

Державна наукова установа
Науково-технологічний комплекс «Інститут монокристалів»
Національна Академія Наук України
Київський національний університет імені Тараса Шевченка
Міністерство освіти і науки України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ВАРЧЕНКО ВІКТОРІЯ ВЯЧЕСЛАВІВНА

УДК 543.552:544.63

ДИСЕРТАЦІЯ

**МОДИФІКОВАНІ ВУГІЛЬНО-ПАСТОВІ ЕЛЕКТРОДИ ДЛЯ
ВОЛЬТАМПЕРОМЕТРИЧНОГО ВИЗНАЧЕННЯ ЕЛЕКТРОАКТИВНИХ
СПОЛУК ІНДОЛЬНОГО РЯДУ**

02.00.02 – аналітична хімія

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ В. В. Варченко

Науковий керівник
Беліков Костянтин Миколайович,
кандидат хімічних наук,
старший дослідник

Київ – 2018

АНОТАЦІЯ

Варченко В. В. Модифіковані вугільно-пастові електроди для вольтамперометричного визначення електроактивних сполук індольного ряду. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.02 «аналітична хімія». – Державна наукова установа «Науково-технологічний комплекс «Інститут монокристалів» Національної академії наук України», Київський національний університет імені Тараса Шевченка Міністерства освіти і науки України Київ, 2018.

Дисертаційна робота присвячена вивченню електрохімічних властивостей вінпоцетину, ондансетрону та тропісетрону на немодифікованих вугільно-пастових електродах і способам модифікації цих електродів для покращення їх характеристик. Вона також стосується розробки нових методик кількісного визначення вказаних сполук за допомогою вольтамперометрії з отриманими вугільно-пастовими електродами.

Вінпоцетин ((3 α ,16 α)-ебурнаменін-14-карбонової кислоти етиловий естер), ондансетрон ((*RS*)-9-метил-3-[(2-метил-1*H*-імідазол-1-іл)метил]-2,3-дигідро-1*H*-карбазол-4(9*H*)-ону гідрохлориду дигідрат)) і тропісетрон ([1*S*,5*S*)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл]-1*H*-індол-3-карбоксилату гідрохлорид) є біологічно активними сполуками, що містять у своїй структурі індольний фрагмент. Вінпоцетин застосовується для лікування порушень мозкового кровообігу та погіршення пам'яті, а тропісетрон та ондансетрон застосовуються для профілактики нудоти та блювоти, викликаних хірургічним втручанням, хіміотерапією та променевою терапією. Для визначення цих речовин традиційно застосовують вискоєфективну рідинну хроматографію або газову хроматографію. Проте у цьому випадку часто необхідна трудомістка пробопідготовка, що включає екстракцію та використання органічних розчинників. Тому існує необхідність у розробці нових методик кількісного визначення цих сполук в різних об'єктах. У порівнянні з хроматографією вольтамперометрія має ряд переваг, таких як, зокрема, простота, експресність та

низька вартість аналізу. Серед інших електродів, які використовуються у вольтамперометрії, вугільно-пастові електроди демонструють унікальні властивості. Їх легко виготовити, вони нетоксичні і мають виняткові електрохімічні властивості (низький фоновий струм, широкий діапазон потенціалів). Крім того, до пасти електроду можна додавати різні речовини, щоб змінити його властивості.

Встановлено, що всі досліджені речовини необоротно окиснюються при високих анодних потенціалах з переносом одного електрону. За допомогою циклічної вольтамперометрії вивчено вплив швидкості розгортки та рН на електрохімічні властивості цих речовин. Зі збільшення рН розчину для тропісетрону та вінпоцетину струм піка збільшувався, а потенціал піка зміщувався до менш позитивних значень, що можна очікувати при окисненні слабких основ. Проте, хоча ондансетрон протонується у водних розчинах, його окиснення не залежить від рН. Кутовий коефіцієнт для залежності $\lg I$ від $\lg \nu$, що становить близько 0,5, вказує на реакцію, контрольовану дифузією. На підставі даних, отриманих з використанням циклічної вольтамперометрії, спектрофотометрії, електролізу, а також літературних джерел, можна зробити припущення, що у випадку вінпоцетину або тропісетрону окиснення відбувається за третинним атомом Нітрогену. У той же час ондансетрон, найбільш імовірно, окиснюється за індольним фрагментом.

Для диференціального імпульсного режиму були вивчені параметри, що, як відомо, впливають на вигляд вольтамперограм: амплітуда імпульсу, тривалість імпульсу та швидкість розгортки. Оптимальні значення вибирали таким чином, щоб отримати вольтамперограми з відносно високими фарадеєвськими струмами, але відносно низькими фоновими струмами. Вивчено також вплив потенціалу накопичення та тривалості накопичення на висоту сигналу окиснення. Встановлено, що всі три речовини здатні накопичуватися на вугільно-пастових електродах. Накопичення, найбільш імовірно, відбувається шляхом екстракції в об'єм електроду. Оптимальний потенціал накопичення становив -0,8 В, -0,6 В і -0,4 В для тропісетрону, вінпоцетину та ондансетрону відповідно.

Запропоновано новий спосіб отримання частково блокованих електродів. Цей спосіб полягає у введенні каліксаренів у пасту вугільно-пастових електродів. Спостерігалось значне зниження ємності, поверхневого заряду, а отже і фонового струму для модифікованих каліксареном електродів у порівнянні з немодифікованими електродами, при цьому фарадеєвський струм був практично однаковим як для немодифікованих, так і для модифікованих електродів. Крім того, відбувався зсув граничного анодного потенціалу до більш позитивних значень, що може бути особливо корисним при визначенні речовин, що важко окиснюються. На підставі вивчення різних каліксаренів можна зробити висновок, що каліксарени з *трет*-бутильними групами у верхньому ободі найбільш ефективно блокують поверхню електроду. Спостерігалось помітне (приблизно в 4-5 разів) збільшення співвідношення сигнал/шум. Для того щоб додатково збільшити корисний струм, до пасти додавали метаванадат амонію. Метаванадат амонію та *n-трет*-бутилкалікс[6]арен при їх одночасній присутні у пасти електроду чинять взаємопідсилюючий вплив на окиснення вінпоцетину. На окиснення ондансетрону та тропісетрону метаванадат амонію не впливає.

Як модифікатори вугільно-пастових електродів досліджено також наночастинки металів. З використанням вольтамперометрії було показано, що вінпоцетин може утворювати комплекси з катіонами різних металів, зокрема Купруму, Аргентуму та Платини. Вінпоцетин, що був накопичений на вугільно-пастовому електроді у формі комплексу, давав більш високий вольтамперометричний сигнал. На підставі цього було запропоновано визначати вінпоцетин за допомогою диференціальної імпульсної адсорбційної інверсійної вольтамперометрії, використовуючи окиснення його комплексу з Аргентумом (I). Показано, що окиснення комплексу вінпоцетину з іонами Аргентуму (I) відбувається за механізмом СЕС (де С позначає хімічну стадію, а Е – електрохімічну стадію). Шляхом моделювання за допомогою програми DigiElch теоретично були отримані критерії для механізму СЕС.

Вивчено внутрішню модифікацію вугільно-пастових електродів. Електрохімічна обробка викликає збільшення струму окислення тропісетрону за

рахунок утворення на поверхні електроду різних кисневмісних груп, таких як $-C-OH$, $-C=O$, $-C-OH^{2+}$, $-C=OH^+$. У випадку окиснення тропісетрону порівнювали два різні підходи. Найкраще співвідношення сигнал/шум було отримано, коли спочатку протягом деякого часу накладають позитивний потенціал, а потім негативний потенціал, при якому відбувається найбільш ефективно накопичення тропісетрону. Було вибрано потенціал попередньої обробки 1,5 В, тривалість попередньої обробки 120 с, потенціал накопичення -0,8 В та тривалість накопичення 40 с.

Оптимальний вміст компонентів у пасті електроду при визначенні вінпоцетину становить 6% *n*-трет-бутил-калікс[6]арену та 4% метаванадату амонію. Для такого складу лінійний діапазон спостерігався у діапазоні від $2 \cdot 10^{-8}$ до $6 \cdot 10^{-6}$ моль/дм³, а межа виявлення становила $5 \cdot 10^{-9}$ моль/дм³, що у 600 разів нижче, ніж для немодифікованого вугільно-пастового електроду. Подібні результати були отримані для вінпоцетину в присутності Ag^+/Ag . У цьому випадку межа виявлення становила $3 \cdot 10^{-8}$ моль/дм³.

Похідна диференціальна імпульсна вольтамперометрія була з успіхом застосована для розділення піків окиснення ондансетрону та фонового електроліту, що підвищує чутливість визначення ондансетрону. Використання електроду, модифікованого *n*-трет-бутилкалікс[6]ареном, дозволило додатково підвищити чутливість. Додавання такого каліксарену до пасту вугільно-пастового електроду викликало зниження межі виявлення ондансетрону у 7 разів у порівнянні з немодифікованим електродом.

Межа виявлення тропісетрону на немодифікованому вугільно-пастовому електроді становила $4 \cdot 10^{-8}$ моль/дм³. Попередня електрохімічна обробка не викликала значного зниження межі виявлення, проте відбувалося розширення лінійного діапазону, можливо, за рахунок очищення поверхні електроду.

Розроблено та валідовано методику визначення ондансетрону в сечі людини у діапазоні концентрацій від $1,4 \cdot 10^{-6}$ до $1,0 \cdot 10^{-5}$ моль/дм³ та з прийнятною межею визначення, що становить $1,1 \cdot 10^{-6}$ моль/дм³. Ця методика характеризується високою чутливістю, простотою та експресністю. Для всіх трьох речовин

розроблено методики їх визначення у промивних розчинах при очищенні фармацевтичного обладнання. Вони забезпечують чутливість, аналогічну методикам з використанням високоефективної рідинної хроматографії зі спектрофотометричним детектуванням, але є простішими та більш експресними. Межі виявлення становили $1,5 \cdot 10^{-8}$ моль/дм³, $1,5 \cdot 10^{-8}$ моль/дм³ та $6 \cdot 10^{-9}$ моль/дм³ для вінпоцетину, ондансетрону та тропісетрону відповідно. Час аналізу для ондансетрону та вінпоцетину становить не більше 0,5 години, а для тропісетрону - приблизно 3 години.

Ключові слова: вінпоцетин, тропісетрон, ондансетрон, вугільно-пастовий електрод, каліксарени, наночастинки, внутрішня модифікація, циклічна вольтамперометрія, диференціальна імпульсна вольтамперометрія

SUMMARY

Varchenko V. V. Modified carbon paste electrodes for the voltammetric determination of electroactive indole compounds. – Qualifying scientific work, the manuscript.

The thesis for the Candidate of Science degree in Chemistry, speciality 02.00.02 "analytical chemistry". – State Scientific Institution "Institute for Single Crystals" National Academy of Science of Ukraine, Taras Shevchenko National University of Kyiv, the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kyiv, 2018.

The thesis concerns electrochemical properties of vinpocetine, ondansetron and tropisetron at plain carbon paste electrodes as well as methods for the modification of these electrodes to improve their characteristics. It also relates to development of new methods for quantification of stated compounds using voltammetry with obtained carbon paste electrodes.

Vinpocetine ((3 α ,16 α)-eburnamenine-14-carboxylic acid ethyl ester), ondansetron ((*RS*)-9-methyl-3-[(2-methyl-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]-2,3-dihydro-1*H*-carbazol-4(9*H*)-one hydrochloride dihydrate)) and tropisetron ([[(1*S*,5*S*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yl]-1*H*-indole-3-carboxylate hydrochloride) are biologically

active compounds that contain indole fragment in their structures. Vinpocetine is used to treat cerebral blood-flow disorders and memory impairment, and tropisetron and ondansetron are used to prevent nausea and vomiting caused by surgery, chemotherapy and radiotherapy. For determination these substances, high performance liquid chromatography or gas chromatography are commonly used. However, they often require extensive time-consuming sample preparation including extraction and use of organic solvents. Therefore, there is a need to develop new reliable methods of their quantitation in different objects. Compared to chromatography, voltammetry offers a number of advantages including in particular facility, rapid analysis times and low cost of determinations. Carbon paste electrodes have unique properties among other electrodes used in voltammetry. They are easy to prepare, environmentally friendly and have exceptional electrochemical properties (low background currents, a wide potential range). Furthermore, different materials can be added to the paste of an electrode to modify its properties.

All substances studied have been found to irreversibly oxidize at high anodic potentials with a one-electron transfer. The effect of the scan rate and solution pH on electrochemical properties of these substances has been revealed using cyclic voltammetry. For tropisetron and vinpocetine, peak current increased and peak potential shifted to less positive values with increasing pH. Such behavior is common for oxidation of weak bases. However, ondansetron oxidation is independent on pH although it is protonated in aqueous solutions. The slope of $\lg I$ vs. $\lg v$ relationship being about 0.5 indicates a diffusion-controlled reaction. Based on data obtained using cyclic voltammetry, spectrophotometry, electrolysis as well as literature sources, it can be assumed that the oxidation occurred at the tertiary nitrogen atom in either vinpocetine or tropisetron. However, ondansetron more likely oxidizes at the indole fragment.

For differential pulse mode, parameters known to affect voltammograms, such as pulse amplitude, pulse time, and sweep rate, were studied. Optimal values were chosen to acquire well-shaped voltammograms with relatively high faradaic currents but relatively small background currents. Effect of varying an accumulation potential and accumulation time on differential pulse voltammograms was also evaluated. All three

substances were found to be able to accumulate at carbon paste electrodes. Accumulation most likely occurs by extraction in the bulk of the electrode. Optimal accumulation potentials were -0.8 V, -0.6 V and -0.4 V for tropisetron, vinpocetine and ondansetron, respectively.

A new method for preparation of partially blocked electrodes is provided. This method includes incorporation of calixarenes to the paste of carbon paste electrodes. The considerable decrease in capacitance, surface charge and, therefore, background current was observed for calixarene-modified electrodes compared to plain electrodes with faradaic current being practically the same for both plain and modified electrodes. Additionally, a shift in the limiting anodic potential to more positive values was established, which can be particularly useful for a determination difficult-to-oxidize substances. After different calixarenes were examined it could be concluded that calixarenes with *tert*-butyl groups at the upper rim the most effectively blocked the electrode surface. A well-marked (approximately 4- to 5-fold) increase in the signal-to-noise ratio was observed. Ammonium metavanadate was added to the electrode paste in order to further enhance an electrode response. Ammonium metavanadate and *p-tert*-butyl calix[6]arene when simultaneously presented in the electrode paste have a synergetic effect on vinpocetine oxidation. There was no influence of ammonium metavanadate on ondansetron and tropisetron oxidation.

Metal nanoparticles as modifiers for carbon paste electrodes were also investigated. It has been voltammetrically shown that vinpocetine can form complexes with cations of various metals, such as copper, silver and platinum. Vinpocetine accumulated at a carbon paste electrode in a complex form gave increased voltammetric peak. Based on this observation, vinpocetine was proposed to be determined by differential pulse adsorptive stripping voltammetry using the oxidation of its silver (I) complex. Oxidation of the vinpocetine complex with silver (I) ions was shown to proceed according to CEC mechanism (where C stands for chemical step and E stands for electrochemical step). Criteria for CEC mechanism were obtained theoretically by modelling with DigiElch software.

Intrinsic modification of carbon paste electrodes was studied. Electrochemical treatment leads to an increase of tropisetron oxidation current due to formation of different oxygen-containing groups, such as $-C-OH$, $-C=O$, $-C-OH^{2+}$, $-C=OH^+$, on the electrode surface. Two different approaches were compared with respect to tropisetron oxidation. The best signal-to-noise ratio was obtained when firstly the positive potential was applied for some time followed by the negative potential corresponding to the most effective tropisetron accumulation. The pretreatment potential of 1.5 V, pretreatment time of 120 s, accumulation potential of -0.8 V, and accumulation time of 40 s were chosen.

The best electrode composition for vinpocetine determination was 6% of *p-tert*-butyl calix[6]arene and 4% of ammonium metavanadate. For this composition, the linear range was $2 \cdot 10^{-8}$ to $6 \cdot 10^{-6}$ mol/dm³ with the detection limit of $5 \cdot 10^{-9}$ mol/dm³. This was 600-fold lower than for a plain carbon paste electrode. Similar results were obtained for vinpocetine in the presence of Ag^+/Ag . In this case the detection limit was $3 \cdot 10^{-8}$ mol/dm³.

Derivative differential pulse voltammetry was successfully applied to resolve oxidation peaks for ondansetron and supporting electrolyte thereby increasing the sensitivity of ondansetron determination. Using electrode modified with *p-tert*-butyl calix[6]arene permitted further increasing of sensitivity. Addition of this calixarene to the paste of the carbon paste electrode resulted in a 7-fold decrease in the ondansetron detection limit compared to a plain electrode.

The detection limit of tropisetron at a plain carbon paste electrode was $4 \cdot 10^{-8}$ mol/dm³. Electrochemical pretreatment didn't result in significant reduction of detection limit, however, widening of the linear range was observed possibly due to cleaning of the electrode surface.

The procedure for ondansetron determination in human urine in the concentration range of $1.4 \cdot 10^{-6}$ to $1.0 \cdot 10^{-5}$ mol/dm³ with an acceptable quantification limit of $1.1 \cdot 10^{-6}$ mol/dm³ was developed and validated. The procedure is highly sensitive, simple, and rapid. For all three substances, procedures for their determination in rinse water after cleaning pharmaceutical equipment were developed. They provide similar sensitivity as

methods utilizing high performance liquid chromatography with spectrophotometric detection along with being easier and more time-effective. Limits of detection were $1.5 \cdot 10^{-8}$ mol/dm³, $1.5 \cdot 10^{-8}$ mol/dm³, and $6 \cdot 10^{-9}$ mol/dm³ for vinpocetine, ondansetron and tropisetron, respectively. Analysis time for ondansetron and vinpocetine is no more than 0.5 hour and analysis time for tropisetron is about 3 hours.

Keywords: vinpocetine, tropisetron, ondansetron, carbon paste electrode, calixarenes, nanoparticles, intrinsic modification, cyclic voltammetry, differential pulse voltammetry

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

СПИСОК ПРАЦЬ, В ЯКИХ ОПУБЛІКОВАНІ ОСНОВНІ НАУКОВІ РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЇ:

1. Electrochemical Behavior of Vinpocetine at Carbon Paste Electrodes Modified with Calixarenes / **Varchenko V. V.**, Bryleva E. Y., Belikov K. N., Kalchenko V. I. // J. Electrochem. Soc. - 2014. - Vol. 161, № 6. - P. G43–G47.

Здобувачем проведено експериментальне дослідження електрохімічних властивостей вінпоцетину на немодифікованих та модифікованих каліксаренами вугільно-пастових електродах, разом зі співавторами інтерпретовано результати, сформульовано задачі та підсумки дослідження.

2. **Варченко В. В.** Определение ондансетрона на угольно-пастовом электроде с использованием производной вольтамперометрии / **Варченко В. В.**, Стрилец Д. В., Беликов К. Н. // Методы и объекты химического анализа. – 2014. - № 9(3). – С. 139-144.

Здобувачем виконано частину експериментального дослідження електрохімічних властивостей ондансетрону на вугільно-пастових електродах; розроблено методику визначення ондансетрону у сечі людини за допомогою похідної вольтамперометрії, разом зі співавторами сформульовано задачі та підсумки дослідження.

3. **Варченко В. В.** О влиянии модификатора *n*-третбутилкаликс[6]арена на электрохимические свойства модифицированного угольно-пастового электрода

/ **Варченко В. В.**, Беликов К. Н., Драпайло А. Б. // Электрохимия – 2015. - т. 51, № 9. - Р. 971–976.

*Здобувачем виконано експериментальне дослідження та проаналізовано вплив *n*-трет-бутилкалікс[б]арену на властивості вугільно-пастових електродів, разом зі співавторами сформульовано задачі та підсумки дослідження.*

4. **Варченко В. В.** Инверсионная вольтамперометрия винпоцетина в присутствии ионов Ag^+ / **Варченко В. В.**, Беликов К. Н. // Укр. хим. журн. - 2015. - Т. 81, № 8. – С. 110-116.

Здобувачем виконано експериментальне дослідження електрохімічних властивостей вінпоцетину у присутності Ag^+/Ag , теоретично промодельовано СЕС-механізм та порівняно з експериментальними даними, разом зі співавтором сформульовано задачі та підсумки дослідження.

5. **Варченко В. В.** Электрохимическое окисление трописетрона на угольно-пастовых электродах / **Варченко В. В.**, Беликов К. Н. // Укр. хим. журн. - 2016. - Т. 82, № 3. – С. 35-39.

Здобувачем виконано експериментальне дослідження впливу електрохімічної обробки на характеристики вугільно-пастових електродів, встановлені електрохімічні властивості тропісетрону на немодифікованих і модифікованих електродах, разом зі співавтором сформульовано задачі та підсумки дослідження.

СПИСОК ПРАЦЬ, ЯКІ ЗАСВІДЧУЮТЬ АПРОБАЦІЮ МАТЕРІАЛІВ ДИСЕРТАЦІЇ:

6. **Варченко В. В.** Электрохимическое поведение винпоцетина на угольно-пастовых электродах, модифицированных метаванадатом аммония и *n*-третбутилкаликс[б]ареном / **Варченко В. В.**, Беликов К. Н. // IX Всеукраїнська конференція з аналітичної хімії. Тези доповідей, 16-20 вересня 2013 р., Донецьк / відп. редактори В. П. Антонович, А. С. Алемасова. – Донецьк, 2013. – с. 175.

Здобувачем виконано експериментальне дослідження електрохімічних властивостей вінпоцетину, разом зі співавтором сформульовано задачі та підсумки дослідження.

7. **Varchenko V.** Electrochemical behavior of vinpocetine on plain carbon paste and macrocyclic compound based modified electrodes / **Varchenko V.**, Belikov K., Kalchenko V. // XVII Euroanalysis. Book of abstracts, Warsaw 2013. – p. 624.

Здобувачем виконано експериментальне дослідження електрохімічних властивостей вінпоцетину, разом зі співавтором сформульовано задачі та підсумки дослідження.

8. Муленко Д. В. Вольтамперометрия ондансетрона на угольно-пастовых электродах / Муленко Д. В., Стрилец Д. В., **Варченко В. В.**, Беликов К. Н. // VI Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів "Хімічні Каразінські читання – 2014" (ХКЧ'14): тези доповідей, 22–24 квітня 2014 р. – Х.: ХНУ імені В. Н. Каразіна, 2014.– с. 136.

Здобувачем виконано частину експериментального дослідження, встановлено електрохімічні властивості ондансетрону на не модифікованих вугільно-пастових електродах, разом зі співавторами сформульовано задачі та підсумки дослідження.

9. Муленко Д. В. Электрохимическое окисление ондансетрона в присутствии ионов Ni^{2+} на угольно-пастовом электроде / Муленко Д. В., Стрилец Д. В., **Варченко В. В.** // XI Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії. Збірка праць, 14-18 квітня 2014 р. Харків: Ексклюзив, 2014. – с. 58.

Здобувачем сформульовано задачі та підсумки дослідження, разом зі співавторами виконано експериментальне дослідження електрохімічних властивостей ондансетрону на вугільно-пастових електродах.

10. **Варченко В.** Электрохимическое окисление винпоцетина в присутствии ионов Ag^+ / **Варченко В.**, Дегтярева М. // XI Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії. Збірка праць, 14-18 квітня 2014 р. Харків: Ексклюзив, 2014. – с. 55.

Здобувачем сформульовано задачі та підсумки дослідження, разом зі співавтором виконано експериментальне дослідження електрохімічних властивостей вінпоцетину на вугільно-пастових електродах.

11. **Варченко В. В.** Электроаналитические характеристики угольно-пастовых электродов, модифицированных *n*-третбутилкаликс[6]ареном / **Варченко В. В.**, Беликов К. Н., Драпайло А. Б. // VII Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів "Хімічні Каразінські читання – 2015" (ХКЧ'15): тези доповідей, 20–22 квітня 2015 р. – Х.: ХНУ імені В. Н. Каразіна, 2015.– с. 74.

*Здобувачем виконано експериментальне визначення властивостей вугільно-пастових електродів, модифікованих *n*-третбутилкалікс[6]ареном, разом зі співавторами сформульовано задачі та підсумки дослідження.*

12. **Варченко В. В.** Угольно-пастовые электроды, модифицированные каликсаренами и частицами серебра, для определения винпоцетина / **Варченко В. В.**, Беликов К. Н. // Київська конференція з аналітичної хімії: сучасні тенденції, 7-9 жовтня 2015 р. – Київ, 2015. – с. 30.

Здобувачем виконано експериментальне визначення властивостей вугільно-пастових електродів, проаналізовано вплив способу модифікації на характеристики електродів, разом зі співавтором сформульовано задачі та підсумки дослідження.

13. **Варченко В. В.** Изучение электрохимического окисления трописетрона на угольно-пастовых электродах / **Варченко В. В.**, Беликов К. Н. // Київська конференція з аналітичної хімії: сучасні тенденції, 7-9 жовтня 2015 р. – Київ, 2015. – с. 42.

Здобувачем виконано частину експериментального дослідження електрохімічних властивостей тропісетрону на вугільно-пастових електродах, разом зі співавтором сформульовано задачі та підсумки дослідження.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	18
ВСТУП.....	19
РОЗДІЛ 1. ДОСЛІДЖЕННЯ ЕЛЕКТРОХІМІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ І ВОЛЬТАМПЕРОМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ОРГАНІЧНИХ СПОЛУК З ВИКОРИСТАННЯМ ВУГІЛЬНО-ПАСТОВИХ ЕЛЕКТРОДІВ (огляд літератури)	25
1.1. Властивості немодифікованих вугільно-пастових електродів і процеси, що на них відбуваються.....	25
1.2. Способи модифікування вугільно-пастових електродів.....	30
1.2.1. Наночастинки як модифікатори вугільно-пастових електродів.....	32
1.2.2. Макроциклічні сполуки як модифікатори вугільно-пастових електродів.....	34
1.2.3. Поверхнево-активні речовини як модифікатори вугільно-пастових електродів	35
1.2.4. Сполуки, що прискорюють перенесення електронів, як модифікатори вугільно-пастових електродів.....	36
1.2.5. Обробка поверхні вугільно-пастових електродів	38
1.3. Інші підходи до зміни відгуку електрода.....	40
1.4. Застосування модифікованих вугільно-пастових електродів для визначення органічних сполук.....	42
Висновки до розділу 1.....	47
РОЗДІЛ 2. ТЕХНІКА ЕКСПЕРИМЕНТУ	49
2.1. Реактиви, матеріали і розчини	49
2.2. Приготування розчинів	51
2.3. Отримання наночастинок металів.....	53
2.4. Приготування вугільно-пастових електродів.....	53
2.4.1. Підготовка вугільного порошку.....	53
2.4.2. Приготування пасти для немодифікованих вугільно-пастових електродів.....	53
2.4.3. Приготування пасти для модифікованих вугільно-пастових електродів.....	54

2.5. Апаратура та процедура проведення вольтамперометричних вимірювань	55
2.6. Визначення ондансетрону в сечі людини за допомогою вольтамперометрії.....	56
2.7. Апаратура та процедура проведення хроматографічних вимірювань	56
2.7.1. Процедура визначення ондансетрону гідрохлориду у водних модельних розчинах.....	56
2.7.2. Процедура визначення вінпоцетину у водних модельних розчинах....	58
2.7.3. Процедура визначення тропісетрону у водних модельних розчинах...	61
2.7.4. Процедура визначення ондансетрону у сечі	63
РОЗДІЛ 3. електрохімічні властивості вінпоцетину, ондансетрону та тропісетрону на немодифікованих вугільно-пастових електродах.....	64
3.1. Визначення оптимального складу немодифікованих вугільно-пастових електродів	64
3.2. Вивчення окиснення вінпоцетину, ондансетрону і тропісетрону на немодифікованих вугільно-пастових електродах з використанням циклічної вольтамперометрії.....	66
3.3. Диференціальна імпульсна вольтамперометрія ондансетрону, тропісетрону та вінпоцетину	75
3.4. Використання похідної диференціальної імпульсної вольтамперометрії для визначення ондансетрону	81
3.5. Метрологічні характеристики вольтамперометричного визначення вінпоцетину, ондансетрону і тропісетрону у модельних водних розчинах	82
3.6. Визначення ондансетрону у сечі людини	84
3.6.1 Методика вольтамперометричного визначення ондансетрону у сечі людини	87
3.6.2 Валідація методики вольтамперометричного визначення ондансетрону у сечі людини	88
Висновки до розділу 3	101
РОЗДІЛ 4. КАЛІКСАРЕНИ ЯК МОДИФІКАТОРИ ВУГІЛЬНО-ПАСТОВИХ ЕЛЕКТРОДІВ.....	103
4.1. Вплив каліксаренів на фонові струми вугільно-пастових електродів.....	103
4.1.1. Визначення диференціальної ємності і поверхневого заряду	104
4.1.2. Визначення граничних анодних потенціалів	108

4.1.3. Вплив інших каліксаренів на властивості вугільно-пастових електродів.....	111
4.2. Вплив на фарадеевські процеси	113
4.3. Вплив амонію метаванадату на відгук вугільно-пастових електродів, модифікованих каліксаренами	122
4.4. Метрологічні характеристики визначення вінпоцетину в модельних розчинах.....	128
4.5. Метрологічні характеристики визначення ондансетрону у модельних розчинах за допомогою електроду, модифікованого каліксареном К1	130
4.6. Визначення ондансетрону у промивних розчинах.....	130
4.7. Визначення вінпоцетину у промивних розчинах.....	131
Висновки до розділу 4	132
РОЗДІЛ 5. НАНОЧАСТИНКИ МЕТАЛІВ ЯК МОДИФІКАТОРИ ВУГІЛЬНО-ПАСТОВИХ ЕЛЕКТРОДІВ.....	134
5.1. Вплив наночастинок міді, срібла, золота, платини і нікелю на електрохімічні властивості вінпоцетину.....	134
5.2. Встановлення механізму окиснення вінпоцетину в присутності іонів Ag^+	138
5.2.1. Вплив іонів Ag^+ на електрохімічні властивості вінпоцетину	138
5.2.2. Моделювання електрохімічного окиснення вінпоцетину в присутності іонів аргентуму (+1)	141
5.2.3. Порівняння експериментальних результатів та результатів, отриманих за допомогою моделювання.....	147
5.2.4. Вплив рН на електрохімічні властивості системи вінпоцетин- Ag^+	148
5.3. Вплив електрохімічного осадження частинок срібла	150
5.4. Метрологічні характеристики визначення вінпоцетину у модельних розчинах на вугільно-пастових електродах у присутності Ag^+/Ag	152
5.5. Вплив електрохімічно осаджених частинок платини на окиснення вінпоцетину.....	153
Висновки до розділу 5	154
РОЗДІЛ 6. ЕЛЕКТРОХІМІЧНА ОБРОБКА ЯК СПОСІБ МОДИФІКУВАННЯ ВУГІЛЬНО ПАСТОВИХ ЕЛЕКТРОДІВ	156
6.1. Вплив електрохімічної обробки на властивості вугільно-пастових електродів	156

6.2. Метрологічні характеристики визначення тропіетрону у модельних розчинах на вугільно-пастових електродах після електрохімічної обробки	159
6.3. Визначення тропіетрону у промивних розчинах.....	160
Висновки до розділу 6.....	161
ВИСНОВКИ.....	163
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	165
ДОДАТОК 1.....	180

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ВПЕ – вугільно-пастовий електрод

СЕС – механізм «хімічна реакція, електрохімічна реакція, хімічна реакція»

ЕС - механізм «електрохімічна реакція, хімічна реакція»

НКЕ – насичений каломельний електрод

I – сила струму

E – потенціал поляризації електрода

ДФУ – Державна фармакопея України

ПАР – поверхнево-активна речовина

ЕДТА - натрію етилендіамінтетраацетат

МВ – межа визначення

ВСТУП

Актуальність теми. Похідні індолу являють собою велику групу природних та синтетичних біологічно-активних речовин з різноманітною терапевтичною дією, а індольний фрагмент вважається однією з найбільш важливих структурних одиниць для пошуку нових лікарських засобів. Вінпоцетин ((3 α ,16 α)-ебурнаменін-14-карбонової кислоти етиловий естер), тропісетрон ([[(1*S*,5*S*)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл]-1*H*-індол-3-карбоксилату гідрохлорид) і ондансетрон ((*RS*)-9-метил-3-[(2-метил-1*H*-імідазол-1-іл)метил]-2,3-дигідро-1*H*-карбазол-4(9*H*)-ону гідрохлориду дигідрат) є представниками індольного ряду. Вінпоцетин застосовується при порушеннях мозкового кровообігу, порушеннях пам'яті, розладах руху та спазмі судин мозку. Тропісетрон і ондансетрон застосовуються для запобігання нудоті та блюванню при проведенні хіміотерапії та у післяопераційний період. Продовжується вивчення біохімічних властивостей цих сполук. Крім того, активно розробляються нові способи їх доставки у організм людини. Тому важливою є задача розробки простих та експресних методик визначення цих сполук у різноманітних об'єктах, зокрема біологічних рідинах. Для вирішення цієї задачі використовують ряд методів, найбільш поширеним з них є хроматографія. Однак, незважаючи на високу чутливість та селективність, цей метод має низку недоліків, серед яких висока вартість обладнання та витратних матеріалів, необхідність використання токсичних органічних розчинників та тривалість аналізу. Перспективним альтернативним методом визначення низьких концентрацій органічних сполук є вольтамперометрія. На відміну від хроматографії вольтамперометричний метод аналізу не передбачає використання розчинників, не потребує дорогої апаратури та тривалої пробопідготовки. Серед великого різноманіття електродів, що використовують у сучасній вольтамперометрії, особливе місце посідають вугільно-пастові електроди (ВПЕ). Беззаперечною перевагою ВПЕ перед металевими та скловуглецевим електродами є нижчі фонові струми та ширший доступний інтервал потенціалів. До того ж, ВПЕ є гарною альтернативою ртутному

електроду з огляду на їх нетоксичність. ВПЕ легко виготовляти у лабораторних умовах; крім того можливо цілеспрямовано змінювати їх ключові властивості шляхом уведення речовин-модифікаторів безпосередньо у пасту електрода.

У ролі модифікаторів ВПЕ можуть виступати різноманітні об'єкти: органічні і неорганічні сполуки, клітини і навіть тканини. Завдяки унікальним властивостям макроциклічних сполук, їх використання як модифікаторів ВПЕ відкриває перспективу покращення селективності та підвищення чутливості визначення як іонів металів, так і органічних речовин. Проте в літературі описано декілька зовсім різних за своєю природою ефектів, що виникають при введенні макроциклічних сполук. У деяких роботах спостерігали утворення комплексу макроциклічної сполуки з аналітом, і за рахунок цього відбувалося її накопичення на електроді. Також відомий ефект блокування поверхні електрода молекулами макроциклічних сполук, в результаті якого змінюються електрохімічні характеристики електрода. Ще одним типом ефективних модифікаторів, що часто застосовуються у вольтамперометричному аналізі, є наночастинки металів, які можуть каталізувати перебіг електрохімічних реакцій. Зрозуміло, що проведення експериментів з розробки та модифікації ВПЕ вимагає чіткого уявлення про перебіг окисно-відновних процесів на електроді. Проте наразі відсутні систематичні відомості про електрохімічні властивості вінпоцетину, ондансетрону та тропісетрону на вугільно-пастових електродах.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота є частиною планових досліджень, що проводяться в ДНУ «НТК «Інститут монокристалів» НАН України» в рамках наукових тем: «Розвиток спектральних та вольтамперометричних методів визначення складу нових функціональних матеріалів на основі лужно-галоїдних, халькогенідних та оксидних монокристалів» (2012-2014 рр., номер держреєстрації 0112U000783) та «Розвиток хіміко-аналітичних методів характеристики та контролю складу наноструктурованих і монокристалічних матеріалів та фармсубстанцій» (2015-2017 рр., номер держреєстрації 0115U003045).

Мета дослідження – пошук модифікаторів вугільно-пастових електродів, придатних для збільшення чутливості визначення вінпоцетину, ондансетрону і тропісетрону; розроблення методик вольтамперометричного визначення цих сполук із використанням отриманих електродів.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі **задачі**:

- ✓ вивчити електрохімічні властивості вінпоцетину, ондансетрону і тропісетрону на немодифікованих ВПЕ;
- ✓ запропонувати модифікатори ВПЕ, що дозволять знизити межі виявлення вінпоцетину, ондансетрону і тропісетрону;
- ✓ вивчити вплив електрохімічної обробки ВПЕ на їх властивості;
- ✓ дослідити електрохімічні властивості вінпоцетину, ондансетрону і тропісетрону на модифікованих ВПЕ;
- ✓ розробити методики визначення вінпоцетину, ондансетрону і тропісетрону у промивних розчинах при очищенні фармацевтичного обладнання та методику визначення ондансетрону в сечі людини.

Об'єкт дослідження: ВПЕ для вольтамперометричного визначення вінпоцетину, ондансетрону і тропісетрону.

Предмет дослідження: окиснення вінпоцетину, ондансетрону і тропісетрону на немодифікованих і модифікованих ВПЕ.

Методи дослідження: вольтамперометрія, рН-потенціометрія, спектрофотометрія в УФ та видимій областях, скануюча електронна мікроскопія, високоефективна рідинна хроматографія.

Наукова новизна отриманих результатів.

1. Встановлено, що вінпоцетин, ондансетрон і тропісетрон необоротно окиснюються на немодифікованих вугільно-пастових електродах на ділянці потенціалів $+0,8 - +1,4$ В з перенесенням одного електрону в лімітуючій стадії процесу. Швидкість процесу окиснення обмежена дифузією до поверхні електрода. Зі збільшенням рН розчину фонового електроліту висота сигналів окиснення тропісетрону і вінпоцетину зростає, а потенціал піка зменшується. На процес окиснення ондансетрону зміна рН помітно не впливає. Усі три сполуки

здатні накопичуватися на електроді, імовірно, шляхом екстракції в об'єм електроду.

2. Встановлено, що введення у пасту каліксаренів викликає часткове блокування поверхні електроду, причому зменшення фарадеевських струмів є непропорційним зменшенню площі електрохімічно активної поверхні внаслідок перекриття дифузійних шарів окремих активних ділянок. Внаслідок цього спостерігається збільшення співвідношення сигнал/шум у 4-5 разів. Крім того, відбувається зсув граничних анодних потенціалів у сторону більш позитивних значень. Найбільше цей ефект проявляється у випадку каліксаренів, що містять третбутильну групу у верхньому ободі. Додавання до пасти вугільно-пастових електродів медіатора перенесення електронів – амонію метаванадату викликає збільшення висоти корисного сигналу окиснення і зменшення перенапруги окиснення вінпоцетину. Найліпші характеристики має електрод, що містить 6% мас. *n*-трет-бутилкалікс[6]арену і 4% мас. амонію метаванадату.

3. Вперше визначено критерії СЕС-механізму (хімічна, електрохімічна, хімічна стадії) для двох електроактивних частинок з близькими потенціалами окиснення: зі збільшенням швидкості розгортки відбувається зміщення потенціалу окиснення до більш високих значень і зростання сили струму; зі збільшенням концентрації речовин, що взаємодіють, спостерігається збільшення потенціалу окиснення, а потім вихід на плато. Показано, що окиснення вінпоцетину у присутності Ag^+ відбувається саме за цим механізмом.

4. Запропоновано спосіб електрохімічної обробки електроду для підвищення чутливості визначення тропісетрону. Встановлено, що за умов постійного потенціалу 1,5 В протягом 120 с, постійного потенціалу -0,8 В протягом 40 с висота сигналу окиснення тропісетрону збільшується у два-три рази при цьому досягається максимальне співвідношення сигнал/шум. Електрохімічна обробка супроводжується видаленням продуктів окиснення з поверхні електроду, внаслідок чого розширюється діапазон лінійності калібрувального графіку у 6 разів.

Практичне значення отриманих результатів.

1. Запропоновано модифікатори ВПЕ, які підвищують чутливість визначення вінпоцетину та ондансетрону. Введення до пасти *n*-трет-бутилкалікс[6]арену знижує межу виявлення ондансетрону у 7 разів, а вінпоцетину - у 10 разів, а одночасне введення *n*-трет-бутилкалікс[6]арену і амонію метаванадату знижує межу виявлення вінпоцетину у 600 разів у порівнянні з немодифікованим електродом.

2. Запропоновано методики визначення ондансетрону, тропісетрону і вінпоцетину у промивних розчинах при очищенні фармацевтичного обладнання, які не поступаються за чутливістю методам з використанням вискоєфективної рідинної хроматографії з УФ детектуванням, але є простішими і більш експресними. Межі визначення вінпоцетину, ондансетрону і тропісетрону за розробленими методиками становлять $1,5 \cdot 10^{-8}$ моль/дм³, $1,5 \cdot 10^{-8}$ моль/дм³ і $6 \cdot 10^{-9}$ моль/дм³. Час проведення аналізу не перевищує 0,5 год для ондансетрону і вінпоцетину і 3 год для тропісетрону.

3. Розроблено та провалідовано методику визначення ондансетрону в сечі людини у інтервалі концентрацій від $1,4 \cdot 10^{-6}$ до $1,0 \cdot 10^{-5}$ моль/дм³, яка характеризується простотою, експресністю та високою чутливістю.

Особистий внесок здобувача полягає у аналізі літературних даних за темою дисертації, проведенні експериментальних досліджень та обробці отриманих результатів. Вибір теми дослідження, постановка задач, аналіз результатів та формулювання висновків здійснено спільно з науковим керівником к.х.н. К. М. Беліковим.

Синтез каліксаренів виконано В. І. Кальченком. У проведенні спектрофотометричних вимірювань брала участь Я. А. Бондаренко. В обговоренні низки одержаних результатів та проведенні електролізу брав участь М. М. Гребенюк. Вимірювання методом скануючої електронної мікроскопії виконано П. В. Матейченком. Частина експериментальних досліджень проведено студентами М. М. Моїсеєвою, Д. В. Муленко, Д. В. Стрільцем та П. М. Загревським під час виконання дипломних робіт.

Апробація результатів дисертації. Основні результати роботи доповідалися та обговорювалися на ІХ Всеукраїнській конференції з аналітичної хімії (Донецьк, 2013), ХІ Всеукраїнській конференції молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії (Харків, 2014), VI Всеукраїнській науковій конференції студентів та аспірантів «Хімічні Каразінські читання - 2014» (Харків, 2014), VII Всеукраїнській науковій конференції студентів та аспірантів «Хімічні Каразінські читання - 2015» (Харків, 2015) (нагороджено дипломом першого ступеня), Київській конференції з аналітичної хімії: сучасні тенденції (Київ, 2015).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 5 статей та 8 тез доповідей.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація складається зі вступу, шести розділів, висновків, списку використаних джерел (153 найменування), одного додатку. Робота містить 34 таблиці та 88 рисунків, загальний обсяг дисертації становить 181 сторінку.

РОЗДІЛ 1
ДОСЛІДЖЕННЯ ЕЛЕКТРОХІМІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ І
ВОЛЬТАМПЕРОМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ОРГАНІЧНИХ СПОЛУК З
ВИКОРИСТАННЯМ ВУГІЛЬНО-ПАСТОВИХ ЕЛЕКТРОДІВ
(огляд літератури)

**1.1. Властивості немодифікованих вугільно-пастових електродів і процеси,
що на них відбуваються**

У 1958 році Адамсом була опублікована робота про новий тип електродів - вугільно-пастові електроди [1]. Спочатку такий електрод був альтернативою крапаючому ртутному електроду і являв собою крапаючий вуглецевий електрод. Хоча на практиці ідея динамічно оновлюваної вуглецевої поверхні зазнала невдачі, ці дослідження привели до винайдення нового електродного матеріалу - вугільної пасти (роботи учня Адамса - Кувани). У наступні роки відбувся бурхливий розвиток і вдосконалення ВПЕ, і на даний момент вони є одними з найбільш часто використовуваних робочих електродів [2, 3].

Найбільш часто вуглецевою складовою пасти є спектральний вугільний порошок. Використовують також скловуглецевий порошок зі сферичними частинками, алмазний порошок, сажу, деревне вугілля та ін. [4-7]. Останнім часом в якості матеріалу електродів також використовують нові форми вуглецю - фулерени, вуглецеві нановолокна і нанотрубки [8-13]. Для стабільної і відтворюваної роботи електрода необхідно, щоб частинки вугільного порошку не сильно відрізнялися за розмірами; найбільш часто використовують порошки з розміром частинок від 5 до 20 мкм.

Зв'язуючі рідини, які можна використовувати у ВПЕ, надзвичайно різноманітні [14]. Головні вимоги до зв'язуючої рідини: хімічна і електрохімічна інертність, висока в'язкість і низька летючість, дуже мала розчинність у водних розчинах (якщо електроди розробляються для роботи в водних розчинах), незмішуваність з

органічними розчинниками. Найбільш часто застосовуються різні мінеральні масла, крім того аліфатичні і ароматичні вуглеводні та їх галогенпохідні, силіконові олії. В окремих випадках використовують і хімічно активні зв'язуючі рідини - органічні фосфати, діалкілфталати або іонні рідини. У найпершому ВПЕ, створеному Адамсом, зв'язуючою рідиною був бромформ. Припускають, що вибір такої незвичайної зв'язуючої рідини був пов'язаний лише з тим, що вчений використовував бромформ в медичних цілях, і рідина була під рукою.

З практичної точки зору співвідношення графіт:зв'язуюча рідина має бути близьким до 2:1. Така паста не розтікається, не розсипається і легко полірується [15].

Так звані псевдо-вугільно-пастові електроди виготовляють з використанням фенантрена, парафінового воску або трифеніламіну [16, 17]. При нагріванні дані речовини стають рідкими і добре змішуються з вугільним порошком, а при охолодженні тверднуть.

