

УДК 543.552

ВОЛЬТАМПЕРОМЕТРИЧЕСКИЕ СЕНСОРЫ НА ОСНОВЕ МЕЗОПОРИСТОЙ ГРАФИТИРОВАННОЙ САЖИ И ПРОИЗВОДНЫХ ЦИКЛОПЕНТАДИЕНА ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ И РАСПОЗНАВАНИЯ ЭНАНТИОМЕРОВ КЛОПИДОГРЕЛЯ

© 2024 г. М. И. Назыров^{а,*}, Ю. А. Перфилова^а, Я. Р. Абдуллин^а,

П. В. Ковязин^б, В. Н. Майстренко^а

^аУфимский университет науки и технологий, Институт химии и защиты в чрезвычайных ситуациях
ул. Заки Валиди, 32, Уфа, 450076, Россия,

^бИнститут нефтехимии и катализа Уфимского федерального исследовательского центра
Российской академии наук

ул. Проспект Октября, 141, Уфа, 450075, Россия,

*E-mail: mnazyrov@list.ru

Поступила в редакцию 13.10.2023 г.

После доработки 20.11.2023 г.

Принята к публикации 23.11.2023 г.

Для распознавания и определения энантиомеров клопидогреля создана сенсорная система на основе стеклоуглеродного электрода, модифицированного мезопористой сажей Carborack X и производными циклопентадиена — (1S)-2-циклопента-2,4-диен-1-ил-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан; (1S, 2S, 4R)-2-циклопента-1,3-диен-1-ил-1-изопропил-4-метилциклогексан; 9-[(1S,2S,5R)-2-изопропил-5-метилциклогексил]-9H-флуорен. Благодаря уникальным свойствам Carborack X, таким как большая площадь поверхности и высокая проводимость, удалось получить механически стабильный и чувствительный сенсорный слой, который прочно удерживает молекулы хирального селектора на своей поверхности. Методами сканирующей электронной микроскопии, спектроскопии электрохимического импеданса, циклической и дифференциально-импульсной вольтамперометрии изучены морфологические, электрохимические и аналитические свойства полученных сенсоров. Проведено определение энантиомеров клопидогреля в биологических жидкостях, линейные зависимости токов пиков окисления от их концентрации в растворе для всех сенсоров сохраняются в диапазоне концентраций от 1×10^{-6} до 5×10^{-4} М. Сенсоры обладают перекрестной чувствительностью, что позволило объединить их в сенсорную систему с высокой энантиоселективностью и чувствительностью по отношению к энантиомерам клопидогреля. При использовании предложенной сенсорной системы вероятность правильного распознавания образцов возрастает по сравнению с единичными сенсорами. Во всех случаях содержание R-клопидогреля в смеси установлено правильно с относительной погрешностью, не превышающей 9%, и степенью открытия от 96 до 102%.

Ключевые слова: вольтамперометрические сенсоры, энантиоселективная сенсорная система, клопидогрель, энантиомеры, производные циклопентадиена.

DOI: 10.31857/S0044450224060068, EDN: tubyts

Клопидогрель (Клп) используют для предотвращения накопления тромбоцитов и образования сгустков в кровеносных сосудах людей, перенесших инсульт, сердечный приступ или сильную боль в груди. Он относится к классу антитромбоцитарных препаратов [1].

Молекула Клп существует в виде двух оптических изомеров с различной биологической ак-

тивностью: S-Клп активен и проявляет необходимый терапевтический эффект, в то время как R-Клп лишен антиагрегационной активности [2, 3]. Более того, исследования на животных показали, что R-Клп в больших дозах может вызывать судороги [4, 5]. Следовательно, хиральное распознавание обоих изомеров имеет большое значение в фармацевтической промышленно-

сти. Анализ литературы показывает, что для подобных задач применяют жидкостную хроматографию [6] и капиллярный электрофорез [7], но реализация этих методов требует использования дорогостоящих хиральных колонок и включает стадии подготовки пробы. Электрохимические методы характеризуются более простой подготовкой пробы, более низкой стоимостью, а также экспрессностью анализа. Описаны [8–10] электрохимические сенсоры для обнаружения Клп, однако данные по вольтамперометрическому определению энантиомеров Клп ограничены [11].

На сегодняшний день существует множество вариантов изготовления электродов, но для достижения энантиоселективности необходимо их модифицирование хиральными селекторами. Правильный подбор состава селектора и условий его нанесения при модифицировании является ключевым моментом для получения энантиодифференцированного отклика. Для модифицирования используют вещества с хиральной структурой, которые благодаря специфическим взаимодействиям с энантиомерами позволяют получить различия в токах пиков и потенциалах. В качестве хиральных селекторов могут использоваться комплексы включения [12–17], полимеры с молекулярными отпечатками [18–21], металлоорганические каркасные структуры [22–26], хиральные металлические поверхности [27, 28], селекторы на основе хиральных органических и неорганических соединений, иммобилизованных на поверхности электрода [29–31]. Однако зачастую хиральные селекторы либо обладают низкой электропроводностью и снижают чувствительность сенсора, либо их слой на поверхности электрода оказывается механически хрупким и нестабильным во времени. Для устранения подобных недостатков успешно применяют комбинации селекторов с углеродными наноматериалами, такими как оксид графена [32], графитированная сажа [33], фуллерены [34] и др. Благодаря своей большой площади поверхности и адсорбционным свойствам они прочно удерживают молекулы селектора на поверхности электрода.

Для надежного распознавания энантиомеров лекарственных соединений в смесях и при наличии мешающих компонентов энантиоселективность получаемых сенсоров может оказаться недостаточной. В таком случае целесообразно использование хеометрической обработки вольтамперограмм [35, 36]. Обычно применяют метод главных компонент (МГК) и проекции на латентные структуры (ПЛС). Для повышения вероятности распознавания применяется сенсорная система с несколькими индикаторными электродами. В таких систе-

мах каждый сенсор проявляет чувствительность к распознаваемому аналиту, причем чувствительность и селективность отклика у разных сенсоров различны (перекрестная чувствительность). Подобный подход применялся при распознавании энантиомеров атенолола [37], триптофана [38, 39] и пропранолола [40].

Настоящая работа посвящена разработке сенсорной системы на основе стеклоуглеродного электрода (СУЭ) для распознавания энантиомеров Клп. Энантиоселективный сенсорный слой создавали с использованием комбинации мезопористой сажи Carborack X (СрХ) и производных циклопентадиена (ЦП) с хиральными центрами: (1S)-2-циклопента-2,4-диен-1-ил-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептаном (ЦП1), (1S, 2S, 4R)-2-циклопента-1,3-диен-1-ил-1-изопропил-4-метилциклогексаном (ЦП2); 9-[(1S,2S,5R)-2-изопропил-5-метилциклогексил]-9H-флуореном (ЦП3). Ранее успешно исследована возможность создания сенсоров на основе комбинации СрХ и ЦП по отношению к энантиомерам триптофана [33, 38]. Наличие в молекулах ЦП1, ЦП2 и ЦП3 циклопентадиенильного кольца в структуре (схема 1) предположительно может обеспечить π - π стекинг с ароматическими фрагментами молекулы аналита. Методами спектроскопии электрохимического импеданса (СЭИ), циклической (ЦВА) и дифференциально-импульсной вольтамперометрии (ДИВ) изучали электрохимические и аналитические характеристики сенсоров. С помощью хеометрических методов обработки полученные данные объединили в сенсорную систему для более надежного распознавания R- и S-Клп в смеси и биологических жидкостях.

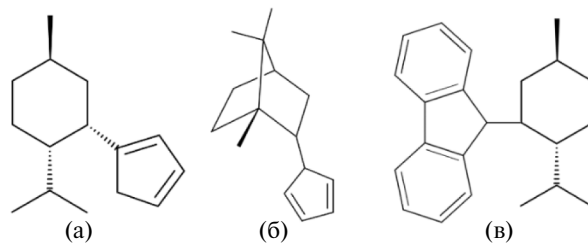


Схема 1. Структуры хиральных селекторов ЦП1 (а), ЦП2 (б), ЦП3 (в).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Реагенты. В качестве исследуемых лекарственных соединений использовали энантиомеры R- и S-Клп ($\geq 99.5\%$) (Sigma-Aldrich, США). Фоновым электролитом служил универсальный буферный раствор (УБР) (pH 4.22).

