

Voltammetric Methods for the Determination of Pharmaceuticals

L.O. Dubenska^{††}, M.Ye. Blazhejevskyy^{***}, S.I. Plotycya[†], M.Ya. Pylypets[†], O.M. Sarahman[†]

[†]Ivan Franko National University of L'viv, Department of Analytical Chemistry, Kyryla i Mephodia Str. 8, L'viv, Ukraine, 79005, *e-mail: dubensky@gmail.com;

[†]National Pharmaceutical University, Department of Physical and Colloid Chemistry, Bliuhera Str. 4, Kharkiv, Ukraine, 61168, **e-mail: blazejowski@ukr.net;

Received: March 13, 2017; Accepted: May 11, 2017

DOI: 10.17721/moca.2017.61-75

The review contains over 140 literary references in the field of the voltammetry for determination of pharmaceutical compounds, including pharmacopoeia, monographs, review articles and original works since 2010. The trends, advantages, prospects and limitation of the method in the analysis of pharmaceuticals, biological fluids have been shown. It is noted working electrodes from various materials is used for determination of pharmaceutical compounds. These include glassy carbon, pencil graphite, carbon paste, boron doped diamond, hanging drop mercury electrodes etc. Different materials such as carbon nanotubes, gold, platinum, silver nanoparticles, molecularly imprinted conducting polymers, surfactants, enzymes, graphene, metal complexes were used for the modification of electrode surface. The methods of cyclic voltammetry, differential pulse, square wave, adsorptive stripping, solid state voltammetry of microparticles were described. Many of the proposed methods for determination of pharmaceutical formulations and biological fluids don't require previous extraction of analyte. The analysis of particularly complex matrix requires sample preparation, but it isn't more difficult than for other methods. The purpose of the review is to draw attention of Ukrainian specialists to successful world experience of the practical application of the voltammetric method for determination of active substance of drugs, using methods that have been validated.

Keywords: voltammetry, working electrodes, pharmaceuticals, review

Метод вольтамперометрії для визначення лікарських речовин

Л.О. Дубенська^{††}, М.Є. Блажеєвський^{***}, С.І. Плотича[†], М.Я. Пилипець[†], О.М. Сарахман[†]

[†]Львівський національний університет імені Івана Франка, вул. Кирила і Мефодія 6, Львів, 79005, *e-mail: dubensky@gmail.com

[†]Національний фармацевтичний університет, вул. Блюхера, 4, Харків, 61168, **e-mail: blazejowski@ukr.net

Надійшла: 13 березня 2017 р; Прийнята: 11 травня 2017 р

DOI: 10.17721/moca.2017.61-75

Огляд містить понад 140 літературних посилань у галузі вольтамперометрії як методу визначення лікарських речовин, серед них фармакопей, монографії, оглядові статті та оригінальні роботи за період з 2010 року. Показано тенденції розвитку, переваги та обмеження методу в аналізі лікарських засобів і біологічних рідин та окреслено перспективи. Мета огляду – привернути увагу українських фахівців до успішного світового досвіду практичного застосування вольтамперометричного методу для визначення діючих речовин лікарських засобів, у тій числі з використанням методик, які пройшли процедуру валідації.

Ключові слова: вольтамперометрія, робочі електроди, лікарські речовини, огляд

Вольтамперометрія (ВА) належить до методів, які зараз активно розвиваються: використовують велику кількість різноманітних процесів, досягнення електроніки, математики та програмування, успішно вирішують проблеми аналізу біологічних і медичних об'єктів.

Вважають, що між процесами перенесення електронів, які відбуваються на електроді та в клітинах живого організму, існує певна подібність. Знання окисно-відновних властивостей лікарських речовин (ЛР) дає змогу оцінити і прогнозувати шляхи їхнього метаболізму під час редокс-реакцій *in vivo*, а також їхню фармакологічну активність [1].

Тому для дослідження властивостей біологічно активних молекул доцільно використовувати метод ВА. Однак ВА є не тільки потужним методом дослідження, а й ефективним методом аналізу, оскільки більшість діючих речовин (активних фармацевтичних інгредієнтів), на відміну від допоміжних речовин лікарських засобів (ЛЗ), є електрохімічно активними – відновлюються або окиснюються на електродах.

Про підвищення інтересу до ВА для визначення ЛР свідчить постійне збільшення кількості публікацій (рис. 1). Для побудови діаграми брали до уваги такі журнали (у дужках зазначено

impact-factor за 2015 рік): *Analytica Chimica Acta* (4.513), *Electrochimica Acta* (4.504), *Sensors and Actuators B: Chemical* (4.097), *Talanta* (3.545), *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* (2.979), *Journal of Electroanalytical Chemistry* (2.729), *Analytical Biochemistry* (2.219). Далі ми відзначили оглядові статті, які опубліковані у цій галузі, а головну увагу зосередили на оригінальних публікаціях прикладного характеру за період з 2010 року. Здебільшого, оригінальні статті містять літературні вступи, в яких детально описано стан певної проблеми на підставі раніших публікацій.

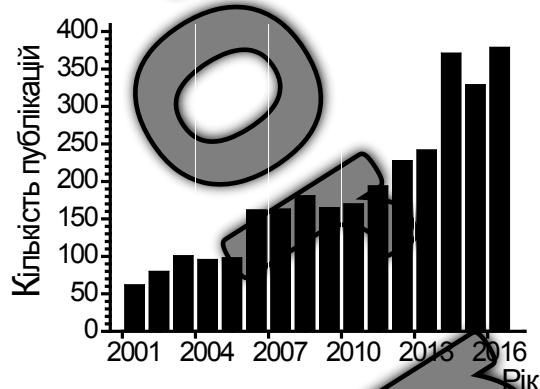


Рис. 1. Розподіл статей, які в ключових словах одночасно містять «voltammetry» і «pharmaceutical» у провідних журналах з аналітичної хімії за роками.

Однією з перших робіт у царині ВА для аналізу фармпрепаратів була монографія [2], в якій ґрунтовно розглянуто багато методик полярографічного визначення ЛР, а також різні способи дериватизації у полярографії. Піонерською є також робота [3], у якій наведено електроактивні функціональні групи ЛР, вперше детально розглянуто поєднання полярографії (або вольтамперометрії) з хроматографічним розділенням, а також представлено кореляцію між полярографічними характеристиками і бактеріостичною активністю сульфаніламідних препаратів. У роботі [4] методом полярографії досліджено понад 30 психотропних речовин і показано придатність методу для розроблення методик визначення цих речовин *in vivo*.

Робочі електроди

Треба зазначити, що зараз для визначення органічних речовин здебільшого використовують електрохімічні реакції окиснення. В оглядах [5-8] головну увагу зосереджено на матеріалі робочого електрода, зокрема, на використанні у фарманалізі різних модифікацій вуглецю. Причина популярності використання вуглецю у ВА полягає у тому, що він існує у різних формах, які легко можна адаптувати до потреб експерименту. Це скло-вугільний електрод, діамантовий електрод,

допований бором, вугільні пастові електроди, модифіковані вуглецевими нанотрубками, графеном і фулереном, графіт-композитні електроди, друковані графітові електроди тощо. Так, у [5] описано значні переваги діамантового електрода, допованого бором: широкий робочий діапазон потенціалів (від -1 до +2.5 В), стійкість у лужному і в кислому середовищі, стабільність і точність відклику, слабку адсорбцію речовин на поверхні, низькі фонові струми.

Крім того, поверхню всіх електродів з вуглецевих матеріалів можна додатково модифікувати поверхнево активними сполуками, комплексними сполуками перехідних металів, ферментами, золотими, платиновими, срібними й оксидними наночастинками тощо [8-20]. Модифікатори розширюють робочий діапазон потенціалів електродів, спричиняють каталітичні ефекти, мають добру біосумісність. Це сприяє підвищенню чутливості і селективності вольтамперометричного визначення ЛР. Наприклад, синтетичний протитуберкульозний препарат піразинамід каталітично відновлюється на скловуглецевому електроді, модифікованому електрохімічно-активною плівкою з полі-L-метіоніну і хімічно відновленого оксиду графену. Селективність, чутливість, відтворюваність результатів автори перевірили на зразках комерційних фармпрепаратів, сечі і плазмі крові та пропонують такий сенсор для швидкого і надійного визначення піразинамиду в фармацевтичних та клініко-діагностичних лабораторіях [16].

Не зважаючи на різноманітність електродів з вуглецевих матеріалів та можливості їхньої модифікації, у багатьох лабораторіях продовжують використовувати різновиди електродів на основі ртуті: ртутний краплинний електрод, стаціонарну чи висяну (*hanging*) ртутну краплю [24-34], ртутні плівкові й амальгамні електроди [35-38]. Це пов'язано, найперше, з високою перенапругою виділення водню на ртуті і, як наслідок, широким катодним діапазоном потенціалів (до -2.2 В за певних умов). Ртутним електродам властива також ідеально гладка поверхня, яка легко оновлюється і можливість концентрування аналітів. Зауважимо, що ртутні електроди виявилися дуже перспективними для структурного аналізу і високочутливого визначення (на рівні пікомолярних кількостей) біополімерів (ДНК, білків, олігонуклеотидів, олігосахаридів) [39]. Для визначення речовин, які не відновлюються на ртутному електроді або відновлюються у надто далекій катодній ділянці потенціалів, розробляють уніфіковані методики кількісного визначення у вигляді відповідних дериватів. Такі методики ґрунтуються на введенні в молекулу визначуваної сполуки електрохімічно активних функціональних груп, за якими, власне, здійснюють подальше визначення [40-50].

