

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

УДК 543.552+543.068.3

doi: 10.26907/2542-064X.2024.3.401-413

## СЕЛЕКТИВНОЕ ВОЛЬТАМПЕРОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПАРАЦЕТАМОЛА И АЦИКЛОВИРА НА ЭЛЕКТРОДЕ, МОДИФИЦИРОВАННОМ ВОССТАНОВЛЕННЫМ ОКСИДОМ ГРАФЕНА И ЧАСТИЦАМИ ЗОЛОТА

*Л.Г. Шайдарова, А.А. Поздняк, А.В. Гедмина, Г.К. Будников*  
*Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань, 420008, Россия*

### Аннотация

Изучено электроокисление парацетамола (ПЦ) и ацикловира (АЦв) на электроде из стеклоглуглера (СУЭ), покрытом восстановленным оксидом графена ( $\text{GO}_{\text{вос}}$ ) с электроосажденными частицами золота ( $\text{Au}/\text{GO}_{\text{вос}}/\text{СУЭ}$ ). Установлено разделение пиков окисления ПЦ и АЦв на электроде  $\text{Au}/\text{GO}_{\text{вос}}/\text{СУЭ}$  за счет уменьшения перенапряжения. Разработан селективный и высокочувствительный способ вольтамперометрического определения ПЦ и АЦв при совместном присутствии на этом электроде. Диапазон определяемых концентраций ПЦ и АЦв составляет  $5 \times 10^{-3} - 5 \times 10^{-8}$  М. Предложенный способ был применен для обнаружения неметаболизированных форм ПЦ и АЦв на фоне мочи человека.

**Ключевые слова:** модифицированные электроды, частицы золота, восстановленный оксид графена, ацикловир, парацетамол, селективное определение

### Введение

Ацикловир (АЦв) – противовирусный препарат, представляет собой синтетический пуриновый нуклеозидный аналог, полученный из гуанина [1], биохимическое действие которого основано на избирательном действии на вирусы герпеса, а именно блокировании синтеза вирусной ДНК посредством конкурентного ингибирования вирусной ДНК-полимеразы [2]. Помимо герпеса АЦв эффективен против многих вирусов, таких как ветряная оспа, опоясывающий лишай, цитомегаловирусы, вирус Эпштейна-Барр, а также для лечения хронического гепатита В [3].

Механизм действия АЦв основан на взаимодействии с тимидинкиназой – вирусным ферментом, катализирующим превращение АЦв в монофосфат, который затем преобразуется в трифосфатную форму другими клеточными ферментами [4]. Биодоступность АЦв при приеме внутрь составляет всего 10–30 % и уменьшается с увеличением дозы. При этом 14 % (при приеме внутрь) и 62–91 % (при внутривенном введении) АЦв выводится в неизменном виде с мочой [5]. Менее 15 % введенной дозы АЦв экскретируется в виде метаболитов [4]. Основным метаболитом АЦв является 9-карбоксиметоксиметилгуанин [6].

Парацетамол (ПЦ) (ацетоминофен), обладающий свойствами анальгетика и антипиретика, стал основным анальгетиком и жаропонижающим средством для детей [7]. Действие препарата связано с ингибированием циклооксигеназы преимущественно в центральной нервной системе, воздействуя на центры боли и терморегуляции [8].

Только от 1 до 4 % принятой дозы ПЦ выводится с мочой в неизменном виде, 96–99 % принятого количества ПЦ метаболизируется в печени микросомальными ферментами. Основными путями метаболизма являются конъюгация с глюкуроновой кислотой (55–75 %) или сульфатирование (20–40 %) с образованием водорастворимых конъюгированных метаболитов, выводимых почками. От 1 до 4 % терапевтической дозы препарата окисляется цитохромом P450 (микросомальное окисление) с образованием метаболита N-ацетил-*n*-бензохинонимина, в норме полностью инактивируемого глутатионом, с образованием водорастворимых метаболитов [9]. Но ПЦ обладает феноменом ингибирования собственного метаболизма при повторных введениях.

В соответствии с рекомендациями Центра по контролю заболеваний АЦв следует назначать с ПЦ [10]. Однако на основании результатов многочисленных исследований последних лет [11] выявлено увеличение рисков возникновения бронхиальной астмы при приеме ПЦ, особенно у детей младшего возраста. Помимо угнетения дыхательной системы, побочным действием как ПЦ, так и АЦв является негативное действие на печень, проявляющееся при передозировках [12].

Терапевтический мониторинг ПЦ и АЦв помогает минимизировать риск токсичности, регулировать дозировку лекарственных препаратов при лечении пациентов [6]. Особенно важно контролировать концентрации ПЦ и АЦв у пациентов с ослабленным иммунитетом, детей, беременных женщин и пациентов с почечной недостаточностью, для которых ПЦ является самым безопасным анальгетиком [13]. Поэтому необходимо использовать точные и надежные методы для одновременного определения ПЦ и АЦв в лекарственных средствах и биологических жидкостях.

На сегодняшний день работ по совместному определению ПЦ и АЦв немного. Так, в статье [13] исследовали фармакокинетическое влияние АЦв и ПЦ друг на друга, используя высокоэффективную жидкостную хроматографию с УФ-детектором. На основе полученной информации разработан метод определения АЦв и ПЦ в моче человека. Линейную зависимость площади пика на хроматограммах от концентрации веществ наблюдали в диапазоне 0.50–20 и 1.0–20 мкг/мл для АЦв и ПЦ соответственно. Пределы обнаружения составили 10.69 нг/мл для АЦв и 11.36 нг/мл для ПЦ. В статье [11] для определения ПЦ и АЦв применена дифференциально-импульсная вольтамперометрия на стеклоуглеродном электроде, модифицированном пленкой  $\text{GO}_{\text{вос}}$ . Зависимость токов окисления от концентрации линейна в диапазоне 0.050–45 мкМ аналитов. Авторы статьи [14] предложили наносенсор на основе угольно-пастового электрода, модифицированного ионной жидкостью, алмазными наночастицами и оксидом диспрозия, для одновременного определения ПЦ и АЦв методом квадратно-волновой вольтамперометрии. Пределы обнаружения и диапазоны определяемых концентраций составили 0.031 мкМ и 0.103–161.7 мкМ для ПЦ и 0.029 мкМ, 0.097–116.6 мкМ для АЦв соответственно.

