

Вольтамперометрическое определение энантиомеров пропранолола в модельных растворах лекарственных форм и биологических жидкостях

***Р.А. Зильберг, Ю.А. Яркаева, Ю.Р. Проворова,
В.Ю. Гуськов, В.Н. Майстренко**

*Башкирский государственный университет,
450076, Российская Федерация, Уфа, ул. Заки Валиди, 32*

**Адрес для переписки: Зильберг Руфина Алексеевна, E-mail: ZilbergRA@yandex.ru*

Поступила в редакцию 25 июля 2018 г., после доработки – 4 сентября 2018 г.

Новые вольтамперометрические сенсоры на основе стеклоуглеродных электродов, модифицированных композитами полиарилефталата с меламинам, циануровой кислотой, α - и β -циклодекстринами, применены для определения энантиомеров пропранолола в рацемических смесях, модельных растворах лекарственных форм, плазме крови и моче. Изучены электрохимические и аналитические характеристики предложенных сенсоров при регистрации дифференциально-импульсных вольтамперограмм энантиомеров пропранолола. На полученных вольтамперограммах наблюдаются различия между энантиомерами пропранолола как по величинам мгновенных токов, так и по потенциалам окисления. Предложенные сенсоры позволяют проводить определение энантиомеров пропранолола в рацемической смеси и в смеси с преобладанием одного из энантиомеров. Изучено также влияние присутствующих в лекарственных формах в различных сочетаниях и концентрациях вспомогательных веществ на чувствительность сенсоров к энантиомерам пропранолола. Показано, что зависимость аналитического сигнала от концентрации линейна в диапазоне от 0.021 до 0.675 мМ с пределами обнаружения $(5.28 \div 8.37) \cdot 10^{-6}$ М и $(2.75 \div 5.57) \cdot 10^{-5}$ М в исходных растворах и модельных растворах лекарственных форм, соответственно. Относительное стандартное отклонение для модельных растворов энантиомеров пропранолола изменяется в пределах от 0.011 до 0.064, а для лекарственных форм – от 0.022 до 0.109, вспомогательные вещества не оказывают существенного мешающего влияния на результаты определений. Относительное стандартное отклонение при определении энантиомеров пропранолола в моче изменяется в пределах 0.071 – 0.109, а в плазме крови – от 0.116 до 0.146. Статистическая оценка результатов определений методом «введено-найдено» свидетельствует об отсутствии значимой систематической погрешности.

Ключевые слова: энантиомеры, пропранолол, вольтамперометрия, полиарилефталат, меламинам, циануровая кислота, циклодекстрины, композитные электроды, вспомогательные вещества, биологические жидкости

For citation: *Analitika i kontrol'* [Analytics and Control], 2018, vol. 22, no. 3, pp. 292-302

DOI: 10.15826/analitika.2018.22.2.012

Voltammetric determination of propranolol enantiomers in the model solutions of pharmaceutical forms and biological fluids

***R.A. Zilberg, Yu.A. Yarkaeva, Yu.R. Provorova,
V.Yu. Gus'kov, V.N. Maistrenko**

Bashkir State University, Zaki Validi str. 32, Ufa, 450076, Russian Federation

**Corresponding author: Rufina A. Zilberg, E-mail: ZilbergRA@yandex.ru*

Submitted 25 June 2018, received in revised form 04 September 2018

The possibilities of new voltammetric sensors based on glassy carbon electrodes modified by the composites of polyarylenephthalide with melamine, cyanuric acid, α - and β -cyclodextrins for the determination of propranolol enantiomers in the model solutions of pharmaceutical and biological fluids were studied. The electrochemical and analytical characteristics of voltammograms of propranolol enantiomers and their pharmaceutical dosage forms on the modified electrodes were obtained. The voltamperograms of the propranolol enantiomers on these electrodes differ among themselves both in the values of the instantaneous currents and in the potentials of oxidation. The proposed sensors allowed determining the propranolol enantiomers in a racemic mixture and in a mixture with the predominance of one of the enantiomers. The dependence of the analytical signal on the concentration of propranolol was linear in the range from 0.021 to 0.675 mM, the detection limit was $(5.28 \pm 8.37) \times 10^{-6}$ M in the solutions of enantiomers and $(2.75 \pm 5.57) \times 10^{-5}$ M in pharmaceutical dosage forms respectively. The relative standard deviation for the pure solutions of propranolol enantiomers ranged from 0.011 to 0.064, and for pharmaceutical dosage forms of propranolol it ranged from 0.022 to 0.109. The auxiliary substances did not have a significant interfering effect. The developed enantioselective sensors were used for the determination of propranolol enantiomers in the biological fluids. The statistical evaluation of the results by the "spiked -found" method indicated that there was no significant systematic error. The relative standard deviation in the determination of propranolol enantiomers ranged from 0.071 to 0.109 in the urine, and from 0.116 to 0.146 in the plasma.

Keywords: enantiomers, propranolol, voltammetry, polyarylenephthalide, melamine, cyanuric acid, cyclodextrins, composite electrodes, auxiliary substances, biological fluids

ВВЕДЕНИЕ

С развитием представлений о роли энантиомеров в биохимических процессах и расширяющимся применением лекарственных средств на их основе стало понятно, что кроме чувствительности и селективности определений, простоты пробоподготовки, доступности и низкой стоимости приборов, экспрессности анализа использование тех или иных аналитических методов во многом определяется их возможностью распознавать оптические изомеры лекарственных соединений [1-3]. Наряду с широко применяемыми методами распознавания и определения энантиомеров лекарственных соединений (хиральная хроматография, капиллярный электрофорез, ЯМР-спектроскопия и др. [4-9]) в последнее время заметно повысился интерес к электрохимическим методам, в частности, к вольтамперометрии и вольтамперометрическим сенсорам (ВС) [10-13], которые являются более чувствительными и универсальными по сравнению с потенциометрическими.

Для получения энантиодифференцированного сигнала-отклика требуется взаимодействие распознаваемого хирального лекарственного соединения (одного или в смеси энантиомеров) и хирального селектора. Универсальных селекторов, как и способов их синтеза и применения, не существует из-за сложности молекулярного распознавания отдельных энантиомеров. Каждый селектор имеет свою область распознавания, часто ограниченную одним конкретным соединением, которая определяется экспериментально. Гетерогенные условия электродной реакции вносят свои особенности в характеристики связывания энантиомеров. Поэтому параметры селективности сенсоров могут не совпадать с характеристиками разделения энантиомеров в гомогенных условиях. Не вдаваясь в детали механизмов реализации энантиоселективных взаимодействий в ВС, заметим, что до последнего времени большинство разработок в этой

области базировалось на применении комплексов включения на основе циклодекстринов (ЦД) [13-16], полимеров с молекулярными отпечатками [11, 17, 18], элементов живых систем и их аналогов [19], а также селекторов на основе органических и неорганических структур [20, 21].