Зауважимо також, що згідно з Американською

Фармакопеєю USP <801> полярографічним методом можна визначити лікарські речовини азатіоприн, цефамандол, диклофенамід і прокарбазин [51-52].

Різновиди ВА для визначення ЛР

В оглядах [4, 53-60] головну увагу зосереджено на використанні різновидів ВА для визначення ЛР. Універсальним методом є циклічна вольтамперометрія (ЦВА) [13, 21, 25, 47, 56, 61-62]. Метод використовують для вивчення механізму відновлення чи окиснення, стабільності, здатності адсорбуватися, кінетики гідролізу ЛР тощо, а також як метод аналізу. Ефективність методу зумовлена швидкою регенерацією окисно-відновних процесів у широкому діапазоні потенціалів. Поряд з ЦВА для розуміння електродних процесів велике значення має лінійна ВА (з швидкою розгорткою), для якої характерні низька межа визначення і швидкий відклик. Методи диференційної імпульсної (ДІВ) [22-23, 47, 62-64] і квадратно-хвильової вольтамперометрії (КХВ) [16, 63, 65-69] є високоефективними методами визначення ЛР не тільки у лікарських засобах, а й у біологічних рідинах, тканинах, продуктах харчування тощо.

Класично вважалося, що процеси адсорбції є перешкодою у ВА. Однак адсорбція органічних аналітів на електродах дає змогу використовувати інверсійні методи з нагромадженням (adsorptive stripping) як у катодному так і в анодному режимах і, таким чином, суттєво (до 10^{-9} – 10^{-12} моль/л) знизити нижні межі визначення [26, 32, 38, 54, 64-65, 67-68].

Визначення ЛР методами ВА

Окремі оглядові статті присвячено використанню ВА в аналізі ЛЗ [59-60, 70-71], а також валідаційні оцінки з використанням електрохімічних методів [72-73]. Зауважимо, що в оригінальних статтях автори наводять окремі валідаційні характеристики, щоб продемонструвати ефективність способу і надійність результатів аналізу, однак не завжди повною мірою. Найчастіше автори обмежуються даними про лінійність, межу визначення і збіжність результатів. Результати про дослідження робастності представлено, здебільшого, з максимальною варіацією, дані міжлабораторних експериментів практично не розглядаються. Проте автори [58] вважають, що нагромаджена досі база даних з ВА аналізу лікарських препаратів, безсумнівно, свідчить про величезні можливості використання різних варіантів ВА для вирішення поточних завдань фармааналізу, а активна робота з валідації методик відкриває перспективи включення ВА методу у фармакопейні статті різного рівня.

Аналітичні характеристики ВА визначення деяких лікарських речовин, які представлені в оригінальних публікаціях прикладного

характеру за період з 2010 року, подано в табл. 1. Вольтамперометрично можна визначати вітаміни, гормони, антибіотики, антидепресанти, стероїди та речовини іншої дії (табл. 2). Зауважимо, що багато запропонованих методик визначення ЛР у фармпрепаратах і в біологічних рідинах не потребують попереднього вилучення аналітів [66, 74-76]. Аналіз особливо складних матриць потребує стадії пробопідготовки, однак вона не є складнішою, ніж для інших методів аналізу. Наприклад, для ВА визначення тетрацикліну в пробах меду попередньо використовували твердофазову екстракцію [77].

Треба відзначити, що є низка публікацій, у яких метод ВА використовують для детектування ЛР у хроматографії [78-82], зокрема, це відзначено у монографіях [10, 83]. Автори [82] зазначають, що чутливість ВА визначення, а також лінійність з використанням графітового електрода є ліпшими, порівняно з детектуванням методами ультрафіолетової спектроскопії, флуоресценції і мас-спектрометрії.

Багато ЛЗ є комплексними, містять декілька діючих речовин у складних матрицях. Тому особливий інтерес викликають методики, які дають змогу одночасно визначати декілька діючих речовин у їх сумішах і в складних матрицях [29-30, 74, 84-85]. Наприклад, синтетичні препарати з групи глюкокортикоїдних гормонів преднізолон і преднізон каталітично відновлюються на графітовому електроді, модифікованому простими (одношаровими) вуглецевими нанотрубками. Це дало змогу одночасно визначати обидві речовини в таблетках, а також у сечі і плазмі крові пацієнтів через 4 години після прийому цих препаратів без попереднього відокремлення чи концентрування речовин. ВА результати добре узгоджуються з результатами ВЕРХ, однак ВА аналіз є суттєво дешевшим і швидшим [84].

Цікавими є методики одночасного визначення антибіотиків левофлораксину, гатифлораксину, ломефлораксину [29] і окситетрацикліну, тетрацикліну, хлортетрацикліну [30] відповідно. Усі шість ополук відновлюються на висячій ртутній краплі. Методики прості й економічно ефективні, перевірено на зразках кормів для тварин, свіжій рибі і продуктах харчування.

Профілі вольтамперограм для складних комбінованих ЛЗ чи для біологічних рідин часто складаються з багатьох сигналів, які перекриваються. У такому разі успішно використовують методи хеометрії, внесок якої в аналіз ЛЗ, в тому числі й ВА методами, повною мірою проаналізовано в огляді [86].

Таблиця 1. Аналітичні характеристики визначення деяких ЛР методами вольтамперометрії з використанням електродів різних видів.

Аналіт	Електрод	Метод	Межі лінійності	LOD/LOQ	Літ-ра
Вітамін К ₃	РКЕ	ДІП	$5 \cdot 10^{-7} - 3 \cdot 10^{-5}$ М	$1.5 \cdot 10^{-7}$ М	97
Налтрексон	РКЕ	ІВА	$8.0 \cdot 10^{-10} - 9.0 \cdot 10^{-9}$ М	$2.4 \cdot 10^{-10}$ $/8.0 \cdot 10^{-10}$ М	75
Ніфедипін	РКЕ	ДІП	до $5 \cdot 10^{-5}$ М	$3.5 \cdot 10^{-8}$ М	98
2-амінофлуорен	РЕВК	АКХВ	$2 \cdot 10^{-11} - 1 \cdot 10^{-9}$ М	$4 \cdot 10^{-11}$ М	33
Левोфлуксацин Гатифлуксацин Ломефлуксацин	РЕВК	ДІІВА	0.010 – 0.080 мкг/мл	2.38 нг/мл 3.20 нг/мл 1.60 нг/мл	29
3-нітротирозин	РЕВК	АЦВ	1.5 – 135 мкг/л	$0.25 \cdot 10^{-9}$ / $1.5 \cdot 10^{-9}$ М	99
Окситетрациклін Тетрациклін Хлортетрациклін	РЕВК	ДІВ	0.02 – 0.18 мкг/мл	3-5 мкг/л	30
Розиглітазон	РЕВК	КАВ	$5 \cdot 10^{-8} - 8 \cdot 10^{-7}$ М	$3.2 \cdot 10^{-11}$	100
Спіронолактон	РЕВК	ДІКАВ ЦВА	$1.2 \cdot 10^{-10} - 9.6 \cdot 10^{-7}$ М	$1.1 \cdot 10^{-11}$ $/4.14 \cdot 10^{-11}$ М	101
Тимонаціц	РЕВК	АЦВ КАВ	3.2 – 112.0 нг/мл 16 – 224 нг/мл	1.5 нг/мл 13.6 нг/мл	102
Адреналін	ДБАЕ	КХВ	$7 \cdot 10^{-7} - 6 \cdot 10^{-5}$ М	$2 \cdot 10^{-7}$ М	103
Амлодипін	ДБАЕ	ДІВ	$2 \cdot 10^{-7} - 6 \cdot 10^{-6}$ М $6 \cdot 10^{-6} - 3.8 \cdot 10^{-5}$ М	$7.4 \cdot 10^{-8}$ М	104
Безафібрат	ДБАЕ	КХВ	0.10 – 9.1 мМ	0.098 мМ	105
Бензофенон-3	ДБАЕ	КХВ	$1.5 \cdot 10^{-5} - 1.9 \cdot 10^{-4}$ М	$1.37 \cdot 10^{-7}$ М $4.54 \cdot 10^{-7}$ М	106
Іматиніб	ДБАЕ	ДІВ	$3 \cdot 10^{-8} - 2.5 \cdot 10^{-7}$ М	$6.3 \cdot 10^{-9}$ / $2.1 \cdot 10^{-8}$ М	107
Пеніцилін В	ДБАЕ	ДІВ	0.5 – 40 мкМ	0.25 мкМ	108
Фолієва кислота	ДБАЕ	КХВ	$1.0 \cdot 10^{-7} - 17 \cdot 10^{-4}$ М	$3.0 \cdot 10^{-8}$ М	109
ЛСД	СЕ	АЦВ	1–90 мкг/л	1.4 нг/л 4.3 нг/л	110
Гідрохлоротіазід	СВЕ	ІВА	$4 \cdot 10^{-6} - 4 \cdot 10^{-5}$ М	$4.3 \cdot 10^{-9}$ М	76
Дазатиніб	СВЕ	ДІВ	1.0 – 3.5 мкМ	0.32/ 1.06 мкМ	111
Ондастерон	ВПЕ	ЦВА ДІВ	$1.2 \cdot 10^{-6} - 1.5 \cdot 10^{-5}$ М	$7 \cdot 10^{-7}$ М	112
Тестостерон	СВЕ	КХВ	10 – 70 нМ	1.18 нМ	113
Тетрациклін	СВЕ	ВА	0.001 – 0.002 мг/л	-	77

