

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА**

ВАРЧЕНКО ВІКТОРІЯ ВЯЧЕСЛАВІВНА

УДК 543.552:544.63

**МОДИФІКОВАНІ ВУГІЛЬНО-ПАСТОВІ ЕЛЕКТРОДИ ДЛЯ
ВОЛЬТАМПЕРОМЕТРИЧНОГО ВИЗНАЧЕННЯ ЕЛЕКТРОАКТИВНИХ
СПОЛУК ІНДОЛЬНОГО РЯДУ**

02.00.02 – Аналітична хімія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата хімічних наук

Київ – 2018

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Державній науковій установі «Науково-технологічний комплекс «Інститут монокристалів» Національної академії наук України»

Науковий керівник: кандидат хімічних наук, старший дослідник
Беліков Костянтин Миколайович,
Державна наукова установа
«Науково-технологічний комплекс
«Інститут монокристалів» НАН України», м. Харків,
заступник генерального директора з наукової роботи,

Офіційні опоненти: доктор хімічних наук, професор
Блажесєвський Микола Євстахійович
Національний фармацевтичний університет, м. Харків,
професор кафедри фізичної та колоїдної хімії

кандидат хімічних наук, доцент
Тананайко Оксана Юрїївна
Київський національний університет імені Тараса Шевченка,
м. Київ,
доцент кафедри аналітичної хімії

Захист відбудеться "29" жовтня 2018 р. о 16⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.001.03 Київського національного університету імені Тараса Шевченка МОН України за адресою: 01601, м. Київ, вул. Володимирська, 64/13, хімічний факультет, Велика хімічна аудиторія.

З дисертацією можна ознайомитися в науковій бібліотеці ім. М.О. Максимовича Київського національного університету імені Тараса Шевченка МОН України (м. Київ, вул. Володимирська, 58, к.12).

Автореферат розісланий "26" вересня 2018 року.

В.о. вченого секретаря
спеціалізованої вченої ради Д 26.001.03
доктор хімічних наук, с.н.с.



А.К. Трохимчук

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Похідні індолу являють собою велику групу природних та синтетичних біологічно-активних речовин з різноманітною терапевтичною дією, а індольний фрагмент вважається однією з найбільш важливих структурних одиниць для пошуку нових лікарських засобів. Вінпоцетин ((3 α ,16 α)-ебурнаменін-14-карбонової кислоти етиловий естер), тропісетрон ((1*S*,5*S*)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл]-1*H*-індол-3-карбоксилату гідрохлорид) і ондансетрон ((*RS*)-9-метил-3-[(2-метил-1*H*-імідазол-1-іл)метил]-2,3-дигідро-1*H*-карбазол-4(9*H*)-ону гідрохлориду дигідрат) є представниками індольного ряду. Вінпоцетин застосовується при порушеннях мозкового кровообігу, порушеннях пам'яті, розладах руху та спазмі судин мозку. Тропісетрон і ондансетрон застосовуються для запобігання нудоті та блюванню при проведенні хіміотерапії та у післяопераційний період. Продовжується вивчення біохімічних властивостей цих сполук. Крім того, активно розробляються нові способи їх доставки у організм людини. Тому важливою є задача розробки простих та експресних методик визначення цих сполук у різноманітних об'єктах, зокрема біологічних рідинах. Для вирішення цієї задачі використовують ряд методів, найбільш поширеним з них є хроматографія. Однак, незважаючи на високу чутливість та селективність, цей метод має низку недоліків, серед яких висока вартість обладнання та витратних матеріалів, необхідність використання токсичних органічних розчинників та тривалість аналізу. Перспективним альтернативним методом визначення низьких концентрацій органічних сполук є вольтамперометрія. На відміну від хроматографії вольтамперометричний метод аналізу не передбачає використання розчинників, не потребує дорогої апаратури та тривалої пробопідготовки. Серед великого різноманіття електродів, що використовують у сучасній вольтамперометрії, особливе місце посідають вугільно-пастові електроди (ВПЕ). Беззаперечною перевагою ВПЕ перед металевими та скловуглецевими електродами є нижчі фонові струми та ширший доступний інтервал потенціалів. До того ж, ВПЕ є гарною альтернативою ртутному електроду з огляду на їх нетоксичність. ВПЕ легко виготовляти у лабораторних умовах; крім того можливо цілеспрямовано змінювати їх ключові властивості шляхом введення речовин-модифікаторів безпосередньо у пасту електрода.

У ролі модифікаторів ВПЕ можуть виступати різноманітні об'єкти: органічні і неорганічні сполуки, клітини і навіть тканини. Завдяки унікальним властивостям макроциклічних сполук, їх використання як модифікаторів ВПЕ відкриває перспективу покращення селективності та підвищення чутливості визначення як іонів металів, так і органічних речовин. Проте в літературі описано декілька зовсім різних за своєю природою ефектів, що виникають при введенні макроциклічних сполук. У деяких роботах спостерігали утворення комплексу макроциклічної сполуки з аналітом, і за рахунок цього відбувалося її накопичення на електроді. Також відомий ефект блокування поверхні електроду молекулами макроциклічних сполук, в результаті якого змінюються електрохімічні характеристики електроду. Ще одним типом ефективних модифікаторів, що часто застосовуються у вольтамперометричному аналізі, є наночастинки металів, які можуть каталізувати

перебіг електрохімічних реакцій. Зрозуміло, що проведення експериментів з розробки та модифікації ВПЕ вимагає чіткого уявлення про перебіг окисно-відновних процесів на електроді. Проте наразі відсутні систематичні відомості про електрохімічні властивості вінпоцетину, ондансетрону та тропісетрону на вугільно-пастових електродах.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота є частиною планових досліджень, що проводяться в ДНУ «НТК «Інститут монокристалів» НАН України» в рамках наукових тем: «Розвиток спектральних та вольтамперометричних методів визначення складу нових функціональних матеріалів на основі лужно-галоїдних, халькогенідних та оксидних монокристалів» (2012-2014 рр., номер держреєстрації 0112U000783) та «Розвиток хіміко-аналітичних методів характеристики та контролю складу наноструктурованих і монокристалічних матеріалів та фармсубстанцій» (2015-2017 рр., номер держреєстрації 0115U003045).

Мета дослідження – пошук модифікаторів вугільно-пастових електродів, придатних для збільшення чутливості визначення вінпоцетину, ондансетрону і тропісетрону; розроблення методик вольтамперометричного визначення цих сполук із використанням отриманих електродів.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі **задачі**:

- ✓ вивчити електрохімічні властивості вінпоцетину, ондансетрону і тропісетрону на немодифікованих ВПЕ;
- ✓ запропонувати модифікатори ВПЕ, що дозволять знизити межі виявлення вінпоцетину, ондансетрону і тропісетрону;
- ✓ вивчити вплив електрохімічної обробки ВПЕ на їх властивості;
- ✓ дослідити електрохімічні властивості вінпоцетину, ондансетрону і тропісетрону на модифікованих ВПЕ;
- ✓ розробити методики визначення вінпоцетину, ондансетрону і тропісетрону у промивних розчинах при очищенні фармацевтичного обладнання та методику визначення ондансетрону в сечі людини.

Об'єкт дослідження: ВПЕ для вольтамперометричного визначення вінпоцетину, ондансетрону і тропісетрону.

Предмет дослідження: окиснення вінпоцетину, ондансетрону і тропісетрону на немодифікованих і модифікованих ВПЕ.

Методи дослідження: вольтамперометрія, рН-потенціометрія, спектрофотометрія в УФ та видимій областях, скануюча електронна мікроскопія, високоєфективна рідинна хроматографія.

Наукова новизна отриманих результатів.

1. Встановлено, що вінпоцетин, ондансетрон і тропісетрон необоротно окиснюються на немодифікованих вугільно-пастових електродах на ділянці потенціалів $+0,8 - +1,4$ В з перенесенням одного електрону в лімітуючій стадії процесу. Швидкість процесу окиснення обмежена дифузійною до поверхні електрода. Зі збільшенням рН розчину фонового електроліту висота сигналів окиснення тропісетрону і вінпоцетину зростає, а потенціал піка зменшується. На процес окиснення ондансетрону зміна рН помітно не впливає. Усі три сполуки здатні накопичуватися на електроді, імовірно, шляхом екстракції в об'єм електроду.

2. Встановлено, що введення у пасту каліксаренів викликає часткове блокування поверхні електроду, причому зменшення фарадеських струмів є непропорційним зменшенню площі електрохімічно активної поверхні внаслідок перекриття дифузійних шарів окремих активних ділянок. Внаслідок цього спостерігається збільшення співвідношення сигнал/шум у 4-5 разів. Крім того, відбувається зсув граничних анодних потенціалів у сторону більш позитивних значень. Найбільше цей ефект проявляється у випадку каліксаренів, що містять третбутильну групу у верхньому ободі. Додавання до пасти вугільно-пастових електродів медіатора перенесення електронів – амонію метаванадату викликає збільшення висоти корисного сигналу окиснення і зменшення перенапруги окиснення вінпоцетину. Найліпші характеристики має електрод, що містить 6% мас. *n*-трет-бутилкалікс[6]арену і 4% мас. амонію метаванадату.

3. Вперше визначено критерії СЕС-механізму (хімічна, електрохімічна, хімічна стадії) для двох електроактивних частинок з близькими потенціалами окиснення: зі збільшенням швидкості розгортки відбувається зміщення потенціалу окиснення до більш високих значень і зростання сили струму; зі збільшенням концентрації речовин, що взаємодіють, спостерігається збільшення потенціалу окиснення, а потім вихід на плато. Показано, що окиснення вінпоцетину у присутності Ag^+ відбувається саме за цим механізмом.

4. Запропоновано спосіб електрохімічної обробки електроду для підвищення чутливості визначення тропісетрону. Встановлено, що за умов постійного потенціалу 1,5 В протягом 120 с, постійного потенціалу -0,8 В протягом 40 с висота сигналу окиснення тропісетрону збільшується у два-три рази при цьому досягається максимальне співвідношення сигнал/шум. Електрохімічна обробка супроводжується видаленням продуктів окиснення з поверхні електроду, внаслідок чого розширюється діапазон лінійності калібрувального графіку у 6 разів.

Практичне значення отриманих результатів.