Раствор УБР готовили из смеси 0.04 М H_3BO_3 , 0.04 М H_3PO_4 и 0.04 М CH_3COOH . Стандартные растворы R- и S-Клп с концентрацией 0.5 мМ готовили путем растворения навески массой 0.0021 г в 10 мл УБР (рН 4.22). Для изучения концентрационной зависимости готовили 0.5 мМ раствор путем растворения 0.0021 г Клп и последующим разбавлением аликвоты исходного раствора до 0.25, 0.1, 0.05, 0.025, 0.01, 0.005, 0.0025, 0.001 мМ. Для приготовления растворов использовали сверхчистую деионизованную воду с удельной проводимостью 0.1 мкСм/см. Гидрохлорид хитозана (ГХТЗ) приобретали у Глюбекс (Россия), порошок мезопористой сажи Carborack X (СрХ) – у Sigma-Aldrich (США).

Образцы спектрально чистых соединений ЦП1 [41], ЦП2 [42] и ЦП3 [43] были получены в Уфимском институте химии УФИЦ РАН (Уфа, Россия) и охарактеризованы методами ЯМР ^1H , ЯМР ^{13}C и поляриметрии.

ЯМР ^1H ЦП1: δ_{H} (м.д.) 0.71–1.31 (м, 9H, CH_3), 1.11–2.47 (м, 9H), 2.84–2.94 (м, 1H, CH), 3.1–3.3 (м, 1H, ЦП), 5.1 (с, 2H, ЦП), 6.0 (с, 2H, ЦП). ЯМР ^{13}C ЦП1: δ_{C} (м.д.) 20.4; 20.6; 21.5; 27.6; 28.9; 37.1; 38.6; 45.9; 46.4; 50.4; 54.0; 126.7; 127.0; 132.3; 136.4. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +29^\circ$ ($c = 2.3$ мг/мл, CH_2Cl_2).

ЯМР ^1H ЦП2: δ_{H} (м.д.) 0.71–1.09 (м, 9H, CH_3), 1.14–2.62 (м, 8H), 2.62–2.98 (м, 1H, ЦП), 5.0–5.84 (м, 2H, ЦП), 5.84–6.32 (м, 2H, ЦП). ЯМР ^{13}C ЦП2: δ_{C} (м.д.) 14.1; 18.7; 19.9; 27.2; 29.8; 37.8; 42.5; 44.6; 46.7; 47.6; 55.8; 131.2; 132.0; 135.8; 136.4. $[\alpha]_{\text{D}} = -6.3^\circ$ ($c = 0.9$ мг/мл, CH_2Cl_2).

ЯМР ^1H ЦП3: δ_{H} (м.д.) 0.45 (д, 3H, $J = 6.1$ Гц, CH_3), 1.22 (д, 3H, $J = 6.4$ Гц, CH_3), 1.32 (д, 3H, $J = 6.1$ Гц, CH_3), 0.51–1.96 (м, 8H), 2.1–2.31 (м, 1H, $\text{CH}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.91–3.0 (м, 1H, $\text{CH}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 4.35 (с, 1H, флуорен), 7.23–7.33 (м, 2H), 7.33–7.45 (м, 2H), 7.51 (д, 1H, $J = 7.4$ Гц), 7.77

(д, 1H, $J = 7.8$ Гц), 7.80 (д, 2H, $J = 7.8$ Гц). ЯМР ^{13}C ЦП3: δ_{C} (м.д.) 21.8; 22.0; 23.0; 26.5; 27.4; 30.4; 35.8; 36.5; 40.6; 47.6; 48.1; 119.3; 123.2; 125.9; 126.8; 127.9; 141.5; 142.5; 146.7; 149.6. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +41^\circ$ ($c = 4.0$ мг/мл, CH_2Cl_2).

Модифицирование стеклоглеродного электрода. Перед проведением эксперимента поверхность СУЭ полировали на специальном полировальном материале (Allied High Tech Products, США) с помощью деагломерированной суспензии Al_2O_3 (0.3 мкм) (Allied High Tech Products, США) и тщательно промывали деионизованной водой.

Суспензию СрХ готовили путем растворения 0.001 г сажи в 1 мл водного раствора ГХТЗ, после чего раствор в течение 2 ч выдерживали в ультразвуковой ванне до достижения однородности.

Растворы ЦП1, ЦП2, ЦП3 готовили путем растворения точной навески в 0.001 г в 1 мл хлороформа. Далее капельным методом наносили на тщательно отполированную поверхность СУЭ 1 мкл раствора СрХ, сушили поверхность под ИК-лампой в течение 3 мин до равномерного высыхания, после чего на СУЭ/СрХ наносили 1 мкл раствора ЦП1, ЦП2 или ЦП3 с последующей сушкой под ИК-лампой до полного испарения хлороформа. Количество наносимого модификатора и концентрацию селективов выбирали, основываясь на коэффициенте энантиоселективности как соотношении токов пиков R- и S-Клп ($I_{\text{pR}}/I_{\text{pS}}$) на вольтамперограммах и величине их относительных стандартных отклонений (s_r) (рис. 1, 2).

Раствор смеси солей $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ ($\geq 99.0\%$) и $\text{K}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ ($\geq 99.0\%$) (Sigma-Aldrich, США) готовили на фоне 0.1 М раствора KCl в мольном соотношении 1 : 1 и использовали в качестве стандартного при электрохимических измерениях. Для приготовления водных растворов

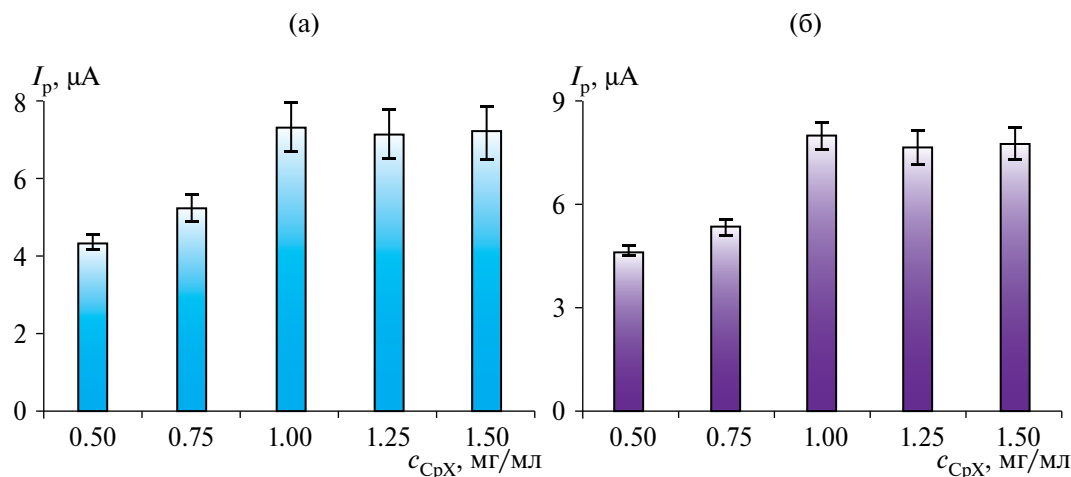


Рис. 1. Зависимости токов пиков окисления клопидогреля и s_r от концентраций Carborack X в диметилформамиде (а) и гидрохлориде хитозана (б).

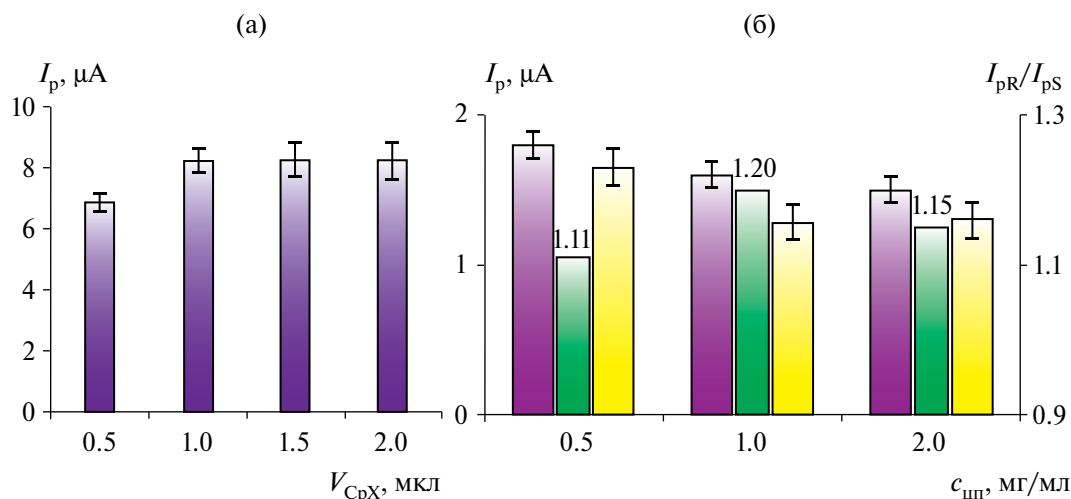


Рис. 2. Зависимости токов пиков окисления клопидогреля от объема нанесения дисперсии Carborack X (а); зависимости токов пиков окисления R- и S-Клп, и I_{pR}/I_{pS} от концентрации производных цикlopentadiена в хлороформе (б).

