

УДК 543.552

ОПРЕДЕЛЕНИЕ 6-НИТРО-7-(4'-НИТРОФЕНИЛ)-5-ЭТИЛ-4,7-ДИГИДРОПИРАЗОЛО[1,5-*a*]ПИРИМИДИН-3-КАРБОКСИЛАТА КАК ПОТЕНЦИАЛЬНОГО ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО СРЕДСТВА МЕТОДОМ ВОЛЬТАМПЕРОМЕТРИИ

© 2023 г. П. Н. Можаровская^{a, *}, А. В. Ивойлова^a, А. А. Терехова^a, А. Н. Цмокалюк^a,
А. В. Иванова^a, А. Н. Козицина^a, В. Л. Русинов^{a, b}

^aУральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина
ул. Мира 19, Екатеринбург, 620002 Россия

^bИнститут органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук
ул. Софьи Ковалевской 22, Екатеринбург, 620137 Россия

*e-mail: pntozharovskaia@urfu.ru

Поступила в редакцию 15.06.2022 г.

После доработки 01.08.2022 г.

Принята к публикации 03.08.2022 г.

6-Нитро-7-(4'-нитрофенил)-5-этил-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-карбоксилат (**1**) относится к числу перспективных противоопухолевых соединений, проявляющих биологическую активность по отношению к кazeинкиназе типа 2, которая в настоящее время рассматривается как многообещающая мишень в химиотерапии. С помощью метода циклической вольтамперометрии показано, что электрохимическая активность соединения **1** в смешанном растворе трис-НСl и этанола (1 : 1) при pH 7.5 на стеклоуглеродном электроде обусловлена электровосстановлением нитрогруппы, сопряженной с фенильным кольцом. Разработан способ определения соединения **1** методом прямой катодной квадратно-волновой вольтамперометрии. Область линейности соответствующего градуировочного графика, построенного в растворе смеси трис-НСl и этанола (1 : 1) при pH 7.5, составляет 5–500 мг/л ($R^2 = 0.988$), предел обнаружения – 0.8 мг/л, предел количественного определения – 2.4 мг/л. Правильность разработанной методики близка к 100%, относительное стандартное отклонение составило 1.4%.

Ключевые слова: количественный анализ вещества, квадратно-волновая вольтамерометрия, пиразолопиримидины, нитрогруппа, стеклоуглеродный электрод, противоопухолевое средство.

DOI: 10.31857/S0044450223020081, EDN: FUUGSE

В последние десятилетия в мире отмечается экспоненциальный рост заболеваемости раком, который является причиной снижения продолжительности жизни людей [1]. При лечении рака чаще всего используют комбинированные подходы, представляющие собой совокупность медикаментозной терапии и немедикаментозных методов [2–4]. Лекарственные средства, действующие вещества которых содержат в своей структуре нитрогруппу, привлекают огромный интерес в связи с тем, что проявляют широкий диапазон биологической активности, в том числе в отношении различных видов рака [5, 6]. Предполагается, что биологическая активность лекарственных средств связана с окислительно-восстановительным превращением нитрогруппы в организме человека [7, 8].

Несмотря на разнообразие лекарственных препаратов, медикаментозное лечение рака бывает затруднено из-за целого ряда проблем: на-

растающей резистентности опухолевых клеток к химиотерапевтическим средствам, неспецифичности действия химиопрепаратов и побочных реакций [9–11]. В настоящее время актуален поиск новых мишеней и препаратов для химиотерапии, а также разработка методов их определения для контроля качества при производстве. Описаны [12] нитропиразолопиримидины, ингибирующие действие циклинзависимой киназы 2, которая нарушает клеточный цикл и дает возможность клеткам делиться, что приводит к образованию опухоли. Также одной из перспективных мишеней является кazeин киназа 2, которая отвечает за рост и пролиферацию раковых клеток [13]. На основе нитросодержащих пиразолопиримидинов сотрудниками Уральского федерального университета разработано потенциальное лекарственное средство – 6-нитро-7-(4'-нитрофенил)-5-этил-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-карбоксилат

(соединение **1**) — с противоопухолевой активностью в отношении киназы 2. Способы определения соединения **1** не описаны, поэтому разработка метода его количественного определения — актуальная задача.

Одним из информативных методов анализа является вольтамперометрия (**ВА**), которая не уступает по чувствительности и селективности методу высокоэффективной жидкостной хроматографии в случае простых матриц, к которым можно отнести лекарственные средства. К преимуществам **ВА** можно также отнести использование нетоксичных растворителей при определении водорастворимых соединений, экспрессность и простоту метода. Исследуемое соединение **1** содержит нитрогруппу и потенциально может относиться к электроактивным веществам, поэтому применение **ВА** в данном случае может быть весьма целесообразно. В работе [14] указано, что в лекарственных препаратах, содержащих нитрогруппу, наиболее полезным сигналом для количественного определения является сигнал восстановления нитрогруппы. К преимуществам такого сигнала можно отнести как большое количество электричества, вырабатываемое на 1 моль электроактивного соединения, так и относительно низкую потребность в энергии для восстановления нитрогруппы, что позволяет получать высокую чувствительность отклика [15].