В настоящей работе исследовано электроокисление ПЦ и АЦв на композитном электроде на основе  $\text{GO}_{\text{вос}}$  с электроосажденными частицами золота и разработан селективный вольтамперометрический способ определения АЦв и ПЦ при совместном присутствии в модельных растворах и на фоне мочи человека.

## 2. Экспериментальная часть

Циклические вольтамперограммы (ЦВА) регистрировали с помощью вольтамперометрического анализатора Экотест-ВА (ООО «Эконикс-Эксперт», Россия) с трехэлектродной ячейкой, состоящей из хлоридсеребряного электрода (электрода сравнения), платинового контакта (противоэлектрода) и стеклоглеродного электрода (СУЭ) диаметром 3 мм, модифицированного частицами золота ( $\text{Au}/\text{СУЭ}$ ) или композитом  $\text{Au}/\text{GO}_{\text{вос}}$  (рабочего электрода).

Иммобилизацию частиц золота на поверхности СУЭ или покрытого восстановленным оксидом графена СУЭ ( $\text{GO}_{\text{вос}}/\text{СУЭ}$ ), проводили методом потенциостатического электролиза из 0.01 М раствора серной кислоты (стандарт-титр, ЗАО «Уралхиминвест», Россия), содержащего точную навеску 5 мМ золотоводородной кислоты (кат. № 254169, 99.995 % от Sigma-Aldrich, США.). Электрод  $\text{GO}_{\text{вос}}/\text{СУЭ}$  получали следующим образом: суспензию оксида графена (Sigma-Aldrich, США, кат. № 763705) в хитозане (кат. № 448877, SigmaAldrich, США,) наносили на СУЭ методом «капельного испарения», а затем проводили восстановление иммобилизованного оксида графена путем пятнадцатикратного циклирования потенциала в интервале от 0.6 В до  $-1.5$  В [15]. Скорость развертки потенциала при регистрации ЦВА составляла 20 мВ/с. Для получения суспензии оксида графена в хитозане емкость со смесью 2 мг хитозана и 2 мл 0.1 М раствора соляной кислоты (стандарт-титр, ЗАО «Уралхиминвест», Россия) погружали в ультразвуковую ванну (Bandelin, Германия) на 10 минут, а затем 1.8 мл полученного раствора смешивали с 0.2 мл суспензии оксида графена и обрабатывали ультразвуком в течение 30 мин.

В качестве стандартов использовали ПЦ (кат. № P0300000, Sigma-Aldrich, Германия) и АЦв (кат. № PHR1254, Sigma-Aldrich, США). Их 5 мМ растворы готовили растворением точных навесок в фоновом электролите, в качестве которого использовали 0.01 М серную кислоту (рН 2.0), ацетатный буферный раствор с рН 4.0 (стандарт-титр, ЗАО «Уралхиминвест», Россия) или фосфатный буферный раствор с рН 6.86 (стандарт-титр, ЗАО «Уралхиминвест», Россия). Для построения градуировочных зависимостей готовили серии растворов с меньшими концентрациями аналитов методом последовательного разбавления исходных растворов непосредственно перед измерениями.

Определение ПЦ и АЦв проводили в образцах человеческой мочи с внесенными аналитами. Пробы мочи фильтровали через мембранные фильтры (0.45 мкм). Далее 1 мл фильтрата разбавляли до 10 мл фоновым электролитом. В полученном растворе проводили определение ПЦ и АЦв методом циклической вольтамперометрии на модифицированном электроде.

## 2. Результаты и их обсуждение

На ЦВА, полученной в растворе 5 мМ смеси ПЦ и АЦв на фоне  $\text{H}_2\text{SO}_4$  с рН 2.0 на немодифицированном СУЭ, регистрируется один пик при потенциале

0.90 В (рис. 1, кривая 1), связанный с электроокислением ПЦ, так как высота пика зависит только от концентрации этого соединения. При электроокислении смеси ПЦ и АЦв на  $\text{GO}_{\text{вос}}/\text{СУЭ}$  наблюдается небольшой прирост тока этого пика (рис. 1, кривая 2), что связано с увеличением площади поверхности электрода по сравнению с СУЭ. Вероятно, электроокисление АЦв на этих электродах протекает в более далекой области потенциалов.

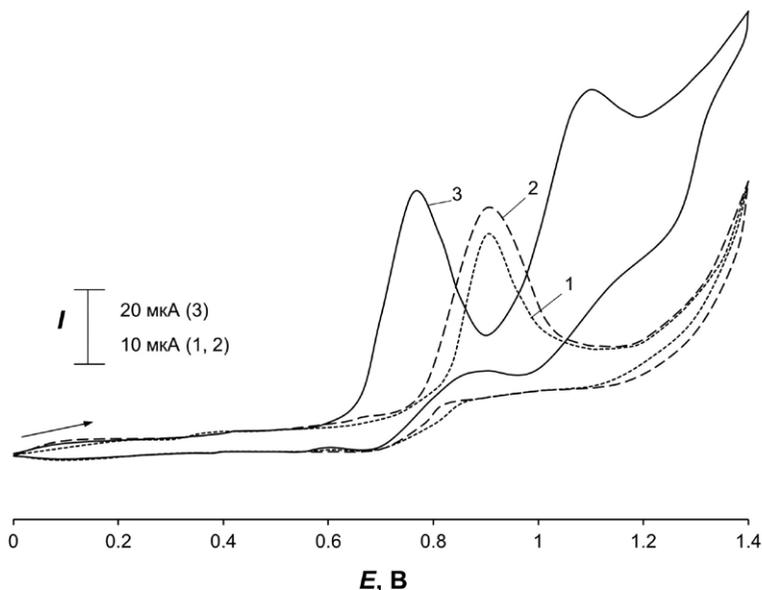


Рис. 1. ЦВА, полученные в растворе 5 мМ смеси ПЦ и АЦв на фоне 0.01 М  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (рН 2.0) на СУЭ (кривая 1),  $\text{GO}_{\text{вос}}/\text{СУЭ}$  (кривая 2) и  $\text{Au}/\text{СУЭ}$  (кривая 3)

Известно [16], что осаждение металла на дефектах, присутствующих в структуре восстановленного графена, приводит к улучшению электрохимических и каталитических свойств получаемых покрытий. Поэтому изучено электроокисление ПЦ и АЦв на  $\text{Au}/\text{СУЭ}$  и  $\text{Au}/\text{GO}_{\text{вос}}/\text{СУЭ}$ .