применяли сверхчистую деионизованную воду с удельной проводимостью 0.1 мкСм/см. Все реагенты были химически чистыми. Все измерения проводили при $25 \pm 0.1^\circ C$.

Оборудование. Электрохимические измерения выполняли на потенциостате-гальваностате Autolab PGSTAT 204 (Metrohm Autolab Ins., Нидерланды) с модулем импеданса FRA 32M (Metrohm Autolab Ins., Нидерланды) с программным обеспечением NOVA 2.1. Измерения проводили в стандартной трехэлектродной ячейке объемом 20 мл, состоящей из “чистого” или модифицированного стеклоглеродного электрода диаметром 3 мм, платиновой пластинки в качестве вспомогательного электрода и хлоридсеребряного электрода сравнения. pH растворов измеряли с помощью pH-метра Seven Compact pH/Ion S220 (Mettler-Toledo AG, Швейцария). Для перемешивания растворов использовали магнитную мешалку MR Hei-Tec (Heidolph, Германия). Для создания дисперсий растворы выдерживали в ультразвуковой ванне Elmasonic S10H (Elma, Германия). Для характеристики поверхности модифицированных СУЭ использовали сканирующий электронный микроскоп (СЭМ) Tescan Mira (Tescan, Чехия); СЭМ-изображения регистрировали при ускоряющем напряжении 10 кВ. Спектры ЯМР регистрировали на спектрометре Bruker Avance-400 (400.13 MHz [1H], 100.62 MHz [^{13}C]) (Bruker, Германия). В качестве растворителя и внутреннего стандарта использовали $CDCl_3$. Оптический угол вращения $[\alpha]_D$ определяли на поляриметре Perkin Elmer-341 (PerkinElmer, США).

Техника эксперимента. Дифференциально-импульсные вольтамперограммы регистрировали в диапазоне потенциалов от 0.5

до 1.2 В с амплитудой 0.075 В. Спектры электрохимического импеданса стандартного раствора $[Fe(CN)_6]^{3-/4-}$ регистрировали в диапазоне частот от 500 кГц до 0.1 Гц с амплитудой 5 мВ при равновесном потенциале 0.21 В. Параметры импеданса определяли путем аппроксимации данных по эквивалентной ячейке Рэндлса. Эквивалентную схему подбирали, основываясь на значении критерия χ^2 . Циклические вольтамперограммы стандартного раствора $[Fe(CN)_6]^{3-/4-}$ регистрировали в диапазоне потенциалов от -0.2 до 0.6 В со скоростью сканирования потенциала 0.1 В/с.

Анализ реальных объектов. Правильность распознавания и определения энантиомеров Клп с помощью предложенных сенсоров устанавливали на матрицах реальных образцов мочи и плазмы крови. Образцы мочи получали у здорового донора, плазму крови приобретали в Уфимской Республиканской станции переливания крови (Россия). Образцы мочи и плазмы крови объемом 2.5 мл центрифугировали в течение 10 мин и разбавляли в 10 раз УБР с pH 4.22. В полученные растворы добавляли известные количества энантиомеров R- и S-Клп для получения растворов с концентрацией 0.1 мкМ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Условия регистрации аналитического сигнала подбирали, основываясь на токах пиков окисления и величине s_r . Установили, что наибольший аналитический сигнал Клп и наименьшая погрешность измерений наблюдаются в УБР при pH 4.22 (рис. 3). Все дальнейшие измерения проводили в указанном буферном растворе.

Растворитель для создания дисперсии CrX выбирали по следующим критериям: он должен обеспечивать получение однородной дисперсии, достаточно быстро высыхать на поверхности электрода, равномерно наноситься и сохранять стабильность дисперсии в течение длительного времени. Сравнивали N,N -диметилформамид (ДМФА) и водный раствор ГХТЗ. Дисперсия на основе ДМФА не обладает достаточной стабильностью и не обеспечивает равномерное покрытие на поверхности СУЭ, отрицательно влияя на воспроизводимость результатов (рис. 2а). В связи с этим для дальнейших исследований выбрали водный раствор ГХТЗ, обеспечивающий более интенсивный аналитический сигнал и меньшее значение s_r (рис. 2б). Подбор концентрации CrX в дисперсии основывался на величине аналитического сигнала и s_r .

Объем растворов модификаторов для нанесения на электрод выбирали на основе значений токов окисления Клп , s_r и $I_{\text{pR}}/I_{\text{pS}}$ получаемого сенсора. Установили, что оптимальный объем для нанесения дисперсии CrX и раство-

ров ЦП составляет 1 мкл (рис. 2а), а концентрацию ЦП в хлороформе выбрали равной 1 мг/мл (рис. 2б).

Микроструктуру поверхности модифицированного СУЭ изучали методом СЭМ. На рис. 4а и б наблюдаются различия в структуре поверхностей после нанесения дисперсии CrX на основе ДМФА и ГХТЗ. В случае CrX в ДМФА образуется неравномерная поверхность с отдельными агломератами и участками немодифицированного стеклоглассера, в то время как использование CrX в ГХТЗ обеспечивает более равномерное заполнение поверхности. Видно, что при нанесении ЦП1 на СУЭ/ CrX образуется плотный равномерный слой, пористость которого меньше, чем для СУЭ/ CrX (рис. 4б). Аналогичные СЭМ-изображения получили для СУЭ/ CrX /ЦП2 и СУЭ/ CrX /ЦП3 (рис. 4в).

Электрохимические характеристики модифицированных электродов получали методами ЦВА (рис. 5а) и СЭИ (рис. 5б) с использованием стандартного редокс-индикатора $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-/4-}$. На рис. 5а показано, что по срав-

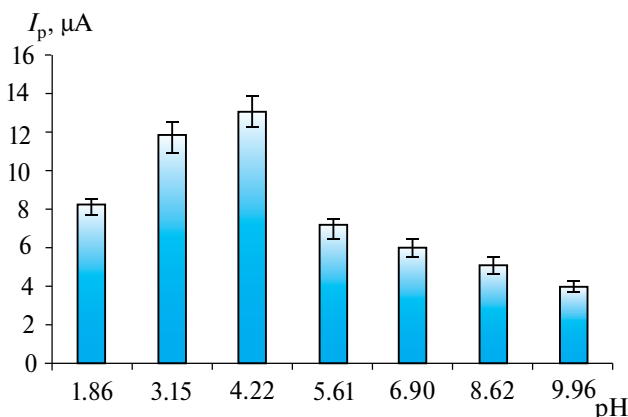


Рис. 3. Зависимость токов пиков окисления клопидогреля от pH.

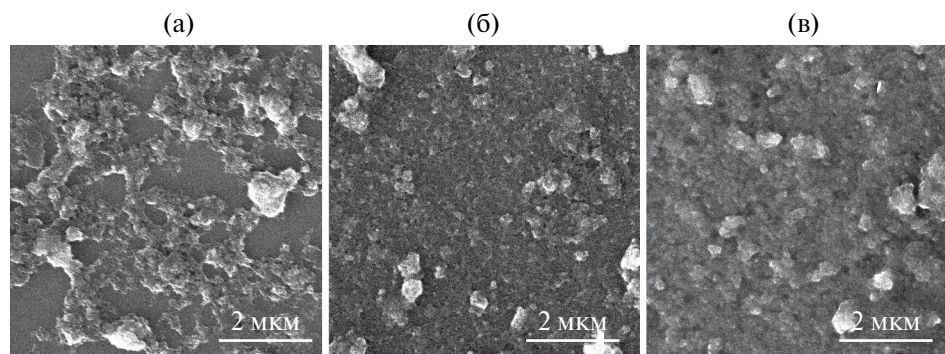


Рис. 4. СЭМ-изображения поверхности СУЭ/ CrX в диметилформамиде (а), СУЭ/ CrX в гидрохлориде хитозана (б), СУЭ/ CrX /ЦП1 (в).

