

УДК 543.552.054.1

КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА АТЕНОЛОЛА С ПОМОЩЬЮ ВОЛЬТАМПЕРОМЕТРИЧЕСКИХ СЕНСОРОВ НА ОСНОВЕ «УМНЫХ» ПОЛИМЕРОВ

© Л. Р. Кабирова,* Д. И. Дубровский, Н. А. Никонова,
Ю. К. Косихина, Р. А. Зильберг, В. Н. Майстренко

Бакирский государственный университет
Россия, Республика Башкортостан, 450076 г. Уфа, ул. Заки Валиди, 32.

Тел.: +7 (347) 229 97 12.

*Email: kabirova.lian@yandex.ru

С использованием мультисенсорного подхода на основе стеклоуглеродных электродов, модифицированных «умными» полимерами и методов хемотроники разработан вольтамперометрический способ идентификации препаратов на основе атенолола по сроку годности. Подобраны оптимальные условия регистрации вольтамперограмм и изучены электроаналитические характеристики предложенных сенсоров.

Ключевые слова: вольтамперометрический сенсор, атенолол, «умные» полимеры, мультисенсорная система, срок годности, контроль качества.

Введение

Развитие исследований в области создания вольтамперометрических сенсоров в настоящее время, так или иначе, связаны с задачами фармацевтического анализа. Вольтамперометрические сенсоры перспективны в данном направлении, так как представляют собой экспрессные, не дорогие, высокочувствительные, портативные устройства для контроля качества лекарственных препаратов и биологически активных добавок, число которых непрерывно растет на рынке фармацевтической продукции [1]. Наряду с определением содержания активных компонентов и микропримесей в фармацевтических препаратах, актуальной задачей является надежное установление подлинности оригинальных лекарственных средств, выпускаемых различными производителями, а также их воспроизведенных копий – дженериков, контроль качества лекарственного препарата связанного с неправильным хранением или транспортировкой, истечением срока годности. Существует мнение, что по истечении срока годности препарат еще можно употреблять, но это не так, потому что во время его использования могут быть нарушены условия хранения, например температурный или световой режим, влажность и т.д. По истечении срока годности препарат может не соответствовать заявленным фармакологическим свойствам, кроме того усиливается побочное действие препарата на другие органы например, печень и почки. Производитель лекарственного препарата не несет ответственности за дальнейший эффект просроченного лекарственного средства.

Атенолол (Атн), выбранный в качестве аналита, представляет собой кардиоселективный β -адреноблокатор, который используется для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы. В связи с важной терапевтической значимостью атенолола, для его определения вольтамперометрическими методами в последние годы используют угольно-пастовые электроды и стеклоуглеродные электро-

ды, модифицированные наночастицами золота и оксида меди, многослойными углеродными нанотрубками [2–6], фуллеренами [7], алмазный электрод легируемый бором [8], индиево-оловянно-оксидный электрод [9]. В настоящее время ведутся различные разработки в области интеллектуальных материалов (smart material technology), обладающих большим потенциалом в различных отраслях промышленности благодаря своим уникальным возможностям. В литературе нет однозначного определения термину «умные» материалы, считают, что это материалы, реагирующие на контролируемое внешнее физическое или химическое воздействие для выполнения заданной функции [10]. Незаменимым компонентом современных сенсорных устройств являются полимеры [11–12]. Полимерные материалы, которые воспроизводимо, реагируют на изменение состава внешней среды, называют «умными» полимерами [13]. «Умные» полимеры могут адаптироваться к изменению структуры и концентрации многих органических (биоорганических) соединений [14].

В данной работе предложен новый подход к решению проблем сравнительной оценки и идентификации лекарственных средств на основе атенолола по сроку годности, который заключается в применении мультисенсорной вольтамперометрической системы на основе модифицированных «умными» полимерными стеклоуглеродных электродов (СУЭ). В качестве «умных» полимеров использованы полифталдидилиденфлуорен (ПФФ) и полифталдидилидендифенилы (ПФД), которые содержат различные функциональные группы и заместители в фениленовых кольцах основной цепи и фталидных циклах. Отклики таких электродов обладают перекрестной чувствительностью и по-разному зависят от природы и содержания электроактивных и неэлектроактивных соединений в анализируемых препаратах. Природа и состав исследуемого объекта оказывают влияние не только на

величину регистрируемого тока, но и на форму вольтамперограмм, которые для лекарственных препаратов различного срока годности отличаются между собой.