ВПЕ дуже легко виготовити в лабораторних умовах. Для цього компоненти електрода (вугільний порошок, зв'язуючу рідину і, якщо присутній, модифікатор) змішують разом в порцеляновій ступці і перемішують протягом 10-15 хв. Отриману таким чином вугільну пасту або зберігають окремо, або відразу поміщають у відповідний корпус [18]. Різні конструкції ВПЕ детально описані в [19]. У літературі мало даних щодо терміну служби таких паст, однак повідомляється, що він дуже сильно залежить від типу пасти і для деяких паст може становити не більше двох тижнів. Найбільший термін служби ВПЕ, відомий на даний момент, становить 3 роки [19].

Стан поверхні електрода, а тому тип використовуваного вуглецевого порошку і зв'язуючої рідини, буде впливати на швидкість перенесення електронів. В роботі [15] вивчено вплив зв'язуючої рідини на гетерогенну константу швидкості перенесення електронів. Для ряду рідких вуглеводнів константа швидкості лише незначно зменшується зі збільшенням довжини вуглеводневого ланцюга. На електроді з нуйолом, який найбільш часто використовується як зв'язуюча рідина, значення константи швидкості було найменшим для всіх вивчених систем [15].

Поверхню ВПЕ можна досліджувати з використанням різних методів, таких як скануюча тунельна мікроскопія, оптична мікроскопія, скануюча електронна мікроскопія, атомна силова мікроскопія та інші. В роботі [20] за допомогою скануючої електронної мікроскопії досліджували поверхню ВПЕ декількох типів, щоб встановити вплив як типу вугільного порошку, так і зв'язуючої рідини на структуру вугільної пасти. Вивчали вугільні пасти, що складаються зі спектрального вугільного порошку з мультикристалічною структурою або скловуглецевого порошку зі сферичними частинками і нуйолу або тритолілфосфату. Встановлено, що структура пасти на основі тритолілфосфату сильно відрізняється від структури пасти, що містить нуйол. У першому випадку утворюються великі агрегати, що вказує на те, що молекули тритолілфосфату дуже щільно покривають частинки порошку. У другому випадку частинки вугільного порошку покриті тільки тонкою плівкою нуйолу. Тому поверхня електрода на основі тритолілфосфату більш рівна. При порівнянні електродів на основі спектрального вугільного порошку і скловуглецевого порошку, можна відзначити, що останній характеризується дуже низькими фоновими струмами і більш широким робочим інтервалом потенціалів в порівнянні з першим.

Перевагою ВПЕ є також їх хороша провідність. Типові вугільні пасти на основі силіконового масла або парафіну характеризуються опором 10 Ом або менше, а значення опору вугільних паст на основі тритолілфосфату трохи вище і становить 50-200 Ом. До недавнього часу було незрозуміло, чому непровідна зв'язуюча рідина не збільшує опір електрода. Для пояснення цього факту в роботі [21] були досліджені ВПЕ різного складу, і розроблена нова модель «найщільнішої упаковки сферичних частинок». Частинки графіту в цій моделі формально замінюють на тверді сфери. Розраховано граничний вміст частинок графіту в пасті (65%), при якому вони знаходяться в постійному контакті і, таким чином, забезпечується максимальна провідність. В цьому випадку непровідна зв'язуюча рідина лише заповнює проміжки між частинками графіту і практично не впливає на загальну провідність. Отже, відповідно до даної моделі опір вугільної пасти, що містить до 35% за об'ємом зв'язуючої рідини, має бути постійним і дуже низьким. На

експериментальному графіку, отриманому для ВПЕ з парафіном або силіконовим маслом як зв'язуючими рідинами, спостерігалось дві лінійні ділянки. Перша - до 30-45% зв'язуючої рідини. На цій ділянці опір дуже низький і практично постійний. Друга - після 30-45%. На цій ділянці опір різко зростає. ВПЕ характеризуються величиною фонового струму меншою, ніж кілька мікроампер. Ця величина залежить від багатьох факторів, в тому числі від якості вугільного порошку, співвідношення порошку і зв'язуючої рідини, умов, в яких працює електрод. У фоновий струм ВПЕ внесок дає також струм відновлення кисню, розчиненого у вугільній пасті (наприклад, під час змішування і гомогенізації). Відновлення кисню є двоступеневим процесом і спостерігається в інтервалі потенціалів $-0.5 \dots -1.0$ В (Ag/AgCl/3M KCl). Сигнал відновлення кисню може сильно спотворювати базову лінію і перекриватися з корисним сигналом, особливо при роботі з малими концентраціями речовин.

Робочий інтервал потенціалів ВПЕ може змінюватися і залежить від наступних чинників:

- 1) використовуваного фонового електроліту, в тому числі особливу роль відіграє значення рН. У кислих розчинах обмежено використання ВПЕ для катодних процесів, а в лужних - для анодних;

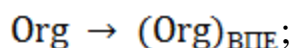
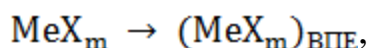
- 2) типу вугільного порошку і його вмісту у пасті.

Видаляючи кисень у вакуумі при високій температурі і блокуючи поверхню вуглецю від подальшої адсорбції кисню, вдалося отримати ВПЕ з розширеною анодною ділянкою використовуваних потенціалів і більш низькими фоновими струмами. У порівнянні зі звичайними ВПЕ зміщення в анодну ділянку потенціалів складало 300-500 мВ. В 0,1 М H_2SO_4 фоновий струм нижче 1 мкА спостерігався до значення потенціалу 1,7 В. В катодній ділянці ніяких змін не відбувалося [22]. Відновленням вуглецевого порошку в струмі водню при 1000°C вдалося отримати ВПЕ зі зниженими значеннями фонових струмів. Припускається, що таке зниження відбувається внаслідок відновлення різних кисневмісних груп на поверхні електрода [23].

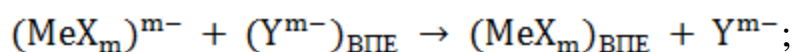
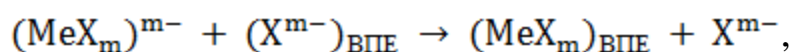
Багато органічних речовин здатні адсорбуватися на поверхні електрода або екстрагуватися у пасту; також можливе утворення іонних пар з компонентами пасти [19, 24-26]. Аналіти, які здатні накопичуватися на поверхні електрода шляхом адсорбції, можна визначати за допомогою адсорбційної інверсійної вольтамперометрії.

Існує кілька типів адсорбційних процесів:

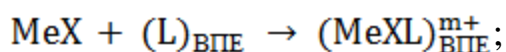
пряма адсорбція:



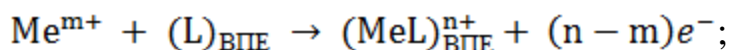
конкуруюча адсорбція:



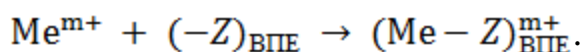
спільна адсорбція:



електросорбція:



хемосорбція:



Залежно від конкретного механізму на ефективність накопичення будуть впливати різні параметри.

Гідрофобний характер зв'язуючої рідини робить можливим екстракцію речовин всередину матриці ВПЕ [27]. Здатність до екстракції відрізняє ВПЕ від інших електродів для вольтамперометрії. Процес ґрунтується на розподілі вихідних речовин і продуктів електрохімічної реакції між водною фазою і зв'язуючою рідиною. Об'єктами, які екстрагуються, можуть бути іонні пари або органічні молекули. Деяка частина екстрагованих частинок може дифундувати назад в розчин, а інша частина - залишиться в пасті електрода, тому при роботі з ВПЕ необхідно періодично знімати верхній шар пасти. Екстракційне або адсорбційне накопичення і

наступні вимірювання можна проводити в двох різних розчинах, що дозволяє вибрати оптимальні умови для кожного з процесів [28-30].

Цікаве застосування екстракційної здатності ВПЕ для підвищення селективності визначення запропоновано в роботі [31]. Якщо необхідно визначити речовину, яка здатна екстрагуватися в пасту, в присутності речовини, здатної адсорбуватися на поверхні, а електрохімічні перетворення цих речовин проходять при близьких потенціалах, спочатку проводять накопичення обох речовин. Потім зрізують верхній тонкий шар пасти, що дозволяє усунути адсорбований компонент, і записують вольтамперограму тільки компонента, здатного екстрагуватися. Таким чином вдалося визначити бутилгідроксианізол в присутності сечової кислоти.

1.2. Способи модифікування вугільно-пастових електродів

Для вирішення певних завдань звичайні ВПЕ можуть не мати достатню селективність або чутливість. В цьому випадку можна змінювати електрохімічні властивості електродів в потрібному напрямку. Процес зміни властивостей електрода називається модифікуванням.

Розрізняють три основні способи модифікування електродів [19, 32]:

- 1) хімічний;
- 2) біологічний;
- 3) фізичний.

Хімічне модифікування являє собою таке модифікування, при якому у вугільній пасті з'являються нові функціональні групи. Розрізняють внутрішнє і зовнішнє хімічне модифікування. При внутрішньому модифікуванні модифікуючі функціональні групи безпосередньо зв'язані з вугільним порошком або зв'язуючою рідиною. Наприклад, окиснення вугільного порошку сильними окисниками буде призводити до утворення кисневмісних груп. А при зовнішньому модифікуванні речовину-модифікатор вводять окремо як ще один компонент.

Можливі хімічні модифікатори являють собою плівки з різних металів (найчастіше ртуть, золото, вісмут, сурма), нанесені на поверхню ВПЕ,

комплексонати (дитизон, дифенілкарбазид, диметилглюксим, макроциклічні сполуки), сполуки з каталітичними властивостями (основи Шиффа та ін.), іонообмінники і іон-парні реагенти, поверхнево-активні речовини, глини і молекулярні сита (різні цеоліти), нанорозмірні матеріали (наночастинки, вуглецеві нанотрубки) тощо.

У випадку фізичного модифікування модифікатором може служити денне світло, УФ-випромінювання, нагрівання, коротке швидке охолодження, ультразвук, магнітне поле.

Біологічне модифікування являє собою введення в пасту електрода різних ферментів, цілих клітин, а іноді навіть тканин.

Розрізняють такі способи введення модифікатора в пасту ВПЕ [33]:

- 1) модифікування *in situ* (аналогічне модифікуванню інших твердих електродів);
- 2) механічне змішування модифікатора з пастою (зазвичай вміст модифікатора варіюється від 1 до 10%);
- 3) розчинення в зв'язуючій рідині;
- 4) імпрегнування вугільного порошку. В цьому випадку вугільний порошок занурюють в розчин модифікатора, а після випаровування розчинника отриманий порошок змішують з обраною зв'язуючою рідиною;
- 5) попередня хімічна обробка вугільного порошку;
- 6) електрохімічна обробка, яка полягає в інтенсивному окисненні або відновленні поверхні електрода при високих потенціалах, в результаті чого підвищується кількість гідрофільних груп на поверхні електрода;
- 7) використання різних поверхнево-активних речовин. При цьому досягається ефект аналогічний електрохімічній обробці, проте без використання електролізу при високих потенціалах;
- 8) нанесення мембран або плівок. В цьому випадку з'являється можливість усунути заважаючий вплив компонентів складних матриць.

Нижче надано коротку характеристику деяких хімічних модифікаторів, що найбільш часто використовуються у ВПЕ.

1.2.1. Наночастинки як модифікатори вугільно-пастових електродів

Наночастинки мають унікальні оптичні, магнітні, електронні та хімічні властивості, які помітно відрізняються від властивостей макрооб'єктів. У електроаналізі існує чотири головні переваги використання електродів, модифікованих наночастинками, в порівнянні з макроелектродами: велика ефективна площа поверхні, збільшення масопереносу, каталіз, контроль локального мікрооточення [34].

Для великої кількості металів була досліджена можливість їх використання як модифікаторів електродів у вигляді наночастинок. Найбільшого поширення набули золото, срібло і платина. Варіювання потенціалу осадження, часу осадження і концентрації іонів металів може істотно впливати на електрохімічні властивості отриманого електрода.

Для отримання наночастинок золота використовують кілька методів. Хімічні методи відновлення призводять до отримання колоїдного золота. Розміри і властивості частинок дуже сильно залежать від способу отримання. Зазвичай колоїдне золото отримують відновленням HAuCl_4 різними реагентами. Модифікування ВПЕ здійснюють простим змішуванням вугільного порошку з наночастинками. Електрохімічне осадження наночастинок золота досить просте і дає можливість для створення електродів з частинками різного розміру і форми.

Колоїдне срібло може бути отримано при гальваностатичному контролі з використанням срібного анода. В основному колоїдне срібло отримують в неводних розчинах через його схильність до агрегації у воді. Проте існує кілька способів отримання колоїдного срібла у водних розчинах. Також при створенні електродів, модифікованих наночастинками срібла, застосовується електроосадження. Кількість частинок, що утворилися, можна оцінити із залежності струму від часу [34]:

$$I = \frac{nF\pi(2DC)^{3/2}M^{1/2}Nt^{1/2}}{\rho^{1/2}},$$

де N – кількість утворених частинок, ρ – густина металу, M – молярна маса, D – коефіцієнт дифузії, t – час осадження, F – постійна Фарадея, C – концентрація.

Радіус утворених наночастинок можна оцінити з виразу:

$$r = \left[\frac{3M}{2\pi F \rho N} \right]^{1/3} Q^{1/3},$$

де Q – заряд.

Електроосадження проводять або за допомогою накладання постійного потенціалу протягом певного періоду часу, або шляхом накладення імпульсів. Останній спосіб має перевагу, що полягає в кращій відтворюваності розміру частинок. Срібло вважається альтернативою більш дорогим металам - платині і золоту [34].

Більшість електродів, модифікованих платиною, отримують шляхом електроосадження або додавання колоїдного розчину наночастинок. Колоїдні наночастинок платини отримують трьома основними способами: відновленням H_2PtCl_6 гідразинном або натрію боргідридом, а також відновленням K_2PtCl_6 газоподібним воднем. Наночастинок платини дуже зручні в електрохімії, так як вони здатні каталізувати багато реакцій, а також можуть бути модифіковані різними біомолекулами або хімічними лігандами.

Для модифікування електродів використовують наночастинок інших металів: нікелю, міді, заліза тощо, а також оксиди багатьох металів.

В електрохімічних і біоелектрохімічних системах виділяють кілька основних функцій наночастинок [35]:

- 1) Імобілізація біомолекул. Найбільш часто застосовуються наночастинок металів (Au, Ag) і оксидів різних елементів (TiO_2 , SiO_2). Адсорбція біомолекул (ферментів, антитіл, ДНК) безпосередньо на макроповерхню часто призводить до втрати її біологічної активності. У той же час адсорбція на наночастинках дозволяє зберегти їх біологічну активність. Адсорбція може проходити як за рахунок електростатичної, так і за рахунок ковалентної взаємодії.
- 2) Каталіз електрохімічних реакцій. Багато наночастинок можуть зменшувати перенапруження для електрохімічних реакцій і навіть збільшувати ступінь їх оборотності. Найбільш часто використовуються металеві наночастинок (Au, Pt).

3) Збільшення швидкості перенесення електронів. Забезпечується високою провідністю наночастинок. Вважається, що не тільки провідність, але і розташування наночастинок відіграє роль в збільшенні швидкості перенесення електронів. Тому перспективним підходом є створення високо впорядкованих ансамблів наночастинок.

4) Маркування біомолекул. Концентрацію аналіту визначають непрямим способом. Наночастинки-мітки розчиняють і вимірюють концентрацію іонів металу, переважно методом інверсійної вольтамперометрії.

1.2.2. Макроциклічні сполуки як модифікатори вугільно-пастових електродів

Серед хімічних модифікаторів, здатних до утворення комплексів, останнім часом популярності набувають різні макроциклічні сполуки (каліксарени, краун-ефіри, циклодекстрини та ін.). Відомо, що вони здатні утворювати з органічними молекулами комплекси «гість-хазяїн» різноманітної будови. На рис. 1.1 наведено схематичне зображення можливих комплексів з молекулами каліксаренів. Утворення таких супрамолекулярних комплексів може відбуватися за рахунок електростатичних, донорно-акцепторних, гідрофобних і π -стекінг взаємодій. Також може відбуватися утворення водневих зв'язків. Ефективність і селективність зв'язування буде визначатися головним чином наступними факторами: геометричною відповідністю розмірів «гостя» і центру зв'язування макроцикла, природою і комплементарністю розташування відповідних функціональних груп, а також кооперативністю взаємодії [36].

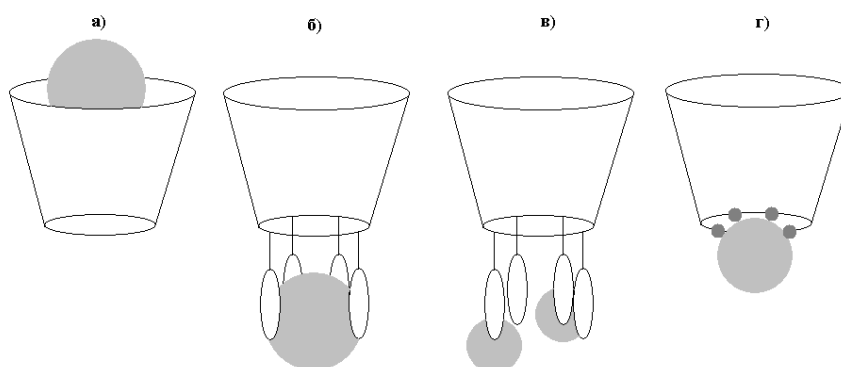


Рис. 1.1 Схематичне зображення можливих комплексів «гість-хазяїн»; а) «гість» входить в порожнину каліксарену; б) «гість» взаємодіє одночасно з декількома замісниками нижнього (верхнього) обода; в) «гість» взаємодіє тільки з деякими замісниками нижнього (верхнього) обода; г) «гість» взаємодіє з містковими атомами сірки в тіакаліксарені

У вольтамперометрії макроциклічні сполуки використовують для адсорбційного концентрування органічних сполук на поверхні електрода. Вводять модифікатор до складу електрода, або механічним змішуванням з пастою, або імпрегуванням вугільного порошку. Іноді зручно наносити модифікатор у вигляді плівки Ленгмюра-Блоджетт. У цьому випадку необхідна орієнтація молекули забезпечується наявністю в верхньому і нижньому ободі замісників, які різні за ліпофільністю, і процесом самозборки плівки. Часто використовують змішаний тип модифікування, коли разом з макроциклічними сполуками вводять також сполуку з каталітичними властивостями.

Не у всіх випадках присутність макроциклічних сполук позитивно позначається на параметрах аналітичної системи. В роботі [37] показано, що 25,26,27,28-тетракіс(11-сульфанілундецилокси)калікс[4]арен, адсорбуючись на поверхні золотого електрода, блокує її. Так, сигнал окиснення $\text{Fe}(\text{CN})_6^{4-}$ зменшується з 19,1 мкА на золотому електроді до 0,38 мкА на золотому електроді з адсорбованими молекулами каліксарену, тобто в 50 разів. Було визначено, що молекули каліксарену покривають 98% поверхні електрода. В роботі [38] також спостерігали блокування поверхні золотого електроду молекулами *n*-третбутилкалікс[6]крауну-4.

1.2.3. Поверхнево-активні речовини як модифікатори вугільно-пастових електродів

Поверхнево-активні речовини, що мають унікальні амфіфільні властивості, широко використовуються в електрохімії і електроаналізі, в тому числі як модифікатори електродів.

В роботі [39] за допомогою оптичної мікроскопії вивчено поверхні немодифікованих ВПЕ і електродів, модифікованих натрію гексадекансульфонатом. На модифікованих електродах частка частинок вуглецю, непокритих зв'язуючою рідиною, була вище, так як в присутності поверхнево-активної речовини спостерігається більш повне розділення двох фаз. Цим пояснюють покращення електрохімічних характеристик електродів, модифікованих поверхнево-активними речовинами.

Фонові струми і робочий інтервал потенціалів для немодифікованих вугільно-пастових електродів і електродів, модифікованих натрію гексадекансульфонатом, при різних рН (2,2, 4,6 та 7,4) були практично однаковими [39].

В роботі [40] вивчено вплив поверхнево-активних речовин, таких як катіонні ПАР: цетилтриметиламонію бромід, стеарилтриметиламонію бромід, цетилпіридинію бромід, тетрадецилпіридинію бромід, лаурилтриметиламонію бромід, тетраметиламонію бромід, аніонні ПАР: натрію додецилбензенсульфонат, натрію додецилсульфонат, і неіонний Тритон Х-100, на процес окиснення діетилстилбестролу. Встановлено, що всі наведені поверхнево-активні речовини в концентраціях, менших ККМ, у різній мірі збільшують сигнал окиснення діетилстилбестролу. Найбільше збільшення сигналу і найменший фоновий струм спостерігався для цетилпіридинію броміду. Припускають, що молекули цетилпіридинію броміду можуть адсорбуватися на поверхні ВПЕ за рахунок гідрофобних взаємодій. Потім адсорбовані молекули поверхнево-активної речовини сприяють більш сильній адсорбції діетилстилбестролу.

1.2.4. Сполуки, що прискорюють перенесення електронів, як модифікатори вугільно-пастових електродів

Розрізняють три основні різновиди каталізу [41]:

1. Каталіз, який здійснюється медіаторами.

Швидкість окиснювально-відновної реакції може бути збільшена за рахунок медіатора С (рис. 1.2). Медіатор переносить електрони від відновленої форми до окисненої.

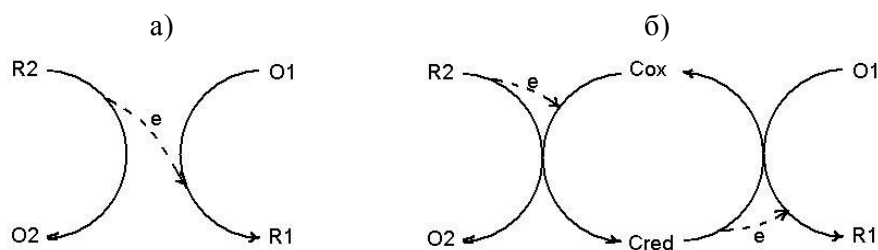


Рис. 1.2 Схематичне зображення протікання окиснювально-відновної реакції за відсутності (а) і в присутності (б) медіатора

Для стандартного окисно-відновного потенціалу каталізатора має виконуватися наступне співвідношення:

$$E_2^0 < E_C^0 < E_1^0,$$

де E_1^0 - стандартний окисно-відновний потенціал пари O1/R1, а E_2^0 - пари O2/R2.

Використовують як каталізатори комплекси перехідних металів з різними лігандами.

2. Електрохімічний процес EC'

В даному випадку замість окиснювально-відновної пари O2/R2 виступає поверхня електрода (рис. 1.3). Електрохімічно одержаний медіатор переносить електрони від електрода до субстрату або навпаки. При цьому O1 повинен бути сильнішим окисником ніж Cox, окиснювально-відновна пара O1/R1 повинна бути необоротною, а пара Cox/Cred оборотною.

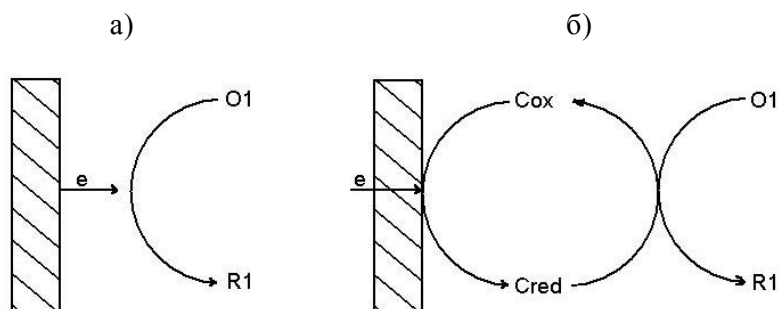


Рис. 1.3 Схематичне зображення протікання електрохімічного процесу на електроді за відсутності (а) і в присутності (б) медіатора

3. Існують також системи, що не містять медіатори, субстратом в яких є протони. Відомо, що багато *O*, *N*, *S*-вмісних органічних сполук самостійно або в присутності деяких іонів металів здатні викликати каталітичні струми водню.

Як медіатори можуть виступати, наприклад, наступні сполуки [42]:

- 1) органометалеві медіатори: фероцени [43-45], фталоціаніни [46], гексаціаноферати [47, 48], металопорфірини [49];
- 2) органічні медіатори: феноксазіни, фенотіазіни [50], феназіни [51]; хінон-гідрохінони та їх похідні [52], тетратіафульвалени [53], фенілєндіамін [54] тощо.

1.2.5. Обробка поверхні вугільно-пастових електродів

Обробка поверхні електрода будь-яким способом являє собою спосіб внутрішнього модифікування ВПЕ. В цьому випадку модифікуючі групи виникають безпосередньо на частинках вугільного порошку або зв'язуючій рідині, а не вводяться у вигляді третього компоненту.

Внаслідок такої обробки поведінка багатьох квазі-оборотних або необоротних на звичайному ВПЕ систем наближається до ідеальної. Піки стають вузькими, а різниця потенціалів між катодними і анодними піками зменшується. Крім того, зменшується величина анодного або катодного перенапруження [55]. Наприклад, потенціал піку окиснення аскорбінової кислоти зсувається у катодному напрямку на 200 мВ при використанні ВПЕ після електрохімічної обробки. Висота сигналу при цьому збільшується в 2-3 рази [56]. Механізм процесу досі точно не з'ясований. Відповідно до однієї точки зору, на поверхні електрода утворюються кисневмісні групи (такі як $-C-OH$, $-C=O$, $-C-OH_2^+$, $-C=OH^+$), в результаті чого поверхня стає більш гідрофільною. Внаслідок цього спостерігається відштовхування (десорбція) органічного шару з поверхні графітових частинок, і поверхня більш нагадує «сухий графіт» [15]. Відповідно до іншої точки зору, функціональні групи, що утворилися

на поверхні, безпосередньо беруть участь в електродній реакції (електрокаталітична дія). Проведені в роботі [15] дослідження свідчать на користь першого пояснення. ВПЕ витримували при постійному потенціалі 1,65 В, при подальшій розгортці потенціалу в катодному напрямку на вольтамперограмі спостерігався тільки один повністю необоротний пік, який повністю зникав при наступних циклах. Автори пов'язують цей пік з процесами адсорбції-десорбції. Отже, виникнення великої кількості електрокаталітичних груп на поверхні електрода мало ймовірно. Встановлено, що витримування електрода при потенціалах менших, ніж 1,1 В призводить тільки до дуже незначного збільшення константи швидкості. При більш високих потенціалах збільшення константи швидкості проходить стрибкоподібно. Найбільш часто електрохімічну обробку проводять при потенціалах від 1,25 до 1,75 (НКЕ) протягом 30-120 с. Іноді після анодного окиснення проводять також катодну обробку поверхні електрода. Обробку можна проводити як в розчині, в якому потім будуть виконуватися вимірювання, так і в окремому розчині. Середовищами, які рекомендують для виконання електрохімічної активації, є, наприклад, 0,1 М KNO_3 + 0,02 М HNO_3 + 0,01 М Na_2HPO_4 або 0,001 і 0,005 М HClO_4 .

Аналогічно діє попередня (протягом 2-24 год) обробка вугільного порошку сильними окисниками при кімнатній температурі. Як окиснювачі використовували 30% перекис водню, біхромат-іони, Се (IV) в 1 М хлорній кислоті, персульфат в 1 М сірчаній кислоті (каталізатор Ag^+ , окиснення проводили при 80 °С) [15]. Спостерігалось збільшення константи швидкості, яке було тим більше, чим сильніше окисник. Так для персульфату константа швидкості при окисненні фероціаніду зросла в 30 разів у порівнянні з електродом з неокисненого порошку. Даний ефект також пояснюють виникненням різноманітних кисневмісних груп (карбонільних, карбоксильних, хіноїдних тощо) на поверхні, що робить її більш гідрофільною і сприяє заміщенню органічного шару на воду.

Отже, найбільше значення константи швидкості перенесення електрона має «сухий» графіт. Змішування графітового порошку з будь-якою зв'язуючою рідиною призводить до зменшення константи швидкості.

1.3. Інші підходи до зміни відгуку електрода

Ще одним способом зміни відгуку електрода є зміна його геометричних параметрів.

Мікроелектроди у порівнянні з іншими електродами мають деякі переваги, такі як: збільшення густини струму внаслідок напівсферичної дифузії, можливість роботи в потоці рідини і в середовищах з високим опором (з малою концентрацією або за відсутності фонового електроліту) [57]. Однак такі електроди характеризуються дуже низькими струмами, а тому необхідне високочутливе обладнання для їх реєстрації; поверхня дуже швидко дезактивується внаслідок адсорбції, а очищення таких електродів являє собою досить складний процес [58].

Одним із способів використання корисних властивостей мікроелектродів з одночасним збереженням високих значень струмів, є створення їх ансамблів, тобто великої кількості мікроелектродів, розташованих на деякій відстані один від одного. Отриманий таким чином макроелектрод, який являє собою сукупність активних і неактивних ділянок, називають частково блокованим [59].

Для мікроелектрода в ансамблі може бути розглянуто три різних типи дифузійного масопереносу (рис. 1.4). Для малих проміжків часу або для невеликих поверхневих концентрацій мікроелектроди є дифузійно незалежними і спостерігається радіальний тип дифузії (рис. 1.4 а). При збільшенні тривалості експерименту і/або поверхневої концентрації мікроелектроди перестають бути дифузійно незалежними, їх дифузійні шари починають частково перекриватися (рис. 1.4 б). При ще більшій тривалості і поверхневих концентраціях дифузійні шари мікроелектродів починають сильно перекриватися і сумарна дифузія може розглядатися як лінійна до всієї поверхні макроелектрода (рис. 1.4 в). При цьому товщина утвореного дифузійного шару однакова для усього мікроелектродного

ансамблю [60]. Вимірний струм в цьому випадку описується рівнянням Рендолса-Шевчика:

$$I_p = 2.69 \times 10^5 n^{3/2} D^{1/2} C_b \nu^{1/2} A,$$

де n – кількість перенесених електронів, D – коефіцієнт дифузії ($\text{cm}^2 \text{s}^{-1}$), C_b – об'ємна концентрація аналіту (моль cm^{-3}), ν – швидкість розгортки (V s^{-1}) і A – площа електрода (cm^2).

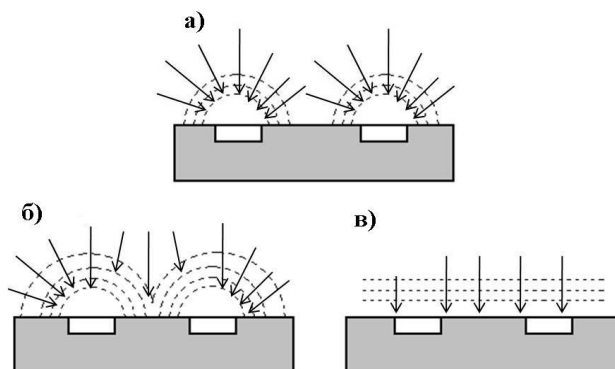


Рис. 1.4 а) дифузія до двох дифузійно незалежних мікроелектродів; б) часткове перекриття дифузійних шарів, які оточують кожний мікроелектрод; в) повне перекриття дифузійних шарів, планарний тип дифузії

Значення струму за рівнянням Рендолса-Шевчика являє собою максимально можливе значення, яке можна отримати з даним ансамблем мікроелектродів. Збільшення кількості мікроелектродів не викличе подальшого збільшення струму, так як сусідні дифузійні зони максимально перекриті.

Ансамбль мікроелектродів з розташуванням, яке відповідає випадку в), дозволяє збільшити співвідношення корисний сигнал/шум, так як в цьому випадку фарадеєвський струм пропорційний всій геометричній площі поверхні електрода, а струм заряджання пропорційний тільки площі електрохімічно активної поверхні [57].

Одним із способів створення ансамблю мікроелектродів є нанесення металевих наночастинок на відповідну поверхню. У літературі описано безліч способів такого нанесення. Створення ансамблю вуглецевих мікроелектродів є трохи більш складним завданням. Досить простий спосіб полягає в ізоляції вуглецевих волокон,

наприклад, за допомогою епоксидної смоли [61]. Шляхом ізоляції за допомогою оксиду кремнію, було отримано ансамбль наноелектродів з багатостінних вуглецевих нанотрубок, який застосовували для електроаналізу ДНК та інших аналітів [62]. Ще один спосіб створення ансамблю мікроелектродів полягає в частковому покритті поверхні макроелектрода ізолюючим полімером. Наприклад, на поверхню алмазного електрода, допованого бором, осаджували наночастинки діоксиду молібдену. Потім на його поверхню наносили ізолюючу плівку електрополімерізацією солі 4-нітрофенілдіазонію. Наночастинки діоксиду молібдену розчиняли в соляній кислоті, при цьому також відбувалося видалення і плівки над ними. В результаті відбувалося формування 650 мільйонів нанодисків на см^2 з діаметром 20 нм кожен.

Електрохімічні процеси на електродах з частково блокованою поверхнею відрізняються від тих, що відбуваються на звичайних макроелектродах, внаслідок зміни абсолютних і відносних швидкостей дифузійного і кінетичного потоків.

Для опису частково-блокованих електродів запропоновані різні математичні моделі. В роботі [63] запропоновано нелінійну модель, яка підходить для моделювання поведінки частково-блокованих електродів в умовах лінійної та циклічної вольтамперометрії. Модель базується на системі рівнянь дифузії, включаючи дифузійний шар Нернста і шар опору неактивних ділянок поверхні електрода.

1.4. Застосування модифікованих вугільно-пастових електродів для визначення органічних сполук

ВПЕ, модифіковані наночастинками золота, використовують для визначення допаміну, глюкози, фолієвої кислоти [64], евгенолу [65], цефіксиму [66] і багатьох інших сполук. Часто використовують електроди, модифіковані наночастинками золота, для детектування ДНК [34]. Іноді золоті наночастинки є основою, на яку прищеплюють різні органічні сполуки. Наприклад, в роботі [67] електроосадженням при потенціалі $-0,4$ В протягом 400 с на ВПЕ наносили наночастинки золота з

розчину HAuCl_4 в 0,1 KNO_3 . Отриманий електрод потім занурювали в розчин тіоглікової кислоти. Молекули тіоглікової кислоти завдяки наявності сульфогруп утворюють моношар на поверхні золотих наночастинок. Потім електрод послідовно обробляли розчинами 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіїміду, *N*-гідроксисукциніміду, бичачого сироваткового альбуміну і мишачого моноклонального анти-альфа-фетопротейну. Визначення альфа-фетопротейну на такому електроді було засновано на імуноаналізі за типом «сендвіча», межа виявлення складала 0,25 нг/мл.

ВПЕ, модифіковані наночастинами срібла та вуглецевими нанотрубками, використовували для сумісного визначення допаміну і аскорбінової кислоти [68]. Перенапруга окиснення допаміну і аскорбінової кислоти на модифікованому електроді зменшилася на 118 і 324 мВ, відповідно, в порівнянні з немодифікованим. Крім того, на модифікованому електроді спостерігалось збільшення швидкості перенесення електронів, процес окиснення допаміну став більшою мірою оборотним. Межа виявлення допаміну складала $3,0 \cdot 10^{-7}$ М, а аскорбінової кислоти – $1,2 \cdot 10^{-5}$ М. Також ВПЕ, модифіковані наночастинами срібла, застосовували для визначення параквату [69]. Електродну пасту в даній роботі готували шляхом змішування вугільного порошку і нітрату срібла з наступним нагріванням суміші, в результаті чого відбувалося утворення наночастинок.

ВПЕ, модифікований наночастинами зі сплаву платини і кобальту, а також іонною рідиною, використовували для визначення вітаміну В9 в харчових продуктах (межа виявлення складала $4 \cdot 10^{-8}$ М). Потенціал піка окиснення на такому електроді на 110 мВ менше, ніж на звичайному ВПЕ [70]. Електрод, модифікований наночастинами діоксиду титану і іонною рідиною, використовували для визначення бенсеразиду [71]. Спостерігалось збільшення висоти сигналу в 14 разів у порівнянні з немодифікованим електродом. Методику застосовували для визначення бенсеразиду в сироватці крові і сечі, межа виявлення складала $4 \cdot 10^{-7}$ М. Електрод, модифікований наночастинами діоксиду титану, використовували для визначення слідів клозапіну [72], а модифікований наночастинами діоксиду титану і органічним комплексом молібдену (VI), для визначення гуаніну [73]. Для

визначення нікотинамідаденіндинуклеотиду у воді, сечі і сироватці крові використовували вугільно-пастовий електрод, модифікований наночастинками оксиду нікелю і іонної рідиною [74]. На модифікованому електроді спостерігалось зменшення перенапруги окиснення нікотинамідаденіндинуклеотиду на 70 мВ і збільшення висоти сигналу в 4 рази. Межа виявлення складала $9 \cdot 10^{-9}$ М. Розроблено електрод для визначення морфіну в присутності диклофенаку в сечі людини [75]. Електрод містить наночастинки оксиду нікелю, вуглецеві нанотрубки і іонну рідину. ВПЕ, модифіковані наночастинками діоксиду цирконію, використовували для сумісного визначення норадреналіну, ацетамінофену, фолієвої кислоти [76], а також для визначення паратіон-метилу [77]. З наночастинками оксиду цинку як модифікатора ВПЕ визначають бісфенол А [78], а з наночастинками оксиду міді - допамін [79].

В табл. 1.1 наведені деякі приклади визначення органічних сполук з використанням наночастинок як модифікатора.

Існує велика кількість способів визначення органічних сполук з використанням електродів, що містять макроциклічні сполуки. Так в роботі [80] продемонстровано можливість визначення трициклічних антидепресантів іміпраміну, тіоридазину і триміпраміну в фармацевтичних препаратах на ВПЕ, модифікованих β -циклодекстрином. Для всіх трьох сполук сигнал на адсорбційних інверсійних диференціальних імпульсних вольтамперограмах на модифікованому електроді був значно вищий, ніж на немодифікованих.

ВПЕ на основі β -циклодекстрину і вуглецевих нанотрубок використовували для визначення серотоніну і дофаміну [84], норадреналіну [90], ніфедипіну [95], а на основі β -циклодекстрину і фероцену - для визначення аскорбінової кислоти [97]. Іноді в аналізованій розчин вводять іони різновалентних металів, які утворюють комплекси з макроциклічною сполукою і виступають як каталізатор [89] [92]. Адсорбційна інверсійна вольтамперометрія дозволяє визначати концентрації порядку 10^{-7} - 10^{-12} М.

У табл. 1.2 наведені деякі приклади визначення біологічно активних сполук на ВПЕ, модифікованих різними макроциклами.

Таблиця 1.1

Визначення різних органічних сполук з використанням наночастинок як модифікаторів

Сполука, яку визначають	Модифікатор	Межа виявлення	Література
бісфенол А	ZnO/вуглецеві нанотрубки	$9 \cdot 10^{-9}$ М	[78]
вітамін В9	Pt, Co	$4 \cdot 10^{-8}$ М	[70]
бенсеразид	TiO ₂	$4 \cdot 10^{-7}$ М	[71]
фолієва кислота	Au	$2,7 \cdot 10^{-8}$ М	[64]
нікотинамідаденін динуклеотид	NiO	$9 \cdot 10^{-9}$ М	[74]
морфін	NiO/ вуглецеві нанотрубки	$1 \cdot 10^{-8}$ М	[75]
допамін	CuO	$5,5 \cdot 10^{-8}$ М	[79]
гуанін	TiO ₂	$3,4 \cdot 10^{-9}$ М	[73]
клозапін	TiO ₂	$6,1 \cdot 10^{-8}$ М	[72]
кодеїн ацетамінофен	CoFe ₂ O ₄ /графен	$1,1 \cdot 10^{-8}$ М $2,5 \cdot 10^{-8}$ М	[81]
цефіксим	Au/багатостінні вуглецеві нанотрубки	$3,0 \cdot 10^{-9}$ М	[66]
евгенол	Au	$2,0 \cdot 10^{-6}$ М	[65]
норепінефрин ацетамінофен фолієва кислота	ZrO ₂	$8,95 \cdot 10^{-8}$ М $9,12 \cdot 10^{-7}$ М $9,86 \cdot 10^{-6}$ М	[76]
диетилстилбестрол бісфенол А	Bi ₂ WO ₆	$1,5 \cdot 10^{-8}$ М $2,0 \cdot 10^{-8}$ М	[82]
допамін аскорбінова кислота	Ag/ вуглецеві нанотрубки	$3,0 \cdot 10^{-7}$ М $1,2 \cdot 10^{-5}$ М	[68]
паракват	Ag	$3,3 \cdot 10^{-9}$ М	[69]
паратіон-метил	ZrO ₂	$2 \cdot 10^{-9}$ г/мл	[77]
триптофан	багатостінні вуглецеві нанотрубки	$6,5 \cdot 10^{-8}$ М	[83]

Таблиця 1.2

Визначення різних органічних сполук з використанням макроциклічних сполук як модифікаторів

Сполука, яку визначають	Модифікатор	Межа виявлення	Література
серотонін допамін	β -циклодекстрин / полі(<i>N</i> -ацетиланілін) / багатостінні вуглецеві нанотрубки	$2 \cdot 10^{-7}$ М $2 \cdot 10^{-7}$ М	[84]
ципрофлоксацин офлоксацин норфлоксацин гатіфлоксацин	β -циклодекстрин/ <i>L</i> -аргінін	$1 \cdot 10^{-8}$ М $4 \cdot 10^{-8}$ М $4 \cdot 10^{-8}$ М $2 \cdot 10^{-8}$ М	[85]
рибофлавін	азакраун-ефіри	$2 \cdot 10^{-10}$ г/мл	[86]
<i>L</i> -аскорбінова кислота	азамакроцикли / Zn^{2+}	$1 \cdot 10^{-7}$ г/мл	[87]
иміпрамін тіюридазин триміпрамін	β -циклодекстрин	$2 \cdot 10^{-8}$ М $7 \cdot 10^{-9}$ М $2 \cdot 10^{-8}$ М	[80]
ізоорієнтин	β -циклодекстрин / монтморилоніт	$2,95 \cdot 10^{-7}$ М	[88]
<i>L</i> -аскорбінова кислота	<i>n</i> -третбутилкалікс[4]арен / Pb^{2+}	30 ppb	[89]
норадреналін	β -циклодекстрин / вуглецеві нанотрубки	$5,0 \cdot 10^{-7}$ М	[90]
фолієва кислота	<i>p</i> -третбутилкалікс[6]арен	$1,24 \cdot 10^{-12}$ М	[91]
<i>L</i> -триптофан	добензо-18-краун-6 / Ni^{2+}	$9,79 \cdot 10^{-8}$ М	[92]
кленбутерол	4-третбутилкалікс[6]арен / вуглецеві нанотрубки	$1,38 \cdot 10^{-9}$ М	[93]
катехін	гідроксипропіл- β -циклодекстрин	$1,2 \cdot 10^{-10}$ г/мл	[94]
ніфедипін	β -циклодекстрин / вуглецеві нанотрубки	$1,48 \cdot 10^{-8}$ М	[95]
<i>p</i> -амінобензойна кислота	добензо-18-краун-6	$1,0 \cdot 10^{-7}$ г/мл	[96]
аскорбінова кислота	β -циклодекстрин / фероцен	$1,0 \cdot 10^{-7}$ М	[97]

З використанням поверхнево-активних речовин розроблено електроди для визначення допаміну [98], аторвастатину [99], фосампренавіру [100], ацетамінофену, аспірину і кофеїну [101], ацеклофенаку [102]. Наприклад, допамін в присутності аскорбінової і сечової кислот визначали на електроді, модифікованому натрію додецилсульфатом. Відстань між потенціалами піків для допаміну і аскорбінової кислоти складала 187,8 мВ, а для допаміну і сечової кислоти – 110,7 мВ, тоді як на немодифікованому електроді розділити сигнали цих сполук неможливо [98].

Для електрокаталітичного окиснення L-аскорбінової кислоти був використаний тетратіафульвален [103]. Встановлено, що медіаторна здатність тетратіафульволону вище у разі включення його в пасту ВПЕ у порівнянні з гомогенним каталізом. ВПЕ, модифіковані гідрохіноном і вуглецевими нанотрубками, використовували для визначення морфіну в сечі і фармацевтичних препаратах [104]. Межа виявлення становить $6,6 \cdot 10^{-8}$ М. На модифікованому електроді перенапряга окиснення знижується більш ніж на 300 мВ, а висота сигналу зростає. Механізм електрохімічного окиснення морфіну на модифікованому електроді являє собою типовий електрокаталітичний механізм ЕС'.

Висновки до розділу 1

1. ВПЕ мають електрохімічні характеристики, що перевершують характеристики інших твердих електродів. Ці електроди можна використовувати для визначення багатьох органічних сполук, у тому числі тих, що окиснюються при високих значеннях величин анодних потенціалів.

2. Для вирішення певних завдань звичайні ВПЕ не завжди забезпечують достатню селективність або чутливість. Цілеспрямованої зміни електрохімічних властивостей ВПЕ можна досягнути методами їх зовнішнього та внутрішнього модифікування.

3. Найбільш поширеними модифікаторами, що використовуються для зовнішнього модифікування ВПЕ, є макроциклічні сполуки, поверхнево-активні речовини, наночастинки металів, сполуки з каталітичними властивостями тощо.

4. Найбільш поширеним способом внутрішнього модифікування є обробка вугільного порошку або при високих анодних потенціалах, або сильними окисниками, внаслідок чого на поверхні електрода утворюються кисневмісні групи (такі як $-\text{C}-\text{OH}$, $-\text{C}=\text{O}$, $-\text{C}-\text{OH}_2^+$, $-\text{C}=\text{OH}^+$) і поверхня стає більш гідрофільною. В результаті цього спостерігається відштовхування (десорбція) органічного шару з поверхні графітових частинок, і поверхня більш нагадує «сухий графіт».

