



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

G01N 27/3335 (2025.01)

(21)(22) Заявка: 2024139326, 25.12.2024

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
25.12.2024Дата регистрации:
21.04.2025

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 25.12.2024

(45) Опубликовано: 21.04.2025 Бюл. № 12

Адрес для переписки:

450008, Респ. Башкортостан, г. Уфа, ул.
К.Маркса, 12, УУНиТ, центр трансфера
технологий, Ефремовой В.П.

(72) Автор(ы):

Зильберг Руфина Алексеевна (RU),
Булышева Елена Олеговна (RU),
Терес Юлия Борисовна (RU),
Вакулин Иван Валентинович (RU),
Волкова Анастасия Александровна (RU),
Ларионов Владимир Анатольевич (RU),
Малеев Виктор Иванович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное бюджетное
образовательно учреждение высшего
образования "Уфимский университет науки
и технологий" (RU)(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: YARKAEVA YU. A. et al.
VOLTAMMETRIC SENSOR SYSTEM BASED
ON CU (II) AND ZN (II) AMINO ACID
COMPLEXES FOR RECOGNITION AND
DETERMINATION OF ATENOLOL
ENANTIOMERS, J. ELECTROANAL. CHEM.,
v. 903, pp. 115839, 2021. IACOB B.-C. et al.
STUDY OF THE MOLECULAR
RECOGNITION MECHANISM OF AN
ULTRATHIN MIP FILM-BASED CHIRAL
ELECTROCHEMICAL SENSOR,
ELECTROCHIMICA (см. прод.)(54) ВОЛЬТАМПЕРОМЕТРИЧЕСКИЙ СЕНСОР НА ОСНОВЕ ХИРАЛЬНОГО КОМПЛЕКСА Ni(II),
ИММОБИЛИЗОВАННОГО НА CARBOBLACK С ДЛЯ РАСПОЗНАВАНИЯ ЭНАНТИОМЕРОВ
АТЕНОЛОЛА

(57) Реферат:

Изобретение относится к области аналитической химии, а именно к количественному определению энантиомеров оптически активного β -адреноблокатора атенолола (Atn). Энантиоселективный вольтамперометрический сенсор на основе пастового электрода содержит 1 массовую часть хирального комплекса никеля(II) на основе (*S*)-2-(*N*-бензилпролил)аминобензофенона ((*S*)-BPB)

и глицина (*S*)-BPB-Ni^{II}-Gly на 100 массовых частей графитированной термической сажи Carboblack С с возможностью определения и распознавания энантиомеров атенолола в модельных растворах, биологических жидкостях и фармацевтических препаратах с помощью квадратно-волновой вольтамперометрии. Техническим результатом является возможность определения содержания отдельных энантиомеров Atn в модельных

растворах, биологических жидкостях и вольтамперометрического метода. 4 табл.
фармацевтических препаратах с использованием

(56) (продолжение):

АСТА, в. 217, pp. 195-202, 2016. CN 104090008 А, 08.10.2014.

R U 2 8 3 8 6 0 2 C 1

R U 2 8 3 8 6 0 2 C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC
G01N 27/3335 (2025.01)

(21)(22) Application: **2024139326, 25.12.2024**

(24) Effective date for property rights:
25.12.2024

Registration date:
21.04.2025

Priority:

(22) Date of filing: **25.12.2024**

(45) Date of publication: **21.04.2025** Bull. № 12

Mail address:

**450008, Resp. Bashkortostan, g. Ufa, ul. K.Marksa,
12, UUNiT, tsentr transfera tekhnologij,
Efremovoj V.P.**

(72) Inventor(s):

**Zilberg Rufina Alekseevna (RU),
Bulysheva Elena Olegovna (RU),
Teres Iuliia Borisovna (RU),
Vakulin Ivan Valentinovich (RU),
Volkova Anastasiia Aleksandrovna (RU),
Larionov Vladimir Anatolevich (RU),
Maleev Viktor Ivanovich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**federalnoe gosudarstvennoe biudzhethnoe
obrazovatelno uchrezhdenie vysshego
obrazovaniia "Ufimskii universitet nauki i
tekhnologii" (RU)**

(54) **VOLTAMMETRIC SENSOR BASED ON CHIRAL COMPLEX NI (II) IMMOBILIZED ON CARBOBLACK C FOR RECOGNITION OF ENANTIOMERS OF ATENOLOL**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to analytical chemistry, namely to quantitative determination of enantiomers of optically active β -adrenergic blocking agent atenolol (Atn). Enantioselective voltammetric sensor based on a paste electrode contains 1 weight part of a chiral nickel (II) complex based on (*S*)-2-(*N*-benzylpropyl)aminobenzophenone ((*S*)-BPB) and glycine (*S*)-BPB-Ni^{II}-Gly per 100 parts by weight of

graphitized thermal soot Carbolblack C with the possibility of determining and identifying enantiomers of atenolol in model solutions, biological fluids and pharmaceutical preparations using square-wave voltammetry.

