

## Энантиселективное распознавание пропранолола на стеклоуглеродном электроде, модифицированном циклодекстринами

Ю. А. Яркаяева<sup>1</sup>, Л. Р. Кабирова<sup>1\*</sup>, Ю. Р. Проворова<sup>1</sup>,  
Р. А. Зильберг<sup>1</sup>, Н. Г. Гилева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Башкирский государственный университет

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

<sup>2</sup>Уфимский научный центр Российской академии наук

Россия, Республика Башкортостан, 450054 г. Уфа, проспект Октября, 71.

\*Email: kabirova.lian@yandex.ru

Изучены возможности вольтамперометрических сенсоров на основе стеклоуглеродного электрода, модифицированного полиариленфталидными композициями, содержащими  $\alpha$ - и  $\beta$ -циклодекстрин, применительно к задачам распознавания энантиомеров пропранолола.

**Ключевые слова:** вольтамперометрический сенсор, энантиомеры пропранолола, полиариленфталидные композиции, циклодекстрины, метод проекции на латентные структуры с дискриминантным анализом.

Оптически активные соединения интересуют химиков и фармакологов с момента их открытия, вот уже более 150 лет. Изомеры оптически активных соединений – энантиомеры – обладают одинаковыми физическими и химическими свойствами, но в зависимости от ориентации заместителей вокруг асимметричного атома углерода по-разному реагируют с другими хиральными соединениями – этим объясняется их различие в физиологическом действии. S-пропранолол является антагонистом  $\beta$ -адренорецепторов, за счет чего имеет применение в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, а R-пропранолол не является  $\beta$ -блокатором, но обладает мембраностабилизирующей активностью, схожей с активностью местных анестетиков, что проявляется в побочном действии препарата пропранолола. Существует много других примеров энантиомеров, которые обладают различным фармакологическим действием, и в большинстве случаев это имеет определенное клиническое значение [1]. В связи с этим актуальными являются проблемы распознавания и определения энантиомеров лекарственных соединений. В последнее время в этих целях большое внимание уделяется созданию энантиселективных электрохимических сенсоров (ЭЭС) [2], среди которых особый интерес представляют вольтамперометрические энантиселективные сенсоры (ЭВС) [3], более чувствительные и универсальные по сравнению с потенциометрическими. Для дискриминации аналитического сигнала используются сенсоры на основе модифицированных электродов: модифицирование полимерных мембран

энантиоселективными ионофорами; комплексообразование с хиральными селекторами; темплатное формирование на поверхности электродов хиральных матриц; использование полимеров с молекулярными отпечатками, угольно-пастовых (УПЭ) и композитных электродов. Нередко в качестве селекторов используют циклодекстрины –  $\beta$ -1,4-о-гликозиды, циклизированные в кольца из 6–12 остатков. Циклодекстрины имеют конформацию усеченного конуса с гидрофобной внутренней поверхностью. Гидрофобные молекулы, способные входить и выходить из полости, обратимо сорбируются такой поверхностью. Энантиоселективность циклодекстринов связывают с хиральной структурой при входе в полость, образованной расположенными здесь гидроксильными группами глюкозидных остатков [4].

В данной работе изучены возможности вольтамперометрических сенсоров на основе стеклоуглеродного электрода (СУЭ), модифицированного полиариленфталидными (ПАФ) композитами, содержащими  $\alpha$ - и  $\beta$ -циклодекстрины (ЦД), применительно к задачам распознавания энантиомеров пропранолола. Для достоверного распознавания энантиомеров в лекарственных препаратах использовали хемометрическую обработку данных с помощью проекции на латентные структуры с дискриминантным анализом (ПЛС-ДА) [5], представляющий собой многомерный вариант регрессионного анализа.

Вольтамперограммы снимали в трехэлектродной ячейке на потенциостат-гальваностате «Р-8 Nano» с программным обеспечением ООО «Элинс», г. Черноголовка. Использовали СУЭ, модифицированные композитами ПАФ/ $\alpha$ -ЦД и ПАФ/ $\beta$ -ЦД в качестве рабочих электродов. Электродом сравнения служил хлоридсеребряный электрод, вспомогательный электрод – стеклоуглеродный стержень. В качестве фонового электролита применяли 0.1 М раствор  $H_2SO_4$ .

В качестве модификаторов стеклоуглеродных электродов (СУЭ) использовали композиты на основе ПАФ/ $\alpha$ -ЦД и ПАФ/ $\beta$ -ЦД в различных соотношениях ПАФ:ЦД (1:0.125, 1:0.25, 1:0.5, 1:1, 1:1.5, 1:2, 1:2.5, 1:3). Навески ПАФ и  $\alpha$ -ЦД,  $\beta$ -ЦД растворяли в 2 мл N,N-диметилформамида (ДМФА). Полученный раствор объемом 2 мкл наносили на зачищенную поверхность СУЭ и высушивали под источником инфракрасного излучения. После каждого измерения поверхность электрода регенерировали путем удаления пленки ДМФА, полировали пастой ГОИ, промывали раствором комплексона-III.