Нами предложены ВС на основе оптически активных супрамолекулярных структур, формируемых из ахиральных молекул, в качестве хиральных селекторов [22-24]. Сами по себе такие соединения не являются оптическими изомерами, но их супрамолекулярные структуры проявляют хиральность в тех случаях, когда формируются на электродной поверхности и могут принимать одну из двух возможных ориентаций с образованием R- или S-доменов. Ранее было показано, что угольно-пастовый электрод (УПЭ), модифицированный урацилом [25], и стеклоуглеродные электроды (СУЭ), модифицированные композитами полиариленафталида (ПАФ) с меламином (МА) и циануровой кислотой (ЦК) [26], проявляют свойства энантиоселективных сенсоров при регистрации вольтамперограмм энантиомеров пропранолола (Прп). Различия между вольтамперограммами энантиомеров Прп на таких электродах обусловлены как различиями в энергиях образования и прочности водородных связей между атомами азота и кислорода молекул энантиомеров и супрамолекулами урацила, МА и ЦК, так и кинетическими ограничениями электродного процесса. Это отражается не только на характеристиках и форме вольтамперограмм, но и на чувствительности электродов по отношению к энантиомерам Прп. Для увеличения вероятности распознавания энантиомеров Прп в работе [26] использовали сенсорную систему с двумя индикаторными СУЭ, модифицированными ПАФ-композитами МА и ЦК, имеющими перекрестную чувствительность к R- и S-энантиомерам Прп. Преимуществом данных сенсоров является невысокая стоимость и простота изготовления.

Однако, применение предложенных сенсоров для экспресс-оценки содержания энантиомеров Прп в биологических жидкостях и энантиочистоты фармацевтических препаратов требует дополнительных исследований, учитывающих влияние вспомогательных веществ, присутствующих в лекарственных формах, и других компонентов плазмы крови и мочи. Также представляет интерес сравнение возможностей селекторов на основе супрамолекулярных хиральных структур с классическими модификаторами типа циклодекстринов при определении оптически активных лекарственных соединений в биообъектах.

В настоящей работе изучены условия регистрации вольтамперограмм энантиомеров пропранолола и разработаны методики их распознавания и определения в рацемических смесях, лекарственных формах, содержащих вспомогательные вещества, а также в плазме крови и моче с использованием вольтамперометрических сенсоров на основе СУЭ, модифицированных композитами ПАФ с α -ЦД (СУЭ/ПАФ/ α -ЦД), β -ЦД (СУЭ/ПАФ/ β -ЦД), МА (СУЭ/ПАФ/МА) и ЦК (СУЭ/ПАФ/ЦК).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Дифференциально-импульсные вольтамперограммы (**ДИВ**) регистрировали на потенциостате/гальваностате AUTOLAB PGSTAT 204 (Metrohm AUTOLAB, Нидерланды). Измерения проводили в стандартной трехэлектродной электрохимической ячейке при комнатной температуре (22 °С) с модифицированными ПАФ-композитами СУЭ диаметром 2 мм. Электродом сравнения служил хлоридсеребряный электрод, вспомогательным – платиновый электрод. Применяемый для модифицирования электродов ПАФ [27], содержал в основной цепи полимера дифениленоксидные и дифениленсульфидные фрагменты, разделенные фталидным циклом. Пленки ПАФ электропроводны, имеют высокую термостойкость, устойчивы к действию воды, кислот и щелочей, растворимы во многих органических растворителях, что позволяет создавать композитные материалы. Образцы полимера (более 99 %) получены в Уфимском институте химии РАН (Уфа, Россия). В качестве модификаторов использовали α -, β -ЦД (Sigma-Aldrich, более 98 %), МА (Alfa Aesar, более 99 %) и ЦК (Fluka, более 98 %). Для полировки поверхности СУЭ использовали пасту ГОИ на основе 0.1-0.3 мкм Cr_2O_3 .

Гидрохлориды (R)-(+)-Прп (более 98 % TLC) и (S)-(-)-Прп (более 98 % TLC) приобретены у Sigma Chemical Co. (США), N,N-диметилформамид (**ДМФА**) (более 99.8 %) приобретен у Sigma-Aldrich, H_2SO_4 особой чистоты (95-97 %) приобретена у Merck. В эксперименте 0.1 М серная кислота служила фоновым электролитом. Для приготовления растворов использовали высокочистую деионизированную воду. Все другие реагенты были химически чистыми.

Композиты для модифицирования СУЭ готовили растворением 10 мг модификатора (МА, ЦК, α -, β -ЦД) и 10 мг ПАФ в 10 мл ДМФА. Полученный раствор объемом 3 мкл наносили на тщательно очищенную поверхность СУЭ и сушили при 80 °С в лучах ИК-лампы. После серии параллельных измерений пленку модификатора смывали с поверхности электрода ДМФА, промывали электрод водой, сушили на воздухе (ИК-лампа) при 80 °С и полировали 0.1-0.3 мкм Cr_2O_3 . Затем электрод промывали 0.1 М раствором ЭДТА для удаления микрочастиц Cr_2O_3 , этанолом, деионизированной водой, сушили на воздухе в течение 30 минут и вновь модифицировали.

Дифференциально-импульсные вольтамперограммы регистрировали на фоне 0.1 М H_2SO_4 в диапазоне потенциалов от 0.0 до 1.8 В с амплитудой 50 мВ, интервалом времени 0.25 с, временем модуляции 0.025 с и скоростью развертки 20 мВ/с после выдерживания электрода в растворе анализа в течение 60 с при интенсивном перемешивании и $E = 0$ В. Массив данных для каждого образца формировали из 5 параллельных измерений с регистрацией 10 вольтамперограмм, включающих 140 значений мгновенных токов (с шагом 5 мВ) при различных потенциалах.

В качестве исследуемых образцов были приготовлены две серии растворов энантиомеров Прп: первая серия не содержала вспомогательные компоненты, а вторая серия была приготовлена в соответствии с составом большинства лекарственных форм Прп. 1.35 мМ растворы энантиомеров готовили растворением точной навески в 100 мл 0.1 М H_2SO_4 . Растворы вспомогательных компонентов были приготовлены растворением 50 мг лактозы, 100 мг сахарозы, 40 мг крахмала, 2.5 мг талька и 1 мг стеарата кальция в 50 мл раствора 0.1 М H_2SO_4 . Растворы с меньшими концентрациями получали последовательным разбавлением исходных растворов 0.1 М H_2SO_4 . При определении энантиомеров Прп в биологических жидкостях в колбу емкостью 25 мл вносили 2.5 мл плазмы крови или мочи (заранее отцентрифугированных в течение 15 минут) и доводили до метки раствором Прп известной концентрации на фоне 0.1 М H_2SO_4 . Использовали плазму крови здорового человека, приобретенную в Республиканской станции переливания крови в г. Уфа. Образец мочи был взят у здорового молодого мужчины. Электрохимические измерения при определении энантиомеров пропранолола в модельных растворах лекарственных форм и биологических жидкостях проводились по описанной выше методике.