На ЦВА, полученной для смеси ПЦ и АЦв на  $\text{Au}/\text{СУЭ}$  (рис. 1, кривая 3) и на  $\text{Au}/\text{GO}_{\text{вос}}/\text{СУЭ}$  (рис. 2, кривые 2–4) наблюдаются два пика окисления при +0.76 В и +1.10 В для ПЦ и АЦв соответственно, так как высота первого пика зависит от концентрации ПЦ, а второго – от концентрации АЦв. Для обоих аналитов наблюдается уменьшение перенапряжения, в частности, потенциал пика окисления ПЦ на этих электродах уменьшается на 140 мВ по сравнению с СУЭ и  $\text{GO}_{\text{вос}}/\text{СУЭ}$ .

Оба пика многократно превышают величину тока окисления модификатора на фоновой кривой в отсутствие ПЦ и АЦв (рис. 2, кривая 1). Обычно максимум тока при потенциале 1.10 В связывают с окислением адсорбированных гидроксид-ионов и последующим окислением частиц золота до степени окисления +3, а небольшой пик тока, наблюдаемый при потенциале +0.76 В, вероятно, связан с окислением наноразмерных частиц золота [17].

Многочисленное увеличение тока при потенциалах окисления модификатора, а также линейная зависимость регистрируемых пиков при +0.76 В и +1.10 В от концентрации аналитов (рис. 2, кривые 2–4) позволяют отнести процесс электроокисления ПЦ и АЦв к каталитическому.

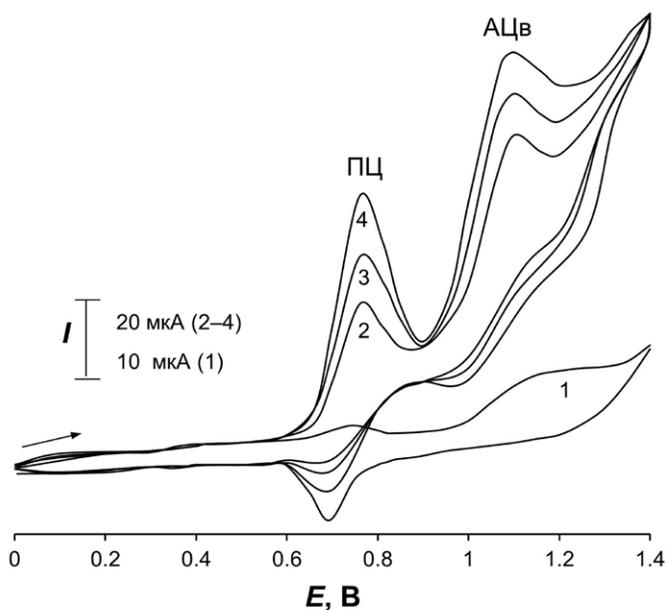


Рис. 2. ЦВА, полученные на Au/GO<sub>вос</sub>/СУЭ на фоне 0.01 М H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (рН 2.0) в отсутствие (кривая 1) и в присутствии 2.0 мМ (2), 2.5 мМ (3) и 5.0 мМ (4) смесей ПЦ и АЦв

На рис. 3 приведена зависимость потенциалов пиков окисления ПЦ и АЦв от рН фонового электролита. При увеличении рН раствора потенциалы пиков обоих аналитов линейно уменьшаются, причем тангенс угла наклона этой зависимости близок к 0.058 В для обоих соединений, что свидетельствует об участии протонов в электрохимических реакциях.

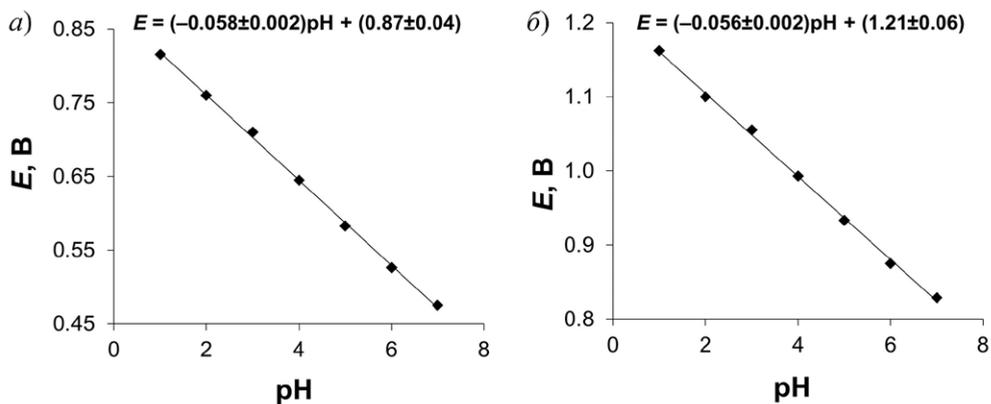
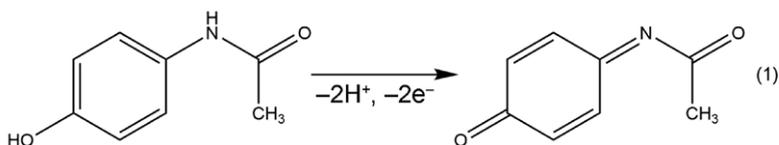
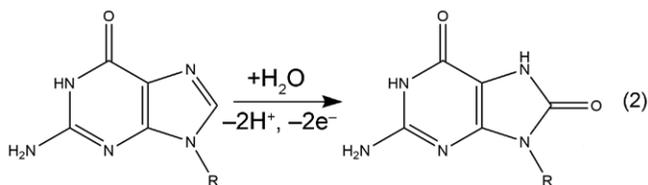


Рис. 3. Влияние рН фонового раствора на потенциал пика окисления ПЦ (а) и АЦв (б)

В соответствии с литературными данными [18] окисление ПЦ происходит с отщеплением двух протонов и двух электронов с образованием N-ацетил-*n*-бензохинонимина по схеме 1.