Методика проведения эксперимента

Все вольтамперометрические измерения проводились на потенциостате AUTOLAB PGSTAT 204 (Metrohm AUTOLAB, Нидерланды) в стандартной трехэлектродной ячейке с рабочим стеклоуглеродным электродом диаметром 3 мм, вспомогательным электродом, изготовленным из платиновой пластинки и хлорид серебряным электродом сравнения. Регистрация дифференциально-импульсных вольтамперограмм проводилась в диапазоне потенциалов от 0 до 1.2 В с амплитудой 0.025 В, положением импульса 0.05 с, шириной импульса 0.025 В при скоростью развертки потенциала 20 мВ/с.

В качестве модификаторов для СУЭ использовали хлорированные (в положение 4) поли(фталидилиденфлуорен) (ПФФ-Cl) и поли(фталидилидендифенил) (ПФД-Cl), бромированный поли(фталидилидендифенил) (ПФД-Br), который является смесью бромированных продуктов, замещенных в различные положения фталидного цикла. Образцы полимера ($\geq 99\%$) получены в Уфимском институте химии РАН (Уфа, Россия) [15]. Для приготовления растворов модификаторов брали 2 мг полимера и растворяли в 2 мл хлороформа с последующим нанесением 4 мкл полученного раствора на тщательно очищенную поверхность СУЭ, с дальнейшим испарением растворителя под ИК-излучением при температуре 80°C.

Для приготовления модельных растворов атенолола использовали рацемическую смесь атенолола ($\geq 98\%$) приобретенную у Sigma-Aldrich (США). Раствор атенолола концентрацией 1.8 мМ готовили путем растворения навески массой 25 мг в 50 мл буферного раствора Бриттона Робинсона (рН=11.98).

Для приготовления реальных образцов использовали лекарственные формы атенолола действующего и истекшего срока годности производителя ООО «Пранафарм», где концентрация атенолола соответствовала 1.8 мМ, путем растворения 1 таблетки с содержанием 50 мг действующего вещества в 100 мл буферного раствора Бриттона-Робинсона (рН = 11.98) с последующим фильтрованием.

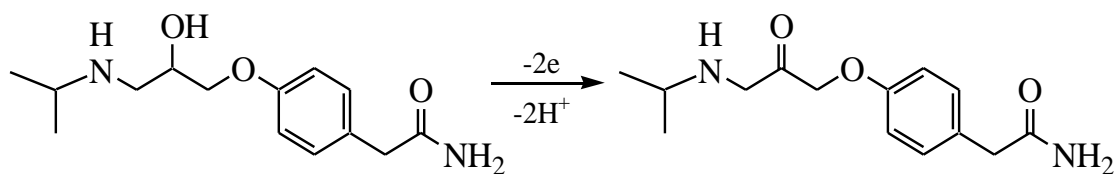
Хемометрическую обработку данных методами главных компонент (МГК) и проекций на латентные структуры с дискриминантным анализом (ПЛС-ДА) проводили с помощью программного обеспечения Chemometrics Add-In для Microsoft Excel.

Результаты и их обсуждение

Значительное влияние на электроокисление атенолола на модифицированных электродах оказывают такие параметры, как рН фонового электролита, скорость развертки потенциала, время накопления и концентрация. Для выбора оптимальных условий эксперимента было изучено влияние данных параметров на величину тока пика и потенциал окисления.

В работе [16] при определении и распознавании энантиомеров атенолола с помощью сенсора на основе полиэлектролитного комплекса хитозана и циклодекстринов было выявлено, что атенолол окисляется только в щелочной среде. Поэтому влияние рН на электрохимическое окисление Атн на модифицированных СУЭ исследовали в условиях дифференциально-импульсной вольтамперометрии в диапазоне рН 9–12 на фоне универсального буферного раствора Бриттона - Робинсона. Потенциал пика окисления смещается в сторону менее положительных значений с увеличением рН раствора, что свидетельствует об участии протонов в электрохимической реакции [17]. Зависимость потенциала пика от рН фонового электролита может быть выражена следующим уравнением: $E(V) = -0.057 \text{ рН} + 1.5053$ ($R^2 = 0.981$), где тангенс угла наклона составляет 57 мВ/рН, что близко к числовому значению в уравнении Нернста, поэтому число протонов и электронов участвующих в электрохимической реакции равны (рис. 1б). Этот вывод соответствует схеме электрохимической реакции окисления Атн, которая происходит с переносом двух протонов и двух электронов [18] (схема).

Максимальный анодный ток для Атн наблюдался при рН 11.98 универсального буферного раствора Бриттона-Робинсона (рис. 1а), поэтому данное значение было выбрано в качестве оптимального и использовалось во всех дальнейших экспериментах.