5. Зміни відгуку електрода можна також досягти за рахунок зміни його геометричних параметрів. Одним з підходів є створення частково-блокованого електрода, який являє собою сукупність електрохімічно активних і неактивних ділянок.

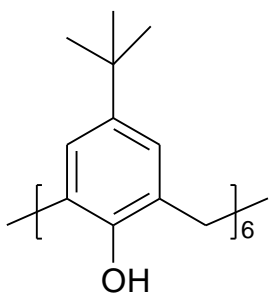
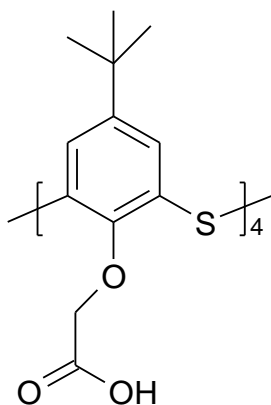
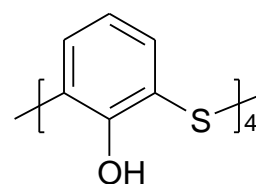
6. Модифікація ВПЕ може загалом впливати на їх електрохімічні характеристики наступним чином: приводити до зміни перенапруги окиснення, розділення піків, що не розділюються на немодифікованих електродах, покращення метрологічних характеристик.

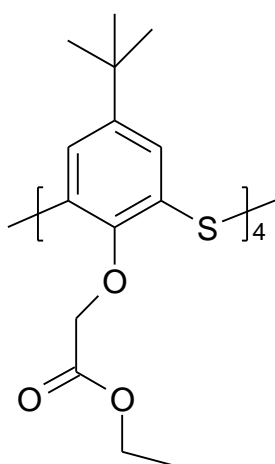
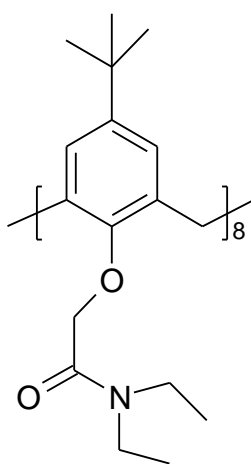
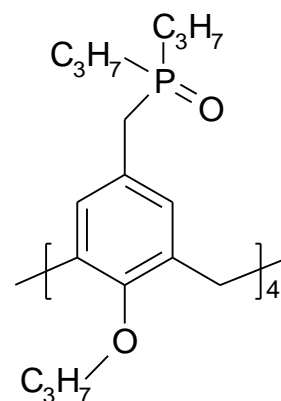
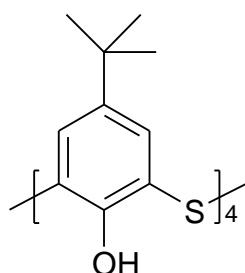
РОЗДІЛ 2

ТЕХНІКА ЕКСПЕРИМЕНТУ

2.1. Реактиви, матеріали і розчини

1. Вінпоцетин, фарм.
2. Ондансетрон, фарм.
3. Тропісетрон, фарм.
4. Вугільний порошок для спектрального аналізу (Мега Сиб Груп, Київ, Україна).
5. Тритолілфосфат (99%, суміш ізомерів, Acros).
6. Силіконова олія (хімічний завод Нюнхріцу).
7. *m*-Нітробензотрифлуорид (99%, ABCR).
8. 30%-й перекис водню (Fluka).
9. Каліксарени (Інститут органічної хімії НАН України, Київ):

**K1****K2****K3**

**K4****K5****K6****K7**

10. Спирт етиловий, 96%.
11. Хлороформ, фарм.
12. Борна кислота, ос.ч.
13. Оцтова кислота, ос.ч.
14. Ортофосфорна кислота, ос.ч.
15. Натрію гідроксид, pro analysi, Merck.
16. Натрію хлорид, ос.ч.
17. Натрію перхлорат, х.ч.
18. Натрію нітрат, х.ч.
19. Натрію сульфат, х.ч.
20. Натрію цитрат, 3-заміщений, х.ч.
21. Стандартний зразок складу розчину іонів срібла, 1 мг/см³ (МСО 0348:2002), ДСЗУ 022.52-96.
22. Стандартний зразок складу розчину іонів міді, 1 мг/см³ (МСО 0523:2003), ДСЗУ 022.47-96.

23. Стандартний зразок складу розчину іонів золота, $0,1 \text{ мг/см}^3$ (МСО 0347:2002), ДСЗУ 022.40-96.
24. Стандартний зразок складу розчину іонів нікелю, 1 мг/см^3 (МСО 0144:2000), ДСЗУ 022.83-98.
25. Розчин іонів родію, 1 мг/мл .
26. Стандартний зразок складу розчину іонів платини, 1 мг/см^3 (МСО 0388:2002), ДСЗУ 022.120-96.
27. Стандартний розчин іонів родію з концентрацією 1 мг/см^3 (Merck).
28. Сульфатна кислота, ос.ч.
29. Хлороводнева кислота, ос.ч.
30. Натрію етилендіамінтетраацетат, ч.д.а.
31. Моногідрат дигідрофосфату натрію Р
32. Додекагідрат гідрофосфату натрію Р
33. Ацетонітрил Р
34. Метанол Р
35. Триетиламін Р
36. Льодяна оцтова кислота Р
37. Азот газоподібний, 99,999 %.
38. Фільтрувальний папір, ТУ 6-09-1678-95.

2.2. Приготування розчинів

Всі водні розчини були приготовані на ультрачистій деіонізованій воді (опір 18.2 МОм см).

Розчин вінпоцетину. Вихідний розчин вінпоцетину з концентрацією 2 г/дм^3 був приготований розчиненням точної наважки вінпоцетину в етанолі.

Розчин ондансетрону. Вихідний розчин ондансетрону з концентрацією 2 г/дм^3 готували, розчиняючи точну наважку ондансетрону гідрохлориду в ультрачистій деіонізованій воді.

Розчин тропісетрону. Вихідний розчин тропісетрону з концентрацією 1 г/дм^3 готували, розчиняючи точну наважку тропісетрону в ультрачистій деіонізованій воді.

Розчин натрію етилендіамінтетраацетату. Вихідний розчин натрію етилендіамінтетраацетату з концентрацією 7 г/дм^3 приготований розчиненням точної наважки речовини в ультрачистій деіонізованій воді.

Вихідні розчини речовин зберігали при температурі $4 \text{ }^\circ\text{C}$ в темряві. Проміжні розчини готували безпосередньо перед вимірами, розбавляючи вихідні розчини у мірних колбах ультрачистою деіонізованою водою.

Універсальний буферний розчин. Розчин борної, ортофосфорної і оцтової кислот готували так, щоб концентрація кожної з кислот становила $0,04 \text{ моль/дм}^3$. Потім до отриманого розчину додавали розчин NaOH з концентрацією $\sim 1 \text{ моль/дм}^3$, поки не буде досягнуте бажане значення рН, яке контролювали за допомогою рН-метру.

Розчин натрію гідроксиду з концентрацією $\sim 1 \text{ моль/дм}^3$. Наважку натрію гідроксиду, зважену на технохімічних терезах, вносили у склянку місткістю 50 см^3 і розчиняли в ультрачистій деіонізованій воді. Після повного розчинення і охолодження отриманий розчин переносили у колбу і доводили до позначки водою.

Розчини солей. Розчини натрію хлориду ($0,1 \text{ моль/дм}^3$), натрію перхлорату ($0,1 \text{ моль/дм}^3$), натрію нітрату ($0,1 \text{ моль/дм}^3$), натрію сульфату ($0,1 \text{ моль/дм}^3$) готували розчиненням наважки солі в ультрачистій деіонізованій воді у мірній колбі.

Розчини хлороводневої, сульфатної і ортофосфорної кислот. Розчини хлороводневої, сульфатної та ортофосфорної кислот з концентраціями $\sim 0,1 \text{ моль/дм}^3$ готували, розбавляючи відповідну аліквоту концентрованої кислоти ультрачистою деіонізованою водою у мірній колбі.

2.3. Отримання наночастинок металів

Синтез наночастинок срібла проводили, як описано у роботі [105]. 10 см³ розчину AgNO₃ з концентрацією 1,0 ммоль/дм³ по краплях при перемішуванні додавали до 10 см³ охолодженого розчину NaBH₄ з концентрацією 2,0 ммоль/дм³. Після того, як розчин ставав насиченого жовтого кольору, припиняли додавати розчин AgNO₃. Отриманий колоїдний розчин наночастинок використовували для виготовлення електродів безпосередньо після приготування.

Наночастинок золота отримували наступним чином [106]. До 10 см³ киплячого 0,01% розчину HAuCl₄ додавали 0,1 см³ 1% розчину натрію цитрату. Суміш кип'ятили протягом 15 хв. при перемішуванні, а потім перемішували ще протягом 15 хв. Отриманий колоїдний розчин наночастинок використовували для виготовлення електродів безпосередньо після приготування.

2.4. Приготування вугільно-пастових електродів

2.4.1. Підготовка вугільного порошку

Вугільний порошок попередньо обробляли 30%-м перекисом водню. Для цього в стакан ємністю 100 см³ насипали 1,5-2 г вугільного порошку і заливали 30%-м перекисом водню так, щоб він повністю покрив вугільний порошок (близько 10 мл). Суміш деякий час перемішували і залишали на 12 год. Потім фільтрували через паперовий фільтр, ретельно промивали водою і сушили в сушильній шафі при 100 °С.

2.4.2. Приготування пасти для немодифікованих вугільно-пастових електродів

Наважку вугільного порошку (0,19 г) насипали в ступку і додавали 70 мкл тритолілфосфату за допомогою піпет-дозатора, потім ретельно перемішували до

отримання однорідної суміші. Співвідношення вугільний порошок:зв'язуюча рідина складало 70:30 (за масою).

2.4.3. Приготування пасти для модифікованих вугільно-пастових електродів

Варіант 1. Певну кількість речовини-модифікатора поміщали в ступку і змішували з тритолілфосфатом. Потім до отриманої суспензії додавали вугільний порошок і перемішували до отримання однорідної пасти. Вміст компонентів в модифікованому електроді становив (за масою): вугільний порошок - 65%, модифікатор - 5%, тритолілфосфат -30%, якщо не вказано інакше.

Варіант 2. Певну кількість речовини-модифікатора розчиняли у невеликій кількості розчинника і до отриманого розчину при перемішуванні додавали вугільний порошок. Отриману суміш нагрівали під інфрачервоною лампою для повільного випаровування розчинника. Потім отриманий модифікований вугільний порошок змішували у ступці з тритолілфосфатом і перемішували до отримання однорідної пасти. Вміст компонентів становив (за масою): вугільний порошок - 65%, модифікатор - 5%, тритолілфосфат - 30%, якщо не вказано інакше. При модифікуванні електродів каліксаренами за цим способом розчинником виступав хлороформ, а при модифікуванні наночастинками – вода.

Варіант 3. Поверхню немодифікованого ВПЕ обробляли двома способами: витримували при високих потенціалах або електрохімічно осаджували метали з розчинів.

Отриманою пастою заповнювали поліетиленову трубку довжиною близько 2 см і діаметром 3 мм і в пасту вставляли срібний дріт для забезпечення контакту. Очищення поверхні електрода проводили перед кожною серією вимірювань (одного електрода вистачало на 20-25 таких серій). Для цього невеликий шар пасти (1-2 мм) видавлювали з трубки і зрізали, а поверхню шліфували фільтрувальним папером.

2.5. Апаратура та процедура проведення вольтамперометричних вимірювань

Всі вольтамперометричні вимірювання були виконані на вольтамперометричному аналізаторі «797VA-CompuTrace» (Metrohm, Швейцарія) з програмним забезпеченням версії 1.3. Використовувалася трьохелектродна комірка, що включає вугільно-пастовий робочий електрод, аргентумхлоридний електрод порівняння (Ag, AgCl/KCl (3 M)) і платиновий допоміжний електрод.

Перед вимірами комірку ретельно промивали розчином нітратної кислоти (1:1), потім не менше трьох разів дистильованою водою. Для запису вольтамперограм використовували циклічний і диференціальний імпульсний режим, параметри яких варіювалися залежно від досліджуваної сполуки. Перед записом вольтамперограми розчини продували азотом протягом 120 с.

Значення рН в досліджуваних розчинах контролювали за допомогою рН-метра рН-150М, РУП «Гомельський завод вимірювальних приладів» зі скляним комбінованим електродом ЕСКЛ-08М.1.

Поверхню ВПЕ досліджували за допомогою скануючої електронної мікроскопії з використанням JSM-6390LV в режимах реєстрації вторинних та зворотньо відбитих електронів.

Установка для проведення електролізу складалася з вольтметра, стрілкового комбінованого приладу Ц4342-М1, магазину опорів р33, елементу живлення, магнітної мішалки, графітового стержня як допоміжного електрода, вугільно-пастового електрода з радіусом 2,5 мм як робочого електрода і електрохімічної комірки. Електроліз проводили при потенціалі 1,4 В протягом 12 год.

Розчин після електролізу досліджували за допомогою спектрофотометрії в УФ і видимій ділянці, використовуючи спектрофотометр СФ-2000, ОКБ Спектр.

2.6. Визначення ондансетрону в сечі людини за допомогою вольтамперометрії

Зразки сечі були отримані від здорових людей у віці 20-50 років. До зразків додавали стандартний розчин ондансетрону так, щоб отримати розчин з необхідною концентрацією ондансетрону, а потім розбавляли 0,1 моль/дм³ розчином Na₂SO₄ у мірній колбі і аліквоту переносили в комірку для вольтамперометричних вимірювань. Розчин продували азотом протягом 120 с. Вольтамперограми реєстрували в диференціальному імпульсному режимі при наступних параметрах потенціал накопичення - 0,4 В, час накопичення – 70 с, амплітуда імпульсу 0,08 В, тривалість імпульсу – 0,05 с, швидкість розгортки – 0,01 с.

2.7. Апаратура та процедура проведення хроматографічних вимірювань

2.7.1. Процедура визначення ондансетрону гідрохлориду у водних модельних розчинах

Розчин натрію гідроксиду з концентрацією 40 г/дм³. 40,0 г натрію гідроксиду поміщали у мірну колбу місткістю 1000 см³, розчиняли у 900 см³ ультрачистої деіонізованої води, доводили об'єм розчину до позначки тим же розчинником і перемішували.

Буферний розчин з рН 5,4. 2,8 г моногідрату дигідрофосфату натрію поміщали у хімічний стакан місткістю 1000 см³, розчиняли у 950 см³ води, доводили рН розчину до 5,4 за допомогою розчину гідроксиду натрію з концентрацією 40 г/дм³, додавали 50 см³ ультрачистої деіонізованої води і перемішували.

Рухома фаза. Змішували 200 см³ ацетонітрилу і 800 см³ буферного розчину з рН 5,4, перемішували і дегазували будь-яким придатним способом.

Вихідний розчин. 22,44 мг субстанції онданстерону гідрохлориду поміщали у мірну колбу місткістю 200 см³, розчиняли у 160 см³ метанолу, доводили об'єм розчину тим же розчинником до позначки і перемішували.

Розчин порівняння (а). 1,0 см³ вихідного розчину поміщали у мірну колбу місткістю 100 см³, доводили об'єм розчину до позначки рухомою фазою і перемішували.

Розчин порівняння (b). 10,0 см³ вихідного розчину поміщали у мірну колбу місткістю 100 см³, доводили об'єм розчину до позначки рухомою фазою і перемішували.

Умови хроматографування:

прилад	рідинний хроматограф зі спектрофотометричним детектором Shimadzu;
колонка	розміром 250 × 4,6 мм, заповнена сорбентом типу Spherisorb CNRP з розміром частинок 5 мкм;
рухома фаза	буферний розчин з рН 5,4 – ацетонітрил (80:20);
швидкість потоку	1,5 см ³ /хв.;
температура колонки	25 °С;
детектор	УФ, λ = 216 нм;
об'єм введеної проби	10 мкл;
час хроматографування	20 хв.

Для розрахунку вмісту ондансетрону гідрохлориду у зразку з номінальним вмістом 3,3·10⁻⁶ моль/дм³ використовували розчин порівняння (а); у зразку з номінальним вмістом 3,3·10⁻⁵ моль/дм³ використовували розчин порівняння (b).

Вміст C₁₈H₁₉N₃O × HCl у розчинах в моль/дм³ (X) розраховують за формулою:

$$X = \frac{S \times a_0 \times V \times 1000}{S_0 \times M \times 200 \times 100} = \frac{S \times a_0 \times V}{S_0 \times 6598},$$

де

S – середнє значення площ піку ондансетрону, розраховане з хроматограм досліджуваного розчину;

S_o – середнє значення площ піку ондансетрону, розраховане з хроматограм розчину порівняння (а) або розчину порівняння (b);

a_o – маса наважки субстанції ондансетрону гідрохлориду, яку використовували для виготовлення вихідного розчину, у міліграмах;

V – об'єм вихідного розчину, який було взято для виготовлення розчину порівняння (а) або розчину порівняння (b), у см^3 ;

M – молярна маса ондансетрону гідрохлориду.

На рис. 2.1 наведена хроматограма модельного розчину ондансетрону гідрохлориду з концентрацією $3,3 \cdot 10^{-5}$ моль/дм³.

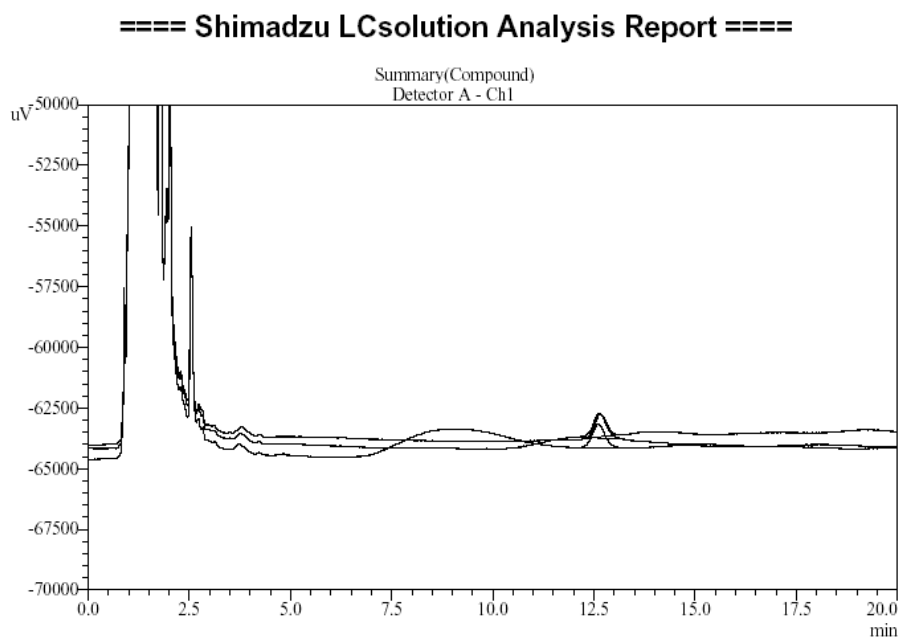


Рис. 2.1 Хроматограма модельного розчину ондансетрону гідрохлориду з концентрацією $3,3 \cdot 10^{-6}$ моль/дм³

2.7.2. Процедура визначення вінпоцетину у водних модельних розчинах

Буферний розчин з рН 7,0. 1,0 см^3 триетиламіну поміщали у хімічний стакан місткістю 1000 см^3 , розчиняли у 950 см^3 ультрачистої деіонізованої

води, доводили рН розчину до 7,0 за допомогою льодяної оцтової кислоти, додавали 50 см³ води і перемішували.

Рухома фаза. Змішували 800 см³ метанолу і 200 см³ буферного розчину з рН 7,0, перемішували і дегазували будь-яким придатним способом.

Вихідний розчин. 52,91 мг субстанції вінпоцетину поміщали у мірну колбу місткістю 50 см³, додавали 5,0 см³ 0,1 М хлоридної кислоти, 40 см³ ультрачистої деіонізованої води, доводили об'єм розчину до позначки водою і перемішували.

Розчин порівняння (а). 0,1 см³ вихідного розчину поміщали у мірну колбу місткістю 100 см³, доводили об'єм розчину до позначки рухомою фазою і перемішували.

Розчин порівняння (b). 1,0 см³ вихідного розчину поміщали у мірну колбу місткістю 100 см³, доводили об'єм розчину до позначки рухомою фазою і перемішували.

Умови хроматографування:

прилад	рідинний хроматограф зі спектрофотометричним детектором Shimadzu;
колонка	розміром 150 × 4,6 мм, заповнена сорбентом типу Luna C18 (2) з розміром частинок 5 мкм;
рухома фаза	буферний розчин рН 7,0 – метанол (20:80);
швидкість потоку	1,5 см ³ /хв.;
температура колонки	40 °С;
детектор	УФ, λ = 274 нм;
об'єм введеної проби	20 мкл для розчину з концентрацією 2,9·10 ⁻⁶ моль/дм ³ і розчину порівняння (а); 5 мкл для розчину з концентрацією 2,9·10 ⁻⁵ моль/дм ³ і розчину порівняння (b);
час хроматографування	8 хв.

Для розрахунку вмісту вінпоцетину у зразку з номінальним вмістом 2,9·10⁻⁶ моль/дм³ використовували розчин порівняння (а); у зразку з

номінальним вмістом $2,9 \cdot 10^{-5}$ моль/дм³ використовували розчин порівняння (b).

Вміст $C_{22}H_{26}N_2O_2$ у розчинах в моль/дм³ (X) розраховують за формулою:

$$X = \frac{S \times a_0 \times V \times 1000}{S_0 \times M \times 50 \times 100} = \frac{S \times a_0 \times V}{S_0 \times 17525}$$

де

S – середнє значення площ піку вінпоцетину, розраховане з хроматограм досліджуваного розчину;

S_0 – середнє значення площ піку вінпоцетину, розраховане з хроматограм розчину порівняння (a) або розчину порівняння (b);

a_0 – маса наважки субстанції вінпоцетину, яку використовували для виготовлення вихідного розчину, у міліграмах;

V – об'єм вихідного розчину, який було взято для виготовлення розчину порівняння (a) або розчину порівняння (b), у см³;

M – молярна маса вінпоцетину.

На рис. 2.2 наведена хроматограма модельного розчину вінпоцетину з концентрацією $2,9 \cdot 10^{-5}$ моль/дм³.

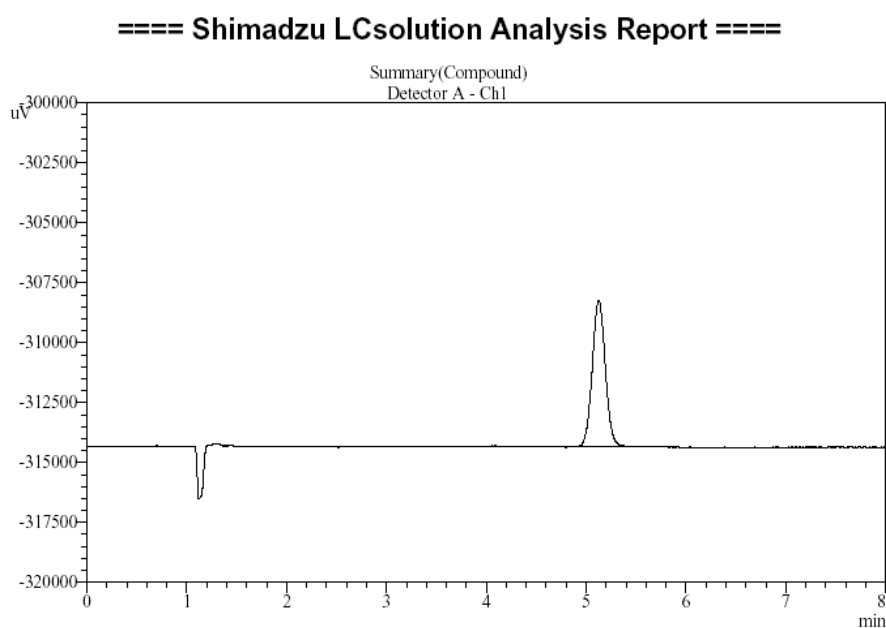


Рис. 2.2 Хроматограма модельного розчину вінпоцетину з концентрацією $2,9 \cdot 10^{-6}$ моль/дм³

2.7.3. Процедура визначення тропісетрону у водних модельних розчинах

Буферний розтвор з рН 5,0. 17,9 см³ додекагідрату гідрофосфату натрію поміщали у хімічний стакан місткістю 1000 см³, розчиняли у 950 см³ ультрачистої деіонізованої води, доводили рН розчину до 5,0 за допомогою концентрованої фосфатної кислоти, додавали 50 см³ ультрачистої води і перемішували.

Рухома фаза. Змішували 200 см³ ацетонітрилу і 800 см³ буферного розчину з рН 5,0, перемішували і дегазували будь-яким придатним способом.

Вихідний розчин. 100 мг субстанції тропісетрону поміщали у мірну колбу місткістю 100 см³, розчиняли у 80 см³ ультрачистої деіонізованої води, доводили об'єм розчину тим же розчинником до позначки і перемішували.

Розчин порівняння (а). 0,1 см³ вихідного розчину поміщали у мірну колбу місткістю 100 см³, доводили об'єм розчину до позначки рухомою фазою і перемішували.

Розчин порівняння (b). 0,1 см³ вихідного розчину поміщали у мірну колбу місткістю 10 см³, доводили об'єм розчину до позначки рухомою фазою і перемішували.

Умови хроматографування:

прилад	рідинний хроматограф зі спектрофотометричним детектором Shimadzu;
колонка	розміром 150 × 4,6 мм, заповнена сорбентом типу Luna C18 (2) з розміром частинок 5 мкм;
рухома фаза	буферний розчин з рН 5,0 – ацетонітрил (80:20);
швидкість потоку	1,5 см ³ /хв.;
температура колонки	40 °С;
детектор	УФ, λ = 284 нм;
об'єм введеної проби	20 мкл для розчину з концентрацією 3,5·10 ⁻⁶ моль/дм ³ і розчину порівняння (а); 5 мкл для розчину з концентрацією 3,5·10 ⁻⁵ моль/дм ³ і розчину порівняння (b);

час хроматографування 6 хв.

Для розрахунку вмісту тропісетрону у зразку з номінальним вмістом $3,5 \cdot 10^{-6}$ моль/дм³ використовували розчин порівняння (а); у зразку з номінальним вмістом $3,5 \cdot 10^{-5}$ моль/дм³ використовували розчин порівняння (б).

Вміст $C_{17}H_{20}N_2O_2$ у розчинах в моль/дм³ (X) розраховують за формулою:

$$X = \frac{S \times a_0 \times 0,1 \times 1000}{S_0 \times M \times V \times 100} = \frac{S \times a_0}{S_0 \times V \times 284}, \text{ де}$$

S – середнє значення площ піку тропісетрону, розраховане з хроматограм досліджуваного розчину;

S_0 – середнє значення площ піку тропісетрону, розраховане з хроматограм розчину порівняння (а) або розчину порівняння (б);

a_0 – маса наважки субстанції тропісетрону, яку використовували для виготовлення вихідного розчину, у міліграмах;

V – об'єм мірної колби, яку було взято для виготовлення розчину порівняння (а) або розчину порівняння (б), у см³;

M – молярна маса тропісетрону.

На рис. 2.3 наведена хроматограма модельного розчину тропісетрону з концентрацією $3,5 \cdot 10^{-5}$ моль/дм³.

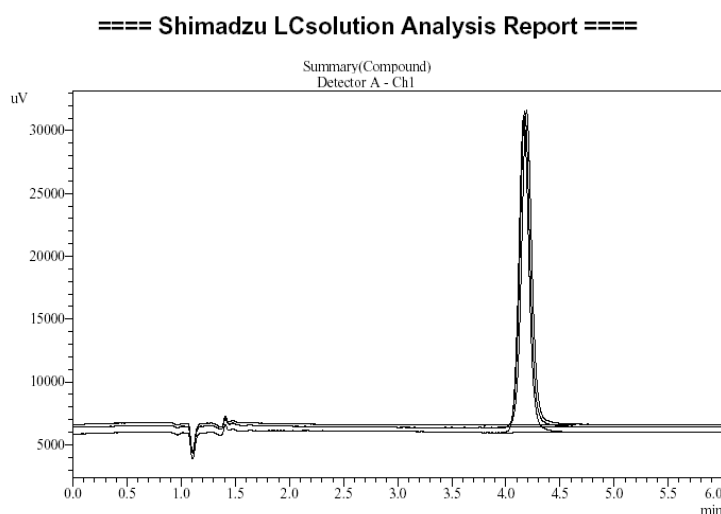


Рис. 2.3 Хроматограма модельного розчину тропісетрону з концентрацією $3,5 \cdot 10^{-5}$ моль/дм³

2.7.4. Процедура визначення ондансетрону у сечі

Умови хроматографування аналогічні наведеним у розділі 2.7.1.

Розчин порівняння. 10,55 мг онданстерону гідрохлориду поміщали у мірну колбу місткістю 100 см³, розчиняли у 20 см³ метанолу, доводили об'єм розчину водою до мітки і перемішували.

1,0 см³ отриманого розчину переносили у мірну колбу місткістю 100 см³, доводили об'єм розчину до мітки рухомою фазою і перемішували.

Вміст C₁₈H₁₉N₃O × HCl у розчинах в моль/дм³ (X) розраховують за формулою:

$$X = \frac{S \times a_0 \times 1 \times 1000}{S_0 \times M \times 100 \times 100} = \frac{S \times a_0}{S_0 \times 3299},$$

де

S – середнє значення площ піку ондансетрону, розраховане з хроматограм досліджуваного розчину;

S_0 – середнє значення площ піку ондансетрону, розраховане з хроматограм розчину порівняння;

a_0 – маса наважки субстанції ондансетрону гідрохлориду, яку використовували для виготовлення розчину порівняння, у міліграмах;

M – молярна маса ондансетрону гідрохлориду.

РОЗДІЛ 3

ЕЛЕКТРОХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ВІНПОЦЕТИНУ, ОНДАНСЕТРОНУ ТА ТРОПСЕТРОНУ НА НЕМОДИФІКОВАНИХ ВУГІЛЬНО-ПАСТОВИХ ЕЛЕКТРОДАХ

3.1. Визначення оптимального складу немодифікованих вугільно-пастових електродів

Для приготування ВПЕ використовували спектральний вугільний порошок. На рис. 3.1 наведено зображення частинок цього порошку, отримане за допомогою скануючої електронної мікроскопії. Вугільний порошок має мультикристалічну структуру з частинками різного розміру і форми.

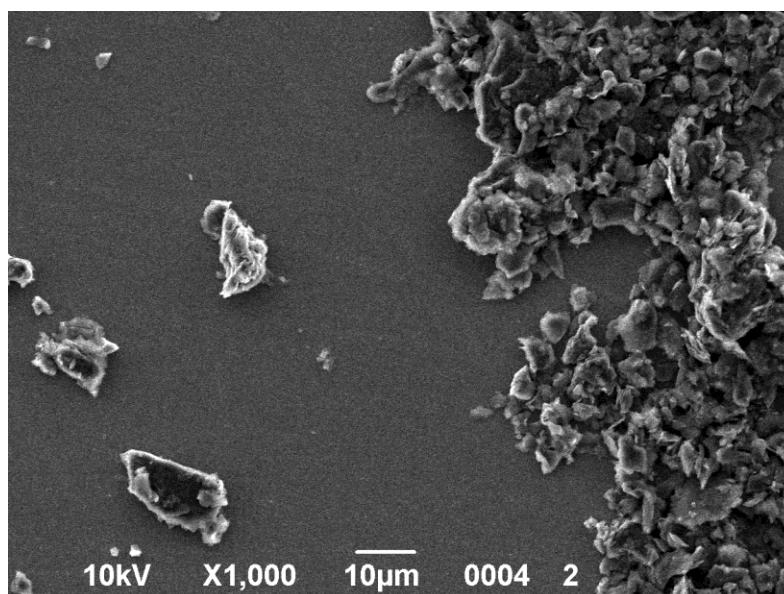


Рис. 3.1 Зображення вугільного порошку, отримане за допомогою скануючої електронної мікроскопії

Вугільний порошок перед введенням у пасту обробляли окиснювачем – 30 %-им перекисом водню. У цьому випадку на поверхні частинок вугільного порошку виникають різні кисневмісні групи, які можуть полегшувати процес

окиснення. Для вінпоцетину сигнал окиснення на електроді, що містить вугільний порошок після обробки, був вище в 3,5 рази в порівнянні зі звичайним електродом (рис. 3.2). Тому далі в роботі всі ВПЕ готували з окисненого вугільного порошку.

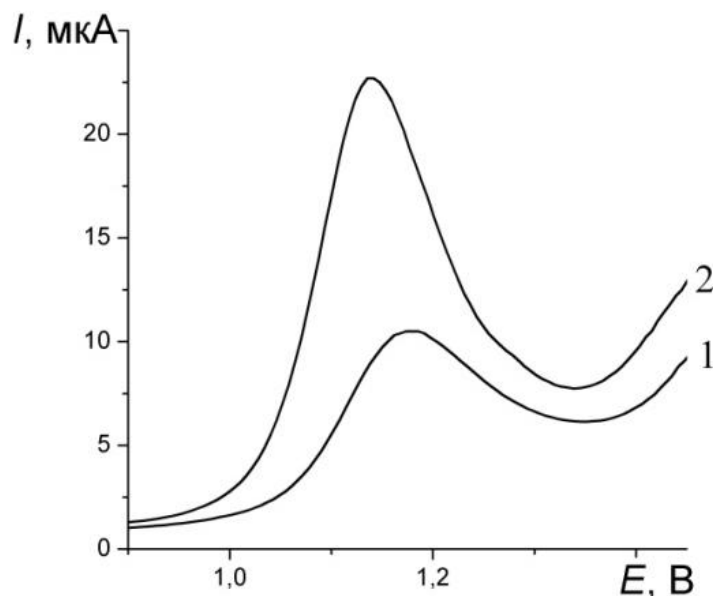


Рис. 3.2 Диференціальні імпульсні вольтамперограми вінпоцетину, 1 - немодифікований електрод, 2 – після обробки H_2O_2 , $c = 5,6 \cdot 10^{-5}$ моль/дм³

Було досліджено дві зв'язуючі рідини: тритолілфосфат і силіконову олію. З літератури відомо, що ВПЕ, які містять тритолілфосфат, мають більш гладку й рівну поверхню, ніж ті, що містять силіконову олію. Крім того, тритолілфосфат має більшу полярність, проявляє іонообмінні властивості, здатний до утворення іонних пар. Цим пояснюється покращення електрохімічних характеристик електрода, що містить тритолілфосфат. На такому електроді спостерігається краща відтворюваність сигналу і більш низькі межі виявлення для великого числа речовин у порівнянні зі звичайними ВПЕ. Електрод на основі тритолілфосфату містить меншу кількість розчиненого кисню (або повітря).

З циклічних вольтамперограм видно, що сила струму на ВПЕ з тритолілфосфатом вище, ніж з силіконовою олією (рис. 3.3).

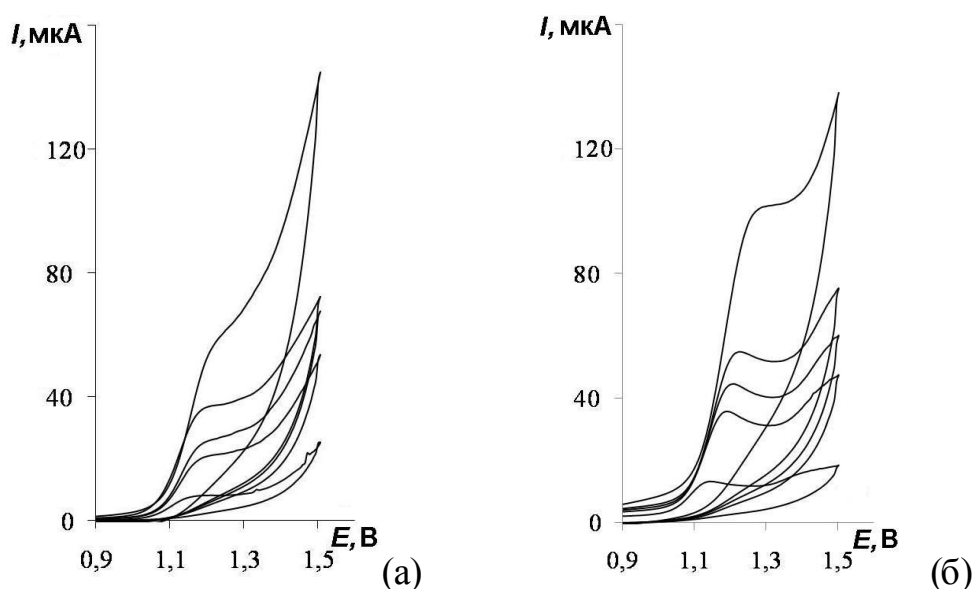


Рис. 3.3 Циклічні вольтамперограми вінпоцетину для різних швидкостей розгортки (10, 50, 70, 100, 300 мВ/с), а) зв'язуюча рідина – силіконова олія, $c = 1,7 \cdot 10^{-4}$ моль/дм³, б) зв'язуюча рідина – тритолілфосфат, $c = 1,1 \cdot 10^{-4}$ моль/дм³

3.2. Вивчення окиснення вінпоцетину, ондансетрону і тропісетрону на немодифікованих вугільно-пастових електродах з використанням циклічної вольтамперометрії

На рис. 3.4 наведено циклічні вольтамперограми тропісетрону, ондансетрону та вінпоцетину.

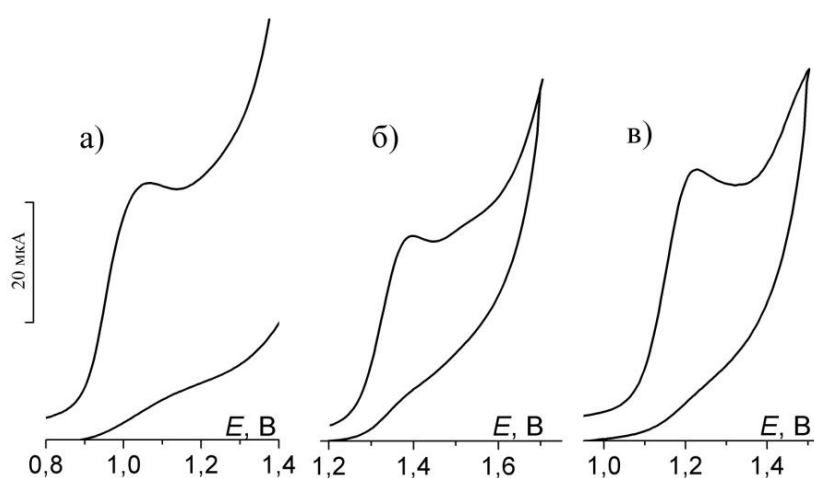


Рис. 3.4 Циклічні вольтамперограми тропісетрону (а), ондансетрону (б) та вінпоцетину (в)

Усі три речовини окиснюються на ВПЕ при досить високих значеннях величин анодних потенціалів. Відсутність піку на вольтамперограмі при зміні напрямку розгортки на протилежну свідчить про необоротність процесу окиснення в кожному випадку.

Для визначення лімітуючої стадії процесу окиснення використовували критерій Семерано. Для цього будували залежність $\lg I$ від $\lg v$ і знаходили тангенс кута нахилу такої залежності. Якщо тангенс кута нахилу близький до 0, то найбільш повільною стадією електрохімічного процесу є хімічна реакція (кінетичний контроль), якщо до 0,5 - то швидкість окиснення лімітується швидкістю дифузії, а якщо до 1 - швидкістю адсорбції.

Типові залежності $\lg I$ від $\lg v$ для тропісетрону, ондансетрону і вінпоцетину наведені на рис. 3.5. Для всіх трьох речовин кутовий коефіцієнт близький до 0,5, отже, лімітуючою стадією окиснення є дифузія.

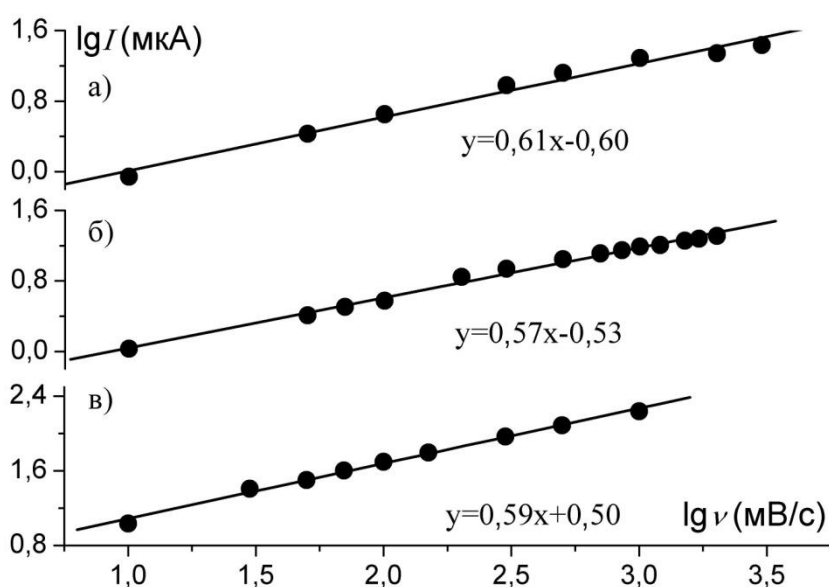


Рис. 3.5 Залежність $\lg I$ від $\lg v$ для тропісетрону (а), ондансетрону (б) і вінпоцетину (в)

Для розрахунку кількості електронів можна використовувати наступні способи.

- 1) Для необоротного процесу виконується рівняння [107]:

$$\left(\frac{\partial E}{\partial \lg v}\right)_{25^{\circ}\text{C}} = \frac{29,6}{\alpha n} \text{ мВ} \quad (1)$$

де E – потенціал піка, v – швидкість розгортки, α – коефіцієнт переносу, n – кількість електронів.

З кутового нахилу залежності E_p від $\lg v$ можна знайти кількість електронів, які беруть участь в електрохімічному процесі.

Зі збільшенням швидкості розгортки потенціал піка для всіх трьох речовин зміщується в бік більш високих значення величин анодних потенціалів. Типові залежності E_p від $\lg v$ для тропісетрону, ондансетрону і вінпоцетину наведені на рис. 3.6.

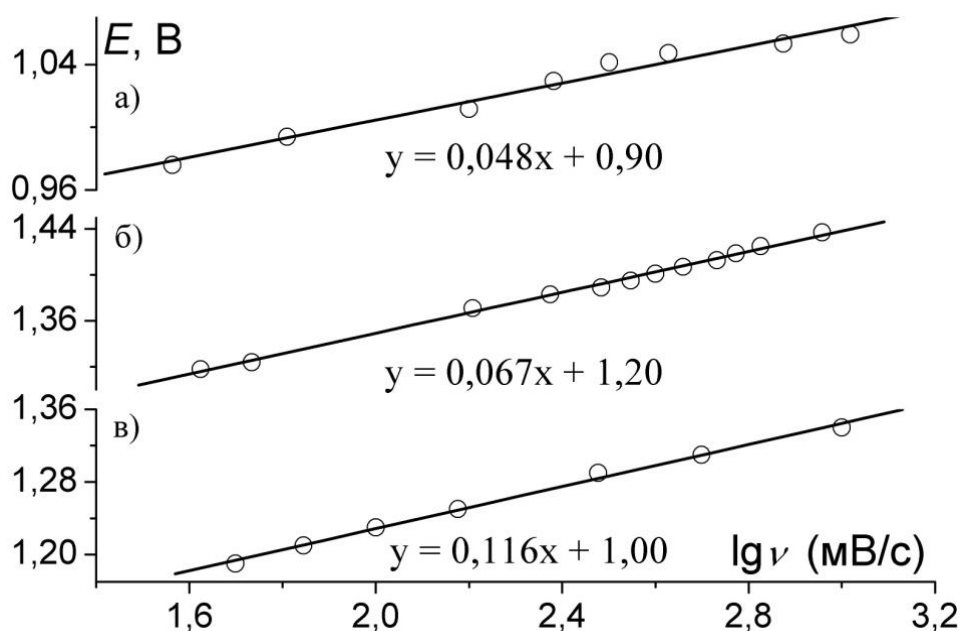


Рис. 3.6 Залежність E_p від $\lg v$ для тропісетрону (а), ондансетрону (б) і вінпоцетину (в)

Беручи до уваги, що для необоротного процесу $\alpha \approx 0,5$, для тропісетрону і ондансетрону отримуємо кількість електронів, що дорівнює 1. Для вінпоцетину, використовуючи формулу (1), отримуємо дробову кількість електронів, яка дорівнює 0,5. Тому вирішено було додатково це перевірити з використанням інших способів розрахунку кількості електронів.

2) Для висхідної частини вольтамперограми можна побудувати тафелівську залежність (залежність $\lg I$ від E). Кутовий коефіцієнт такої залежності дорівнює $B = \frac{(1-\alpha)nF}{2,303RT}$. Тафелівські залежності для тропісетрону, ондансетрону і вінпоцетину наведені на рис. 3.7.