1. Запропоновано модифікатори ВПЕ, які підвищують чутливість визначення вінпоцетину та ондансетрону. Введення до пасти *n*-трет-бутилкалікс[6]арену знижує межу виявлення ондансетрону у 7 разів, а вінпоцетину - у 10 разів, а одночасне введення *n*-трет-бутилкалікс[6]арену і амонію метаванадату знижує межу виявлення вінпоцетину у 600 разів у порівнянні з немодифікованим електродом.

2. Запропоновано методики визначення ондансетрону, тропісетрону і вінпоцетину у промивних розчинах при очищенні фармацевтичного обладнання, які не поступаються за чутливістю методам з використанням високоефективної рідинної хроматографії з УФ детектуванням, але є простішими і більш експресними. Межі визначення вінпоцетину, ондансетрону і тропісетрону за розробленими методиками становлять $1,5 \cdot 10^{-8}$ моль/дм³, $1,5 \cdot 10^{-8}$ моль/дм³ і $6 \cdot 10^{-9}$ моль/дм³. Час проведення аналізу не перевищує 0,5 год для ондансетрону і вінпоцетину і 3 год для тропісетрону.

3. Розроблено та провалідовано методику визначення ондансетрону в сечі людини у інтервалі концентрацій від $1,4 \cdot 10^{-6}$ до $1,0 \cdot 10^{-5}$ моль/дм³, яка характеризується простотою, експресністю та високою чутливістю.

Особистий внесок здобувача полягає у аналізі літературних даних за темою дисертації, проведенні експериментальних досліджень та обробці отриманих результатів. Вибір теми дослідження, постановка задач, аналіз результатів та формулювання висновків здійснено спільно з науковим керівником к.х.н. К. М. Беліковим.

Синтез каліксаренів виконано В. І. Кальченком. У проведенні спектрофотометричних вимірювань брала участь Я. А. Бондаренко. В обговоренні низки одержаних результатів та проведенні електролізу брав участь М. М. Гребенюк. Вимірювання методом скануючої електронної мікроскопії виконано П. В. Матейченком. Частина експериментальних досліджень проведено студентами М. М. Моїсеєвою, Д. В. Муленко, Д. В. Стрільцем та П. М. Загrevським під час виконання дипломних робіт.

Апробація результатів дисертації. Основні результати роботи доповідалися та обговорювалися на ІХ Всеукраїнській конференції з аналітичної хімії (Донецьк, 2013), ХІ Всеукраїнській конференції молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії (Харків, 2014), VI Всеукраїнській науковій конференції студентів та аспірантів «Хімічні Каразінські читання - 2014» (Харків, 2014), VII Всеукраїнській науковій конференції студентів та аспірантів «Хімічні Каразінські читання - 2015» (Харків, 2015) (нагороджено дипломом першого ступеня), Київській конференції з аналітичної хімії: сучасні тенденції (Київ, 2015).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 5 статей та 8 тез доповідей.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація складається зі вступу, шести розділів, висновків, списку використаних джерел (153 найменування), одного додатку. Робота містить 34 таблиці та 88 рисунків, загальний обсяг дисертації становить 181 сторінку.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У **вступі** обґрунтовано актуальність роботи, сформульовану мету та задачу дослідження, визначено наукову новизну та практичне значення отриманих результатів.

У **першому розділі** «Дослідження електрохімічних властивостей і вольтамперометричне визначення органічних сполук з використанням вугільно-пастових електродів» розглянуто дані літератури стосовно властивостей немодифікованих і модифікованих вугільно-пастових електродів, способів модифікування вугільно-пастових електродів, а також процесів, що відбуваються на таких електродах при електрохімічних перетвореннях органічних речовин.

У **другому розділі** «Техніка експерименту» описано використані речовини та методики проведення експерименту. Усі вольтамперометричні вимірювання виконували на вольтамперометричному аналізаторі «797VA-Computrace» (Metrohm, Швейцарія) з програмним забезпеченням версії 1.3. Використовувалася трьохелектродна комірка, що включає вугільно-пастовий робочий електрод, хлоридосрібний електрод порівняння і платиновий допоміжний електрод.

У **третьому розділі** «Електрохімічні властивості вінпоцетину, ондансетрону та тропісетрону на немодифікованих вугільно-пастових електродах» вивчений

процес електрохімічного окиснення вінпоцетину, ондансетрону та тропісетрону (рис. 1) на немодифікованих вугільно-пастових електродах.

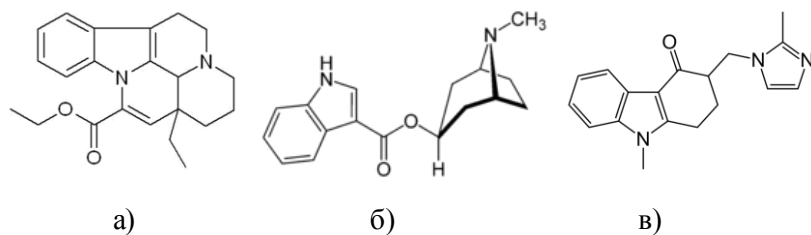


Рис. 1. Структурні формули вінпоцетину (а), тропісетрону (б) і ондансетрону (в)

допомогою критерію Семерано встановлено, що лімітуючою стадією окиснення є дифузія.

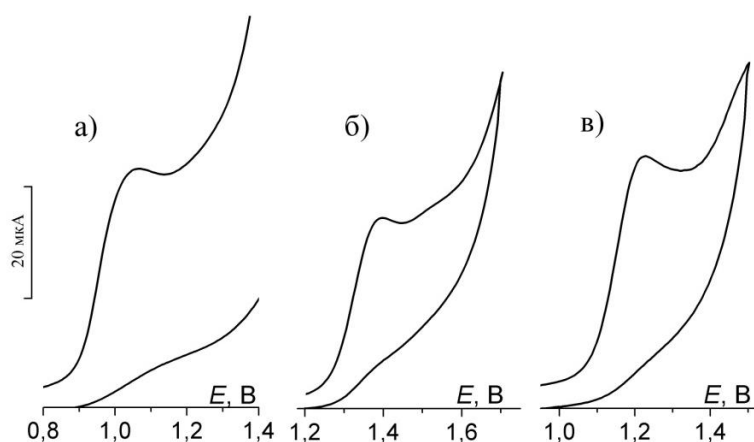


Рис. 2. Циклічні вольтамперограми тропісетрону (а), ондансетрону (б) і вінпоцетину (в)

Кількість електронів, які беруть участь у електрохімічному процесі, розраховували двома способами. Для висхідної частини вольтамперограми можна побудувати тафелівську залежність (залежність $\lg I$ від E).

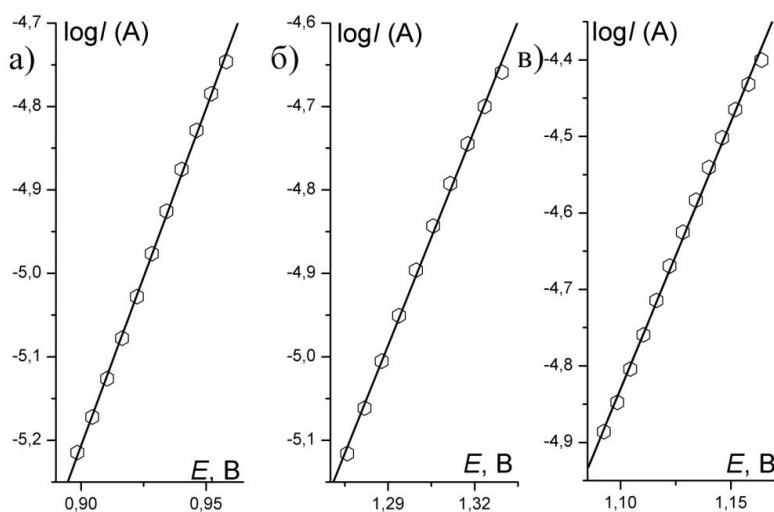


Рис. 3. Тафелівські залежності для тропісетрону (а), ондансетрону (б) і вінпоцетину (в)

3 використанням циклічної вольтамперометрії встановлено, що всі три речовини необоротно окиснюються на немодифікованих вугільно-пастових електродах при досить високих значеннях величин анодних потенціалів (1 – 1,4 В) (рис. 2). За

побудувати тафелівську залежність (залежність $\lg I$ від E). Кутовий коефіцієнт такої залежності дорівнює ————. Тафелівські залежності для тропісетрону, ондансетрону і вінпоцетину наведено на рис. 3.

Кутовий коефіцієнт для тропісетрону, ондансетрону і вінпоцетину становить 8,09, 8,63 і 6,98, відповідно. Отже, для всіх трьох речовин у швидкість-визначальній стадії процесу окиснення бере участь один електрон.

Для необоротного процесу різниця становить

для 298 К. У табл. 1 наведено потенціали піка і потенціали напівпіка для тропісетрону, ондансетрону і вінпоцетину. Як видно з таблиці, для всіх трьох речовин кількість електронів становить 1.

Отже можна дійти висновку, що окиснення всіх трьох речовин на немодифікованих ВПЕ відбувається з перенесенням одного електрона.

Таблиця 1
Значення E_p і $E_{1/2}$ для тропісетрону, ондансетрону і вінпоцетину

| Речовина | E_p , В | $E_{1/2}$, В | n |
|-------------|-----------|---------------|-----|
| Тропісетрон | 1,225 | 1,147 | 1 |
| Ондансетрон | 1,400 | 1,327 | 1 |
| Вінпоцетин | 1,063 | 0,962 | 1 |

Вплив рН на процес електрохімічного окиснення вінпоцетину і ондансетрону вивчали в інтервалі від 2 до 6, оскільки при більш високих значеннях рН розчинність цих речовин в умовах експерименту різко зменшувалася.

При вивченні електрохімічного окиснення тропісетрону рН варіювали в інтервалі від 3 до 10. Установлено, що зі збільшенням рН висота піка окиснення тропісетрону і вінпоцетину зростає, а потенціал піка зменшується (рис. 4 і рис. 5). Процес окиснення ондансетрону не залежить від рН.