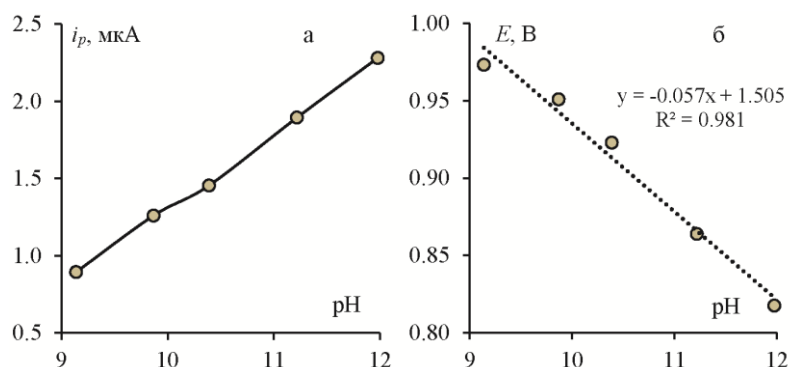


Рис. 1. Влияние pH фонового электролита на ток пика (а) и потенциал (б) окисления 1.8 мМ раствора *RS*-атенолола на СУЭ, модифицированном ПФД-Вг с использованием ДИВ.

Зависимость тока пика от времени накопления атенолола на СУЭ модифицированного ПФД-Вг показала, что величина тока возрастает в течение 60 с, достигает максимального значения, а затем практически не изменяется, поэтому данное значение было выбрано в качестве оптимального и использовалось в дальнейших экспериментах. Указанные зависимости имеют одинаковый характер на всех предложенных пленках ПФФ-С1, ПФД-С1, ПФД-Вг, поэтому для примера на рис. 1 приведены зависимости для электрода, модифицированного ПФД-Вг.

Было изучено влияние скорости развертки потенциала на величины максимальных токов пиков окисления 1.8 мМ растворов Атн в диапазоне от 20 до 200 мВ/с с помощью циклической вольтамперометрии. Полученные результаты свидетельствуют, что увеличение скорости развертки приводит к увеличению токов пиков наряду со смещением потенциалов в сторону положительных значений. Во всех случаях на изучаемых пленках анодный ток пика (I_p) был прямо пропорционален квадратному корню скорости развертки потенциалов ($v^{1/2}$). Таким образом, можно сделать вывод, что электрод-

ный процесс окисления Атн на СУЭ, модифицированном ПФФ-С1, ПФД-С1, ПФД-Вг контролируется диффузией электроактивного вещества к поверхности электрода [17].

На рис. 2 представлены дифференциально-импульсные вольтамперограммы и их линейные концентрационные зависимости. Из графиков видно, что вольтамперограммы снятые на СУЭ модифицированных пленками ПФФ-С1, ПФД-С1, ПФД-Вг различаются как по высоте пика окисления атенолола, так и по форме самих кривых, это говорит о том, что каждый из модификаторов вносит свой специфический вклад в электродный процесс. На вставках рис. 2 представлены линейные зависимости величины тока пика окисления атенолола от концентраций. Линейная зависимость тока пика от концентрации наблюдается в интервале от 0.12 до 1.8 мМ, коэффициент корреляций во всех случаях превышает 0.99.

Для оценки правильности определения атенолола предложенными сенсорами использовали метод введено-найдено на модельных растворах рацемата атенолола. В табл. 1 представлены результаты определения.

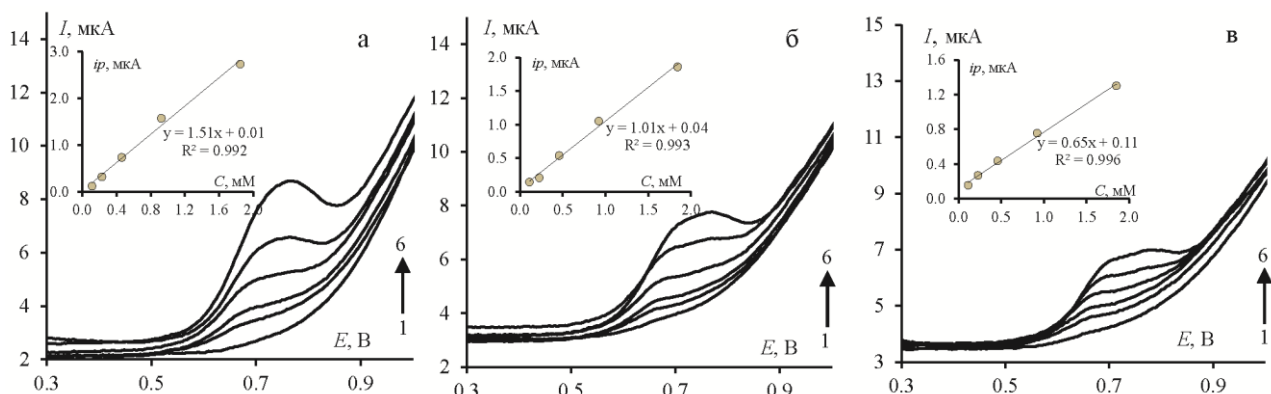


Рис. 2. ДИВ растворов атенолола на ПФД-Вг (а), ПФФ-С1 (б), ПФД-С1 (в) при скорости развертки потенциала 20 мВ/с для различных концентраций: фон (1), 0.116 (2), 0.231 (3), 0.462 (4), 0.925 (5), 1.85 (6) мМ.