В вольтамперометрии для определения лекарственных веществ в качестве рабочих электродов наиболее часто используют стеклоуглеродный электрод (**СУЭ**), поскольку для него характерен широкий диапазон рабочих потенциалов, он является легкодоступным и химически инертным в большинстве электролитов [16–18]. В данной работе использовали в качестве рабочего стеклоуглеродный электрод.

Цель данной работы — разработка способа вольтамперометрического определения 6-нитро-7-(4'-нитрофенил)-5-этил-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-карбоксилата на **СУЭ**.

ЭКСПЕРИМЕНАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Реактивы и образцы. 6-Нитро-7-(4'-нитрофенил)-5-этил-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-карбоксилат (соединение **1**), 6-нитро-7-(4'-нитрофенил)-5-этил-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин (соединение **2**), 6-нитро-7-фенил-5-этил-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин (соединение **3**), 6-нитро-7-фенил-5-этил-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-карбоксилат (соединение **4**) (схема 1) были синтезированы сотрудниками кафедры органической и биомолекулярной химии Уральского федерального университета. Структуру соединения подтверждали методами ЯМР-, ИК- и УФ-спектроскопии и элементного анализа.

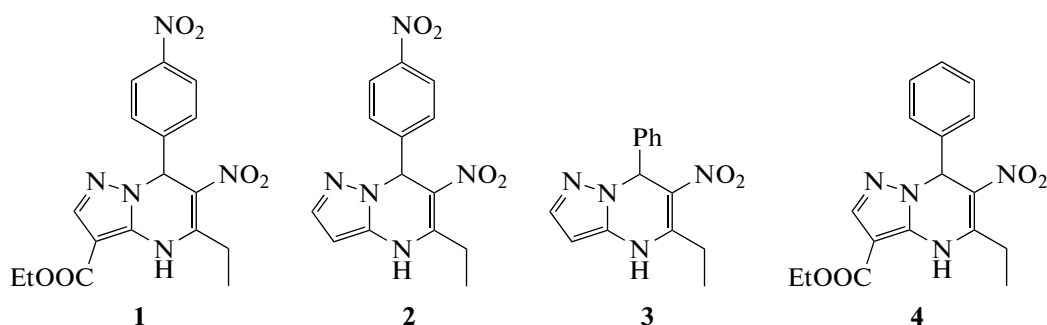


Схема 1. Структурные формулы соединений 1–4.

Рабочий раствор с концентрацией 5 г/л готовили растворением навески ($m = 0.005$ г) в 1 мл диметилсульфоксида в пробирке Эппендорфа и хранили в темноте при комнатной температуре. Трис-НСl буферный раствор готовили растворением (гидроксиметил) аминометана (Panreac, США) в воде, создавая pH от 6 до 9 с шагом 1 ед. pH с помощью 1 М HCl (ООО “Компонент-реактив”, Россия). Фоновый раствор готовили смешением трис-НСl буферного раствора и этилового спирта (95%, ООО “Росбио”, Россия) в соотношении 1 : 1, контролируя pH растворов для получения необходимого значения. Для приготовления растворов использовали деионизиро-

ванную воду, полученную на установке ДВС-М/1НА(18)-N (Медиана фильтр, Россия).

Оборудование и средства измерений. Электрохимические исследования проводили в стандартной трехэлектродной ячейке с использованием потенциостата/гальваностата μ Autolab Type III (Metrohm, Швейцария) в комплекте с магнитной мешалкой. Индикаторным электродом служил стеклоуглеродный диск, впрыснутый во фторопласт диаметром 0.3 см (Metrohm, Швейцария). Для полировки поверхности стеклоуглеродного электрода применяли набор kit 6.2802.010 (Metrohm, Швейцария), включающий оксид

алюминия с дисперсностью частиц 0.3 мкм и ткань. В качестве вспомогательного электрода использовали стержень из стеклоуглерода диаметром 0.2–0.3 см (Metrohm, Швейцария). Электродом сравнения служил двухключевой хлорид-серебряный электрод типа ЭСр-10101/3.5 моль/л. Значения pH измеряли иономером Эксперт-pH (Эконикс-эксперт, Россия). Перед каждым измерением в течение 10 мин растворы продували аргоном (чистота 99.9%)

