

УДК 543.552.054.1

## ИДЕНТИФИКАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ БИСОПРОЛОЛА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ВОЛЬТАМПЕРОМЕТРИЧЕСКОГО «ЭЛЕКТРОННОГО ЯЗЫКА»

© Р. А. Зильберг, А. В. Сидельников, Ю. А. Яркая\*,  
Л. Р. Кабирова, В. Н. Майстренко

Бакирский государственный университет  
Россия, Республика Башкортостан, 450076 г. Уфа, ул. Заки Валиди, 32.

Тел.: +7 (347) 229 97 12.

\*Email: julijajarkaeva05@gmail.com

*Рассмотрены возможности вольтамперометрии для идентификации антиаритмических лекарственных средств различных производителей, содержащих бисопролол, с использованием мультисенсорной вольтамперометрической системы типа «электронный язык» на основе модифицированных полиарилфталатами (ПАФ) стеклоуглеродных электродов. Оценено влияние скорости развертки потенциала, времени накопления на электроде, рН фонового электролита, концентрации на токи электроокисления пропранолола. Предложен способ вольтамперометрической идентификации лекарственных средств на основе бисопролола с использованием хемометрического метода главных компонент, отличающийся экспрессностью, простотой пробоподготовки и аналитического оборудования. Детально описана методика хемометрической обработки данных. Показано, что использование мультисенсорной системы с тремя модифицированными ПАФ индикаторными электродами увеличивает число правильно идентифицированных лекарственных средств.*

**Ключевые слова:** антиаритмические лекарственные средства, бисопролол вольтамперометрия, электронный язык, модифицированные стеклоуглеродные электроды, полиарилфталаты, метод главных компонент.

### Введение

Вольтамперометрия – быстро развивающийся метод электроаналитической химии, который находит широкое применение для определения неорганических и органических соединений в различных объектах, в том числе для анализа лекарственных средств [1–3]. Наряду с определением содержания активных компонентов и микропримесей (нормируемых и ненормируемых) в фармацевтических препаратах, в настоящее время актуальной задачей является надежная идентификация подлинности оригинальных лекарственных средств, а также их воспроизведенных копий – дженериков. Сопоставление терапевтической эффективности оригинальных препаратов и дженериков в ряде случаев показало, что последние могут уступать оригиналу в терапевтической эффективности, причем для дженериков нередко наблюдаются побочные эффекты, отсутствующие при применении оригинальных препаратов [4]. Указанные различия во многом обусловлены присутствием примесей, различным качественным и количественным составом вспомогательных веществ, входящих в состав лекарственных средств. Актуальной является также задача установления подлинности лекарственных средств, выпускаемых различными производителями.

Ранее было показано [5], что вольтамперометрию с успехом можно использовать для экспрессного определения подлинности лекарственных средств и установления их производителей. В этих целях, как правило, применяют методы УФ-, видимой и ИК-спектроскопии, ВЭЖХ, ГХ-ВЭЖХ-МС [6,

7] и др. При несомненных достоинствах указанные методы зачастую не решают проблем идентификации и экспресс-оценки качества лекарственных средств в целом, поскольку требуют применения довольно сложных и дорогостоящих приборов и оборудования, наличия высококвалифицированных исполнителей.

Нами предложен новый подход к решению проблем сравнительной оценки и идентификации лекарственных средств, произведенных различными фирмами. Он заключается в применении мультисенсорной вольтамперометрической системы типа «электронный язык» [8, 9] на основе модифицированных полиарилфталатными (ПАФ) полимерными пленками стеклоуглеродных электродов [5, 9]. Отклики таких электродов (перекрестная чувствительность) по-разному зависят от природы и содержания электроактивных соединений и неэлектроактивных веществ в анализируемых препаратах. При этом природа и состав исследуемого объекта, микропримеси оказывают влияние не только на величину регистрируемого тока, но и на форму вольтамперограмм, которые для лекарственных средств различных производителей отличаются между собой.

Для установления различий между лекарственными средствами различных производителей использовали хемометрический метод главных компонент (МГК) [10]. В качестве базового принципа рассматривали схожести и различия между вольтамперограммами стандартных и анализируемых образцов.

Хемометрическая обработка массивов экспериментальных данных методом главных компонент позволяет представить вольтамперограммы в виде

точек, группирующихся в эллипсоиды или сферы в новой системе координат  $X, Y, Z$  и т. д., где координатные оси – векторы главных компонент. В этом случае главные компоненты следует рассматривать как направления наибольшего изменения в пространстве переменных  $X, Y$  или  $Z$ . График, на котором изображены проекции точек на плоскость главных компонент и доля объясненной дисперсии данных для каждой главной компоненты в процентах, принято называть графиком счетов. Он описывает взаимное расположение вольтамперограмм исследуемых образцов в пространстве новых координат и позволяет оценить эффективность «сжатия» экспериментальных данных. При этом каждая точка на графике счетов соответствует конкретной вольтамперограмме, а совокупности близлежащих точек (параллельные измерения) и занимаемые ими объемы пространства соответствуют лекарственным средствам того или иного производителя. Такой подход реализован при идентификации лекарственных форм антибиотиков различных производителей методом ближней ИК-спектроскопии [6].