Вставки – соответствующие калибровочные графики.

Таблица 1

Определение атенолола на СУЭ, модифицированных ПФФ-С1, ПФД-С1, ПФД-Вг на фоне буферного раствора Бриттона–Робинсона (рН 11.98) ДИВ, скорость развертки потенциала 20 мВ/с ($n = 5, P = 0.95$)

Модификатор	Введено	Найдено	Sr, %
ПФД-Вг	0.148	0.140±0.009	0.7
	0.37	0.31±0.01	0.7
	1.20	1.17±0.05	3.7
ПФФ-С1	0.148	0.143±0.007	0.6
	0.37	0.33±0.02	1.4
	1.20	0.94±0.01	0.9
ПФД-С1	0.148	0.139±0.015	1.2
	0.37	0.39±0.03	2.6
	1.20	1.19±0.03	2.1

Из табл. 1 видно, что сенсоры с высокой точностью определили концентрации атенолола в модельных растворах во всем линейном диапазоне, а

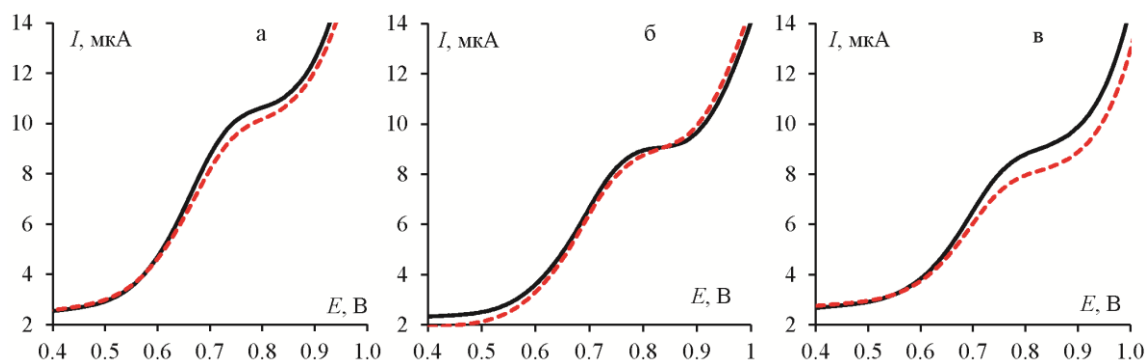


Рис. 3. Дифференциально-импульсные вольтамперограммы растворов лекарственных препаратов атенолола на ПФД-Вг (а), ПФФ-С1 (б), ПФД-С1 (в) при скорости развертки потенциала 20 мВ/с (пунктирная и сплошная линии соответствуют истекшему и действующему сроку годности).

Как видно из графиков, вольтамперограммы незначительно отличаются друг от друга, что затрудняет их использование для идентификации препаратов атенолола по сроку годности. Для оценки возможности вольтамперометрической идентификации препаратов атенолола с действующим и истекшим сроком годности применены методы хемометрики: метод главных компонент и метод проекции на латентные структуры с дискриминантным анализом.

Методом главных компонент были получены графики счетов, где путем математической обработки одна вольтамперограмма, состоящая из 300 значений мгновенных токов проецируется в новую систему координат – систему главных компонент (ГК) в виде одной точки. Таким образом, данный метод преобразует все вольтамперограммы в двухмерный вид, где их расположение друг относительно друга обусловлено «скрытыми» зависимостями в исходных вольтамперометрических данных [24].

стандартное отклонение во всех случаях не превышает 3.7%, что говорит о правильности методики.

Известно, что подобные сенсоры и сенсорные системы на их основе, за счет перекрестной чувствительности могут применяться не только для определения аналита, но и для идентификации лекарственных форм по производителям, распознавания энантиомеров и т.д. [19–23]. Целью данной работы является изучение возможности распознавания лекарственных форм атенолола с действующим и истекшим сроком годности на предложенных сенсорах.

На рис. 3 представлены дифференциально-импульсные вольтамперограммы лекарственных форм атенолола с действующим и истекшим сроком годности снятые на СУЭ модифицированных ПФФ-С1, ПФД-С1, ПФД-Вг.