Методика эксперимента. Перед анализом поверхность индикаторного стеклоуглеродного электрода (СУЭ) полировали с помощью суспензии оксида алюминия. Для удаления растворенного кислорода, волна восстановления которого на СУЭ регистрируется в области катодного тока соединения **1**, через раствор интенсивно (5–6 пузырьков в секунду) в течение 10 мин продували аргон. Затем уменьшали скорость продувки до одного пузырька в секунду, опускали электроды в раствор, сопло направляли таким образом, чтобы выходящие пузырьки газа не попадали на электроды, выключали мешалку, выжидали 5 с для успокоения раствора и регистрировали вольтамперограмму. После регистрации каждой вольтамперограммы СУЭ выдерживали в течение 3 мин при потенциале 0.0 В.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Электрохимическое поведение соединения **1 на стеклоуглеродном электроде.** Для установления природы сигналообразующего процесса изучали электрохимическое поведение ряда веществ класса пиразолопиримидинов (соединения **1–4**), содержащих и не содержащих одну или две нитрогруппы, методом циклической вольтамперометрии в смешанном растворе трис-НСI и этанола (1 : 1) при pH 7.5 на СУЭ (рис. 1). Из циклических вольтамперограмм рис. 1 следует, что соединения **3** и **4**, содержащие в своей структуре одну нитрогруппу, сопряженную с гетероциклической системой, имеют один пик восстановления в диапазоне потенциалов от –0.95 до –1.25 В. Соединения **1** и **2**, содержащие в своей структуре две нитрогруппы, одна из которых сопряжена с фенильным кольцом, а другая с гетероциклической системой, дают два последовательных пика восстановления в диапазоне потенциалов от –0.8 до –0.87 В для первого пика и от –0.95 до –1.2 В для второго пика (рис. 1). Вероятнее всего, данные пики восстановления соответствуют электровосстановлению нитрогрупп. Восстановление нитрогруппы, сопряженной с гетероциклической системой, протекает при более отрицательных потенциалах (–1.06 В и –1.22 В для соединений **1** и **2** соответственно), по сравнению с нитрогруппой, сопряженной с ароматическим кольцом (–0.87 и –0.83 В для соединений **1** и **2** соответственно).

Это предположение подтверждают данные квантовохимических расчетов (рис. 1, вставка), которые указывают на то, что самая большая локализация электронной плотности низшей свободной молекулярной орбитали находится у нитрогруппы, сопряженной с фенильным кольцом. Скорее всего, первая стадия восстановления нитрогруппы, сопряженной с фенильным кольцом, подчиняется тем же закономерностям, что и для нитробензола [19].

Исходя из того, что первый пик восстановления, вероятнее всего, принадлежит восстановлению нитрогруппы, то для определения выбрали первую волну восстановления.

Влияние кислотности раствора на ток восстановления соединения **1** изучали в области pH от 7.5 до 9.5. При более низких значениях pH раствор становился мутным (неистинным), что не позволяло получать корректные результаты. Ток восстановления соединения **1** (рис. 2а) достигает максимума при значении pH 7.5, которое и выбрали для дальнейших исследований. Снижение величины пика соединения **1** в более щелочной среде может быть обусловлено затруднением восстановления из-за нехватки протонов (рис. 2б).

Выбор режима вольтамперометрических измерений. На рис. 3 приведены вольтамперограммы соединения **1**, зарегистрированные на СУЭ в линейном, дифференциально-импульсном (ДИП) и квадратно-волновом (КВВ) режимах. Сравнение различных вольтамперометрических режимов при одной и той же скорости сканирования позволяют заключить, что квадратно-волновой режим является предпочтительным для регистрации токов восстановления соединения **1** в смешанном растворе трис-НСI и этанола при pH 7.5. Способ определения тока и площади пика под кривой в КВВ-режиме представлен на рис. 3в (аналогично проводили определение для линейного и ДИП-режимов). В случае КВВ пик более симметричный по сравнению с линейным режимом и может быть измерен с высокой точностью. Величина аналитического сигнала (АС) в КВВ-режиме в 1.85 раза выше, чем в режиме ДИП. Таким образом, дальнейшие исследования проводили в режиме КВВ.

Оптимизация параметров в квадратно-волновом режиме. Величина АС в режиме КВВ зависит от инструментальных параметров, таких как частота амплитуды, шаг импульса и амплитуда импульса.