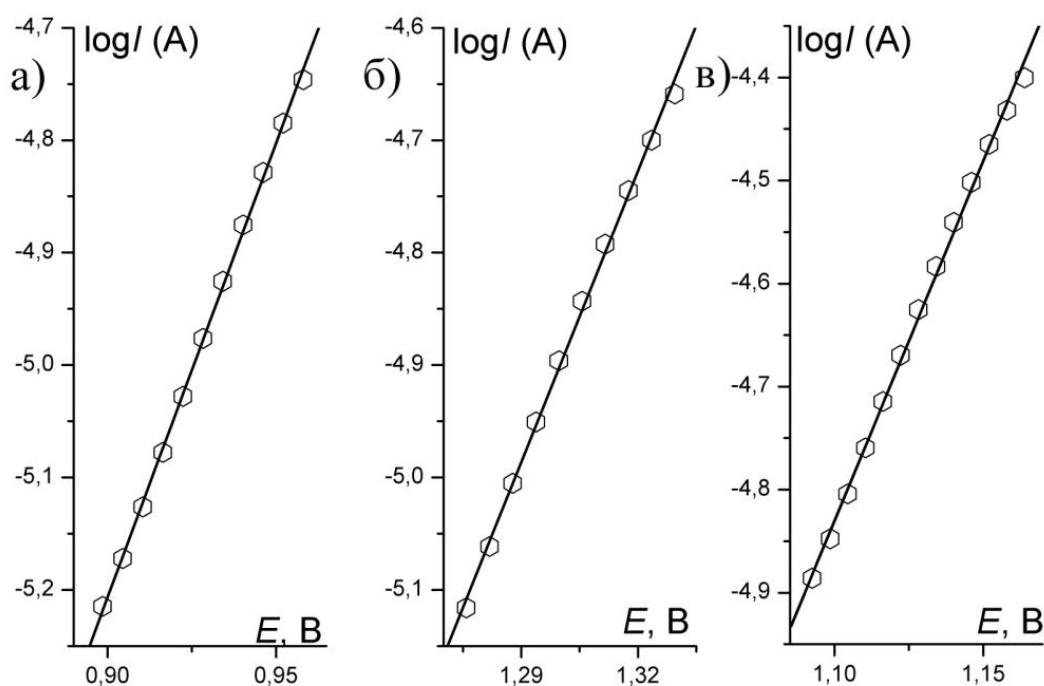


Рис. 3.7 Тафелівські залежності для тропісетрону (а), ондансетрону (б) і вінпоцетину (в)

Кутовий коефіцієнт для тропісетрону, ондансетрону і вінпоцетину становить 8,09, 8,63 і 6,98, відповідно. Отже, для всіх трьох речовин в швидкість-визначальній стадії процесу окиснення (дифузія) бере участь один електрон.

3) Для необоротного процесу різниця $|E_p - E_{p/2}|$ становить $(1,857RT)/(anF) = 47,7/an$ для 298 К. У табл. 3.1 наведено потенціали піка і потенціали напівпіка для тропісетрону, ондансетрону і вінпоцетину. Як видно з таблиці, для всіх трьох речовин кількість електронів становить 1.

Таблиця 3.1

Значення E_p і $E_{p/2}$ для тропісетрону, ондансетрону і вінпоцетину

Речовина	E_p , В	$E_{p/2}$, В	Δ , В	n
Тропісетрон	1,225	1,147	0,101	1
Ондансетрон	1,400	1,327	0,073	1
Вінпоцетин	1,063	0,962	0,078	1

Отже, окиснення всіх трьох речовин на немодифікованих ВПЕ відбувається з перенесенням одного електрона.

Вплив рН на процес електрохімічного окиснення вінпоцетину і ондансетрону вивчали в інтервалі від 2 до 6, так як при більш високих значеннях рН розчинність цих речовин у воді різко зменшувалася. При вивченні електрохімічного окиснення тропісетрону рН варіювали в інтервалі від 3 до 10.

Встановлено, що зі збільшенням рН висота піка окиснення тропісетрону і вінпоцетину зростає, а потенціал піка зменшується (рис. 3.8 і 3.9). Процес окиснення ондансетрону не залежить від рН.

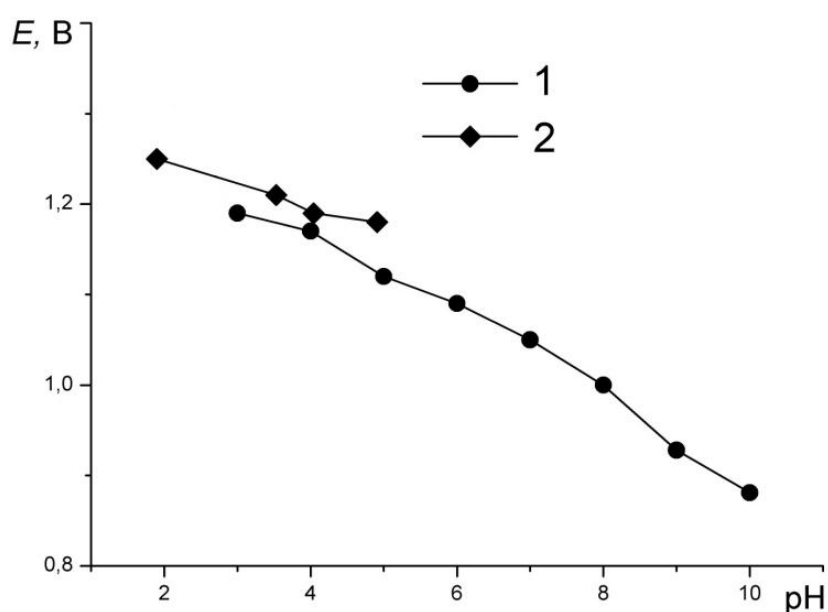


Рис. 3.8 Залежність потенціалу піка від рН для тропісетрону (1) і вінпоцетину

(2)

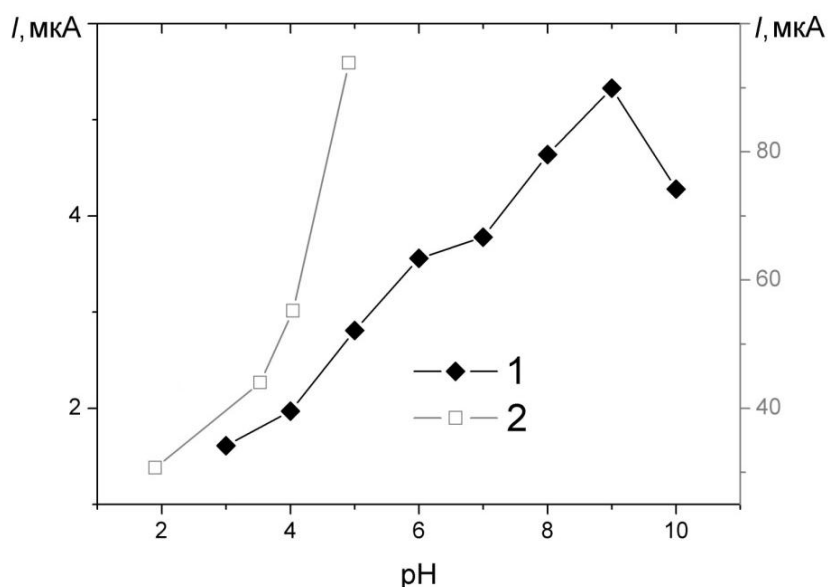


Рис. 3.9 Залежність висоти сигналу від pH для тропісетрону (1) і вінпоцетину (2)

Відомо, що всі три речовини можуть протонуватися у водному розчині. Місця протонування показано на рис. 3.10. Протолітичні рівноваги впливають на процес окиснення наступним чином. Зі збільшенням pH в розчині збільшується кількість непротонованих нейтральних молекул, які легше окиснюються на аноді. Отже, речовина буде окиснюватися при менших потенціалах, а сила струму буде зростати.

Молекули усіх досліджуваних речовин мають декілька груп, що здатні окиснюватися. По-перше, це спільний для усіх трьох речовин індолий фрагмент. Крім того, тропісетрон і вінпоцетин містить третинний атом Нітрогену, а у ондансетрону наявне імідазольне кільце (рис. 3.10).

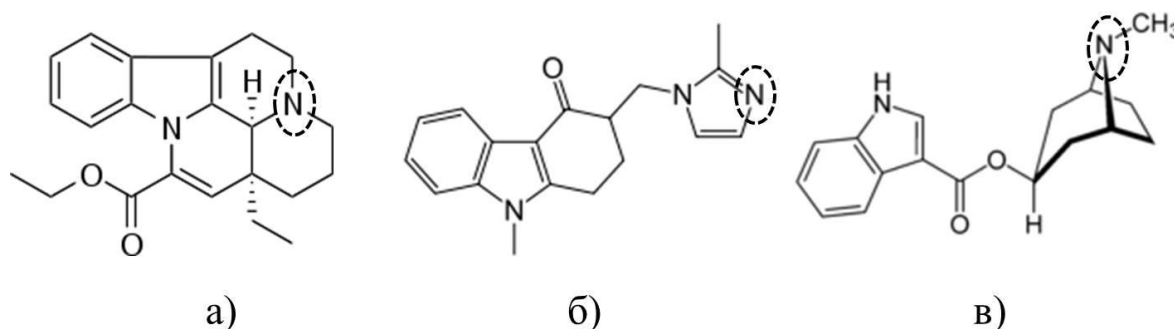
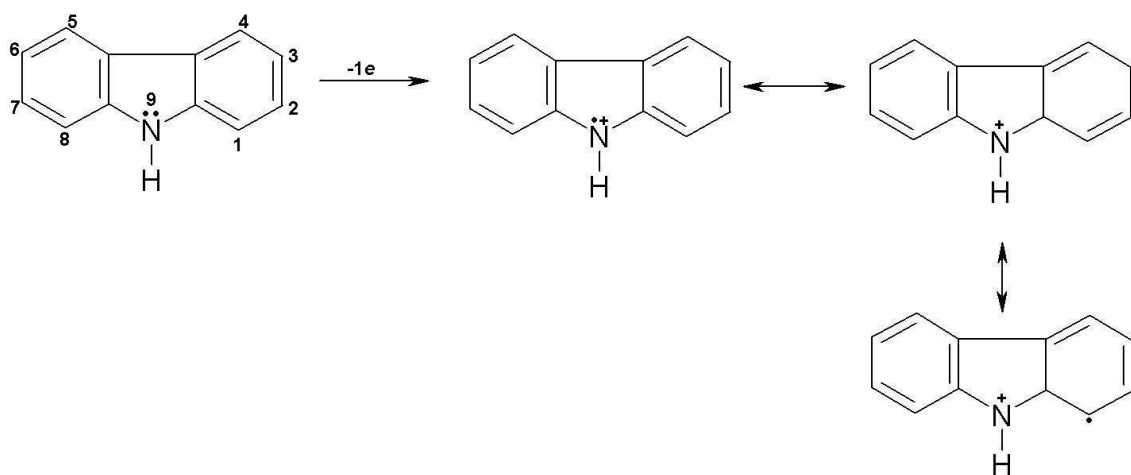


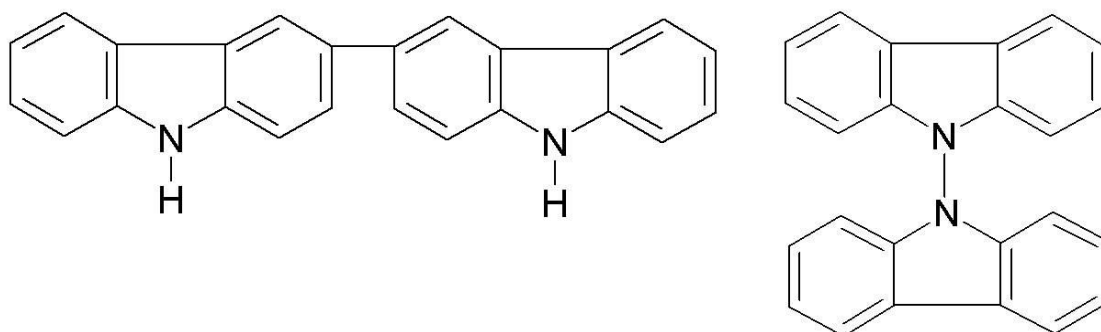
Рис. 3.10 Структурні формули вінпоцетину (а), ондансетрону (б) і тропісетрону (в); пунктирною лінією позначені місця протонування

Можна припустити, що оскільки кислотність розчину впливає на процес окиснення тропісетрону і вінпоцетину, то окиснюватися буде фрагмент молекули, здатний протонуватися. Тоді як окиснення ондансетрону буде відбуватися за іншим фрагментом молекули, оскільки на цей процес зміна рН помітно не впливає. Отже імовірно, що окиснення ондансетрону відбувається за участю індольного фрагменту молекули, а окиснення тропісетрону і вінпоцетину за третинним атомом Нітрогену.

В роботах [108, 109] вивчено електрохімічне окиснення карбазолу, що є структурним аналогом індолу. Встановлено, що першою стадією завжди є утворення катіон-радикалу:



Потім катіон-радикал може димеризуватися з утворенням 3,3' або 9,9' дикарбазилу:



Окиснення карбазолу відбувається при високих анодних потенціалах $\sim +1,2$ В (відн. НКЕ, CH_3CN). 3,3'-Дикарбазил окиснюється легше, ніж вихідний

карбазол, а 9,9'-дикарбазил окиснюється на ділянці, що є недоступною для водних розчинів (1,8 В, відносно НКЕ, в ацетонітрилі).

Оскільки у молекулі ондансетрону положення 9 зайнято, димеризація може відбуватися тільки за положенням 3. При окисненні цієї сполуки на вольтамперограмі з'являвся тільки один сигнал, який приблизно відповідає окисненню карбазолу, отже ймовірно, що в умовах проведення вольтамперометричних вимірів не відбувалося подальше окиснення димеру.

Для ондансетрону здійснений електроліз при постійному потенціалі +1,4 В протягом 12 год. При цьому на спектрі в УФ/вид. ділянці розчину після електролізу спостерігався пік за довжини хвилі 440 нм, який не характерний для розчину ондансетрону (рис. 3.11 та рис. 3.12).

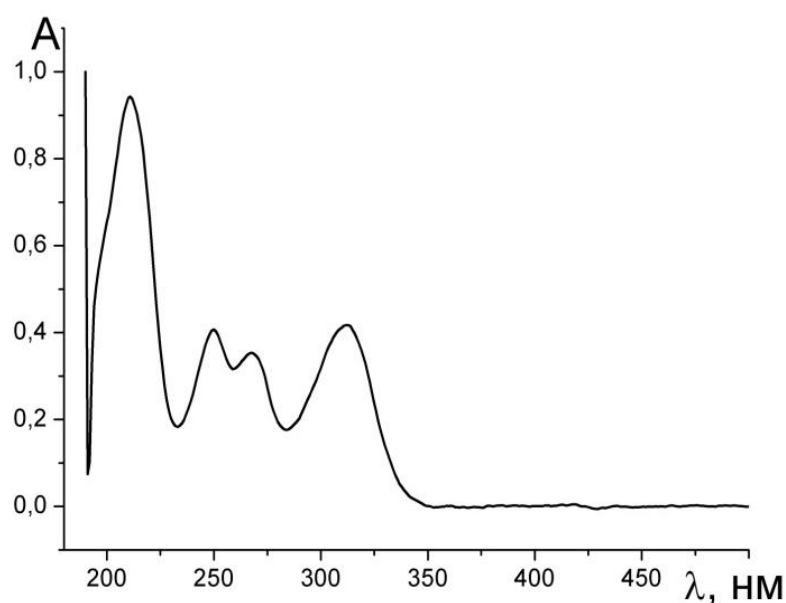


Рис. 3.11 Спектр поглинання ондансетрону, рН 1

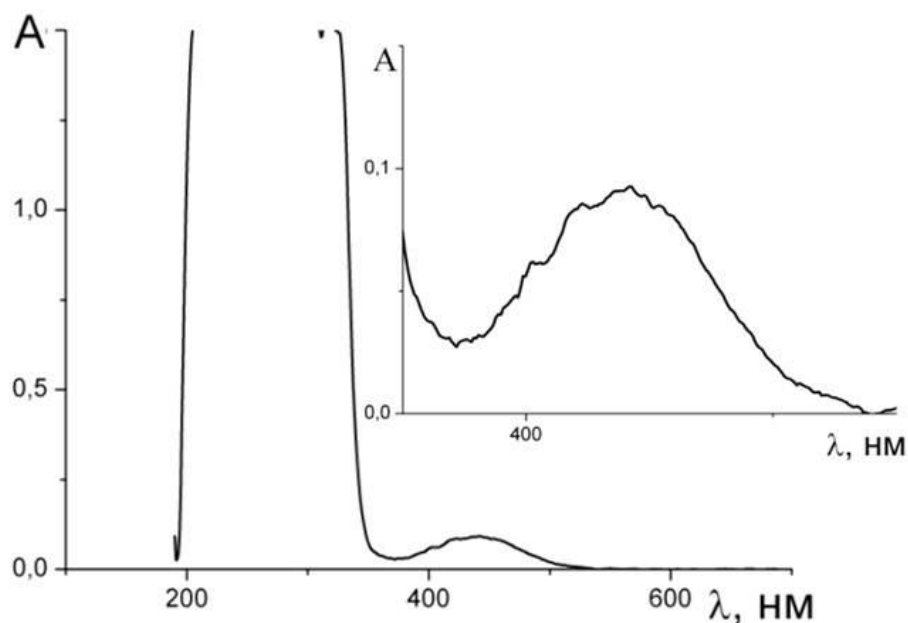
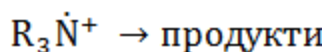
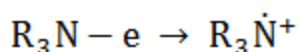


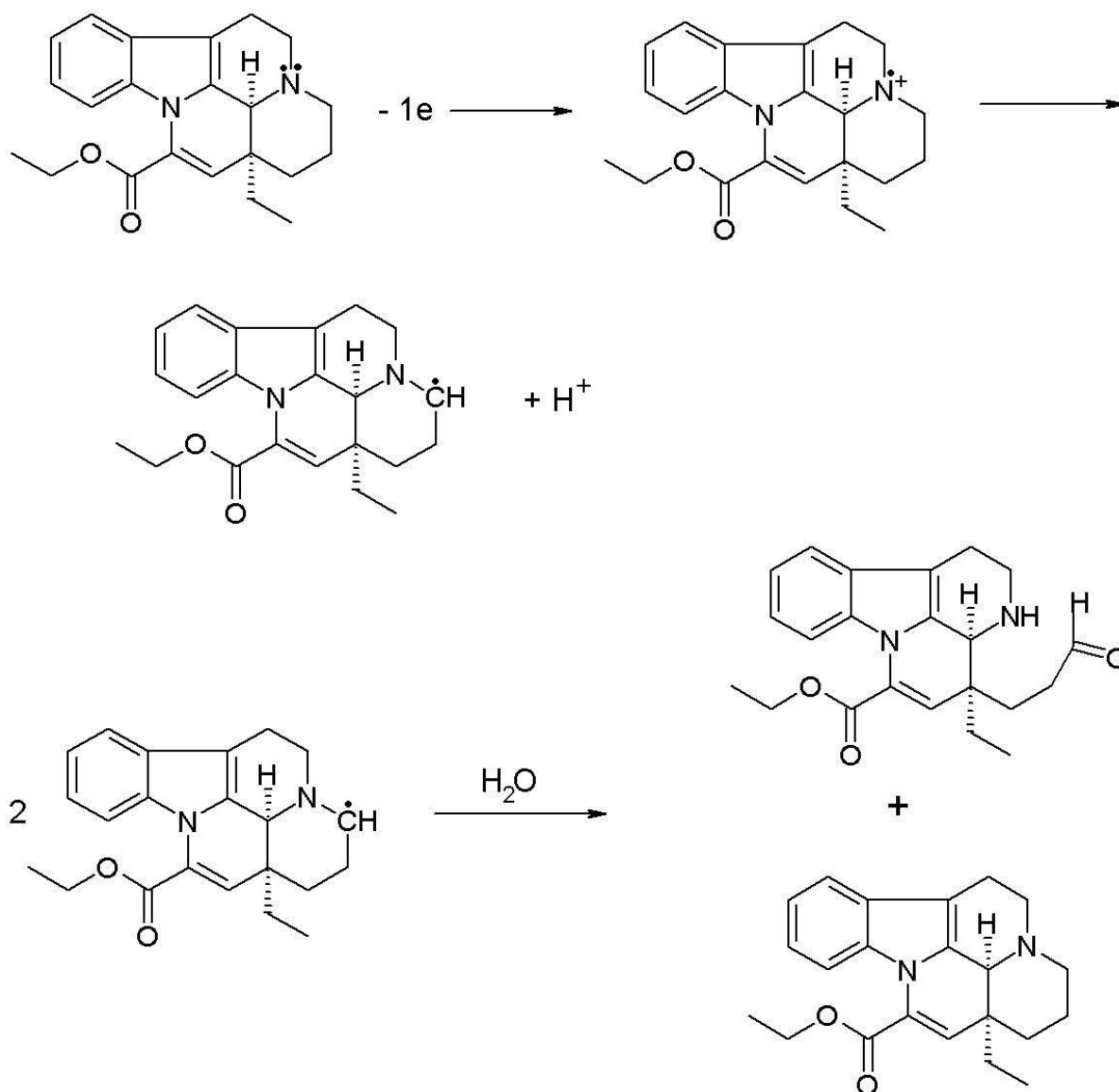
Рис 3.12 Спектр поглинання суміші продуктів після електролізу ондансетрону, рН 1

При окисненні карбазолу в ацетонітрилі в спектрі поглинання спостерігали два піки за довжин хвиль 380 нм і 760 нм. Це свідчить про те, що окиснення ондансетрону здійснюється саме за індольним фрагментом. Крім того, відсутність у ондансетрону максимуму поглинання в довгохвильовій ділянці спектра свідчить про відсутність подальшого окиснення димеру.

Окиснення третинних амінів також починається з утворення катіон-радикалу, який потім реагує далі [110]:



Окиснення відбувається з переносенням одного електрону. Потім може відбуватися відщеплення протону і утворення вторинного аміну і альдегіду. Наприклад, окиснення вінпоцетину можна представити наступною схемою:



Отже, окиснення усіх трьох сполук відбувається за ЕС-механізмом, тобто за електрохімічною стадією йде хімічна.

3.3. Диференціальна імпульсна вольтамперометрія ондансетрону, тропісетрону та вінпоцетину

У диференціальному імпульсному режимі варіювали наступні апаратні параметри: амплітуду імпульсу, тривалість імпульсу і швидкість розгортки. Збільшення амплітуди імпульсу і зменшення тривалості імпульсу призводило до збільшення висоти сигналу (рис. 3.13 і 3.14), проте, в той же час спостерігалось підвищення і фонового струму. Залежність висоти сигналу окиснення від

швидкості розгортки має максимум для тропісетрону і вінпоцетину (рис. 3.15). Для ондансетрону висота сигналу практично не залежить від швидкості розгортки (рис. 3.15). Вибирали таке значення параметра, щоб спостерігалось оптимальне співвідношення між фарадеевським струмом і струмом заряджання.

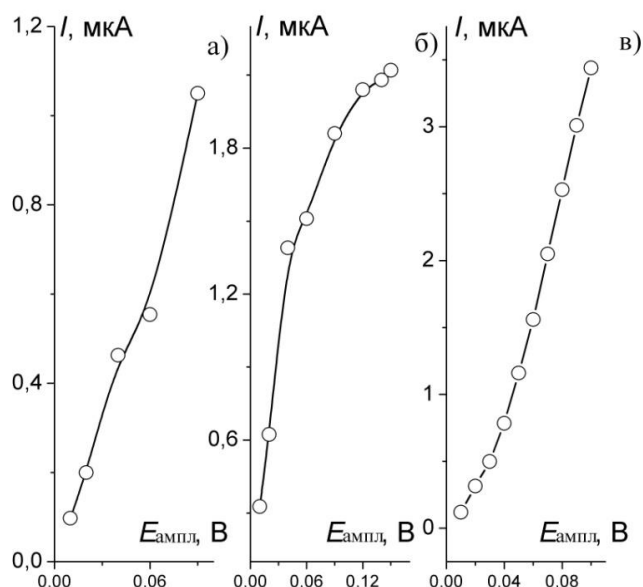


Рис. 3.13 Залежність висоти сигналу від амплітуди імпульсу для тропісетрону (а), вінпоцетину (б) і ондансетрону (в)

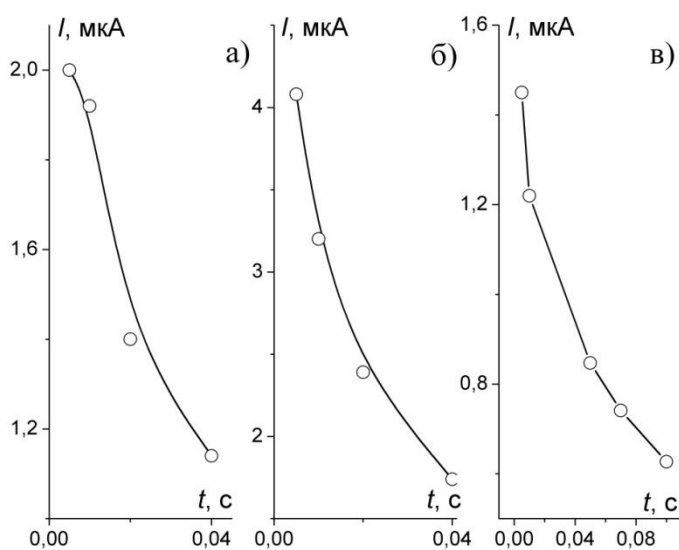


Рис. 3.14 Залежність висоти сигналу від тривалості імпульсу для тропісетрону (а), вінпоцетину (б) і ондансетрону (в)

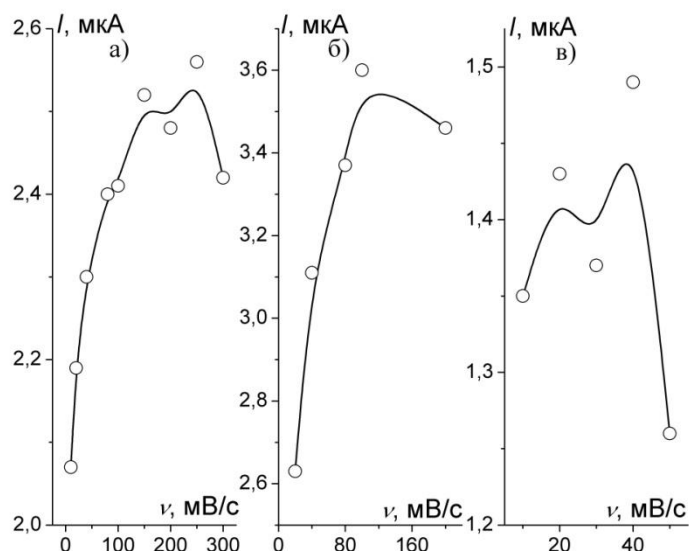


Рис. 3.15 Залежність висоти сигналу від швидкості розгортки для тропісетрону (а), вінпоцетину (б) і ондансетрону (в)

Оптимальні апаратурні параметри для усіх трьох сполук наведено в таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

Оптимальні апаратурні параметри для диференціального імпульсного визначення тропісетрону, вінпоцетину і ондансетрону

Параметр	Тропісетрон	Вінпоцетин	Ондансетрон
амплітуда імпульсу	0,06 В	0,09 В	0,08 В
тривалість імпульсу	0,005 с	0,01 с	0,05 с
швидкість розгортки	0,01 В/с	0,02 В/с	0,01 В/с

Відомо, що багато органічних речовин здатні накопичуватися на ВПЕ. Таке накопичення може відбуватися за рахунок адсорбції на поверхні електрода або екстракції в об'єм електрода, або електрохімічного процесу.

Встановлено, що всі три досліджувані речовини накопичуються на ВПЕ при негативних потенціалах. Залежність висоти сигналу від потенціалу накопичення і часу накопичення наведено на рис. 3.16.

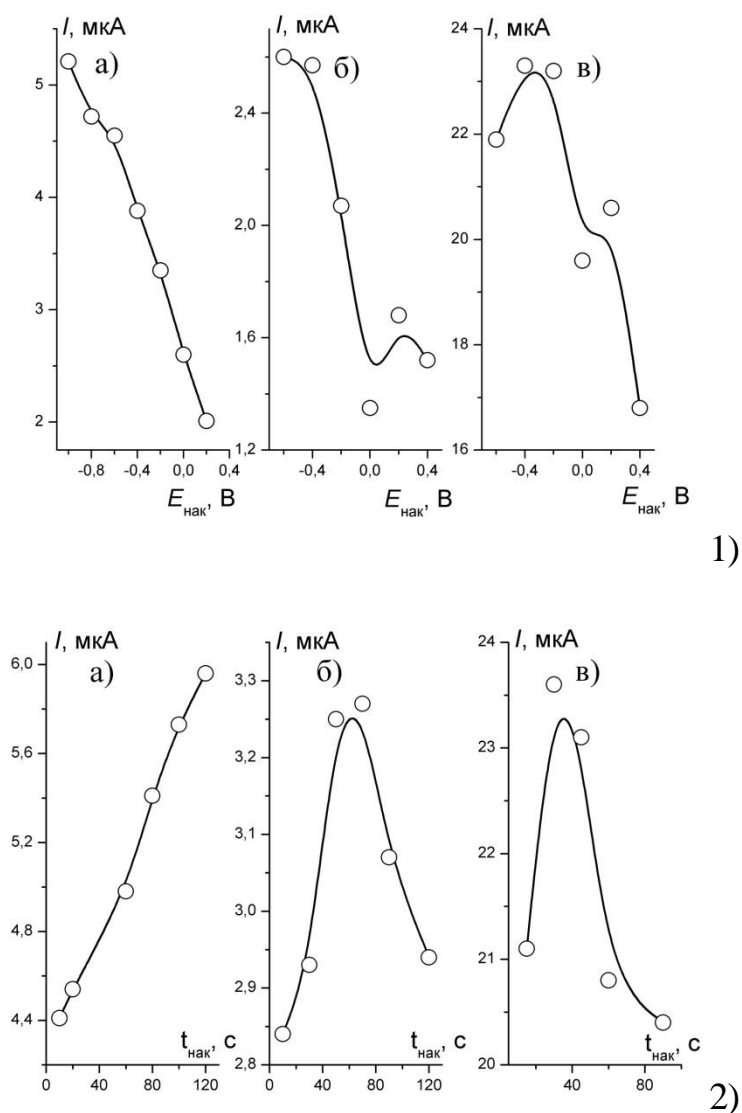


Рис. 3.16 Залежність висоти сигналу від потенціалу накопичення (1) і часу накопичення (2) для тропісетрону (а), ондансетрону (б) і вінпоцетину (в)

Для усіх трьох сполук із зсувом потенціалу накопичення в сторону негативних значень спостерігається зростання сигналу. Зі збільшенням часу накопичення у випадку тропісетрону висота сигналу монотонно зростала, а у випадку ондансетрону і вінпоцетину спостерігався максимум.

Оптимальний потенціал і час накопичення для ондансетрону, тропісетрону та вінпоцетину наведено у таблиці 3.3.

Оптимальний потенціал і час накопичення для тропісетрону, ондансетрону і вінпоцетину

Параметр	Тропісетрон	Вінпоцетин	Ондансетрон
потенціал накопичення	-0,8 В	-0,6 В	-0,4 В
час накопичення	40 с	30 с	70 с

Для вінпоцетину проводили наступний експеримент. Електрод витримували при потенціалі 0 В протягом 10 хвилин в розчині вінпоцетину з концентрацією $1,7 \cdot 10^{-4}$ моль/дм³, після чого його споліскували водою, занурювали у чистий фоновий електроліт і записували диференціальну імпульсну вольтамперограму (рис. 3.17). Наявність сигналу після зміни розчину додатково підтверджує те, що вінпоцетин або адсорбується на поверхні електрода, або екстрагується в пасту електрода.

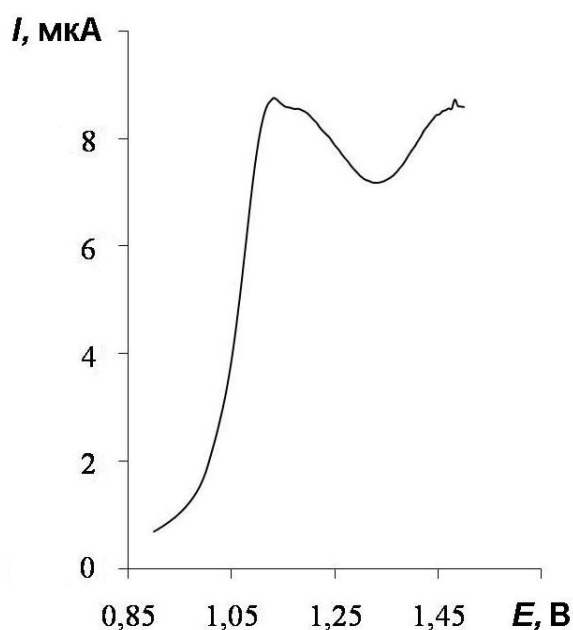


Рис. 3.17 Диференціальна імпульсна вольтамперограма після витримання електроду у розчині вінпоцетину

Залежність висоти сигналу і його положення від рН може відрізнитися для різних режимів. Дані, отримані за допомогою диференціального імпульсного

режиму, наведені на рис. 3.18 і рис. 3.19. Максимальне значення сигналу спостерігається при рН 4 і рН 10 для вінпоцетину і тропісетрону, відповідно.

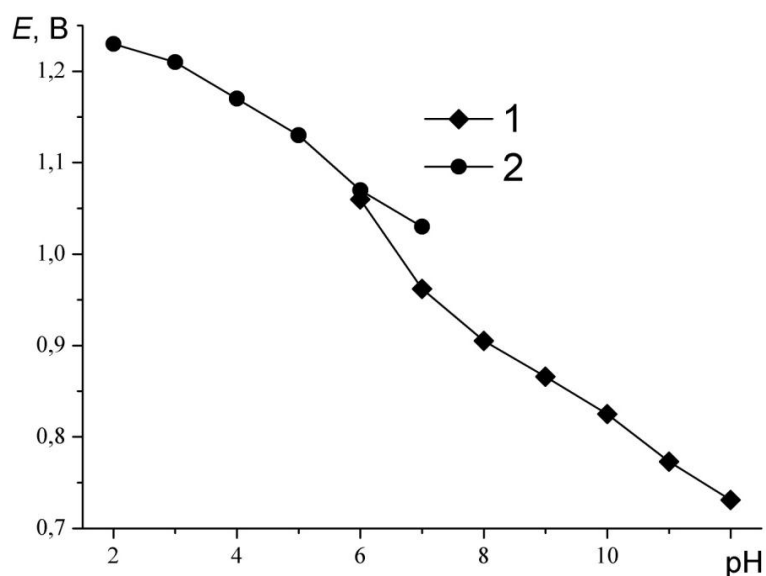


Рис. 3.18 Залежність потенціалу піка від рН для тропісетрону (1) і вінпоцетину (2)

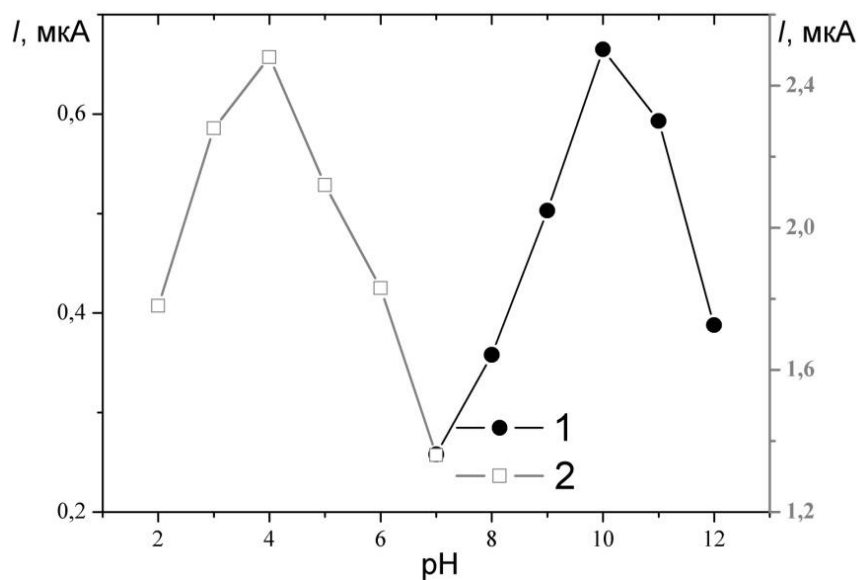


Рис. 3.19 Залежність висоти сигналу від рН для тропісетрону (1) і вінпоцетину (2)

3.4. Використання похідної диференціальної імпульсної вольтамперометрії для визначення ондансетрону

Оскільки електрохімічні властивості ондансетрону не залежать від рН, як можливі фонові електроліти для визначення ондансетрону досліджували такі солі: натрію хлорид, натрію перхлорат, натрію нітрат, натрію сульфат, і кислоти: хлороводневу і сульфатну, з концентраціями 0,1 моль/дм³. Найвище значення сигналу, аналогічне отриманому в універсальній буферній суміші, спостерігалось в розчині натрію сульфату (рис. 3.20). Тому для кількісного визначення вмісту ондансетрону фоновим електролітом слугував розчин натрію сульфату з концентрацією 0,1 моль/дм³.

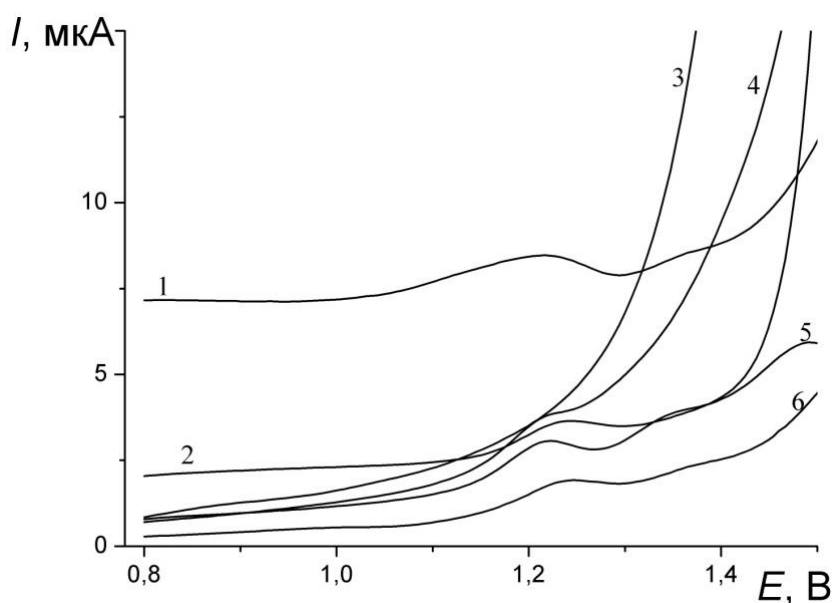


Рис. 3.20 Диференціальні імпульсні вольтамперограми ондансетрону ($c = 6 \cdot 10^{-6}$ моль/дм³) у різних фонових електролітах: 1 – NaClO₄, 2 – NaNO₃, 3 – HCl, 4 – NaCl, 5 – Na₂SO₄, 6 – H₃PO₄

Окиснення ондансетрону відбувається у ділянці потенціалів, близькій до ділянки виділення кисню. При малих концентраціях ондансетрону права частина сигналу спотворюється, внаслідок накладання сигналів окиснення ондансетрону і виділення кисню. Сигнал має форму псевдохвилі, і в деяких випадках досить

погано вираженої. Використовуючи похідну вольтамперометрію, ці два процеси вдалося розділити. Диференціювання і згладжування даних (використовувався 10-точковий фільтр Савицького-Голея) здійснювалися за допомогою програми Origin.

Похідна вольтамперограма окиснення ондансетрону має форму піка, висоту якого легко виміряти. На рис. 3.21 наведені диференціальні імпульсні вольтаметричні грами ондансетрону при різних концентраціях і їх перші похідні [111-113].

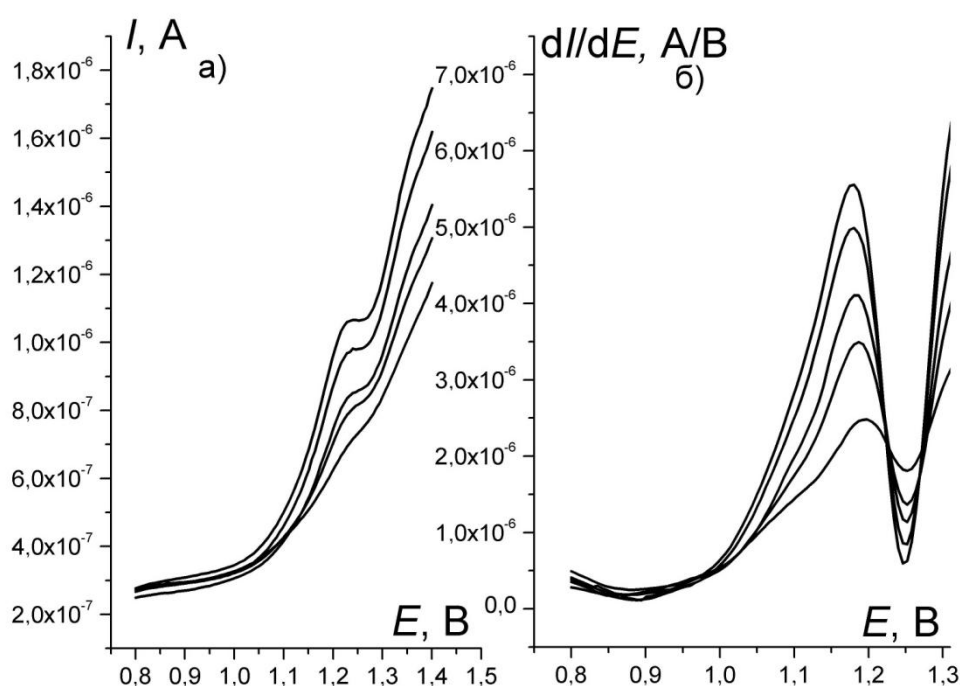


Рис. 3.21 а) – Диференціальні імпульсні вольтаметричні грами ондансетрону, $c = 2,4 \cdot 10^{-7}, 7,2 \cdot 10^{-7}, 9,5 \cdot 10^{-7}, 1,4 \cdot 10^{-6}, 1,7 \cdot 10^{-6}$ моль/дм³; б) – відповідні перші похідні

3.5. Метрологічні характеристики вольтамперометричного визначення вінпоцетину, ондансетрону і тропісетрону у модельних водних розчинах

Діапазон лінійності і межу виявлення, оцінені для модельних водних розчинів, наведено в таблицях 3.4, 3.5 і 3.6. Вимірювання проводили, використовуючи диференціальний імпульсний режим з параметрами, що

наведено вище. Потенціал піка окиснення ондансетрону, тропісетрону та вінпоцетину спостерігали при 1,3 В (для першої похідної), 0,8 В, 1,2 В, відповідно. Межу виявлення оцінювали з градувального графіка (критерій 3σ) [114]. Межа виявлення ондансетрону за цих же умов, але без використання диференціювання становить $6 \cdot 10^{-7}$ моль/дм³.

Таблиця 3.4

Метрологічні характеристики визначення ондансетрону в модельних розчинах за допомогою похідної диференціальної імпульсної вольтамперометрії

Діапазон лінійності, моль/дм ³	$1,2 \cdot 10^{-7} - 1,5 \cdot 10^{-6}$
Кутовий коефіцієнт	2,6
Вільний член	$4,6 \cdot 10^{-6}$
Межа виявлення, моль/дм ³	$5 \cdot 10^{-8}$

Таблиця 3.5

Метрологічні характеристики визначення тропісетрону в модельних розчинах за допомогою диференціальної імпульсної вольтамперометрії

Діапазон лінійності, моль/дм ³	$1 \cdot 10^{-7} - 5 \cdot 10^{-7}$
Кутовий коефіцієнт	3,4
Вільний член	$-1,4 \cdot 10^{-7}$
Межа виявлення, моль/дм ³	$4 \cdot 10^{-8}$

Таблиця 3.6

Метрологічні характеристики визначення вінпоцетину в модельних розчинах за допомогою диференціальної імпульсної вольтамперометрії

Діапазон лінійності, моль/дм ³	$3 \cdot 10^{-6} - 2 \cdot 10^{-5}$
Кутовий коефіцієнт	0,7
Вільний член	$5,14 \cdot 10^{-6}$
Межа виявлення, моль/дм ³	$3 \cdot 10^{-6}$

Правильність визначення ондансетрону у модельних розчинах на немодифікованих електродах перевіряли порівнюючи результати, отримані за допомогою вольтамперометрії, з результатами, отриманими за допомогою високоефективної рідинної хроматографії. Концентрації ондансетрону у модельних розчинах становили $3,3 \cdot 10^{-6}$ моль/дм³ і $3,3 \cdot 10^{-5}$ моль/дм³. Для визначення концентрації ондансетрону за допомогою вольтамперометрії модельні розчини розбавляли розчином фонового електроліту у 5 ($3,3 \cdot 10^{-6}$ моль/дм³) та 50 разів ($3,3 \cdot 10^{-5}$ моль/дм³). У якості фонового електроліту використовували розчин Na₂SO₄, при цьому його концентрація у розчині для вимірювання становила 0,1 моль/дм³. Отримані результати наведені у таблиці 3.7.

Таблиця 3.7

Перевірка правильності визначення ондансетрону у модельних розчинах
($n = 3, P = 0,95$)

Введено, моль/дм ³	Знайдено за допомогою ВЕРХ, моль/дм ³	Знайдено за допомогою вольтамперометрії ¹ , моль/дм ³
$3,3 \cdot 10^{-6}$	$(3,3 \pm 0,2) \cdot 10^{-6}$	$(3,2 \pm 0,4) \cdot 10^{-6}$
$3,3 \cdot 10^{-5}$	$(3,4 \pm 0,3) \cdot 10^{-5}$	$(3,5 \pm 0,8) \cdot 10^{-5}$

¹ Умови проведення вимірювань: похідна диференціальна імпульсна вольтамперометрія, потенціал накопичення -0,4 В, час накопичення 70 с

3.6. Визначення ондансетрону у сечі людини

В літературі відома методика визначення ондансетрону у сечі пацієнтів з використанням ВЕРХ [115]. Межа виявлення становить $7 \cdot 10^{-8}$ моль/дм³, проте потрібна довготривала і трудомістка пробопідготовка, що включає екстракцію. Крім того, існує методика екстракційно-спектрофотометричного визначення ондансетрону у сечі людини [116]. Проте в цьому випадку чутливість занадто

низька для визначення реальних концентрацій онданстрону. Отже, є потреба у простому та експресному, але у той же час чутливому способі визначення ондансетрну у сечі.