Триптамін	СВЕ	ІВА	$(4.7-54.5) \cdot 10^{-8} \text{ М}$	$0.8 \cdot 10^{-9} / 2.7 \cdot 10^{-9} \text{ М}$	114
Флутамід	ВПЕ	ДІВ	20–160 мг/кг	50 мкг/кг 150 мкг/кг	115
Аденін	МСВЕ	ДІВ	-	70 пг/об'єм комірки	116
Ацетамінофенон	МСВЕ	ЦВА	0.2 – 20 мкМ 50 – 1000 мкМ	14 нМ	117
Біспролол	МСВЕ	ЦВА КХВ	$10^{-6} - 10^{-5} \text{ М}$	$(3.4-9.8) \cdot 10^{-8} \text{ М}$	118
Вітаміни В2 В6 С	МСВЕ	ЦВА	$1 \cdot 10^{-7} - 2.3 \cdot 10^{-5} \text{ М}$ $1 \cdot 10^{-5} - 3 \cdot 10^{-3} \text{ М}$ $5 \cdot 10^{-6} - 4 \cdot 10^{-3} \text{ М}$	$8 \cdot 10^{-8} \text{ М}$ $5 \cdot 10^{-6} \text{ М}$ $3 \cdot 10^{-6} \text{ М}$	119
Глюкоза	МСВЕ	ЦВА	5 мкМ – 12 мМ	0.64 мкМ	120
Домперідон	МСВЕ	ЦВА	0.05 – 100 мкМ	6 нМ	121
Допамін Сечова кислота	МСВЕ	ЦВА	0.1 – 120 мг 0.05 – 70 мг	0.08 мг 0.04 мг	122
Кофеїн Парацетамол	МСВЕ	КХВ	10 – 125 мкМ	0.79/0.45 мкМ	123
Олеорепін	МСВЕ	АЦКХВ	0.01 – 0.70 мкМ	2.73/9.09 нМ	124
Піразинамід	МСВЕ	ДІВ	0.4 – 1129 мкМ	0.4 мкМ	16
Пуринові основи (аденін, гуанін)	МСВЕ	ВЛР	0.02 – 0.50 мМ	0.015 мМ	125
Преднізолон Преднізон	МГЕ	КХВ	0.01 – 100 мкМ	$0.45 \cdot 10^{-8} /$ $0.90 \cdot 10^{-8} \text{ М}$	84
Амантадин	МЗЕ	ЦВА	$4.0 \cdot 10^{-7} - 8.0 \cdot 10^{-6} \text{ мМ}$	$3.06 \cdot 10^{-9} \text{ мМ}$	126
Триптофан	МЗЕ	ЦВ	$1 \cdot 10^{-7} - 10^{-5} \text{ М}$	$3 \cdot 10^{-8} \text{ М}$	127
Клопідогрель	ЗЕ	КХВ	317.89 – 935.16 мг/мл	117.50 мг/мл 391.66 мг/мл	128
Глюкоза	МВСЕ	ВЛР	0.015 – 0.20 мМ	0.008 мМ	129
Кокаїн	МЕ	ДІВ	1 – 500 нмоль/л	1 нмоль/л	130
Лідокаїн	МЕ	ЦВА ДІВ	$5 \cdot 10^{-7} \text{ М} - 2.9 \cdot 10^{-6} \text{ М}$	$2.9 \cdot 10^{-7} \text{ М}$	131
Метимазол	МЕ	КХВ	$6 \cdot 10^{-6} - 240 \cdot 10^{-6} \text{ М}$	$1.98 \cdot 10^{-6}$ $16.61 \cdot 10^{-6} \text{ М}$	132
Ремантадин	МЕ	ЦВ	-	0.4 мг/л	133
Доксициклін	ДМЕ	ДІВ	$5.00 \cdot 10^{-5} - 5.00 \cdot 10^{-4} \text{ М}$	$4.25 \cdot 10^{-5} \text{ М}$ $7.41 \cdot 10^{-4} \text{ М}$	134
Фолієва кислота Сечова кислота	МВПЕ	ЦВА	$3 \cdot 10^{-6} - 2 \cdot 10^{-4} \text{ М}$ $4 \cdot 10^{-6} - 3 \cdot 10^{-4} \text{ М}$	$1.5 \cdot 10^{-4} \text{ М}$ $1.1 \cdot 10^{-7} \text{ М}$	135
Фолієва кислота	МВПЕ	КХВ	$6 \cdot 10^{-8} - 8 \cdot 10^{-5} \text{ М}$	$2.7 \cdot 10^{-8} \text{ М}$	136

Сульфасалазин	ДМВПЕ	ДІВ	$1 \cdot 10^{-8} - 1 \cdot 10^{-6}$ М	$4.6 \cdot 10^{-9}$ М	137
Диклофенак	МВПЕ	ДІВ	50 нМ – 20 мкМ	27 нМ	138
Вітамін В ₂	МСВЕ	КХВ	30 – 377 мкг/л	0.063 мкг/ 0.15 мкг	139
Леводопа	МЗЕ	ДІВ	5 – 55 мкМ	0.2 мкМ	140
Сечова кислота	МЗЕ	ДІВ	100 – 1200 мкМ	15 мкМ	140
Триптофан	МВПЕ	ДВ	0.1 мкМ – 0.1 мМ	60 нМ	141
Допамін	СДС	ДІВ	$2.0 \cdot 10^{-8} - 1 \cdot 10^{-6}$ М	4.4 нМ	142
Лейковорин	АЕС МАЕС	ДІВ	$1 \cdot 10^{-7} - 6 \cdot 10^{-6}$ М $5 \cdot 10^{-8} - 5 \cdot 10^{-6}$ М	$5.0 \cdot 10^{-8}$ М $2.2 \cdot 10^{-8}$ М	143

Скорочення, використані в таблиці:

АЕС- амальгамний електрод зі срібною основою, АКХВ - абсорбційна квадратно-хвильова вольт-амперометрія, АЦВ - адсорбційна циклічна вольтамперометрія, ВПЕ – вугільно-пастовий електрод, ДБАЕ-допований бором алмазний електрод, ДІВ - диференціальна імпульсна інверсійна вольтамперометрія, ДІКАВ – диференційна імпульсна катодна адсорбційна вольтамперометрія, ДМВПЕ-друкований модифікований вугільно-пастовий електрод, ДМЕ-друкований модифікований електрод, ІВА – інверсійна вольтамперометрія, КАВ – катодна адсорбційна вольтамперометрія, КХВ – квадратно-хвильова вольтамперометрія, МСВ-модифікований скло вуглецевий електрод, МАЕС-модифікований амальгамний електрод зі срібною основою, МВКЕ-модифікований вуглецево-керамічний електрод, МВПЕ-модифікований вуглецево-пастовий електрод, МВСВ - модифікований вуглесталовий електрод, МГЕ –модифікований графітовий електрод, МЗЕ-золотий електрод, МСВЕ-модифікований скло вуглецевий електрод, РЕВК – ртутний електрод з висячою краплею, СВЕ - склоуглецевий електрод.

Таблиця 2. Використання різновидів методу ВА для аналізу лікарських засобів, біологічних рідин і продуктів харчування на вміст ЛР.