АЦв, вероятно, окисляется с образованием 8-оксо-ацкловира по схеме 2 [19].



В табл. 1 сопоставлены вольтамперные характеристики окисления ПЦ и АЦв на Au/CУЭ и композитном Au/ГО<sub>вос</sub>/CУЭ.

Табл. 1

Вольтамперные характеристики окисления ПЦ и АЦв на Au/CУЭ и Au/ГО<sub>вос</sub>/CУЭ

Электрод	Аналит	$E_{\text{мод}}, \text{В}$	$E_{\text{кат}}, \text{В}$	$I_{\text{кат}}, \text{мкА}$	$I_{\text{кат}}/I_{\text{мод}}$
Au/CУЭ	АЦв	1.10	1.10	63±1	6.7±0.1
	ПЦ	0.76	0.76	62±1	70±1
Au/ГО <sub>вос</sub> /CУЭ	АЦв	1.10	1.10	78±2	8.8±0.2
	ПЦ	0.76	0.76	68±1	112±2

Примечание: потенциал ( $E_{\text{кат}}$ ) и ток ( $I_{\text{кат}}$ ) пика каталитического окисления аналитов, потенциал ( $E_{\text{мод}}$ ) и ток ( $I_{\text{мод}}$ ) окисления модификатора

Большие значения каталитических эффектов, выраженных в отношении значений каталитических токов к токам окисления модификатора ( $I_{\text{кат}}/I_{\text{мод}}$ ) для обоих аналитов, наблюдаются на композитном Au/ГО<sub>вос</sub>/CУЭ. Это подтверждает увеличение электрокаталитической активности частиц золота, электроосажденных на оксиде графена, в том числе и за счет увеличения поверхностной концентрации частиц золота. Поверхностную концентрацию модификатора ( $\Gamma$ ) на CУЭ определяли по площади пика восстановления золота при +0.69 В на катодной ветви ЦВА. Рассчитанные значения поверхностной концентрации модификатора по формулам, приведенным в [20], равны  $5.97 \times 10^{-10}$  моль/см<sup>2</sup> для Au/CУЭ и  $5.47 \times 10^{-9}$  моль/см<sup>2</sup> для Au/ГО<sub>вос</sub>/CУЭ.

Установлено, что величина  $I_{\text{кат}}/I_{\text{мод}}$  зависит от потенциала и времени потенциостатического электроосаждения частиц золота на поверхности ГО<sub>вос</sub>/CУЭ, а также от значения pH фонового раствора, в котором изучали электроокисление ПЦ и АЦв. Как видно из рис. 4, наибольшие величины  $I_{\text{кат}}/I_{\text{мод}}$  для ПЦ и АЦв наблюдаются при осаждении золота при потенциале -0.3 В в течение 180 с в 0.01 М растворе серной кислоты с pH 2.0.

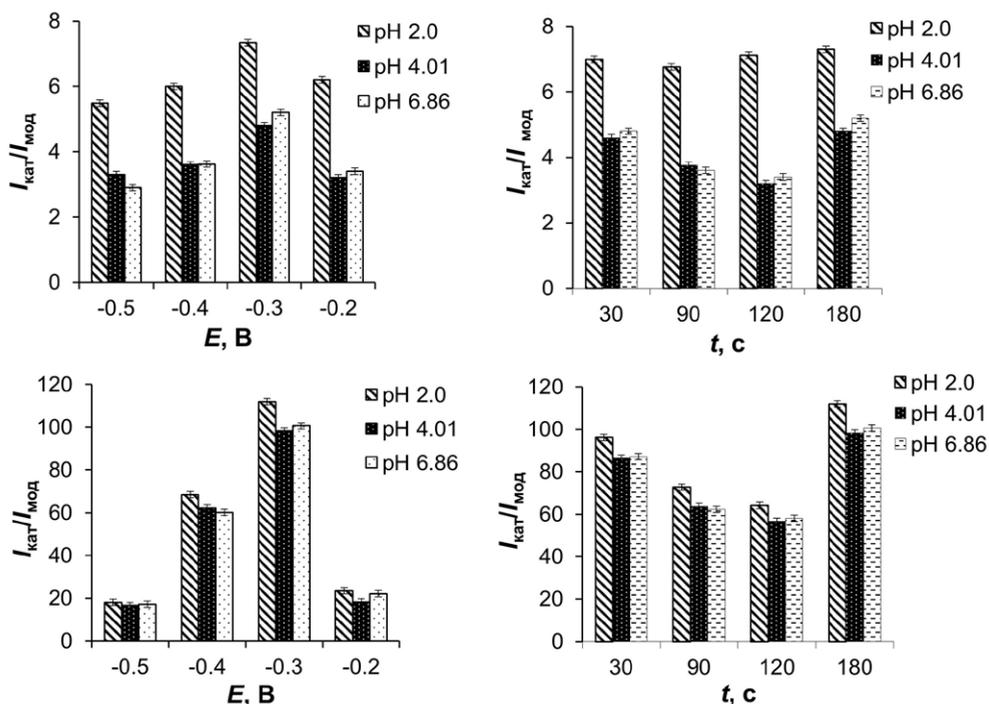


Рис. 4. Зависимость величины каталитического эффекта от потенциала (а, в) и времени (б, г) электроосаждения золота при различных pH для АЦв (а, б) и ПЦ (в, г)

Для оценки природы тока электроокисления ПЦ и АЦв на композитном Au/GO<sub>вос</sub>/СУЭ построены логарифмические зависимости тока пика ( $I$ ) окисления ПЦ и АЦв от скорости наложения потенциала ( $v$ ). Значения критерия Семерано, рассчитанные из зависимостей на рис. 5 и равные 0.56 и 0.48 для ПЦ и АЦв соответственно, свидетельствуют о диффузионной природе электроокисления рассматриваемых аналитов.