На рис. 3.22 наведено вольтамперограми для фонового електроліту – 0,1 моль/дм³ Na₂SO₄ та сечі людини, розбавленої розчином Na₂SO₄, за відсутності ондансетрону. Можна побачити, що на ділянці окиснення ондансетрону (1,0 ÷ 1,4 В) немає заважаючих сигналів, проте відбувається підвищення фонового струму, імовірно, за рахунок хімічних сполук, що присутні у сечі.

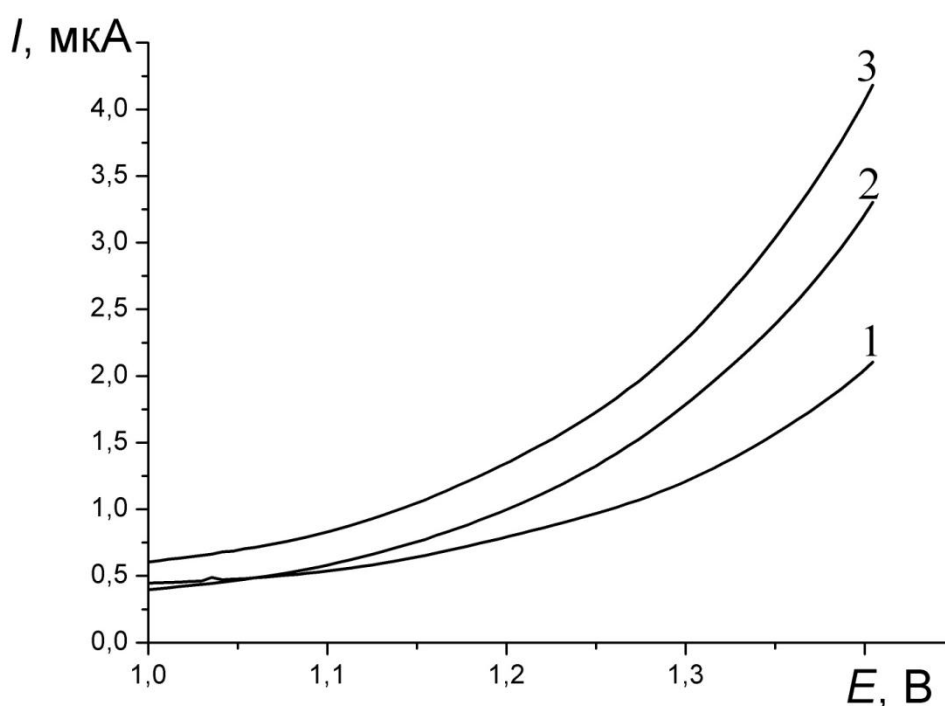


Рис. 3.22 Фонові струми на ВПЕ для 0,1 моль/дм³ розчину Na₂SO₄ (1), сечі людини, розбавленої в 20 разів (2), сечі людини, розбавленої в 10 разів (3)

Сигнал ондансетрону в модельних розчинах сечі спостерігався у тій же ділянці потенціалів, що у модельних водних розчинах і має подібну форму (рис. 3.23), що свідчить про те, що хімічні речовини, що містяться у сечі, не впливають на процес окиснення ондансетрону. Залежності dI/dE від концентрації ондансетрону, отримані для сечі, розбавленої в 20 разів та 10 разів (рис. 3.24), дуже подібні, отже розведення в 10 разів є достатнім.

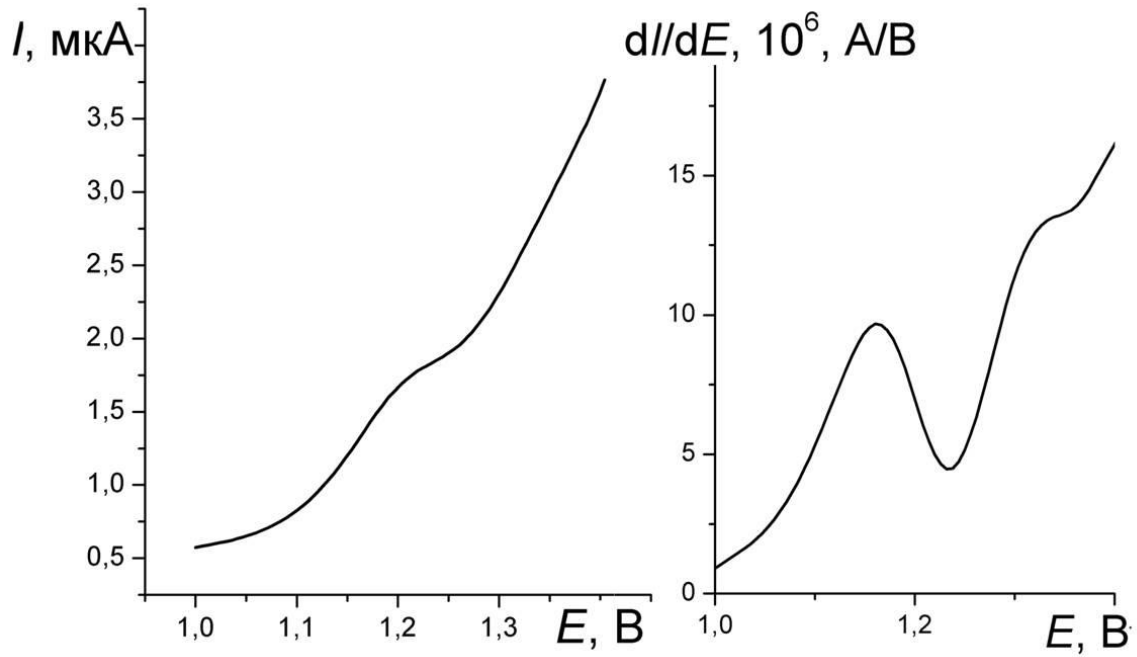


Рис. 3.23 Диференціальна імпульсна вольтамперограма ондансетрону та її перша похідна, $c = 1,2 \cdot 10^{-6}$ моль/дм³, отримані для модельних розчинів сечі

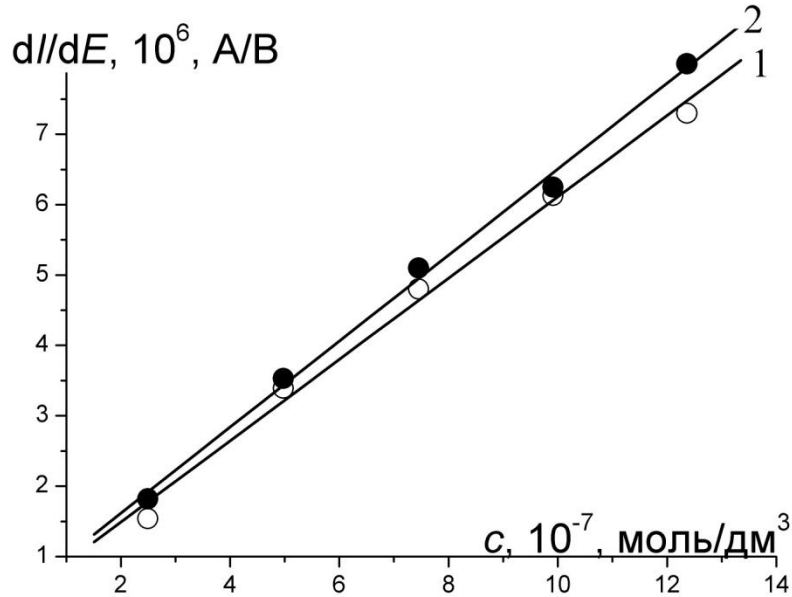


Рис. 3.24 Залежності dI/dE від концентрації ондансетрону, отримані у сечі, розбавлений в 20 разів (1) та 10 разів (2)

3.6.1 Методика вольтамперометричного визначення ондансетрону у сечі людини

Сечу збирають зранку у чистий сухий контейнер. Аналіз необхідно виконувати не пізніше ніж через 2 години після отримання матеріалу. У мірну колбу місткістю 100 см³ піпеткою відбирають 10 см³ сечі і доводять об'єм до позначки розчином Na₂SO₄ з концентрацією 0,1 моль/дм³. Ретельно перемішують.

10 см³ отриманого розчину для вимірювань поміщають у електрохімічну комірку і записують щонайменше три вольтамперограми, використовуючи параметри, наведені у таблиці 3.8. У комірку додають щонайменше три аліквоти стандартного розчину ондансетрону (50-200 мкл), кожного разу розчин продувають 10 с і записують щонайменше три вольтамперограми. Отримані вольтамперограми зберігають у форматі *.txt, потім диференціюють і згладжують (з використанням 10-точкового фільтра Савицького-Голея) за допомогою програми Origin. Пік ондансетрону на похідній вольтамперограмі спостерігається при 1,18 В.

Після закінчення серії вимірювань комірку три рази промивають деіонізованою водою (по 50 см³), а поверхню електрода зачищають.

Таблиця 3.8

Параметри проведення вимірювань при визначенні ондансетрону

Параметр	Значення
режим вимірювань	диференціальна імпульсна вольтамперометрія
тривалість продування розчину, с	120
початковий потенціал, В	1
кінцевий потенціал, В	1,4
швидкість розгортки, В/с	0,01
амплітуда імпульсу, В	0,08
тривалість імпульсу, с	0,05
потенціал накопичення, В	-0,4
час накопичення, с	70
швидкість обертання електрода, об/хв	600
час заспокоєння розчину, с	10

3.6.2 Валідація методики вольтамперометричного визначення ондансетрону у сечі людини

1. Об'єкт валідації

Аналітична методика визначення ондансетрону у сечі людини. Дана методика належить до методики кількісного визначення, тому валідацію було проведено за наступними характеристиками: специфічність; лінійність; межа кількісного визначення; правильність; внутрішньолабораторна прецизійність; робастність.

2. Опис випробувань

Випробування проводили методом вольтамперометрії за допомогою вольтамперометричного аналізатору «797VA-CompuTrace» (Metrohm, Швейцарія), використовуючи трьохелектродну комірку з вугільно-пастовим робочим електродом, аргентумхлоридним електродом порівняння і платиновим допоміжним електродом.

3. Ціль

За допомогою виконання експериментальних досліджень довести, що методика з використанням методу вольтамперометрії дозволяє коректно оцінювати кількісний вміст ондансетрону у сечі людини, виходячи з наступних даних. Добова доза ондансетрону у деяких схемах лікування складає 16 – 32 мг [117-120]. Відомо, що у незмінному вигляді з сечею виводиться приблизно 5 % цієї дози. Оскільки кількість сечі, що виводиться за день може бути різною і залежить від багатьох чинників, валідувати методику слід у інтервалі концентрацій $1,4 \cdot 10^{-6}$ – $1,0 \cdot 10^{-5}$ моль/дм³ (добова доза становить $5,5 \cdot 10^{-5}$ – $1,1 \cdot 10^{-4}$ моль). Загальна невизначеність аналізу для біологічних рідин має складати не більше 20 % [121, 122].

4. Керівні документи

Валідаційні випробування проводилися відповідно до вимог загальної статті 2.2.N.2 «Валідація аналітичних методик і випробувань» [123]; 5.3. N.

Статистичний аналіз результатів хімічного експерименту [124]; та документів «Standard Practices for Method Validation in Forensic Toxicology», Scientific Working Group for Forensic Toxicology (SWGTOX, 2013) [121]; «Guidance for the Validation of Analytical Methodology and Calibration of Equipment used for Testing of Illicit Drugs in Seized Materials and Biological Specimens»(UNODC, 2009) [122].

5. Специфічність

Готували холостий зразок, розбавляючи сечу людини в 10 разів водним розчином Na_2SO_4 з концентрацією $0,1$ моль/дм³. Записували вольтамперограму цього розчину, потім до нього додавали таку аліквоту стандартного розчину ондансетрону, щоб кінцева концентрація ондансетрону становила $6,8 \cdot 10^{-7}$ моль/дм³, що приблизно відповідає середині діапазону, отриманого після розведення, і знову записували вольтамперограму. Отримані вольтамперограми після диференціювання наведені на рис. 3.25. Видно, що на ділянці окиснення ондансетрону ($1,1 - 1,2$ В) на вольтамперограмі холостого зразку немає заважаючих сигналів.

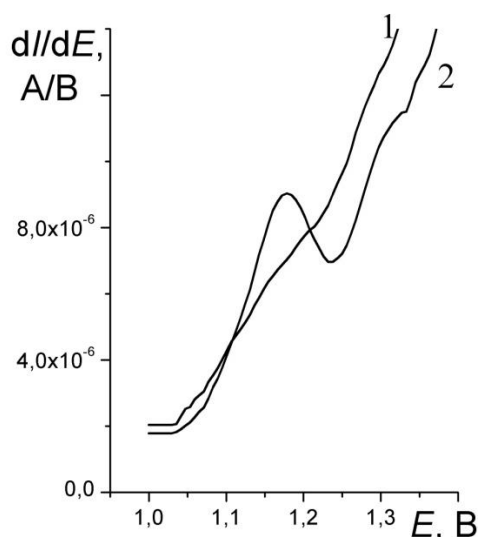


Рис. 3.25 Перша похідна вольтамперограми холостого зразку (1); після додавання стандартного розчину ондансетрону, $c = 6,8 \cdot 10^{-7}$ моль/дм³ (2)

Повинно виконуватись наступне співвідношення:

$$\frac{I_{хол}}{I_{мод}} \cdot 100 \leq 0,32 \cdot \Delta \leq 6,4\%.$$

$$I_{хол} = 0,2, I_{мод} = 3,9, \text{ тоді } \frac{I_{хол}}{I_{мод}} \cdot 100 = 5,1\%.$$

6. Лінійність

Оскільки при пробопідготовці відбувається розбавлення сечі у 10 разів, то для перевірки лінійності готували модельні розчини з концентраціями, що у 10 раз менші за очікувані: $1,4 \cdot 10^{-7}$, $2,4 \cdot 10^{-7}$, $3,4 \cdot 10^{-7}$, $6,8 \cdot 10^{-7}$ і $1,0 \cdot 10^{-6}$ моль/дм³. Експеримент повторювали чотири рази, кожний раз готуючи нові калібрувальні зразки і зачищаючи поверхню електроду фільтрувальним папером. Отримані результати наведені на рис. 3.26 та в таблиці 3.9.

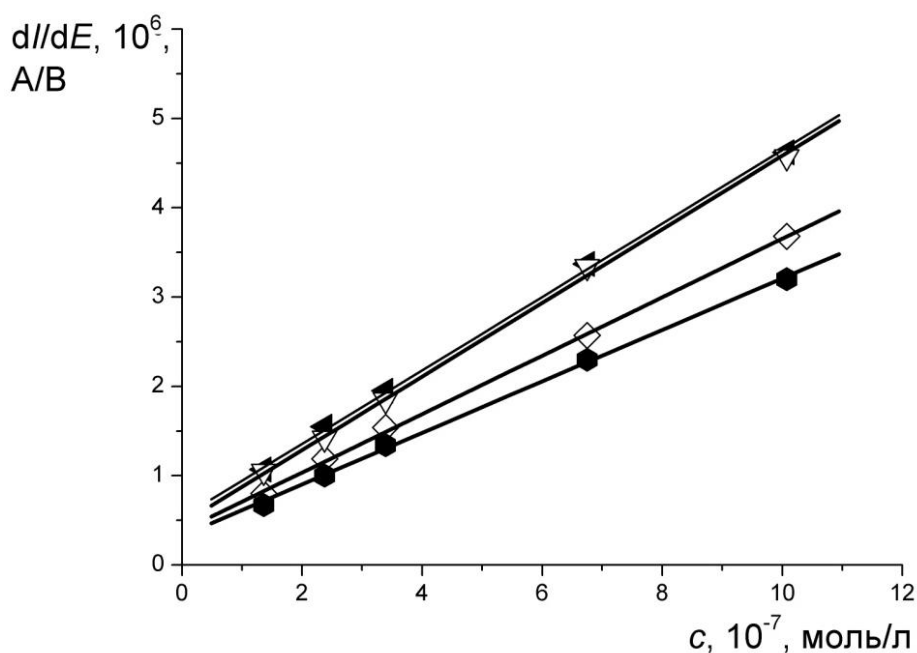


Рис. 3.26 Калібрувальні прямі для перевірки лінійності

Таблиця 3.9

Значення тангенса кута нахилу і вільного члену, отримані з калібрувальних прямих

	Кутовий коефіцієнт	Вільний член
Пряма 1	$2,9 \cdot 10^6$	0,32
Пряма 2	$4,1 \cdot 10^6$	0,48
Пряма 3	$4,1 \cdot 10^6$	0,56
Пряма 4	$3,3 \cdot 10^6$	0,40

Для коефіцієнту кореляції має виконуватися наступне співвідношення:

$$r \geq \sqrt{1 - \left(\frac{\Delta}{s_y \cdot t(95\%, n-2)} \right)^2}, \text{ де}$$

$$s_y(\%) = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2}{n-1}},$$

X_i – нормалізована концентрація i -го розчину, у відсотках,

\bar{X} - нормалізована середня концентрація розчинів,

n – обсяг вибірки (число точок прямої),

Δ - повна невизначеність аналізу.

Нормалізуємо концентрації калібрувальних еталонів відносно точки $3,4 \cdot 10^{-7}$ моль/дм³. Отримуємо наступні значення нормалізованих концентрацій: 40,1%, 70,1%, 100,0%, 199,0% і 297,0%, середнє – 141,2%.

Значення Δ становить 20%, а значення $t(95\%, 3)$ - 3,182.

Тоді:

$$s_y(\%) = 105,6, \text{ а } r \geq 0,9982 \text{ (} r^2 \geq 0,9965 \text{)}.$$

Значення r^2 , отримані для калібрувальних прямих, наведені в таблиці 3.10.

Таблиця 3.10

Значення r^2 для калібрувальних прямих

	r^2	$r^2_{гран}$
Пряма 1	0,9988	0,9965
Пряма 2	0,9986	
Пряма 3	0,9990	
Пряма 4	0,9992	

Розраховували залишки, тобто різниці між спостережуваним та розрахованим за лінійною залежністю значеннями сигналу для кожного значення концентрації, відповідний графік наведено на рис. 3.27. Випадковий розподіл залишків навколо нульової лінії додатково підтверджує лінійність.

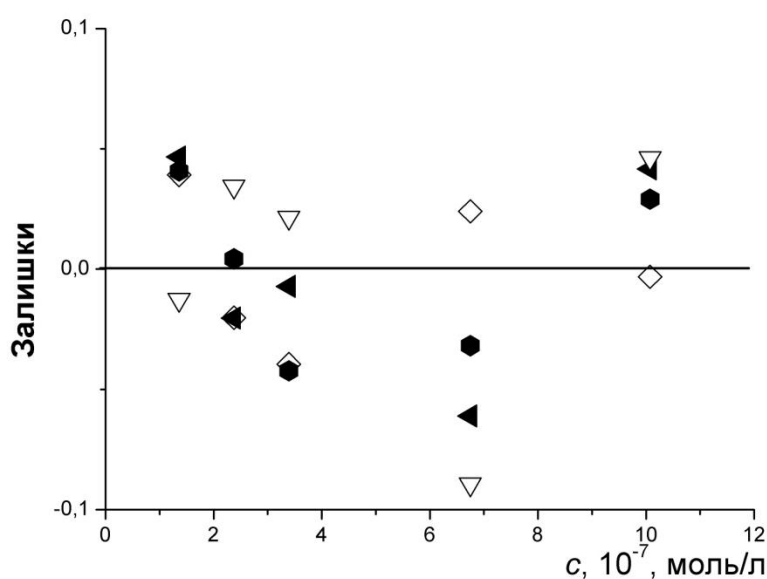


Рис. 3.27 Залишки для калібрувальних прямих, наведених на рис. 3.26

З вищенаведених даних можна зробити висновок, що характеристики калібрувальної прямої можуть змінюватися після зачищення поверхні електроду. Тому для проведення аналізу доцільно використовувати метод стандартних добавок, не зачищаючи поверхню електроду між вимірами з однієї серії.

7. Межа кількісного визначення

Межу кількісного визначення розраховували з отриманих калібрувальних прямих за формулою:

$$\text{межа визначення} = k \frac{10s}{b},$$

де k – коефіцієнт розведення,

s - стандартне відхилення вільного члену,

b – кутовий коефіцієнт.

У таблиці 3.11 наведені стандартні відхилення і кутові коефіцієнти для отриманих калібрувальних прямих та розраховані у кожному випадку межі визначення з урахуванням розведення у 10 разів.

Таблиця 3.11

Межі визначення, розраховані для кожної з калібрувальних прямих, наведених у пункті 2, з урахуванням розведення

	Кутовий коефіцієнт	Стандартне відхилення	Межа визначення, моль/дм ³
Пряма 1	$2,9 \cdot 10^6$	0,034	$1,17 \cdot 10^{-6}$
Пряма 2	$4,1 \cdot 10^6$	0,051	$1,24 \cdot 10^{-6}$
Пряма 3	$4,1 \cdot 10^6$	0,042	$1,03 \cdot 10^{-6}$
Пряма 4	$3,3 \cdot 10^6$	0,030	$9,1 \cdot 10^{-7}$

Знаходили середнє значення, яке дорівнює $1,1 \cdot 10^{-6}$ моль/дм³.

8. Правильність та прецизійність

Для перевірки правильності та прецизійності готували модельні зразки з низькою ($1,36 \cdot 10^{-6}$ моль/дм³), середньою ($3,39 \cdot 10^{-6}$ моль/дм³) та високою ($6,75 \cdot 10^{-6}$ моль/дм³) концентраціями ондансетрону, додаючи до матриці відповідну аліквоту

стандартного розчину ондансетрону. Модельні зразки аналізували відповідно до методики тричі у три різні дні. Отримані результати наведено в таблиці 3.12.

Таблиця 3.12

Результати визначення вмісту ондансетрону у модельних зразках

	$c, 10^{-6}, \text{моль/дм}^3$		
$c^0 = 1,36 \cdot 10^{-6} \text{ моль/дм}^3$	1	2	3
день 1	1,58	1,20	1,38
день 2	1,51	1,31	1,28
день 3	1,47	1,37	1,29
$c^0 = 3,39 \cdot 10^{-6} \text{ моль/дм}^3$	1	2	3
день 1	3,92	3,65	3,07
день 2	3,87	2,97	3,60
день 3	3,92	3,83	3,48
$c^0 = 6,75 \cdot 10^{-6} \text{ моль/дм}^3$	1	2	3
день 1	7,46	6,92	5,86
день 2	6,72	6,25	6,20
день 3	6,29	7,60	6,92

Для кожної концентрації визначали середні значення, які наведені в таблиці 3.13.

Таблиця 3.13

Середні знайдені значення концентрацій ондансетрону

	$c^0 = 1,36 \cdot 10^{-6} \text{ моль/дм}^3$	$c^0 = 3,39 \cdot 10^{-6} \text{ моль/дм}^3$	$c^0 = 6,75 \cdot 10^{-6} \text{ моль/дм}^3$
день 1	1,39	3,55	6,75
день 2	1,37	3,48	6,39

день 3	1,38	3,74	6,94
--------	------	------	------

Для оцінки правильності розраховували значення t -критерію:

$$t^{розр.} = \frac{|\bar{c} - c^0|}{s_{\bar{x}}},$$

$t^{розр.}$ - розрахований критерій Стьюдента

де \bar{c} – середнє значення концентрації, отримане при проведенні вимірювань,

c^0 – дійсне значення концентрації,

$s_{\bar{x}}$ - стандартне відхилення середнього.

Потім значення $t^{розр.}$ порівнювали з табличним значенням t -критерію ($t(95\%, 2)$). Якщо $t^{розр.} < t(95\%, 2)$, то різниця між середнім і дійсним значеннями незначуща. Отримані результати наведені в таблиці 3.14.

Таблиця 3.14

Отримані значення $t^{розр.}$

	$t^{розр.}$			$t(95\%, 2)$
	$c^0 = 1,36 \cdot 10^{-6}$ моль/дм ³	$c^0 = 3,39 \cdot 10^{-6}$ моль/дм ³	$c^0 = 6,75 \cdot 10^{-6}$ моль/дм ³	
день 1	0,24	0,62	0,01	4,30
день 2	0,09	0,34	2,17	
день 3	0,32	2,63	0,49	

Додатково правильність перевіряли, порівнюючи результати, отримані з використанням цієї методики, та результати, отримані за допомогою вискоєфективної рідинної хроматографії. Отримані результати наведені у таблиці 3.15.

Таблиця 3.15

Порівняння результатів вольтамперометричного та хроматографічного визначення ондансетрону у сечі людини ($n = 3, P = 0,95$)

Знайдено з використанням ВЕРХ, моль/дм ³	Знайдено з використанням цієї методи, моль/дм ³
$(1,1 \pm 0,5) \cdot 10^{-6}$	$(1,4 \pm 0,4) \cdot 10^{-6}$
$(2,9 \pm 0,7) \cdot 10^{-6}$	$(3,5 \pm 1,1) \cdot 10^{-6}$
$(6,5 \pm 0,3) \cdot 10^{-6}$	$(6,4 \pm 0,8) \cdot 10^{-6}$

Для перевірки прецизійності використовували наступне співвідношення [123]:

$$s_z(\%) t(95, n - 1) \leq \Delta,$$

$$s_z(\%) = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (z_i - \bar{z})^2}{n-1}},$$

де s_z - стандартне відхилення у відсотках, розраховане для відношень «знайдено/введено»;

$t(95, n - 1)$ - односторонній критерій Стюдента для імовірності 95 % і числа ступенів свободи $n - 1$;

n - обсяг вибірки;

Z_i - відношення «знайдено/введено» для i -го розчину;

\bar{Z} - середнє відношення «знайдено/введено»;

Δ - загальна невизначеність аналізу.

Значення Z , отримані з використанням даних таблиці 3.12, та розрахунки для перевірки прецизійності наведено у таблиці 3.16.

Таблиця 3.16

Перевірка прецизійності

$c^0 = 1,36 \cdot 10^{-6}$ моль/дм ³	$c^0 = 3,39 \cdot 10^{-6}$ моль/дм ³	$c^0 = 6,75 \cdot 10^{-6}$ моль/дм ³
Z_i		
116,2	115,6	110,5
88,2	107,7	102,5
101,5	90,6	86,8
111,0	114,2	99,6
96,3	87,6	92,6
94,1	106,2	91,9
108,1	115,6	93,2
100,7	113,0	112,6
94,9	102,7	102,5
\bar{Z}		
101,2	105,9	99,1
s_z		
9,0	10,6	8,8
$s_z(\%)t(95,8) = s_z(\%) \cdot 1,86$		
16,8	19,6	16,3

Отже, можна зробити висновок, що отримані дані відповідають критеріям правильності та прецизійності.

9. Робастність

Параметри, вплив яких вивчався, включають:

- ✓ температуру розчину;

- ✓ концентрацію фоновому електроліту;
- ✓ перенесення аналіту.

9.1 Температура розчину

Дослідження проводили при трьох різних температурах: 6 °С, 18 °С та 30 °С – для модельних зразків сечі, що містять $3,4 \cdot 10^{-6}$ моль/дм³ ондансетрону. Отримані результати наведено в таблиці 3.17.

Таблиця 3.17

Знайдені концентрації ондансетрону при різних температурах розчину ($c^0 = 3,4 \cdot 10^{-6}$ моль/дм³)

Температура	$c^{\text{знайд.}}$, моль/дм ³
6 °С	$3,4 \pm 0,2$
18 °С	$3,4 \pm 0,9$
30 °С	$3,7 \pm 0,8$

Температура розчину в діапазоні 6 °С-30 °С не впливає на правильність визначення ондансетрону.

9.2 Концентрація фоновому електроліту

Дослідження проводили при трьох різних концентраціях фоновому електроліту: 0,05 моль/дм³, 0,1 моль/дм³ та 0,2 моль/дм³ – для модельних зразків сечі, що містять $3,4 \cdot 10^{-6}$ моль/дм³ ондансетрону. Отримані результати наведено в таблиці 3.18.

Таблиця 3.18

Знайдені концентрації ондансетрону при різних концентраціях фоновому електроліту ($c^0 = 3,4 \cdot 10^{-6}$ моль/дм³)

Концентрація фоновому електроліту	$c^{\text{знайд.}}$, моль/дм ³
0,05 моль/дм ³	$3,6 \pm 0,8$

0,1 моль/дм ³	3,4 ± 0,9
0,2 моль/дм ³	3,7 ± 0,7

Концентрація фонового електроліту в діапазоні 0,05-0,2 моль/дм³ не впливає на правильність визначення ондансетрону.

9.3 Перенесення аналіту (*carryover*)

При послідовному аналізі декількох проб, може відбуватися перенесення аналіту з попередньої проби у наступну (за рахунок адсорбції на стінках комірки, електродах тощо), що буде вносити похибку у результат аналізу. Тому при валідації методики необхідно визначити граничну концентрацію, при якій перенесення аналіту не впливає на результат аналізу. Для цього у комірку поміщали розчин з високою концентрацією ондансетрону, записували вольтамперограму, після чого зачищали поверхню вугільно-пастового електроду, а електроди та комірку промивали тричі 50 см³ ультрачистої води, і записували вольтамперограму холостого розчину. За граничну концентрацію приймали найбільшу концентрацію, при якій відсутнє перенесення аналіту, тобто на вольтамперограмі холостого розчину не спостерігається його сигнал. Цю концентрацію підтверджували, проводячи експеримент тричі. На рис. 3.28 наведено отримані результати. Після вимірювання розчину з концентрацією ондансетрону у розчині для вимірювання $6,2 \cdot 10^{-6}$ моль/дм³ на вольтамперограмі холостого розчину був сигнал, тобто така концентрація занадто висока і спостерігається перенесення аналіту. Концентрацію знижували до $3,9 \cdot 10^{-6}$ моль/дм³, у цьому випадку сигнал на ділянці окиснення ондансетрону був повністю відсутній. Тому концентрацію $3,9 \cdot 10^{-6}$ моль/дм³ приймали за найвищу концентрацію, при якій ще не спостерігається перенесення аналіту. Ця концентрація майже у чотири рази вища, ніж верхня межа калібрувальної прямої.

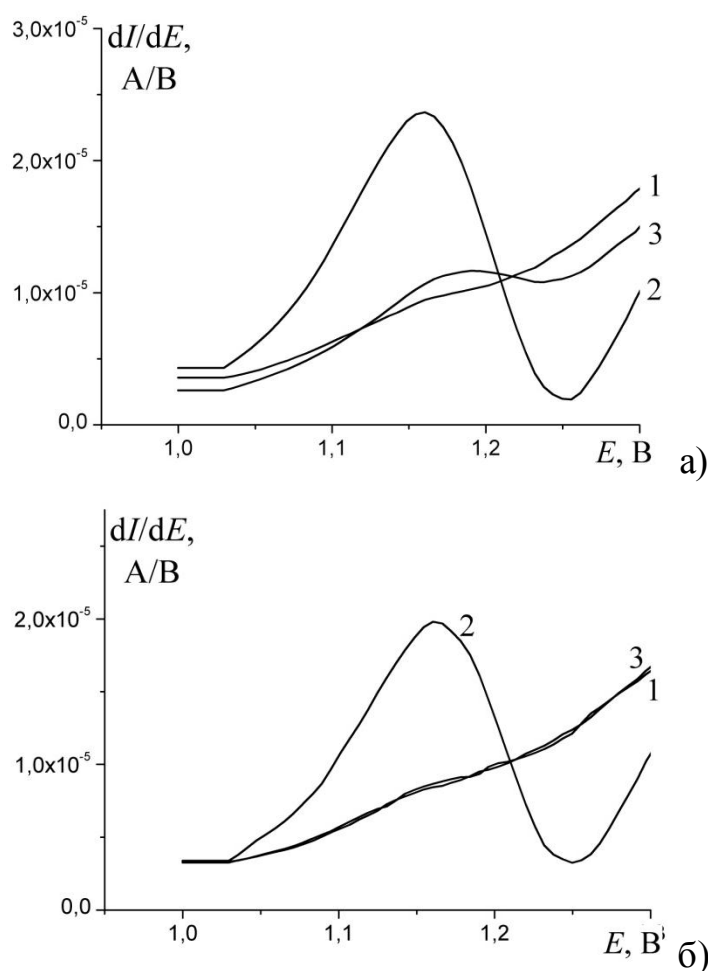


Рис. 3.28 а) $c = 6,2 \cdot 10^{-6}$ моль/дм³, б) $c = 3,9 \cdot 10^{-6}$ моль/дм³;

- 1 – перша похідна вольтамперограми матриці до введення ондансетрону;
 2 – перша похідна вольтамперограми матриці після введення ондансетрону;
 3 – перша похідна вольтамперограми матриці після промивання системи

10. Короткий звіт про отримані результати

Параметр	Значення
Селективність	У холостому зразку не спостерігали сигнали на ділянці окиснення ондансетрону
Калібрувальна модель	Лінійна в діапазоні концентрацій розчинів для вимірювання від $1,4 \cdot 10^{-7}$ до $1,0 \cdot 10^{-6}$ моль/дм ³ , що відповідає концентраціям

	ондансетрону у сечі $1,4 \cdot 10^{-6} \div 1,0 \cdot 10^{-5}$ моль/дм ³
Межа кількісного визначення	$1,1 \cdot 10^{-6}$ моль/дм ³
Правильність	$t^{\text{розр.}} < t(95\%, 2)$ у всіх випадках
Прецизійність	$s_z(\%)t(95, n - 1) \leq \Delta$ у всіх випадках
Робасність	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Температура розчину ▪ Концентрація фонового електроліту ▪ Перенесення аналіту 	<p>Не впливає</p> <p>Не впливає</p> <p>Перенесення аналіту не спостерігалось до концентрації $3,9 \cdot 10^{-6}$ моль/дм³ у розчині для вимірювання</p>

Висновки до розділу 3

1. Вінпоцетин, ондансетрон і тропісетрон здатні окиснюватися на немодифікованих ВПЕ на ділянці 0,8 – 1,4 В. Швидкість процесу окиснення обмежена дифузією до поверхні електроду, про що свідчить значення кутового коефіцієнту залежності $\lg I$ від $\lg v$ близьке до 0,5. Окиснення усіх трьох сполук відбувається з перенесенням одного електрону у швидкість-визначальній стадії.

2. Зі збільшенням рН розчину фонового електроліту висота сигналу окиснення тропісетрону і вінпоцетину зростає, а потенціал піка зменшується, що і можна очікувати при окисненні слабких основ. У той же час, хоча ондансетрон у водних розчинах може протонуватися, на процес його окиснення рН не впливає.

3. Виходячи з даних, отриманих в роботі з використанням циклічної вольтамперометрії, електролізу при постійному потенціалі та спектрофотометрії, а також літературних даних можна припустити, що окиснення тропісетрону і вінпоцетину відбувається за участю однієї і тієї самої групи (третинний атом Нітрогену), а окиснення ондансетрону – за участю іншої (індольний фрагмент).

4. Вінпоцетин, ондансетрон і тропісетрон можуть накопичуватися на ВПЕ. Із зсувом потенціалу накопичення у бік негативних потенціалів висота сигналу окиснення усіх вивчених сполук збільшувалася. При збільшенні часу накопичення сигнал окиснення тропісетрону зростає. У випадку ондансетрону і вінпоцетину залежність висоти сигналу від часу накопичення проходила через максимум. Найбільш імовірно, що накопичення відбувається шляхом екстракції в об'єм електроду.

5. Межі виявлення для ондансетрону, тропісетрону та вінпоцетину у модельних розчинах складають $5 \cdot 10^{-8}$, $4 \cdot 10^{-8}$, $3 \cdot 10^{-6}$ моль/дм³, відповідно. Межа визначення ондансетрону у сечі людини складає $1,1 \cdot 10^{-6}$ моль/дм³.

РОЗДІЛ 4

КАЛІКСАРЕНИ ЯК МОДИФІКАТОРИ ВУГІЛЬНО-ПАСТОВИХ ЕЛЕКТРОДІВ

4.1. Вплив каліксаренів на фонові струми вугільно-пастових електродів

При введенні каліксаренів у пасту електрода, як шляхом змішуванням безпосередньо з тритолілфосфатом, так і шляхом імпрегнування вугільного порошку спостерігалось зменшення фонового струму (рис. 4.1), яке було тим більше, чим більший вміст макроциклічної сполуки у пасті електроду. Крім того, спостерігалось розширення ділянки потенціалів, що доступна для вольтамперометричних вимірювань [125, 126].

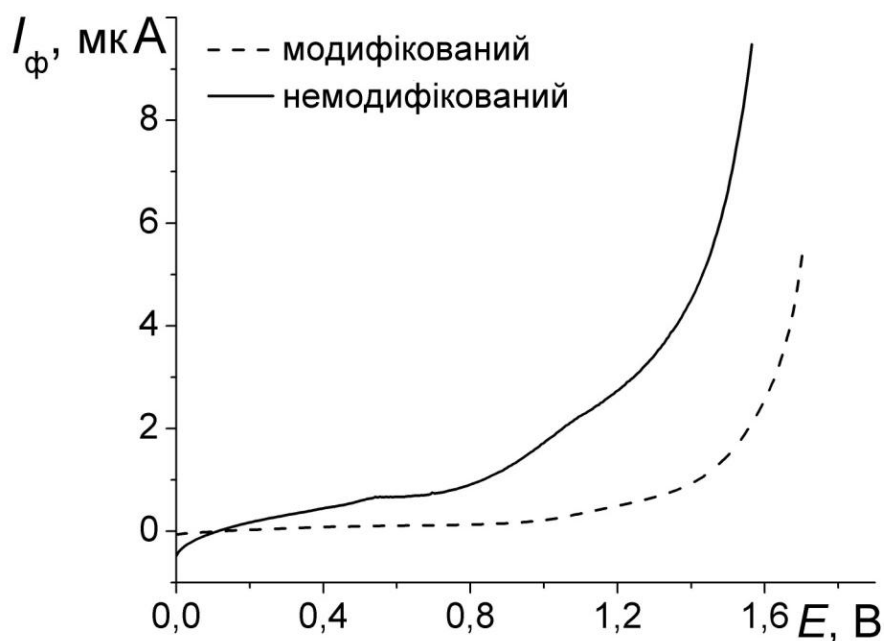


Рис. 4.1 Фонопотенціальні криві для ВПЕ, модифікованих *n*-трет-бутилкаліксареном, у фосфатному буферному розчині (рН 5)

При одній і тій же геометричній площі поверхні, різні електроди можуть мати різну площу поверхні, яка доступна для електрохімічних перетворень

(електрохімічно активна поверхня). Це пояснюється наявністю у електрода певної мікроструктури (пори, нерівності, тріщини і т.д.). Зменшення фонового струму після модифікування електродів каліксаренами може бути пов'язано зі зменшенням площі електрохімічно активної поверхні внаслідок блокування електрода електрохімічно неактивними каліксаренами.

4.1.1. Визначення диференціальної ємності і поверхневого заряду

Порівняння площ електрохімічно активної поверхні ВПЕ, модифікованих каліксареном **K1**, та немодифікованих електродів здійснювали, визначаючи величину диференціальної ємності, яка пропорційна площі електрохімічно активної поверхні електрода.

Диференціальну ємність (C_d) оцінювали з використанням циклічних вольтамперограм шляхом вимірювання кутового коефіцієнта залежності густини струму j (відношення сили струму до геометричної площі електрода) від швидкості розгортки (v). Визначали значення густини струму при потенціалах 0,5 В, 1,25 В і 1,6 В. Типова залежність наведена на рис. 4.2. При потенціалі 1,6 В залежність густини струму від швидкості розгортки має нелінійний характер через вклад струму окиснення компонентів фонового електроліту. У той же час залежність між густиною струму і $v^{1/2}$ є лінійною, що характерно для фарадеєвських струмів.

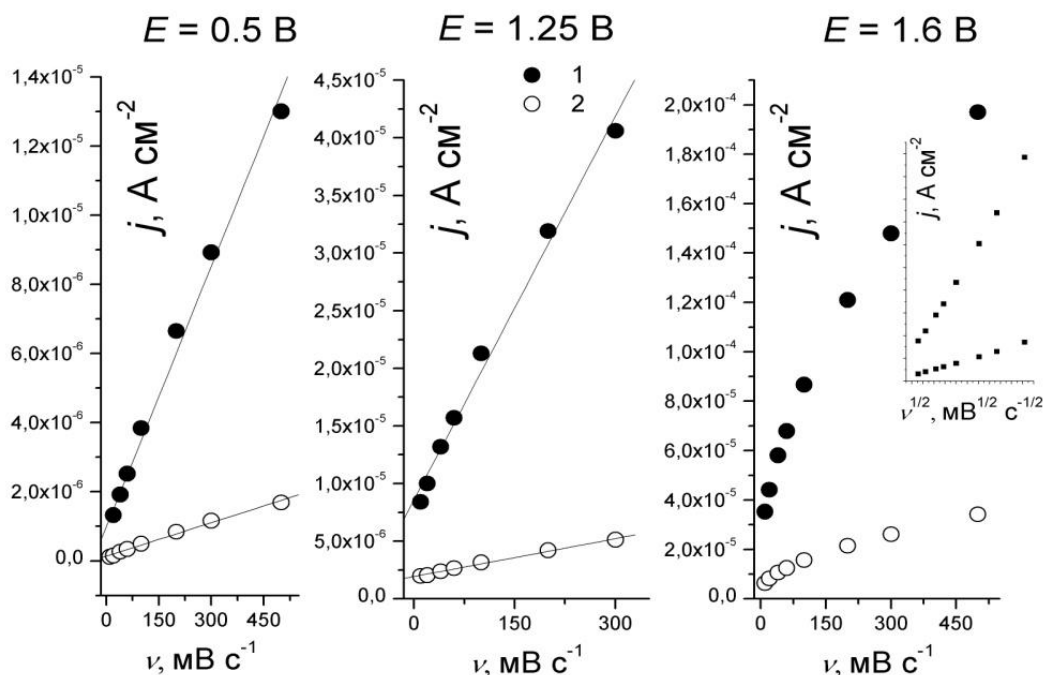


Рис. 4.2. Залежність густини струму від швидкості розгортки, фоновий електроліт – 0,1 моль/дм³ Н₃РО₄; 1 – немодифікований електрод, 2 – модифікований електрод

У таблиці 4.1 наведені значення диференціальної ємності при потенціалах 0,5 і 1,25 В; для потенціалу 1,6 В через відсутність можливості визначити значення ємності наводиться значення густини струму при даному потенціалі і швидкості розгортки 0,1 В/с. У всіх випадках спостерігається зниження диференціальної ємності на модифікованому каліксареном електроді в порівнянні з немодифікованим. Фоновий струм також нижче для модифікованого електрода.

Таблиця 4.1

Значення диференціальної ємності (C_d) і густини фонового струму (j) для немодифікованого (1) і модифікованого каліксареном **K1** (2) електродів при різних потенціалах

Фоновий електроліт	$C_d, \text{ Ф см}^{-2}, E=0,5 \text{ В}$		$C_d, \text{ Ф см}^{-2}, E=1,25 \text{ В}$		$j, \text{ А см}^{-2}, E=1,6 \text{ В}$	
	1	2	1	2	1	2
NaCl, 0,1 М	$5,4 \cdot 10^{-5}$	$1,9 \cdot 10^{-5}$	$1,1 \cdot 10^{-4}$	$4,4 \cdot 10^{-5}$	$5,9 \cdot 10^{-4}$	$3,9 \cdot 10^{-4}$
Na ₂ SO ₄ , 0,1 М	$3,4 \cdot 10^{-5}$	$5,0 \cdot 10^{-6}$	$9,9 \cdot 10^{-5}$	$1,0 \cdot 10^{-5}$	$1,1 \cdot 10^{-4}$	$1,6 \cdot 10^{-5}$
H ₂ SO ₄ , 0,1 М	$6,5 \cdot 10^{-5}$	$1,7 \cdot 10^{-5}$	$2,5 \cdot 10^{-4}$	$3,2 \cdot 10^{-5}$	$1,5 \cdot 10^{-4}$	$2,8 \cdot 10^{-5}$
HCl, 0,1 М	$4,2 \cdot 10^{-5}$	$6,1 \cdot 10^{-6}$	$2,0 \cdot 10^{-4}$	$4,3 \cdot 10^{-5}$	$1,7 \cdot 10^{-3}$	$6,9 \cdot 10^{-4}$
H ₃ PO ₄ , 0,1 М, рН = 2,0	$2,8 \cdot 10^{-5}$	$3,2 \cdot 10^{-6}$	$1,1 \cdot 10^{-4}$	$9,9 \cdot 10^{-6}$	$8,7 \cdot 10^{-5}$	$1,6 \cdot 10^{-5}$
фосфатний буферний розчин, рН = 5,1	$3,5 \cdot 10^{-5}$	$7,7 \cdot 10^{-6}$	$1,8 \cdot 10^{-4}$	$2,4 \cdot 10^{-5}$	$2,0 \cdot 10^{-4}$	$5,4 \cdot 10^{-5}$
фосфатний буферний розчин, рН = 9,4	$3,5 \cdot 10^{-5}$	$2,5 \cdot 10^{-6}$	$3,5 \cdot 10^{-4}$	$1,0 \cdot 10^{-4}$	$6,8 \cdot 10^{-4}$	$3,1 \cdot 10^{-4}$

Поверхневий заряд також пропорційний площі електрохімічно активної поверхні. Заряд було виміряно в діапазоні потенціалів від 0 до 1,7 В шляхом інтегрування залежності густини струму від часу. У таблиці 4.2 наведені значення заряду для фонових електролітів, що містять аніони фосфату і охоплюють досить широкий діапазон рН.