Зависимость величины тока восстановления соединения **1** от частоты импульсов при амплитуде импульса 0.08 В и шаге импульса 0.004 В линейна в области от 5 до 50 Гц. После увеличения частоты величина тока не возрастает. При этом увеличение сигнала по абсолютной величине в диапазоне частот от 25 до 50 Гц незначительно (не превышает 5%). При сравнении базовых линий остаточного тока при 25 и 50 Гц наблюдается уве-

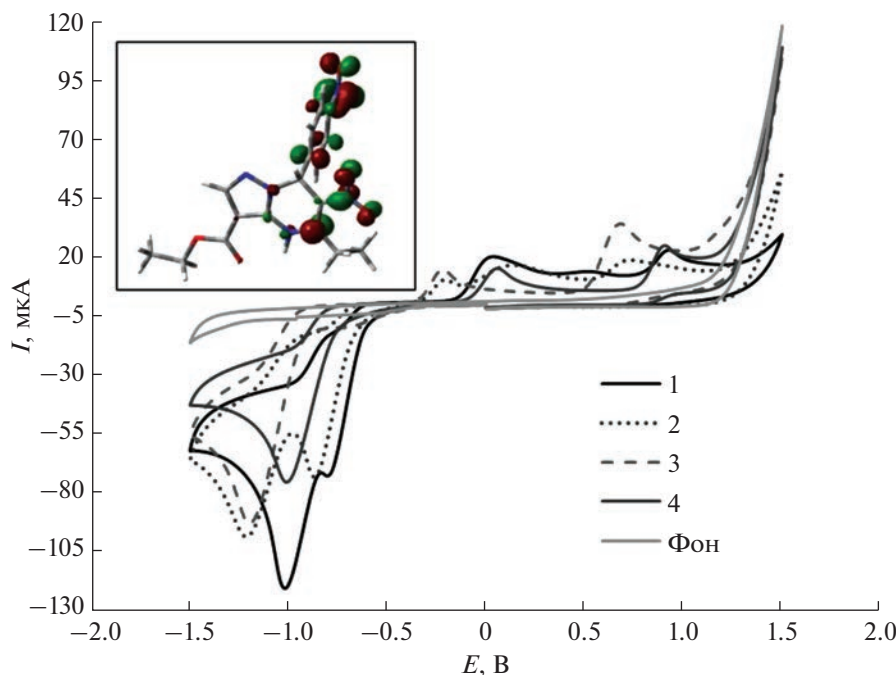


Рис. 1. Катодно-анодные циклические вольтамперограммы, зарегистрированные на стеклоуглеродном электроде в смешанном растворе трис-НСl и этанола (1 : 1) при pH 7.5 при скорости сканирования 0.1 В/с после продувки аргоном с добавлением 1.5 ммоль/л соединений **1–4**. Вставка: конфигурация нижней свободной молекулярной орбитали соединения **1**.

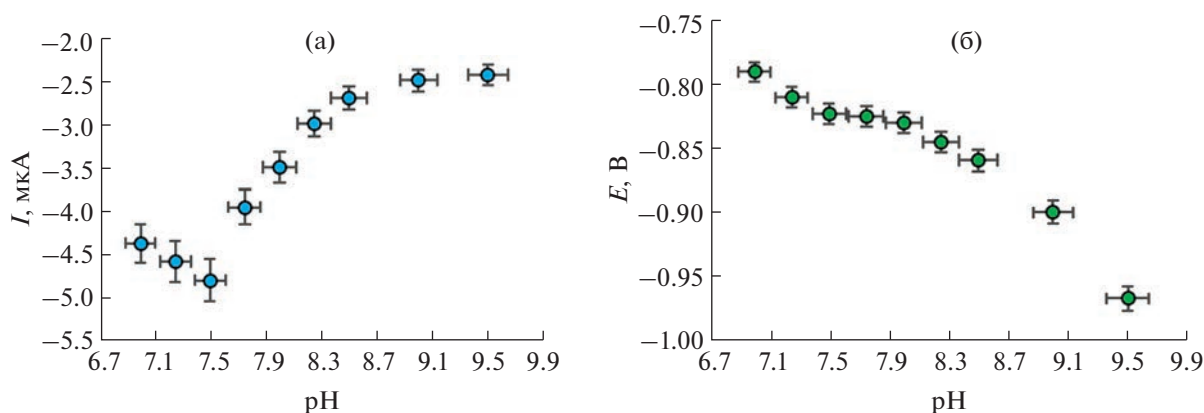


Рис. 2. Зависимость тока первого пика восстановления (а) и его потенциала (б) от pH среды для концентрации соединения **1** 50 мг/л. Вольтамперограммы регистрировали в линейном режиме при скорости развертки 0.1 В/с ($n = 5$, $R = 0.95$).

личение тока при 50 Гц почти в два раза. Таким образом, отношение полезный сигнал/остаточный ток значительно снижается, что усложняет регистрацию пика соединения **1** и ухудшает воспроизводимость полученных результатов. В связи с этим для аналитических целей выбрали частоту 25 Гц.

Величина тока восстановления соединения **1** при частоте импульса 25 Гц, шаге развертки 0.004 В

и скорости сканирования 0.15 В/с линейно увеличивается при увеличении амплитуды импульса от 10 до 80 мВ. Дальнейшее увеличение амплитуды импульса приводит к уменьшению АС соединения **1** (рис. 4а).