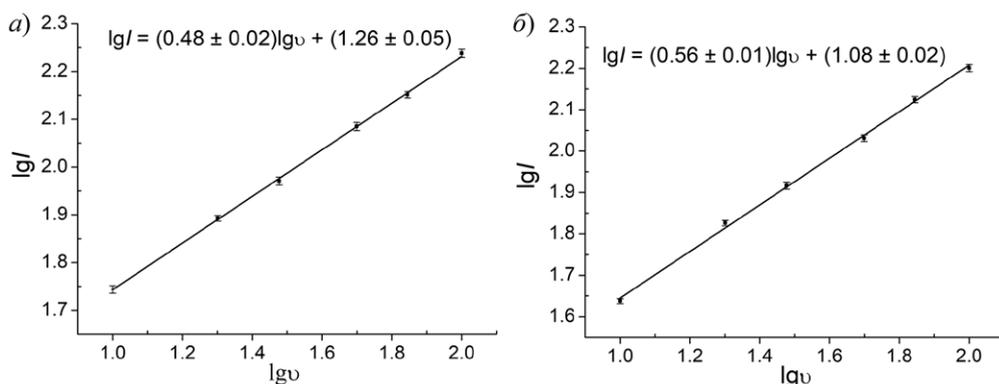


Рис. 5. Логарифмическая зависимость тока пика электроокисления АЦв (а) и ПЦ (б) на Au/GO<sub>вос</sub>/СУЭ от скорости наложения потенциала

Разница в потенциалах электроокисления ПЦ и АЦв на Au/GO<sub>вос</sub>/СУЭ, составляющая 340 мВ (рис. 2, табл. 1), позволяет разработать селективный спо-

соб вольтамперометрического определения ПЦ и АЦв при совместном присутствии. Аналитические характеристики определения этих соединений представлены в табл. 2.

Табл. 2

Аналитические характеристики определения ПЦ и АЦв на Au/ГО<sub>вос</sub>/СУЭ ( $I$ , мкА;  $c$ , М)

Аналит	Диапазон концентраций, М	Уравнение регрессии $\lg I = a + b \lg c$		$R^2$
		$a \pm \Delta a$	$b \pm \Delta b$	
ПЦ	$5 \times 10^{-3} - 5 \times 10^{-8}$	$2.25 \pm 0.05$	$0.297 \pm 0.004$	0.999
АЦв	$5 \times 10^{-3} - 5 \times 10^{-8}$	$1.91 \pm 0.03$	$0.102 \pm 0.002$	0.997

Правильность методик определения ПЦ и АЦв оценена методом «введено-найденно» в модельных растворах аналитов (табл. 3). Установлено, что показатель правильности при определении аналитов составляет 96–102 % (табл. 3).

Табл. 3

Метрологические характеристики определения ПЦ и АЦв на Au/ГО<sub>вос</sub>/СУЭ ( $n = 6$ ,  $P = 0.95$ )

Аналит	Введено, мкМ	Найдено, мкМ	$R$ , %	$s_r$
ПЦ	5.0	$4.8 \pm 0.2$	96	0.04
	10.0	$9.7 \pm 0.3$	97	0.03
	100	$101 \pm 1$	101	0.01
АЦв	5.0	$4.9 \pm 0.2$	98	0.03
	10.0	$10.2 \pm 0.4$	102	0.04
	100	$98 \pm 1$	98	0.01

Разработанный способ вольтамперометрического определения ПЦ и АЦв протестирован на моче человека с внесенными аналитами. Сопутствующие компоненты мочи, такие как аскорбиновая и мочевая кислоты, а также креатинин, окисляются при других потенциалах и не оказывают влияние на результаты определения ПЦ и АЦв.

Показано отсутствие взаимного влияния ПЦ и АЦв при различной концентрации на результаты их вольтамперометрического определения на Au/ГО<sub>вос</sub>/СУЭ на фоне мочи человека (табл. 4).

Табл. 4

Метрологические характеристики определения ПЦ и АЦв на Au/ГО<sub>вос</sub>/СУЭ на фоне мочи человека ( $n = 6$ ,  $P = 0.95$ )

Определение ПЦ в присутствии АЦв				Определение АЦв в присутствии ПЦ			
$c$ (АЦв), мкМ	Введено, мкМ	Найдено, мкМ	$s_r$	$c$ (ПЦ), мкМ	Введено, мкМ	Найдено, мкМ	$s_r$
–	10.0	$10.2 \pm 0.1$	0.01	–	2.50	$2.3 \pm 0.2$	0.01
100	100	$102 \pm 2$	0.02	250	5.00	$4.7 \pm 0.2$	0.05
250	200	$203 \pm 7$	0.03	400	10.0	$10.2 \pm 0.4$	0.04
500	500	$510 \pm 20$	0.04	500	100	$99 \pm 2$	0.02

Полученные метрологические характеристики свидетельствуют о хорошей сходимости результатов определения обоих аналитов. Присутствие в моче метаболитов ПЦ и АЦв не оказывает влияния на результаты определения, поскольку они не проявляют электрохимическую активность в рассматриваемой области потенциалов.

### Заключение

Установлено увеличение каталитической активности частиц золота, иммобилизованных на  $\text{GO}_{\text{вос}}$ , по сравнению с частицами золота, электроосажденными на поверхности СУЭ, при электроокислении ПЦ и АЦв. Определены условия получения  $\text{Au/GO}_{\text{вос}}/\text{СУЭ}$ , при которых регистрируются наилучшие характеристики электроокисления обоих аналитов. Разность потенциалов пиков окисления ПЦ и АЦв на  $\text{Au/GO}_{\text{вос}}/\text{СУЭ}$ , равная 340 мВ, позволяет проводить селективное определение этих соединений при совместном присутствии с нижней границей определяемых содержаний ПЦ и АЦ 50 нМ. Разработанный способ использован при определении ПЦ и АЦв на фоне мочи человека.