В качестве независимого метода анализа использовали хроматографическое определение Прп методом ВЭЖХ. Анализ проводили на хроматографе Shimadzu LC-20 (Shimadzu, Япония) со спектрофотометрическим диодноматричным детектором. Колонка содержала фазу Nucleosil Chiral 1 250x4.6

мм, 5 мкм (Macherey-Nagel). В качестве подвижной фазы использовался элюент вода: метанол в соотношении 80:20. Скорость потока составляла 1 мл/мин. Детектирование проводилось при длинах волн 215 и 290 нм. Объем анализируемой пробы – 50 мкл.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что Прп (1-изопропиламино-3-(1-нафтокси)-2-пропанол) необратимо окисляется на модифицированных СУЭ в диапазоне потенциалов от 1 до 2 В с переносом двух электронов, причем на некоторых электродах вольтамперограммы R- и S-энантиомеров Прп различаются между собой [26]. Для выбора оптимальных условий эксперимента было изучено влияние pH фонового электролита, скорости развертки потенциала, времени выдерживания электрода в анализируемом растворе, концентрации энантиомеров Прп на величины токов и форму вольтамперограмм. Максимальные значения токов наблюдаются в кислой среде при $\text{pH} < 2$, поэтому в качестве фонового раствора использовали 0.1 М раствор H_2SO_4 . Изучение влияния времени выдерживания электрода в анализируемом растворе на величины токов показало, что оптимальное время выдерживания составляет 60 с. При дальнейшем увеличении времени выдерживания электрода в исследуемом растворе существенно изменения формы вольтамперограмм и величин токов не наблюдалось. На немодифицированном и модифицированном только ПАФ СУЭ на фоне 0.1

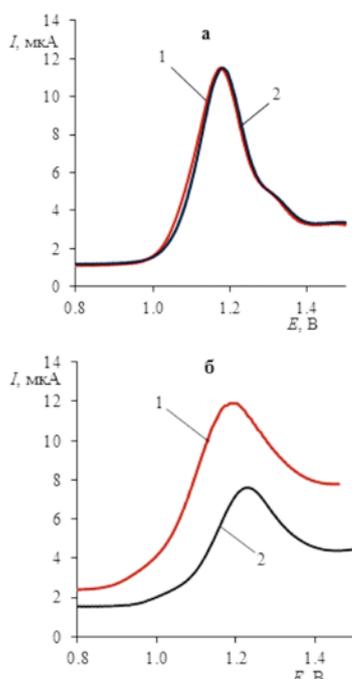


Рис. 1. Дифференциально-импульсные вольтамперограммы 0.675 мМ растворов R- (1) и S-Прп (2) на СУЭ/ПАФ (а), СУЭ/ПАФ/ЦК (б) (0.1 М H_2SO_4 , 20 мВ/с)

Fig. 1. Differential-pulse voltammograms of 0.675 mM solutions of R- (1) and S-Prp (2) on the GCE/PAP (a), GCE/PAP/CA (b) (0.1 M H_2SO_4 , 20 mV s^{-1})

М H_2SO_4 энантиомеры Прп окисляются в диапазоне потенциалов 1 ÷ 1.5 В с образованием на вольтамперограммах соответствующих пиков (рис. 1а), которые практически не отличаются друг от друга.

Модифицированные ПАФ-композитами СУЭ, содержащие МА, ЦК, α - и β -ЦД являются энантио-селективными ВС для распознавания энантиомеров Прп [26]. При регистрации вольтамперограмм на модифицированных композитами ПАФ СУЭ наблюдаются различия между энантиомерами Прп как по величинам мгновенных токов, так и по потенциалам окисления (рис. 1б). Такие сенсоры позволяют проводить определение энантиомеров Прп в рацемической смеси и в смеси с преобладанием одного из энантиомеров. На рис. 2 приведены дифференциально-импульсные вольтамперограммы $4 \cdot 10^{-5}$ М растворов Прп с различным содержанием S-Прп (0, 20, 40, 60, 80 и 100 %) на СУЭ/ПАФ/ α -ЦД, из которого видно, что с увеличением содержания S-Прп и, соответственно, с уменьшением содержания R-Прп ток пика электроокисления Прп уменьшается, а потенциал пика смещается в сторону более положительных значений. На рис. 3 приведены зависимости максимальных токов и потенциалов пиков электроокисления Прп от содержания S-Прп в $4 \cdot 10^{-5}$ М растворах смеси энантиомеров на СУЭ/ПАФ/ α -ЦД, СУЭ/ПАФ/ β -ЦД, СУЭ/ПАФ/МА и СУЭ/ПАФ/ЦК, что свидетельствует о возможности применения предложенных сенсоров для определения содержания энантиомеров в смесях с различным соотношением определяемых компонентов.

Изучено также влияние присутствующих в лекарственных формах в различных сочетаниях и концентрациях вспомогательных веществ (лактоза, сахароза, крахмал, тальк и стеарат кальция) на чувствительность сенсоров к энантиомерам Прп. На рис. 4 приведены вольтамперограммы растворов с различным содержанием энантиомеров Прп

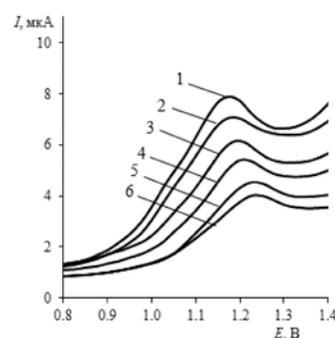


Рис. 2. Дифференциально-импульсные вольтамперограммы 0.04 мМ растворов смеси энантиомеров Прп с различным содержанием S-Прп (1 – 0 %, 2 – 20 %, 3 – 40 %, 4 – 60 %, 5 – 80 %, 6 – 100 %) на СУЭ/ПАФ/ α -ЦД (0.1 М H_2SO_4 , 20 мВ/с)

Fig. 2. Differential-pulse voltammograms of 0.04 mM solutions of the mixture of Prp enantiomers with different contents of S-Prp (1 – 0%, 2 – 20%, 3 – 40%, 4 – 60%, 5 – 80%, 6 – 100%) on the GCE/PAP/ α -CD (0.1 M H_2SO_4 , 20 mV s^{-1})

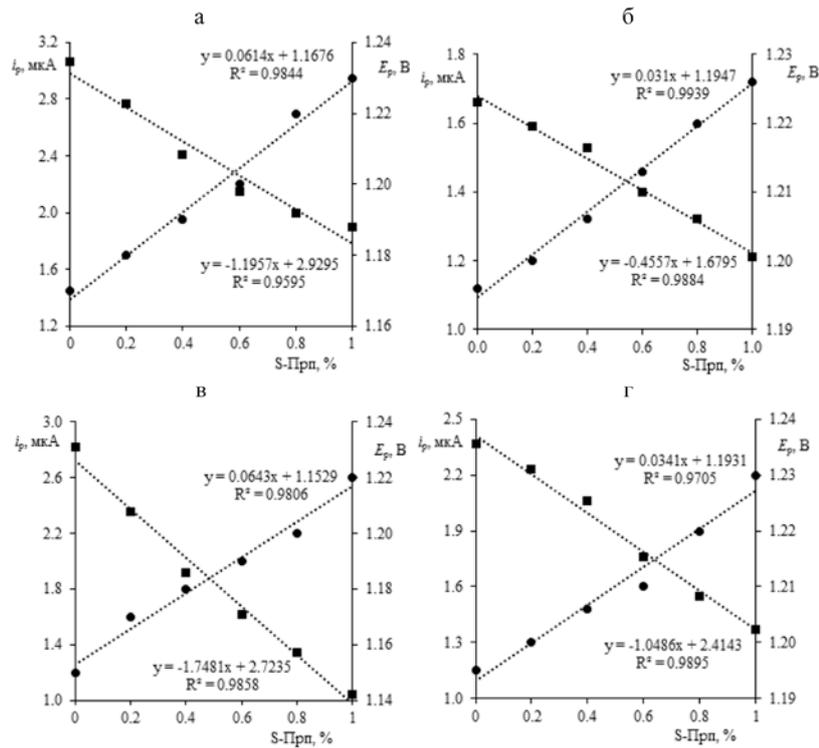


Рис. 3. Зависимости потенциала E_p (●) и тока пика i_p (■) электроокисления Прп от содержания S-Прп в 0.04 mM растворах смеси энантиомеров на СУЭ/ПАФ/ α -ЦД (а), СУЭ/ПАФ/ β -ЦД (б), СУЭ/ПАФ/МА (в), СУЭ/ПАФ/ЦК (г); ($t_b = 60$ с, 0.1 M H_2SO_4 , 20 мВ/с)