На графиках счетов МГК-моделирования (рис. 4) лекарственные формы атенолола делятся на два кластера, которые соответствуют действующему и истекшему сроку годности. При хемометрической обработке вольтамперограмм, зарегистрированных на единичных сенсорах (рис. 4а–в) кластеры близки друг другу, а в некоторых случаях пересекаются, что не позволяет однозначно идентифицировать лекарственные препараты по сроку годности. Решить данную проблему позволяет мультисенсорный подход, заключающийся в одновременной хемометрической обработке вольтамперограмм, последовательно зарегистрированных на трех сенсорах, обладающих перекрестной чувствительностью. В данном случае на графике счетов (рис. 4г) кластеры не пересекаются, суммарная объясненная дисперсия по двум первым компонентам составляет 72%, что дает возможность идентифицировать лекарственные препараты по сроку годности.

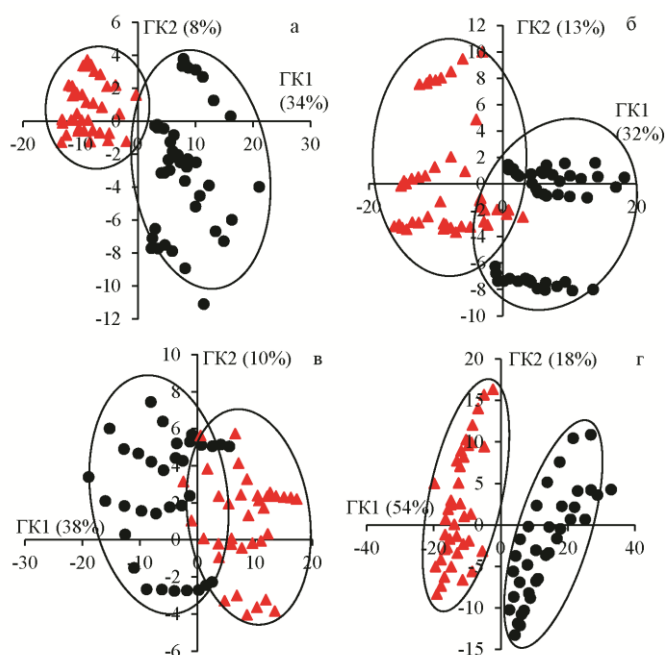


Рис. 4. График счетов МКК-моделирования дифференциально-импульсных вольтамперограмм окисления 1.8 мМ раствора лекарственных препаратов атенолола на СУЭ модифицированных ПФД-Вr (а), ПФФ-Cl (б), ПФД-Cl (в) и трехсенсорной системы (г).

Таблица 2

Дискриминантные отклики (%) ПЛС-ДА модели распознавания препарата атенолола по сроку годности на СУЭ модифицированных ПФД-Вr, ПФФ-Cl, ПФД-Cl и трехсенсорной системы

ОС* \ ТО**	ПФД-Вr		ПФФ-Cl		ПФД-Cl		Трехсенсорная система	
	N	S	N	S	N	S	N	S
N	79	11	82	13	63	23	97	3
S	9	81	10	70	17	65	2	98

*Образец сравнения ** Тестовый образец

Для количественной оценки правильности идентификации на построенных моделях использовали метод ПЛС-ДА. Данный метод заключается в сопоставлении имеющихся образцов сравнения (ОС) с образцами из тестового набора (ТО). Растворы образцов сравнения и тестовых образцов были приготовлены независимо друг от друга. Если значения дискриминантных откликов близки к 100%, то это свидетельствует о положительном результате распознавания. Правильное соотношение образцов к своему классу – отсутствие ошибки первого рода, а неправильное отнесение образца к другому классу – ошибки второго рода [25]. С учетом этого критерия из данных таблицы 2 видно, что на единичных сенсорах образцы тестового и обучающего набора были опознаны с ошибками первого и второго рода, но с применением трехсенсорной системы данные ошибки сводятся к минимуму.

Выводы

Таким образом, показано, что мультисенсорная система на основе трех модифицированных

«умными» полимерами стеклоглеродных электродов может быть использована для решения задач идентификации лекарственных препаратов, содержащих атенолол по сроку годности.

Работа выполнена при поддержке РФФИ (грант № 18-03-00537).