В настоящей работе рассмотрены возможности вольтамперометрии применительно к задачам идентификации лекарственных средств различных производителей на основе бисопролола, входящего в группу  $\beta$ -адреноблокаторов [17]. Следует заметить, что вольтамперометрические методы находят применение для определения содержания бисопролола в лекарственных средствах [11–13], причем на рынке присутствует большое число зарегистрированных препаратов, содержащих бисопролол, на которые имеется устойчивый спрос. Однако предложенные вольтамперометрические методы не позволяют непосредственно отличить дженерики от оригинальных препаратов и установить производителя.

### Методика эксперимента

Измерения проводили в стандартной термостатированной при 25 °С трехэлектродной электрохимической ячейке с модифицированными ПАФ стеклоуглеродными индикаторными электродами (СУЭ) диаметром 2 мм. Применяемые для модифицирования электродов ПАФ [5] содержат в мономерных звеньях основной цепи полимера один (ПАФ-1), два (ПАФ-2) или три (ПАФ-3) дифениленоксидных фрагмента. Модифицирование электродной поверхности осуществляли осаждением пленки полимера на стеклоуглерод из 0.1% (масс.) раствора в хлороформе с последующим испарением растворителя при комнатной температуре. В качестве электрода сравнения служил хлоридсеребряный электрод, вспомогательного – платиновый электрод.

Вольтамперограммы регистрировали в водных растворах на фоне 0.1 моль/л  $H_2SO_4$  с помощью потенциостата Р-8nano (ООО “Элинс”, Россия) при скорости развертки потенциала 0.01 ÷ 1 В/с в диапазоне потенциалов 0.0 ÷ 1.8 В после выдерживания электрода в анализируемом растворе в течение 90 с

при нулевом потенциале и интенсивном перемешивании. Дальнейшее увеличение времени выдерживания электрода в растворе аналита не приводит к существенному изменению формы вольтамперограмм и величин токов. При повторных измерениях электрод промывали фоновым раствором. Массив данных для каждого образца формировали из 3 параллельных измерений с регистрацией 5 последовательных вольтамперограмм ( $n = 15$ ), каждая из которых содержала 250 значений мгновенных токов при различных потенциалах (через 7.5 мВ).

Стандартный раствор фумарата бисопролола готовили растворением навески 10 мг препарата (European Pharmacopoeia Reference Standard) в 25 мл 0.1 М водного раствора  $H_2SO_4$ . Исследуемые растворы лекарственных средств готовили растворением таблетки препарата, содержащей 10 мг активного вещества, без отделения оболочки, с последующей фильтрацией. В случае препарата Конкор кор с содержанием активного вещества 2.5 мг исследуемый раствор готовили растворением 4 таблеток (10 мг активного вещества).

Для оценки влияния pH растворов на величины токов и форму вольтамперограмм использовали фоновые растворы с различной концентрацией  $H_2SO_4$  и NaOH (pH 0.46; 1.23; 2.43; 3.51; 5.71, 10.37).

### Результаты и их обсуждение

Входящий в состав исследуемых лекарственных средств бисопролол – 1-[4-[[2-(1-метилэтоксид)этоксид]метил]феноксид]-3-[(1-метилэтил)амино]-2-пропанол (в виде фумарата) – окисляется необратимо на модифицированных ПАФ электродах в диапазоне потенциалов 1.2 ÷ 1.6 В с переносом двух электронов, что согласуется с электрохимическим поведением бисопролола на модифицированных СУЭ [11–14]. Следует заметить, что величины мгновенных токов и форма вольтамперограмм по-разному зависят от природы модификатора за счет изменения не только фарадеевской, но и емкостной составляющих тока (рис. 1). Это обеспечивает условие перекрестной чувствительности электродов, необходимое для функционирования вольтамперометрических систем типа “электронный язык” [8, 9].

Для выбора оптимальных условий эксперимента было изучено влияние pH фонового электролита, скорости развертки потенциала, времени выдерживания электродов в анализируемых растворах, концентрации электроактивных веществ на величины токов и форму вольтамперограмм. Мгновенные токи на вольтамперограммах окисления бисопролола и препаратов на его основе находили вычитанием токов фонового электролита в отсутствие определяемого вещества при соответствующих потенциалах. Максимальные значения токов наблюдаются в кислой среде при pH < 2 (рис. 2а), поэтому в качестве фонового раствора использовали 0.1 М раствор  $H_2SO_4$ .