Fig. 3. Dependences of the potential E_p (●) and the peak current i_p (■) of the electrooxidation of Prp on the content of S-Prp in 0.04 mM solutions of the enantiomers mixture on the GCE/PAP/ α -CD (a), GCE/PAP/ β -CD (b) GCE/PAP/MA (c), GCE/PAP/CA (d) ($t_h = 60$ s, 0.1 M H_2SO_4 , 20 $mV s^{-1}$)

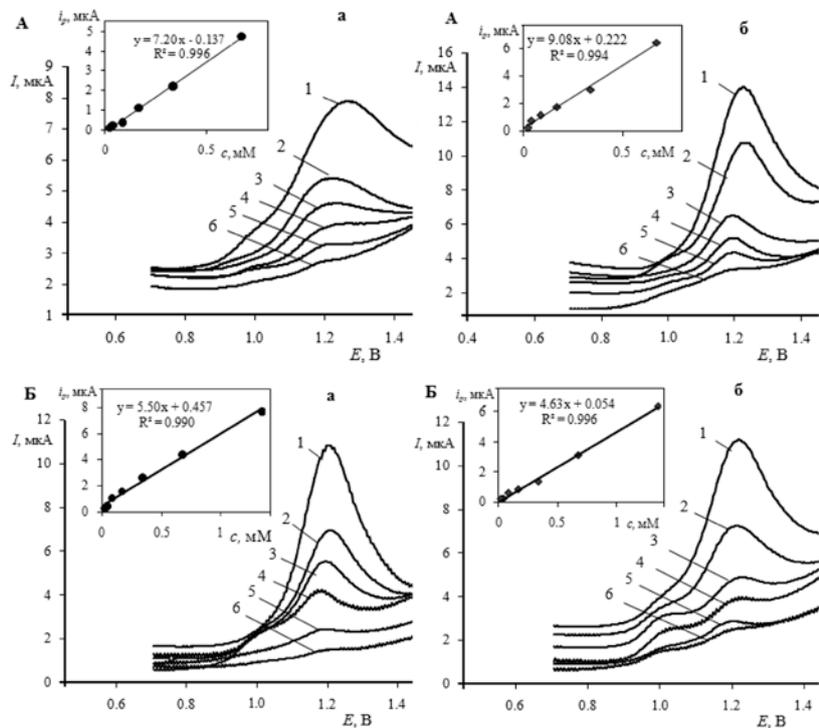


Рис. 4. Зависимости токов пиков окисления Прп от концентрации S-Прп (а) и R-Прп (б) на СУЭ/ПАФ/ β -ЦД в отсутствии вспомогательных веществ (А) и в присутствии вспомогательных веществ (Б); c_{Prp} : 1 – 0.675, 3 – 0.337, 4 – 0.169, 5 – 0.084, 5 – 0.042, 6 – 0.021 mM ($t_h = 60$ с, 0.1 M H_2SO_4 , 20 мВ/с)

Fig. 4. Dependences of the peak currents of Prp on the concentration of S-Prp (a) and R-Prp (b) on the GCE/PAP/ β -CD in the absence of auxiliary substances (A) and in the presence of auxiliary substances (B); c_{Prp} : 1 – 0.675, 3 – 0.337, 4 – 0.169, 5 – 0.084, 5 – 0.042, 6 – 0.021 mM ($t_h = 60$ s, 0.1 M H_2SO_4 , 20 $mV s^{-1}$)

Табл. 1

Характеристики токов пиков окисления R- и S- Прп на дифференциально-импульсных вольтамперограммах в исходных растворах и в модельных растворах лекарственных форм (0.1 M H₂SO₄, c = 0.675 mM, v = 20 мВ/с)

Table 1

Characteristics of the peak currents of the R- and S-Prp oxidation on the differential-pulse voltammograms in the initial solutions and in the model solutions of the pharmaceutical dosage forms (0.1 M H₂SO₄, c = 0.675 mM, v = 20 mV s⁻¹)

Раствор	Сенсор	E _p , В		I _p , мкА		ΔI _p /ΔC, мкА/мМ		Предел обнаружения, мкМ	
		R	S	R	S	R	S	R	S
Исходные растворы Прп	СУЭ	1.19	1.19	11.70	11.69	11.15	10.91	-	-
	СУЭ/ПАФ	1.19	1.20	11.20	11.17	7.05	6.45	5.30	5.28
	СУЭ/ПАФ/α-ЦД	1.18	1.23	9.90	6.90	7.52	5.54	6.31	5.94
	СУЭ/ПАФ/β-ЦД	1.18	1.22	13.90	7.90	9.09	7.20	8.37	5.46
	СУЭ/ПАФ/МА	1.22	1.23	13.10	11.20	11.63	9.54	7.97	6.51
	СУЭ/ПАФ/ЦК	1.19	1.23	11.80	7.60	9.65	7.34	6.81	6.26
Модельные растворы лекарственных форм Прп	СУЭ	1.18	1.19	11.00	10.90	7.59	7.32	-	-
	СУЭ/ПАФ	1.20	1.21	4.80	5.20	3.56	4.17	40.2	53.7
	СУЭ/ПАФ/α-ЦД	1.19	1.20	9.70	5.90	5.90	3.08	41.9	27.5
	СУЭ/ПАФ/β-ЦД	1.19	1.21	11.20	10.70	5.50	4.64	40.2	34.5
	СУЭ/ПАФ/МА	1.22	1.24	11.20	8.90	8.52	6.04	55.7	39.4
	СУЭ/ПАФ/ЦК	1.20	1.24	9.20	6.29	6.24	4.32	46.3	31.9

на модифицированных ПАФ-композитами СУЭ в отсутствие (рис. 4а) и присутствии вспомогательных веществ (рис. 4б). С увеличением концентрации энантиомеров Прп максимальные токи пиков на вольтамперограммах возрастают. Для других модификаторов указанные зависимости имеют аналогичный характер.

Для оценки возможности определения энантиомеров в присутствии вспомогательных веществ исследовали чувствительность СУЭ, СУЭ/ПАФ, СУЭ/ПАФ/α-ЦД, СУЭ/ПАФ/β-ЦД, СУЭ/ПАФ/МА и СУЭ/ПАФ/ЦК к энантиомерам Прп. Для оценки чувствительности предложенных сенсоров проводили измерения в растворах энантиомеров Прп с известной концентрацией в диапазоне 0.005 – 1.350 мМ (пять изме-