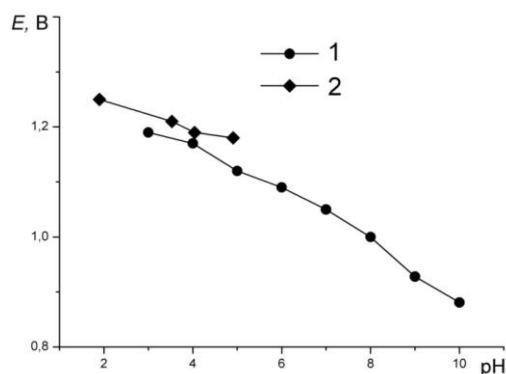


Рис. 4. Залежність потенціалу піка від рН для тропісетрону (1) і вінпоцетину (2)

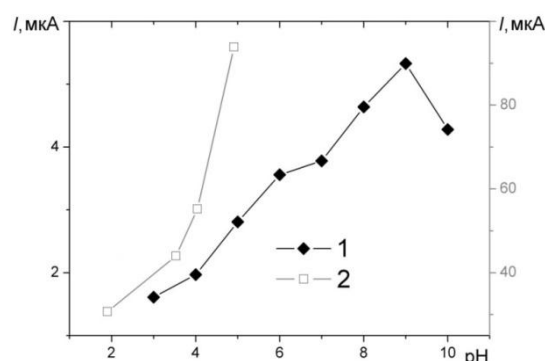


Рис. 5. Залежність висоти сигналу від рН для тропісетрону (1) і вінпоцетину (2)

Молекули усіх досліджуваних речовин мають декілька груп, що здатні окиснюватися. По-перше, це спільний для усіх трьох речовин індольний фрагмент. Крім того, тропісетрон і вінпоцетин містять третинний атом Нітрогену, а у ондансетрону наявне імідазольне кільце. Можна припустити, що, оскільки кислотність розчину впливає на процес окиснення тропісетрону і вінпоцетину, то окиснюватися буде фрагмент молекули, здатний протонуватися. Тоді як окиснення ондансетрону буде відбуватися за іншим фрагментом молекули, оскільки на цей процес зміна рН помітно не впливає. Отже, можна дійти висновку, що окиснення ондансетрону відбувається за участю індольного фрагменту молекули, а окиснення тропісетрону і вінпоцетину – за третинним атомом Нітрогену. Окиснення

ондансетрону саме за індольним фрагментом було також підтверджено з використанням спектрофотометричних досліджень розчину продуктів електролізу при постійній напрузі.

Окиснення тропісетрону, ондансетрону і вінпоцетину вивчали також за допомогою диференціального імпульсного режиму. Експериментально вивчали вплив таких апаратурних параметрів: амплітуди імпульсу, тривалості імпульсу і швидкості розгортки. Збільшення амплітуди і зменшення тривалості імпульсу викликало збільшення висоти сигналу, проте, в той же час спостерігалось підвищення і фоновому струму. Залежність висоти сигналу окиснення від швидкості розгортки має вигляд кривої з максимумом для тропісетрону і вінпоцетину. Для ондансетрону висота сигналу практично не залежить від швидкості розгортки. Обирали таке значення параметра, щоб спостерігалось оптимальне співвідношення між фарадеевським струмом і струмом зарядження. Оптимальні апаратурні параметри для усіх трьох сполук наведено в табл. 2.

Таблиця 2

Оптимальні апаратурні параметри для диференціального імпульсного визначення тропісетрону, вінпоцетину і ондансетрону

| Параметр | Тропісетрон | Вінпоцетин | Ондансетрон |
|--------------------------|-------------|------------|-------------|
| амплітуда імпульсу, В | 0,06 | 0,09 | 0,08 |
| тривалість імпульсу, с | 0,005 | 0,01 | 0,05 |
| швидкість розгортки, В/с | 0,01 | 0,02 | 0,01 |

Встановлено, що всі три досліджувані речовини накопичуються на вугільно-пастових електродах при негативних потенціалах. Експериментально вивчено залежності висоти сигналу від потенціалу та часу накопичення. Оптимальні значення величин потенціалу і часу накопичення для ондансетрону, тропісетрону та вінпоцетину наведено у табл. 3.

Таблиця 3

Оптимальний потенціал і час накопичення для тропісетрону, ондансетрону і вінпоцетину

| Параметр | Тропісетрон | Вінпоцетин | Ондансетрон |
|--------------------------|-------------|------------|-------------|
| потенціал накопичення, В | -0,8 | -0,6 | -0,4 |
| час накопичення, с | 40 | 30 | 70 |

Окиснення ондансетрону відбувається на ділянці, близькій до ділянки виділення кисню. При малих концентраціях ондансетрону права частина сигналу спотворюється внаслідок накладання сигналів окиснення ондансетрону і виділення кисню. Сигнал має форму псевдохвилі, і в деяких випадках досить погано вираженої. Використовуючи похідну вольтамперометрію, ці два процеси вдалося розділити. Похідна вольтамперограма окиснення ондансетрону має форму піка, висоту якого легко виміряти. На рис. 6 наведено диференціальні імпульсні вольтаметричні грами ондансетрону при різних концентраціях і їх перші похідні.

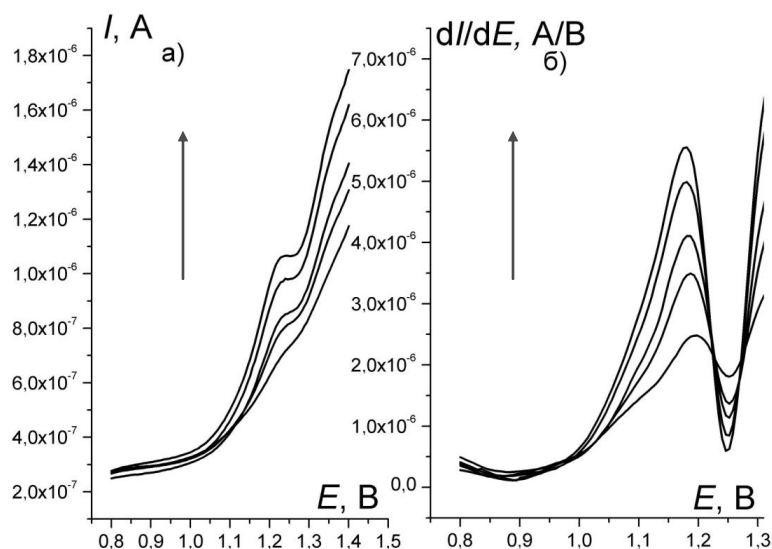


Рис. 6. а) диференціальні імпульсні вольтамперограми ондансетрону, $c = 2,4 \cdot 10^{-7}$, $7,2 \cdot 10^{-7}$, $9,5 \cdot 10^{-7}$, $1,4 \cdot 10^{-6}$, $1,7 \cdot 10^{-6}$ моль/дм³; б) відповідні перші похідні

Діапазон лінійності і межа виявлення, оцінені для водних розчинів вінпоцетину, ондансетрону і тропісетрону, наведено в табл. 4. Межа виявлення ондансетрону за цих же умов, але без використання диференціювання становить $6 \cdot 10^{-7}$ моль/дм³.

Таблиця 4

Діапазон лінійності і межа виявлення (3σ -критерій), оцінені для водних розчинів вінпоцетину, ондансетрону і тропісетрону

| Речовина | Діапазон лінійності, моль/дм ³ | Межа виявлення, моль/дм ³ |
|-------------|---|--------------------------------------|
| Вінпоцетин | $3,0 \cdot 10^{-6} - 2,0 \cdot 10^{-5}$ | $3 \cdot 10^{-6}$ |
| Ондансетрон | $1,2 \cdot 10^{-7} - 1,5 \cdot 10^{-6}$ | $5 \cdot 10^{-8}$ |
| Тропісетрон | $1 \cdot 10^{-7} - 5 \cdot 10^{-7}$ | $4 \cdot 10^{-8}$ |

Правильність визначення ондансетрону у водних розчинах на немодифікованих електродах перевіряли порівнюючи результати, отримані за допомогою вольтамперометрії, з результатами, отриманими за допомогою високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ). Результати наведено у табл. 5.

Таблиця 5

Перевірка правильності визначення ондансетрону у водних розчинах
($n = 3$, $P = 0,95$)

| Введено, моль/дм ³ | Знайдено за допомогою вольтамперометрії, моль/дм ³ | Знайдено за допомогою ВЕРХ, моль/дм ³ |
|-------------------------------|---|--|
| $3,3 \cdot 10^{-6}$ | $(3,2 \pm 0,4) \cdot 10^{-6}$ | $(3,3 \pm 0,2) \cdot 10^{-6}$ |
| $3,3 \cdot 10^{-5}$ | $(3,5 \pm 0,8) \cdot 10^{-5}$ | $(3,4 \pm 0,3) \cdot 10^{-5}$ |

На рис. 7 наведено похідну вольтамперограму окиснення ондансетрону у сечі людини, розведений у 10 разів 0,1 М розчином Na_2SO_4 . Видно, що жодний з компонентів матриці не окиснюється на тій же ділянці потенціалів, що і ондансетрон. Діапазон лінійності і межа кількісного визначення ондансетрону, оцінені в розчинах сечі людини, становлять $1,4 \cdot 10^{-6} \div 1,0 \cdot 10^{-5}$ моль/дм³ і $1,1 \cdot 10^{-6}$ моль/дм³, відповідно. Правильність визначення ондансетрону у сечі перевіряли методом «введено - знайдено» та порівнюючи результати, отримані з використанням розробленої нами методики, та результати, отримані за допомогою ВЕРХ. Отримані результати наведено у таблиці 6.