EFFECT: possibility of determining content of separate enantiomers Atn in model solutions, biological fluids and pharmaceutical preparations using a voltammetric method.

1 cl, 4 tbl

Изобретение относится к области электроаналитической химии, а именно совершенствованию количественного определения энантиомеров оптически активного β -адреноблокатора – атенолола (Atn) – в модельных растворах, биологических жидкостях, а также фармацевтических препаратах без предварительного его выделения из таблетированных форм.

Энантиомерная чистота Atn является важным показателем качества фармацевтического препарата «Атенолол», поскольку из двух существующих оптических *S*- и *R*-форм, только *S*-изомер способен блокировать β -адренорецепторы, в то время как *R*-изомер не проявляет блокирующей активности в отношении рецепторов и может оказывать нежелательные побочные эффекты, поэтому современной тенденцией улучшения препарата «Атенолол» является замена рацемической субстанции на энантиомерно чистое действующее вещество. Препараты, содержащие Atn, широко используются при лечении гипертонии в качестве антиаритмического средства и выпускаются большим количеством производителей, поэтому экспрессный, высокоэффективный и недорогой контроль качества, способный определять энантиомерную чистоту содержащегося Atn, является востребованным. Требования, предъявляемые к данному анализу, выполняются посредством использования аналитических электрохимических методов, а именно энантиоселективных вольтамперометрических сенсоров, отвечающих за качество определения энантиомерной чистоты Atn.

1. Известны сенсоры для распознавания и определения энантиомеров Atn на основе следующих модификатов:

- C₆₀-modified GCE [R. N. Goyal and S. P. Singh, Voltammetric determination of atenolol at C60-modified glassy carbon electrodes // Talanta, 2006, vol. 69, pp. 932-937],
- nano Au [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. 65-70],
- MWCNT/CPE [A. Khoobi, S. M. Ghoreishi, S. Masoum and M. Behpour, Multivariate curve resolution-alternating least squares assisted by voltammetry for simultaneous determination of betaxolol and atenolol using carbon nanotube paste electrode. Bioelectrochemistry, 2013, vol. 94, pp. 100-107].

Срок хранения вышеперечисленных сенсоров представлен в Таблице 1.

Таблица 1

Сенсор	Срок хранения, дни
C ₆₀ -modified GCE	3
nano Au	15
MWCNT/CPE	14

Основным недостатком данных сенсоров является низкая стабильность.

2. Известны сенсоры для распознавания и определения энантиомеров Atn на основе следующих хиральных модификаторов:

- C₆₀-modified GCE, n-MCPE [N. Shadjoua, M. Hasanzadehb, L. Saghatforoushc, R. Mehdizadehc and A. Jouyban, Electrochemical behavior of atenolol, carvedilol and propranolol on copper-oxide nanoparticles, Electrochimica Acta, 2011, vol. 58, pp. 336-347],
- PE/1,10-ferrocenedimethanol [B. C. Iacob, E. Bodoki, C. Farcau, L. Barbu-Tudoran and R. Oprean, study of the molecular recognition mechanism of an ultrathin MIP film-based chiral electrochemical sensor, Electrochimica Acta, 2016, vol. 217, pp. 195-202],
- GCE/CS-SCS- α -CD, GCE/CS-SCS- β -CD, GCE/CS-SCS- γ -CD [R. A. Zilberg, V. N.

Maistrenko, L. R. Kabirova and D. I. Dubrovsky, Selective voltammetric sensors based on composites of chitosan polyelectrolyte complexes with cyclodextrins for the recognition and determination of atenolol enantiomer, *Anal. Methods*, 2018, vol. 10, pp. 1886-1894],

- GCE/PAP-(L-Phe)Zn(L-Phe), GCE/PAP-(Gly)Cu(L-Ala), GCE/PAP-(Gly)Cu(L-Arg) [Yu.

5 A. Yarkaeva, V. N. Maistrenko, L. R. Zagitova, M. I. Nazyrov and T. V. Berestova, Voltammetric sensor system based on Cu (II) and Zn (II) amino acid complexes for recognition and determination of atenolol enantiomers, *J. Electroanal. Chem.*, 2021, vol. 903, pp. 115839],

- (*R*)-HS-BIN-NDI и (*S*)-HS-BIN-NDI [(*R*) HS-BIN-NDI, (*S*) HS-BIN-NDI [A. Kowalczyk, M. Duszczak, S. Sek, P. F. J. Lipinski, D. Kaczorek, R. Kawecki, I. P. Grudzinski, J. E. Rode, J.