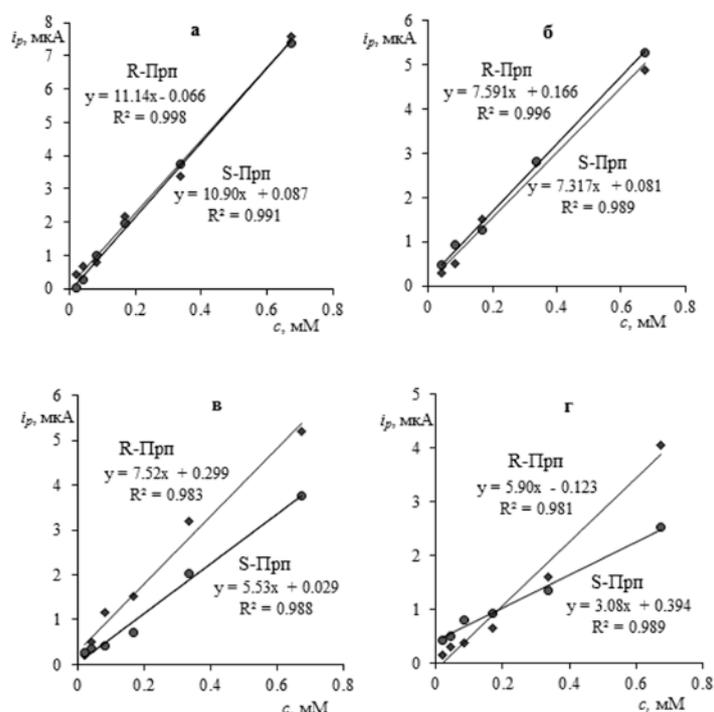


Рис. 5. Зависимости максимальных токов пиков окисления R- и S-Прп от концентрации исходных растворов (а, в) и модельных растворов лекарственных форм (б, г) на СУЭ/ПАФ (а, б) и СУЭ/ПАФ/α-ЦД (в, г)

Fig. 5. Dependences of the currents of the R- and S-Prp oxidation peaks on the concentration of the initial solutions (a, c) and model solutions of the pharmaceutical dosage forms (b, d) on the GCE/PAP (a, b) and GCE/PAP/β-CD (c, d)

рений для каждого энантиомера). В большинстве случаев градуировочная функция линейна в диапазоне от 0.021 до 0.675 мМ, предел обнаружения в модельных растворах энантиомеров $(5.28 \pm 8.37) \cdot 10^{-6}$ М, в лекарственных формах $(2.75 \pm 5.57) \cdot 10^{-5}$ М (табл. 1). Для примера на рис. 5 представлены градуировочные зависимости для энантиомеров Прп на СУЭ/

ПАФ и на модифицированном СУЭ/ПАФ/α-ЦД. Для других сенсоров зависимости имеют аналогичный характер. Из представленных зависимостей видно, что в случае СУЭ, модифицированного только ПАФ, вольтамперограммы энантиомеров Прп в растворах лекарственных форм практически не отличаются между собой, тогда как вольтамперограммы

Табл. 2

Результаты вольтамперометрического и хроматографического определения энантиомеров Прп (0.1 М H₂SO₄, n = 5, P = 0.95)

Table 2

Results of voltammetric and chromatographic determination of Prp enantiomers (0.1 M H₂SO₄, n = 5, P = 0.95)

Раствор	Сенсор	Энантиомеры	Введено, мМ	Найдено, (x±Δx), мМ	S _r	
Исходные растворы Прп	СУЭ/ПАФ	R	0.135	0.130 ± 0.006	0.036	
			0.034	0.039 ± 0.003	0.012	
		S	0.135	0.132 ± 0.003	0.017	
			0.034	0.035 ± 0.003	0.064	
	СУЭ/ПАФ/α-ЦД	R	0.135	0.137 ± 0.002	0.014	
			0.034	0.032 ± 0.002	0.050	
		S	0.135	0.136 ± 0.006	0.036	
			0.034	0.031 ± 0.002	0.042	
	СУЭ/ПАФ/β-ЦД	R	0.135	0.131 ± 0.002	0.015	
			0.034	0.036 ± 0.002	0.051	
		S	0.135	0.141 ± 0.003	0.019	
			0.034	0.036 ± 0.002	0.043	
	СУЭ/ПАФ/МА	R	0.135	0.134 ± 0.004	0.026	
			0.034	0.033 ± 0.002	0.054	
		S	0.135	0.133 ± 0.002	0.011	
			0.034	0.036 ± 0.002	0.034	
	СУЭ/ПАФ/ЦК	R	0.135	0.138 ± 0.002	0.014	
			0.034	0.032 ± 0.002	0.044	
		S	0.135	0.139 ± 0.005	0.029	
			0.034	0.035 ± 0.001	0.033	
	Модельные растворы лекарственных форм Прп	СУЭ/ПАФ	R	0.135	0.134 ± 0.004	0.024
				0.034	0.030 ± 0.002	0.056
			S	0.135	0.142 ± 0.007	0.042
				0.034	0.037 ± 0.005	0.108
СУЭ/ПАФ/α-ЦД		R	0.135	0.140 ± 0.004	0.022	
			0.034	0.034 ± 0.004	0.104	
		S	0.135	0.142 ± 0.007	0.038	
			0.034	0.031 ± 0.003	0.079	
СУЭ/ПАФ/β-ЦД		R	0.135	0.128 ± 0.007	0.047	
			0.034	0.036 ± 0.006	0.109	
		S	0.135	0.130 ± 0.005	0.033	
			0.034	0.032 ± 0.004	0.097	
СУЭ/ПАФ/МА		R	0.135	0.141 ± 0.006	0.035	
			0.034	0.032 ± 0.003	0.067	
		S	0.135	0.144 ± 0.006	0.034	
			0.034	0.032 ± 0.002	0.063	
СУЭ/ПАФ/ЦК		R	0.135	0.140 ± 0.005	0.027	
			0.034	0.031 ± 0.003	0.079	
		S	0.135	0.142 ± 0.013	0.075	
			0.034	0.037 ± 0.004	0.086	
Хроматографическое определение		R	0.135	0.136 ± 0.007	0.030	
			0.034	0.029 ± 0.004	0.092	
		S	0.135	0.128 ± 0.008	0.039	
			0.034	0.028 ± 0.005	0.113	

на композитных электродах отличаются по величинам мгновенных токов.

Характеристики максимальных токов пиков окисления энантиомеров Прп на дифференциально-импульсных вольтамперограммах в исходных растворах и модельных растворах лекарственных форм представлены в табл. 1. Потенциалы пиков окисления энантиомеров Прп и мгновенные токи на модифицированных только ПАФ СУЭ отличаются друг от друга незначительно, так что по ним невозможно однозначно распознать энантиомеры и оценить их присутствие в лекарственных формах. Добавление к ПАФ в качестве модификаторов хиральных селекторов существенно изменяет чувствительность электродов к энантиомерам Прп. В чистых растворах энантиомеров Прп чувствительность сенсоров изменяется в диапазоне 5.54 – 11.63 мкА/мМ. В присутствии вспомогательных веществ в исследуемых растворах чувствительность сенсоров хотя и уменьшается (3.08 – 8.52 мкА/мМ), но сохраняются различия в чувствительности к различным энантиомерам. Ранее нами было показано, что наибольшую селективность при распознавании энантиомеров Прп имеет сенсор на основе β -ЦД [28]. Энантиоселективность композитных сенсоров на основе супрамолекул МА и ЦК обусловлена образованием R- или S-доменов на поверхности электрода [26]. Тогда как чувствительность СУЭ и модифицированного ПАФ СУЭ для R- и S-Прп практически одинакова как в чистых растворах энантиомеров, так и в растворах их лекарственных форм.