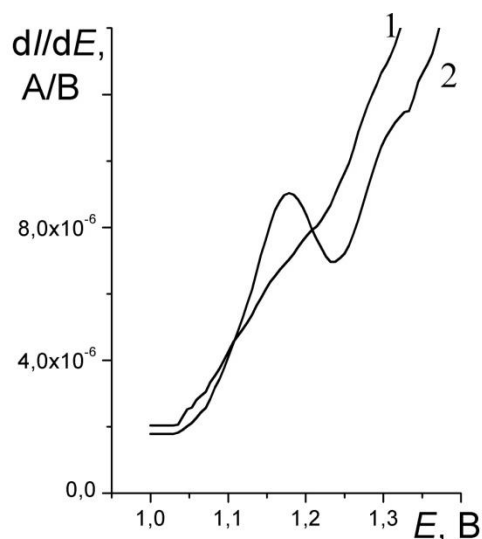


Рис. 7. Похідні вольтамперограми холостого зразку (1); та після додавання стандартного розчину ондансетрону, $c = 6,8 \cdot 10^{-7}$ моль/дм³ (2)

Таблиця 6

Знайдені значення концентрацій ондансетрону

| Введено, моль/дм ³ | Знайдено з використанням розробленої методики, моль/дм ³ | Знайдено з використанням ВЕРХ, моль/дм ³ |
|-------------------------------|---|---|
| $1,4 \cdot 10^{-6}$ | $(1,4 \pm 0,4) \cdot 10^{-6}$ | $(1,1 \pm 0,5) \cdot 10^{-6}$ |
| $3,4 \cdot 10^{-6}$ | $(3,5 \pm 1,1) \cdot 10^{-6}$ | $(2,9 \pm 0,7) \cdot 10^{-6}$ |
| $6,8 \cdot 10^{-6}$ | $(6,4 \pm 0,8) \cdot 10^{-6}$ | $(6,5 \pm 0,3) \cdot 10^{-6}$ |

У четвертому розділі «Каліксарени як модифікатори вугільно-пастових електродів» наведено результати застосування каліксаренів, структури яких зображено на рис. 8, для модифікації вугільно-пастових електродів. Встановлено, що при введенні до пасти електроду

каліксаренів **K1**, **K2**, **K4** і **K5**, що містять третбутильну групу у верхньому ободі, спостерігається зменшення фонового струму і зсув граничних анодних потенціалів (при яких фоновий струм дорівнює 2 мкА) у бік більш позитивних їх значень (рис. 9). Це відбувається внаслідок часткового блокування поверхні електрода молекулами каліксаренів. Розмір циклу істотно не впливає на ступінь блокування поверхні електрода.

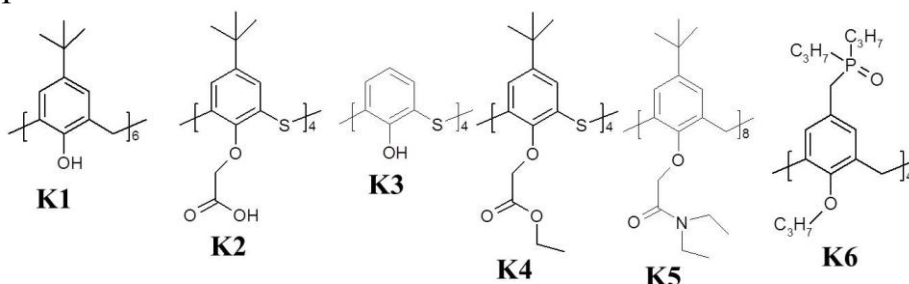


Рис. 8. Структури досліджених каліксаренів

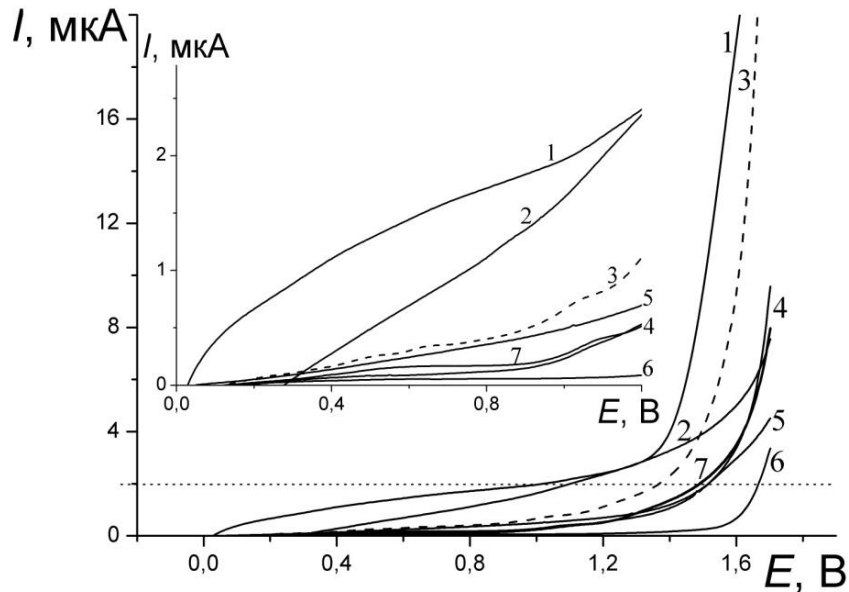


Рис. 9. Фонові сигнали для вугільно-пастових електродів, модифікованих різними каліксаренами: 1 – **K6**, 2 - **K3**, 3 – без модифікатора, 4 – **K4**, 5 – **K2**, 6 – **K5**, 7 – **K1**; фоновий електроліт - 0,1 моль/дм³ розчин Н₃РО₄

У табл. 7 наведено граничні значення потенціалів на анодній ділянці для різних фонових електролітів на електродах, модифікованих каліксареном **K1**. Відбувається зсув потенціалу початку розкладення фонового електроліту у бік більш позитивних значень для всіх досліджуваних електролітів, проте найбільший ефект спостерігається для розчинів, що містять аніон фосфату або сульфату, де зсув становить 200-500 мВ.

Таблиця 7

Граничні анодні потенціали ($E_{\text{гран}}$) для немодифікованого і модифікованого електродів для різних фонових електролітів і зсув анодного потенціалу

| Фоновий електроліт | $E_{\text{гран}}$, В | | ΔE , В |
|--|--------------------------|------------------------|----------------|
| | немодифікований електрод | модифікований електрод | |
| NaCl, 0,1 М | 1,29 | 1,33 | 0,04 |
| Na ₂ SO ₄ , 0,1 М | 1,32 | 1,68 | 0,36 |
| H ₂ SO ₄ , 0,1 М | 1,04 | 1,61 | 0,57 |
| HCl, 0,1 М | 1,17 | 1,20 | 0,03 |
| H ₃ PO ₄ , 0,1 М, рН = 2,0 | 1,36 | 1,70 | 0,34 |

На прикладі вінпоцетину і натрію етилендіамінтетраацетату вивчений вплив каліксарену **K1** на фарадеєвські струми. Зі збільшенням вмісту цього модифікатора у пасті електрода від 2% до 10% спостерігалось зменшення фарадеєвських струмів (рис. 10), причому це зменшення було непропорційним зменшенню площі електрохімічно активної поверхні внаслідок перекриття дифузійних шарів окремих активних ділянок. В результаті цього співвідношення корисний сигнал/фон було

більше на модифікованому електроді для усіх досліджуваних вмістів модифікатора у пасті (рис. 11).

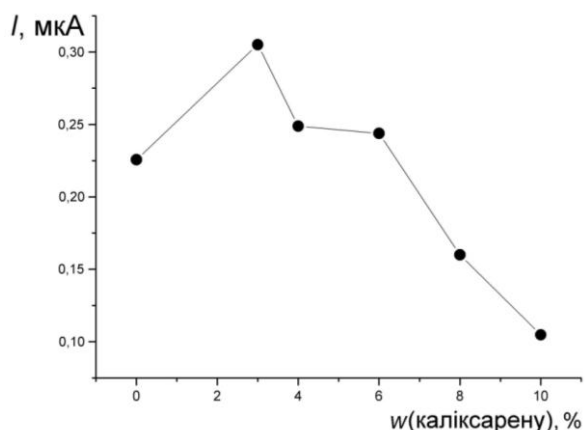


Рис. 10. Залежність висоти сигналу від вмісту модифікатора при електрохімічному окисненні ЕДТА

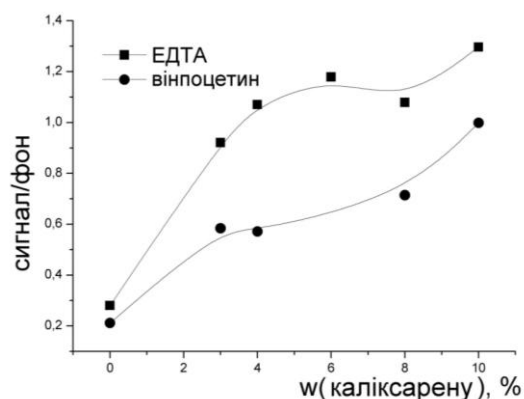


Рис. 11. Залежність співвідношення сигнал/фон від вмісту модифікатора при анодному окисненні ЕДТА і вінпоцетину

Окиснення ондансетрону також було вивчене на вугільно-пастовому електроді, модифікованому каліксареном **К1**, при його оптимальному вмісті (5 %). Як і для вінпоцетину фоновий струм на модифікованому електроді менше, а фарадеевський не змінюється. Співвідношення сигнал/фон для модифікованого електроду становить 0,4, а для немодифікованого - 0,1. Показана можливість кількісного визначення ондансетрону у промивних розчинах при очищенні фармацевтичного обладнання з використанням такого електроду. Кінцева концентрація ондансетрону у таких розчинах має становити не більше ніж $0,011 \text{ мг/дм}^3$ ($3,7 \cdot 10^{-8} \text{ моль/дм}^3$). Визначення виконували методом добавок. Результати наведено у табл. 8.

Таблиця 8

Визначення ондансетрону у промивних розчинах при очищенні фармацевтичного обладнання ($n = 3$, $P = 0,95$)

| Введено, 10^{-8} , моль/дм ³ | Знайдено, 10^{-8} , моль/дм ³ | s_r |
|---|--|-------|
| - | < 1,5 | - |
| 2,0 | $1,8 \pm 0,8$ | 0,19 |
| 3,8 | $3,9 \pm 0,9$ | 0,10 |
| 6,0 | $6,1 \pm 1,7$ | 0,11 |

Додавання до пасту вугільно-пастових електродів медіатора перенесення електронів – амонію метаванадату приводить до збільшення висоти корисного сигналу окиснення і зменшення перенапруги окиснення для вінпоцетину і жодним чином не впливає на сигнал окиснення ондансетрону.

Оскільки в присутності амонію метаванадату відбувається збільшення сигналу окиснення вінпоцетину, амонію метаванадат і каліксарени уводили у пасту одночасно, щоб забезпечити збільшення величини фарадеевського струму, але при цьому мінімізувати струм зарядження. Оптимальний вміст амонію метаванадату становить 4% (мас.), а каліксарену **K1** - 6% (мас.).