10 C. Dobrowolski and A. M. Nowicka, Thiolated Chiral Naphthalene Diimide Derivatives as Effective Selectors of the β -Blocker Atenolol Enantiomers, *Adv. Funct. Mater.*, 2024, vol. 34, pp. 2305806].

Сравнение аналитических характеристик приведено в Таблице 2.

Таблица 2

Сенсор	Предел обнаружения, мкмоль	Линейный диапазон определяемых концентраций, мкмоль	i_{p1}/i_{p2}	ΔE_p , мВ
C ₆₀ -modified GCE	160	250-1500	–	–
n-MCPE	1.12	12-96	–	–
PE/1,10-ferrocenedimethanol	–	0.188-18.8	1.16	30.0
GCE/CS-SCS- α -CD	–	8-500	1.41	10.0
20 GCE/CS-SCS- β -CD	–	8-500	1.58	20.0
GCE/CS-SCS- γ -CD	–	8-500	1.40	10.0
GCE/PAP-(L-Phe)Zn(L-Phe)	–	50-1000	1.09	40.0
GCE/PAP-(Gly)Cu(L-Ala)	–	50-1000	1.12	35.0
GCE/PAP-(Gly)Cu(L-Arg)	–	50-1000	1.12	35.0
25 (<i>R</i>) HS-BIN-NDI	0.0018 для <i>S</i> -Atn 0.0024 для <i>R</i> -Atn	0.005-1.0	–	–
(<i>S</i>) HS-BIN-NDI	0.0018 для <i>S</i> -Atn 0.0024 для <i>R</i> -Atn	0.005-1.0	–	–

Данные сенсоры обладают высоким пределом обнаружения (C₆₀-modified GCE),

узким линейным диапазоном концентраций (n-MCPE), низким значением разности

30 потенциалов (ΔE_p) (GCE/CS-SCS- α -CD, GCE/CS-SCS- γ -CD), а также низким

коэффициентом энантиоселективности (i_{p1}/i_{p2}) (PE/1,10-ferrocenedimethanol, GCE/PAP-

(L-Phe)Zn(L-Phe), GCE/PAP-(Gly)Cu(L-Ala), GCE/PAP-(Gly)Cu(L-Arg), что ограничивает их применение в электрохимическом распознавании энантиомеров Atn.

3. Известны сенсоры для распознавания и определения энантиомеров Atn на основе

35 молекулярного импринтинга (MIP):

- MIP-CPEs [B.-C. Iacob, E. Bodoki, A. Florea, A. E. Bodoki, R. Oprean, Simultaneous enantiospecific recognition of several β -blocker enantiomers using molecularly imprinted polymer-based electrochemical sensor // *Anal. Chem.*, 2015, pp. 1-9],

40 - MIP-MWCNTs [B.-C. Iacob, E. Bodoki, C. Farcau, L. Barbu-Tudoran, R. Oprean, Study of the molecular recognition mechanism of an ultrathin MIP film-based chiral electrochemical sensor // *Electrochimica Acta*, 2016, vol. 217, pp. 195-202].

В Таблице 3 представлены аналитические характеристики MIP сенсоров, описанных в литературе.

Таблица 3

Сенсор	Предел обнаружения, мкмоль	Линейный диапазон определяемых концентраций, мкмоль	i_{p1}/i_{p2}	ΔE_p , мВ
MIP-CPEs	0.0375	0.188-18.8	1.76	–
MIP-R(+)	2.70 для <i>S</i> -Atn 0.0375 для <i>R</i> -Atn	8.0-500 для <i>S</i> -Atn 0.19-19 для <i>R</i> -Atn	–	–

Данные МIP-сенсоры имеют сложную методику изготовления и необходимость качественного удаления молекул темплатов для получения воспроизводимых результатов, что является их ключевыми недостатками.

Задачей предлагаемого изобретения является разработка экспрессного, недорогостоящего, стабильного и высокочувствительного энантиоселективного вольтамперометрического сенсора, обладающего возможностью определять и распознавать энантиомеры Atn в модельных растворах, биологических жидкостях и фармацевтических препаратах с помощью квадратно-волновой вольтамперометрии.

Техническим результатом изобретения является обеспечение возможности определения содержания отдельных энантиомеров Atn в модельных растворах, биологических жидкостях и в фармацевтических препаратах с использованием квадратно-волновой вольтамперометрии.