Для оценки возможности использования предложенных сенсоров в аналитических целях изучено мешающее влияние на аналитические сигналы энантиомеров Прп сопутствующих компонентов матрицы. Правильность определения R- и S-Прп была оценена на модельных растворах лекарственных форм способом «введено-найдено». Результаты определений представлены в табл. 2, из которой видно, что в 75 % случаев значения «найдено» соответствуют значениям «введено», причем полученные данные имеют достаточно высокую воспроизводимость. Относительное стандартное отклонение для чистых растворов энантиомеров Прп колеблется в пределах 0.011 – 0.064, а для лекарственных форм Прп в пределах 0.022 – 0.109. При этом вспомогательные вещества практически не оказывали мешающего влияния на величину аналитического сигнала. В качестве независимого метода для определения Прп в растворах лекарственных форм использовали метод ВЭЖХ.

Разработанные энантиоселективные сенсоры были применены также для определения Прп в биологических жидкостях. Для примера на рис. 6 приведены дифференциально-импульсные вольтамперограммы 0.675 мМ растворов энантиомеров Прп на модифицированном ПАФ композитами β -ЦД СУЭ в образцах мочи (рис. 6а) и плазмы крови (рис. 6б). Следует отметить, что на вольтамперограммах

растворов мочи появляется дополнительный пик при 0.6 В, соответствующий окислению мочевой кислоты. Статистическая оценка результатов определений методом «введено-найдено» свидетельствует об отсутствии систематической погрешности (табл. 3). Относительное стандартное отклонение при определении энантиомеров Прп в моче колеблется в пределах 0.071 – 0.109, а в плазме крови – в пределах 0.116 – 0.146. В моче человека показатели правильности более стабильны, что связано со сложным составом плазмы крови, в которой содержится около 7-10 % органических и неорганических веществ, в т.ч. белковой природы, а в моче человека содержание таких веществ около 1 %.

Сравнение ВС по аналитическим характеристикам, правильности и воспроизводимости результатов определения энантиомеров Прп как в модельных растворах, так и в биологических жидкостях и лекарственных препаратах, показывает, что возможности сенсоров, модифицированных супрамолекулами МА и ЦК сопоставимы с сенсорами, модифицированными классическими хиральными селекторами типа ЦД, при определении оптически активных действующих веществ. Несомненным преимуществом сенсоров на основе МА и ЦК является доступность модификаторов и невысокая стоимость.

В заключение следует отметить, что многие (в том числе и предложенные в работе) энантио-

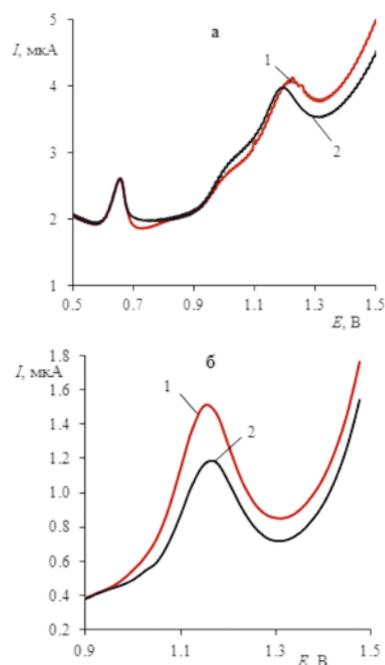


Рис. 6. Дифференциально-импульсные вольтамперограммы 0.675 мМ растворов R- (1) и S-Прп (2) в образцах мочи (а) и плазмы крови (б) на СУЭ/ПАФ/ β -ЦД (0.1 М H_2SO_4 , 20 мВ/с)

Fig. 6. Differential-pulse voltammograms of 0.675 mM solutions of R- (1) and S-Prp (2) in urine (a) and blood plasma (b) samples on the GCE/PAP/ β -CD (0.1 M H_2SO_4 , 20 mV s⁻¹)

Табл. 3

Результаты вольтамперометрического определения энантиомеров Прп в плазме крови и моче на модифицированных СУЭ (0.1 М H₂SO₄, $v = 20$ мВ/с, $n = 5$, $P = 0.95$)

Table 3

Results of voltammetric determination of Prp enantiomers in urine and blood plasma samples on the modified GCE (0.1 M H₂SO₄, $c = 0.675$ mM, $v = 20$ mV s⁻¹)

Образец	Сенсор	Энантиомеры	Введено, с, мМ	Найдено, ($x \pm \Delta x$), мМ	S_r	
Плазма крови	СУЭ/ПАФ	R	0.135	0.130 ± 0.007	0.126	
			0.034	0.032 ± 0.003	0.145	
		S	0.135	0.131 ± 0.003	0.121	
			0.034	0.031 ± 0.005	0.151	
	СУЭ/ПАФ/ α -ЦД	R	0.135	0.132 ± 0.002	0.114	
			0.034	0.033 ± 0.008	0.139	
		S	0.135	0.133 ± 0.001	0.119	
			0.034	0.031 ± 0.005	0.137	
	СУЭ/ПАФ/ β -ЦД	R	0.135	0.132 ± 0.001	0.121	
			0.034	0.031 ± 0.002	0.144	
		S	0.135	0.130 ± 0.002	0.116	
			0.034	0.032 ± 0.001	0.146	
	СУЭ/ПАФ/МА	R	0.135	0.133 ± 0.002	0.135	
			0.034	0.031 ± 0.004	0.143	
		S	0.135	0.132 ± 0.004	0.116	
			0.034	0.034 ± 0.003	0.139	
	СУЭ/ПАФ/ЦК	R	0.135	0.134 ± 0.004	0.124	
			0.034	0.031 ± 0.002	0.131	
		S	0.135	0.137 ± 0.006	0.127	
			0.034	0.033 ± 0.001	0.143	
	Моча	СУЭ/ПАФ	R	0.135	0.130 ± 0.003	0.076
				0.034	0.032 ± 0.003	0.095
			S	0.135	0.131 ± 0.003	0.081
				0.034	0.031 ± 0.005	0.101
СУЭ/ПАФ/ α -ЦД		R	0.135	0.132 ± 0.002	0.094	
			0.034	0.033 ± 0.008	0.109	
		S	0.135	0.133 ± 0.001	0.079	
			0.034	0.032 ± 0.005	0.089	
СУЭ/ПАФ/ β -ЦД		R	0.135	0.132 ± 0.001	0.071	
			0.034	0.031 ± 0.002	0.094	
		S	0.135	0.133 ± 0.002	0.086	
			0.034	0.032 ± 0.001	0.099	
СУЭ/ПАФ/МА		R	0.135	0.133 ± 0.002	0.075	
			0.034	0.031 ± 0.004	0.094	
		S	0.135	0.132 ± 0.004	0.096	
			0.034	0.034 ± 0.003	0.103	
СУЭ/ПАФ/ЦК		R	0.135	0.134 ± 0.004	0.084	
			0.034	0.031 ± 0.002	0.106	
		S	0.135	0.137 ± 0.006	0.077	
			0.034	0.033 ± 0.001	0.083	

селективные вольтамперометрические сенсоры в большинстве случаев отличаются невысокой селективностью отклика по потенциалам, а проявляют лишь различную чувствительность по токам

к тем или иным энантиомерам. Это позволяет использовать их в мультисенсорных системах [25, 26] с «перекрестной чувствительностью» к исследуемым энантиомерам. При этом под перекрестной

чувствительностью понимают отсутствие селективности к какому-либо конкретному компоненту и наличие сопоставимой по величине чувствительности к другим компонентам исследуемого раствора. Таким образом, композиты ПАФ с α - и β -ЦД, МА и ЦК представляют собой перспективные модификаторы для создания перекрестно-чувствительных массивов вольтамперометрических сенсоров типа «электронный язык» для оценки энантиомерной чистоты лекарственных средств. Применение мультисенсорного подхода позволяет изящно обойти трудности, связанные с близостью аналитических сигналов энантиомеров и создать массивы сенсоров с высокой перекрестной чувствительностью, которые в сочетании с многомерной обработкой данных измерений позволяют надежно распознать энантиомеры Прп и определить их содержание в лекарственных формах в присутствии вспомогательных веществ.