Об'єкт аналізу	Аналіт (його дія)	Метод	Примітка	Літ-ра
<i>Лікарські засоби</i>				
Таблетки	Безафібрат (препарат антисклеротичної дії)	КХВ	–	104
	Бісопролол(бета-1-адреноблокатор)	ЦВА КХВ	–	118
	Вітаміни В2, В6, С	ЦВА	–	119
	Клопідогель (лікарський антитромботичний засіб, антиагрегант)	КХВ	–	66
	Кокаїн (алкалоїд тропанового ряду, наркотик)	ДІВ	–	130
	Метимазол (анти tireoїдний засіб)	КХВ	–	132
	Ніфедипін (блокатор кальцієвих каналів)	ДІП	–	98
	Спіронолактон (синтетичний стероїдний калійзберігаючий діуретичний засіб)	ДІКАВ ЦВА	–	101
	Тимонаціл (антиоксидант, консервант)	АЦВ КАВ	–	102
	Флутамід (антиандрогенний препарат)	ДІВ	–	115

Таблетки	Фолієва кислота	КХВ	—	136
	Доксициклін (напівсинтетичний антибіотик)	ДІВ	—	134
Розчини для ін'єкцій	Вітамін К ₃	ДІП	Аналогічно в крові	97
	Лейковорин (засіб для усунення токсичних ефектів протипухлинної терапії)	ДІВ	—	143
	Лідокаїн (місцевий анестетик)	ЦВА ДІВ	—	132
	Триптофан (незамінна амінокислота)	ЦВ	—	127
	Триптофан	ДВ	Аналогічне визначення в сироватці крові	141
	Пуринові основи (аденін, гуанін)	ВЛР	Аналогічно в ДНК і таблетках	124
	Тестостерон (статевий гормон)	КХВ	Аналогічно в сечі	113
Біологічні рідини				
Кров	Ацетамінофенон (ненаркотичний анальгетик)	ЦВА	Аналогічно в таблетках	117
	Глюкоза	ЦВА	—	120
	Глюкоза	ВЛР	—	129
	Леводопа (допамінергічний засіб)	ДІВ	Аналогічно в сечі і таблетках	140
	Сечова кислота	ДІВ	Аналогічно в сечі і таблетках	140
	Ремантадин (блокатор М2-каналів)	ЦВА	Аналогічно в слині	133
Плазма крові	Гідрохлоротіазід (тіазидний діуретик)	ІВА	Екстракція 5% ZnSO ₄ , NaOH і метанолом (аналогічно в сечі)	76
	Диклофенак (нестероїдний протизапальний засіб)	ДІВ	Екстракція метанолом	138
	ЛСД	АЦВ	Екстракція 1-хлорбутаном (аналогічно в сечі і волоссі)	110
	Налтрексон (конкурентний антагоніст опіатних рецепторів)	ІВА	—	75
	3-нітротирозин (маркер пошкодження клітин)	АЦВ	Аналогічно в спинно-мозковій рідині	99
	Піразинамід (синтетичний протитуберкульозний препарат)	ДІВ	Аналогічно в сечі	16
	Розиглітазон (засіб для зниження вмісту цукру в крові)	КАВ	Екстракція 5% ZnSO ₄ ·7H ₂ O, NaOH і метанолом (аналогічно в сечі)	100
	Фолієва кислота	КХВ	—	109

Сироватка крові	Дазатиніб (протираковий засіб)	ДІВ		111
	Домперідон (блокатор дофамінових рецепторів)	ЦВА	Аналогічно в сечі	121
	Допамін (нейромедіатор)	ДІВ	—	139
	Сульфасалазин (протираковий препарат)	ДІВ	Аналогічно в таблетках	136
Сеча	Адреналін (гормон та медіатор)	КХВ	—	103
	Амлодипін (блокатор кальцієвих каналів)	ДІВ	Аналогічно в таблетках	104
	Іматиніб (противолековий цитостатичний препарат)	ДІВ	—	107
	Ондастерон (антагоніст серотонінових рецепторів)	ЦВА ДІВ	Нелінійний метод стандартних добавок	111
	Пеніцилін В (антибіотик)	ДІВ	Аналогічно в таблетках	108
	Преднізолон і преднізон (глюкокортикоїди)	КХВ	Аналогічно в таблетках	84
	Фолієва кислота Сечова кислота	ЦВА	—	135
Продукти харчування				
Продукти харчування тваринного походження	Амантадин (дофаміноміметик, протівірусні засоби)	ЦВА	—	126
Річкові води, напої	2-амінофлуорен (канцероген)	АКХВ	Твердофазова екстракція	33
Біологічно активні добавки та жовтки курячих яєць	Вітамін В ₂	КХВ	—	139
Coca-Cola, Pepsi-Cola Чай	Кофеїн Парацетамол	КХВ	—	74
Молоко, яйця, мед	Левовфлоксацин Гатифлоксацин Ломефлоксацин (антибіотики з групи фторхінолонів)	ДІВ	Екстракція ацетонітрилом	29
Продукти харчування, риба	Окситетрациклін Тетрациклін Хлортетрациклін (антибіотики бактеріостатичної дії)	ДІВ	Екстракція ацетонітрилом	30
Екстракт оливкового листа	Олеорепін	АКХВ	—	124
Мед	Тетрациклін	ВЛР	Твердофазова екстракція	77
Банани, помідори, сири (моцарела і горгонзола), охолоджене м'ясо	Триптамін (моноамінний алкалоїд)	ІВА	Екстракція метанолом і хлоридною кислотою	67

Метод твердофазової вольтамперометрії мікрочастинок (solid state voltammetry of microparticles) або по-іншому метод абразивної інверсійної вольтамперометрії (abrasive stripping voltammetry) дає змогу визначати групи речовин у різних твердих зразках (таблетки, частини рослин) без їхнього попереднього розчинення. Підхід полягає у тому, що зразок розтирають до стану тонкої пудри, механічно наносять на твердий електрод і занурюють електрод у водний розчин електроліту. Це порівняно швидкий і чутливий спосіб отримання інформації про якісний і кількісний склад зразка, який успішно був застосований для ідентифікації і кількісної оцінки вмісту різних органічних сполук [87-90]. Зокрема, автори [91-92] запропонували використовувати такий підхід для аналізу комерційних фітопрепаратів

для схуднення і для лікування діабету з метою ідентифікації незаконно доданих до них синтетичних анксиолітиків бензодіазепінів (клоназепаму, флуразепаму, алпразоламу, мідазоламу, мезапама, бромазепаму, лоразепаму і діазепаму), антидепресантів (бупропіону, сертраліну, пароксетину і флуоксетину), діуретиків (гідрохлортіазиду, фуросеміду, хлорталідону, амilorиду, спіронолактону) і гіпоглікемічних речовин (глімепіриду, хлорпропаміду, глібенкламіду). Характерні вольтамперні криві одержували методом ЦВА або КХВ з використанням імпрегнованого парафіном графітового робочого електрода. На рис.2. представлено послідовність діагностичних критеріїв для ідентифікації різних класів домішок у фітопрепаратах.

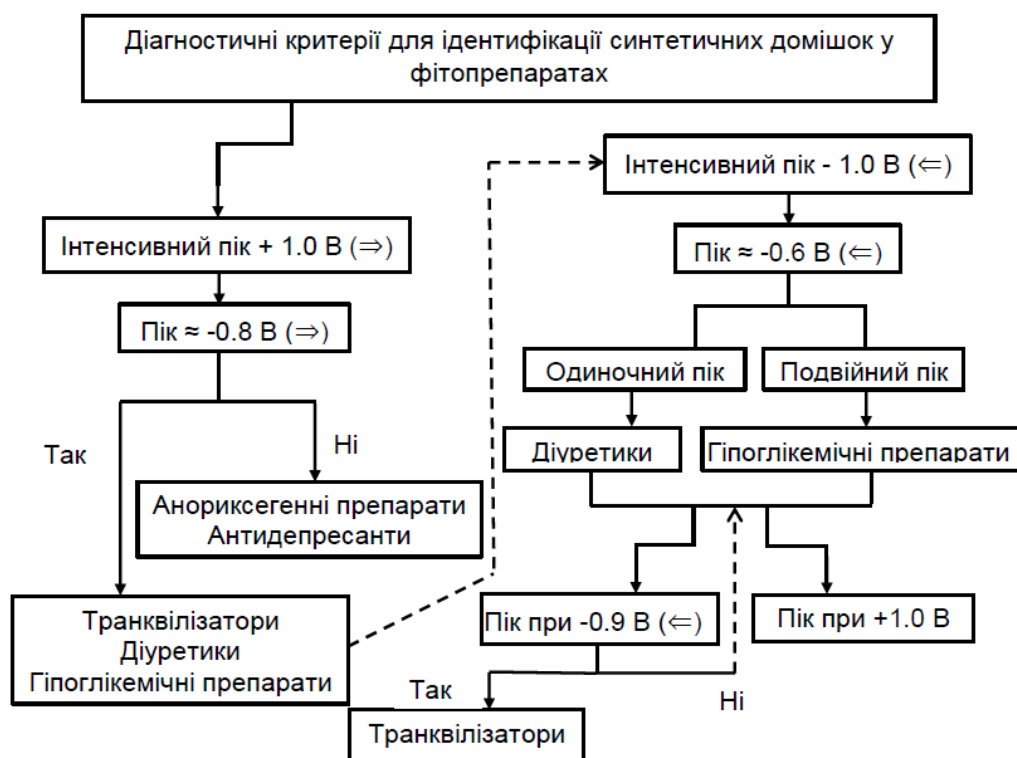


Рис.2. Послідовні діагностичні критерії для ідентифікації різних класів домішок у рослинних препаратах з використанням методу КХВ. Символи $\leq$ і $\Rightarrow$ позначають напрям накладання потенціалу від -1.05 В у позитивному напрямі (окиснення) і від $+1.05$ В у негативному напрямі (відновлення), відповідно [91].

Розвиваються також варіанти інжекційного вольтамперометричного аналізу, як протічного (flow injection) так і періодичного впорскування (batch injection) [10, 93-94]. Поєднання методу періодичного впорскування з електрохімічним детектуванням – це альтернативний спосіб експрес-аналізу *in situ*. Пробу за допомогою мікропіпетки наносять безпосередньо на поверхню робочого електрода, зануреного у великий об'єм розчину фонового електроліту.