**Заключение Комитета по этике.** Исследование проведено в соответствии с положениями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, биологические образцы были предоставлены авторами публикации.

**Информированное согласие.** Информированное согласие было получено от всех субъектов, участвовавших в исследовании.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Литература

1. *Fernández M., Sepúlveda J., Aránguiz T., von Plessing C.* Technique validation by liquid chromatography for the determination of acyclovir in plasma // *J. Chromatogr. B.* 2003. V. 791, No 1–2. P. 357–363. [https://doi.org/10.1016/S1570-0232\(03\)00252-6](https://doi.org/10.1016/S1570-0232(03)00252-6).
2. Государственный реестр лекарственных средств. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru>.
3. *Wei Y.-P., Yao L.-Y., Wu Y.-Y., Liu X., Peng L.-H., Tian Y.-L., Ding J.-H., Li K.-H., He Q.-G.* Critical review of synthesis, toxicology and detection of acyclovir // *Molecules.* 2021. V. 26, No 21. Art. 6566. <https://doi.org/10.3390/molecules26216566>.
4. *Lotfi Z., Gholivand M.B., Shamsipur M., mirzaei M.* An electrochemical sensor based on Ag nanoparticles decorated on cadmium sulfide nanowires/reduced graphene oxide for the determination of acyclovir // *J. Alloys Compd.* 2022. V. 903. Art. 163912. <https://doi.org/10.1016/j.jallcom.2022.163912>.
5. *Kacirova I., Urinovska R., Sagan J.* Therapeutic monitoring of serum concentrations of acyclovir and its metabolite 9-(carboxymethoxymethyl) guanine in routine clinical practice // *Biomed. Pharmacother.* 2022. V. 156. Art. 113852. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113852>.
6. *Maillard M., Gong L., Nishii R., Yang J.J., Whirl-Carrillo M., Klein T.E.* PharmGKB summary: Acyclovir/ganciclovir pathway // *Pharmacogenet. Genomics.* 2022. V. 32, No 5. P. 201–208. <https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000474>.
7. *Prescott L.F.* Paracetamol: Past, present, and future // *Am. J. Ther.* 2000. V. 7, No 2. P. 143–148. <https://doi.org/10.1097/00045391-200007020-00011>.

8. *Bosch M.E., Ruiz Sánchez A.J., Sánchez Rojas F., Bosch Ojeda C.* Determination of paracetamol: Historical evolution // *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2006. V. 42, No 3. P. 291–321. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2006.04.007>.
9. *Зобнин Ю.В.* Отравление парацетамолом: клиника, диагностика и лечение: Информационно-методическое письмо для студентов, клинических ординаторов, врачей-интернов и практических врачей. Иркутск: Иркутский государственный медицинский университет, 2002. С. 36.
10. *Adhikari B.-R., Govindhan M., Schraft H., Chen A.* Simultaneous and sensitive detection of acetaminophen and valacyclovir based on two dimensional graphene nanosheets // *J. Electroanal. Chem.* 2016. V. 780. P. 241–248. <https://doi.org/10.1016/j.jelechem.2016.09.023>.
11. *Делягин В.М.* Острые респираторные вирусные инфекции у детей: принципы терапии // *Педиатрия. Cons. Med.* 2013. Вып. 3. С. 37–42.
12. *Смехова И.Е.* Комплексный подход в оценке биоэквивалентности *in vitro* и качества воспроизведенных пероральных лекарственных препаратов: автореф. дис. доктор фармацевтических наук. Санкт-Петербург, 2013. С. 48.
13. *Saleh G.A., Askal H.F., Refaat I.H., Abdel-aal F.A.M.* Pharmacokinetic interaction study between Acyclovir and Paracetamol using HPLC-UV method // *Madridge J. Anal. Sci. Instrum.* 2017. V. 2, No 1. P. 28–34. <https://doi.org/10.18689/mjai-1000107>.
14. *Ghadirinataj M., Hassaninejad-Darzi S.K., Emadi H.* An electrochemical nanosensor for simultaneous quantification of acetaminophen and acyclovir by ND@Dy<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-IL/CPE // *Electrochim. Acta.* 2023. V. 450. Art. 142274. <https://doi.org/10.1016/j.electacta.2023.142274>.
15. *Шайдарова Л.Г., Поздняк А.А., Гедмина А.В., Челнокова И.А., Мурдасова Д.А., Будников Г.К.* Электрохимическое определение стрептомицина на электроде, модифицированном композитом из оксида графена и бинарной системы золото–никель // *Журн. прикл. химии.* 2023. Т. 96, Вып. 1. С. 34–42. <https://doi.org/10.31857/S004446182301005X>.
16. *Jian J.-M., Fu L., Ji J., Lin L., Guo X., Ren T.-L.* Electrochemically reduced graphene oxide/gold nanoparticles composite modified screen-printed carbon electrode for effective electrocatalytic analysis of nitrite in food // *Sens. Actuators, B.* 2018. V. 262. P. 125–136. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2018.01.164>.
17. *Burke L.D.* Scope for new applications for gold arising from the electrocatalytic behaviour of its metastable surface states // *Gold Bull.* 2004. V. 37, No 1–2. P. 125–135. <https://doi.org/10.1007/BF03215520>.
18. *Kondawar M.S., Shah R.R., Waghmare J.J., Shah N.D., Malusare M.K.* UV spectrophotometric estimation of Paracetamol and Lornoxicam in bulk drug and tablet dosage form using multi-wavelength method // *Int. J. PharmTech Res.* 2011. V. 3, No. 3. P. 1603–1608.
19. *Shetti N.P., Nayak D.S., Malode S.J., Kulkarni R.M.* Nano molar detection of acyclovir, an antiviral drug at nanoclay modified carbon paste electrode // *Sens. Bio-Sens. Res.* 2017. V. 14. P. 39–46. <https://doi.org/10.1016/j.sbsr.2017.04.004>.
20. Каплун М.М., Смирнов Ю.Е., Микли В., Малев В.В. Структурное исследование пленок гексацианоферрата кобальта, синтезированных из комплексного электролита // *Электрохимия.* 2001. Т. 37, № 9. С. 1065–1075.

