калибровочные графики показали, что все электроды проявляют энантиоселективную дискриминацию энантиомеров атенолола в этом

диапазоне концентраций. Наиболее значительные различия между ответами энантиомеров АТН наблюдаются для электрода СУЭ/ХЗ-СХЗ-β-ЦД.

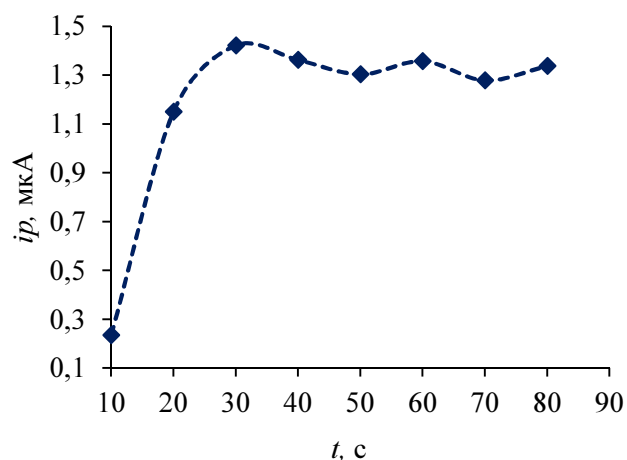


Рис. 3. Зависимость максимальных токов пиков окисления 0.5 мМ атенолола от времени выдерживания модифицированного ХЗ-СХЗ электрода в растворе аналита на фоне  $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$  (рН=9.18).

Таким образом, установлены оптимальные условия регистрации вольтамперограмм, используемые в работе [5] для селективного распознавания и определения энантиомеров атенолола с апробацией предложенных сенсоров на фармацевтических препаратах и биологической жидкости: диапазон рабочих потенциалов  $0.8 \div 1.6$  В, время выдерживания в анализируемом растворе 30 с, рН фонового электролита 9.18 ( $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ ), линейный диапазон определяемых концентраций составил  $8 \div 500$  мкМ. Из зависимостей  $\lg i_p / \lg v$  определено, что природой лимитирующей стадии электродных процессов является преимущественно диффузия. Сенсоры на основе стеклоглеродных электродов, модифицированных композитами полиэлектролитных комплексов хитозана с производными циклодекстринов могут использоваться для электрохимического определения энантиомеров АТН.

*Работа выполнена при поддержке РФФ: грант № 16-13-10257.*

## Литература

1. А. В. Максименко. Хиральность кардиологических препаратов: миф или реальность // Кардиологический вестник. 2010. Т. V, №2. С. 83
2. Л. Р. Кабирова, Ю. А. Яркаяева, Ю. Р. Проворова, Р. А. Зильберг, А. В. Сидельников, В. Н. Майстренко. Активационный подход к повышению энантиоселективности композитных электродов в условиях циклической вольтамперометрии // Вестник Башкирского университета. 2018. Т. 23. №1. С. 95–100.

3. M. J. Jenita, G. Venkatesh, V. K. Subramanian, N. Rajendiran. Excimer formation in inclusion complexes of antihypertensive drugs with HP- $\alpha$ - and HP- $\beta$ -cyclodextrins // Indian J. Chem. 2013. 52A. Pp. 207–216.
4. G. C. Hiremath, R. M. Kulkarni, S. T. Nandibewoor. Kinetics of oxidative degradation and deamination of atenolol by aqueous alkaline permanganate // Ind. J. Chem. 2005. 44A. Pp. 245
5. R. A. Zilberg, V. N. Maistrenko, L. R. Kabirova, D. I. Dubrovsky. Selective voltammetric sensors based on composites of chitosan polyelectrolyte complexes with cyclodextrins for recognition and determination of atenolol enantiomers // Analytical Methods. 2018. 10. Pp.1886–1894.

Статья рекомендована к печати кафедрой аналитической химии Башкирского  
Государственного университета (д-р. хим. наук, проф. В. Н. Майстренко).

### **Optimisation of voltammograms registration conditions of atenolol oxidation on electrodes modified by composites of chitosan polyelectrolyte complexes with cyclodextrin derivatives**

L. R. Kabirova\*, D. I. Dubrovsky, A. I. Habletdinova,  
R. A. Zilberg, V. N. Maistrenko

*Bashkir State University*

*32 Zaki Validi Street, 450074 Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia.*

*\*Email: kabirova.lian@yandex.ru*

The possibility of the using voltammetric sensors based on glassy carbon electrodes modified by composites of polyelectrolyte complexes of chitosan with cyclodextrin derivatives for electrochemical determination of atenolol enantiomers was studied.

**Keywords:** voltammetric sensor, atenolol enantiomers, polyelectrolyte complexes of chitosan, cyclodextrin derivatives, optimal experimental conditions.