нению с немодифицированным СУЭ (кривая 5) токи пиков $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-/4-}$ на СУЭ/СрХ (кривая 1) заметно выше, что объясняется увеличением активной площади поверхности сенсора. При нанесении ЦП на поверхность СУЭ/СрХ (кривые 2–4) величина токов пиков уменьшается по сравнению с СУЭ/СрХ, тем не менее превышает токи на немодифицированном СУЭ (кривая 5). На рис. 5б представлены диаграммы Найквиста для разработанных сенсоров и немодифицированного СУЭ. Диаметр полукруга отражает сопротивление переноса заряда как лимитирующей стадии электрохимического процесса, а прямолинейные отрезки соответствуют диффузионной составляющей. Количественные параметры спектров электрохимического импеданса определяли с использованием эквивалентной схемы Рэндлса (рис. 5б, вставка), где R_s и R_{ct} – сопротивление раствора и сопротивление переноса заряда, Q – элемент постоянной фазы, W – импеданс Варбурга. Полученные значения представлены в табл. 1, где N – коэффициент шероховатости поверхности электрода, свидетельствующий о неоднородности электродной поверхности [44]. Как видно из таблицы, для модифицированных электродов сопротивление переноса заряда снижается по сравнению с немодифицированным СУЭ, что подтверждает увеличение скорости переноса электрона. Увеличение сопротивления переноса заряда для СУЭ/СрХ/ЦП по сравнению с СУЭ/СрХ обусловлено непроводящей природой ЦП. Также видно, что коэффициент N для модифицированных поверхностей значительно отличается от единицы, что можно объяснить неравномерным распределением модификаторов на поверхности электрода или высокой шероховатостью и пористостью поверхностного слоя на электроде, а также формировани-

ем смешанного отклика из-за наличия “окон” и прямого контакта электрод–электролит.

Влияние скорости сканирования потенциала на величины максимальных токов пиков окисления изучали на 0.5 мМ растворе Клп в диапазоне от 20 до 300 мВ/с. Расчет критерия Семерано $\lg i_p / \lg v$, где i_p – ток пика, а v – скорость сканирования потенциала, показал, что лимитирующей стадией электродного процесса является диффузия (рис. 6). На СУЭ/СрХ/ЦП2 и СУЭ/СрХ/ЦП3 наблюдали аналогичные результаты. Критерий Семерано принимал значения 0.47 ± 0.04 и 0.51 ± 0.05 соответственно.

Для определения и распознавания энантиомеров Клп использовали ДИВ на предложенных сенсорах. Полученные значения токов и потенциалов пиков окисления (рис. 7) согласуются с ранее полученными данными ЦВА (рис. 5). Из рис. 7 видно, что на СУЭ и СУЭ/СрХ нет различий между энантиомерами Клп, в то время как на сенсорах на основе комбинаций СрХ и ЦП1, ЦП2, ЦП3 вольтамперные кривые R- и S-Клп отличаются друг от друга как по высотам токов пиков, так и по потенциалам окисления.

Таблица 1. Параметры спектров электрохимического импеданса и эффективные площади поверхности для немодифицированного и модифицированного Carborask X и производными циклопентадиена стеклоглеродного электрода ($n = 5$, $P = 0.95$)

Электрод	R_s , Ом	R_{ct} , Ом	N	A , мм ²
СУЭ	81 ± 3	950 ± 5	0.91 ± 0.01	4.53 ± 0.09
СУЭ/СрХ	86 ± 2	180 ± 4	0.68 ± 0.01	6.01 ± 0.13
СУЭ/СрХ/ЦП1	79 ± 2	450 ± 3	0.78 ± 0.03	5.21 ± 0.08
СУЭ/СрХ/ЦП2	82 ± 1	560 ± 2	0.82 ± 0.01	5.65 ± 0.11
СУЭ/СрХ/ЦП3	83 ± 3	710 ± 4	0.86 ± 0.02	4.98 ± 0.09

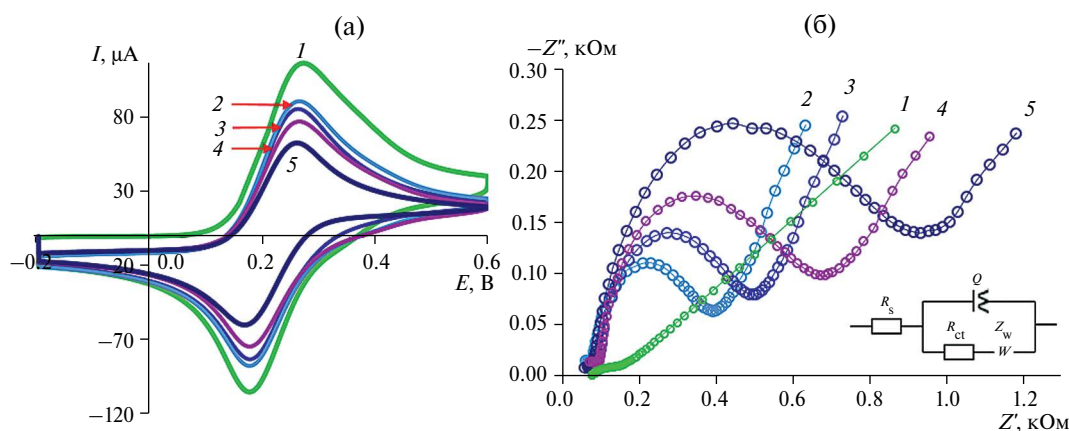


Рис. 5. (а) Циклические вольтамперограммы 5 мМ раствора $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-/4-}$ на СУЭ/СрХ (1), СУЭ/СрХ/ЦП1 (2), СУЭ/СрХ/ЦП2 (3), СУЭ/СрХ/ЦП3 (4) и СУЭ (5) на фоне 0.1 М КСl при скорости развертки потенциала 0.1 В/с. (б) Диаграммы Найквиста соответствующих электродов.

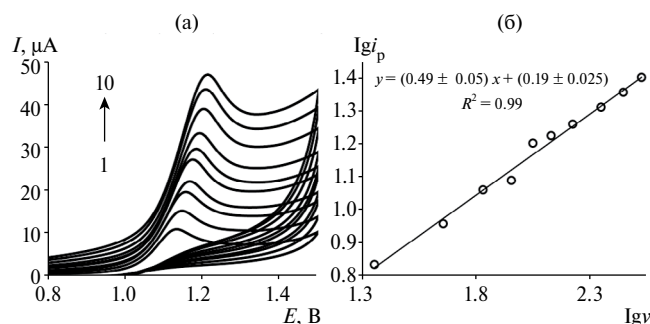


Рис. 6. (а) Циклические вольтамперограммы 0.5 мМ клопидогреля в универсальном буферном растворе (рН 4.22) на СУЭ/СрХ/ЦП1 при разных скоростях развертки ($I \rightarrow 10$: 20 $\rightarrow$ 300 мВ/с); (б) зависимость $\lg i_p$ от $\lg v$ на СУЭ/СрХ/ЦП1.

Линейные зависимости токов пиков окисления энантиомеров Клп от их концентрации в растворе для всех сенсоров сохраняются в диапазоне концентраций от 1×10^{-6} до 5×10^{-4} М. Уравнения регрессии и пределы обнаружения $c_{\min}$, рассчитанные из критерия $3\sigma/S$, где σ — стандартное отклонение сигнала фона, S — чувствительность сенсора, представлены в табл. 2.

Правильность определения энантиомеров Клп оценивали методом введено—найдено (табл. 3). Значения s_r не превышали 5.5% для обоих энантиомеров на всех сенсорах, а степень открытия была не ниже 97%. Разработанные сенсоры успешно “справляются” с определением R- и S-Клп в биологических жидкостях, где степень открытия составила от 94 до 101% для мочи и от 95 до 102% для плазмы крови с s_r , не превышающим 7.5 и 8% соответственно.