Поступила в редакцию 29.02.2024

Принята к публикации 07.06.2024

**Шайдарова Лариса Геннадиевна**, доктор химических наук, профессор, профессор кафедры аналитической химии Химического института им. А.М. Бутлерова

Казанский (Приволжский) федеральный университет

ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Россия

E-mail: [larisashaidarova@mail.ru](mailto:larisashaidarova@mail.ru)

**Поздняк Анна Александровна**, аспирант кафедры аналитической химии Химического института им. А.М. Бутлерова

Казанский (Приволжский) федеральный университет

ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Россия

E-mail: [anya\\_pozdnyak@mail.ru](mailto:anya_pozdnyak@mail.ru)

**Гедмина Анна Владимировна**, кандидат химических наук, доцент, доцент кафедры аналитической химии Химического института им. А.М. Бутлерова

Казанский (Приволжский) федеральный университет

ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Россия

E-mail: [anna.gedmina@mail.ru](mailto:anna.gedmina@mail.ru)

**Будников Герман Константинович**, доктор химических наук, профессор, профессор-консультант кафедры аналитической химии Химического института им. А.М. Бутлерова

Казанский (Приволжский) федеральный университет

ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Россия

E-mail: [Herman.Budnikov@kpfu.ru](mailto:Herman.Budnikov@kpfu.ru)

---

ISSN 2542-064X (Print)

ISSN 2500-218X (Online)

UCHENYE ZAPISKI KAZANSKOGO UNIVERSITETA. SERIYA ESTESTVENNYE NAUKI  
(Proceedings of Kazan University. Natural Sciences Series)

2024, vol. 166, no. 3, pp. 401–413

---

ORIGINAL ARTICLE

doi: 10.26907/2542-064X.2024.3.401-413

### Selective Voltammetric Determination of Paracetamol and Acyclovir on an Electrode Modified with Reduced Graphene Oxide and Gold Particles

*L.G. Shaidarova*\*, *A.A. Pozdnyak*\*\* , *A.V. Gedmina*\*\*\*, *H.C. Budnikov*\*\*\*\*

*Kazan Federal University, Kazan, 420008 Russia*

*E-mail: \*larisashaidarova@mail.ru, \*\*anya\_pozdnyak@mail.ru, \*\*\*anna.gedmina@mail.ru,*

*\*\*\*\*Herman.Budnikov@kpfu.ru*

Received February 29, 2024; Accepted June 7, 2024

#### Abstract

The electrooxidation of acyclovir (ACv) and paracetamol (PC) on a glassy carbon electrode (GCE) coated with reduced graphene oxide ( $GO_{red}$ ) and electrodeposited gold particles ( $Au/GO_{red}/GCE$ ) was studied. The separation of the oxidation peaks of PC and ACv on the  $Au/GO_{red}/GCE$  was achieved by decreasing overvoltage. A selective and highly sensitive voltammetric method for the simultaneous determination of PC and ACv was developed. The linear dynamic range of PC and ACv was from  $5 \times 10^{-3}$  to  $5 \times 10^{-8}$  M. The proposed method was successfully applied to detect non-metabolized forms of PC and ACv in the presence of human urine.

**Keywords:** modified electrodes, gold particles, reduced graphene oxide, acyclovir, paracetamol, selective determination

**Institutional Review Board Statement.** The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki of the World Medical Association. All biological samples were provided by the authors of this publication.

**Informed Consent Statement.** Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

**Conflicts of Interest.** The authors declare no conflicts of interest.

### Figure Captions

Fig. 1. CVs obtained in a solution containing a 5 mM mixture of PC and ACv in 0.01 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (pH 2.0) on the CGE (curve 1), GO<sub>red</sub>/CGE (curve 2), and Au/CGE (curve 3).

Fig. 2. CVs obtained on the Au/GO<sub>red</sub>/CGE in 0.01 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (pH 2.0) in the absence (curve 1) and presence of 2.0 mM (curve 2), 2.5 mM (curve 3), and 5.0 mM (curve 4) of PC and ACv.

Fig. 3. Effect of the supporting electrolyte pH on the oxidation peak potential of PC (a) and ACv (b).

Fig. 4. Dependence of the catalytic effect on the potential (a, c) and time (b, d) of gold electrodeposition at different pH values for ACv (a, b) and PC (c, d).

Fig. 5. Logarithmic dependence of the electrooxidation peak currents on the potential scan rate for ACv (a) and PC (b) on the Au/GO<sub>red</sub>/CGE.