Аналогічно до диференціальної ємності при переході від немодифікованого електрода до модифікованого спостерігалось зменшення поверхневого заряду.

Таблиця 4.2

Поверхневий заряд (q), який розраховано при швидкості розгортки 0,1 В/с, для немодифікованого (1) і модифікованого (2) електродів і різних електролітів

Фоновий електроліт	q , Кл см ⁻²	
	1	2
H ₃ PO ₄ , 0,1 М, рН 2,0	$3,51 \cdot 10^{-4}$	$5,9 \cdot 10^{-5}$
фосфатний буферний розчин, рН 5,1	$7,19 \cdot 10^{-4}$	$2,2 \cdot 10^{-4}$
фосфатний буферний розчин, рН 9,4	$2,47 \cdot 10^{-3}$	$1,1 \cdot 10^{-3}$

Зі збільшенням швидкості розгортки заряд зменшується, що також спостерігалось для металевих електродів [127]. Екстраполюючи величину поверхневого заряду до нульового значення швидкості розгортки, можна визначити загальний заряд, а до нескінченно великого значення - так званий зовнішній поверхневий заряд. Їх різниця являє собою внутрішній поверхневий заряд, обумовлений морфологією поверхні електрода (наявність пір, тріщин на поверхні). Залежності q від $v^{-1/2}$ і $1/q$ від $v^{1/2}$ лінійні і відтинають на осі ординат відрізки, рівні зовнішньому і загальному поверхневим зарядів, відповідно [127].

При використанні розчину ортофосфорної кислоти як фонового електроліту $q_{\text{заг}} = 0,0369$ Кл см⁻² і $q_{\text{зовн}} = 2 \cdot 10^{-4}$ Кл см⁻² для немодифікованого електрода, а для модифікованого каліксареном **К1** – $8,2 \cdot 10^{-4}$ і $3 \cdot 10^{-5}$ Кл см⁻², відповідно (рис. 4.3). Частка зовнішнього заряду становить лише кілька відсотків від загального заряду.

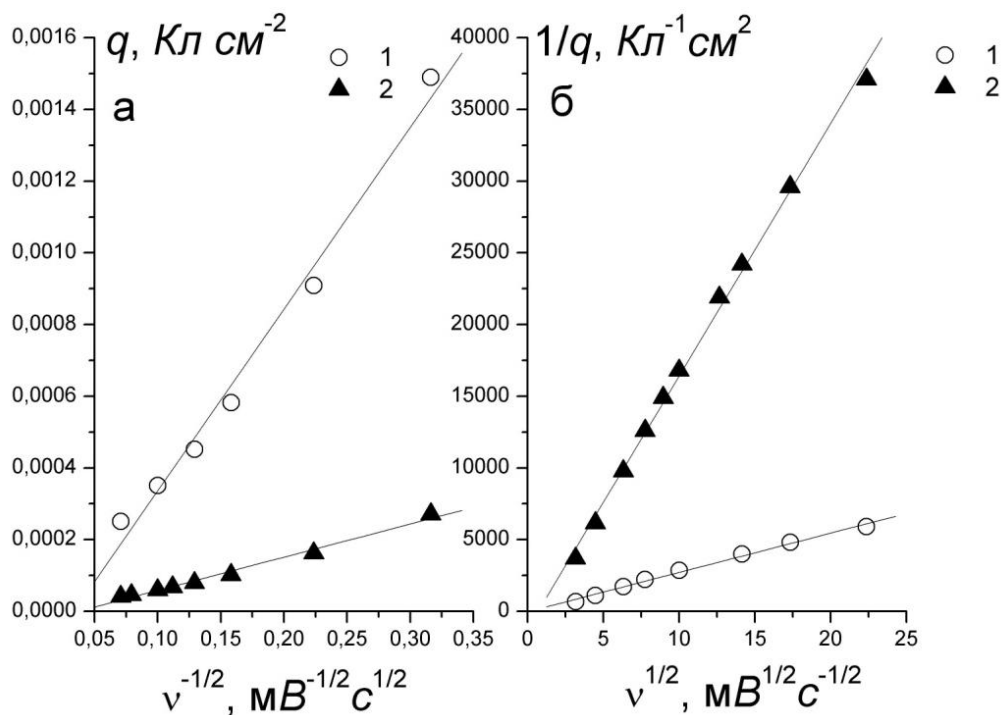


Рис. 4.3. Екстраполяція поверхневого заряду до $\nu = \infty$ (а) і до $\nu = 0$ (б) для немодифікованого (1) і модифікованого (2) електродів

4.1.2. Визначення граничних анодних потенціалів

У водних розчинах на твердих електродах діапазон робочих потенціалів обмежений потенціалами виділення кисню і водню в анодній і катодній ділянках потенціалів, відповідно, внаслідок розкладання фонового електроліту. Розширення цього діапазону має значення для речовин, електрохімічні перетворення яких проходять при високих анодних (катодних) потенціалах, так як корисний вольтамперометричний сигнал в цьому випадку перекривається з сигналом розкладання фонового електроліту. У таблиці 4.3 наведені граничні значення потенціалів в анодній ділянці потенціалів для різних фонових електролітів на електродах, модифікованих каліксареном. Граничне значення потенціалу вибиралося таким чином, щоб значення фонового струму при цьому потенціалі не перевищувало 2 мкА.

Таблиця 4.3

Граничні анодні потенціали ($E_{\text{гран}}$) для немодифікованого і модифікованого електродів для різних фонових електролітів і зсув анодного потенціалу

Фоновий електроліт	$E_{\text{гран}}$, В		ΔE , В
	немодифікований електрод	модифікований електрод	
NaCl, 0,1 М	1,29	1,33	0,04
Na ₂ SO ₄ , 0,1 М	1,32	1,68	0,36
H ₂ SO ₄ , 0,1 М	1,04	1,61	0,57
HCl, 0,1 М	1,17	1,20	0,03
H ₃ PO ₄ , 0,1 М, рН = 2,0	1,36	1,70	0,34
фосфатний буферний розчин, рН = 5,1	1,26	1,51	0,25
фосфатний буферний розчин, рН = 9,4	1,07	1,27	0,20

На модифікованому каліксареном **K1** електроді відбувається зсув потенціалу початку виділення кисню в більш позитивну ділянку потенціалів для всіх досліджуваних електролітів, проте найбільший ефект спостерігається для розчинів, що містять аніони фосфату або сульфату, де зсув становить 200-500 мВ. Зі збільшенням рН фосфатних буферних розчинів потенціал виділення закономірно зміщувався в бік більш низьких значень, як на немодифікованому, так і на модифікованому електродах. Величина зсуву більше для розчинів з меншим значенням рН.

Було вивчено вплив концентрації модифікатора в пасті електрода на значення фонового струму в розчині ортофосфорної кислоти як фонового електроліту. Зі збільшенням вмісту модифікатора фоновий струм зменшувався (рис. 4.4).

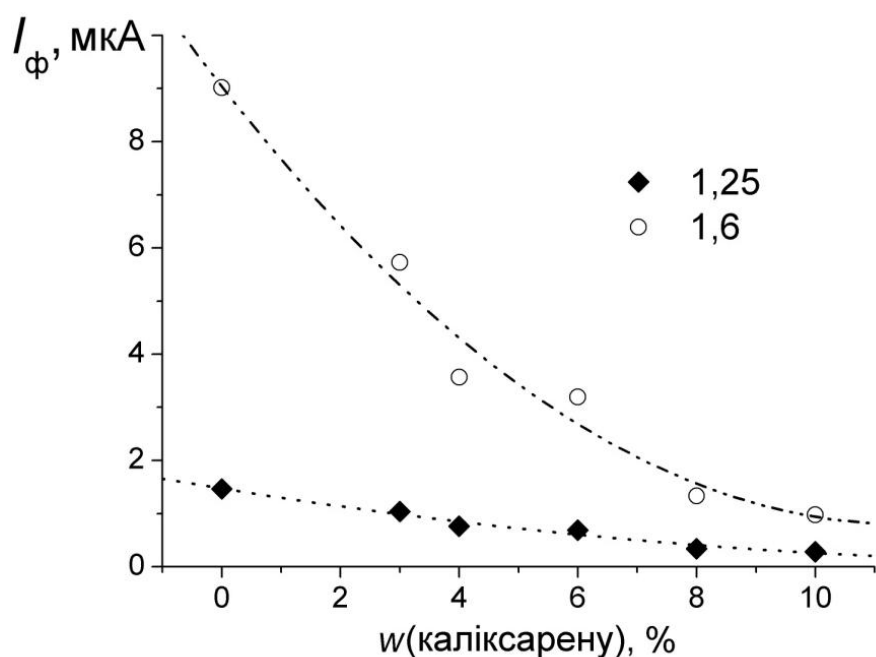


Рис. 4.4. Залежність фонового струму від вмісту каліксарену **K1**

Можна припустити наступний механізм зменшення фонового струму і зсуву анодного потенціалу. По поверхні модифікованого електрода розподілені молекули каліксарену, які частково блокують деякі її ділянки. Тому модифікований електрод можна розглядати як ансамбль мікроелектродів. Активна площа такого електрода менше, ніж немодифікованого, що призводить до зменшення ємності та струму заряджання. Крім того, відбувається розширення робочої ділянки потенціалів в анодній ділянці. Одне з можливих пояснень цього явища наведено в роботі [128], де вивчали розширення робочої ділянки потенціалів для тонкоплівкового алмазного електрода. Реакції виділення газів проходять з адсорбцією різних інтермедіатів на поверхні електрода. Відсутність поверхневих центрів для адсорбції на поверхні алмазного електрода збільшує перенапруження виділення газів. У нашому випадку, аніони, входячи в порожнину каліксарену, унеможливають адсорбцію інтермедіатів.

4.1.3. Вплив інших каліксаренів на властивості вугільно-пастових електродів

На рис. 4.5 і 4.6 представлені фонові сигнали для електродів, модифікованих іншими каліксаренами в $0,1 \text{ моль/дм}^3$ розчині H_3PO_4 і $0,1 \text{ моль/дм}^3$ розчині NaCl .

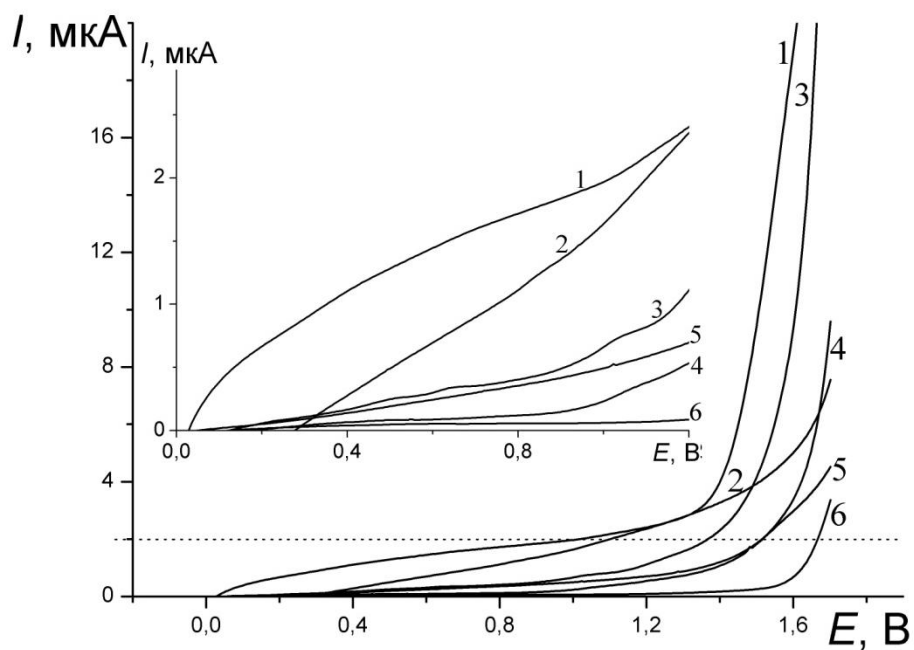


Рис. 4.5 Фонові сигнали для ВПЕ, модифікованих різними каліксаренами: 1 – К6, 2 - К3, 3 – без модифікатора, 4 – К4, 5 – К2, 6 – К5; фоновий електроліт - $0,1 \text{ моль/дм}^3$ розчин H_3PO_4

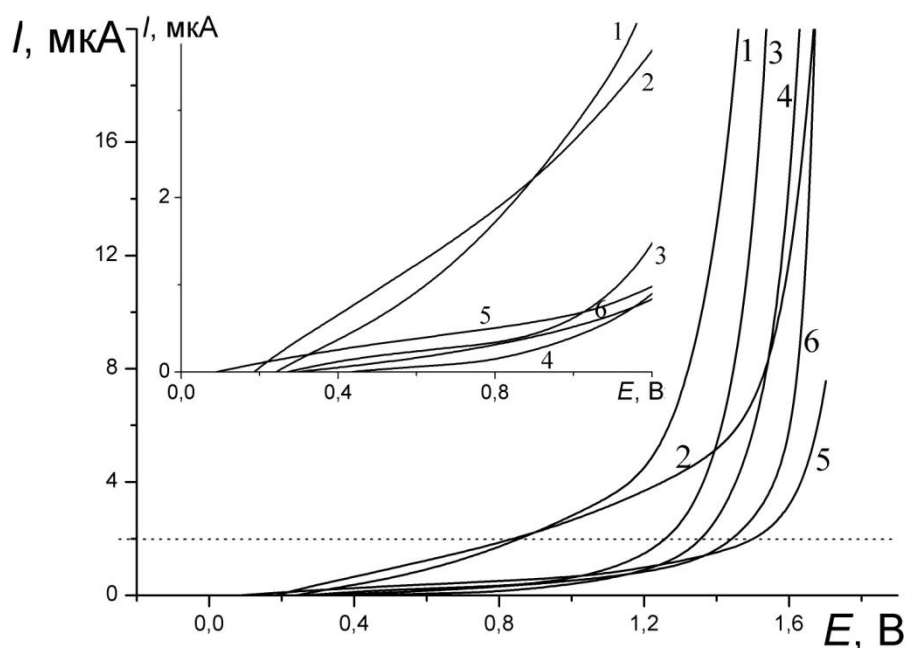


Рис. 4.6 Фонові сигнали для ВПЕ, модифікованих різними каліксаренами: 1 – **К6**, 2 - **К3**, 3 – без модифікатора, 4 – **К4**, 5 – **К2**, 6 – **К5**; фоновий електроліт - 0,1 моль/дм³ розчин NaCl

Найбільший ефект спостерігається для каліксаренів **К4**, **К2** і **К5**, що містять трет-бутильну групу у верхньому ободі. У той же час введення каліксаренів **К6** і **К3** навпаки призводить до підвищення фонового струму і до зменшення граничного анодного потенціалу (табл. 4.4) в порівнянні з немодифікованими електродами. Отже, ефективними для блокування поверхні електрода є каліксарени з неполярними алкільними групами. Розмір циклу істотно не впливає на ступінь блокування поверхні електрода.

Таблиця 4.4

Граничні анодні потенціали ($E_{\text{гран}}$) для немодифікованих і модифікованих різними каліксаренами електродів у 0,1 моль/дм³ розчині H₃PO₄ і 0,1 М розчині NaCl та зсув анодного потенціалу

Каліксарен	Фоновий електроліт			
	H ₃ PO ₄		NaCl	
	$E_{\text{гран}}, \text{В}$	$\Delta E^*, \text{В}$	$E_{\text{гран}}, \text{В}$	$\Delta E^*, \text{В}$
-	1,36	-	1,26	-
К2	1,52	0,16	1,5	0,24
К3	1,11	-0,25	0,85	-0,41
К4	1,52	0,16	1,36	0,10
К5	1,66	0,3	1,44	0,18
К6	1	-0,36	0,84	-0,42

* $\Delta E = E_{\text{гран}}$ (модифікованого електрода) – $E_{\text{гран}}$ (немодифікованого електрода)

За впливом на граничний анодний потенціал в 0,1 моль/дм³ розчині H₃PO₄ каліксарени можна розташувати в наступний ряд **К1** > **К5** > **К2** \approx **К4**, а в 0,1 моль/дм³ NaCl - **К2** > **К5** > **К4** > **К1**. Для всіх каліксаренів за винятком **К2** більший ефект спостерігається в розчині H₃PO₄.

4.2. Вплив на фарадеевські процеси

На рис. 4.7 наведені циклічні вольтамперограми вінпоцетину на ВПЕ, модифікованих різними каліксаренами. Окиснення відбувається при потенціалах 1,27 В, 1,29 В і 1,34 В на електродах, модифікованих каліксаренами **К1**, **К5** і **К2**, відповідно. На рис. 4.8 наведена залежність $\lg I$ від $\lg \nu$ для вінпоцетину, отримана на електродах, модифікованих тими ж каліксаренами. Кутовий коефіцієнт цієї залежності для електрода, модифікованого каліксареном **К1**, становить 0,51, що свідчить про протікання дифузійно контрольованого процесу. Для електродів,

модифікованих каліксаренами **K5** і **K2**, значення кутового коефіцієнта знижуються і становлять 0,43 і 0,30, відповідно [129, 130].

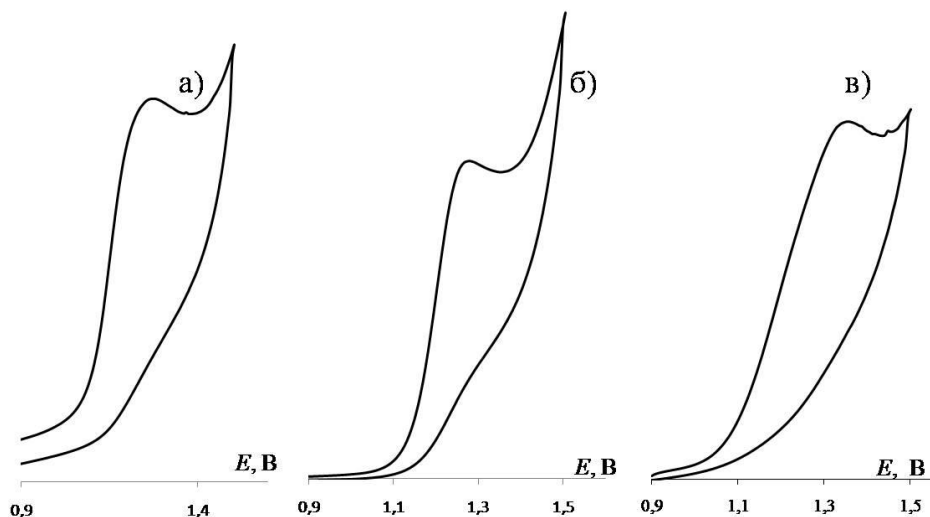


Рис. 4.7 Циклічні вольтамперограми вінпоцетину на ВПЕ, модифікованих каліксаренами а) **K1**, б) **K5** і в) **K2**; швидкість розгортки – 0,1 В/с

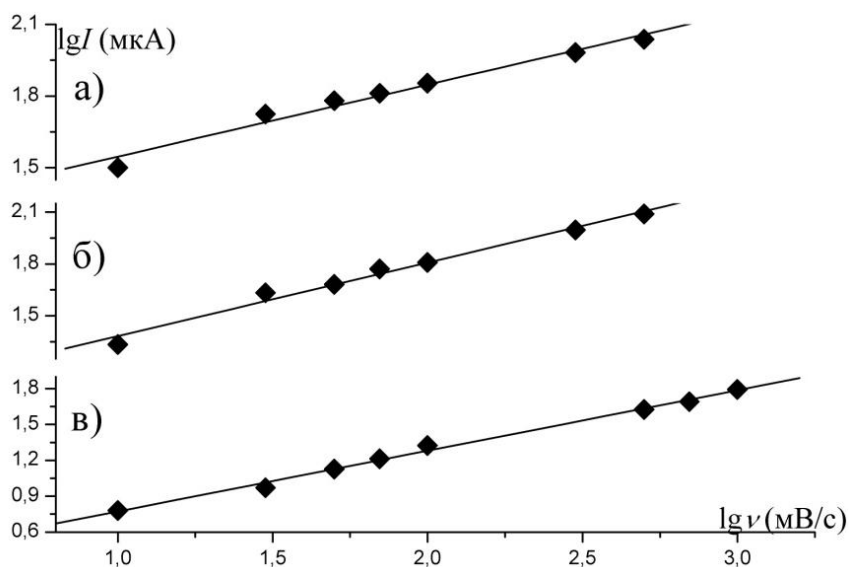


Рис. 4.8 Залежність $\lg I$ від $\lg v$ для вінпоцетину на ВПЕ, модифікованих каліксаренами а) **K2**, б) **K5**, в) **K1**

Слід відзначити, що тікаліксарени окиснюються на ВПЕ. На рис. 4.9 наведена вольтамперограма розчину фонового електроліту, отримана на

електроді, модифікованому каліксареном **K7**. Аналогічні залежності спостерігалися і для інших тіакаліксаренів. Пік окиснення виникає на ділянці 0,6 ÷ 0,8 В внаслідок окиснення сульфідного містку. Схожі електрохімічні властивості спостерігали в роботі [131] для тіакалікс[4]арену і *n*-третбутилтіакалікс[4]арену в метиленхлориді. Цей сигнал перекривається з сигналом окиснення вінпоцетину. Проте обробка електрода при позитивних потенціалах призводила до повного зникнення заважаючого піку окиснення тіакаліксарену.

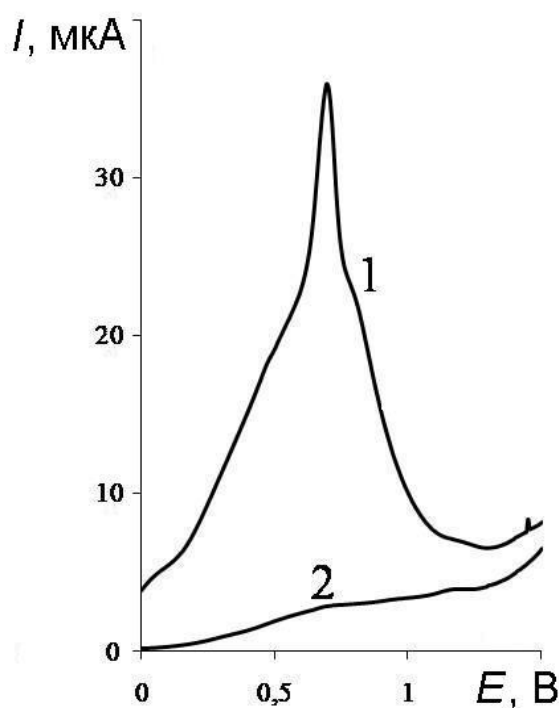


Рис. 4.9 1 – сигнал у розчині універсальної буферної суміші з рН 4 для ВПЕ, модифікованих каліксареном **K7**, 2 – те ж саме після обробки електрода при потенціалі 1 В протягом 45 с

Оскільки обробка електрода при високих значеннях величин анодних потенціалів може привести і до окиснення вінпоцетину, досліджена залежність висоти сигналу вінпоцетину від потенціалу, при якому проводили обробку електрода для усунення заважаючого впливу тіакаліксарену. Як видно з рис. 4.10, найбільш оптимальним є потенціал, який дорівнює 1 В. Сигнал окиснення

тіакаліксарену виникає тільки в разі використання сполуки, синтезованої нещодавно. Для електродів, модифікованих тіакаліксаренами, які зберігали протягом декількох місяців, заважаючий сигнал не спостерігається, мабуть, внаслідок окиснення тіакаліксарена киснем повітря.

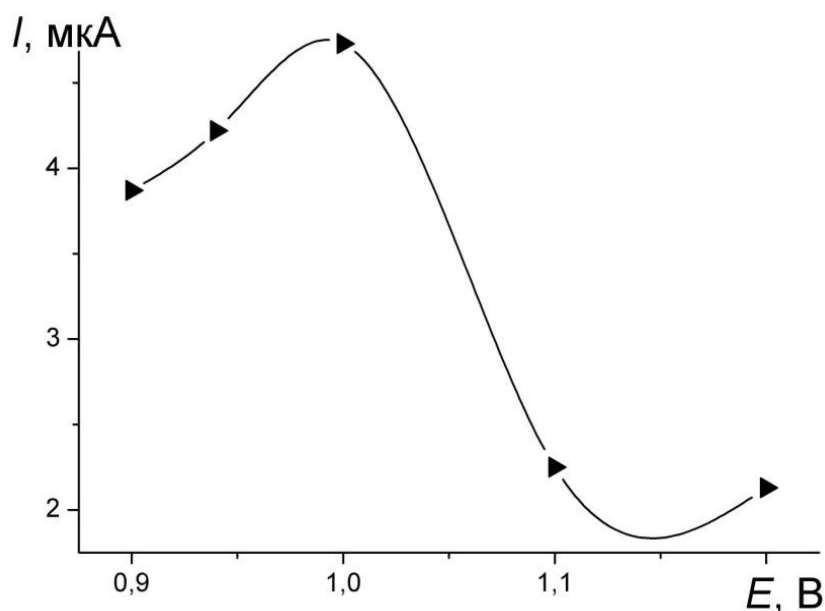


Рис. 4.10 Залежність висоти сигналу окиснення вінпоцетину від потенціалу обробки електроду

При взаємодії електроактивної частинки з електродом, модифікованим макроциклічною сполукою, можливі два варіанти. Якщо електроактивні молекули можуть взаємодіяти з макроциклом, буде відбуватися їх накопичення на поверхні електрода. Якщо електроактивні частинки не зв'язуються з молекулою макроциклу, макроцикл блокує поверхню електрода і електрод можна розглядати як ансамбль мікроелектродів. В такому випадку, в залежності від розподілу молекул макроцикла по поверхні електрода можливі різні режими дифузії і різні зміни відгуку електрода (він може не змінюватися в порівнянні з макроелектродом або зменшуватися, аж до повної відсутності).

Для вивчення фарадеєвських процесів в якості модельної речовини крім досліджуваної нами сполуки, вінпоцетину, ми використовували натрію етилендіамінтетраацетат (ЕДТА), у якого є подібний електроактивний центр (рис.

4.11). Окиснення обох сполук відбувається за участю третинного атому Нітрогену при високих значеннях величин анодних потенціалів (1,2 В), близьких до потенціалу виділення кисню.

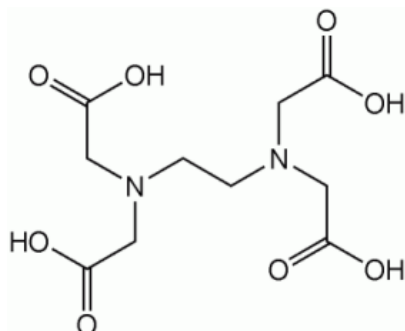


Рис. 4.11 Структура етилендіамінтетраоцтової кислоти

Циклічні вольтамперограми ЕДТА ($c = 1 \cdot 10^{-4}$ моль/дм³) на модифікованому каліксареном **K1** і немодифікованому ВПЕ наведені на рис. 4.12. Спостерігалось невелике зменшення висоти піка на модифікованому електроді. Для сигналу вінпоцетину не спостерігалось ніяких змін. Отже, ЕДТА і вінпоцетин не взаємодіють з каліксареном.

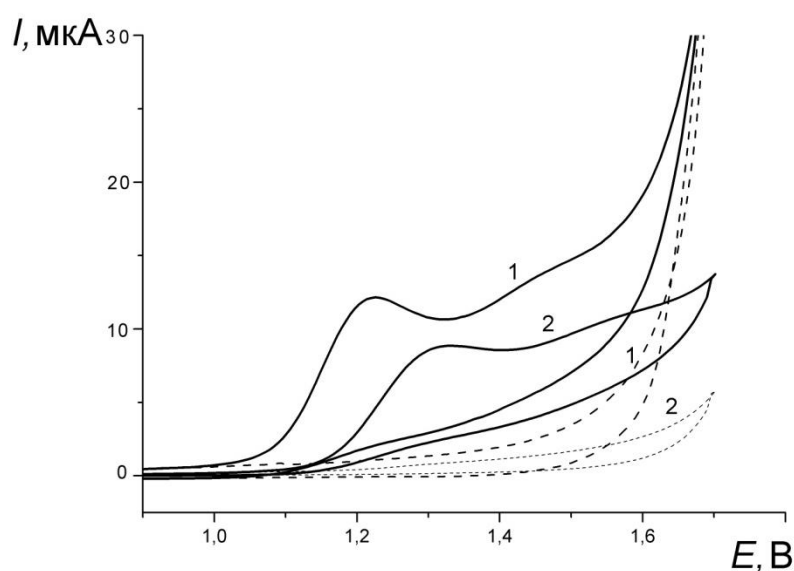


Рис. 4.12. Циклічні вольтамперограми ЕДТА на немодифікованому (1) і модифікованому каліксареном **K1** (2) електродах; пунктирна лінія – фоновий сигнал за відсутності ЕДТА, фоновий електроліт - 0,1 М Н₃Р_О₄

Проте при переході до менших концентрацій електроактивної речовини спостерігається зворотний ефект. На рис. 4.13 наведена залежність висоти піка окиснення ЕДТА ($c = 2 \cdot 10^{-5}$ моль/дм³, диференціальний імпульсний режим) від вмісту модифікатора. Зі збільшенням вмісту модифікатора спостерігалось зменшення висоти сигналу внаслідок блокування поверхні електрода. Проте це зменшення не було пропорційне зменшенню площі електрохімічно активної поверхні електрода внаслідок перекривання дифузійних шарів окремих мікроелектродів і встановлення режиму дифузії, що відповідає варіанту в) на рис. 1.4. Так, при вмісті модифікатора до 6% мас. висота сигналу була навіть вищою ніж для немодифікованого електрода. Оскільки спадання струму заряджання відбувається швидше ніж фарадеевського струму, то співвідношення сигнал/фон (являє собою відношення корисного фарадеевського сигналу до фонового струму) зростає. Аналогічні закономірності спостерігаються і для вінпоцетину (рис. 4.14).

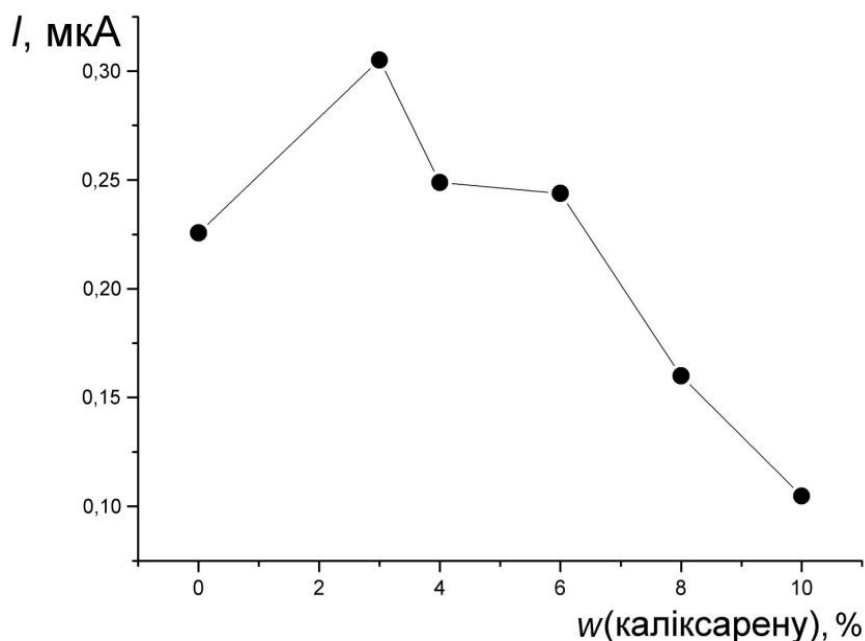


Рис. 4.13 Залежність висоти сигналу від вмісту модифікатора при електрохімічному окисненні ЕДТА

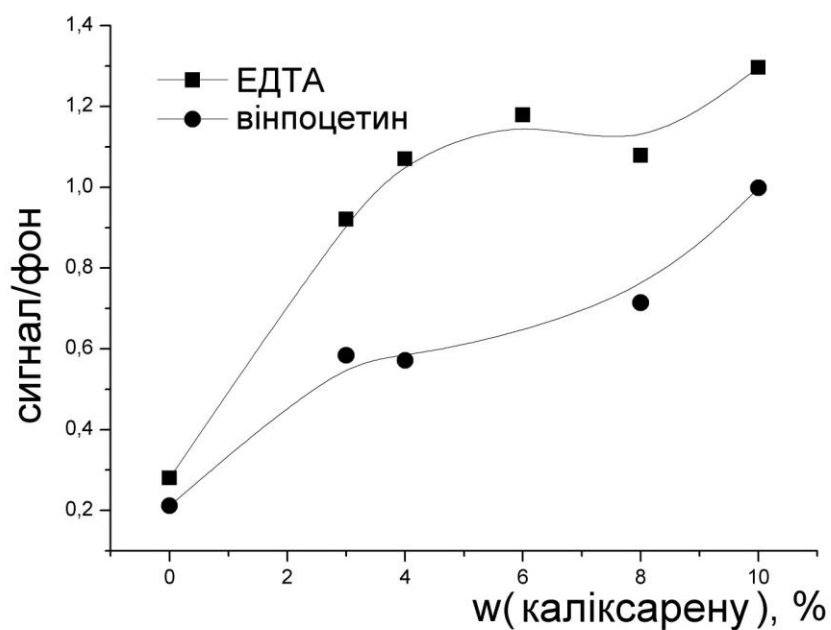


Рис. 4.14 Залежність співвідношення сигнал/фон від вмісту модифікатора при анодному окисненні ЕДТА і вінпоцетину

Крім того, для всіх ВПЕ спостерігалось покращення форми вольтамперометричного сигналу окиснення вінпоцетину (рис. 4.15), причому найкращі аналітичні характеристики були отримані для електрода, модифікованого каліксареном **К1**.

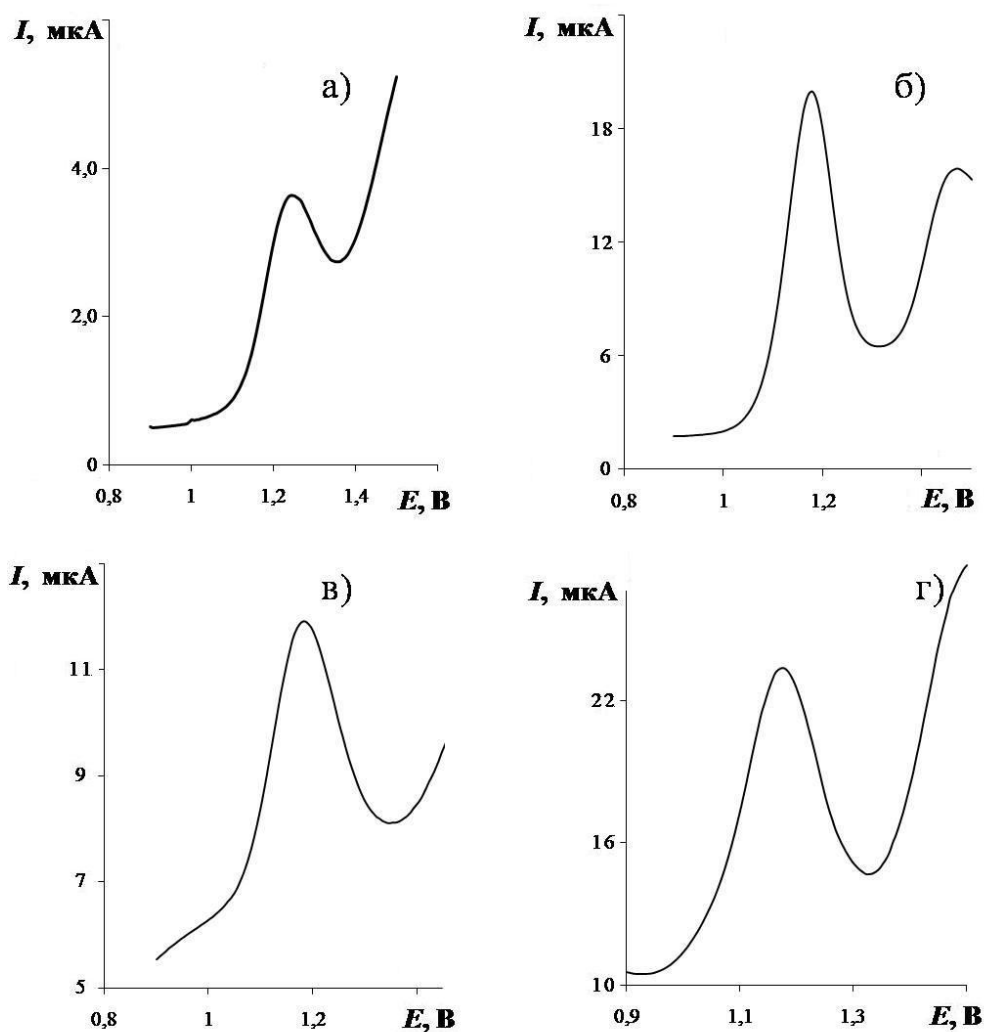


Рис. 4.15 Диференціальні імпульсні вольтамперограми вінпоцетину а) на немодифікованому електроді ($c = 5,6 \cdot 10^{-5}$ моль/дм³) і на ВПЕ, модифікованих каліксаренами б) – **К1** ($c = 5,6 \cdot 10^{-5}$ моль/дм³), в) – **К7** ($c = 1,1 \cdot 10^{-5}$ моль/дм³), г) – **К2** ($c = 1,1 \cdot 10^{-5}$ моль/дм³); зв'язуюча речовина – силіконова олія, рН буферного розчину складає 4

Для такого електрода вивчена залежність висоти сигналу від потенціалу накопичення (рис. 4.16). Із зсувом потенціалу накопичення в сторону більш негативних потенціалів висота сигналу монотонно збільшувалася.

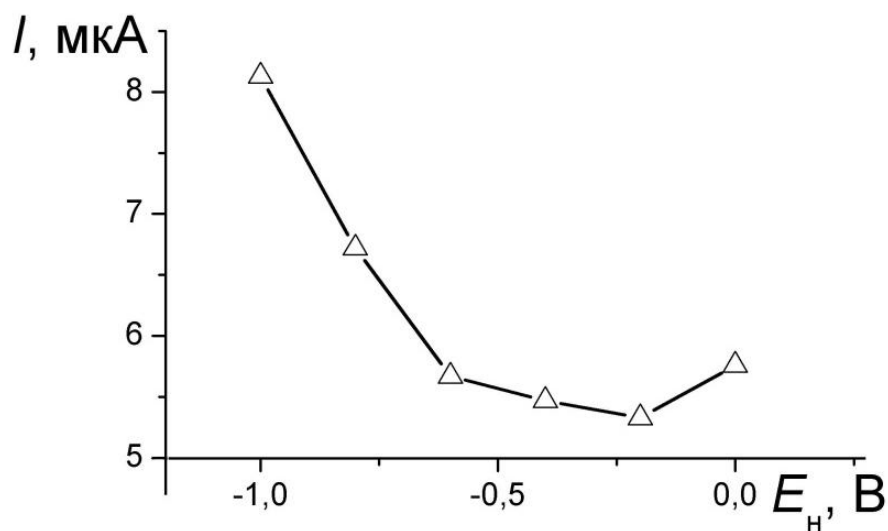


Рис. 4.16 Залежність висоти сигналу окиснення вінпоцетину від потенціалу накопичення для електрода, модифікованого каліксареном **K1**, $t_H = 30$ с

Окиснення ондансетрону також було вивчене на вугільно-пастовому електроді, модифікованому каліксареном K1 при його оптимальному вмісті (5 %). На рис. 4.17 наведені диференціальні імпульсні вольтамперограми ондансетрону на немодифікованому і модифікованому електродах в універсальному буферному розчині з рН 4.

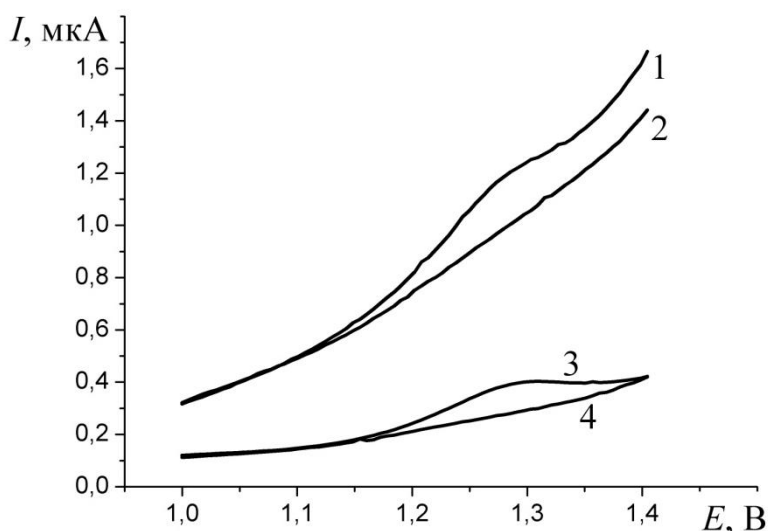


Рис. 4.17 Диференціальні імпульсні вольтамперограми ондансетрону на немодифікованому електроді (1) і електроді, модифікованому каліксареном K1 (3), та відповідні вольтамперограми фонового електроліту (2 і 4)

Як і для вінпоцетину фоновий струм на модифікованому електроді менше, а фарадеевський не змінюється. Співвідношення сигнал/фон для модифікованого електроду складає 0,4, а для немодифікованого 0,1.

4.3. Вплив амонію метаванадату на відгук вугільно-пастових електродів, модифікованих каліксаренами

Для збільшення чутливості електрода використовували медіатор перенесення електронів – амонію метаванадат [132].

Циклічні вольтамперограми вінпоцетину на ВПЕ, що містить 5% амонію метаванадату, наведені на рис. 4.18. На вольтамперограмі, яка записана в інтервалі від 0 до 1,5 В, крім піка вінпоцетину спостерігається сигнал при 0,67 В. Якщо вольтамперограму записувати в інтервалі -1 ... 1,5 В, то спостерігається два сигнали при потенціалах 0,52 В і 0,89 В. Додаткові сигнали відповідають електрохімічним перетворенням амонію метаванадату.

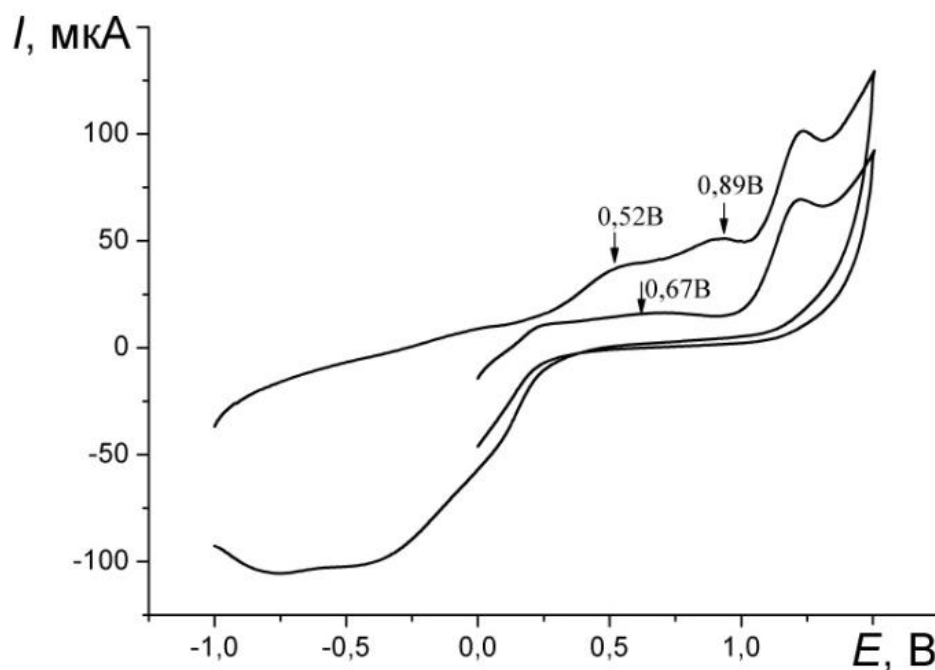


Рис. 4.18 Вольтамперограми вінпоцетину ($c = 1,3 \cdot 10^{-4}$ моль/ дм³) на електроді, модифікованому амонію метаванадатом, швидкість розгортки 100 мВ/с

Кутовий нахил залежності $\lg I$ від $\lg v$ дорівнює 0,66, а отже в лімітуючу стадію процесу окиснення крім дифузії внесок дає адсорбція. Зі збільшенням швидкості розгортки потенціал зміщується в бік більш високих значень (рис. 4.19).

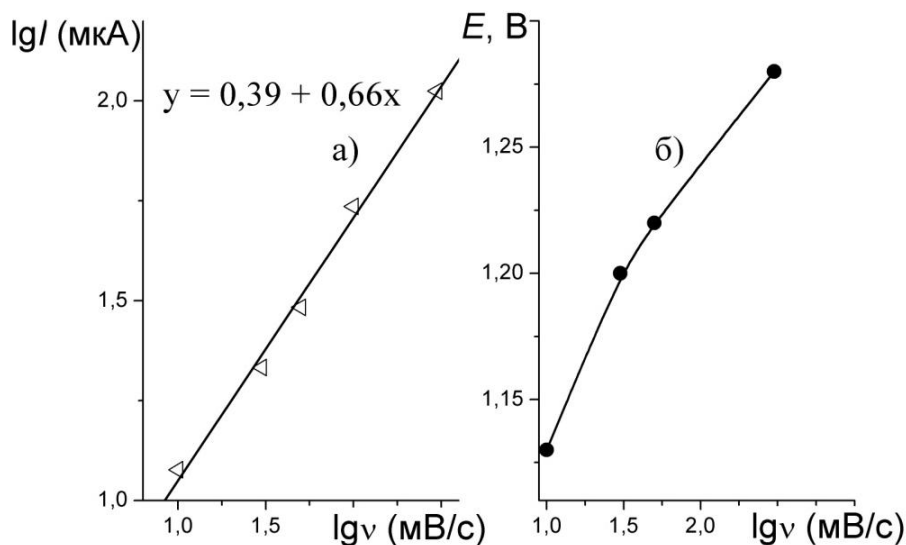


Рис. 4.19 Залежність $\lg I$ від $\lg v$ (а) і E від $\lg v$ (б)

Диференціальна імпульсна вольтамперограма вінпоцетину на ВПЕ, що містить 6% мас. амонію метаванадату, наведена на рис. 4.20.