ВЫВОДЫ

Таким образом, разработанные энантиоселективные ВС на основе ПАФ композитов α -, β -ЦД, МА и ЦК проявляют селективность и высокую чувствительность к энантиомерам Прп в многокомпонентных растворах, содержащих вспомогательные вещества лекарственных форм, а также в рацемических смесях. Это позволяет использовать их для экспресс-анализа биологических жидкостей и оценки энантиомерной чистоты лекарственных препаратов без разделения присутствующих в них ингредиентов, что является более предпочтительным перед применяемыми в настоящее время методами анализа, поскольку снижаются стоимость и время анализа, требования к чистоте и расходу реагентов, упрощается процедура пробоподготовки.

Благодарности

Авторы благодарят Российский научный фонд (грант № 16–13–10257) за финансовую поддержку исследования.

Acknowledgements

The authors are thankful to The Russian Science Foundation (grant № 16–13–10257) for the financial support of the present research.

ЛИТЕРАТУРА

- Izake E.L. Chiral discrimination and enantioselective analysis of drugs: an overview // *J. Pharm. Sci.* 2007. V. 96. P. 1659-1676.
- Gilpin R.K. Pharmaceuticals and related drugs // *Anal. Chem.* 2011. V. 83. P. 4489-4490.
- Василенко И.А., Лебедева М.В., Листров В.А. Оптические изомеры в фармацевтике // *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2015. Т. 10. С. 92-104.
- Advances in the enantioseparation of beta-blocker drugs by capillary electromigration techniques / Z. Aturki [et al.] // *Electrophoresis.* 2011. V. 32. P. 2602-2628.
- Caslavska J., Thormann W. Stereoselective determination of drugs and metabolites in body fluids, tissues and microsomal preparations by capillary electrophoresis (2000-2010) // *J. Chromatogr. A.* 2011. V. 1218. P. 588-601.
- Bertucci C., Tedesco D. Advantages of electronic circular dichroism detection for the stereochemical analysis and characterization of drugs and natural products by liquid chromatography // *J. Chromatogr. A.* 2012. V. 1269. P. 69-81.
- Schwaninger M.R., Meyer M.R., Maurer H.H. Chiral drug analysis using mass-spectrometric detection relevant to research, practice in clinical, forensic toxicology // *J. Chromatogr. A.* 2012. V. 1269. P. 122-135.
- Recent application of chiral liquid chromatography-tandem mass spectrometric methods for enantiomeric pharmaceutical and biomedical determinations / Y.F. Nie [et al.] // *J. Chromatog. Sci.* 2013. V. 51. P. 753-763.
- Calcaterra A., D'Acquarica I. The market of chiral drugs: chiral switches versus de novo enantiomerically pure compounds // *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2018. V. 147. P. 323-340.
- Trojanowicz M. Enantioselective electrochemical sensors and biosensors: a mini-review // *Electrochem. Commun.* 2014. V. 38. P. 47-52.
- Iacob B.-C., Bodoki E., Oprean R. Chiral electrochemical sensors based on molecularly imprinted polymers with pharmaceutical applications // *Handbook of sustainable polymers: processing and applications: eds. Thakur V.K., Thakur M.R. Pan Stanford Publish.* 2016. P. 587-614.
- The construction and application of chiral electrochemical sensors / Z.L. Li [et al.] // *Anal. Methods.* 2016. V. 8. P. 8134-8140.
- Майстренко В.Н., Сидельников А.В., Зильберг П.А. Энантиоселективные вольтамперометрические сенсоры: новые решения // *Журн. аналит. химии.* 2018. Т. 73. С. 3-13.
- Shahgaldian P., Pieleus U. Cyclodextrin derivatives as chiral supramolecular receptors for enantioselective sensing // *Sensors.* 2006. V. 6. P. 593-615.
- Zhu G., Yi Y., Chen J. Recent advances for cyclodextrin based materials in electrochemical sensing // *Trends Anal. Chem.* 2016. V. 80. P. 232-241.
- Advances in the use of functional composites of β -cyclodextrin in electrochemical sensors / X. Niu [et al.] // *Microchim. Acta.* 2018. V. 185. Doi.org/10.1007/s00604-018-2859-6
- Recent applications of molecular imprinted polymers for enantioselective recognition / W.J. Cheong [et al.] // *Talanta.* 2013. V. 106. P. 45-59.
- Tiwari M.P., Prasad A. Molecularly imprinted polymer based enantioselective sensing devices: a review // *Anal. Chim. Acta.* 2015. V. 853. P. 1-18.
- A human telomeric DNA-based chiral biosensor / L. Feng [et al.] // *Chem. Commun.* 2012. V. 48. P. 9068-9070.
- Kane-Maguire L.A.P., Wallace G.G. Chiral conducting polymers // *Chem. Soc. Rev.* 2010. V. 39. P. 2545-2576.
- Asymmetric synthesis using chiral-encoded metal / T. Yut-thalekha [et al.] // *Nat. Commun.* 2016. V. 7. P. 12678-12685.
- Hembury G.A., Borovkov V.V., Inoue Y. Chirality-sensing supramolecular systems // *Chem. Rev.* 2008. V. 108. P. 1-73.
- Hydrogen-bonded supercoil self-assembly from achiral molecular components with light-driven supramolecular chirality / Y. Wang [et al.] // *J. Mater. Chem. C.* 2014. V. 2. P. 6402-6409.
- Liu M.H., Zhang L., Wang T.Y. Supramolecular chirality in self-assembled systems // *Chem. Rev.* 2015. V. 115. P. 7304-7397.

25. Энантиоселективный вольтамперометрический сенсор для распознавания стереоизомеров пропранолола / А.В. Сидельников [и др.] // Журн. аналит. химии. 2017. Т. 72. С. 486-492.
26. A voltammetric sensory system for recognition of propranolol enantiomers based on glassy carbon electrodes modified by polyarylenephthalide composites of melamine and cyanuric acid / R.A. Zilberg [et al.] // *Electroanalysis*. 2018. V. 30. P. 619-625.
27. Synthesis of polyarylenephthalides prospective as smart polymers / S.N. Salazkin [et al.] // *Polymer Sci. A*. 2008. V. 50. P. 243-259.
28. Энантиоселективное распознавание пропранолола на стеклоглеродном электроде, модифицированном циклодекстринами / Яркаяева Ю. А. [и др.] // Доклады Башкирского университета. 2017. Т. 2. №3 С. 375-380.