Как видно из рис. 4б, величина тока восстановления соединения **1** возрастает в интервале скоростей развертки от 0.05 до 0.15 В/с, после чего рост замедляется. Таким образом, для аналитиче-

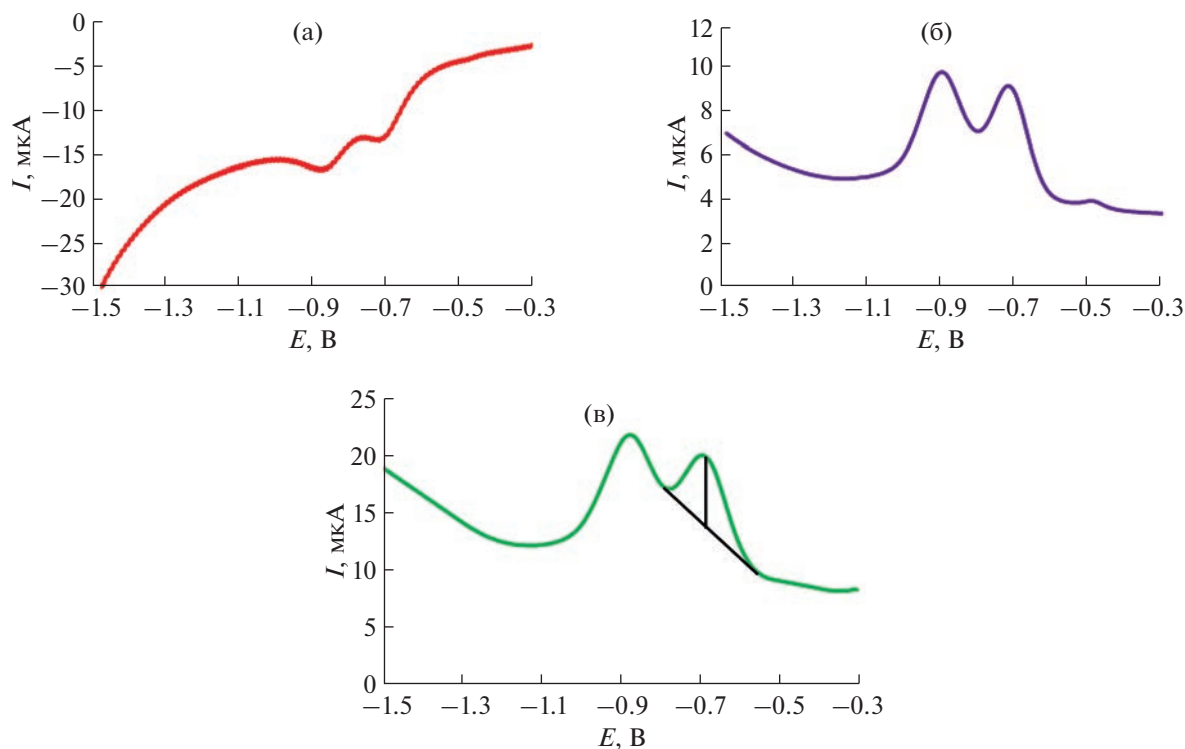


Рис. 3. Катодные вольтамперограммы, зарегистрированные на стеклоуглеродном электроде в смешанном растворе трис-НСl и этанола при pH 7.5 с добавлением 75 мкг/л соединения **1** в различных режимах: (а) – линейный, (б) – дифференциально-импульсный, (в) – квадратно-волновой. Скорость развертки 100 мВ/с, амплитуда импульса 0.07 В, частота 25 Гц.