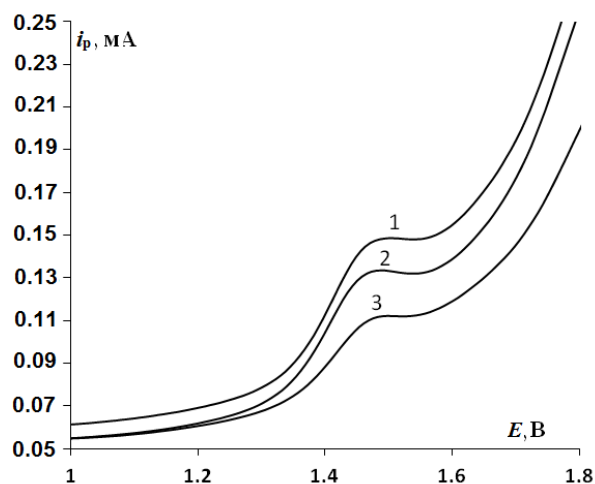


Рис. 1. Вольтамперограммы водных растворов 0.4 мг/мл бисопролола на фоне 0.1 М  $\text{H}_2\text{SO}_4$  на модифицированных ПАФ-1 (1), ПАФ-2 (2), ПАФ-3 (3) СУЭ при скорости развертки потенциала 1 В/с.

Зависимости высоты пиков ( $i_p$ ) от скорости развертки потенциала ( $\nu$ ) свидетельствуют о том, что с увеличением  $\nu$  максимальные токи пиков возрастают ( $\Delta \lg i_p / \Delta \lg \nu = 0.60 \div 0.70$ ,  $R^2 = 0.96 \div 0.98$ ). Из этих зависимостей следует, что лимитирующей стадией электродного процесса на модифицированных полиариленфталидами СУЭ является скорость диффузии бисопролола к электроду, хотя некоторое влияние оказывает адсорбция электроактивного вещества на электродной поверхности, что отражается на форме вольтамперограмм и значениях мгновенных токов. Для электродных процессов, контролируемых только диффузией, значения  $\Delta \lg i_p / \Delta \lg \nu$  не превышают 0.5 [15]. На рис 2б приведена зависимость максимального тока пика окисления бисопролола от времени выдерживания электрода в растворе при pH 1.23. Видно, что при выдерживании электрода в анализируемом растворе более 90 с процесс адсорбции электроактивного вещества на поверхности модифицированного ПАФ-1 электрода становится равновесным и величина максимального тока пика окисления бисопролола практически не изменяется.

На рис. 3 представлены вольтамперограммы растворов с различным содержанием бисопролола на модифицированном ПАФ-3 СУЭ при скорости развертки потенциала 1 В/с. Видно, что с увеличением концентрации бисопролола мгновенные токи на вольтамперограммах возрастают, причем величины токов и форма вольтамперограмм зависят от природы и содержания вспомогательных веществ, а также микропримесей, присутствующих в лекарственных средствах различных производителей (рис. 4).

Для установления схожести и различий между лекарственными средствами вольтамперограммы преобразовывали методом главных компонент, который позволяет представить их в виде точек. В отличие от классического подхода, когда из имеюще-

гося массива экспериментальных данных учитываются только отдельные, наиболее значимые сигналы, например, максимальные значения токов в пике или потенциалы пиков, при хемометрической обработке вольтамперных кривых методом главных компонент рассматривается матрица данных для всех вольтамперограмм.

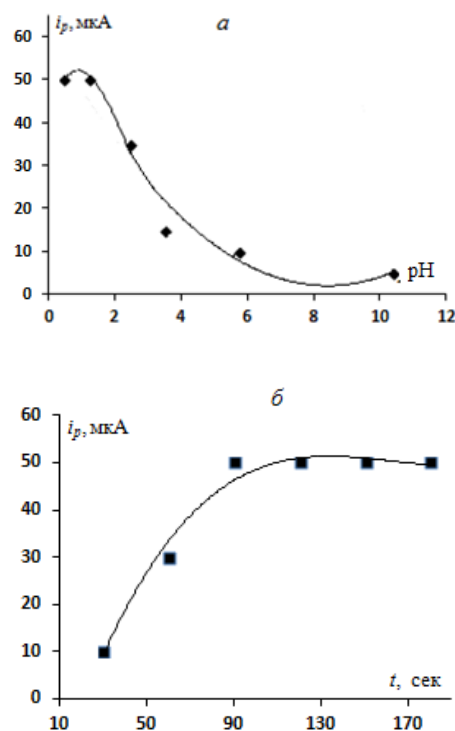


Рис. 2. Зависимости тока пика окисления 0.4 мг/мл водного раствора бисопролола от: а) pH фонового электролита; б) времени выдерживания СУЭ, модифицированного ПАФ-1 (pH = 1.23).