Отже, вольтамперометрію можна з успіхом використовувати для визначення діючих речовин у

лікарських засобах, біологічних рідинах, продуктах харчування. Загалом можна відзначити традиційно велику частку публікацій у цій галузі чеських та індійських вчених, підвищення інтересу китайських і європейських науковців (Іспанія, Сербія, Туреччина), та, на жаль, незначну кількість робіт українських авторів.

Головними перевагами методу ВА є широкий діапазон концентрацій (від 10^{-8} до 10^{-2} М), висока селективність, порівняно короткий час налізу, просте, доступне і портативне обладнання. Флагманом з розроблення обладнання для ВА

є компанія Metrohm (Швейцарія), на інтернет-сторінці якої [95] у вільному доступі наведено приклади стандартизованих методик для аналізу ЛЗ, наприклад, визначення β -пропіолактону у вакцині, цистеїну і цистину в розчині для інфузій, тіомерсалу в очних краплях та ін. В Україні більшою мірою використовували обладнання білоруського і російського виробництва (прилади марок ПУ і АВА, ТА, відповідно). Однак ми маємо власний потенціал: на кафедрі аналітичної хімії Львівського національного університету імені Івана Франка активно розвивається напрям розроблення аналітичного та дослідницького приладобудування в рамках проекту MTech Lab [96].

Особливістю методу ВА є можливість одночасного визначення декількох речовин у складних матрицях, а також метаболітів у біологічних рідинах. Фармацевтичний аналіз – це не лише визначення ЛР у готових формах,

але й моніторинг або контроль критичних точок технологічного процесу (постадійний аналіз), визначення залишкових кількостей речовин у змивних водах тощо. Багато розроблених ВА методик дають змогу визначати активні компоненти без їхнього попереднього відокремлення від матриці. В результаті зменшуються затрати на пробопідготовку і підвищується експресність аналізу. Це дає змогу розглядати ВА певною мірою як альтернативу хроматографії, а розроблення вольтамперометричних детекторів для хроматографії, без сумніву, є доцільним. Крім того, постійно постають нові завдання, такі як пошук нових матеріалів електродів для реакцій відновлення й окиснення, нових електроактивних груп і реакцій дериватизації, розроблення методик визначення ЛР нового покоління, а також їхніх метаболітів.

Література

1. Wang J. Electroanalytical techniques in clinical chemistry and laboratory medicine. Wiley-VCH, 1988. P. 188.
2. Мискиджян С.П. Полярография лекарственных препаратов. Київ: Вищ. шк., 1976. С.232.
3. Volke J. Polarographic and voltammetric methods in pharmaceutical chemistry and pharmacology. *Electroanal. Chem.* 1983, 155, 7-23.
4. Oelschläger H. Polarographic analysis of psychotropic drugs. *Bioelectrochem. and Bioenerg.* 1983, 10, 25-36.
5. Cavalheiro E.T.G., Brett C.M.A., Oliveira Brett A.M., Fatibello-Filho O. Bioelectroanalysis of pharmaceutical compounds. *Bioanal. Rev.* 2012, 4, 31-53.
6. Uslu B., Ozkan S.A. Electroanalytical application of carbon based electrodes to the pharmaceuticals. *Anal. Lett.* 2003, 40, 817-853.
7. Radi A. Recent updates of chemically modified electrodes in pharmaceutical analysis. *Comb. Chem. High. T. Scr.* 2010, 13, 728-752.
8. Chillawar R.R., Tadi K.K., Motghare R.V. Voltammetric techniques at chemically modified electrodes. *J. Anal. Chem. (in Russ.)* 2015, 70(4), 399-418.
9. Malode S.J., Abbar J.C., Shetti N.P., Nandibewoor S.T. Voltammetric oxidation and determination of loop diuretic furosemide at a multi-walled carbon nanotubes paste electrode. *Electrochim. Acta* 2012, 60, 95-101.
10. Švancara I., Kalcher K., Walcarius A., Vytras K. Electroanalysis with carbon paste electrodes. *CRC Press: Taylor & Francis*. 2012. P.648.
11. Shetti N.P., Malode S.J., Nandibewoor S.T. Electrochemical behavior of an antiviral drug acyclovir at fullerene-C₆₀-modified glassy carbon electrode. *Bioelectrochem.* 2012, 88, 76-83.
12. Bukkittgar S. D., Shetti N.P., Kulkarni R.M., Doddamani M. R. Electro-oxidation of nimesulide at 5% barium-doped zinc oxide nanoparticle modified glassy carbon electrode. *J. Electroanal. Chem.* 2016, 762, 37-42.
13. Ross N., Hendricks-Leukes N., Fanelwa R., Baker P., Emmanuel I. Conductive composite bio-sensor system for electrochemical indinavir drug detection. *J. Chem.* 2015, 3, 7.
14. Mikysek T., Stočes M., Švancara I., Vytras K. Možnosti charakterizace uhlíkových pastových elektrod. *Chem. Listy* 2014, 108, 513-518.
15. Vyskočil V., Hájková A. Uhlíkové elektrody modifikované deoxyribonukleovou kyselinou jako nás troje pro elektrochemickou detekci jejího poškození. *Chem. Listy* 2016, 110, 207-214.
16. Cheemalapati S., Cheemalapati S., Devadas B., Chen S. Highly sensitive and selective determination of pyrazinamide at poly-L-methionine/reduced graphene oxide modified electrode by differential pulse voltammetry in human blood plasma and urine samples. *J. of Colloid Interface Sci.* 2014, 418(15), 132-139.
17. Li Q., Xu Z., Tang W., Wu Y. Determination of dopamine with a modified carbon dot electrode. *Anal. Lett.* 2015, 48(13), 2040-2050.
18. Zhang J., Ji Y., Dong H., Wang W., Chen Z. Electrochemical determination of glucose using a platinum-palladium nanoparticle carbon nanofiber glassy carbon electrode. *Anal. Lett.* 2016, 49(17), 2741-2754.
19. Filik H., Aydar S., Aslihan A. A poly(2,2'-(1,4-phenylenedivinylene) bis-8-hydroxyquinoline) modified glassy carbon electrode for the simultaneous determination of paracetamol and p-aminophenol. *Anal. Lett.* 2015, 48(16), 2581-2596.
20. Kang H., Jin Y. & Han Q. Electrochemical

detection of epinephrine using an L-glutamic acid functionalized graphene modified electrode. *Anal. Lett.* 2014, 47 (9), 1552-1563.

21. Fekry A.M. A new simple electrochemical Moxifloxacin Hydrochloride sensor built on carbon paste modified with silver nanoparticles. *Biosensors and Bioelectronics*. 2017, 87, 1065-1070.

22. Kalambate P.K., Rawool C.R., Karna S.P., Srivastava A.K. Highly sensitive and selective determination of methylergometrine maleate using carbon nanofibers/silver nanoparticles composite modified carbon paste electrode. *Mat. Sci. and Engineering. C*. 2016, 69, 453-461.

23. Zare H.R., Jahangiri-Dehaghani F., Shekari Z., Benvidi A. Electrocatalytic simultaneous determination of ascorbic acid, uric acid and L-Cysteine in real samples using quercetin silver nanoparticles-graphene nanosheets modified glassy carbon electrode. *Applied Surface Science*. 2016, 375, 169-178.

24. Gandhi S., Mehta V., Rajput S. Simultaneous voltammetric determination of nitazoxanide and ofloxacin in pharmaceutical formulation. *Indian J. Pharm Sci.* 2011, 73 (5), 583-586.

25. Hanaa S., El-Desoky, Mohamed M., Ghoneim A., Habazy D. Voltammetry of irbesartan drug in pharmaceutical formulations and human blood: quantification and pharmacokinetic studies. *J. Braz. Chem. Soc.* 2011, 22(2), 239-247.

26. Rajeev J., Vinod K., Gupta I., Jadon N., Radhapyari K. Adsorptive stripping voltammetric determination of pyridostigmine bromide in bulk, pharmaceutical formulations and biological fluid. *J. Electroanal. Chem.* 2010, 648, 20-27.

27. Rajeev J., Vinod K., Gupta I., Jadon N., Radhapyari K. Voltammetric determination of cefixime in pharmaceuticals and biological fluids. *Anal. Biochem.* 2010, 407, 79-88.

28. Jain R., Gupta, Jadon N. Voltammetric determination of cefixime in pharmaceuticals and biological fluids. *Anal. Biochem.* 2010, 407, 79.

29. Zhongb Y.S. Nia Y.N., Kokotc S.A. Application of differential pulse stripping voltammetry and chemometrics for the determination of three antibiotic drugs in food samples. *Chin. Chem. Let. Analysis.* 2012, 23(3), 339-342.

30. Nia Y., Lib S., Kokot S. Simultaneous voltammetric analysis of tetracycline antibiotics in foods. *Food Chemistry* 2011, 124 (3), 1157-1163.