Растворы энантиомеров пропранолола готовили растворением точной навески препарата 0.0254 г в 50 мл 0.1 М  $H_2SO_4$ . Таким образом, начальная концентрация растворов энантиомеров пропранолола составляла 1.72 мМ. Для получения растворов с меньшими концентрациями последовательно разбавляли исходные растворы.

Входящие в состав лекарственных средств R- и S-стереоизомеры пропранолола – 1-изопропиламино-3-(1-нафтокси)-2-пропанола – необратимо окисляются в диапазоне потенциалов от 1 до 1.5 В с переносом двух электронов и образованием на вольтамперограммах соответствующих пиков. Для примера на *рис. 1* приведены дифференци-

альные вольтамперограммы (R)- и (S)-пропранолола на СУЭ, модифицированном композитами ПАФ/ $\alpha$ -ЦД (а) и ПАФ/ $\beta$ -ЦД (б). Видно, что значения тока окисления (R)-пропранолола больше, чем в случае (S)-изомера, что позволяет распознать природу энантиомеров.

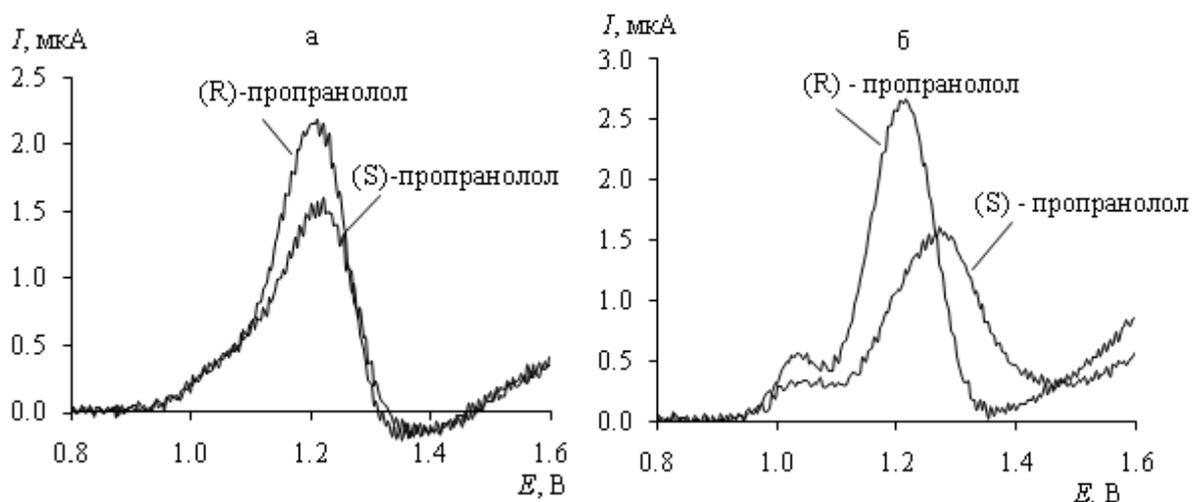


Рис. 1. Дифференциальные вольтамперограммы (R)- и (S)-пропранолола на СУЭ, модифицированном композитами ПАФ/ $\alpha$ -ЦД (а) и ПАФ/ $\beta$ -ЦД (б) при содержании ЦД 4 мг.

Изучена зависимость тока пика окисления пропранолола от содержания  $\alpha$ -ЦД и  $\beta$ -ЦД в составе композита. На рисунке 2 показано, что наибольшие токи пиков наблюдаются при использовании ПАФ-композита, содержащего 4 мг  $\alpha$ -ЦД, как и в случае с  $\beta$ -ЦД.

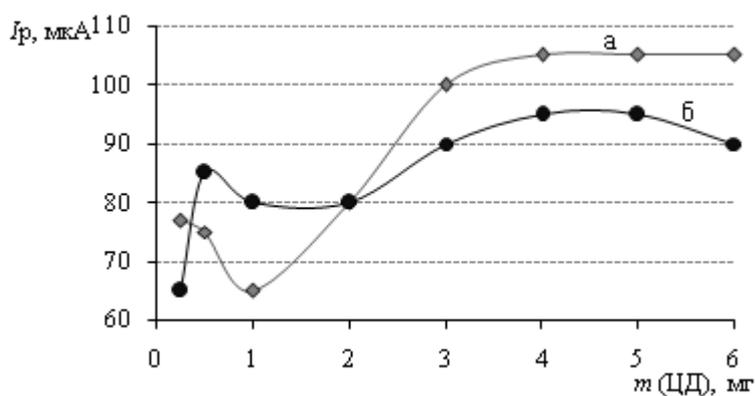


Рис. 2. Зависимость тока пика окисления пропранолола от содержания  $\alpha$ -ЦД (а) и  $\beta$ -ЦД (б) в составе композита.

Также для установления оптимального содержания  $\alpha$ -ЦД и  $\beta$ -ЦД использовали ПЛС-ДА. Исходные данные преобразовывали в дифференциальный вид, затем строили ПЛС-регрессию для ПАФ-композиатов с различным содержанием  $\alpha$ -ЦД и  $\beta$ -ЦД.