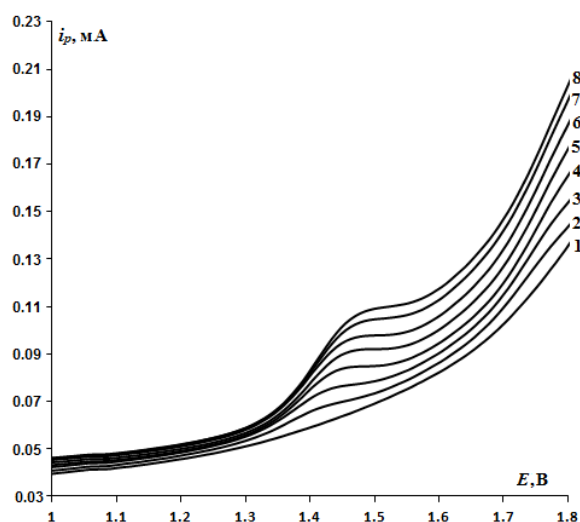


Рис. 3. Вольтамперограммы водных растворов бисопролола на модифицированном ПАФ-3 СУЭ ( $t_b = 90$  с, 0.1 М  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , 1В/с): 1 – фон; 2–0.1; 3–0.2; 4–0.4; 5–0.6; 6–0.8; 7–1; 8–1.2 мг/мл.

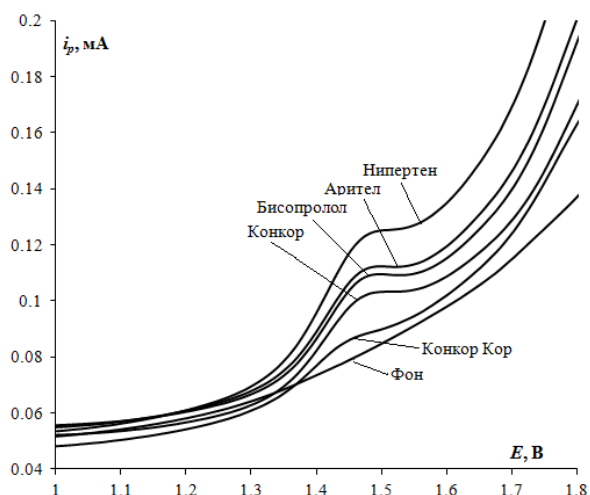


Рис. 4. Вольтамперограммы водных растворов лекарственных средств различных производителей, содержащих 0.4 мг/мл бисопролола, на модифицированном ПАФ-3 СУЭ ( $t_b = 90$  с, 0.1 М  $H_2SO_4$ , 1В/с)

Для примера на рис. 5 данные вольтамперометрических измерений представлены в виде матрицы, размером  $K \times L$ , где  $K$  – количество вольтамперограмм исследуемых лекарственных средств (10 образцов) с учетом 15 вольтамперограмм для каждого образца (150 значений),  $L$  – количество регистрируемых при различных потенциалах токов на вольтамперограммах (250 значений), соответствующих числу координатных осей в многомерном пространстве. При измерениях с тремя индикаторными электродами регистрировали 750 значений токов, поскольку при одних и тех же потенциалах для каждого образца измеряли токи на различных электродах. В  $L$ -мерном пространстве вольтамперограммы исследуемых лекарственных средств представляют собой точки с координатами, соответствующими номеру образца и значениям токов при различных потенциалах. Совокупность точек (15 вольтамперограмм) для каждого образца имеет вид облака.

	$E_1$	$E_2$	...	...	$E_L$
$N_1$	$i_{11}$	$i_{12}$	...	...	$i_{1L}$
$N_2$	$i_{21}$	$i_{22}$	...	...	$i_{2L}$
...	...	...	...	...	...
...	...	...	...	...	...
$N_K$	$i_{K1}$	$i_{K2}$	...	...	$i_{KL}$

Рис. 5. Матрица размерности  $K \times L$  регистрируемых при различных потенциалах  $E$  значений токов  $i_{ij}$  на вольтамперограммах лекарственных средств;  $K$  – количество вольтамперограмм исследуемых образцов,  $L$  – количество регистрируемых значений токов;  $N$  – номер вольтамперограммы.

Перед преобразованием вольтамперограмм методом главных компонент первичные данные нормировали и центрировали. При этом каждое значение тока нормировали по величине стандартного отклонения, рассчитанного для массива экспериментальных данных. Для вычисления центра модели рассчитывали среднее положение точек (вольтамперограмм) в многомерном пространстве [16]. Ось, проходящая через центр модели вдоль максимальной дисперсии данных, называется первой главной компонентой ГК1. При наличии скрытых в массиве данных закономерностей, т.е. дисперсии данных не только вдоль оси ГК1, строили следующие главные компоненты – ГК2, ГК3 и т.д., каждая из которых ортогональна предыдущей. Количество главных компонент и их направление в пространстве позволяют раскрыть структуру исходного массива экспериментальных данных. Как правило, первые (две или три) главные компоненты характеризуют содержательную составляющую дисперсии (различия между образцами), а главные компоненты более высоких порядков – шумы и фоновые составляющие токов.