31. Jain R., Gupta V.K., Jadon N., Radhapyari K. Adsorptive stripping voltammetric determination of pyridostigmine bromide in bulk, pharmaceutical formulations and biological fluid. *J. Electroanal. Chem.* 2010, 648, 20-27.

32. Ali F., Alghamdi. 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. of*

Chem. and Pharm. Research. 2015, 7(8), 1023-1030.

33. Hájková A., Vyskočil V., Barek J. Voltammetric stanovení stopových množství 2-aminofluoren-9-onu s předřazenou prekoncentrací analytu pomocí extrakce na tuhou fázi. *Chem. Listy*. 2013, 107, 234-240.

34. Trísková I., Trnková L. Adsorpce heptamerů s různou středovou sekvencí nukleotidů na rtuťové elektrodě. *Chem. Listy*. 2016, 110, 222-228.

35. Yosypchuk B., Barek J. Analytical applications of solid and paste amalgam electrodes. *Crit. Rev. in Anal. Chem.* 2009, 39 (3), 189-203.

36. Daňhel A., Josypčuk B., Barek J., Fojta M. Možnosti a perspektivy stříbrného amalgánu v elektroanalytické chemii. *Chem. Listy*. 2016, 110, 215-221.

37. Štěpánková M., Šelešovská R., Janíková (Bandžuchová) L., Chýlková J. Voltammetric chování insekticidu imidaclopridu s využitím stříbrné pevné amalgámové elektrody. *Chem. Listy*. 2015, 109, 527-534.

38. Дерябина В.И., Акенеев Ю.А., Щукина Т.И., Сафонов Д.Н. Инверсионная вольтамперометрия для определения цефалексина в лекарственных препаратах, применяемых в ветеринарии. *Достижения науки и техники АПК: теоретический и научно-практический журнал*. 2013, 10, 49-51.

39. Palecek E., Tkac J., Bartosík M., Bertok T., Ostatná V., Palecek J. Electrochemistry of nonconjugated proteins and glycoproteins. Toward sensors for biomedicine and glycomics. *Chem. Rev.* 2015, 115, 2045-2108.

40. Блажеєвський М.Є., Кучер М.М. Полярографічне визначення третинних амінів у вигляді N-оксидів, одержаних за посередництвом. Актуальні проблеми профілактичної медицини. Збірник наук. праць. Вип. 9. Присвячений 95-річчю від Дня народження проф. В.П. Крамаренка. 2011, 62-67.

41. Пат. № 65526. МПК A61K 31/43 (2006.01). Спосіб кількісного визначення третинних амінів/М.Є. Блажеєвський, Я.Ю. Анацька. Заявл. 10.05.2011; Опубл. 10.12.2011, Бюл. № 23.

42. Блажеєвський М.Є., Анацька Я.Ю., Кисіль О.П. Вольтамперометричне визначення кодеїну фосфату в лікарських формах у вигляді N-оксиду, одержаного за допомогою калій гідрогенпероксидомonosульфату. *Укр. мед. альманах*. 2012, 15(3), 28-30.

43. Блажеєвський М.Є., Анацька Я.Ю., Кисіль О.П. Вольтамперометричне визначення атропіну у вигляді N-оксиду, одержаного за допомогою калій гідрогенпероксидомonosульфату. *Укр. мед. альманах*. 2012, 15(1), 26-29.

44. Blazheevskiy M.Ye., Labuzova Yu.Yu. Determination of cefazolin by oscillographic polarography as its S,S'-dioxide. *Zh. Anal. Chem.* 2014, 69(9), 965-968.

45. Blazheevskiy M.Ye., Koretnik O.I. Voltammetric determination of d(+)-biotin in medications as

the corresponding sulfoxide. *News of Pharmacy* (Belarus). 2015, 67(1), 57-62.

46. Labuzova Yu.Yu. Voltammetric determination of cefatoxime using potassium peroxomonosulfate. *News of Pharmacy* (Belarus). 2015, 81(1), 21-24.

47. Reddy C.N., Prasad P.R., Sreedhar N.Y. Electrochemical analysis of anti chemotherapeutic drug zanosar in pharmaceutical and biological samples by differential pulse polarography. *J. Anal. Methods in Chem.* 2013, 7.

48. Chýlková J., Machalický O., Tomášková M., Šeleškovská R. & Navrátil I. Voltammetric determination of nitro derivative of synthetic antioxidant 2,6-di-tert-butyl-4-methyl-phenol. *Anal. Lett.* 2016, 49 (1), 92-106.

49. Plotytsya S., Dubenska L., Blazhejevskyi M., Pysarevska S., Sarahman O. Determination of local anesthetics of amide group in pharmaceutical preparations by cyclic voltammetry. *Electroanal.* 2016, 28(10), 2575-2581.

50. Плотиця С. Дубенська Л., Блажеєвський М., Сарахман О. Валідація методики полярографічного визначення лідокаїну в розчинах для ін'єкцій. Вісн. Львів. ун-ту. Серія хім. 2016, 57(1), 203-211.

51. The United States Pharmacopeia/The National Formulary/ USP 30/NF 25. Rockville: United States Pharmacopeial Convention Inc. 2007, P. 3553.

52. Pharmacopeia-compliant methods. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.metrohm.com/en/industries/pharma_apis/table_apis_standards

53. Patriarche G.J., Vire J.C. Applications of polarography and voltammetry in analysis for drugs. *Anal. Chim. Acta* 1987, 196,193.

54. Abu Zuhri A.Z., Voelter W., Applications of adsorptive stripping voltammetry for the trace analysis of metals, pharmaceuticals and biomolecules. *Fresenius J. Anal. Chem.* 1998, 1, 360.

55. Nagwa A.E. Voltammetric analysis of drugs. *Bioelectrochemistry.* 2004, 64, 99-107.

56. Зиятдинова Г.К., Будников Г.К. Возможности электроаналитической химии в решении проблем фармацевтического анализа. Фармацевтический анализ (Серия «Проблемы аналитической химии». Т. 16. 2013, 230-268.

57. Siddiqui M., Zeid A., Othman A., Rahman N. Analytical techniques in pharmaceutical analysis: A review. *Arabian J. Chem.* 2013, 1-13.

58. Малахова Н.А., Иванова А.В., Козицина А.Н., Матерн А.И. Вольтамперометрия в фармацевтическом анализе. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2014, 2 (7), 90-99.

59. Xu Q., Yuan A., Zhang R., Bian X., Chen D., Hu X. Application of Electrochemical methods for pharmaceutical and drug analysis. *Current Pharm. Analysis.* 2009, 5, 144–155.

60. Santos A.L., Takeuchi R.M., Stradiotto N.R. Electrochemical, spectrophotometric and liquid chromatographic approaches for analysis of tropical

disease drugs. *Current Pharm. Analysis.* 2009, 5(1), 69–88.

61. Nagaraj P., Deepti S., Nayak, Shikandar D. Bukkitgar Electrooxidation of antihistamine drug methidilazine and its analysis in human urine and blood samples. *Cogent Chem.* 2016, 2(1), 1-13.

62. Manal A., El-Shal M.A. Electrochemical studies for the determination of quetiapine fumarate and olanzapine antipsychotic drugs. *Adv. Pharm. Bull.* 2013, 3(2), 339-344.

63. Mielech-Łukasiewicz K., Dąbrowska A. Comparison of boron-doped diamond and glassy carbon electrodes for determination of terbinafine in pharmaceuticals using differential pulse and square wave voltammetry. *Anal. Lett.* 2014, 47(10), 1697-1711.

64. Sanghavi B.J., Srivastava A.K. Adsorptive stripping differential pulse voltammetric determination of venlafaxine and desvenlafaxine employing Nafion-carbon nanotube composite glassy carbon electrode. *Electrochim. Acta.* 2011, 56 (11), 4188-4196.

65. Sanghavi B.J., Srivastava A.K. Adsorptive stripping voltammetric determination of imipramine, trimipramine and desipramine employing titanium dioxide nanoparticles and an Amberlite XAD-2 modified glassy carbon paste electrode. *Analyst.* 2013, 138(5), 1395-1404.

66. Mladenovic A. R., Jovanovic V. M., Petrovic S. D., Mijin D. Ž., Drmanic S. Ž., Avramov M.L. Determination of clopidogrel using square wave voltammetry at a gold electrode. *J. Serb. Chem. Soc.* 2013, 78 (12), 2131–2140.

67. Daniel J.E., Ana M., Williams F.R., Kátia M.B., Nezio M.S., Marcelo F.P., Mario C.U. Determination of tryptamine in foods using square wave adsorptive stripping voltammetry. *Talanta.* 2016, 154 (1), 134–140.

68. El-Shal M.A., Attia A.K. Adsorptive stripping voltammetric behavior and determination of zolmitriptan using differential pulse and square wave voltammetry. *Anal. Bioanal. Electrochem.* 2013, 5(1), 32-45.

69. Mielech-Łukasiewicz K., Puzanowska-Tarasiewicz H. & Niedzielko A. Electrooxidation of some antifungal agents and their square-wave voltammetric determination in cosmetics and pharmaceuticals. *Anal. Lett.* 2011, 44 (6), 955-967.