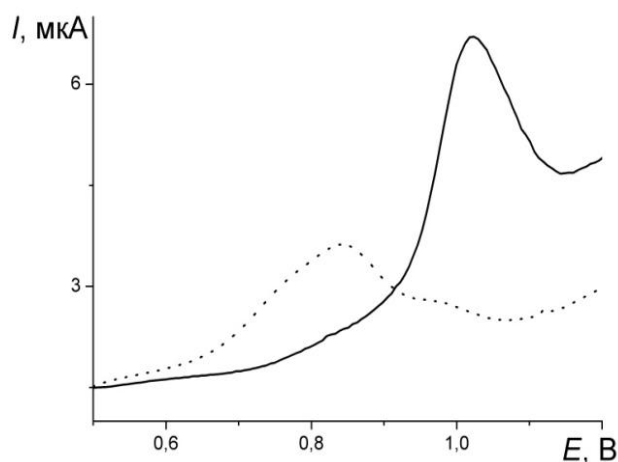


Рис. 4.20 Диференціальна імпульсна вольтамперограма вінпоцетину на ВПЕ, що містить 6% мас. амонію метаванадату; пунктирна лінія – вольтамперограма фонового електроліту

Слід зазначити, що на диференціальній імпульсній вольтамперограмі за відсутності вінпоцетину спостерігається сигнал при потенціалі близько 0,8 В. Залежність висоти піка окиснення вінпоцетину від вмісту амонію метаванадату в пасті електрода наведена на рис. 4.21. Зі збільшенням вмісту амонію метаванадату до 6% мас. спостерігалось збільшення висоти сигналу, але потім відбувалося його зменшення.

Оскільки в присутності амонію метаванадату відбувається збільшення сигналу окиснення вінпоцетину, амонію метаванадат і каліксарени вводили в пасту одночасно, щоб забезпечити збільшення величини фарадеевського струму, але при цьому мінімізувати струм заряджання.

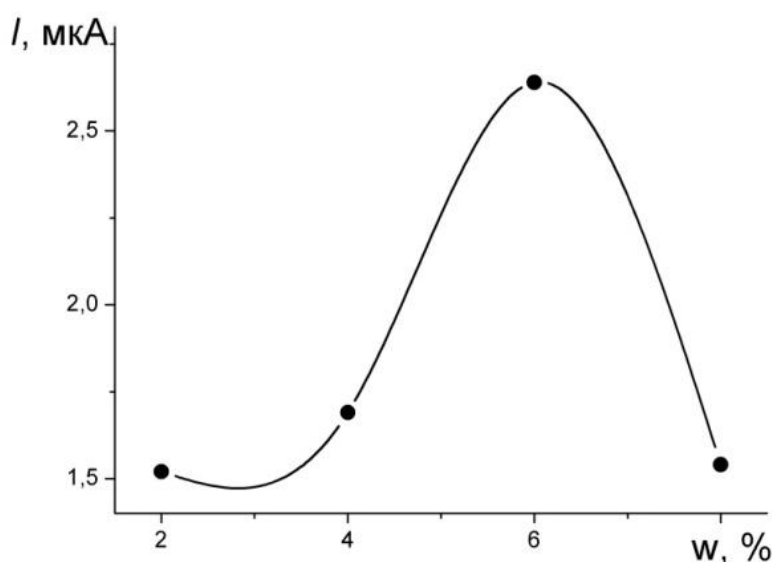


Рис. 4.21 Залежність висоти сигналу окиснення вінпоцетину від вмісту амонію метаванадату в пасті електрода

На рис. 4.22 наведені циклічні вольтамперограми вінпоцетину на ВПЕ, модифікованих амонію метаванадатом і каліксареном **K1**. Кутовий коефіцієнт залежності $\lg I$ від $\lg \nu$ вищий, ніж тільки для амонію метаванадату, і становить 0,72, що говорить про збільшення адсорбційного вкладу в лімітуючу стадію процесу окиснення в цьому випадку.

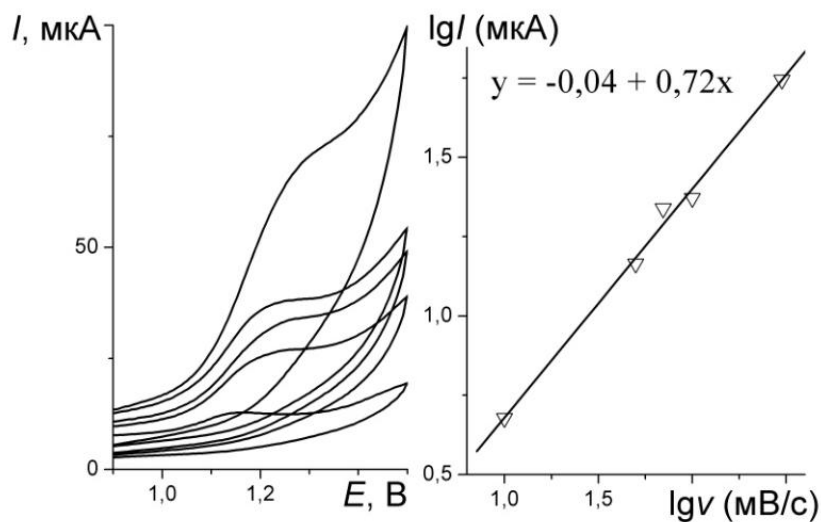


Рис. 4.22 Циклічні вольтамперограми вінпоцетину на електроді, модифікованому каліксареном **K1** і амонію метаванадатом, в залежності від швидкості розгортки (10, 50, 70, 100, 300 мВ/с), $c = 1,1 \cdot 10^{-4}$ моль/дм³

Диференціальні імпульсні вольтамперограми вінпоцетину на ВПЕ, модифікованих каліксаренами **K1** і **K2** і амонію метаванадатом, наведені на рис. 4.23.

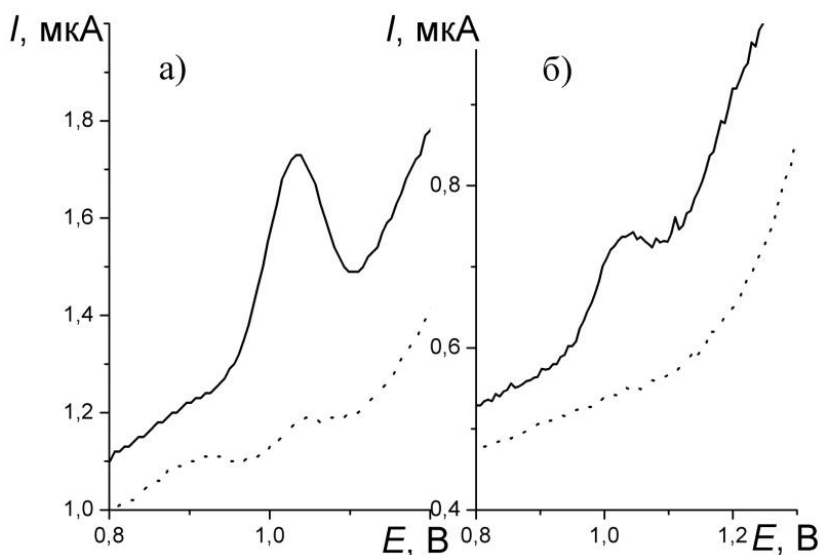


Рис. 4.23 Диференціальні імпульсні вольтамперограми вінпоцетину на електродах, модифікованих амонію метаванадатом і каліксаренами **K1** (а) і **K2** (б), $c = 7 \cdot 10^{-8}$ моль/дм³; пунктирна лінія – сигнал фону; потенціал і час накопичення – 0,6 В і 30 с

Цікаво, що на диференціальних імпульсних вольтамперограмах, отриманих на електроді, що містить одночасно амонію метаванадат і тіакаліксарен **К2**, не спостерігається пік з потенціалом 0,7 В, який виникає при введенні в пасту тільки тіакаліксарену і відповідає окисненню сульфідного містка. Відсутність цього піка може бути пов'язана з окисненням тіакаліксарену амонію метаванадатом. Більший аналітичний сигнал, як і для ВПЕ, модифікованих тільки каліксаренами, спостерігається при введенні в пасту каліксарену **К1**. Для такого електрода було досліджено вплив потенціалу накопичення на висоту сигналу. Залежність подібна тій, що отримана для електрода, модифікованого тільки каліксареном **К1** (рис. 4.24). Значення потенціалу накопичення було вибрано - -0,6 В, так як при подальшому збільшенні відбувалося різке зростання фонового струму. Час накопичення можна варіювати в залежності від вмісту в інпоцетину, далі в цій роботі час накопичення складає 30 с, як оптимальний між висотою сигналу і тривалістю вимірювання.

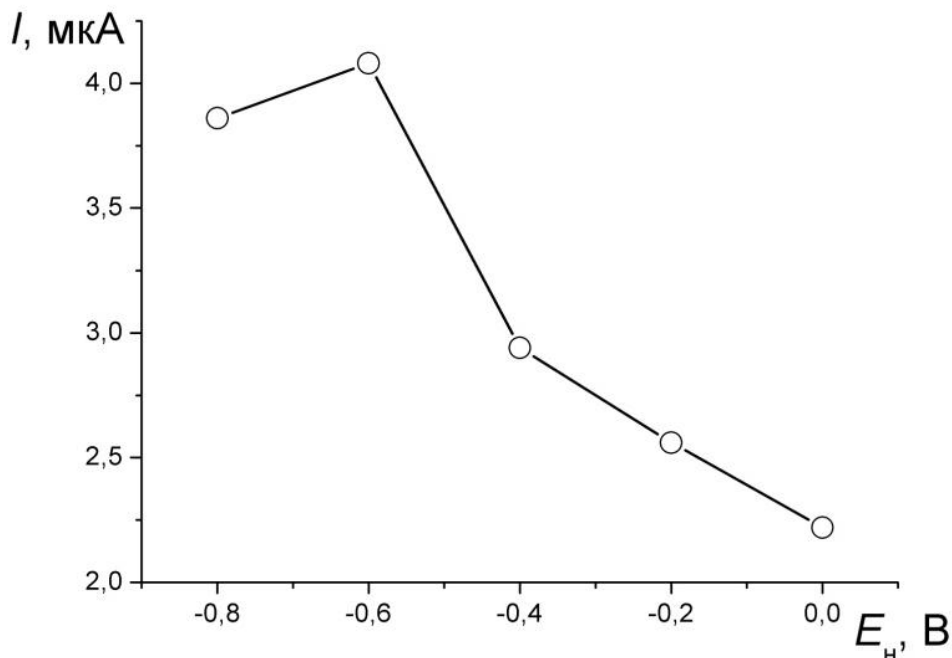


Рис. 4.24 Залежність висоти сигналу окиснення в інпоцетину від потенціалу накопичення для електрода, модифікованого амонію метаванадатом і каліксареном **К1**

Для встановлення найкращого співвідношення між вмістом каліксарену **K1** і амонію метаванадатом була вивчена залежність фонового і фарадеевського струму від вмісту амонію метаванадату (при постійному вмісті каліксарену 5% мас.) і каліксарену **K1** (при постійному вмісті амонію метаванадату 5% мас.). Отримані залежності наведені на рис. 4.25.

Оптимальний вміст амонію метаванадату становить 4% мас., а каліксарену **K1** - 6% мас.

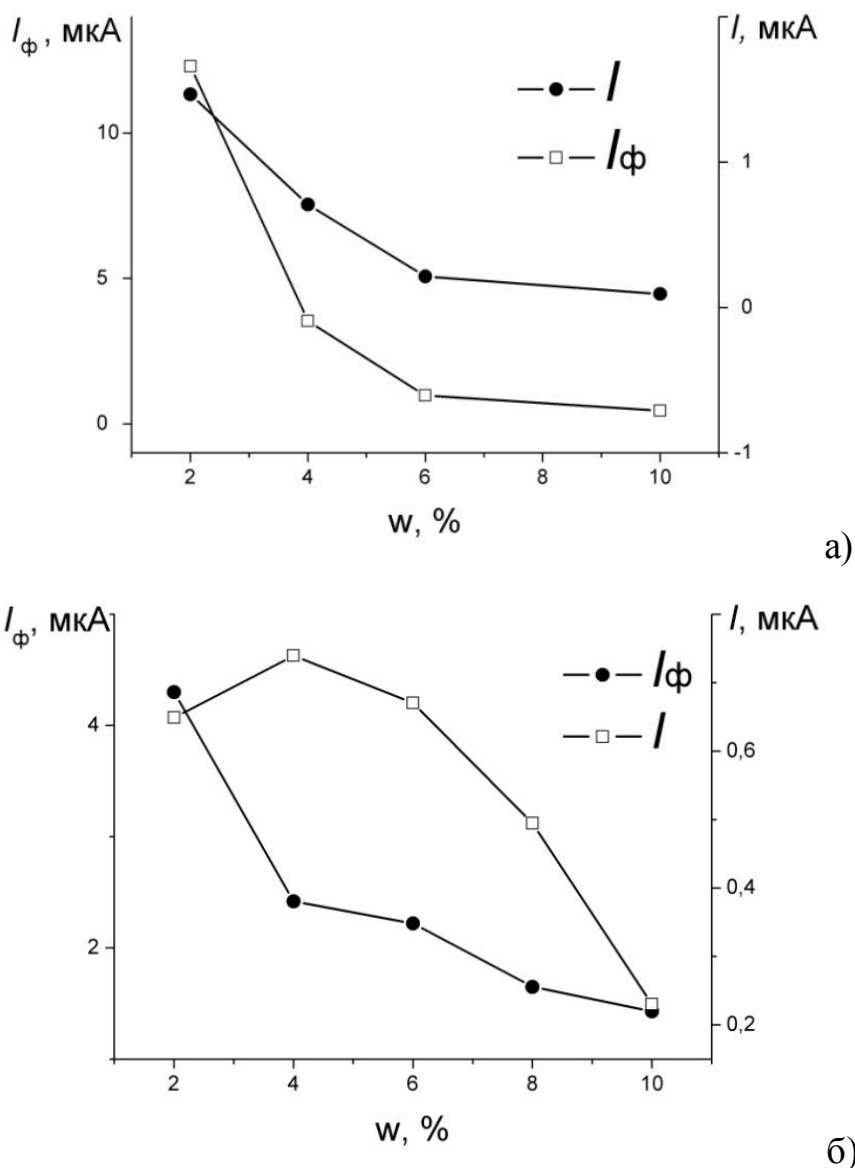


Рис. 4.25 Фоновий струм (I_ϕ) і струм окиснення (I) вінпоцетину в залежності від вмісту каліксарену **K1** (а) і амонію метаванадату (б)

4.4.Метрологічні характеристики визначення вінпоцетину в модельних розчинах

Межі виявлення вінпоцетину, оцінені для електродів, модифікованих різними каліксаренами і амонію метаванадатом, наведені в таблиці 4.5.

Таблиця 4.5

Межі виявлення вінпоцетину, оцінені для електродів, модифікованих різними каліксаренами і амонію метаванадатом

Модифікатор	Межа виявлення, моль/дм ³ ($E_n = -0,6 \text{ В}, t = 30 \text{ с}$)
амонію метаванадат	$2 \cdot 10^{-7}$
каліксарен K1	$3 \cdot 10^{-7}$
каліксарен K1 + амонію метаванадат	$5 \cdot 10^{-9}$
каліксарен K2 + амонію метаванадат	$2 \cdot 10^{-8}$

Слід зазначити, що межа виявлення на електроді, модифікованому каліксареном **K1** і амонію метаванадатом, нижче, ніж можна було очікувати, виходячи з меж виявлення для електродів, модифікованих окремо амонію метаванадатом і каліксареном **K1**. Отже, амонію метаванадат і каліксарен **K1**, коли присутні разом у електроді, проявляють взаємопідсилюючу дію.

Для ВПЕ, що має найкращі характеристики, в таблиці 4.6 наведені умови визначення вінпоцетину в модельних розчинах.

Таблиця 4.6

Умови визначення вінпоцетину в модельних розчинах з використанням ВПЕ, модифікованого амонію метаванадатом і каліксареном **К1**

Параметр	Значення
Оптимальний вміст модифікатора	амонію метаванадат – 4%, каліксарен К1 – 6%
Режим вимірювань	диференціальний імпульсний
Потенціал, при якому відбувається реєстрація струму	1,03 В
Потенціал накопичення / час накопичення	-0,6 В / 30 с
Фоновий електроліт	універсальний буферний розчин з рН 4

Перевірку правильності визначення вінпоцетину на такому електроді у модельних розчинах виконували, порівнюючи результати, отримані за допомогою вольтамперометрії, з результатами, отриманими за допомогою високоефективної рідинної хроматографії. Концентрації вінпоцетину у модельних розчинах становили $2,9 \cdot 10^{-6}$ моль/дм³ і $2,9 \cdot 10^{-5}$ моль/дм³. Для визначення концентрації вінпоцетину за допомогою вольтамперометрії готували розчин для вимірювання з концентрацією $1,5 \cdot 10^{-6}$ моль/дм³, розбавляючи універсальним буферним розчином модельні розчини у 5 ($3,3 \cdot 10^{-6}$ моль/дм³) та 50 разів ($3,3 \cdot 10^{-5}$ моль/дм³). Умови вимірювань наведені у таблиці 4.5. Отримані результати наведені у таблиці 4.7.

Таблиця 4.7

Перевірка правильності визначення вінпоцетину у модельних розчинах
($n = 3, P = 0,95$)

Введено, моль/дм ³	Знайдено за допомогою ВЕРХ, моль/дм ³	Знайдено за допомогою вольтамперометрії, моль/дм ³
$2,9 \cdot 10^{-6}$	$(2,9 \pm 0,7) \cdot 10^{-6}$	$(2,8 \pm 0,6) \cdot 10^{-6}$
$2,9 \cdot 10^{-5}$	$(2,6 \pm 0,6) \cdot 10^{-5}$	$(2,9 \pm 0,5) \cdot 10^{-5}$

4.5. Метрологічні характеристики визначення ондансетрону у модельних розчинах за допомогою електроду, модифікованого каліксареном К1

Діапазон лінійності і межу виявлення, оцінені для модельних водних розчинів, наведено у таблиці 4.8. Вимірювання проводили, використовуючи диференціальний імпульсний режим. Межу виявлення оцінювали з градуувального графіка (критерій 3σ) [114].

Таблиця 4.8

Метрологічні характеристики визначення ондансетрону в модельних розчинах за допомогою похідної диференціальної імпульсної вольтамперометрії

Діапазон лінійності, моль/дм ³	$1,0 \cdot 10^{-8} - 2,0 \cdot 10^{-7}$
Кутовий коефіцієнт	5,0
Вільний член	$5,3 \cdot 10^{-7}$
Межа виявлення, моль/дм ³	$7 \cdot 10^{-9}$

4.6. Визначення ондансетрону у промивних розчинах

Кінцева концентрація ондансетрону у промивному розчині при очищенні фармацевтичного обладнання (реактори промивають деіонізованою водою) має становити не більше ніж $0,011 \text{ мг/дм}^3$ ($3,7 \cdot 10^{-8} \text{ моль/дм}^3$).

Для проведення аналізу піпеткою відбирають 10 см^3 промивного розчину і переносять у комірку для проведення вольтамперометричних вимірювань. У комірку додають 1 см^3 фонового електроліту (універсальна буферна суміш з рН 4, концентрація кожної з кислот становить $0,5 \text{ моль/дм}^3$) і розчин перемішують. Через розчин пропускають азот протягом 2 хвилин. Визначення концентрації ондансетрону проводять методом добавок. Умови проведення вимірювань наступні: ВПЕ, модифікований каліксареном К1, похідна диференціальна імпульсна вольтамперометрія, потенціал накопичення $-0,4 \text{ В}$, час накопичення 70 с , діапазон зміни потенціалу – від $1,0$ до $1,4 \text{ В}$, амплітуда імпульсу $0,08 \text{ В}$, тривалість імпульсу $0,05 \text{ с}$, швидкість розгортки 10 мВ/с .

Правильність перевіряли методом «введено-знайдено» для трьох різних концентрацій: $2,0 \cdot 10^{-8} \text{ моль/дм}^3$, $3,8 \cdot 10^{-8} \text{ моль/дм}^3$, $6,2 \cdot 10^{-8} \text{ моль/дм}^3$. Результати наведені у таблиці 4.9.

Таблиця 4.9

Перевірка правильності визначення ондансетрону у промивних розчинах
($n = 3, P = 0,95$)

Введено, 10^{-8} , моль/дм ³	Знайдено, 10^{-8} , моль/дм ³	s_r
-	< 1,5	
2,0	$1,8 \pm 0,8$	0,19
3,8	$3,9 \pm 0,9$	0,10
6,0	$6,1 \pm 1,7$	0,11

4.7. Визначення вінпоцетину у промивних розчинах

Кінцева концентрація вінпоцетину у промивному розчині при очищенні фармацевтичного обладнання (реактори промивають деіонізованою водою) має становити не більше ніж $0,013 \text{ мг/дм}^3$ ($3,7 \cdot 10^{-8} \text{ моль/дм}^3$).

Процедура проведення аналізу аналогічна описаній для ондансетрону у розділі 4.6. Умови запису вольтамперограм наступні: ВПЕ, модифікований

каліксареном К1 і амонію метаванадатом, диференціальна імпульсна вольтамперометрія, потенціал накопичення -0,6 В, час накопичення 30 с, діапазон зміни потенціалу – від 0,7 до 1,5 В, амплітуда імпульсу 0,09 В, тривалість імпульсу 0,01 с, швидкість розгортки 20 мВ/с.

Правильність перевіряли методом «введено-знайдено» для трьох різних концентрацій: $2,0 \cdot 10^{-8}$ моль/дм³, $3,7 \cdot 10^{-8}$ моль/дм³, $6,1 \cdot 10^{-8}$ моль/дм³. Результати наведені у таблиці 4.10.

Таблиця 4.10

Перевірка правильності визначення ондансетрону у промивних розчинах

($n = 3, P = 0,95$)

Введено, 10^{-8} , моль/дм ³	Знайдено, 10^{-8} , моль/дм ³	s_r
-	< 1,5	
2,0	1,8±0,5	0,11
3,7	3,7±0,2	0,03
6,1	5,8±1,5	0,10

Висновки до розділу 4

1. При введенні каліксаренів до пасти ВПЕ вони стають частково блокованими. На таких електродах спостерігається зменшення фонового струму. Також спостерігається зсув граничних анодних потенціалів у сторону більш позитивних значень. Найбільше цей ефект проявляється у випадку каліксаренів, що містять третбутильну-групу у верхньому ободі. Серед вивчених сполук найкращі характеристики (форма піка, зсув граничного анодного потенціалу, ступінь зменшення фонового струму) були отримані для електроду, модифікованого каліксареном **К1**. Зі збільшенням вмісту цього модифікатора у пасти електрода від 2% до 10% спостерігалось зменшення фарадеевських струмів, причому це зменшення було непропорційним зменшенню площі електрохімічно активної поверхні внаслідок перекриття дифузійних шарів окремих

мікроелектродів. В результаті цього співвідношення корисний сигнал/фон було більше на модифікованому електроді для усіх досліджуваних вмістів модифікатора у пасти.

2. Додавання до пасти ВПЕ медіатора перенесення електронів – амонію метаванадату – викликає збільшення висоти корисного сигналу окиснення і зменшення перенапруги окиснення. Оптимальний вміст каліксарену **K1** складає 6% мас., а амонію метаванадату - 4% мас.

3. Межа виявлення вінпоцетину на електроді, модифікованому лише каліксареном **K1**, становить $3 \cdot 10^{-7}$ моль/дм³, тоді як на електроді, одночасно модифікованому каліксареном **K1** і амонію метаванадатом, майже на два порядки менше, що вказує на взаємопідсилюючу дію при їх одночасній присутності. Межа виявлення ондансетрону на електроді, модифікованому каліксареном **K1**, становить $7 \cdot 10^{-9}$ моль/дм³, а амонію метаванадат не впливає на процес окиснення ондансетрону.

РОЗДІЛ 5

НАНОЧАСТИНКИ МЕТАЛІВ ЯК МОДИФІКАТОРИ ВУГІЛЬНО-ПАСТОВИХ ЕЛЕКТРОДІВ

5.1. Вплив наночастинок міді, срібла, золота, платини і нікелю на електрохімічні властивості вінпоцетину

Наночастинок різних металів можуть каталізувати процес електрохімічного окиснення. Були досліджені наночастинок наступних металів: міді, срібла, золота, платини, нікелю і родію. Наночастинок вводили двома різними способами. У першому випадку їх електрохімічно осаджували на поверхню електрода з розчину, який одночасно містить іони металу і вінпоцетин. У другому випадку наночастинок отримували окремо, а потім змішували з вугільною пастою.

На електродах, модифікованих електрохімічно осадженими частинками міді, срібла і платини, в порівнянні з немодифікованими електродами спостерігалось зміщення сигналу окиснення вінпоцетину в сторону більш високих потенціалів (рис. 5.1, 5.2 і 5.3). Найбільше збільшення сигналу спостерігалось для електрода, модифікованого частинками срібла.

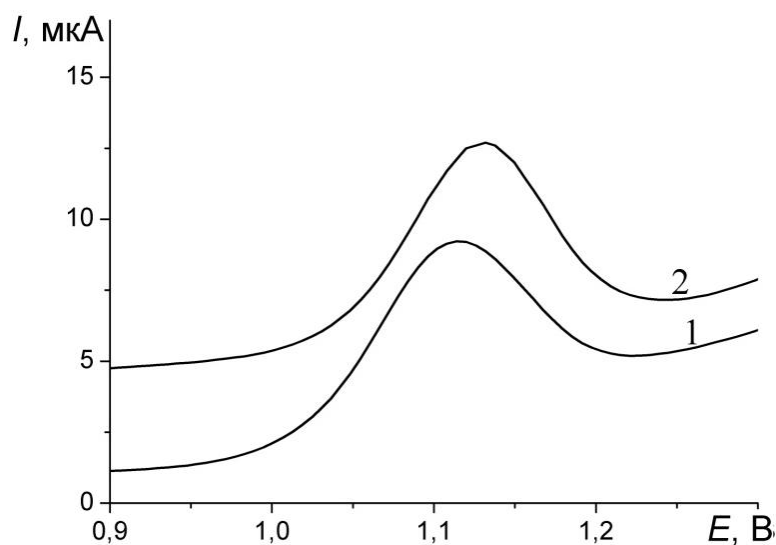


Рис. 5.1 Диференціальні імпульсні вольтамперограми вінпоцетину на ВПЕ до (1) і після (2) електрохімічного осадження міді

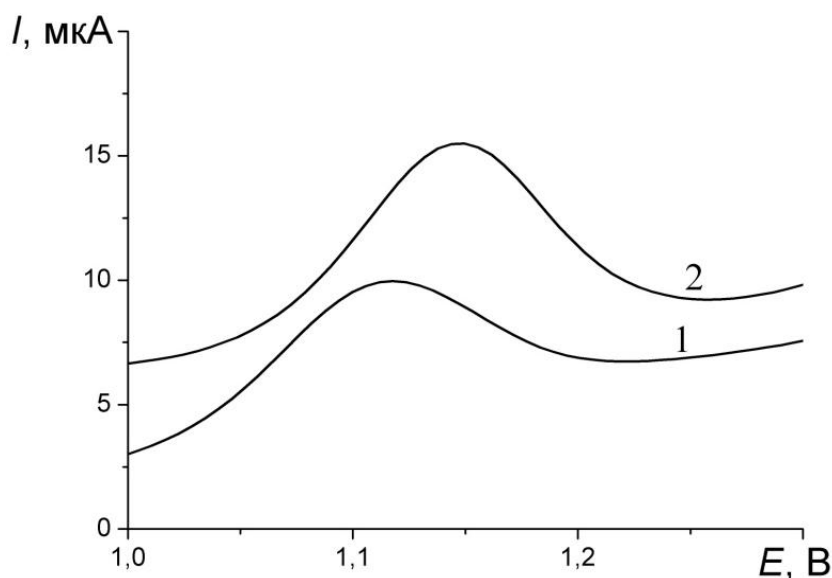


Рис. 5.2 Диференціальні імпульсні вольтамперограми вінпоцетину на ВПЕ до (1) і після (2) електрохімічного осадження срібла

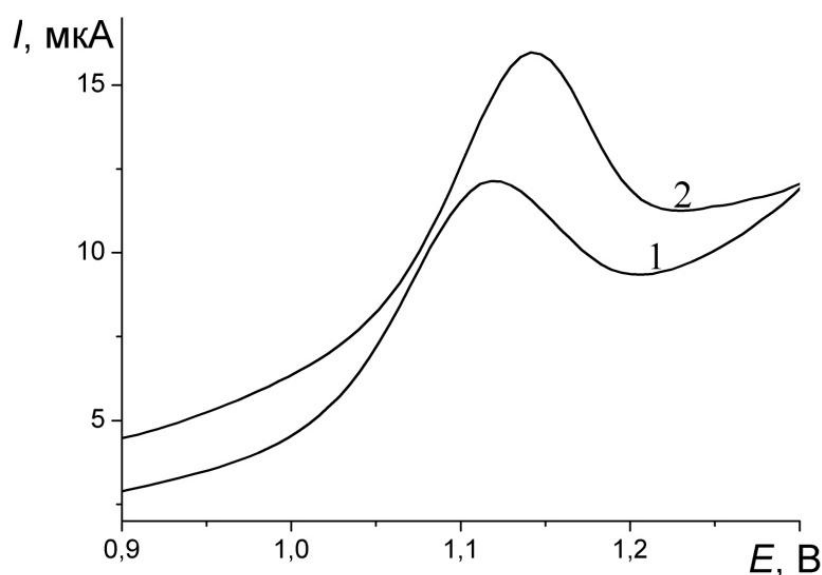


Рис. 5.3 Диференціальні імпульсні вольтамперограми вінпоцетину на ВПЕ до (1) та після (2) електрохімічного осадження платини

Встановлено, що такі метали, як нікель, родій і золото, при їх введенні до пасти у вигляді наночастинок, окиснюються на тій же ділянці потенціалів, що і вінпоцетин (0,8 ÷ 1,2 В відн. аргентумхлоридного електроду), і сигнали окиснення

вінпоцетину і металу перекриваються (рис. 5.3, рис. 5.4 і рис. 5.5), що унеможливило використання наночастинок цих металів як модифікаторів ВПЕ для визначення вінпоцетину.

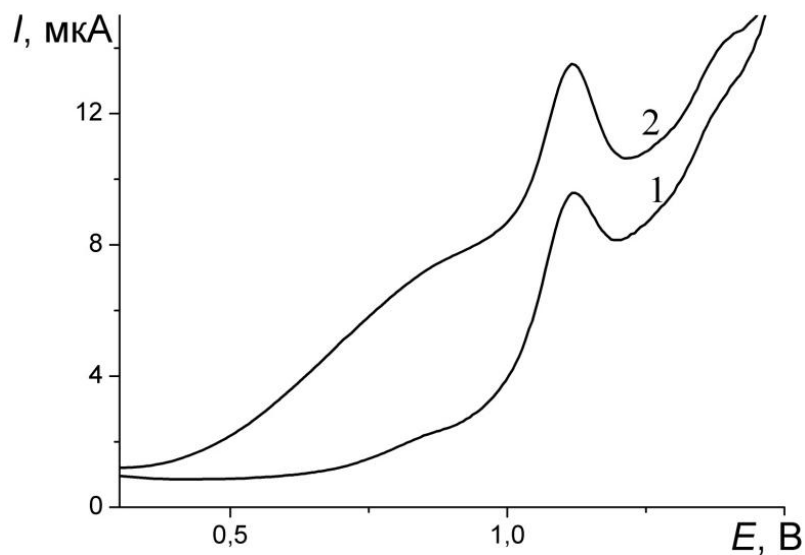


Рис. 5.4 Диференціальні імпульсні вольтамперограми вінпоцетину на ВПЕ до (1) і після (2) електрохімічного осадження нікелю

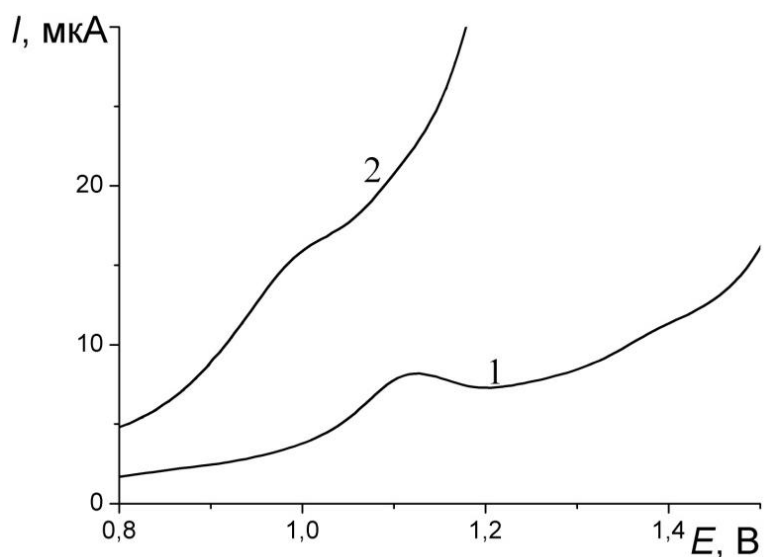


Рис. 5.5 Диференціальні імпульсні вольтамперограми вінпоцетину на ВПЕ до (1) і після (2) електрохімічного осадження родію

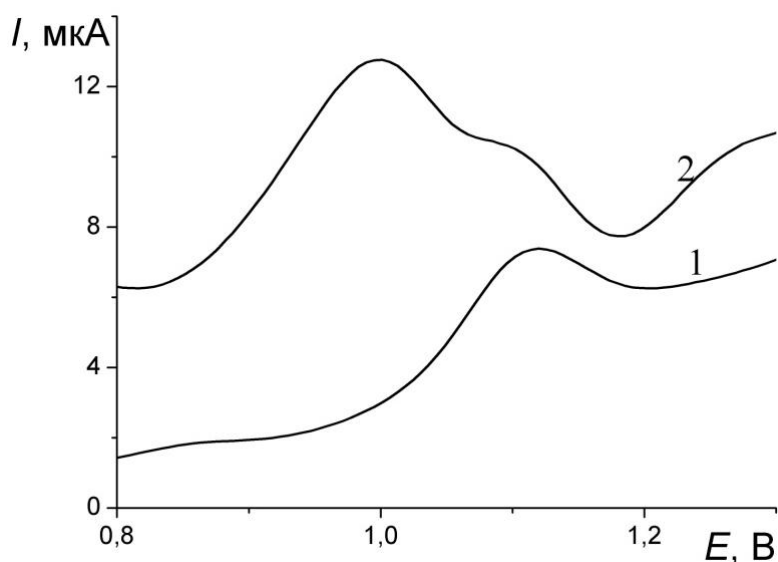


Рис. 5.6 Диференціальні імпульсні вольтамперограми вінпоцетину на ВПЕ до (1) і після (2) електрохімічного осадження золота

Введення окремо отриманих наночастинок в пасту електрода або призводить до зменшення сигналу (як для наночастинок срібла, рис. 5.7), або практично на нього не впливає (як для наночастинок золота, рис. 5.8).

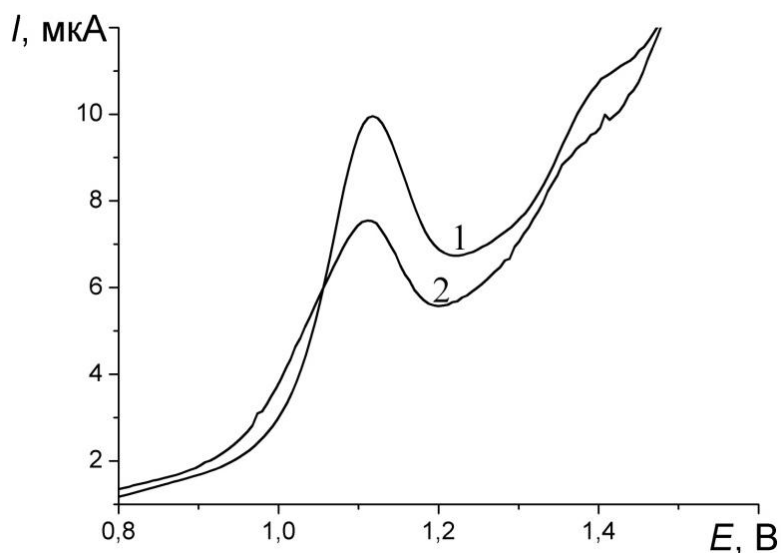


Рис. 5.7 Диференціальні імпульсні вольтамперограми вінпоцетину на немодифікованому електроді (1) і електроді, модифікованому наночастинками срібла (2)

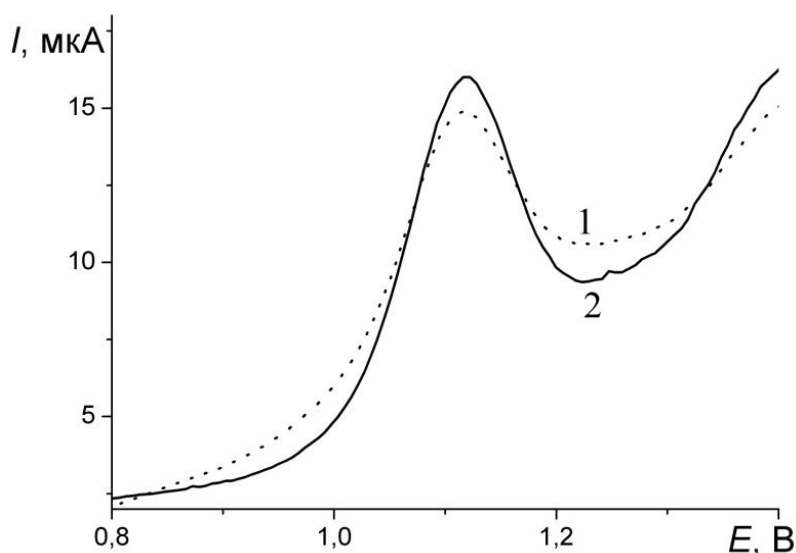


Рис. 5.8 Диференціальні імпульсні вольтамперограми вінпоцетину на немодифікованому електроді (1) і електроді, модифікованому наночастинками золота (2)

Зсув сигналу у сторону більш високих потенціалів, отриманий на електроді, модифікованому електрохімічно осадженими частинками срібла (міді або платини), свідчить про те, що в розчині може відбуватися взаємодія вінпоцетину з іонами металів. Тому в першу чергу необхідно було вивчити процеси, що відбуваються в розчині.

5.2. Встановлення механізму окиснення вінпоцетину в присутності іонів Ag^+

5.2.1. Вплив іонів Ag^+ на електрохімічні властивості вінпоцетину

Встановлено, що при додаванні іонів Ag^+ потенціал піку А1 (який відповідає вінпоцетину) зміщується в напрямку позитивних потенціалів. Крім того, з'являється пара піків А2/С2, яка відповідає окиснювально-відновній парі Ag/Ag^+ (рис. 5.9) [133].

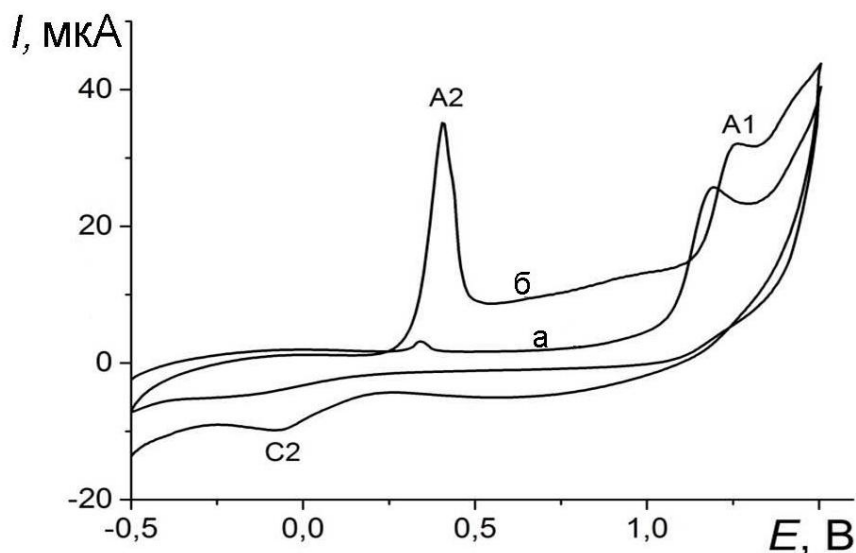


Рис. 5.9 Циклічні вольтамперограми вінпоцетину без додавання (а) та з додаванням іонів Ag^+ (б), $c(\text{vp}) = 1,1 \cdot 10^{-4}$ моль/дм³, $c(\text{Ag}^+) = 2,0 \cdot 10^{-4}$ моль/дм³

При введенні іонів Ag^+ в концентраціях до $2 \cdot 10^{-4}$ моль/дм³ до розчину, який містить $1,1 \cdot 10^{-4}$ моль/дм³ вінпоцетину, висота піку А1 зменшується. При подальшому збільшенні концентрації іонів Ag^+ висота піку А1 починає збільшуватися. Потенціал піка А1 монотонно зміщується до більш високих значень зі збільшенням концентрації Ag^+ (рис. 5.10) [134, 135].

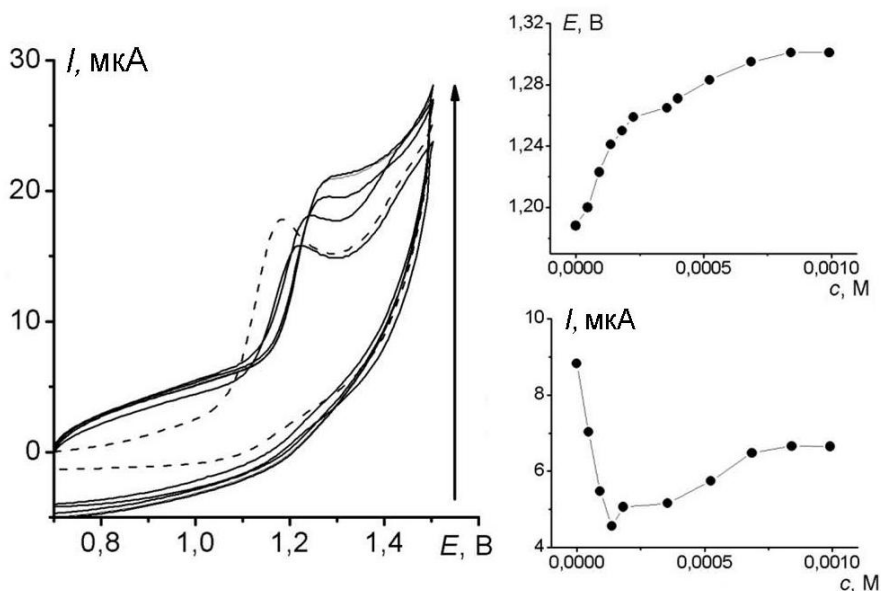


Рис. 5.10 Циклічні вольтамперограми системи вінпоцетин- Ag^+ в залежності від концентрації іонів Ag^+ , $c(\text{vp}) = 1,1 \cdot 10^{-4}$ моль/дм³, $c(\text{Ag}^+) = 0 \div 1 \cdot 10^{-3}$ моль/дм³; пунктирна лінія – вінпоцетин без Ag^+

Зі збільшенням швидкості розгортки потенціал піку A1 зміщується в одному напрямку, а сила струму зростає. Залежність $\lg I$ від $\lg v$ є прямою з кутовим коефіцієнтом 0,6 (рис. 5.11). Отже швидкість-визначальним процесом є дифузія, як і для вінпоцетину.

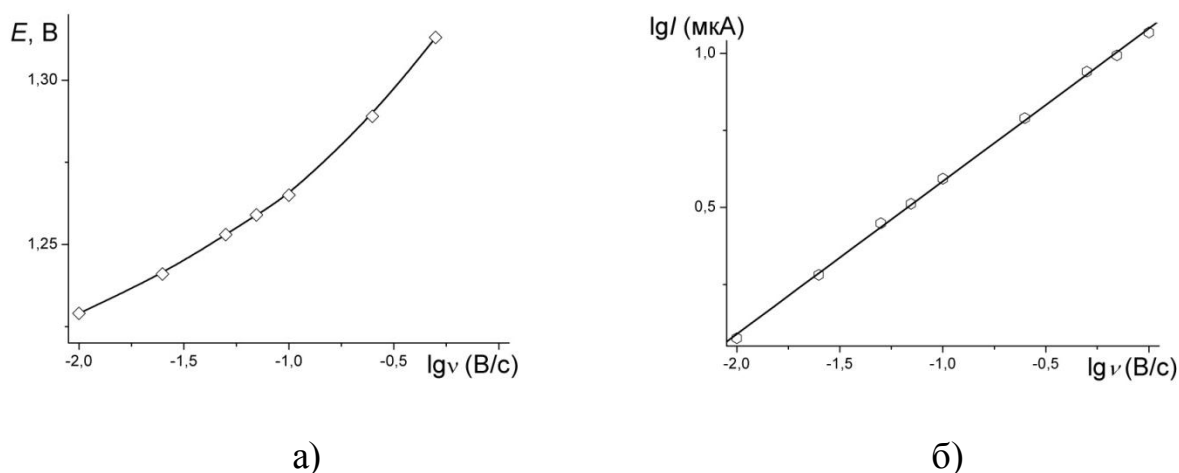


Рис. 5.11 Залежність E від $\lg v$ (а) і $\lg I$ від $\lg v$ (б) для піка A1

Нормована сила струму немонотонно змінюється зі збільшення швидкості розгортки (рис. 5.12).