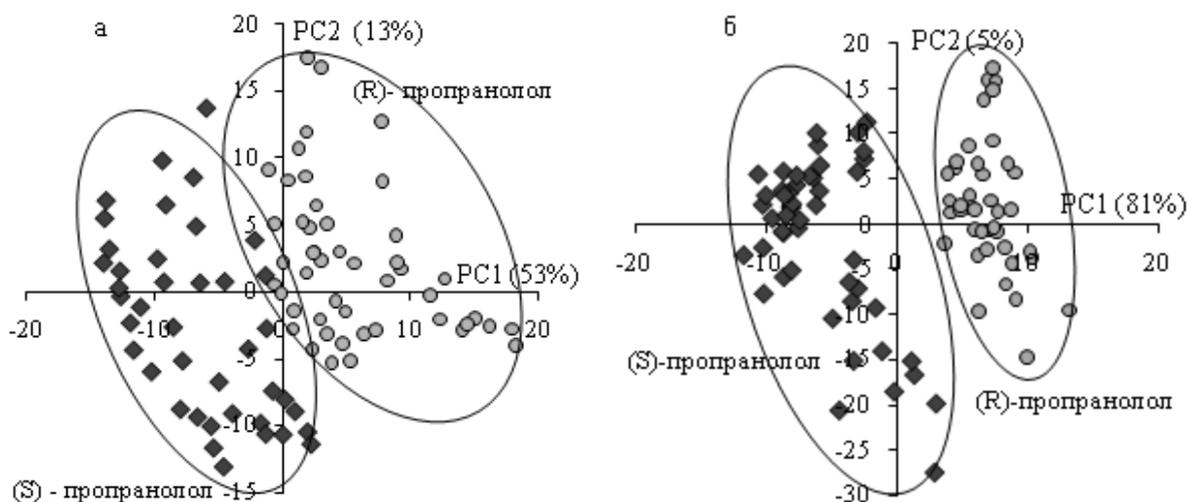


Рис. 3. Графики счетов ПЛС-модели вольтамперограмм (R)- и (S)-пропранолола на СУЭ, модифицированном композиатами ПАФ/ $\alpha$ -ЦД (а) и ПАФ/ $\beta$ -ЦД (б) при содержании 4 мг ЦД.

Таким образом, по полученной модели и общей объясненной дисперсии делали выводы о наилучшем составе композиатов ПАФ/ $\alpha$ -ЦД и ПАФ/ $\beta$ -ЦД. В случае ПАФ-композиата, содержащего 4 мг  $\alpha$ -ЦД и  $\beta$ -ЦД объясненная дисперсия по двум первым главным компонентам имеет значение 66% и 86% соответственно, что обуславливает дальнейшее использование сенсоров на основе ПАФ-композиатов с содержанием 4 мг ЦД для анализа энантиомеров пропранолола.

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

## Литература

1. Lehninger A. L., Nelson D. L., Cox M. M. Principles of Biochemistry Second Edition. N. Y.: Worth Publishers, 1993. Pp 1090.
2. Pein M., Kirsanov D., Ciosek P., del Valle M., Yaroshenko I., Wesoly M., Zabadaj M., Gonzalez-Calabuig A., Wroblewski W., Legin A. Independent comparison study of six different electronic tongues applied for pharmaceutical analysis. // J Pharm. Biomed. Anal. 2015. V. 114. P. 321.
3. Sidel'nikov A. V., Maistrenko V. N., Zil'berg R. A., Yarkaeva Yu.A., Khamitov E. M. An enantioselective voltammetric sensor for the recognition of propranolol stereoisomers // Journal of Analytical Chemistry, 2017. V. 72, №. 5. P. 575–581.

4. Алленмарк С. Хроматографическое определение энантиомеров: Пер. с англ. М.: Мир, 1991. С. 268.
5. Яркаева Ю. А., Зильберг Р. А., Хаблетдинова А. И., Сидельников А. В., Майстренко В. Н. Вольтамперометрическая идентификация лекарственных средств на основе бисопролола с использованием проекции на латентные структуры // Вестник Башкирского университета. 2016. Т. 21. №3. С. 635–641.

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

## Enantioselective recognition of propranolol on a glassy carbon electrode modified with cyclodextrins

Yu. A. Yarkaeva<sup>1</sup>, L. R. Kabirova<sup>1\*</sup>, Yu. R. Provorova<sup>1</sup>,  
R. A. Zilberg<sup>1</sup>, N. G. Gileva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Bashkir State University*

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

<sup>2</sup>*Ufa Scientific Center of the Russian Academy of Sciences*

*71 Prospekt Oktyabrya, 450054 Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia.*

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

The capabilities of voltammetric sensors based on a glassy carbon electrode modified with polyarylenephthalide composites containing  $\alpha$ - and  $\beta$ -cyclodextrin was studied with reference to the problems of recognition of propranolol enantiomers.

**Keywords:** voltammetric sensor, propranolol enantiomers, polyarylenephthalide composites, cyclodextrins, projection on latent structures with discriminant analysis.