Как отмечено выше, для надежного распознавания энантиомеров лекарственных соединений в рацемических смесях энантиоселективности получаемых сенсоров может оказаться недостаточно. В таком случае целесообразна хеометрическая обработка вольтамперометрических данных с объединением трех сенсоров в сенсорную систему [45–47]. Для этого полученные на отдельных сенсорах вольтамперограммы энантиомеров Клп обрабатывали с помощью МГК. При этом каждая вольтамперограмма, содержащая

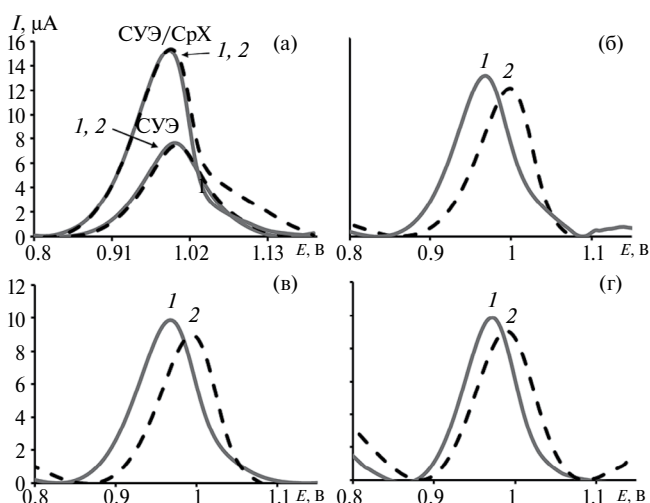


Рис. 7. Дифференциально-импульсные вольтамперограммы R-Клп (1) и S-Клп (2) на СУЭ и СУЭ/СрХ (а), СУЭ/СрХ/ЦП1 (б), СУЭ/СрХ/ЦП2 (в), СУЭ/СрХ/ЦП3 (г).

159 значений мгновенных токов при различных потенциалах, преобразовывалась в точку путем использования проекции данных. Их получали, проецируя данные на построенную ось (первую главную компоненту (ГК1)) так, чтобы описывать наибольшие отклонения значений друг от друга [48]. Далее процедуру повторяли для аналогично выбранной оси, ортогональной первой главной компоненте (ГК 2). Результат построения называют картой счетов. На рис. 8 представлена карта счетов МГК-моделирования ДИВ энантиомеров Клп, полученных при использовании разработанной сенсорной системы. Видно, что точки, отвечающие отдельным образцам, образуют кластеры, соответствующие определенной концентрации аналитов. При этом образцы R- и S-Клп формируют отдельные кластеры, тем самым подтверждая возможность их разделения с помощью разработанной системы. Следующим шагом явилось построение ПЛС-модели на основе градуировочных образцов (ГО), содержащих известное количество энантиомеров Клп, и распознавание тестовых образцов, приготовленных аналогичным об-

Таблица 2. Аналитические характеристики определения энантиомеров клопидогреля (0.5 мМ) на модифицированных Carborask X и производными циклопентадиена стеклоуглеродных электродах (дифференциально-импульсная вольтамперометрия, рН 4.22, скорость развертки потенциала 0.1 В/с, $n = 5$, $P = 0.95$)

Сенсор	ΔE_p , мВ	I_{ps}/I_{pR}	$I_p (\mu A) = a c(mM) + b$				R^2		$c_{min}, \mu M$	
			$a \pm \Delta a,$		$b \pm \Delta b$					
			R	S	R	S	R	S	R	S
СУЭ/СрХ/ЦП1	35	1.13	24.40 ± 0.12	20.39 ± 0.09	0.064 ± 0.006	0.012 ± 0.005	0.986	0.984	0.6	0.8
СУЭ/СрХ/ЦП2	32	1.12	17.13 ± 0.14	17.66 ± 0.11	0.042 ± 0.009	0.101 ± 0.013	0.991	0.981	0.8	0.9
СУЭ/СрХ/ЦП3	28	1.17	21.38 ± 0.11	18.88 ± 0.10	0.088 ± 0.011	0.007 ± 0.001	0.971	0.998	0.7	0.8

Таблица 3. Результаты определения энантиомеров клопидогреля на сенсорах (дифференциально-импульсная вольтамперометрия, рН 4.22, скорость развертки потенциала 0.1 В/с, $n = 5$, $P = 0.95$)

Сенсор	Введено, μM		Найдено, μM		s_r , %		Степень открытия, %	
	R	S	R	S	R	S	R	S
Растворы энантиомеров Клп								
СУЭ/СрХ/ЦП1	100	100	101 ± 6	99 ± 5	5.6	4.3	101	100
	500	500	503 ± 28	498 ± 20	3.7	4.6	101	99
СУЭ/СрХ/ЦП2	100	100	103 ± 7	102 ± 4	5.0	4.1	104	101
	500	500	490 ± 27	489 ± 21	3.7	4.4	96	98
СУЭ/СрХ/ЦП3	100	100	95 ± 6	103 ± 4	4.8	2.9	97	101
	500	500	502 ± 8	495 ± 31	2.3	5.1	101	98
Энантиомеры Клп в моче								
СУЭ/СрХ/ЦП1	100	100	103 ± 3	97 ± 4	7.0	8.4	101	97
СУЭ/СрХ/ЦП2	100	100	96 ± 8	97 ± 6	7.9	5.2	96	99
СУЭ/СрХ/ЦП3	100	100	98 ± 7	96 ± 6	7.8	6.7	98	96
Энантиомеры Клп в плазме крови								
СУЭ/СрХ/ЦП1	100	100	94 ± 8	95 ± 7	8.7	9.9	95	95
СУЭ/СрХ/ЦП2	100	100	93 ± 7	97 ± 9	8.0	8.7	93	97
СУЭ/СрХ/ЦП3	100	100	95 ± 6	95 ± 7	9.0	8.6	95	95

разом, но не пересекающихся с выборкой ГО. Существуют два способа построения подобных моделей (ПЛС1 и ПЛС2). ПЛС2-модель используют для первичного просмотра данных в случае, когда необходимо провести градуировку по нескольким параметрам, определяющим дисперсию. ПЛС1-модель декомпозирует данные с помощью только одного параметра, отвечающего за строгую принадлежность образца к определенной группе (классу). В связи с несколькими параметрами (концентрация и принадлежность

к R- или S-Клп) на текущем этапе использовали модель ПЛС2 [48]. Основные характеристики ПЛС2-моделей для предложенных сенсоров и сенсорной системы представлены в табл. 4. Чем меньше величина стандартной ошибки прогноза (СОП) и чем ближе коэффициент корреляции к единице, тем более адекватна градуировочная модель и тем лучше она описывает систему [48]. Как видно из табл. 4, использование сенсорной системы позволило получить наиболее адекватную градуировочную модель.

Учитывая характеристики ПЛС2-модели сенсорной системы, в дальнейшем R- и S-Клп в смеси распознавали с применением сенсорной системы. Для этого анализировали растворы с различным соотношением R-Клп и S-Клп (1 : 0, 8 : 2, 6 : 4, 4 : 6, 2 : 8, 0 : 1, где содержание R-Клп равно 100, 80, 60, 40, 20, 0% соответственно) с общей концентрацией 0.5 мМ. На рис. 9 представлен график счетов МГК-моделирования ДИВ растворов. Видно, что точки распределяются в кластеры, которые соответствуют определенной доле R-Клп. Дальнейшее построение модели для определения соотношения энантиомеров в растворе проводили с помощью ПЛС1 метода. Характеристики построенных ПЛС1-моделей и СОП (рис. 10) свидетельствуют о том, что ПЛС1-модель адекватна и может быть использована для установления состава смеси энантиомеров Клп. Представленные в табл. 5 результаты показывают, что во всех случаях содержание R-энантиомера Клп в смеси установлено правильно с относительной погрешностью, не превышающей 9%, и степенью открытия от 96 до 102%.