REFERENCES:

1. Izake E.L. Chiral discrimination and enantioselective analysis of drugs: an overview. *J. Pharm. Sci.*, 2007, vol. 96, pp. 1659-1676. doi.org/10.1002/jps.20820
2. Gilpin R.K. Pharmaceuticals and related drugs. *Anal. Chem.*, 2011, vol. 83, pp. 4489-4490. DOI: 10.1021/ac030151v
3. Vasilenko I.A., Lebedeva M.V., Listrov V.A. [Optical isomers in pharmaceuticals]. *Razrabotka i registratsiia lekarstvennykh sredstv* [Development and registration of medicines], 2015, no. 10, pp. 92-104 (in Russian).
4. Aturki Z., D'Orazio G., Rocco A., Fanali S. Advances in the enantioseparation of beta-blocker drugs by capillary electromigration techniques. *Electrophoresis*, 2011, vol. 32, pp. 2602-2628. DOI: 10.1002/elps.201100153
5. Caslavaska J., Thormann W. Stereoselective determination of drugs and metabolites in body fluids, tissues and microsomal preparations by capillary electrophoresis (2000-2010). *J. Chromatogr. A*, 2011, vol. 1218, pp. 588-601. DOI: 10.1016/j.chroma.2010.08.072
6. Bertucci C., Tedesco D. Advantages of electronic circular dichroism detection for the stereochemical analysis and characterization of drugs and natural products by liquid chromatography. *J. Chromatogr. A*, 2012, vol. 1269, pp. 69-81. DOI: 10.1016/j.chroma.2012.09.046
7. Schwaninger M.R., Meyer M.R., Maurer H.H. Chiral drug analysis using mass-spectrometric detection relevant to research, practice in clinical, forensic toxicology. *J. Chromatogr. A*, 2012, vol. 1269, pp. 122-135. DOI: 10.1016/j.chroma.2012.07.045
8. Nie Y.F., Liu X.M., Yang X.M., Zhao Z.X. Recent application of chiral liquid chromatography-tandem mass-spectrometric methods for enantiomeric pharmaceutical and biomedical determinations. *J. Chromatog. Sci.* 2013, vol. 51, pp. 753-763. DOI: 10.1093/chromsci/bms209
9. Calcaterra A., D'Acquarica I. The market of chiral drugs: chiral switches versus de novo enantiomerically pure compounds. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 2018, vol. 147, pp. 323-340. DOI: 10.1016/j.jpba.2017.07.008
10. Trojanowicz M. Enantioselective electrochemical sensors and biosensors: a mini-review. *Electrochem. Commun.*, 2014, vol. 38, pp. 47-52. DOI: 10.1016/j.elecom.2013.10.034
11. Iacob B.-C., Bodoki E., Oprean R. Chiral electrochemical sensors based on molecularly imprinted polymers with pharmaceutical applications. *Handbook of sustainable polymers: processing and applications*: eds. Thakur V.K., Thakur M.R. Pan Stanford Publish, 2016, pp. 587-614.
12. Li Z.L., Mo Z.L., Meng S.J., Gao H.H., Niu X.H., Guo R.B. The construction and application of chiral electrochemical sensors. *Anal. Methods*, 2016, vol. 8, pp. 8134-8140. DOI: 10.1039/c6ay02431a
13. Maistrenko V.N., Zilberg R.A., Sidelnikov A.V. Enantioselective voltammetric sensors: new solutions. *J. Anal. Chem.*, 2018, vol. 73, pp. 1-9. DOI: 10.1134/S1061934818010057
14. Shahgaldian P., Pieles U. Cyclodextrin derivatives as chiral supramolecular receptors for enantioselective sensing. *Sensors*, 2006, vol. 6, pp. 593-615. DOI: 10.3390/s6060593
15. Zhu G., Yi Y., Chen J. Recent advances for cyclodextrin based materials in electrochemical sensing. *Trends Anal. Chem.*, 2016, vol. 80, pp. 232-241. DOI: 10.1016/j.trac.2016.03.022
16. Niu X., Mo Z., Yang X., Sun M., Zhao P. Li Z., Ouyang M., Liu, Z., Gao H., Guo R., Liu N. Advances in the use of functional composites of β -cyclodextrin in electrochemical sensors // *Microchim Acta*, 2018, vol. 185, doi.org/10.1007/s00604-018-2859-6. DOI: 10.1007/s00604-018-2859-6
17. Cheong W.J., Ali F., Choi J.H., Lee J.O., Sung K.Y. Recent applications of molecular imprinted polymers for enantioselective recognition. *Talanta*, 2013, vol. 106, pp. 45-59. DOI: 10.1016/j.talanta.2012.11.049
18. Tiwari M.P., Prasad A. Molecularly imprinted polymer based enantioselective sensing devices: a review. *Anal. Chim. Acta*, 2015, vol. 853, pp. 1-18. DOI: 10.1016/j.aca.2014.06.011
19. Feng L., Xu B., Ren J., Zhao C., Qu X. A human telomeric DNA-based chiral biosensor. *Chem. Commun.*, 2012, vol. 48, pp. 9068-9070. DOI: 10.1039/c2cc34776h
20. Kane-Maguire L.A.P., Wallace G.G. Chiral conducting polymers. *Chem. Soc. Rev.*, 2010, vol. 39, pp. 2545-2576. DOI: 10.1039/b908001p
21. Yutthalekha T., Wattanakit C., Lapeyre V., Nokbin S., Warakulwit C., Limtrakul J., Kuhn A. Asymmetric synthesis using chiral-encoded metal. *Nat. Commun.*, 2016, vol. 7, pp. 12678-12685. DOI: 10.1038/ncomms12678
22. Hembury G.A., Borovkov V.V., Inoue Y. Chirality-sensing supramolecular systems. *Chem. Rev.*, 2008, vol. 108, pp. 1-73. DOI: 10.1021/cr050005k
23. Wang Y., Zhou D., Li H., Li R., Zhong Y., Sun X., Sun X. Hydrogen-bonded supercoil self-assembly from achiral molecular components with light-driven supramolecular chirality. *J. Mater. Chem. C*, 2014, vol. 2, pp. 6402-6409. DOI: 10.1039/c4tc00649
24. Liu M.H., Zhang L., Wang T.Y. Supramolecular chirality in self-assembled systems. *Chem. Rev.*, 2015, vol. 115, pp. 7304-7397. DOI: 10.1021/cr500671p
25. Sidelnikov A.V., Maistrenko V.N., Zilberg R.A., Yarkaeva Y.A., Khamitov E.M. An enantioselective voltammetric sensor for the recognition of propranolol stereoisomers. *J. Anal. Chem.*, 2017, vol. 72, pp. 486-492. DOI: 10.1134/S1061934817050112
26. Zilberg R.A., Sidelnikov A.V., Maistrenko V.N., Yarkaeva Y.A., Khamitov E.M., Kornilov V.M., Maksutova E.I. A voltammetric sensory system for recognition of propranolol enantiomers based on glassy carbon electrodes modified by polyarylenephthalide composites of melamine and cyanuric acid. *Electroanalysis*, 2018, vol. 30, pp. 619-625. DOI: 10.1002/elan.201700404
27. Salazkin S.N., Shaposhnikova V.V., Machulenko L.N., Gileva N.G., Kraikin V.A., Lachinov A.N. Synthesis of polyarylenephthalides prospective as smart polymers. *Polymer Sci. A*, 2008, vol. 50, pp. 243-259. DOI: 10.1134/S0965545X08030024
28. Yarkaeva Yu.A., Kabirova L.R., Provorova Yu.R., Zilberg R.A., Gileva N.G. [Enantioselective recognition of propranolol on a glassy carbon electrode modified by cyclodextrins]. *Doklady Bashkirskogo universiteta* [Reports of the Bashkir University], 2017, vol. 2, №3, pp. 375-380 (in Russian).