Далее каждую точку (вольтамперограмму) проецировали на плоскости главных компонент – ГК1-ГК2, ГК1-ГК3 и т.д. При этом совокупности точек (15 вольтамперограмм) для различных образцов группируются с образованием кластеров (облаков), соответствующих тем или иным лекарственным средствам (рис. 6). Оптимальное число главных компонент выбирали таким образом, чтобы сумма объясненной дисперсии была не ниже 90% (от 2 до 5 ГК).

Из рис. 6 видно, что на графике счетов МГК-моделирования вольтамперограмм в координатах ГК1 – ГК2 лекарственные средства различных производителей группируются на плоскости главных компонент в зависимости от природы и содержания вспомогательных веществ. Иначе говоря, график счетов МГК-моделирования можно использовать для установления различий между лекарственными средствами, содержащими бисопролол, выпускаемыми различными производителями. При этом преобразованные методом главных компонент вольтамперограммы лекарственных средств могут служить не только для установления производителей, но и использоваться как “виртуальные отпечатки”, позволяющие контролировать качество лекарственных средств.

Распознавание лекарственных средств проводили методом формального независимого моделирования аналогий классов SIMCA, основанным на построении дискриминационной модели с учетом сходства между исследуемыми и стандартными образцами. Для этого вольтамперограммы распознаваемых лекарственных средств (15 вольтамперограмм для каждого образца) методом главных компонент преобразовывали в точки, образующие соответствующие кластеры (облака). Затем для заданной доверительной вероятности вычисляли расстояния от каждой вольтамперограммы (точки) из 150, имеющихся в исходной матрице, до других и

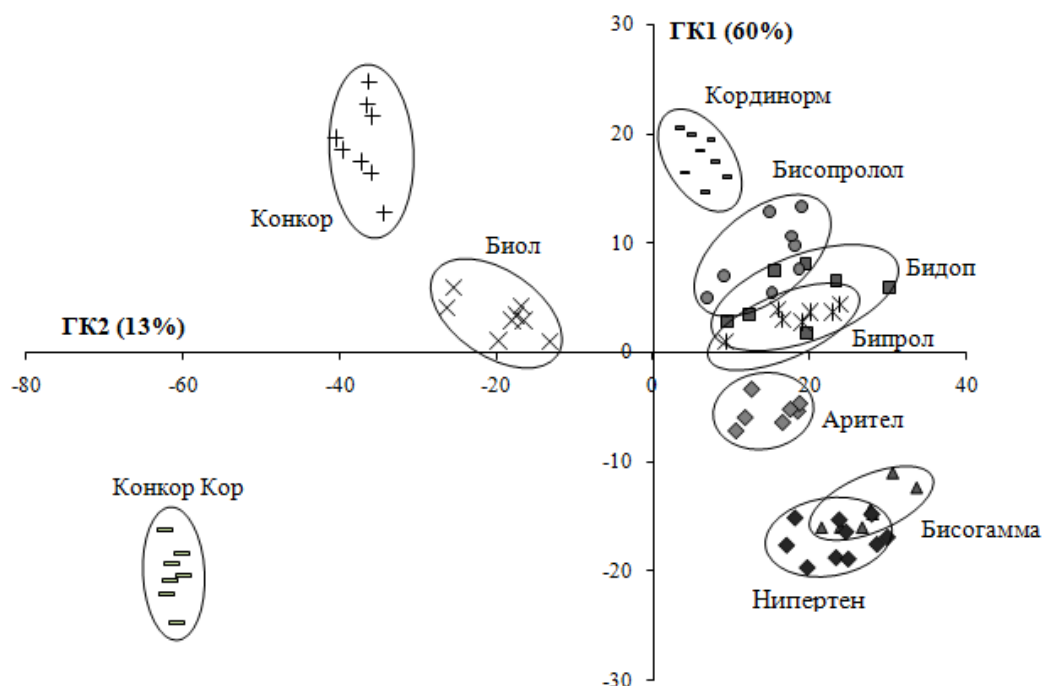


Рис. 6. График счетов МГК-моделирования вольтамперограмм лекарственных средств различных производителей на модифицированном ПАФ-1 СУЭ ( $t_b = 90$  с,  $0.1$  М  $H_2SO_4$ ,  $1B/c$ ).

сравнивали их со стандартными, вычисленными для МГК-моделей образцов лекарственных средств из «обучающего» набора. Таким образом, каждый образец и принадлежащие ему вольтамперограммы (точки) последовательно подвергались проверке на принадлежность к тем или иным лекарственным средствам.