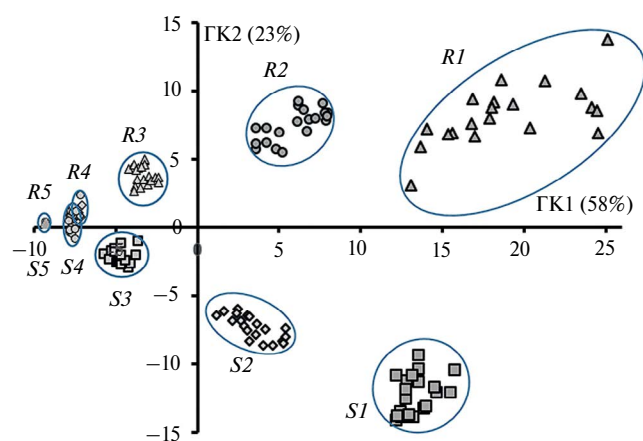


Рис. 8. График счетов МГК-моделирования дифференциально-импульсных вольтамперограмм R-Клп ($R1 - 0.5 \text{ мМ}$, $R2 - 0.25 \text{ мМ}$, $R3 - 0.1 \text{ мМ}$, $R4 - 0.05 \text{ мМ}$, $R5 - 0.0025 \text{ мМ}$) и S-Клп ($S1 - 0.5 \text{ мМ}$, $S2 - 0.25 \text{ мМ}$, $S3 - 0.1 \text{ мМ}$, $S4 - 0.05 \text{ мМ}$, $S5 - 0.0025 \text{ мМ}$) различных концентраций, полученных при использовании сенсорной системы.

Таблица 4. Основные характеристики ПЛС2-моделей при использовании отдельных сенсоров и сенсорной системы

Сенсор	Наклон	Смещение	Корреляция	СКО
СУЭ/СрХ/ЦП1	0.9636	0.0172	0.9757	0.1097
СУЭ/СрХ/ЦП2	0.9395	0.0320	0.9653	0.1307
СУЭ/СрХ/ЦП3	0.9553	0.0197	0.9715	0.1186
Сенсорная система	0.9793	0.0082	0.9837	0.0912

Таким образом, для распознавания энантиомеров Клп разработаны сенсоры на основе СУЭ, модифицированного СрХ и производными цикlopentadiена. Изучены морфология поверхности, электрохимические и аналитические характеристики сенсоров, а также электрохимическое поведение Клп на предложенных сенсорах. Расчет количества электронов при электрохимической реакции показал, что механизм окисления молекулы Клп, предположительно, связан с окислением третичной аминогруппы с участием одного протона и одного электрона. Показано, что вольтамперограммы R- и S-Клп отличаются как по токам, так и по потенциалам пиков окисления. Определены энантиомеры Клп в биологических жидкостях, линейные зависимости токов пиков окисления энантиомеров Клп от их концентрации в растворе для всех сенсоров сохраняются в диапазоне концентраций от 1×10^{-6} до 5×10^{-4} М. Предложенные сенсоры обладают перекрестной чувствительностью к энантиомерам Клп, что позволило объединить их в сенсорную систему. При использовании предложенной сенсорной системы вероятность правильно распознанных образцов возрастает по сравнению с единичными сенсо-

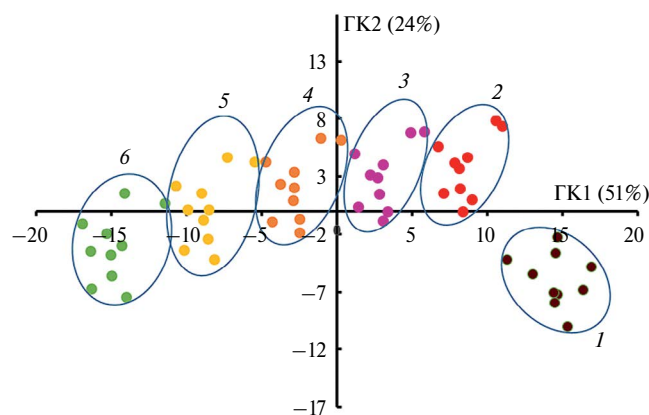
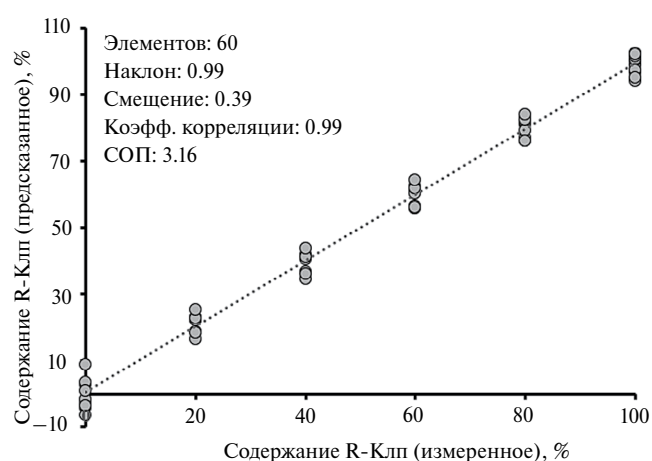
рами. Во всех случаях содержание R-энантиомера Клп в смеси установлено правильно с относительной погрешностью, не превышающей 9%, и степенью открытия от 96 до 102%. Сенсорная система на основе СрХ и производных цикlopentadiена позволяет определять содержание R-Клп в смеси энантиомеров, что дает возможность ее практического применения.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (ГРАНТ НОМЕР 23-73-00119, <https://rscf.ru/en/project/23-73-00119/>).

Таблица 5. Результаты прогнозирования содержания R-Клп в смеси энантиомеров с использованием ПЛС1-модели

Измерено	Предсказано	s_r , %	Степень открытия, %
0.0	0.06 ± 0.06	8.9	-
0.2	0.21 ± 0.05	7.5	100
0.4	0.39 ± 0.06	7.9	100
0.6	0.61 ± 0.04	5.6	101
0.8	0.82 ± 0.03	5.8	102
1.0	0.96 ± 0.06	8.6	96

**Рис. 9.** График счетов МГК-моделирования дифференциально-импульсных вольтамперограмм растворов смесей с различным содержанием R-Клп (1 — 0%, 2 — 20%, 3 — 40%, 4 — 60%, 5 — 80%, 6 — 100%), полученный с использованием сенсорной системы.**Рис. 10.** График сравнения предсказанных и заданных значений содержания R-Клп в смеси при использовании сенсорной системы.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Все исследования проводились в соответствии с принципами биомедицинской этики, изложенными в Хельсинкской декларации 1964 г. и последующих поправках к ней.