70. Uddin M.N., Samanidou V.F., Papadoyannis I.N., An overview on total analytical methods for the detection of 1,4-benzodiazepines. *Pharm. Anal.* 2014, 5(6) 303.

71. Gupta V., Jain R., Badnaryari K., Jadon N., Agarwal S. Voltammetric techniques for the assay of pharmaceuticals. *Anal. Biochem.* 2011, 408(2), 179.

72. Gumustas M., Ozkan S. The role of and the place of method validation in drug analysis using electroanalytical techniques. *The Open Anal. Chem. J.* 2011, 5, 1.

73. Ozkan S.A. Electroanalytical methods in

pharmaceutical analysis and their validation. *New York: HNB Publishing*. 2011, P. 350.

74. Tefera M., Geto A., Tessema M., Admassie S. Simultaneous determination of caffeine and paracetamol by square wave voltammetry at poly(4-amino-3-hydroxynaphthalene sulfonic acid)-modified glassy carbon electrode. *Food Chem.* 2016, 210, 156–162.

75. Mohamed M., Hanaa S., Desoky E., Mohamed M., Abdel-Galeil. Voltammetry of naltrexone in commercial formulation and human body fluids: Quantification and pharmacokinetic studies. *Bioelectrochem.* 2011, 81(2), 65–73.

76. Alghamdi A.F. Electrochemical oxidation behavior of hydrochlorothiazide on a glassy carbon electrode and its voltammetric determination in pharmaceutical formulations and biological fluids. *JFDA.* 2014, 22(3), 363–369.

77. Akeneev Y.A., Slepchenko G.B., Deryabina V.I., Gindullina T.M., Maximchuk I.G., Shchukina T.I. Determination of tetracycline in honey by voltammetry. *Procedia Chem.* 2015, 15, 335–359.

78. Nosal-Wiercińska A., Yilmaz S., Binel S., Yagmur S., Saglikoglu G., Sadikoglu M., Yildiz M. Electroanalytical and HPLC methods for the determination of oxcarbazepine in spiked human urine and tablet dosage form. *Croat. Chem. Acta.* 2014, 87 (3), 213–219.

79. Kwon Y., Marc T. Koper combining voltammetry with HPLC: application to electro-oxidation of glycerol. *Anal. Chem.* 2010, 82 (13), 5420–5424.

80. Tvrdikova J., Danhel A., Berek J. Voltammetric and amperometric determination of selected dinitronaphthalenes using single crystal silver amalgam based sensors. *Electrochim. Acta.* 2012, 73, 23–30.

81. Atila A., Yilmaz B., Kadioglu Y. Stability indicating HPLC method for the determination of fulvestrant in pharmaceutical formulation in comparison with linear sweep voltammetric method. *Iranian J. of Pharm. Research.* 2016, 15 (3), 369–378.

82. Agrawal N., Esteve-Romero J., Dubey N., Durgbanshi A., Bose D., Peris-Vicente J., Carda-Broch S. Determination of paroxetine in pharmaceutical preparations using HPLC with electrochemical detection. *The Open Anal. Chem. J.* 2013, 7, 1–5.

83. Flanagan R., Perrett D., Whelpton R. Electrochemical detection in HPLC analysis of drugs and poisons. *The Royal Society of Chemistry (RS·C)*. 2005, P. 239.

84. Rajendra N., Goyal F., Bishnoi S. Simultaneous voltammetric determination of prednisone and prednisolone in human body fluids. *Talanta.* 2009, 79(15), 768–774.

85. Zeynali K.A., Azad P.S. Simultaneous polarographic determination of isoniazid and rifampicin by differential pulse polarography method and support vector regression. *Electrochim. Acta.* 2010, 55(22), 6570–6576.

86. El-Gindy A., Hadad G. Chemometrics in pharmaceutical analysis: an introduction, review and future perspectives. *J. of AOAC International.* 2012, 95(3), 609–623.

87. Komorsky-Lovrić S., Novak I. Estimation of antioxidative properties of tea leaves by abrasive stripping electrochemistry using paraffinimpregnated graphite electrode. *Collect. Czech. Chem. Commun.* 2009, 74, 1467–1475.

88. Komorsky-Lovrić S., Novak I. Abrasive stripping square-wave voltammetry of blackberry, raspberry, strawberry, pomegranate, and sweet and blue potatoes. *J. Food Sci.* 2011, 76, 916–920.

89. Domenech A., Domenech M., Calisti M., Maiolo V. Identification of naphthoquinonic and anthraquinonic dyes via sequential potential steps applied to the voltammetry of microparticles methodology. *J. Solid State Electrochem.* 2010, 14, 465–477.

90. Domenech A., Domenech M., Calisti M., Maiolo V. Sequential identification of organic dyes using the voltammetry of microparticles approach. *Talanta.* 2010, 81, 404–414.

91. Domenech A., Martini M., Carvalho L., Viana C., Domenech M., Silva M. Screening of pharmacologic adulterant classes in herbal formulations using voltammetry of microparticles. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2013, 74, 194–204.

92. Doménech-Carbó A., Martini M., Machado de Carvalho L., Viana C., Doménech-Carbó M., Silvares M. Standard additions-dilution method for absolute quantification in voltammetry of microparticles. Application for determining psychoactive 1,4-benzodiazepine and antidepressants drugs as adulterants in phytotherapeutic formulations. *J. of Pharm. and Biomed. Analysis.* 2013, 80, 159–163.

93. Tormin T.F., Cunha R.R., Silva R.A.B., Munoz R.A.A., Richter E.M. Combination of screen-printed electrodes and batch injection analysis: a simple, robust, high-throughput, and portable electrochemical system. *Sens. Actuators B-Chem.* 2014, 20(2), 93–98.

94. Oliveira T.C., Freitas J.M., Munoz R.A., Richter E.M. A batch injection analysis system with square-wave voltammetric detection for fast and simultaneous determination of naphazoline and zinc. *Talanta.* 2016, 152, 308–313.

95. Вольтамперометрия в анализе лекарственных средств [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.metrohm.ru/Applications/Industries/Pharmacy/VA/Applications.html>.

96. Пацай Л.О. Новини лабораторії MTech. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://chem.lnu.edu.ua/mtech/mtech.htm>.

97. Yilmaz U.T., Somer G. Polarographic determination of anticancer drug vitamin K3 with direct and indirect methods/application to serum and K3 injection solution. *Turk. J. Chem.* 2011, 35, 201 – 213.

98. Jeyaseelan C., Jugade R., Joshi A. Differential pulse polarographic determination of nifedipine in pharmaceutical formulations international. *JPSDR.*

2011, 3(3), 253-255.

99. Acara E.T., Onara A.N., Onarc M.K. Investigation of Electrochemical Behavior and Development of a Validated Adsorptive Stripping Square Wave Voltammetry Method for 3-Nitrotyrosine in Human Plasma and Cerebrospinal Fluid. *J. Anal. Chem.* 2016, 71(6), 581-589.

100. Al-Ghamdi A.F., Hefnawy M.M. Electrochemical determination of rosiglitazone by square-wave adsorptive stripping voltammetry method. *Arab. J. Chem.* 2012, 5, 383-389.

101. El-Sharawy M.S., Bashammakh A.S., Al-Sibaani A.A., Bahaidarah E.A. Analysis of spironolactone residues in industrial wastewater and in drug formulations by cathodic stripping voltammetry. *J. of Pharm. Analysis.* 2013, 3(2), 137-143.

102. Amin O.A.R., Bela S.F., Bakry R. Adsorptive and catalytic cathodic stripping voltammetric determination of timonacis portogaliae. *Electrochim. Acta.* 2011, 29(2), 115-125.

103. Sochr J., Švorc L., Rievaj M., Bustin D. Electrochemical determination of adrenaline in human urine using a boron-doped diamond film electrode. *Diamond and Related Materials.* 2014, 43, 5-11.

104. Cinková K., Švorc L. Electro-chemical Determination of Amlodipine in Pharmaceutical Formulations and in Human Urine Using a Boron-Doped Diamond Electrode. *Chem. Listy.* 2015, 109, 463-469.

105. Ardila J.A., Sartori E.R., Rocha-Filho R.C., Fatibello-Filho O. Square-wave voltammetric determination of bezafibrate in pharmaceutical formulations using a cathodically pretreated boron-doped diamond electrode. *Talanta.* 2013, 103, 201-206.

106. Laranjeira M.T., de Lima F., de Oliveira C.S., Ferreira V.S., de Oliveira S.R.T. Analytical determination of penzophenone-3 in sunscreen preparations using boron-doped diamond electrodes. *American J. of Anal. Chem.* 2011, 2, 383-391.

107. Brychta M., Kaczmarek K., Uslub B., Ozkanb S., Skrzypeka S. Sensitive determination of anticancer drug imatinib in spiked human urine samples by differential pulse voltammetry on anodically pretreated boron-doped diamond electrode. *Diamond Relat. Mater.* 2016, 68, 13-22.

108. Švorc L., Sochr J., Rievaj M., Tomčík P., Bustin D. Voltammetric determination of penicillin V in pharmaceutical formulations and human urine using a boron-doped diamond electrode. *Bioelectrochem.* 2012, 88, 36-41.