Поскольку после «обучения» вольтамперометрической системы информация о принадлежности различных образцов лекарственных средств к тем или иным кластерам принималась *a priori*, для оценки правильности распознавания для доверительной вероятности 95% были рассчитаны доли (в %) образцов лекарственных средств различных производителей, отнесенные к соответствующим

образцам сравнения из «обучающего» набора, которые и представляют собой результат их распознавания (табл. 1). Использовали вариант SIMCA-классификации, реализованный в программном обеспечении Chemometrics Add-In для Microsoft Excel [16].

Следует заметить, что хотя указанная вольтамперометрическая система и позволяет различить конкор, бипрол, конкор кор, кординорм, биол со 100% вероятностью, однако такие лекарственные средства, как арител, нипертен, бидоп, бисогамма, бисопролол она распознает ошибочно. Для их идентификации использовали мультисенсорную систему с тремя модифицированными ПАФ индикаторными электродами, имеющими перекрестную чувствительность к бисопрололу. Из табл. 2 видно, что в этом случае число

Таблица 1  
Результаты SIMCA-классификации лекарственных средств различных производителей ( $n = 15$ ,  $P = 0.95$ ) при регистрации вольтамперограмм на СУЭ, модифицированном ПАФ – 1

ТО** \ ОС*	Доля тестовых образцов, отнесенных к образцам сравнения										
	А	Бд	Бг	Бл	Бп	Бс	К	Кн	Кк	Н	
А	100	0	20	0	0	33	0	0	0	0	
Бд	60	100	20	0	0	60	0	0	0	13	
Бг	33	13	100	13	0	13	0	0	0	0	
Бл	60	0	80	100	0	0	0	0	0	0	
Бп	13	0	20	0	100	0	0	0	0	0	
Бс	100	13	33	20	0	100	0	0	0	33	
К	0	0	0	13	0	0	100	0	0	0	
Кн	0	0	0	0	0	0	0	100	0	0	
Кк	0	0	0	0	0	0	0	0	100	0	
Н	100	40	53	13	0	100	0	0	0	100	

\*ОС – образец сравнения; \*\*ТО – тестовый образец; n – число параллельных измерений

Таблица 2

Результаты SIMCA-классификации лекарственных средств различных производителей (n = 15, P = 0.95) с использованием трех модифицированных ПАФ электродов

ТО**	Доля тестовых образцов, отнесенных к образцам сравнения									
	А	Бд	Бг	Бл	Бп	Бс	К	Кн	Кк	Н
А	100	0	0	0	0	0	0	0	0	33
Бд	0	100	0	0	0	13	0	0	0	0
Бг	47	0	100	0	0	0	0	0	0	47
Бл	0	0	0	100	0	0	33	0	0	0
Бп	0	0	0	0	100	0	0	0	0	0
Бс	0	20	0	0	0	100	0	0	0	0
К	0	0	0	0	0	0	100	0	0	0
Кн	0	0	0	0	0	0	0	100	0	0
Кк	0	0	0	0	0	0	0	0	100	0
Н	13	33	47	0	0	0	0	0	0	100

\*ОС – образец сравнения; \*\*ТО – тестовый образец; n – число параллельных измерений

правильно идентифицированных лекарственных средств достигает 100%, причем ошибки первого рода ( $\alpha$ ) не превышают 5%, т.е. исследуемые лекарственные средства распознаются однозначно.

Таким образом, идентификация лекарственных средств на основе бисопролола, отличающихся составом вспомогательных веществ и микропримесей, с использованием трехфакторных образов (регистрация вольтамперограмм на трех модифицированных ПАФ стеклоглеродных электродах) позволяет существенно повысить процент правильно распознанных образцов по сравнению с регистрацией вольтамперограмм только на одном индикаторном электроде. В последнем случае кластеры лекарственных средств различных производителей пересекаются между собой даже тогда, когда лекарственные средства содержат разные вспомогательные вещества.