Таблиця 9

Межі виявлення вінпоцетину, оцінені для електродів, модифікованих каліксареном **K1**, амонію метаванадатом або їх сумішшю ($E_H = -0,6$ В, $t = 30$ с)

| Модифікатор | Межа виявлення, моль/дм ³ |
|---|--------------------------------------|
| амонію метаванадат | $2 \cdot 10^{-7}$ |
| каліксарен K1 | $3 \cdot 10^{-7}$ |
| каліксарен K1 + амонію метаванадат | $5 \cdot 10^{-9}$ |

Межі виявлення вінпоцетину, оцінені для електродів з різним складом, наведено в табл. 9.

Перевірку правильності визначення вінпоцетину на електроді, модифікованому амонію метаванадатом і каліксареном **K1**, у водних розчинах виконували, порівнюючи результати,

отримані за допомогою вольтамперометрії, з результатами, отриманими за допомогою ВЕРХ. Отримані результати наведено у табл. 10.

Отримані результати наведено у табл. 10.

Таблиця 10

Перевірка правильності визначення вінпоцетину у водних розчинах ($n = 3$, $P = 0,95$)

| Введено, моль/дм ³ | Знайдено за допомогою вольтамперометрії, моль/дм ³ | Знайдено за допомогою ВЕРХ, моль/дм ³ |
|-------------------------------|---|--|
| $2,9 \cdot 10^{-6}$ | $(2,8 \pm 0,6) \cdot 10^{-6}$ | $(2,9 \pm 0,7) \cdot 10^{-6}$ |
| $2,9 \cdot 10^{-5}$ | $(2,9 \pm 0,5) \cdot 10^{-5}$ | $(2,6 \pm 0,6) \cdot 10^{-5}$ |

Розроблено методику визначення вінпоцетину у промивних розчинах при очищенні фармацевтичного обладнання з використанням електроду, модифікованого амонію метаванадатом (4 % мас.) і каліксареном **K1** (6 % мас.).

Таблиця 11

Визначення вінпоцетину у промивних розчинах при очищенні фармацевтичного обладнання ($n = 3$, $P = 0,95$)

| Введено, 10^{-8} , моль/дм ³ | Знайдено, 10^{-8} , моль/дм ³ | s_r |
|---|--|-------|
| - | < 1,5 | - |
| 2,0 | $1,8 \pm 0,5$ | 0,11 |
| 3,7 | $3,7 \pm 0,2$ | 0,03 |
| 6,1 | $5,8 \pm 1,5$ | 0,10 |

Кінцева концентрація вінпоцетину у таких розчинах має становити не більше ніж $0,013$ мг/дм³ ($3,7 \cdot 10^{-8}$ моль/дм³). Визначення виконували методом добавок. Результати наведено у табл. 11.

У п'ятому розділі «Наночастинки як

модифікатори вугільно-пастових електродів» встановлено, що вінпоцетин у водному розчині може взаємодіяти з іонами Ag^+ , Cu^{2+} , Pt^{4+} .

Наприклад, при додаванні іонів Ag^+ потенціал піку окиснення вінпоцетину зміщується в бік позитивних потенціалів, тоді як висота сигналу спочатку зменшується, а відтак починає збільшуватися (рис. 12).

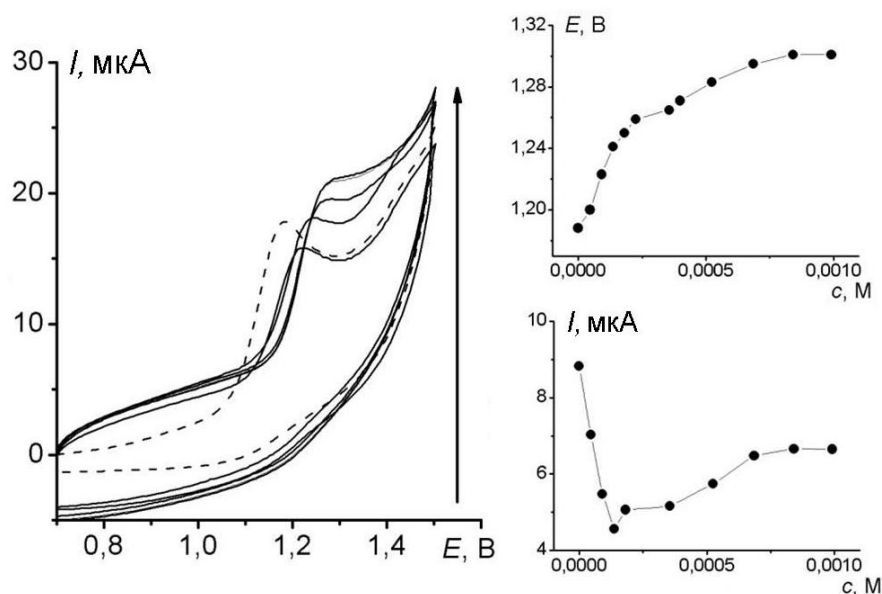
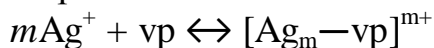
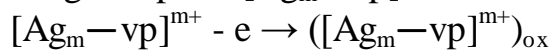


Рис. 12. Циклічні вольтамперограми системи вінпоцетин- Ag^+ в залежності від концентрації іонів Ag^+ , $c(\text{vp}) = 1,1 \cdot 10^{-4}$ моль/дм³, $c(\text{Ag}^+) = 0 \div 1 \cdot 10^{-3}$ моль/дм³; пунктирна лінія – вінпоцетин без Ag^+

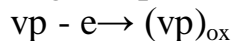
Процеси, що відбуваються при цьому в розчині, схематично можна представити такими рівняннями:



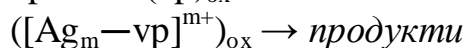
хімічна стадія



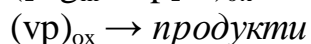
електрохімічна стадія



електрохімічна стадія



хімічна стадія



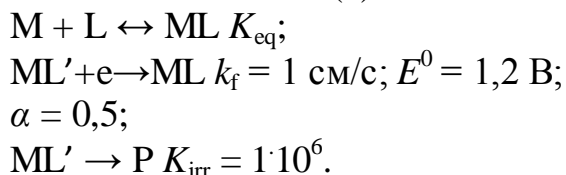
хімічна стадія

(індекс «ox» окиснена форма вінпоцетину або його комплексу з Ag^+).

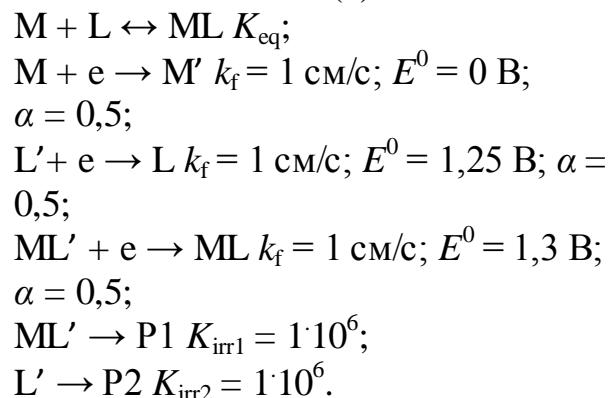
Отже, у розчині відбувається комплексоутворення, що передуює електрохімічній стадії, і в розчині можуть співіснувати вільний вінпоцетин і його комплекс з іонами Ag^+ . Наявність лише одного піку на вольтамперограмі може бути пояснене як близькістю окисно-відновних потенціалів вінпоцетину і його комплексу, так і електролабільністю комплексу. Найбільш точно подібну систему описує модель «хімічна реакція, електрохімічна реакція, хімічна реакція» (СЕС) для двох електроактивних частинок з близькими значеннями потенціалів окиснення.

Оскільки про механізм СЕС в літературі дуже мало даних, ми спочатку теоретично промодельовали цей механізм для двох випадків: СЕС(1), лише одна з частинок електроактивна на даній ділянці потенціалів; СЕС(2), дві частинки електроактивні на даній ділянці потенціалів. Моделювання проводили за допомогою програми DigiElch 4.0. Застосовували такі моделі:

CEC(1)



CEC(2)



M – метал, L – ліганд, P – продукт, k_f – гетерогенна константа швидкості переносу електрона, α – коефіцієнт переносу електрона, E^0 – формальний потенціал, K – константа рівноваги хімічної реакції, irr – необоротний процес, eq – оборотний процес.

Значення K_{irr} обрано таким чином, щоб друга хімічна реакція була необоротною при всіх досліджуваних швидкостях розгортки, значення K_{eq} для першої хімічної реакції обрано досить високим, що відповідає дифузійно-контрольованому електродному процесу ($K_{eq} > 100$).

Були отримані такі результати:

1) Вплив швидкості розгортки (при $K_{eq} = 2000$)

Зі збільшенням швидкості розгортки в обох випадках спостерігається зміщення потенціалу окиснення до більш високих значень, а також зростання сили струму.

2) Вплив концентрації взаємодіючих речовин (при $K_{eq} = 2000$)

Для CEC(2)-механізму з ростом концентрації іонів Ag^+ спостерігається зміщення потенціалу окиснення в сторону більш високих значень, а потім вихід на плато. Для CEC(1)-механізму зміна концентрацій взаємодіючих речовин не впливає на вигляд вольтамперограм.

3) Вплив константи першої хімічної реакції (інтервал K від $2 \cdot 10^{-3}$ до $2 \cdot 10^{10}$)

Для механізму CEC(1) зі збільшенням K потенціал піку зміщується в катодному напрямку, а струм зростає

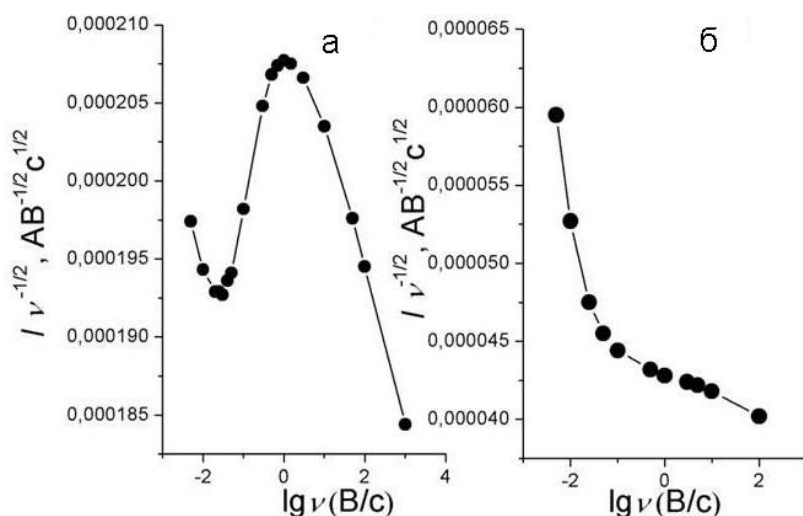


Рис. 13. Залежність $I/v^{1/2}$ від $lg v$
а) - CEC(2) і б) - CEC(1)

поки K не перевищить $2 \cdot 10^5$, після чого практично не змінюється. Для механізму CEC(2) при низьких значеннях K потенціал піка не змінюється, а потім різко починає зростати, при високих значеннях K потенціал піка знову не змінюється, сила струму проходить через мінімум.