109. Cinková K., Šatková P., Švorc L. Determination of folic acid in pharmaceutical preparations by square-wave voltammetry using a boron-doped diamond electrode. *Chem. Listy.* 2015, 109, 788-793.

110. Merli D., Zamboni D., Protti S., Pesavento M., Profumo A. Electrochemistry and analytical determination of lysergic acid diethylamide (LSD) via adsorptive stripping voltammetry. *Talanta.* 2014, 130, 456-461.

111. Jesus C.S.H., Diclescu V.C. Redox mechanism, spectrophotometrical characterisation and voltammetric determination in serum samples of kinases inhibitor and anticancer drug dasatinib. *J. Electroanal. Chem.* 2015, 752, 47-53.

112. Варченко В.В., Стрилец Д.В., Беликов К.Н. Определение ондансетрона на угольно-пастовом электроде с использованием производной вольтамперометрии. Методы и объекты химического анализа. 2014, 9(3), 139-144.

113. Leventa A., Altuna A., Yardımb Y., Sentürk Z. Sensitive voltammetric determination of testosterone in pharmaceuticals and human urine using a glassy carbon electrode in the presence of cationic surfactant. *Electrochim. Acta.* 2014, 128, 54-60.

114. Costaa D.J.E., Martínez A.M., Ribeiro F.W., Bichinho K.M., Di Nezio M.S., Pistonesi F.M. Araujo M.C.U. Determination of tryptamine in foods using square wave adsorptive stripping voltammetry. *Talanta.* 2016, 154, (1), 134-140.

115. Brahman P.K. Dar R.A., Tiwari S., Pitre K.S. Voltammetric determination of anticancer drug flutamide in surfactant media at polymer film modified carbon paste electrode. *Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects.* 2012, 396, 8-15.

116. Skaličková S., Kopel P., Zítka O., Trnková L., Adam V., Kizek R. Nanoparticles-modified glassy carbon electrode in microflow arrangement for analysis of nucleic acids containing repeated adenine sequences. *Chem. Listy.* 2015, 109 (4), 298-306.

117. Li T., Xu J., Zhao L., Shen S., Yuan M., Liu W., Tu Q., Yu R., Wang J. Au nanoparticles/poly(caffeic acid) composite modified glassy carbon electrode for voltammetric determination of acetaminophen. *Talanta.* 2016, 159(1), 356-364.

118. Zil'berg R.A., Yarkaeava Y.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, 71(9), 964-970.

119. Liu G., Wang Y. M., Sun D. M. Simultaneous determination of vitamins B₂, B₆ and C using silverdoped poly(L-arginine) modified glassy carbon electrode. *J. of Anal. Chem.* 2016, 71(1), 102-109.

120. Liu F., Luo Y., Zhu J., Kong L., Wang W., Tan L. Non-enzymatic detection of glucose using poly(azulene A)-nickel modified glassy carbon electrode. *Talanta.* 2016, 156-157(15), 134-140.

121. Rajendra M., Rosy Goya Gold. nanoparticles decorated poly-melamine modified glassy carbon sensor for the voltammetric estimation of domperidone in pharmaceuticals and biological fluids. *Talanta.* 2015, 141, 3. P. 53-59.

122. Tang J., Zhang L., Liu Y., Zhou J., Han G., Tang W. Gold nanoparticles-b-cyclodextrin-chitosan-graphene modified glassy carbon electrode for ultrasensitive detection of dopamine and uric acid. *Electroanalysis.* 2014, 26, 1-9.

123. Tefera M., Geto A., Tessema M., Admassie

S. Simultaneous determination of caffeine and paracetamol by square wave voltammetry at poly(4-amino-3-hydroxynaphthalene sulfonic acid)-modified glassy carbon electrode. *Food Chem.* 2016, 210, 156–162.

124. Cittan M., Koçak S., Çelik A., Dost K. Determination of oleuropein using multiwalled carbon nanotube modified glassy carbon electrode by adsorptive stripping square wave voltammetry. *Talanta*. 2016, 159(1), 148–154.

125. Rozhanchuk T., Yelychko M., Titov M., Tananaiko O. Voltammetric determination of purine bases using a carbon electrode modified with hybrid silica film. *Electroanal.* 2013, 25(9), 2045 – 2053.

126. Yuna Y., Pana M., Fanga G., Yanga Y., Guoa T., Denga J., Liua B., Wangsa S. Molecularly imprinted electrodeposition o-aminothiophenol sensor for selective and sensitive determination of amantadine in animal-derived foods. *Sensors and Actuators B: Chem.* 2017, 238, 32–39.

127. Pang T.T., Cai Z.F., Liu H.L., Du L.M., Guo M.D., Fu Y.L. Determination of tryptophan using a p-sulfonated calix [4,6,8]arene modified gold electrode. *Anal. Let.* 2014, 47(11), 1808–1820.

128. Mladenović A.R., Jovanović V.M., Petrović S.D., Mijin D.Ž., Drmanić S.Ž., Avramov-Ivić M.L. Determination of clopidogrel using square wave voltammetry at a gold electrode. *J. Serb. Chem. Soc.* 2013, 78(12), 2131–2140.

129. Iminovaa Y.V., Tananaikoa O.Y., Rozhanchuka T.S., Gruzina T.G., Reznichenkob L.S., Malyshevaa M.L., Ul'bergb Z.R. Electrodes modified by a biocomposite film based on silica and gold nanoparticles for the determination of glucose. *J. Anal. Chem.* 2015, 70(10), 1247–1253.

130. Jiang B., Wang M., Chen Y., Xie J., Xiang Y. Highly sensitive electrochemical detection of cocaine on graphene/AuNP modified electrode via catalytic redox-recycling amplification. *Biosens. Bioelectron.* 2012, 32, 305–308.

131. Tan G., Bolat G., Onur M., Abaci S. Determination of lidocaine based on electrocatalysis of a chemically modified electrode. *Turk. J. Chem.* 2012, 36, 593–600.

132. Molero L., Faundez M., Angélica del Valle M., Rodrigo del Río, Armijo F. Electrochemistry of methimazole on fluorine-doped tin oxide electrodes and square-wave voltammetric determination in pharmaceutical formulations. *Electrochim. Acta.* 2013, 88, 871– 876.

133. Rozhanchuk T.S., Tananaiko O.Y., Mazurenko E.A., Egorov O.A. A carbosilall electrode modified with a SiO₂-hemoglobin-gold film as a promising

biosensing element. *J. Anal. Chem.* 2012, 67(2), 156–162.

134. Gürlera B., Perc S., Kirb E. Voltammetric behavior and determination of doxycycline in pharmaceuticals at molecularly imprinted and non-imprinted overoxidized polypyrrole electrodes. *J. Pharm. and Biomed. Analysis.* 2013, 84, 263–268.

135. Huo J., Shanguan E., Li Q. Pre-anodized inlaying ultrathin carbon paste electrode for simultaneous determination of uric acid and folic acid. *Electrochim. Acta.* 2013, 89(1), 600–606.

136. Arvand M., Dehsaraei M. A simple and efficient electrochemical sensor for folic acid determination in human blood plasma based on gold nanoparticles-modified carbon paste electrode. *Mat. Sci. and Engineer.* 2013, 33 (6), 3474–3480.

137. Sadeghi S., Motaharian A., Moghaddam A.Z. Electroanalytical determination of sulfasalazine in pharmaceutical and biological samples using molecularly imprinted polymer modified carbon paste electrode. *Sensors and Actuators B.* 2012, 168, 336–344.

138. Razmi H., Sarhang-Zadeh K., Mohammad-Rezaei R. Electrochemical behavior and voltammetric determination of diclofenac at a multi-walled carbon nanotube-ionic liquid composite modified carbon ceramic electrode. *Anal. Let.* 2013, 46, 12.

139. Kowalczyk A., Sadowska M., Krasnodebska-Ostrega B., Nowicka A. Selective and sensitive electrochemical device for direct VB₂ determination in real products. *Talanta*. 2017, 163(15), 72–77

140. Rezaei B., Shams-Ghahfarokhi L., Hava-keshian E., Ensafi A. An electrochemical biosensor based on nanoporous stainless steel modified by gold and palladium nanoparticles for simultaneous determination of levodopa and uric acid. *Talanta*. 2016, 158(1), 42–50.

141. Deng P., Xu Z., Feng Y. Acetylene black paste electrode modified with graphene as the voltammetric sensor for selective determination of tryptophan in the presence of high concentrations of tyrosine. *Mat. Sci. and Engineer.* 2014, 35, 54–60.

142. Kiss L., David V., David I., Lazăr P., Mihailciuc C., Stăniștin I., Ciobanu A., Ștefănescu C., Nagy L., Nagy G., Ciucu A. Electropolymerized molecular imprinting on glassy carbon electrode for voltammetric detection of dopamine in biological samples. *Talanta*. 2016, 160(1), 489–498.

143. Sešesovská R., Bandzuchová L., Navrátil T., Chylková J. Voltammetric determination of leucovorin using silver solid amalgam electrode. *Electrochim. Acta.* 2012, 60, 375–383.