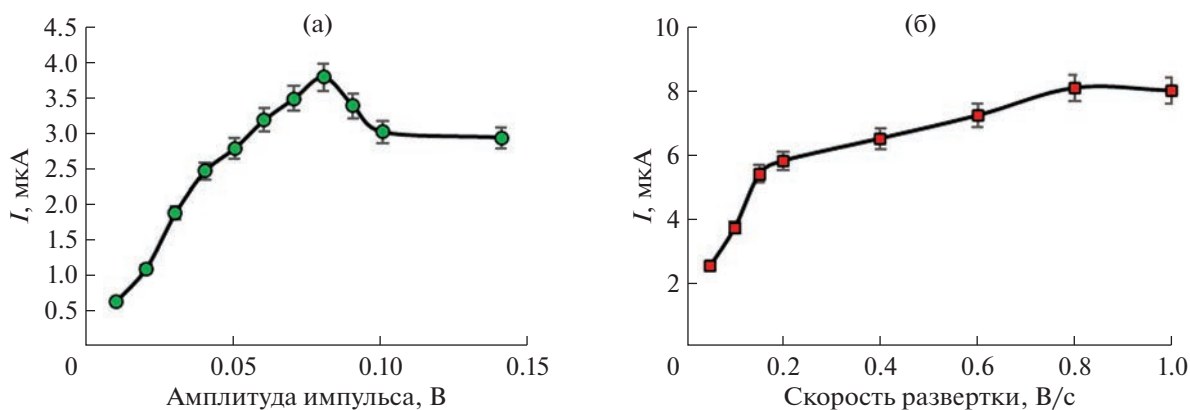


Рис. 4. Зависимости аналитического сигнала 50 мкг/л соединения **1** от амплитуды импульса (а) и скорости развертки (б), полученные в смешанном растворе трис-НСl и этанола (1 : 1) при pH 7.5 с использованием квадратно-волнового режима регистрации вольтамперограмм. Условия регистрации: шаг развертки 0.004 В, скорость развертки 0.15 В/с (а), амплитуда импульса 0.08 В (б), частота 25 Гц ($n = 5$, $P = 0.95$).

ских целей выбрали амплитуду импульса 0.08 В, скорость развертки 0.15 В/с, частоту импульса 25 Гц.

Характеристики градуировочного графика для определения соединения **1.** При оптимальных условиях регистрации АС соединения **1** площадь пика линейно растет в интервале 5–50 мкг/л, в то время как для тока пика восстановления линей-

ность градуировочного графика менее четко выражена, на что указывает коэффициент корреляции (0.998 и 0.986 соответственно). Уравнение регрессии для диапазона концентрации от 5 до 50 мкг/л имеет вид $S = (0.0081c \pm 0.0001) - (0.0032 \pm 0.0019)$. В диапазоне концентраций от 5 до 500 мкг/л тенденция сохраняется: коэффициенты