Работа выполнена при поддержке РФФИ: гранты № 15–03–01388-а

#### ЛИТЕРАТУРА

- Будников Г. К., Евтюгин Г. А., Майстренко В. Н. Модифицированные электроды для вольтамперометрии в химии, биологии и медицине. М.: БИНОМ: Лаборатория знаний, 2010. 405 с.
- Ozkan S. A. Electroanalytical methods in pharmaceutical analysis and their validation. New York: HBN Publishing, 2011. 350 с.
- Зиятдинова Г. К., Будников Г. К. Проблемы аналитической химии. Т. 16. Фармацевтический анализ; отв. ред. Г. К. Будников, С. Ю. Гармонов. М.: АГРАМАК-МЕДИА, 2013. 778 с.
- Ревельский И. А. Способ сравнительной физиологической оценки фармацевтических субстанций и препаратов на их основе // Вестн. Росздравнадзора. 2009. №4. С. 48–51.
- Вольтамперометрическая идентификация антиаритмических лекарственных средств с использованием метода главных компонент А. В. Сидельников [и др.] // Ж. аналит. химии, 2015. Т. 70, №10. С. 1095–1101.
- Елизарова Т. Е., Морозова М. А., Плетнева Т. В. Проблемы аналитической химии. Т. 16. Фармацевтический анализ; отв. ред. Г. К. Будников, С. Ю. Гармонов. М.: АГРАМАК-МЕДИА, 2013. 778 с.
- Bozal B., Gumustas M., Dogan-Topal B., Uslu B., Ozkan S. A. Fully validated simultaneous determination of bisoprolol fumarate and hydrochlorothiazide in their dosage forms using different voltammetric, chromatographic, and spectrophotometric analytical methods // J. AOAC Inter. 2013. V. 96. P. 42–51.
- Майстренко В. Н., Евтюгин Г. А., Сидельников А. В. Проблемы аналитической химии. Т. 14. Химические сенсоры; отв. ред. Ю. Г. Власов. М.: Наука, 2011, 399 с.
- Вольтамперометрическая идентификация многокомпонентных растворов с использованием метода главных компонент / А.В. Сидельников [и др.] // Ж. аналит. химии. 2008. Т. 63, №10. С. 1072–1078.
- Esbensen K. H. Multivariate data analysis: in practice. Oslo: CAMO, 2000. 600 p.
- Goyal R. N., Tyagi A., Bachheti N., Bishnoi S. Voltammetric Determination of Bi-soprolol Fumarate in Pharmaceutical Formulations and Urine Using Single- Wall Carbon Nanotubes Modified Glassy Carbon Electrode // Electrochim. Acta. 2008. V. 53. P. 2802–2808.
- Nigovic B., Marusic M., Juric S. A highly sensitive method for determination of  $\beta$ -blocker drugs using a Nafion-coated glassy carbon electrode // J. Electroanal. Chem. 2011. V. 663. P.72–78.
- Goyal R. N., Chatterjee S., Singh S. P., Singh Rana A. R., Chasta H. The electrocatalytic activity of bare pyrolytic graphite and single wall carbon nanotube modified glassy carbon sensors is same for the quantification of bisoprolol fumarate // Amer. J. Anal. Chem. 2012. V. 3. P. 106–112.
- Вольтамперометрическое определение бисопролола на модифицированном полиариленафталидами стеклоглеродном электроде / Р. А. Зильберг [и др.] // Ж. аналит. химии. 2016. Т. 71, №9. С. 964–970.
- Будников Г. К., Майстренко В. Н., Вяселев М. Р. Основы современного электрохимического анализа. М.: Бинном Лаборатория знаний, 2003. 446 с.
- Pomerantsev A. L. Chemometrics in Excel. New York: Wiley, 2014. 336 p.
- Яркаева Ю. А., Зильберг Р. А., Хаблетдинова А. И., Сидельников А. В., Майстренко В. Н. Вестник Башкирского университета. 2016. Т. 21, №3. С. 635–641.

Поступила в редакцию 14.04.2017 г.

## IDENTIFICATION OF PHARMACEUTICAL PREPARATIONS BASED ON BISOPROLOL, USING VOLTAMMETRIC “ELECTRONIC TONGUE”

© R. A. Zilberg, A. V. Sidel'nikov, Yu. A. Yarkaeva\*,  
L. R. Kabirova, V. N. Maystrenko

*Bashkir State University  
32 Zaki Validi Street, 450076 Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia.*

*Phone: +7 (347) 229 97 12.*

*\*Email: julijajarkaeva05@gmail.com*

An ability of voltammetry to identify antiarrhythmic bisoprolol-containing drugs of different manufacturers, using voltammetric multisensor system “electronic tongue” based on modified polyarylenphthalides (PAPh) glass-carbon electrodes was considered. Electrodes in these systems must have reproducible characteristics and cross sensitivity, which is understood as a different sensitivity to several analytes. The effects of potential scan rate, time of accumulation on the electrode, pH of supporting electrolyte, and concentration on the current of bisoprolol electrooxidation are estimated. To find the nature of the rate-limiting stage of the electrode processes on the GCEs modified with polyarylenphthalides, the dependences of the maximum currents of the bisoprolol oxidation peaks ( $\log I_p$ ) on the potential sweep rate ( $\log v$ ) were studied. For all the modifiers, the values of  $\Delta \log I_p / \Delta \log v$  exceed 0.5 ( $0.60 \div 0.70$ ,  $R^2 = 0.96 \div 0.98$ ). It follows from these dependencies that the rate of diffusion of bisoprolol to the electrode is the limiting stage of the electrode process on modified polyarylenphthalides glass-carbon electrodes. Although some influence is caused by the adsorption of electroactive substance on the electrode surface, which is reflected in the form of voltammograms and instantaneous currents. A voltammetric method for identification of drugs of different manufacturers using the chemometric method of principal components was proposed, characterized by rapidity, simplicity of sample preparation and of analytical equipment. Chemometric data processing was described in detail. To identify drugs of different manufacturers (concor, biprol, concor cor, cordinorm, biol, arytel, niperten, bidop, bisogamma, bisoprolol), a multisensory system with three modified PAF indicator electrodes with a cross sensitivity to bisoprolol was used. The number of correctly identified drugs reaches 100%, with errors of the first kind ( $\alpha$ ) not exceeding 5%, i.e. the studied drugs are recognized unambiguously. It is shown that the use of multi-sensor system with three PAPh-modified working electrode increases the number of correctly identified drugs.