4) Залежність $I/v^{1/2}$ від $lg v$. На рис. 13 наведена залежність нормованої сили струму від логарифму швидкості

розгортки.

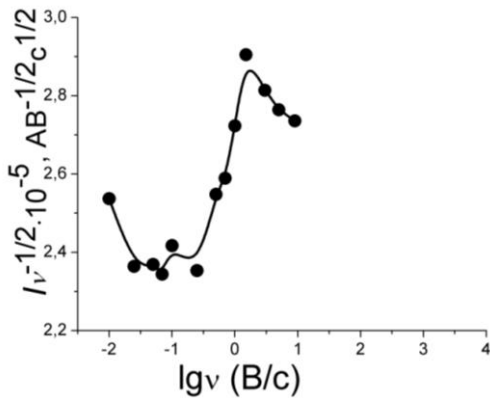


Рис. 14. Нормовані значення сили струму для системи вінпоцетин- Ag^+ при різних швидкостях розгортки (від 0,01 до 9 В/с)

отримана залежність нормованої сили струму від логарифму швидкості розгортки має форму, подібну до теоретичної (рис. 14).

Для вивчення впливу електрохімічного осадження срібла попередньо осаджували при потенціалі -0,2 В протягом 30 с із розчину, що одночасно містить

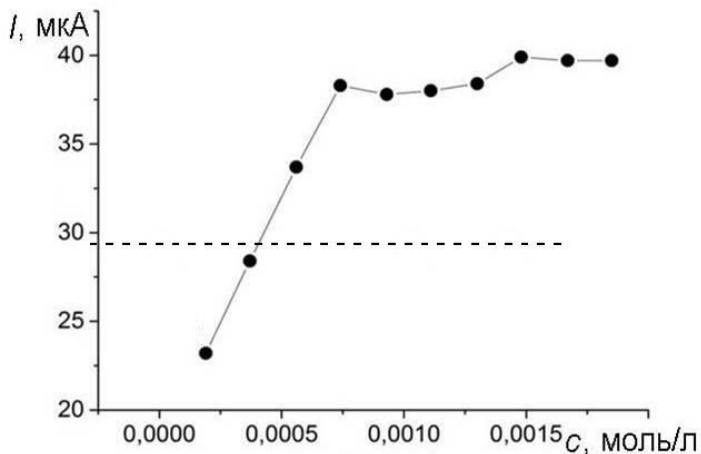


Рис. 15. Залежність висоти піка окиснення комплексу від початкової концентрації іонів Ag^+ після накопичення (пунктиром позначено висоту сигналу окиснення вінпоцетину за відсутності іонів Ag^+)

вінпоцетин і іони Ag^+ . При цьому потенціалі вінпоцетин також накопичувався на електроді. Залежність струму окиснення вінпоцетину у присутності Ag^+ на інверсійних циклічних вольтамперограмах від початкової концентрації іонів Ag^+ наведено на рис. 15. Поверхню ВПЕ після електрохімічного осадження срібла досліджували за допомогою скануючої

електронної мікроскопії. Спостерігалось утворення частинок та агрегатів частинок з розмірами 50-100 нм. У випадку використання попереднього накопичення висота піка окиснення вінпоцетину у присутності Ag^+ при високих концентраціях іонів Ag^+ вище в порівнянні з висотою піка вінпоцетину. Модифікування вугільно-пастового електрода наночастинками срібла дозволило зменшити межу виявлення вінпоцетину до $3 \cdot 10^{-8}$ моль/дм³.

Теоретично отримані результати порівнювали зі спостережуваними експериментально. Зі збільшенням концентрації Ag^+ і співвідношення $c(Ag^+)/c(vp)$ потенціал піка окиснення комплексу зміщується в бік більш високих значень, як і передбачалося теоретично. Сила струму зменшується при переході від вінпоцетину до системи вінпоцетин- Ag^+ , а потім починає збільшуватися зі збільшенням концентрації іонів Ag^+ . Потенціал піка зміщується в бік більш високих значень зі збільшенням v . Експериментально

отримана залежність нормованої сили струму від логарифму швидкості розгортки має форму, подібну до теоретичної (рис. 14). Для вивчення впливу електрохімічного осадження срібла попередньо осаджували при потенціалі -0,2 В протягом 30 с із розчину, що одночасно містить вінпоцетин і іони Ag^+ . При цьому потенціалі вінпоцетин також накопичувався на електроді. Залежність струму окиснення вінпоцетину у присутності Ag^+ на інверсійних циклічних вольтамперограмах від початкової концентрації іонів Ag^+ наведено на рис. 15. Поверхню ВПЕ після електрохімічного осадження срібла досліджували за допомогою скануючої

У шостому розділі «Електрохімічна обробка як спосіб модифікування вугільно-пастових електродів» встановлено вплив електрохімічної обробки на електрохімічні властивості вугільно-пастових електродів при окисненні тропісетрону. Електрохімічну обробку проводили безпосередньо перед записом вольтамперограми у комірці, що містить досліджувану сполуку, такими двома способами. Перший спосіб: протягом певного проміжку часу на електрод подавали сталі значення позитивного потенціалу, а потім сталі значення негативного потенціалу, при якому найбільш ефективно відбувається накопичення тропісетрону. Другий спосіб: потенціал електрода кілька разів змінювали в інтервалі від 1,5 до -0,8 В зі швидкістю 0,1 В/с, а потім електрод витримували при постійному негативному потенціалі для накопичення тропісетрону. Залежність сили струму від часу обробки електрода і кількості циклів, а також зміна фонового струму залежно від тих же параметрів наведено на рис. 16 і рис. 17, відповідно.

Зі збільшенням часу обробки або числа циклів обробки спостерігається зростання сигналу і одночасне збільшення фонового струму. Найбільше збільшення сигналу спостерігалось для першого способу обробки електрода (в 3-4 рази). Оптимальне значення величини потенціалу електрохімічної обробки становить 1,5 В, а оптимальний час обробки – 120 с.

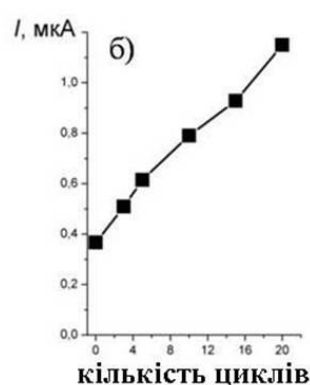
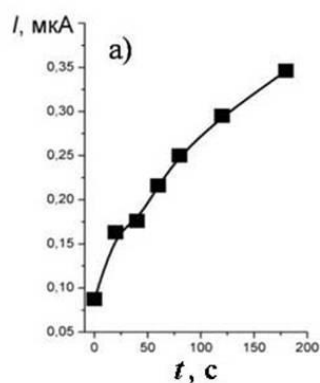


Рис. 16. Залежність висоти сигналу окиснення тропісетрону від часу обробки (а) і кількості циклів (б) при різних способах обробки електрода

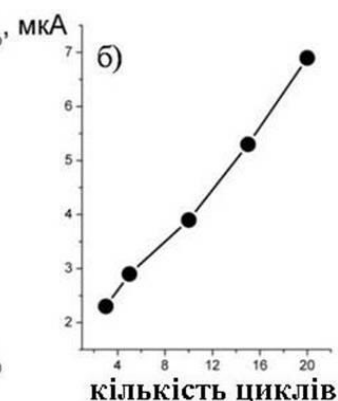
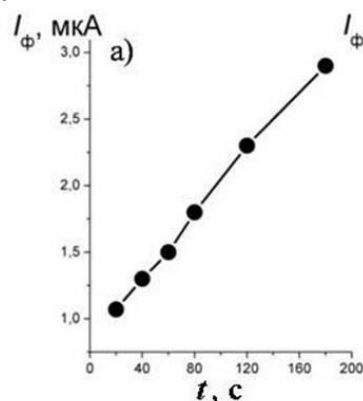


Рис. 17. Залежність фонового струму від часу обробки (а) і кількості циклів (б) при різних способах обробки електрода

На рис. 18 наведено диференційні імпульсні вольтамперограми тропісетрону на вугільно-пастовому електроді до та після обробки електрода.

Межа виявлення тропісетрону у водних розчинах на вугільно-пастових електродах після електрохімічної обробки становить $2 \cdot 10^{-8}$ моль/дм³, а діапазон лінійності - $1 \cdot 10^{-7}$ - $3 \cdot 10^{-6}$ моль/дм³ (у порівнянні з $4 \cdot 10^{-8}$ моль/дм³ і $1 \cdot 10^{-7}$ - $5 \cdot 10^{-7}$ моль/дм³ для немодифікованого електрода). Можна дійти висновку, що після електрохімічної обробки межа виявлення зменшується незначно, але розширюється діапазон лінійності завдяки тому, що при електрохімічній обробці відбувається очищення поверхні електрода від адсорбованих продуктів електрохімічних реакцій.

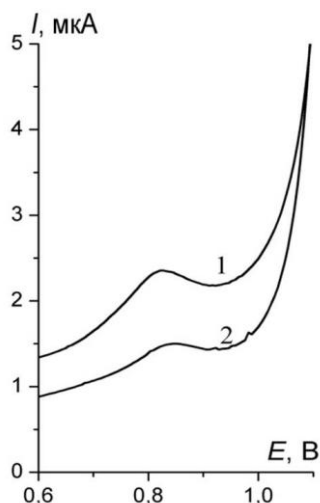


Рис. 18. Диференційні імпульсні вольтамперограми тропісетрону на вугільно-пастовому електроді до (2) та після електрохімічної обробки (1)

Правильність визначення тропісетрону у водних розчинах перевіряли порівнюючи результати, отримані за допомогою вольтамперометрії, з результатами, отриманими за допомогою ВЕРХ. Отримані результати наведено у табл. 12.