ЛИТЕРАТУРА

- Будников Г. К., Евтюгин Г. А., Майстренко В. Н. Модифицированные электроды для вольтамперометрии в химии, биологии и медицине. М.: Бином. Лаборатория знаний. 2010. 416 с.
- Mojtaba Shamsipur, Reza Saberh and Mahdi Emamic. A highly sensitive electrochemical sensor based on gold nanoparticles/multiwall carbon nanotubesmodified glassy carbon electrode for selective determination of traces of atenolol // Anal. Methods. 2014. V. 6. P. 7038.
- Behpour M., Ghoreishi S. M. and Honarmand E. A gold nanoparticle-modified carbon paste electrode as a sensor for simultaneous determination of acetaminophen and atenolol // Int. J. Electrochem. Sci. 2010. V. 5. P. 1922.
- Patil R. H., Hegde R. N. and Nandibewoor S. T. Voltammetric oxidation and determination of Atenolol at a carbon paste electrode // Ind. Eng. Chem. Res. 2009. V. 48. P. 10206.

5. Pruneanu, F. Pogacean, C. Grosan, E. M. Pica, L. C. Bolundut and A. S. Biris. Electrochemical investigation of atenolol oxidation and detection by using a multicomponent nanostructural assembly of amino acids and gold nanoparticles // *Chem. Phys. Lett.* 2011. V. 504. P. 56.
6. N. Shadjou, M. Hasanzadeh, L. Saghatforoush, R. Mehdizadeh and A. Jouyban. Electrochemical behavior of atenolol, carvedilol and propranolol on copper-oxide nanoparticles // *Electrochim. Acta.* 2011. V. 58. P. 336.
7. R. N. Goyal and S. P. Singh. Voltammetric determination of atenolol at C60-modified glassy carbon electrodes // *Talanta.* 2006. V. 69. P. 932.
8. E. R. Sartori, R. A. Medeiros, R. C. Rocha-Filho and O. Fati-bello-Filho. Square-wave voltammetric determination of propranolol and atenolol in pharmaceuticals using a boron-doped diamond electrode // *Talanta.* 2010. V. 81. P. 1418.
9. R. N. Goyal, V. K. Gupta, M. Oyama and N. Bachheti. Differential pulse voltammetric determination of atenolol in pharmaceutical formulations and urine using nanogold modified indium tin oxide electrode // *Electrochem. Commun.* 2006. V. 8. P. 65.
10. Bogue R. Smart materials: a review of recent developments // *Assem. Automat.* 2012. V. 32. P. 3.
11. Cichosz S., Masek A., Zaborski M. Polymer-based sensors: a review // *Polymer Test.* 2018. V. 67. P. 342.
12. Wang G., Morrin A., Li M., Liu N., Luo X. Nanomaterial doped conducting polymers for electrochemical sensors and biosensors // *J. Mater. Chem. B.* 2018. V. 6. P. 4173.
13. Hu J., Liu S. Responsive polymers for detection and sensing applications: current status and future developments // *Macromol.* 2010. V. 43. P. 8315.
14. Arnaboldi S., Benincori T., Cirilli R., Kutner W., Magni M., Mussini P. R., Noworyta K., Sannicola F. Inherently chiral electrodes: the tool for chiral voltammetry // *Chem. Sci.* 2015. V. 6. P. 1706.
15. Salazkin S. N., Shaposhnikova V. V., Machulenko L. N., Gileva N. G., Kraikin V. A., Lachinov A. N. Synthesis of polyarylenephthalides prospective as smart polymers. *Polymer Science, Ser. A.* 2008. V.50. №3. P. 243.
16. 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. V. 10. P. 1886.
17. A. J. Bard, L. R. Faulkner. *Electrochemical methods. Fundamentals and applications.* Wiley. New York. 2004.
18. R. N.Hegde, B. E.Kumara Swamy, B. S.Sherigara and S. T.Nandibewoor. Electro-oxidation of Atenolol at a Glassy Carbon Electrode // *Int. J. Electrochem. Sci.* 2008. V. 3. P. 302.
19. Кабилова Л. Р., Яржаева Ю. А., Зильберг Р. А., Сидельников А. В., Майстренко В. Н., Корнилов В. М., Лачинов А. Н. Распознавание пропранолола по производителю с использованием стеклогуглеродных электродов, модифицированных композитами на основе полиариленфталидной пленки, меламина и циануровой кислоты // *Известия Уфимского Научного Центра РАН.* 2017. №4. С. 33.
20. Кабилова Л. Р., Яржаева Ю. А., Зильберг Р. А., Сидельников А. В., Майстренко В. Н. Идентификация лекарственных средств на основе биспролола с использованием вольтамперометрического «электронного языка» // *Вестник Башкирского университета.* Уфа. 2017. Т. 22. №2. С. 356.
21. Кабилова Л. Р., Дубровский Д. И., Хаблетдинова А. И., Зильберг Р. А. Оптимизация условий регистрации вольтамперограмм окисления атенолола на электродах, модифицированных композитами полиэлектrolитных комплексов хитозана с производными циклодекстринов // *Доклады Башкирского университета.* 2018. Т. 3. №3. С. 269.
22. Ю. А. Яржаева, Л. Р. Кабилова, Ю. Р. Проворова, Р. А. Зильберг, Н. Г. Гилева. Энантиоселективное распознавание пропранолола на стеклогуглеродном электроде, модифицированном циклодекстринами // *Доклады Башкирского университета.* 2017. Т. 2. №3. С. 375.
23. А. В. Сидельников, Ю. А. Яржаева, Р. А. Зильберг, В. Н. Майстренко, В. А. Крайкин, И. И. Сахипова, А. В. Храмова. Идентификация антиаритмических препаратов с использованием пленочных электродов, модифицированных полиариленфталидами // *Вестник Башкирского университета.* 2014. Т. 19. №4. С. 1172.
24. V. Sidel'nikov, R. A. Zil'berg, Yu. A. Yarkaeva, V. N. Maistrenko, and V. A. Kraikin. Voltammetric Identification of Antiarrhythmic Medicines Using Principal Component Analysis // *Journal of Analytical Chemistry.* 2015. V. 70. №10. P. 1261.
25. Ю. А. Яржаева, Р. А. Зильберг, А. И. Хаблетдинова, А. В. Сидельников, В. Н. Майстренко. Вольтамперометрическая идентификация лекарственных средств на основе биспролола с использованием проекции на латентные структуры // *Вестник Башкирского университета.* 2016. Т. 21. №3. С. 635.