Каждый участник исследования дал добровольное письменное информированное согласие после получения разъяснений о потенциальных рисках и преимуществах, а также о характере предстоящего исследования.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной работы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Herbert J.M., Savi P.* P2Y₁₂, a new platelet ADP receptor, target of clopidogrel // *Semin. Vasc. Med.* 2003. V. 3. P. 113.
<https://doi.org/10.1055/s-2003-40669>
2. *Pereillo J.M., Maftouh M., Andrieu A., Uzabiaga M.F., Fedeli O., Savi P., et al.* Structure and stereochemistry of the active metabolite of clopidogrel // *Drug Metab. Dispos.* 2002. V. 30. P. 1288.
<https://doi.org/10.1124/dmd.30.11.1288>
3. *Richter T., Murdter T.E., Heinkele G., Poleis J., Tatzel S., Schwab M., et al.* Potent mechanism-based inhibition of human CYP2B6 by clopidogrel and ticlopidine // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2004. V. 308. P. 189.
<https://doi.org/10.1124/jpet.103.056127>
4. The United States pharmacopeial convention. United States Pharmacopeia, 28th Ed. Rockville, Maryland, USA: United States Pharmacopeial Convention, 2005. 516 p.
5. *Reist M., Vos M.R., Montseny J.P., Mayer J.M., Carrupt P.A., Berger Y., Testa B.* Very slow chiral inversion of clopidogrel in rats: A pharmacokinetic and mechanistic investigation // *Drug Metab. Dispos.* 2000. V. 28. P. 1405.
6. *Gomez Y., Adams E., Hoogmartens J.* Analysis of purity in 19 drug product tablets containing clopidogrel: 18 copies versus the original brand // *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2004. V. 34. P. 341.
[https://doi.org/10.1016/S0731-7085\(03\)00533-8](https://doi.org/10.1016/S0731-7085(03)00533-8)
7. *Fayed A.S., Weshahy S.A., Shehata M.A., Hassan N.Y., Pauwels J., Hoogmartens J., Schepdael A.V.* Separation and determination of clopidogrel and its impurities by capillary electrophoresis // *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2009. V. 49. P. 193.
<https://doi.org/10.1016/j.jpba.2008.10.031>
8. *Mladenovic A.R., Jovanovic V.M., Petrovic S.D., Mijin D.Z., Drmanic S., Ivic M.L.A.* Determination of clopidogrel using square wave voltammetry at a gold electrode // *J. Serb. Chem. Soc.* 2013. P. 78. P. 2131.
<https://doi.org/10.2298/JSC130913116M>
9. *Dizavandi Z.R., Aliakbar A., Sheykhan M.* Electrochemical determination of clopidogrel using Bi₂O₃-pp-AP/GCE by differential pulse voltammetry in pharmaceutical productions // *J. Electroanal. Chem.* 2017. P. 805.
10. *Alghamdi A.F.* Electrochemical and chromatographic studies of clopidogrel using cathodic stripping voltammetry and HPLC under new experimental conditions and its determination in the preparation tablet, urine and plasma samples // *J. Chem. Pharm. Res.* 2015. V. 7. P. 1023.
11. *Sharad S.U., Pramod K.K., Ashwini K.S.* Enantioselective biomimetic sensor for discrimination of R and S-Clopidogrel promoted by β -cyclodextrin complexes employing graphene and platinum nanoparticle modified carbon paste electrode // *J. Electroanal. Chem.* 2019. V. 840. P. 305.
<https://doi.org/10.1016/j.jelechem.2019.03.068>
12. *Boulet L., Faure P., Flore P., Monteremal J., Ducros V.* Simultaneous determination of tryptophan and 8 metabolites in human plasma by liquid chromatography/tandem mass spectrometry // *J. Chromatog. B.* 2017. V. 1054. P. 36.
<https://doi.org/10.1016/j.chromb.2017.04.010>
13. *Ashwin B.C.M.A., Shanmugavelan P., Mareeswaran P.M.* Electrochemical aspects of cyclodextrin, calixarene and cucurbituril inclusion complexes // *J. Incl. Phen. Macrocycl. Chem.* 2020. V. 98. P. 149.
<https://doi.org/10.1007/s10847-020-01028-4>
14. *Khan S.B., Lee S.L.* Supramolecular chemistry: Host-guest molecular complexes // *Molecules.* 2021. V. 26. P. 3995.
<https://doi.org/10.3390/molecules2613399>
15. *Niu X., Mo Z., Yang X., Sun M., Zhao P., Li Z., et al.* Advances in the use of functional composites of beta-cyclodextrin in electrochemical sensors // *Microchim. Acta.* 2018. V. 185. P. 328.
<https://doi.org/10.1007/s00604-018-2859-6>
16. *Zilberg R.A., Maistrenko V.N., Kabirowa L.R., Dubrovsky D.I.* Selective voltammetric sensors based on composites of chitosan polyelectrolyte complexes with cyclodextrins for the recognition and determination of atenolol enantiomers // *Anal. Methods.* 2018. V. 10. P. 1886.
<https://doi.org/10.1039/c8ay00403j>
17. *Zilberg R.A., Maistrenko V.N., Yarkaeva Yu.A., Dubrovsky D.I.* An enantioselective voltammetric sensor system based on glassy carbon electrodes modified by polyarylenephthalide composites with cyclodextrins for recognizing D- and L-tryptophans // *J. Anal. Chem.* 2019. V. 74. P. 1237.
<https://doi.org/10.1134/S1061934819110133>
18. *Moein M.M.* Advancements of chiral molecularly imprinted polymers in separation and sensor fields: A review of the last decade // *Talanta.* 2020. V. 224. P. 121.
<https://doi.org/10.1016/j.talanta.2020.121794>
19. *Rutkowska M., Płotka-Wasyłka J., Morrison C., Wieczorek P.P., Namieśnik J., Marć M.* Application of molecularly imprinted polymers in analytical chiral separations and analysis // *Trends Anal. Chem.* 2018. V. 102. P. 91.
<https://doi.org/10.1016/j.trac.2018.01.011>
20. *Zhong C., Yang B., Jiang X., Li J.* Current progress of nanomaterials in molecularly imprinted electrochemi-

- cal sensing // *Crit. Rev. Anal. Chem.* 2018. V. 48. P. 15. <https://doi.org/10.1080/10408347.2017.1360762>
21. *Canfarotta F., Rapini R., Piletsky S.* Recent advances in electrochemical sensors based on chiral and nano-sized imprinted polymers // *Curr. Opin. Electrochem.* 2018. V. 7. P. 146. <https://doi.org/10.1016/j.coelec.2017.11.018>
 22. *Ma W., Xu L.G., Wang L.B., Xu C.L., Kuang H.* Chirality-based biosensors // *Adv. Func. Mater.* 2019. V. 29. Article 1805512. <https://doi.org/10.1002/adfm.201805512>
 23. *Wattanakit C., Kuhn A.* Encoding chiral molecular information in metal structures // *Chem. Eur. J.* 2019. V. 26. P. 2993. <https://doi.org/10.1002/chem.201904835>
 24. *Chen L.J., Yang H.B., Shionoya M.* Chiral metallosupramolecular architectures // *Chem. Soc. Rev.* 2017. V. 46 P. 2555. <https://doi.org/10.1039/c7cs00173h>
 25. *Zhuo C., Wen Y., Wu X.* Strategies to construct homochiral metal-organic frameworks: Ligands selection and practical techniques // *Cryst. Eng. Comm.* 2016. V. 18. P. 2792. <https://doi.org/10.1039/C5CE02593A>
 26. *Chuang C.H., Kung C.W.* Metal-organic frameworks toward electrochemical sensors: Challenges and opportunities // *Electroanalysis.* 2020. V. 32. P. 1885. <https://doi.org/10.1002/elan.202060111>
 27. *Tashiro S., Shionoya M.* Novel porous crystals with macrocycle-based well-defined molecular recognition sites // *Acc. Chem. Res.* 2020. V. 53. P. 632. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.9b00566>
 28. *Attard G.A.* Electrochemical studies of enantioselectivity at chiral metal surfaces // *J. Phys. Chem. B.* 2001. V. 105. P. 3158. <https://doi.org/10.1021/jp0041508>
 29. *Arnaboldi S., Magni M., Mussini P.R.* Enantioselective selectors for chiral electrochemistry and electroanalysis: Stereogenic elements and enantioselection performance // *Curr. Opin. Electrochem.* 2018. V. 8. P. 60. <https://doi.org/10.1016/J.COEELEC.2018.01.002>
 30. *Wattanakit C., Kuhn A.* Encoding chiral molecular information in metal structures // *Chem. Eur. J.* 2019. V. 26. P. 2993. <https://doi.org/10.1002/chem.201904835>
 31. *Zagitova L.R., Maistrenko V.N., Yarkaeva Yu.A., Zagitov V.V., Zilberg R.A., Kovyazin P.V., Parfenova L.V.* Novel chiral voltammetric sensor for tryptophan enantiomers based on 3-neomenthylindene as recognition element // *J. Electroanal. Chem.* 2021. V. 880. Article 114939. <https://doi.org/10.1016/j.jelechem.2020.114939>
 32. *Zagitova L.R., Yarkaeva Yu.A., Zagitov V.V., Nazzyrov M.I., Gainanova S.I., Maistrenko V.N.* Voltammetric chiral recognition of naproxen enantiomers by N-tosylproline functionalized chitosan and reduced graphene oxide based sensor // *J. Electroanal. Chem.* 2022. V. 922. P. 11674. <https://doi.org/10.1016/j.jelechem.2022.116744>
 33. *Yarkaeva Yu.A., Nazzyrov M.I., Abdullin Y.R., Kovyazin P.V., Maistrenko V.N.* Enantioselective voltammetric sensor based on mesoporous graphitized carbon black Carbopack X and fulvene derivative // *Chirality.* 2023. V. 35. № 9. P. 625. <https://doi.org/10.1002/chir.23563>
 34. *Goyal R.N., Gupta V.K., Bachheti N.* Fullerene-C60-modified electrode as a sensitive voltammetric sensor for detection of nandrolone – An anabolic steroid used in doping // *Anal. Chim. Acta.* 2007. V. 597. P. 82. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2007.06.017>
 35. *Esbensen K.H.* Multivariate Analysis – In Practice. Oslo: CAMO Process AS, 2001. 597 с.
 36. *Pomerantsev A.L.* Chemometrics in Excel. New York: Wiley, 2014. 313 с.
 37. *Yarkaeva Yu.A., Maistrenko V.N., Zagitova L.R., Nazzyrov M.I., Berestova T.V.* Voltammetric sensor system based on Cu(II) and Zn(II) amino acid complexes for recognition and determination of atenolol enantiomers // *J. Electroanal. Chem.* 2021. V. 903. Article 115839. <https://doi.org/10.1016/j.jelechem.2021.115839>
 38. *Zagitova L.R., Maistrenko V.N., Yarkaeva Yu.A., Zagitov V.V., Zilberg R.A., Kovyazin P.V., Parfenova L.V.* Novel chiral voltammetric sensor for tryptophan enantiomers based on 3-neomenthylindene as recognition element // *J. Electroanal. Chem.* 2021. V. 880. Article 114939. <https://doi.org/10.1016/j.jelechem.2020.114939>
 39. *Яркаева Ю.А., Исламуратова Е.Н., Загитова Л.Р., Гуськов В.Ю., Зильберг Р.А., Майстренко В.Н.* Сенсор для распознавания и определения энантиомеров триптофана на основе модифицированного энантиоморфными кристаллами бромтрифенилметана угольно-пастового электрода // *Журн. аналит. химии.* 2021. Т. 76. № 11. С. 1038. <https://doi.org/10.31857/S0044450221110177> (Yarkaeva Y.A., Islamuratova E.N., Zagitova L.R., Gus'kov V.Y., Zil'berg R.A., Maistrenko V.N. A sensor for the recognition and determination of tryptophan enantiomers based on carbon-paste electrode modified by enantiomorphic crystals of bromotriphenylmethane // *J. Anal. Chem.* 2021. V. 76. № 11. P. 1345. <https://doi.org/10.1134/S1061934821110162>)
 40. *Zilberg R.A., Sidelnikov A.V., Maistrenko V.N., Yarkaeva Y.A., Khamitov E.M., Kornilov V.M., Maksutova E.I.* Voltammetric sensory system for recognition of propranolol enantiomers based on glassy carbon electrodes modified by polyarylenephthalide composites of melamine and cyanuric acid // *Electroanalysis.* 2018. V. 30. P. 619. <https://doi.org/10.1002/elan.201700404>
 41. *Cesarotti E., Kagan H.B., Goddard R., Krüger C.* Synthesis of new ligands for transition metal complexes: Menthyl- and neomenthyl-cyclopentadienes // *J. Organomet. Chem.* 1978. V. 162. P. 297. [https://doi.org/10.1016/S0022-328X\(00\)81401-1](https://doi.org/10.1016/S0022-328X(00)81401-1)
 42. *Silver S., Puranen A., Sjöholm R., Repo T., Leino R.* Chiral indenenes and group-4 metallocene dichlorides