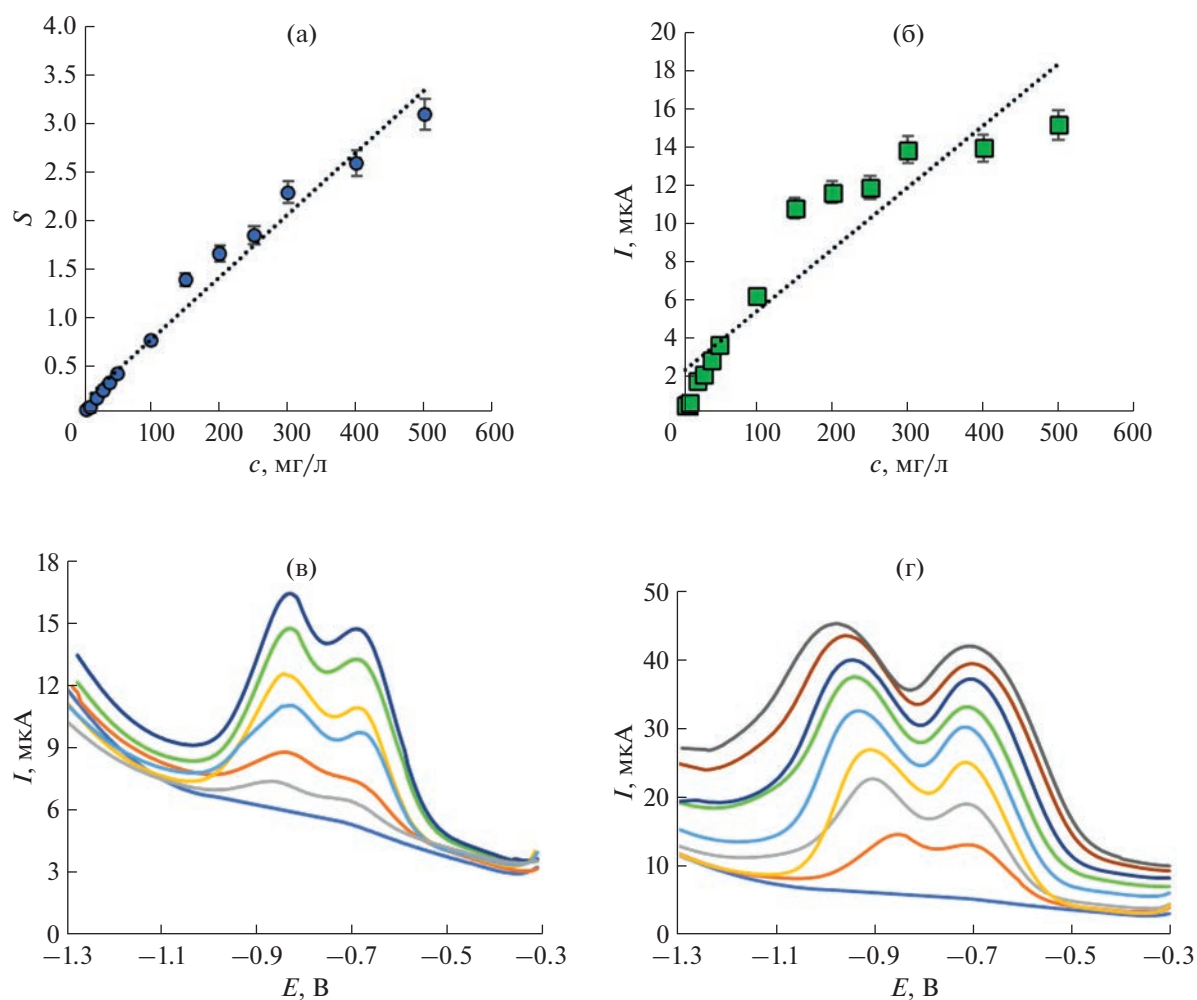


Рис. 5. Зависимость площади (S , мкКл) (а) и тока пика восстановления соединения **1** (б) от его концентрации в смешанном растворе трис-НСI и этанола при pH 7.5 с добавлением 0, 5, 10, 20, 30, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500 мг/л (а), (б) соединения **1** и соответствующие квадратно-волновые вольтамперограммы для 5, 10, 20, 30, 50 (в) и 50, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500 мг/л соединения **1** (г), зарегистрированные на стеклоуглеродном электроде со скоростью развертки потенциала 0.15 В/с, амплитудой импульса 80 мВ и частотой 25 Гц. Вставки: зависимости площади (S , мкКл) (а) и тока пика (I , мкА) восстановления соединения **1** (б) от его концентрации с добавлением 0, 5, 10, 20, 30, 50 мг/л в тех же условиях ($n = 5$, $P = 0.95$).

корреляции составляют 0.988 для площади пика и 0.866 для тока пика. Предпочтительнее использовать в качестве АС площадь пика. На рис. 5в и г приведены соответствующие КвВ-вольтамперограммы для разных концентраций соединения **1** в растворе. Уравнение регрессии для диапазона концентрации 5–500 мг/л имеет вид $S = (0.0065c \pm \pm 0.0001) + (0.120 \pm 0.027)$. Предел обнаружения, рассчитанный по градуировочной зависимости в диапазоне концентрации от 5 до 50 мг/л, составляет 0.8 мг/л, предел количественного определения – 2.4 мг/л.

Оценка правильности разработанной методики определения соединения **1 в стандартном образце.** Показатель правильности рассчитывали для уровней концентраций соединения **1** 50, 100,

250 мг/л по методу введено–найдено, каждое определение повторяли три раза (табл. 1). Показатель правильности для различных уровней концентраций близок к 100%. Среднее значение степени извлечения составило $99.8 \pm 1.4\%$. Доверительный интервал среднего результата анализа включает значение 100%. Значение стандартного отклонения составило 1.4, а относительного стандартного отклонения – 1.4%. Данные представлены в табл. 2.

Разработан способ количественного определения соединения **1** из ряда нитропиразолопири-мидинов, являющегося потенциальным противо-опухолевым средством и содержащего в своей

Таблица 1. Результаты определения соединения **1** методом введено–найденно

Введено, мг/л	<i>S</i>	Найдено, мг/л	<i>R</i> , %
50	0.399	49.65	99.3
	0.399	49.65	99.3
	0.4	49.78	99.6
100	0.759	98.31	98.3
	0.76	98.46	98.5
	0.76	98.46	98.5
250	1.78	255.38	102.2
	1.77	253.85	101.5
	1.77	253.85	101.5
<i>R</i> среднее, %			99.8

Таблица 2. Метрологические характеристики, полученные при оценке правильности результатов определения соединения **1** (*n* = 9)

Метрологическая характеристика	Значение
Среднее значение <i>R</i> , %	99.8
Стандартное отклонение	1.4
Относительное стандартное отклонение среднего результата, %	1.4
Нижняя граница доверительного интервала среднего результата (<i>P</i> = 0.95)	98.3
Верхняя граница доверительного интервала среднего результата (<i>P</i> = 0.95)	102.2

структуре две нитрогруппы. Показано, что первый пик соответствует электровосстановлению нитрогруппы, сопряженной с фенильным кольцом. Установлено, что при pH 7.5 наблюдается максимальное значение тока, которое выбрано в качестве фоновой среды. На основании сравнения различных режимов регистрации вольтамперограмм выбран режим квадратно-волновой вольтамперометрии со следующими параметрами: частота импульса 25 Гц, скорость развертки 0.15 В/с, амплитуда импульса 0.08 В, шаг импульса 0.004 В. Область линейности градуировочного графика с использованием разработанного способа составляет 5–500 мг/л: $S = (0.0065c \pm 0.0001) + (0.120 \pm 0.027)$ с коэффициентом корреляции 0.988. Предел обнаружения, рассчитанный по градуировочному графику в диапазоне концентрации от 5 до 50 мг/л, составляет 0.8 мг/л, а предел количественного определения – 2.4 мг/л.

Правильность разработанной методики близка к 100%, относительное стандартное отклонение составило 1.4%.