### References

1. Fernández M., Sepúlveda J., Aránguiz T., von Plessing C. Technique validation by liquid chromatography for the determination of acyclovir in plasma. *J. Chromatogr. B*, 2003, vol. 791, nos. 1–2, pp. 357–363. [https://doi.org/10.1016/S1570-0232\(03\)00252-6](https://doi.org/10.1016/S1570-0232(03)00252-6).
2. State Register of Medicines. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru>.
3. Wei Y.-P., Yao L.-Y., Wu Y.-Y., Liu X., Peng L.-H., Tian Y.-L., Ding J.-H., Li K.-H., He Q.-G. Critical review of synthesis, toxicology and detection of acyclovir. *Molecules*, 2021, vol. 26, no. 21, art. 6566. <https://doi.org/10.3390/molecules26216566>.
4. Lotfi Z., Gholivand M.B., Shamsipur M., mirzaei M. An electrochemical sensor based on Ag nanoparticles decorated on cadmium sulfide nanowires/reduced graphene oxide for the determination of acyclovir. *J. Alloys Compd.*, 2022, vol. 903, art. 163912. <https://doi.org/10.1016/j.jallcom.2022.163912>.
5. Kacirova I., Urinovska R., Sagan J. Therapeutic monitoring of serum concentrations of acyclovir and its metabolite 9-(carboxymethoxymethyl) guanine in routine clinical practice. *Biomed. Pharmacother.*, 2022, vol. 156, art. 113852. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113852>.
6. Maillard M., Gong L., Nishii R., Yang J.J., Whirl-Carrillo M., Klein T.E. PharmGKB summary: Acyclovir/ganciclovir pathway. *Pharmacogenet. Genomics*, 2022, vol. 32, no. 5, pp. 201–208. <https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000474>.
7. Prescott L.F. Paracetamol: Past, present, and future. *Am. J. Ther.*, 2000, vol. 7, no. 2, pp. 143–148. <https://doi.org/10.1097/00045391-200007020-00011>.
8. Bosch M.E., Ruiz Sánchez A.J., Sánchez Rojas F., Bosch Ojeda C. Determination of paracetamol: Historical evolution. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 2006, vol. 42, no. 3, pp. 291–321. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2006.04.007>.
9. Zobnin Yu.V. *Otravlenie parasetamolom: klinika, diagnostika i lechenie: Informatsionno-metodicheskoe pis'mo dlya studentov, klinicheskikh ordinatorov, vrachei-internov i prakticheskikh vrachei* [Paracetamol Poisoning: Clinical Assessment, Diagnosis, and Treatment: Guidelines and Methodological Instructions for Students, Resident Physicians, Interns, and Practitioners]. Irkutsk, Irkutsk. Gos. Med. Univ., 2002. p. 36. (In Russian)
10. Adhikari B.-R., Govindhan M., Schraft H., Chen A. Simultaneous and sensitive detection of acetaminophen and valacyclovir based on two dimensional graphene nanosheets. *J. Electroanal. Chem.*, 2016, vol. 780, pp. 241–248. <https://doi.org/10.1016/j.jelechem.2016.09.023>.
11. Deliagin V.M. Acute viral respiratory infections: Principles of therapy. *Pediatrics. Cons. Med.*, 2013, no. 3, pp. 37–42. (In Russian)
12. Smekhova I.E. A comprehensive approach to *in vitro* evaluation of the quality of generic oral drugs. *Extended Abstract of Doct. Pharm. Sci. Diss.* St. Petersburg, 2013. 48 p. (In Russian)
13. Saleh G.A., Askal H.F., Refaat I.H., Abdel-aal F.A.M. Pharmacokinetic interaction study between Acyclovir and Paracetamol using HPLC-UV method. *Madridge J. Anal. Sci. Instrum.*, 2017, vol. 2, no. 1, pp. 28–34. <https://doi.org/10.18689/mjai-1000107>.

14. Ghadirinataj M., Hassaninejad-Darzi S.K., Emadi H. An electrochemical nanosensor for simultaneous quantification of acetaminophen and acyclovir by ND@Dy<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-IL/CPE. *Electrochim. Acta*, 2023, vol. 450, art. 142274. <https://doi.org/10.1016/j.electacta.2023.142274>.
15. Shaidarova L.G., Pozdnyak A.A., Gedmina A.V., Chelnokova I.A., Mudasova D.A., Budnikov G.K. Electrochemical determination of streptomycin on an electrode modified with a composite of graphene oxide and gold–nickel binary system. *Russ. J. Appl. Chem.*, 2023, vol. 96, no. 1, pp. 27–34. <https://doi.org/10.1134/S1070427223010056>.
16. Jian J.-M., Fu L., Ji J., Lin L., Guo X., Ren T.-L. Electrochemically reduced graphene oxide/gold nanoparticles composite modified screen-printed carbon electrode for effective electrocatalytic analysis of nitrite in food. *Sens. Actuators, B*, 2018, vol. 262, pp. 125–136. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2018.01.164>.
17. Burke L.D. Scope for new applications for gold arising from the electrocatalytic behaviour of its metastable surface states. *Gold Bull.*, 2004, vol. 37, no. 1–2, pp. 125–135. <https://doi.org/10.1007/BF03215520>.
18. Kondawar M.S., Shah R.R., Waghmare J.J., Shah N.D., Malusare M.K. UV spectrophotometric estimation of Paracetamol and Lornoxicam in bulk drug and tablet dosage form using multi-wavelength method. *Int. J. PharmTech Res.*, 2011, vol. 3, no. 3, pp. 1603–1608.
19. Shetti N.P., Nayak D.S., Malode S.J., Kulkarni R.M. Nano molar detection of acyclovir, an antiviral drug at nanoclay modified carbon paste electrode. *Sens. Bio-Sens. Res.*, 2017, vol. 14, pp. 39–46. <https://doi.org/10.1016/j.sbsr.2017.04.004>.
20. Kaplun M.M., Smirnov Yu.E., Mikli V., Malev V.V. Structure of cobalt hexacyanoferrate films synthesized from a complex electrolyte. *Russ. J. Electrochem.*, 2001, vol. 37, no. 9, pp. 914–923. <https://doi.org/10.1023/a:1011992109433>.

**Для цитирования:** Шайдарова Л.Г., Поздняк А.А., Гедмина А.В., Будников Г.К. Селективное вольтамперометрическое определение парацетамола и ацикловира на электроде, модифицированном восстановленным оксидом графена и частицами золота // Учен. зап. Казан. ун-та. Сер. Естеств. науки. 2024. Т. 166, кн. 3. С. 401–413. <https://doi.org/10.26907/2542-064X.2024.3.401-413>.

**For citation:** Shaidarova L.G., Pozdnyak A.A., Gedmina A.V., Budnikov H.C. Selective voltammetric determination of paracetamol and acyclovir on an electrode modified with reduced graphene oxide and gold particles. *Uchenye Zapiski Kazanskogo Universiteta. Seriya Estestvennye Nauki*, 2024, vol. 166, no. 3, pp. 401–413. <https://doi.org/10.26907/2542-064X.2024.3.401-413>. (In Russian)