**Keywords:** voltammetry, electronic tongue, modified glass-carbon electrodes, polyarylenphthalides, principal component analysis, antiarrhythmic drugs, bisoprolol.

Published in Russian. Do not hesitate to contact us at [bulletin\\_bsu@mail.ru](mailto:bulletin_bsu@mail.ru) if you need translation of the article.

## REFERENCES

1. Budnikov G. K., Evtyugin G. A., Maistrenko V. N. Modifitsirovannye elektrody dlya vol'tamperometrii v khimii, biologii i meditsine [Modified electrodes for voltammetry in chemistry, biology, and medicine]. Moscow: BINOM: Laboratoriya znaniy, 2010.
2. Ozkan S. A. Electroanalytical methods in pharmaceutical analysis and their validation. New York: HBN Publishing, 2011.
3. Ziyatdinova G. K., Budnikov G. K. Problemy analiticheskoi khimii. Vol. 16. Farmatsevticheskii analiz [Problems of analytical chemistry. Vol. 16. Pharmaceutical analysis]; otv. red. G. K. Budnikov, S. Yu. Garmonov. Moscow: AGRAMAK-MEDIA, 2013.
4. Revel'skii I. A. Vestn. Roszdravnadzora. 2009. No. 4. Pp. 48–51.
5. Vol'tamperometricheskaya identifikatsiya antiaritmiicheskikh lekarstvennykh sredstv s ispol'zovaniem metoda glavnykh komponent A. V. Zh. analit. khimii, 2015. Vol. 70, No. 10. Pp. 1095–1101.
6. Elizarova T. E., Morozova M. A., Pletneva T. V. Problemy analiticheskoi khimii. Vol. 16. Farmatsevticheskii analiz [Problems of analytical chemistry. Vol. 16. Pharmaceutical analysis]; otv. red. G. K. Budnikov, S. Yu. Garmonov. Moscow: AGRAMAK-MEDIA, 2013.
7. Bozal B., Gumustas M., Dogan-Topal B., Uslu B., Ozkan S. A. J. AOAC Inter. 2013. Vol. 96. Pp. 42–51.
8. Maistrenko V. N., Evtyugin G. A., Sidel'nikov A. V. Problemy analiticheskoi khimii. Vol. 14. Khimicheskie sensory [Problems of analytical chemistry. Vol. 14. Chemical sensors]; otv. red. Yu. G. Vlasov. Moscow: Nauka, 2011.
9. Vol'tamperometricheskaya identifikatsiya mnogokomponentnykh rastvorov s ispol'zovaniem metoda glavnykh komponent / A. Zh. analit. khimii. 2008. Vol. 63, No. 10. Pp. 1072–1078.
10. Esbensen K. H. Multivariate data analysis: in practice. Oslo: CAMO, 2000.
11. Goyal R. N., Tyagi A., Bachheti N., Bishnoi S. Electrochim. Acta. 2008. Vol. 53. Pp. 2802–2808.

12. Nigovic B., Marusic M., Juric S. J. *Electroanal. Chem.* 2011. Vol. 663. P.72–78.
13. Goyal R. N., Chatterjee S., Singh S. P., Singh Rana A. R., Chasta H. *Amer. J. Anal. Chem.* 2012. Vol. 3. Pp. 106–112.
14. Vol'tamperometriceskoe opredelenie bisoprolola na modifitsirovannom poliarilenftalidami steklogludernom elektrode / R. A. Zil'berg [i dr.]. *Zh. analit. khimii.* 2016. Vol. 71, No. 9. Pp. 964–970.
15. Budnikov G. K., Maistrenko V. N., Vyaselev M. R. *Osnovy sovremennogo elektrokhimicheskogo analiza* [Basics of modern electrochemical analysis]. Moscow: Binom Laboratoriya znaniy, 2003.
16. Pomerantsev A. L. *Chemometrics in Excel*. New York: Wiley, 2014.
17. Yarkaeva Yu. A., Zil'berg R. A., Khabletdinova A. I., Sidel'nikov A. V., Maistrenko V. N. *Vestnik Bashkirskogo universiteta.* 2016. Vol. 21, No. 3. Pp. 635–641.

*Received 14.04.2017.*