Таблиця 12

Перевірка правильності визначення тропісетрону у водних розчинах
($n = 3, P = 0,95$)

| Введено, моль/дм ³ | Знайдено за допомогою вольтамперометрії, моль/дм ³ | Знайдено за допомогою ВЕРХ, моль/дм ³ |
|-------------------------------|---|--|
| $3,5 \cdot 10^{-6}$ | $(3,3 \pm 0,5) \cdot 10^{-6}$ | $(3,4 \pm 0,3) \cdot 10^{-6}$ |
| $3,5 \cdot 10^{-5}$ | $(3,6 \pm 0,6) \cdot 10^{-5}$ | $(3,6 \pm 0,4) \cdot 10^{-5}$ |

Розроблено методику визначення тропісетрону у промивних розчинах при очищенні фармацевтичного обладнання. Кінцева концентрація вінпоцетину у таких розчинах має становити не більше ніж 0,011 мг/дм³ ($3,9 \cdot 10^{-8}$ моль/дм³). Результати наведено у табл. 13.

Таблиця 13

Визначення тропісетрону у промивних розчинах при очищенні фармацевтичного обладнання ($n = 3, P = 0,95$)

| Введено, 10^{-8} , моль/дм ³ | Знайдено, 10^{-8} , моль/дм ³ | s_r |
|---|--|-------|
| - | < 0,6 | - |
| 2,0 | $1,8 \pm 0,3$ | 0,07 |
| 3,9 | $3,7 \pm 0,3$ | 0,04 |
| 6,0 | $6,2 \pm 0,4$ | 0,02 |

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі досліджено та обґрунтовано вплив способу модифікації вугільно-пастових електродів та типу модифікатора на процеси електрохімічного окиснення біологічно-активних похідних індолу – вінпоцетину, ондансетрону і тропісетрону. Запропоновані способи модифікації вугільно-пастових електродів дозволили знизити межі виявлення та у деяких випадках розширити діапазон лінійності градууювального графіку при вольтамперометричному визначенні цих сполук.

1. Встановлено, що вінпоцетин, ондансетрон і тропісетрон необоротно окиснюються на немодифікованих вугільно-пастових електродах на ділянці потенціалів +0,8 – +1,4 В з перенесенням одного електрону у лімітуючій стадії процесу. Швидкість процесу окиснення обмежена дифузією до поверхні електрода. Зі збільшенням рН розчину фонового електроліту висота сигналів окиснення тропісетрону і вінпоцетину зростає, а потенціал піка зменшується. На процес окиснення ондансетрону зміна рН помітно не впливає. Усі три сполуки здатні накопичуватися на електроді, імовірно, шляхом екстракції в об'єм електроду. Межі виявлення вінпоцетину, ондансетрону і тропісетрону у модельних водних розчинах становлять $3 \cdot 10^{-6}$ моль/дм³, $5 \cdot 10^{-8}$ моль/дм³, $4 \cdot 10^{-8}$ моль/дм³, відповідно.

2. Встановлено, що введення у пасту каліксаренів викликає часткове блокування поверхні електроду, причому зменшення фарадеєвських струмів є непропорційним зменшенню площі електрохімічно активної поверхні внаслідок перекриття дифузійних шарів окремих активних ділянок. Внаслідок цього спостерігається збільшення співвідношення сигнал/шум фон у 4-5 разів. Крім того, відбувається зсув граничних анодних потенціалів у сторону більш позитивних значень. Найбільше цей ефект проявляється у випадку каліксаренів, що містять третбутильну групу у верхньому ободі. Межі виявлення вінпоцетину та ондансетрону на електроді, модифікованому *n*-трет-бутилкаліксареном, становлять $3 \cdot 10^{-7}$ моль/дм³ і $7 \cdot 10^{-9}$ моль/дм³, відповідно. Додавання до пасти вугільно-пастових електродів медіатора перенесення електронів – амонію метаванадату приводить до збільшення висоти корисного сигналу окиснення і зменшення перенапруги окиснення вінпоцетину. Продемонстровано, що електрод, який має найкращі характеристики, містить 6% мас. *n*-третбутилкалікс[6]арену і 4% мас. амонію метаванадату. На такому електроді межа виявлення вінпоцетину становить $5 \cdot 10^{-9}$ моль/дм³.

3. Встановлено критерії СЕС-механізму, в якому дві частинки електрохімічно активні в близькій ділянці потенціалів. Показано, що у присутності іонів Ag⁺ окиснення вінпоцетину відбувається за таким механізмом, причому першою хімічною стадією є реакція комплексоутворення між вінпоцетином і іонами Ag⁺. Ця реакція проходить за аліфатичним атомом Нітрогену. Після накопичення вінпоцетину на вугільно-пастовому електроді у вигляді комплексу з Ag⁺ відбувається збільшення електрохімічного сигналу у порівнянні з накопиченням вінпоцетину за відсутності іонів Ag⁺. Межа виявлення вінпоцетину на ВПЕ у присутності іонів Ag⁺ ($1,2 \cdot 10^{-4}$ моль/дм³) становить $3 \cdot 10^{-8}$ моль/дм³.

4. Встановлено, що електрохімічна обробка вугільно-пастового електроду при потенціалі 1,5 В протягом 120 с викликає збільшення висоти сигналу окиснення тропісетрону в 2-3 рази, а також розширення діапазону лінійності калібрувального графіка за рахунок видалення продуктів окиснення з поверхні електроду.

5. Розроблено методики визначення ондансетрону, тропісетрону і вінпоцетину у промивних водах при очищенні фармацевтичного обладнання з межами визначення $1,5 \cdot 10^{-8}$ моль/дм³, $6 \cdot 10^{-9}$ моль/дм³ і $1,5 \cdot 10^{-8}$ моль/дм³, відповідно. Розроблено та валідовано методику визначення ондансетрону у сечі людини у інтервалі концентрацій від $1,4 \cdot 10^{-6}$ до $1,0 \cdot 10^{-5}$ моль/дм³, межа визначення становить $1,1 \cdot 10^{-6}$ моль/дм³. Методики придатні для застосування на фармацевтичних підприємствах для контролю якості відмивки реакторів та у клінічних лабораторіях.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Electrochemical Behavior of Vinpocetine at Carbon Paste Electrodes Modified with Calixarenes / **Varchenko V. V.**, Bryleva E. Y., Belikov K. N., Kalchenko V. I. // J. Electrochem. Soc. - 2014. - Vol. 161, № 6. - P. G43–G47.

Здобувачем проведено експериментальне дослідження електрохімічних властивостей вінпоцетину на немодифікованих та модифікованих каліксаренами вугільно-пастових електродах, разом зі співавторами інтерпретовано результати, сформульовано задачі та підсумки дослідження.

2. **Варченко В. В.** Определение ондансетрона на угольно-пастовом электроде с использованием производной вольтамперометрии / **Варченко В. В.**, Стрилец Д. В., Беликов К. Н. // Методы и объекты химического анализа. – 2014. - № 9(3). – С. 139-144.

Здобувачем виконано частину експериментального дослідження електрохімічних властивостей ондансетрону на вугільно-пастових електродах; розроблено методику визначення ондансетрону у сечі людини за допомогою похідної вольтамперометрії, разом зі співавторами сформульовано задачі та підсумки дослідження.

3. **Варченко В. В.** О влиянии модификатора *n*-третбутилкаликс[6]арена на электрохимические свойства модифицированного угольно-пастового электрода / **Варченко В. В.**, Беликов К. Н., Драпайло А. Б. // Электрохимия – 2015. - т. 51, № 9. - P. 971–976.

*Здобувачем виконано експериментальне дослідження та проаналізовано вплив *n*-трет-бутилкалікс[6]арену на властивості вугільно-пастових електродів, разом зі співавторами сформульовано задачі та підсумки дослідження.*

4. **Варченко В. В.** Инверсионная вольтамперометрия винпоцетина в присутствии ионов Ag^+ / **Варченко В. В.**, Беликов К. Н. // Укр. хим. журн. - 2015. - Т. 81, № 8. – С. 110-116.

Здобувачем виконано експериментальне дослідження електрохімічних властивостей вінпоцетину у присутності Ag^+/Ag , теоретично промодельовано СЕС-механізм та порівняно з експериментальними даними, разом зі співавтором сформульовано задачі та підсумки дослідження.

5. **Варченко В. В.** Электрохимическое окисление трописетрона на угольно-пастовых электродах / **Варченко В. В.**, Беликов К. Н. // Укр. хим. журн. - 2016. - Т. 82, № 3. – С. 35-39.

Здобувачем виконано експериментальне дослідження впливу електрохімічної обробки на характеристики вугільно-пастових електродів, встановлені електрохімічні властивості тропісетрону на немодифікованих і модифікованих електродах, разом зі співавтором сформульовано задачі та підсумки дослідження.

6. **Варченко В. В.** Электрохимическое поведение винпоцетина на угольно-пастовых электродах, модифицированных метаванадатом аммония и *n*-третбутилкаликс[6]ареном / **Варченко В. В.**, Беликов К. Н. // IX Всеукраїнська конференція з аналітичної хімії. Тези доповідей, 16-20 вересня 2013 р., Донецьк / відп. редактори В. П. Антонович, А. С. Алемасова. – Донецьк, 2013. – с. 175.

Здобувачем виконано експериментальне дослідження електрохімічних властивостей вінпоцетину, разом зі співавтором сформульовано задачі та підсумки дослідження.

7. **Varchenko V.** Electrochemical behavior of vinpocetine on plain carbon paste and macrocyclic compound based modified electrodes / **Varchenko V.**, Belikov K., Kalchenko V. // XVII Euroanalysis. Book of abstracts, Warsaw 2013. – p. 624.

Здобувачем виконано експериментальне дослідження електрохімічних властивостей вінпоцетину, разом зі співавтором сформульовано задачі та підсумки дослідження.

8. Муленко Д. В. Вольтамперометрия ондансетрона на угольно-пастовых электродах / Муленко Д. В., Стрилец Д. В., **Варченко В. В.**, Беликов К. Н. // VI Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів "Хімічні Каразінські читання – 2014" (ХКЧ'14): тези доповідей, 22–24 квітня 2014 р. – Х.: ХНУ імені В. Н. Каразіна, 2014.– с. 136.