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, проект № FEUZ-2020-0058 (H687.42Б.223/20).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pilleron S., Sarfati D., Janssen-Heijnen M., Vignat J., Ferlay J., Bray F., Soerjomataram I. Global cancer incidence in older adults, 2012 and 2035: A population-based study // *Int. J. Cancer*. 2019. V. 144. № 1. P. 49.
2. Davatgaran-Taghipour Y., Masoomzadeh S., Farzaei M.H., Bahramsoltani R., Karimi-Soureh Z., Rahimi R., Abdollahi M. Polyphenol nanoformulations for cancer therapy: Experimental evidence and clinical perspective // *Int. J. Nanomed*. 2017. V. 12. P. 2689.
3. Abdelaziz H.M., Gaber M., Abd-Elwakil M.M., Mabrouk M.T., Elgohary M.M., Kamel N.M., Kabary D.M., Freag M.S., Samaha M.W., Mortada S.M. Inhalable particulate drug delivery systems for lung cancer therapy: Nanoparticles, microparticles, nanocomposites and nanoaggregates // *J. Control. Release*. 2018. V. 269. P. 374.
4. Madamsetty V.S., Mukherjee A., Mukherjee S. Recent trends of the bio-inspired nanoparticles in cancer theranostics // *Front. Pharmacol*. 2019. V. 10. P. 1264.
5. Fuchi Y., Murase H., Kai R., Kurata K., Karasawa S., Sasaki S. Artificial host molecules to covalently capture 8-Nitro-cGMP in neutral aqueous solutions and in cells // *Bioconjug. Chem*. 2021. V. 32. № 2. P. 385.
6. Denny W.A., Wilson W.R., Stevenson R.J., Tercel M., Atwell G.J., Yang S. Patterson V.A. Nitrobenzindoles and their use in cancer therapy. U.S. Patent No. 7718688. 18.05.2010.
7. Wardman P. Application of pulse radiolysis methods to study the reactions and structure of biomolecules // *Rep. Prog. Phys*. 1978. V. 21. № 2. P. 259.
8. Grunberg E., Tittsworth E.H. Chemotherapeutic properties of heterocyclic compounds: monocyclic compounds with five-membered rings // *Ann. Rev. Microbiol*. 1973. V. 27. № 21. P. 317.
9. Alavi M., Nokhodchi A. Micro- and nanoformulations of paclitaxel based on micelles, liposomes, cubosomes, and lipid nanoparticles: Recent advances and challenges // *Drug Discov. Today*. 2022. V. 27. № 2. P. 576.
10. Bhatnagar I., Kim S.-K. Marine antitumor drugs: Status, shortfalls and strategies // *Marine Drugs*. 2010. V. 8. № 10. P. 2702.
11. Pérez-Herrero E., Fernández-Medarde A. Advanced targeted therapies in cancer: Drug nanocarriers, the future of chemotherapy // *Eur. J. Pharm. Biopharm*. 2015. V. 93. P. 52.
12. Asati V., Anant A., Patel P., Kaur K., Gupta G.D. Pyrazolopyrimidines as anticancer agents: A review on structural and target-based approaches // *Eur. J. Med. Chem*. 2021. V. 225. Article 113781.
13. Pagano M.A., Cesaro L., Meggio F., Pinna L.A. Protein kinase CK2: A newcomer in the “druggable kinome” // *Biochem. Soc. Trans*. 2006. V. 34. № 6. P. 1303.

14. *Squella J.A., Bollo S., Núñez-Vergara L.J.* Recent developments in the electrochemistry of some nitro compounds of biological significance // *Curr. Org. Chem.* 2005. V. 9. № 6. P. 565
15. *Малахова Н.А., Ивойлова А.В. Замана А.А., Русинов В.Л., Алямовская И.С., Иванова А.В., Козицина А.Н.* Количественное определение основного вещества противовирусного препарата Триазид® с использованием метода вольтамперометрии // *Журн. аналит. химии.* 2020. Т. 75. № 3. С. 266.
16. *Bonfilio R., De Araújo B.M., Salgado H.R.N.* Recent applications of analytical techniques for quantitative pharmaceutical analysis: A review // *WSEAS Trans. Biol. Biomed.* 2010. Т. 7. № 4. P. 316.
17. *El-Shahawi M.S., Bahaffi S.O., El-Mogy T.* Analysis of domperidone in pharmaceutical formulations and wastewater by differential pulse voltammetry at a glassy-carbon electrode // *Anal. Bioanal. Chem.* 2007. V. 387. № 2. P. 719.
18. *Zittel H.E., Miller F.J.* A glassy-carbon electrode for voltammetry // *Anal. Chem.* 1965. V. 37. № 2. P. 200.
19. *Baizer M. M., Lund H.* Organic Electrochemistry. New York, 1983. P. 1166.