Поступила в редакцию 22.09.2018 г.

QUALITY CONTROL OF ATENOLOL BY VOLTAMPOMETRIC SENSORS BASED ON “SMART” POLYMERS

© L. R. Kabirova*, D. I. Dubrovsky, N. A. Nikonova,
Yu. K. Kosikhina, R. A. Zilberg, V. N. Maistrenko

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

Phone: +7 (347) 229 97 12.

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

Voltamperometric multisensory system based on glassy carbon electrodes (GCEs) modified by “smart” polymers was developed for the identification of atenolol drugs by the period of validity. Polyphthalidylidene fluorene and polyphthalidylidene diphenyls, which contain various functional groups and substituents in the phenylene rings of the main chain and phthalide rings, were used as “smart” polymers. The responses of such electrodes were cross-sensitive and depended differently on the nature and content of electroactive and non-electroactive compounds in the atenolol drugs being analyzed. The conditions of voltamogram registration and the capabilities for the recognition of atenolol drugs over the period of validity were studied. It was shown that the optimal conditions for carrying out the electrochemical analysis of atenolol on the proposed sensors are pH of the background electrolyte 11.98 (Britton-Robinson buffer), the aging time in the analyzed solution is 60 s, the rate limiting the stage of electrode processes is mainly the diffusion of the electroactive substance to the surface of the electrode, the linear range of concentrations is 0.12–1.8 mM. The analysis of spiked samples showed that the proposed sensors correctly determined the concentrations of atenolol model solutions at a relative standard deviation less than 4%. Reliable identification of atenolol drugs over the period of validity, using multisensory system was achieved, and the recognition accuracy by the projection to latent structures discriminant analysis was close to 100%. It was shown that a multisensory system based on three glassy carbon electrodes modified by “smart” polymers can be used to solve problems of identifying drugs containing atenolol, according to the period of validity.

Keywords: voltammetric sensor, atenolol, smart polymers, multisensory system, period of validity, quality control.

Published in Russian. Do not hesitate to contact us at bulletin_bsu@mail.ru if you need translation of the article.