Поставленная задача решается, а указанный технический результат достигается за счет применения энантиоселективного вольтамперометрического сенсора на основе пастового электрода из графитированной термической сажи Carboblack C предварительно модифицированной хиральным комплексом никеля(II) на основе (*S*)-2-(*N*-бензилпролил)аминобензофенона ((*S*)-BPB) и глицина (*S*)-BPB-Ni^{II}-Gly, взятым в соотношении 1 массовая часть комплекса на 100 массовых частей Carboblack C. Предложенное техническое решение отличается тем, что в качестве хирального модификатора использован хиральный комплекс никеля(II) – (*S*)-BPB-Ni^{II}-Gly, преимуществом которого является коммерческая доступность, стабильность на воздухе и в водных растворах, что обеспечивает более длительный срок хранения предложенного сенсора, по сравнению с другими, описанными в литературе (Таблица 1).

Предложенное техническое решение отличается тем, что хиральный модификатор (*S*)-BPB-Ni^{II}-Gly обеспечивает более низкий предел обнаружения, широкий линейный диапазон концентраций, высокий коэффициент энантиоселективности (i_{p1}/i_{p2}), большую разность Red/Ox потенциалов (ΔE_p), а также имеет низкую себестоимость, по сравнению с другими хиральными модификаторами, описанными в литературе (Таблица 2).

Предложенное техническое решение отличается тем, что при сопоставимых значениях линейного диапазона определяемых концентраций, энантиоселективность обеспечивается простой процедурой нанесения хирального модификатора (*S*)-BPB-Ni^{II}-Gly на частицы графитированной термической сажи Carboblack C без задействования методики молекулярного импринтинга (Таблица 3).

Предложенный энантиоселективный вольтамперометрический сенсор состоит из не менее трех основных компонентов – тела сенсора, выполненного из цилиндрического политетрафторэтиленного корпуса и платиновой проволоки в качестве электрического коллектора, графитированной термической сажи Carboblack C и хирального модификатора – энантиомерно чистого комплекса никеля(II) на основе (*S*)-2-(*N*-бензилпролил)аминобензофенона и глицина (*S*)-BPB-Ni^{II}-Gly, который придает сенсору способность к детектированию аналитического сигнала рацемического (\pm)-4-[2-гидрокси-3-[(1-метилэтил)амино]пропокси]бензолацетамида. Для связывания модифицированной хиральным комплексом (*S*)-BPB-Ni^{II}-Gly графитированной термической сажи Carboblack C и создания пастообразной массы используется сквалан.

Реализацию предложенного хирального сенсора иллюстрируют следующие примеры.

Методика приготовления СВРЕ@(*S*)-BPB-Ni^{II}-Gly

Модифицированный пастовый электрод получали тщательным перемешиванием смеси из 1 г графитированной термической сажи Carboblack C и 1 мл раствора модификатора, который готовили из точно взвешенной навески 0.01 г (*S*)-BPB-Ni^{II}-Gly, растворенной в 1 мл хлороформа. Полученную смесь помещали в сушильный шкаф на 15 минут при 50 °С, после чего к полученному образцу добавляли 0.04 г (2 капли) сквалана и тщательно перемешивали.

В Таблице 4 представлены аналитические характеристики предложенного сенсора для распознавания и определения *S*- и *R*- энантиомеров Atn ($n = 5$, $P = 0.95$).

Таблица 4

Сенсор	СВРЕ@(<i>S</i>)-BPB-Ni ^{II} -Gly
Предел обнаружения, мкмоль	2.76 для <i>S</i> -Atn 4.51 для <i>R</i> -Atn
Линейный диапазон определяемых концентраций, мкмоль	100-1000
i_{p1}/i_{p2}	1.60
ΔE_p , мВ	20
Относительное стандартное отклонение, %	0.3-0.6 в модельных растворах 1.1-4.1 в плазме крови 1.3-3.5 в моче
Правильность, %	100.4-100.6 в модельных растворах 99.4-102.1 в плазме крови 99.3-100.3 в моче
Срок хранения, дни	20

Из представленных в Таблице 4 аналитических характеристик следует, что разработанный энантиоселективный вольтамперометрический сенсор обладает хорошей стабильностью, высоким коэффициентом энантиоселективности (i_{p1}/i_{p2}), разностью потенциалов (ΔE_p), а также низким пределом обнаружения, что позволяет проводить высокоточное количественное определение энантиомеров Atn в модельных растворах, биологических жидкостях и в фармацевтических препаратах. Разработанный сенсор характеризуется коммерческой доступностью и низкой стоимостью, простотой изготовления, а также воспроизводимостью результатов анализа.

(57) Формула изобретения

Энантиоселективный вольтамперометрический сенсор на основе пастового электрода, содержащий 1 массовую часть хирального комплекса никеля(II) на основе (*S*)-2-(*N*-бензилпролил)аминобензофенона ((*S*)-BPB) и глицина (*S*)-BPB-Ni^{II}-Gly на 100 массовых частей графитированной термической сажи Carboblack C с возможностью определения и распознавания энантиомеров ателолола в модельных растворах, биологических жидкостях и фармацевтических препаратах с помощью квадратно-волновой вольтамперометрии.