- containing- and pinenyl-derived ligand substituents: synthesis and catalytic applications in polymerization and carboalumination reactions // *Eur. J. Inorg. Chem.* 2005. V. 2005. № 8. P. 1514.
<https://doi.org/10.1002/ejic.200400882>
43. Erker G., Aulbach M., Knickmeier M., Wingbermuhle D., Krueger C., Nolte M., Werner S. The role of torsional isomers of planarly chiral nonbridged bis(indenyl)metal type complexes in stereoselective propene polymerization // *J. Am. Chem. Soc.* 1993. V. 115. No.11. P.4590.
<https://doi.org/10.1021/ja00064a022>
44. Lasia A. *Electrochemical Impedance Spectroscopy and its Applications*. New York, NY: Springer New York. 2014. 367 с.
45. Зильберг Р.А., Яркаяева Ю.А., Максюткова Э.И., Сидельников А.В., Майстренко В.Н. Вольтамперометрическая идентификация инсулина и его аналогов с использованием модифицированных полиарилфталатами стеклоуглеродных электродов // *Журн. аналит. химии*. 2017. Т. 72. № 4. С. 348.
<https://doi.org/10.7868/S004445021704020X>
 (Zil'berg R.A., Yarkaeva Yu.A., Maksyutova E.I., Sidel'nikov A.V., Maistrenko V.N. Voltammetric identification of insulin and its analogues using glassy carbon electrodes modified with polyarylenephthalides // *J. Anal. Chem.* 2017. V. 72. № 4. P. 402.
<https://doi.org/10.1134/S1061934817040177>)
46. Зильберг Р.А., Яркаяева Ю.А., Сидельников А.В., Майстренко В.Н., Крайкин В.А., Гилева Н.Г. Вольтамперометрическое определение бисопролола на модифицированном полиарилфталатами стеклоуглеродном электроде // *Журн. аналит. химии*. 2016. Т. 71. № 9. С. 964.
<https://doi.org/10.7868/S004445021609019X>
 (Zil'berg R.A., Yarkaeva Yu.A., Sidel'nikov A.V., Maistrenko V.N., Kraikin V.A., Gileva N.G. Voltammetric determination of bisoprolol on a glassy carbon electrode modified by poly(arylene phthalide) // *J. Anal. Chem.* 2016. V. 71. № 9. P. 926.
<https://doi.org/10.1134/S1061934816090173>)
47. Сидельников А.В., Зильберг Р.А., Яркаяева Ю.А., Майстренко В.Н., Крайкин В.А. Вольтамперометрическая идентификация антиаритмических лекарственных средств с использованием метода главных компонент // *Журн. аналит. химии*. 2015. Т. 70. № 10. С. 1095.
<https://doi.org/10.7868/S0044450215100151>
 (Sidel'nikov A.V., Zil'berg R.A., Yarkaeva Yu.A., Maistrenko V.N., Kraikin V.A. Voltammetric identification of antiarrhythmic medicines using principal component analysis // *J. Anal. Chem.* 2015. V. 70. № 10. P. 1261.
<https://doi.org/10.1134/S1061934815100159>)
48. Esbensen K.H. *Multivariate Data Analysis – In Practice*. CAMO Process. 2002. 158 с.

ORIGINAL ARTICLES

VOLTAMMETRIC SENSORS BASED ON MESOPOROUS GRAPHITIZED CARBON BLACK AND CYCLOPENTADIENE DERIVATIVES FOR DETERMINATION AND RECOGNITION OF CLOPIDOGREL ENANTIOMERS

M. I. Nazarov^{a, *}, Yu. A. Perfilova^a, Ya. R. Abdullin^a,
 P.V. Kovyazin^b, and V. N. Maistrenko^a

^a*Institute of Chemistry and Protection in Emergency Situations,
 Ufa University of Science and Technology, 450076 Ufa, Russia*

^b*Institute of Petrochemistry and Catalysis, 450075 Ufa, Russia*

*e-mail: mnazyrov@list.ru

Received October 13, 2023, Revised November 20, 2023, Accepted November 23, 2023

Abstract. To recognize and determine the enantiomers of clopidogrel, a sensor system based on a glassy carbon electrode modified with Carbpac X mesoporous carbon black and cyclopentadiene derivatives – (1S)-2-cyclopenta-2,4-dien-1-yl-1,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]heptane; (1S, 2S, 4R)-2-cyclopenta-1,3-dien-1-yl-1-isopropyl-4-methylcyclohexane; 9-[(1S,2S,5R)-2-isopropyl-5-methylcyclohexyl]-9H-fluorene. Due to the unique properties of Carbpac X, such as large surface area and high conductivity, it was possible to obtain a mechanically stable and sensitive sensor layer that firmly retains chiral selector molecules on its surface. The morphological, electrochemical and analytical properties of the obtained sensors were studied by scanning electron microscopy, electrochemical impedance spectroscopy, cyclic and differential pulse voltammetry. The determination of clopidogrel enantiomers in biological fluids has been carried out; linear dependences of oxidation peak currents on their concentration in solution for all sensors are preserved in the concentration range from 1×10^{-6} to 5×10^{-4} M. The sensors are cross-sensitized, which allowed combining them into a sensor system with high enantioselectivity and sensitivity towards clopidogrel enantiomers. With the proposed sensor system, the probability of correctly recognizing samples increases compared to single sensors. In all cases, the content of R-clopidogrel in the mixture is correctly determined with a relative error not exceeding 9% and a degree of discovery ranging from 96 to 102%.

Keywords: voltammetric sensors, enantioselective sensor system, clopidogrel, enantiomers, cyclopentadiene derivatives.