REFERENCES

1. Budnikov G. K., Evtugin G. A., Maistrenko V. N. *Modifitsirovannyye elektrody dlya vol'tamperometrii v khimii, biologii i meditsine* [Modified electrodes for voltammetry in chemistry, biology and medicine]. Moscow: Binom. Laboratoriya znaniy. 2010.
2. Mojtaba Shamsipur, Reza Saber and Mahdi Emamic. A highly sensitive electrochemical sensor based on gold nanoparticles/multiwall carbon nanotubesmodified glassy carbon electrode for selective determination of traces of atenolol. *Anal. Methods*. 2014. Vol. 6. Pp. 7038.
3. Behpour M., Ghoreishi S. M. and Honarmand E. *Int. J. Electrochem. Sci.* 2010. Vol. 5. Pp. 1922.
4. Patil R. H., Hegde R. N. *Ind. Eng. Chem. Res.* 2009. Vol. 48. Pp. 10206.
5. Pruneanu, F. Pogacean, C. Grosan, E. M. Pica, L. C. Bolundut and A. S. Biris. Electrochemical investigation of atenolol oxidation and detection by using a multicomponent nanostructural assembly of amino acids and gold nanoparticles. *Chem. Phys. Lett.* 2011. Vol. 504. Pp. 56.
6. N. Shadjou, M. Hasanzadeh, L. Saghatforoush, R. Mehdizadeh and A. Jouyban. Electrochemical behavior of atenolol, carvedilol and propranolol on copper-oxide nanoparticles. *Electrochim. Acta*. 2011. Vol. 58. Pp. 336.
7. R. N. Goyal and S. P. Singh. Voltammetric determination of atenolol at Pp. 0-modified glassy carbon electrodes. *Talanta*. 2006. Vol. 69. Pp. 932.
8. E. R. Sartori, R. A. Medeiros, R. C. Talanta. 2010. Vol. 81. Pp. 1418.
9. R. N. Goyal, V. K. Gupta, M. Oyama and N. Bachheti. Differential pulse voltammetric determination of atenolol in pharmaceutical formulations and urine using nanogold modified indium tin oxide electrode. *Electrochem. Commun.* 2006. Vol. 8. Pp. 65.
10. Bogue R. *Assem. Automat.* 2012. Vol. 32. Pp. 3.
11. Cichosz S., Masek A., Zaborski M. *Polymer Test*. 2018. Vol. 67. Pp. 342.
12. Wang G., Morrin A., Li M., Liu N., Luo X. *J. Mater. Chem. B*. 2018. Vol. 6. Pp. 4173.
13. Hu J., Liu S. *Macromol.* 2010. Vol. 43. Pp. 8315.
14. Arnaboldi S., Benincori T., Cirilli R., Kutner W., Magni M., Mussini P. R., Noworyta K., Sannicolo F. *Chem. Sci.* 2015. Vol. 6. Pp. 1706.

15. Salazkin S. N., Shaposhnikova V. V., Machulenko L. N., Gileva N. G., Kraikin V. A., Lachinov A. N. Synthesis of polyarylenephthalides prospective as smart polymers. *Polymer Science, Ser. A*. 2008. V.50. No. .3. Pp. 243.
16. 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. Vol. 10. Pp. 1886.
17. A. J. Bard, L. R. Faulkner. *Electrochemical methods. Fundamentals and applications*. Wiley. New York. 2004.
18. R. N.Hegde, B. E.Kumara Swamy, B. S.Sherigara and S. T.Nandibewoor. Electro-oxidation of Atenolol at a Glassy Carbon Electrode. *Int. J. Electrochem. Sci.* 2008. Vol. 3. Pp. 302.
19. Kabirova L. R., Yarkaeva Yu. A., Zil'berg R. A., Sidel'nikov A. V., Maistrenko V. N., Kornilov V. M., Lachinov A. N. *Izvestiya Ufimskogo Nauchnogo Tsentra RAN*. 2017. No. 4. Pp. 33.
20. Kabirova L. R., Yarkaeva Yu. A., Zil'berg R. A., Sidel'nikov A. V., Maistrenko V. N. *Vestnik Bashkirskogo universiteta. Ufa*. 2017. Vol. 22. No. 2. Pp. 356.
21. Kabirova L. R., Dubrovskii D. I., Khabletdinova A. I., Zil'berg R. A. *Doklady Bashkirskogo universiteta*. 2018. Vol. 3. No. 3. Pp. 269.
22. Yu. A. Yarkaeva, L. R. Kabirova, Yu. R. Provorova, R. A. Zil'berg, N. G. Gileva. Enantioselektivnoe raspoznavanie propranolola na steklogludnerodnom elektrode, modifitsirovannom tsiklodekstrinami. *Doklady Bashkirskogo universiteta*. 2017. Vol. 2. No. 3. Pp. 375.
23. A. V. Sidel'nikov, Yu. A. Yarkaeva, R. A. Zil'berg, V. N. Maistrenko, V. A. Kraikin, I. I. Sakhpova, A. V. Khramilova. Identifikatsiya antiaritmicheskikh preparatov s ispol'zovaniem plenochnykh elektrodov, modifitsirovannykh poliarilfenalidami. *Vestnik Bashkirskogo universiteta*. 2014. Vol. 19. No. 4. Pp. 1172.
24. V. Sidel'nikov, R. A. Zil'berg, Yu. A. Yarkaeva, V. N. *Journal of Analytical Chemistry*. 2015. Vol. 70. No. 10. Pp. 1261.
25. Yu. A. Yarkaeva, R. A. Zil'berg, A. I. Khabletdinova, A. V. Sidel'nikov, V. N. Maistrenko. Vol'tamperometricheskaya identifikatsiya lekarstvennykh sredstv na osnove bisoprolola s ispol'zovaniem proektsii na latentnye struktury. *Vestnik Bashkirskogo universiteta*. 2016. Vol. 21. No. 3. Pp. 635.

Received 22.09.2018.