Здобувачем виконано частину експериментального дослідження, встановлено електрохімічні властивості ондансетрону на не модифікованих вугільно-пастових електродах, разом зі співавторами сформульовано задачі та підсумки дослідження.

9. Муленко Д. В. Электрохимическое окисление ондансетрона в присутствии ионов Ni^{2+} на угольно-пастовом электроде / Муленко Д. В., Стрилец Д. В., **Варченко В. В.** // XI Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії. Збірка праць, 14-18 квітня 2014 р. Харків: Ексклюзив, 2014. – с. 58.

Здобувачем сформульовано задачі та підсумки дослідження, разом зі співавторами виконано експериментальне дослідження електрохімічних властивостей ондансетрону на вугільно-пастових електродах.

10. **Варченко В.** Электрохимическое окисление винпоцетина в присутствии ионов Ag^+ / **Варченко В.**, Дегтярева М. // XI Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії. Збірка праць, 14-18 квітня 2014 р. Харків: Ексклюзив, 2014. – с. 55.

Здобувачем сформульовано задачі та підсумки дослідження, разом зі співавтором виконано експериментальне дослідження електрохімічних властивостей вінпоцетину на вугільно-пастових електродах.

11. **Варченко В. В.** Электроаналитические характеристики угольно-пастовых электродов, модифицированных *n*-третбутилкаликс[6]ареном / **Варченко В. В.**, Беликов К. Н., Драпайло А. Б. // VII Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів "Хімічні Каразінські читання – 2015" (ХКЧ' 15): тези доповідей, 20–22 квітня 2015 р. – Х.: ХНУ імені В. Н. Каразіна, 2015.– с. 74.

Здобувачем виконано експериментальне визначення властивостей вугільно-пастових електродів, модифікованих n-третбутилкалікс[6]ареном, разом зі співавторами сформульовано задачі та підсумки дослідження.

12. **Варченко В. В.** Угольно-пастовые электроды, модифицированные каликсаренами и частицами серебра, для определения винпоцетина / **Варченко В. В.**, Беликов К. Н. // Київська конференція з аналітичної хімії: сучасні тенденції, 7-9 жовтня 2015 р. – Київ, 2015. – с. 30.

Здобувачем виконано експериментальне визначення властивостей вугільно-пастових електродів, проаналізовано вплив способу модифікації на характеристики електродів, разом зі співавтором сформульовано задачі та підсумки дослідження.

13. **Варченко В. В.** Изучение электрохимического окисления трописетрона на угольно-пастовых электродах / **Варченко В. В.**, Беликов К. Н. // Київська конференція з аналітичної хімії: сучасні тенденції, 7-9 жовтня 2015 р. – Київ, 2015. – с. 42.

Здобувачем виконано частину експериментального дослідження електрохімічних властивостей тропісетрону на вугільно-пастових електродах, разом зі співавтором сформульовано задачі та підсумки дослідження.

АНОТАЦІЯ

Варченко В. В. Модифіковані вугільно-пастові електроди для вольтамперометричного визначення електроактивних сполук індольного ряду. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеню кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.02 – аналітична хімія. – Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Київ, 2018.

Дисертація присвячена вивченню електрохімічних властивостей лікарських речовин, похідних індолу - вінпоцетину, ондансетрону і тропісетрону на немодифікованих вугільно-пастових електродах, а також способам модифікації цих електродів для покращення їх характеристик.

Встановлено, що усі вивчені сполуки необоротно окиснюються при високих анодних потенціалах з перенесенням одного електрону. З використанням циклічної вольтамперометрії встановлено вплив швидкості розгортки і рН на електрохімічні властивості цих речовин.

Запропоновано новий спосіб виготовлення частково блокованих електродів, який включає уведення каліксаренів до пасти вугільно-пастового електрода. Виявилось, що найбільш ефективно блокує поверхню електроду *n*-третбутилкалікс[6]арен.

Для усіх досліджуваних речовин були підібрані оптимальні умови їх визначення у модельних розчинах: підібрано оптимальний склад вугільно-пастових

електродів, фоновий електроліт і режим здійснення вольтамперометричних вимірів. Розроблено методику визначення ондансетрону в сечі людини і методики визначення вінпоцетину, ондансетрону і тропісетрону у промивних розчинах при очищенні фармацевтичного обладнання.

Ключові слова: вінпоцетин, тропісетрон, ондансетрон, вугільно-пастовий електрод, каліксарени, наночастинки, внутрішнє модифікування, циклічна вольтамперометрія, диференційна імпульсна вольтамперометрія

АННОТАЦІЯ

Варченко В. В. Модифицированные угольно-пастовые электроды для вольтамперометрического определения электроактивных соединений индольного ряда – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.02 – аналитическая химия. – Киевский национальный университет имени Тараса Шевченко, Киев, 2018.

Диссертация посвящена изучению электрохимических свойств лекарственных веществ, производных индола - винпоцетина, ондансетрона и тропісетрона на немодифицированных угольно-пастовых электродах, а также способам модификации этих электродов для улучшения их характеристик.

Установлено, что все изученные вещества необратимо окисляются при высоких анодных потенциалах с переносом одного электрона. С использованием циклической вольтамперометрии установлено влияние скорости развертки и рН на электрохимические свойства этих веществ.

Предложен новый способ изготовления частично заблокированных электродов, который заключается во введении каліксаренов в пасту угольно-пастовых электродов. Было обнаружено, что наиболее эффективно поверхность электрода блокирует *n-трет*-бутилкаликс[6]арен.

Для всех исследуемых веществ были подобраны оптимальные условия их определения в модельных растворах: подобран оптимальный состав угольно-пастовых электродов, фоновый электролит и режим осуществления вольтамперометрических измерений. Разработана методика определения ондансетрона в моче человека и методики определения вінпоцетина, ондансетрона и тропісетрона в промывных растворах при очищении фармацевтического оборудования.

Ключевые слова: вінпоцетин, тропісетрон, ондансетрон, угольно-пастовый електрод, каліксарены, наночастицы, внутреннее модифицирование, циклическая вольтамперометрия, дифференциальная импульсная вольтамперометрия

SUMMARY

Varchenko V. V. Modified carbon paste electrodes for the voltammetric determination of electroactive indole compounds. – Manuscript.

The thesis for the candidate's degree, speciality 02.00.02 – analytical chemistry. – Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, 2018.

The thesis concerns electrochemical properties of vinpocetine, ondansetron and tropisetron at plain carbon paste electrodes as well as methods for the modification of these electrodes to improve their characteristics.

All substances studied have been found to irreversibly oxidize at high anodic potentials with a one-electron transfer. The effect of scan rate and pH on electrochemical properties of these substances has been revealed using cyclic voltammetry. The slope of $\lg I$ vs. $\lg v$ relationship being about 0.5 indicated a diffusion-controlled reaction. It was assumed that the oxidation occurred at the tertiary nitrogen atom in either vinpocetine or tropisetron. However, ondansetron more likely oxidized at the indole fragment.

For differential pulse mode, parameters known to affect voltammograms, such as pulse amplitude, pulse time and sweep rate, were studied. Optimal values were chosen to acquire well-shaped voltammograms with relatively high peak currents but relatively small background currents. Effect of varying an accumulation potential and accumulation time on differential pulse voltammograms was also evaluated. All three substances were found to be able to accumulate at carbon paste electrodes.

A new method for preparation of partially blocked electrodes is provided. This method includes incorporation of calixarenes to the paste of carbon paste electrodes. The considerable decrease in capacitance, surface charge and, therefore, background current was observed for calixarene-modified electrodes compared to plain electrodes with faradaic current being practically the same for both plain and modified electrodes. Additionally, a shift in the limiting anodic potential to more positive values was established, which can be particularly useful for a determination difficult-to-oxidize substances. After different calixarenes were examined it could be concluded that calixarenes with tert-butyl groups at the upper rim the most effectively blocked the electrode surface. Ammonium metavanadate was added to the electrode paste in order to further enhance an electrode response. Ammonium metavanadate and *p*-tert-butyl calix[6]arene when simultaneously presented in the electrode paste have a synergetic effect on vinpocetine oxidation. There was no influence of ammonium metavanadate on ondansetron and tropisetron oxidation.

Metal nanoparticles as modifiers for carbon paste electrodes were also investigated. It has been voltammetrically shown that vinpocetine can form complexes with cations of various metals, such as copper, silver and platinum. Vinpocetine accumulated at a carbon paste electrode in a complex form gave increased voltammetric peak. Based on this observation, vinpocetine was proposed to be determined by differential pulse adsorptive stripping voltammetry using the oxidation of its silver (I) complex.

Intrinsic modification of carbon paste electrodes was studied. Two different approaches were compared with respect to tropisetron oxidation. The best signal-to-noise ratio was obtained when firstly the positive potential was applied for some time following

by the negative potential corresponding to the most effective tropisetron accumulation. The pretreatment potential of 1.5 V and pretreatment time of 120 s were chosen.

The best electrode composition for vinpocetine determination was 6% of *p-tert*-butyl calix[6]arene and 4% of ammonium metavanadate. For this composition, the linear range was $2 \cdot 10^{-8}$ to $6 \cdot 10^{-6}$ mol/l with the detection limit of $5 \cdot 10^{-9}$ mol/l. Similar results were obtained for vinpocetine in the presence of Ag^+/Ag . In this case the detection limit was $3 \cdot 10^{-8}$ mol/l.

Derivative differential pulse voltammetry was successfully applied to resolve oxidation peaks for ondansetron and supporting electrolyte thereby increasing the sensitivity of ondansetron determination. Using electrode modified with *p-tert*-butyl calix[6]arene permitted further increasing of sensitivity.

The detection limit of tropisetron at a plain carbon paste electrode was $4 \cdot 10^{-8}$ mol/l. Electrochemical pretreatment doesn't result in significant reduction of detection limit, however, widening of the linear range was observed possibly due to cleaning of the electrode surface.

The procedure for ondansetron determination in human urine with an acceptable quantification limit of $1.1 \cdot 10^{-6}$ mol/l was developed and validated. For all three substances, the procedures for their determination in rinse water after cleaning pharmaceutical equipment were developed.

Keywords: vinpocetine, tropisetron, ondansetron, carbon paste electrode, calixarenes, nanoparticles, intrinsic modification, cyclic voltammetry, differential pulse voltammetry