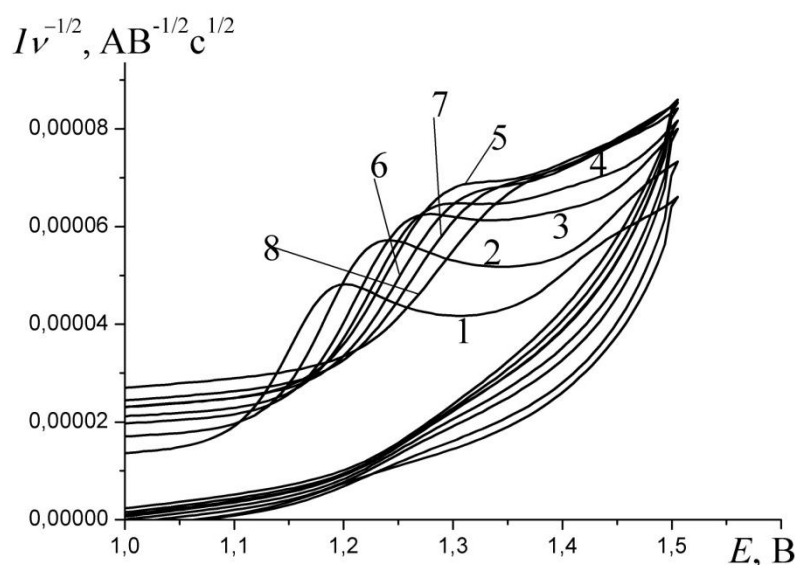


Рис. 5.12 Циклічні вольтамперограми для вінпоцетину з нормуванням сили струму при різних швидкостях розгортки: 1 – 25 мВ/с; 2 – 100 мВ/с; 3 – 300 мВ/с; 4 – 500 мВ/с; 5 – 750 мВ/с; 6 – 1000 мВ/с; 7 – 1500 мВ/с; 8 – 3000 мВ/с

З ростом концентрації вінпоцетину при постійній концентрації іонів Ag^+ потенціал піку A2 зміщується в катодному напрямку, а сила струму зменшується.

З літературних даних відомо про можливість взаємодії іонів Ag^+ з ненасиченими сполуками, що містять подвійний та потрійний зв'язок [136, 137] або аліфатичний атом Нітрогену [138]. Вінпоцетин (рис. 5.13), що містить у своїй структурі ненасичений зв'язок і третинний атом Нітрогену, також здатний взаємодіяти з іонами Ag^+ . Отже, у розчині відбувається комплексоутворення, що передує електрохімічній стадії, і в розчині можуть співіснувати вільний вінпоцетин і його комплекс з іонами Ag^+ . Наявність лише одного піку на вольтамперограмі може бути пояснене як близькістю окисно-відновних потенціалів вінпоцетину і його комплексу, так і електролабільністю комплексу (за час вимірювання в дифузійному шарі відбувається швидка асоціація/дисоціація частинок). Електрохімічне окиснення вінпоцетину, незв'язаного в комплекс, відбувається, найімовірніше, за участю атому Нітрогену і ускладнене подальшою хімічною реакцією.

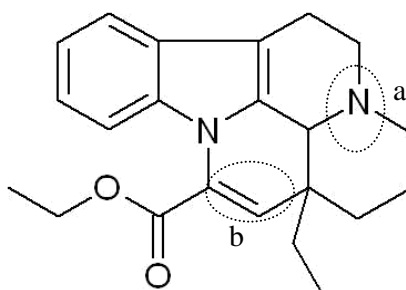


Рис. 5.13 а – можливий електроактивний центр та а, b – можливі центри комплексоутворення

5.2.2. Моделювання електрохімічного окиснення вінпоцетину в присутності іонів аргентуму (+1)

Процеси, що відбуваються в розчині схематично можна представити таким чином:



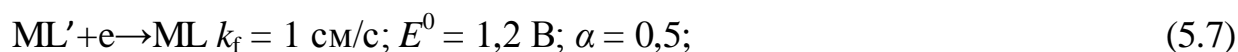


(індекс «ох» окиснена форма вінпоцетину або його комплексу з Ag^+).

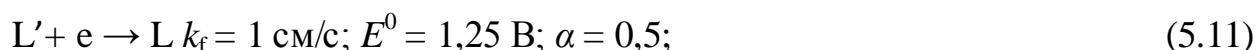
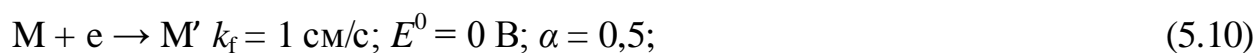
Спочатку відбувається хімічна реакція (5.1), потім електрохімічні (5.2, 5.3) і знову хімічні (5.4, 5.5). Найбільш точно подібну систему описує СЕС-модель для двох електроактивних частинок з близькими потенціалами окиснення (в разі електроінертного комплексу, який не зазнає перетворень в дифузійному шарі за час вимірювання). У разі електролабільного комплексу процеси, що відбуваються на електродах, можна умовно представити як окиснення вільного вінпоцетину і вінпоцетину, що надходить в результаті дисоціації комплексу.

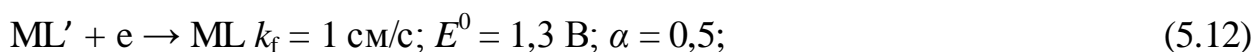
На відміну від СЕ і ЕС механізмів, які часто зустрічаються і широко описані в літературі, СЕС механізм менш поширений і згадується лише в ряді робіт [139-142]. Тому ми спочатку теоретично промодельювали СЕС механізм для двох випадків: СЕС(1), тільки одна з частинок електроактивна на даній ділянці потенціалів; СЕС(2), дві частинки електроактивні на даній ділянці потенціалів. Моделювання проводили за допомогою програми DigiElch 4.0.

Для СЕС-механізму, в якому електроактивна тільки одна частинка, використовували наступну модель:



Для СЕС-механізму, в якому електроактивні дві частинки:





де М – метал, L – ліганд, Р – продукт, k_f – гетерогенна константа швидкості переносу електрона, α – коефіцієнт переносу електрона, E^0 – формальний потенціал, K – константа рівноваги хімічної реакції, irr – необоротний процес, eq – оборотний процес.

Значення K_{irr} вибрано таким чином, щоб друга хімічна реакція була необоротною при всіх досліджуваних швидкостях розгортки, значення K_{eq} для першої хімічної реакції вибрано досить високим і відповідає дифузійно-контрольованому електродному процесу ($K_{eq} > 100$ [143]). Були отримані такі результати.

1. Вплив швидкості розгортки (при $K_{eq} = 2000$)

Зі збільшенням швидкості розгортки в обох випадках спостерігалось зміщення потенціалу окиснення до більш високих значень (рис. 5.14 і рис. 5.15). Зі збільшенням швидкості розгортки також спостерігалось зростання сили струму.

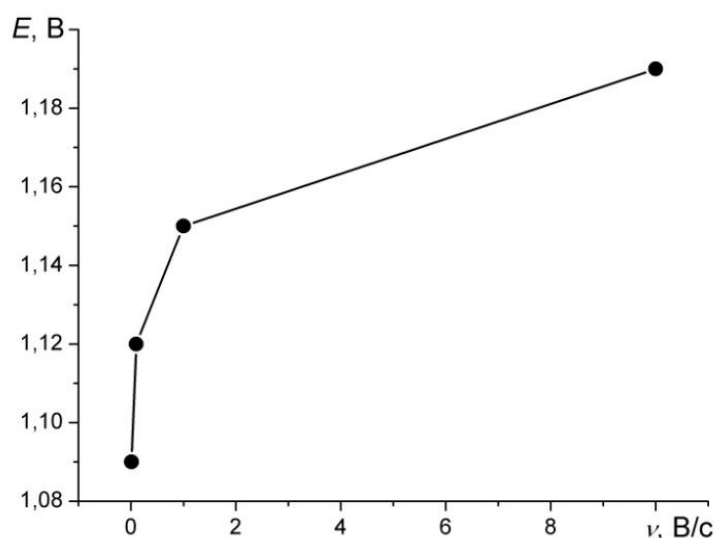


Рис. 5.14 Теоретична залежність потенціалу окиснення від швидкості розгортки, СЕС(2)-механізм

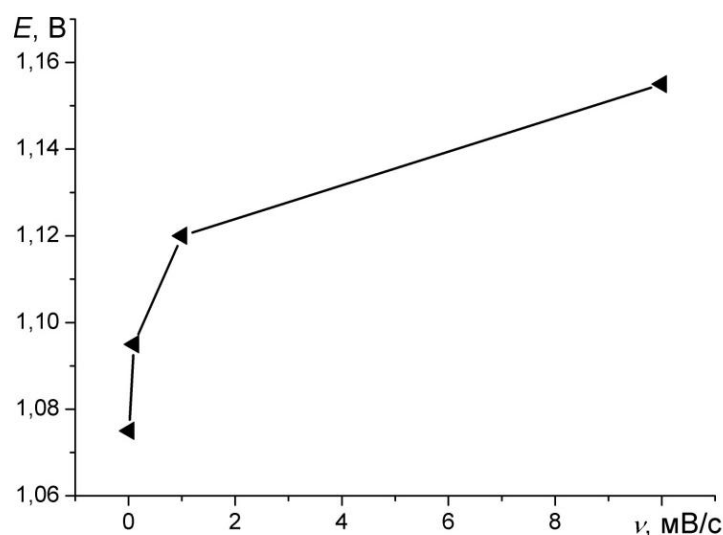


Рис. 5.15 Теоретична залежність потенціалу окиснення від швидкості розгортки, СЕС(1)-механізм

2. Вплив концентрації взаємодіючих речовин (при $K_{eq} = 2000$)

Для СЕС(2)-механізму з ростом концентрації іонів Ag^+ від 10^{-4} до 10^{-2} моль/дм³ спостерігається зміщення потенціалу окиснення в сторону більш високих значень, а потім вихід на плато (рис. 5.16 і рис. 5.17). Таке збільшення потенціалу можна пояснити тим, що зі збільшенням концентрації іонів Ag^+ в розчині збільшується частка комплексу, який окиснюється при більш високих потенціалах. При великому надлишку іонів Ag^+ не відбувається подальшого утворення комплексу, тому потенціал не змінюється. Для СЕС(1)-механізму зміна концентрацій взаємодіючих речовин не впливає на вигляд вольтамперограм.

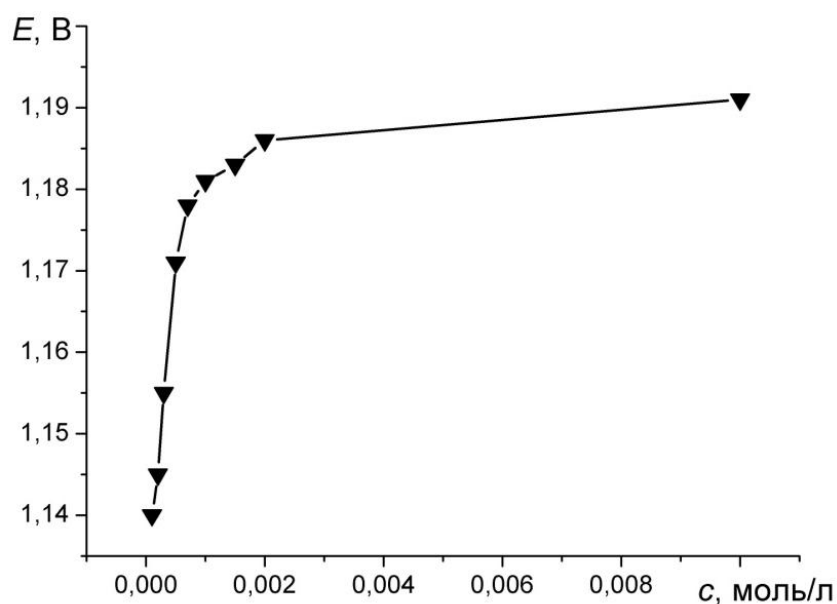


Рис. 5.16 Теоретична залежність потенціалу окиснення від концентрації іонів Ag^+ , механізм СЕС(2)

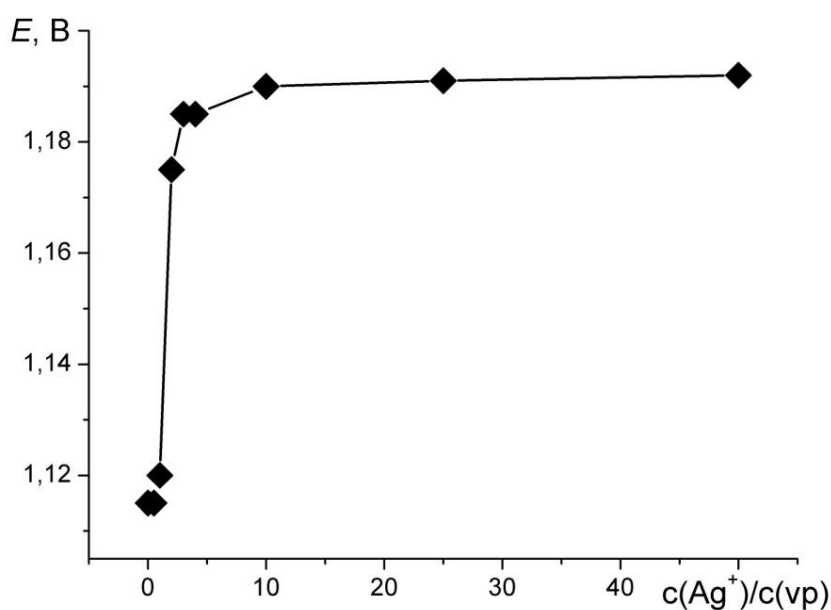
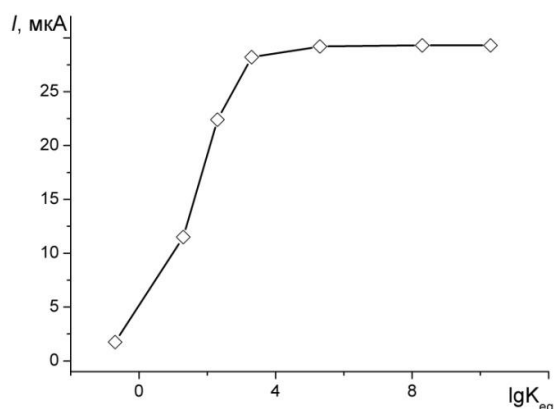


Рис. 5.17 Теоретична залежність потенціалу окиснення від співвідношення концентрацій, механізм СЕС(2)

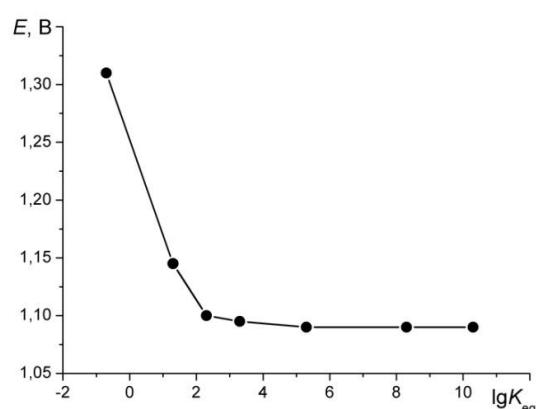
3. Вплив константи першої хімічної реакції

Значення константи першої хімічної реакції (K) варіювали в інтервалі від $2 \cdot 10^{-3}$ до $2 \cdot 10^{10}$. Для механізму СЕС(1) зі збільшенням K потенціал піку зміщується в катодному напрямку, а струм зростає поки K не перевищить $2 \cdot 10^5$, після чого

практично не змінюються (рис. 5.18). Для механізму СЕС(2) при низьких значеннях K потенціал піка не змінюється, а потім різко починає зростати, при високих значеннях K потенціал піка знову не змінюється, сила струму проходить через мінімум (рис. 5.19). При низьких значеннях K концентрація комплексу дуже маленька, внесок дає тільки незв'язаний вінпоцетин, тому потенціал піка не зміщується. Зі збільшенням K концентрація комплексу збільшується, що призводить до зміни потенціалу.

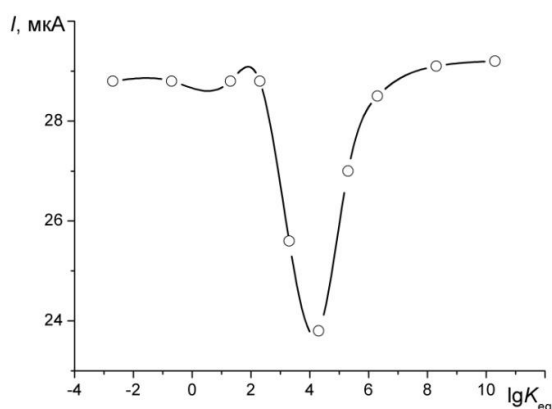


а)

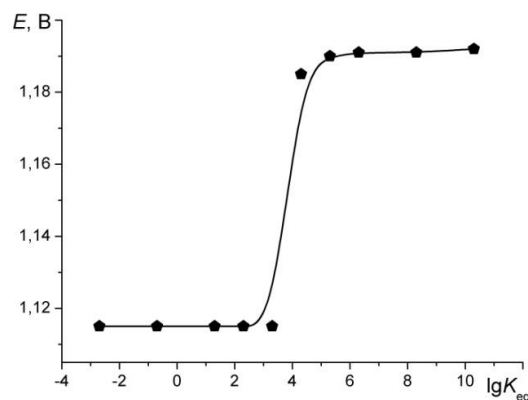


б)

Рис. 5.18 Теоретична залежність висоти сигналу (а) і потенціалу піка (б) від $\lg K_{eq}$, механізм СЕС(1)



а)



б)

Рис. 5.19 Теоретична залежність висоти сигналу (а) і потенціалу піка (б) від $\lg K_{eq}$, механізм СЕС(2)

4. Залежність $I/v^{1/2}$ від v

Теоретична залежність $I/v^{1/2}$ від v для механізмів СЕС(1) і СЕС(2) наведена на рис. 5.20

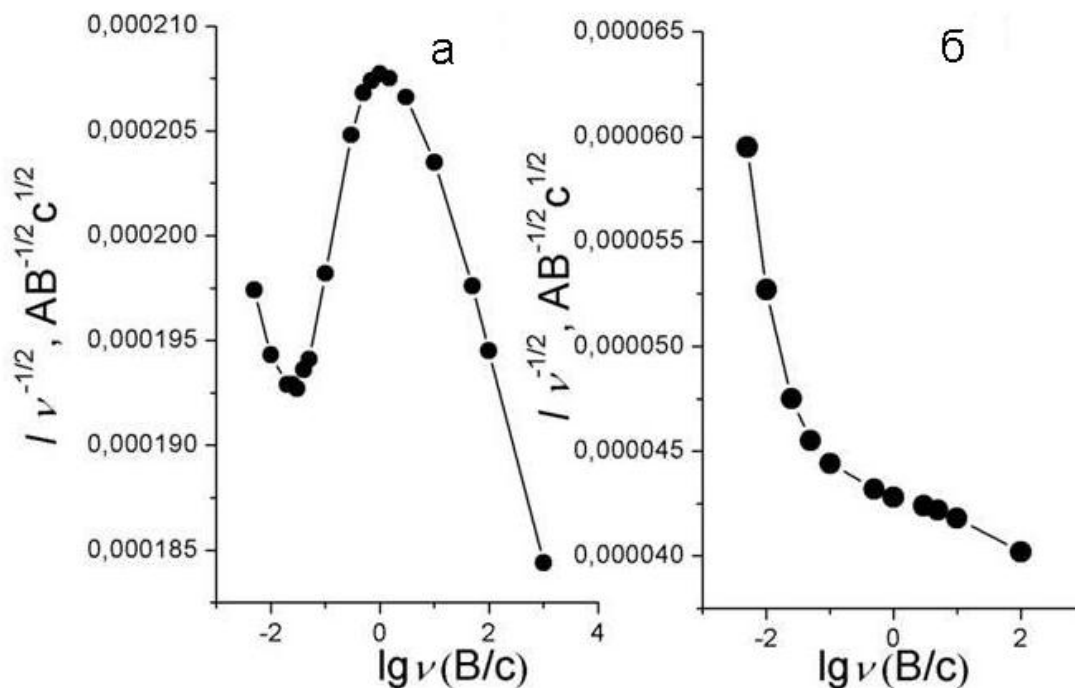


Рис 5.20 Залежність $I/v^{1/2}$ від $\lg v$ для механізмів а) - СЕС(2) і б) - СЕС(1)

У випадку СЕС(1) механізму зі збільшенням швидкості розгортки зменшується час експерименту і менша кількість електроактивної речовини встигає утворитися з вихідної, тому спостерігається зменшення функції $I/v^{1/2}$. У СЕС(2) процесі при низьких швидкостях розгортки рівновага встигає встановлюватися і внесок в струм дають обидва електроактивні компоненти, при високих швидкостях розгортки аналогічно звичайному СЕС(1) механізму рівновага не встигає встановлюватися і струм зменшується.

5.2.3. Порівняння експериментальних результатів та результатів, отриманих за допомогою моделювання

Зі збільшенням концентрації Ag^+ і співвідношення $c(Ag^+)/c(vp)$ потенціал піку А1 зміщується в бік більш високих значень, як і передбачається у розділі

5.2.2 (рис. 5.10). Сила струму зменшується при переході від вінпоцетину до системи вінпоцетин- Ag^+ , а потім починає збільшуватися зі збільшенням концентрації іонів Ag^+ .

На рис. 5.21 наведені нормовані значення сили струму для системи вінпоцетин- Ag^+ при різних швидкостях розгортки. Потенціал піка зміщується в бік більш високих значень зі збільшенням v . Для системи вінпоцетин- Ag^+ залежність $\lg I$ від $\lg v$ лінійна з кутовим коефіцієнтом 0,5, що вказує на процес, що контролюється дифузією. Зі збільшенням швидкості розгортки функція $I/v^{1/2}$ зменшується, потім збільшується, а при швидкостях вище 1 В/с знову зменшується.

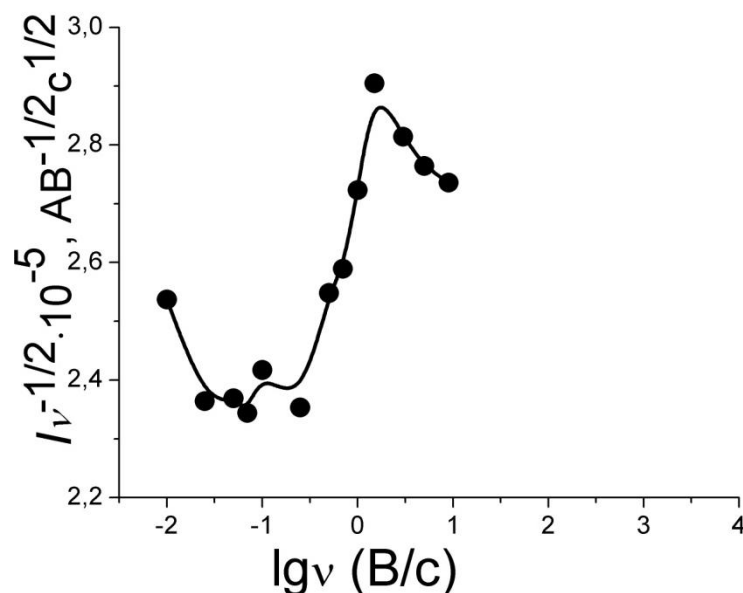


Рис. 5.21 Нормовані значення сили струму для системи вінпоцетин- Ag^+ при різних швидкостях розгортки (від 0,01 до 9 В/с), $c(\text{vp}) = 1,1 \cdot 10^{-4}$ М, $c(\text{Ag}^+) = 3,2 \cdot 10^{-4}$ М

5.2.4. Вплив рН на електрохімічні властивості системи вінпоцетин- Ag^+

Як було зазначено вище, вінпоцетин є слабкою основою і у водному середовищі протонується за аліфатичним атомом Нітрогену, $\lg K_{\text{H}}$ становить 7,69 [144]. Отже, крім процесів 5.4-5.9 в розчині існує наступна рівновага:



Вплив рН розчину на потенціал і висоту піка А1 продемонстровано на рис. 5.22.

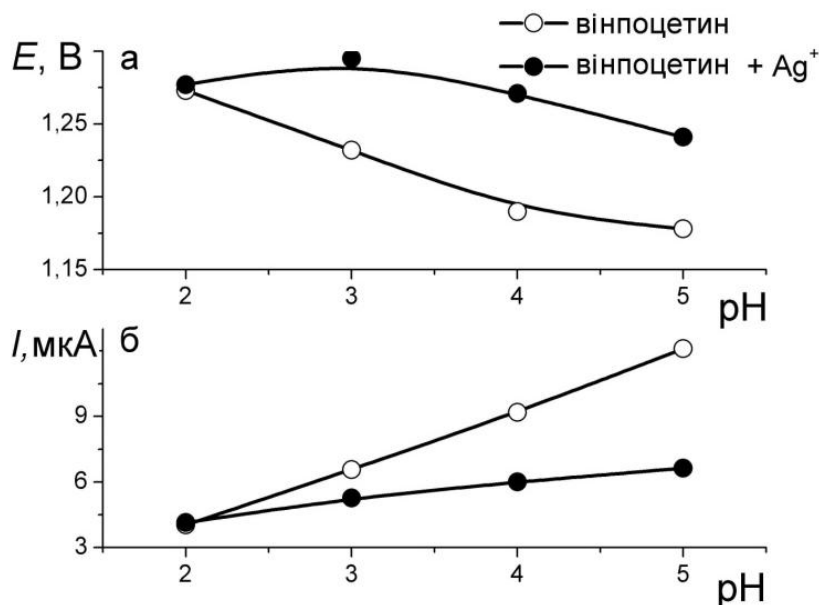


Рис. 5.22 Вплив рН розчину на потенціал (а) і висоту піка (б) для вінпоцетину і системи вінпоцетин- Ag^+

Сила струму піка збільшується зі збільшенням рН як для вінпоцетину, так і для вінпоцетину в присутності іонів Ag^+ . Потенціал піка зменшується зі збільшенням рН для вінпоцетину на всьому досліджуваному інтервалі, а для вінпоцетину в присутності іонів Ag^+ для рН вище 3. При рН 2 висота піку вінпоцетину і його потенціал однакові як в присутності іонів Ag^+ , так і без них. Крім того, при рН 2 при додаванні вінпоцетину до розчину, який містить іони Ag^+ , не спостерігається зменшення висоти піку А2 як при більш високих рН. Отже, комплексоутворення не відбувається при рН 2. Вінпоцетин знаходиться при цьому рН переважно в протонізованій формі, і відсутність комплексоутворення може свідчити про взаємодію вінпоцетину з іонами Ag^+ за аліфатичним атомом Нітрогену.

5.3. Вплив електрохімічного осадження частинок срібла

Для вивчення впливу електрохімічного осадження срібла попередньо осаджували при потенціалі $-0,2$ В протягом 30 с із розчину, що одночасно містить вінпоцетин і іони Ag^+ . При цьому потенціалі вінпоцетин також накопичувався на електроді. Залежність струму піка А1 на інверсійних циклічних вольтамперограмах від початкової концентрації іонів Ag^+ наведена на рис. 5.23.

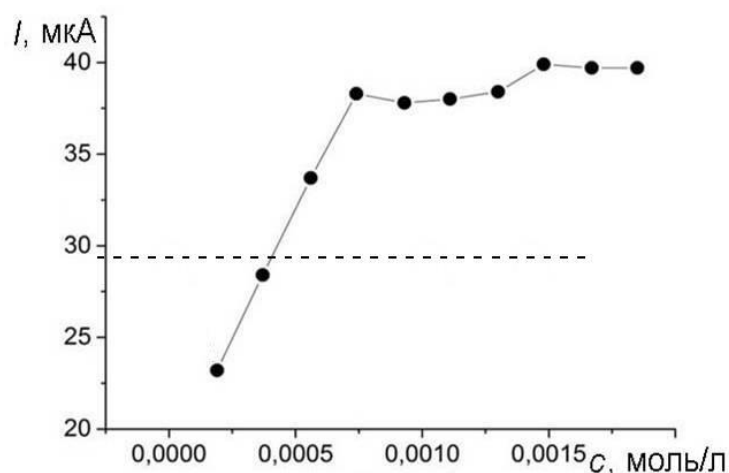


Рис. 5.23 Залежність висоти піка А1 від початкової концентрації іонів Ag^+ після накопичення (пунктиром позначена висота сигналу окиснення вінпоцетину за відсутності іонів Ag^+)

Значення струмів вище в порівнянні з отриманими без накопичення, крім того висота піка А1 при високих концентраціях іонів Ag^+ (+1) вище в порівнянні з вінпоцетином в разі використання попереднього накопичення, в той час як при відсутності накопичення пік А1 завжди нижче ніж для вінпоцетину без іонів Ag^+ .

Для встановлення ролі іонів Ag^+ в розчині і срібла осадженого на поверхні електрода провели також наступні експерименти. Вінпоцетин накопичували на ВПЕ за відсутності іонів Ag^+ , які вводили безпосередньо перед вимірами. У другому випадку вінпоцетин і іони Ag^+ вводили одночасно і накопичували на електроді спільно. У першому випадку висота піку окиснення комплексу на інверсійній диференціальній імпульсній вольтамперограмі в 1,6 разів нижче, ніж у

другому. При електрохімічному відновленні на поверхні електрода надлишку іонів Ag^+ утворюються наноагрегати металу, які каталізують процес окиснення [34]. Схожі закономірності спостерігалися при вольтамперометричному визначенні ряду органічних сполук у вигляді комплексів з іонами купруму [145-149].

Поверхня електрода була досліджена після осадження срібла при потенціалі -0,2 В протягом 30 с без додавання вінпоцетину за допомогою скануючої електронної мікроскопії. Спостерігалось утворення частинок діаметром 50 - 100 нм (рис. 5.24).

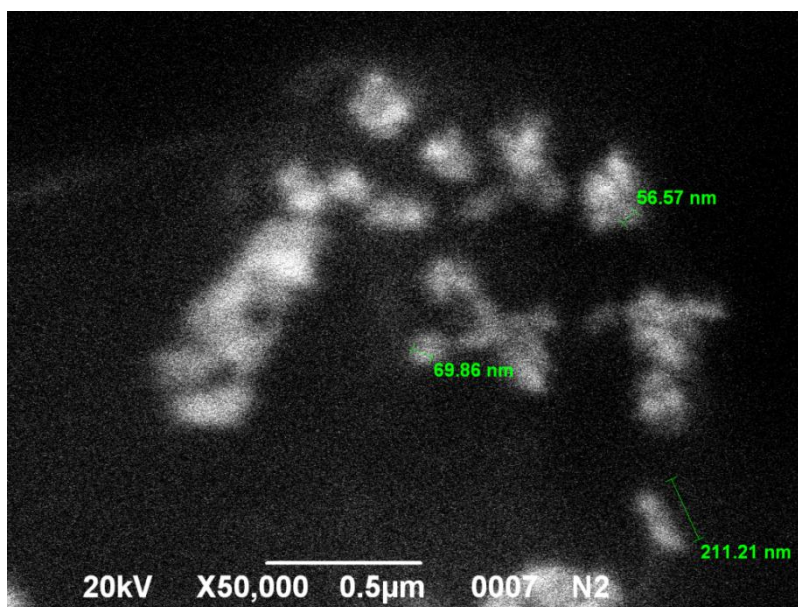


Рис. 5.24 Зображення поверхні ВПЕ після електрохімічного осадження срібла, отримане за допомогою скануючої електронної мікроскопії

Досліджено вплив часу і потенціалу накопичення на висоту сигналу. Зі збільшенням часу накопичення струм окиснення на диференціальних імпульсних вольтамперограмах спочатку зростає, а при значеннях більших, ніж 90 с досягає максимального постійного значення. Потенціал накопичення був обраний -0,2 В.

5.4. Метрологічні характеристики визначення вінпоцетину у модельних розчинах на вугільно-пастових електродах у присутності Ag^+/Ag

Вплив концентрації іонів Ag^+ на висоту піку А1 вивчено за допомогою диференціальної імпульсної вольтамперометрії. Зі збільшенням концентрації іонів Ag^+ висота збільшується, поки $c(\text{Ag}^+)/c(\text{vp})$ не досягне 6, а при подальшому збільшенні концентрації іонів Ag^+ залишається майже незмінною (рис. 5.25) [150].

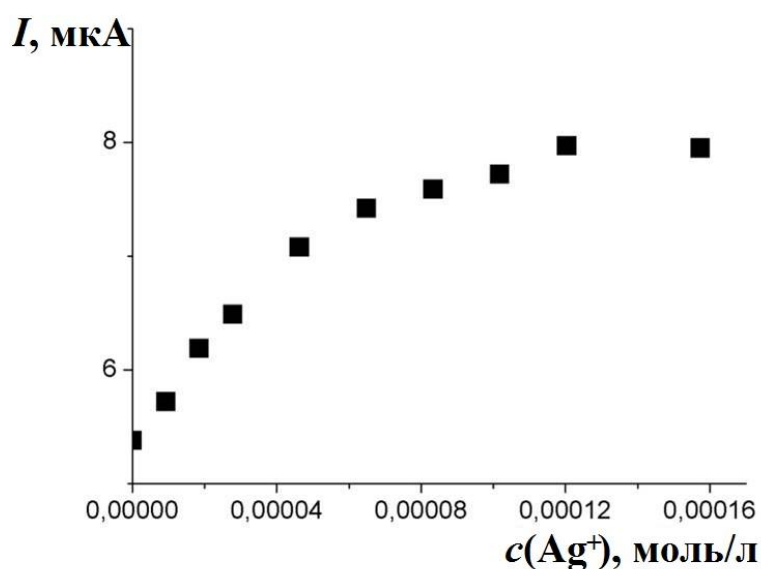


Рис. 5.25 Залежність струму окиснення А1 від концентрації іонів Ag^+

Розглянемо найпростіший випадок утворення комплексу одного типу (1:1). ЗДМ для процесу (1) описується наступним виразом:

$$K = \frac{[\text{Agvp}^+]}{[\text{Ag}^+][\text{vp}]} \quad (5.16)$$

Загальна концентрація введеного вінпоцетину буде сумою його рівноважної концентрації і рівноважної концентрації комплексу:

$$c = [\text{vp}] + [\text{Agvp}^+]. \quad (5.17)$$

Струм піка А1 визначається сумою двох компонент:

$$I = k_1[\text{vp}] + k_2[\text{Agvp}^+]. \quad (5.18)$$

Виражаючи молярні частки вінпоцетину і його комплексу через константу K , отримаємо:

$$\alpha_{vp} = \frac{[vp]}{[vp]+[Agvp^+]} = \frac{[vp]}{[vp]+K[Ag^+][vp]} = \frac{1}{1+K[Ag^+]}; \quad (5.19)$$

$$\alpha_{Agvp^+} = \frac{[Agvp^+]}{[vp]+[Agvp^+]} = \frac{[Agvp^+]}{[Agvp^+]+[Agvp^+]/[Ag^+]K} = \frac{1}{1+1/K[Ag^+]}. \quad (5.20)$$

Підставивши вирази 11 і 12 в 10 з урахуванням надлишку іонів Ag^+ отримаємо, що струм піка А1 прямо пропорційний загальній концентрації введеного вінпоцетину:

$$I = k_1 \alpha_{vp} c + k_2 \alpha_{Agvp^+} c = \left(k_1 \frac{1}{1+K[Ag^+]} + k_2 \frac{1}{1+1/K[Ag^+]} \right) c = k' c. \quad (5.21)$$

Зі збільшенням концентрації вінпоцетину сигнал А1 зростає в діапазоні $1 \cdot 10^{-7}$ - $9 \cdot 10^{-6}$ М ($E_{накоп} = -0,2$ В, $t_{накоп} = 30$ с), межа виявлення складає $3 \cdot 10^{-8}$ моль/дм³ ($E_{накоп} = -0,2$ В, $t_{накоп} = 30$ с). Концентрація іонів Ag^+ становила $1,2 \cdot 10^{-4}$ моль/дм³, надлишок створювали для зміщення рівноваги (5.1) вправо і осадження на поверхні електрода наночастинок. Проте слід звернути увагу, що введення іонів Ag^+ збільшує фоновий струм і при занадто великій концентрації корисний струм окиснення може бути прихований фоновим струмом.

5.5. Вплив електрохімічно осаджених частинок платини на окиснення вінпоцетину

У таблиці 5.1 наведені висоти сигналу окиснення вінпоцетину при різних потенціалах накопичення у присутності іонів Pt^{4+} і без них.

При додаванні іонів Pt^{4+} спостерігали закономірності, аналогічні отриманим для іонів Ag^+ . Треба зазначити, що сила струму окиснення вінпоцетину завжди більша у присутності іонів платини, при цьому потенціал зміщується до більш високих значень.

Таблиця 5.1

Висота сигналу окиснення вінпоцетину при різних потенціалах накопичення без додавання іонів платини та з додаванням, $t_{\text{накоп}} = 30$ с

$E_{\text{накоп}}, \text{В}$	без додавання іонів Pt^{4+}		з додаванням іонів Pt^{4+}	
	$I, \text{мкА}$	$E, \text{В}$	$I, \text{мкА}$	$E, \text{В}$
-0,6	7,01	1,11	7,52	1,14
-0,4	6,19	1,11	7,66	1,14
-0,2	5,10	1,11	7,02	1,14
0	4,06	1,11	6,99	1,14

Висновки до розділу 5

1. Вінпоцетин у водному розчині може взаємодіяти з іонами Ag^+ , Cu^{2+} і Pt^{4+} , що призводить до зміни вигляду вольтамперограми окиснення вінпоцетину: спостерігається зсув потенціалу окиснення вінпоцетину до більш високих значень.

2. Найбільший ефект спостерігається у випадку іонів Ag^+ . Потенціал піка окиснення вінпоцетину монотонно зміщується до більш високих значень зі збільшенням концентрації Ag^+ , а залежність сили струму від концентрації іонів Ag^+ має мінімум.

3. За допомогою програми DigiElch промодельовано механізм СЕС і знайдено його теоретичні критерії, які порівняно з отриманими експериментальними результатами.

4. На підставі цього встановлено, що у присутності іонів Ag^+ окиснення вінпоцетину відбувається за механізмом СЕС, в якому дві частинки електрохімічно активні в близькій ділянці потенціалів. Найбільш імовірно, реакція комплексоутворення між вінпоцетином і іонами Ag^+ проходить за аліфатичним атомом Нітрогену.

5. Після накопичення вінпоцетину у вигляді комплексу з іонами Ag^+ або Pt^{4+} відбувається збільшення електрохімічного сигналу у порівнянні з накопиченням вінпоцетину за відсутності іонів металів. Модифікування ВПЕ наночастинками срібла дозволило зменшити межу виявлення вінпоцетину до $3 \cdot 10^{-8}$ моль/дм³.

РОЗДІЛ 6

ЕЛЕКТРОХІМІЧНА ОБРОБКА ЯК СПОСІБ МОДИФІКУВАННЯ ВУГІЛЬНО ПАСТОВИХ ЕЛЕКТРОДІВ

6.1. Вплив електрохімічної обробки на властивості вугільно-пастових електродів

Відомо, що електрохімічна обробка електрода веде до прискорення перенесення електронів, зростання висоти сигналу і збільшення ступеня оборотності (пік стає більш вузьким, зменшується відстань між катодним і анодним піком на циклічній вольтамперограмі). Це іноді пов'язують з виникненням на поверхні електрода різних електроактивних груп.

Виконувати таку обробку можна різними способами [151]:

- 1) витримкою електрода протягом деякого часу при високих анодних або катодних потенціалах;
- 2) зміною потенціалу електрода від високих значень анодних потенціалів до високих значень катодних потенціалів або навпаки з невеликою швидкістю, наприклад, з використанням циклічної вольтамперометрії;
- 3) стрибкоподібною зміною потенціалу від високих значень анодних потенціалів до високих значень катодних потенціалів і витримкою в кінцевих точках протягом деякого часу.

В даній роботі електрохімічну обробку проводили безпосередньо перед записом сигналу у комірці, що містить досліджувану сполуку, наступними двома способами. Перший спосіб: протягом певного проміжку часу на електрод подавали стає значення позитивного потенціалу, а потім стає значення негативного потенціалу, при якому найбільш ефективно відбувається накопичення тропісетрону. Другий спосіб: потенціал електрода кілька разів змінювали в інтервалі від 1,5 до -0,8 В зі швидкістю 0,1 В/с, а потім електрод витримували при постійному негативному потенціалі для накопичення

тропісетрону. Залежність сили струму від часу обробки електрода і кількості циклів наведена на рис. 6.1, а на рис. 6.2 показано зміну фонового струму залежно від тих же параметрів [152, 153].

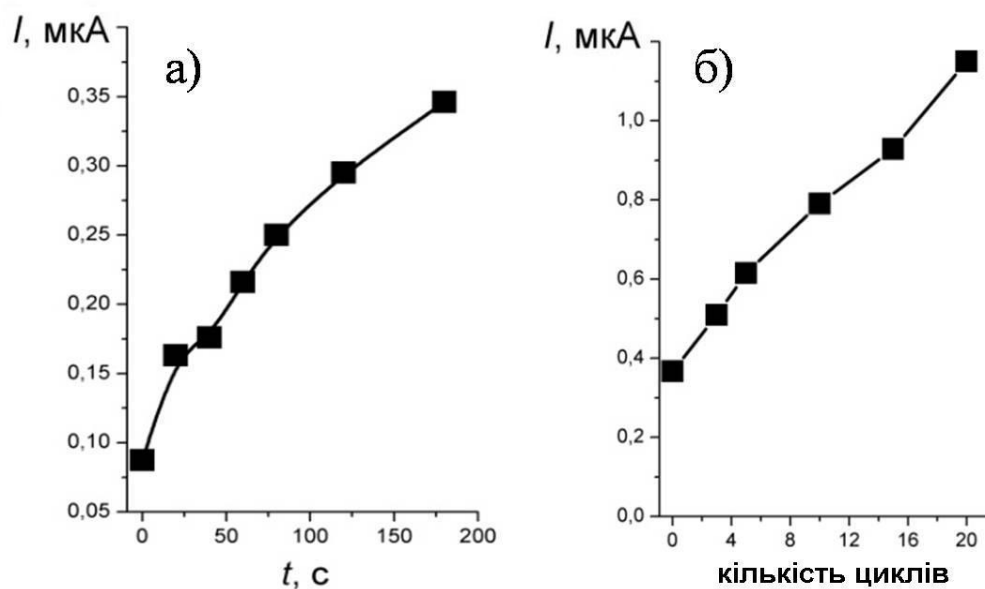


Рис. 6.1 Залежність висоти сигналу окиснення тропісетрону від часу обробки (а) і кількості циклів (б) при різних способах обробки електрода

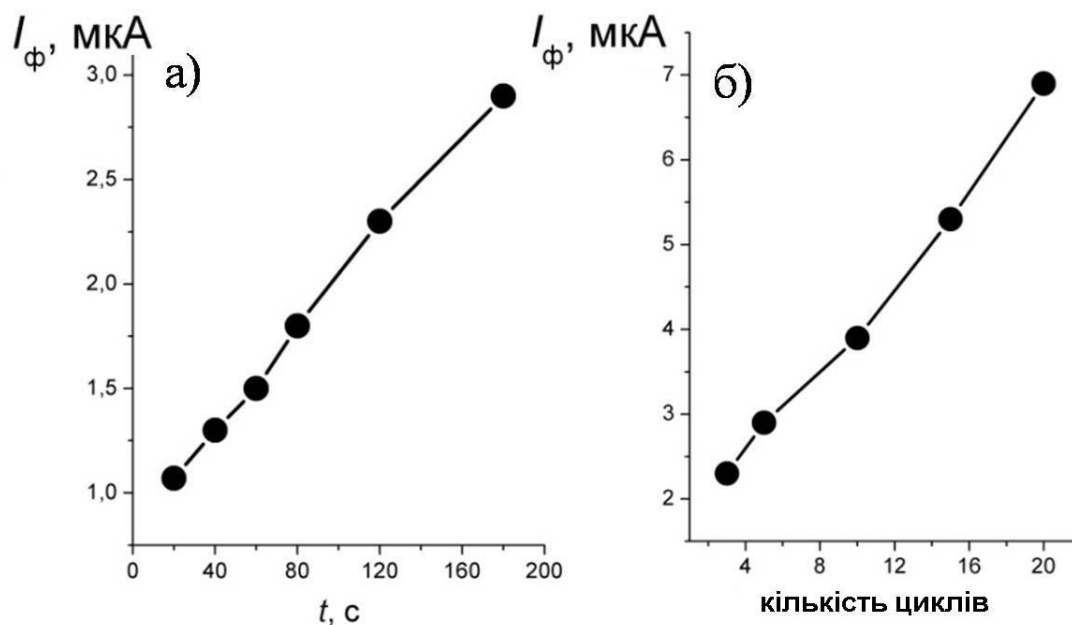


Рис. 6.2 Залежність фонового струму від часу обробки (а) і кількості циклів (б) при різних способах обробки електрода

Зі збільшенням часу обробки або числа циклів обробки спостерігається зростання сигналу і одночасне збільшення фонового струму. Найбільше зростання сигналу спостерігалось для першого способу обробки електрода (в 3-4 рази). Було вибрано оптимальний час обробки електрода, рівний 120 с. При ще більшому збільшенні часу обробки спостерігалось підвищення фонового струму, а залежність висоти сигналу від концентрації ставала нелінійною. Оптимальне значення величини потенціалу електрохімічної обробки обраний рівним 1,5 В. На рис. 6.3 наведені диференціальні імпульсні вольтамперограми тропісетрону на ВПЕ до та після обробки електрода.

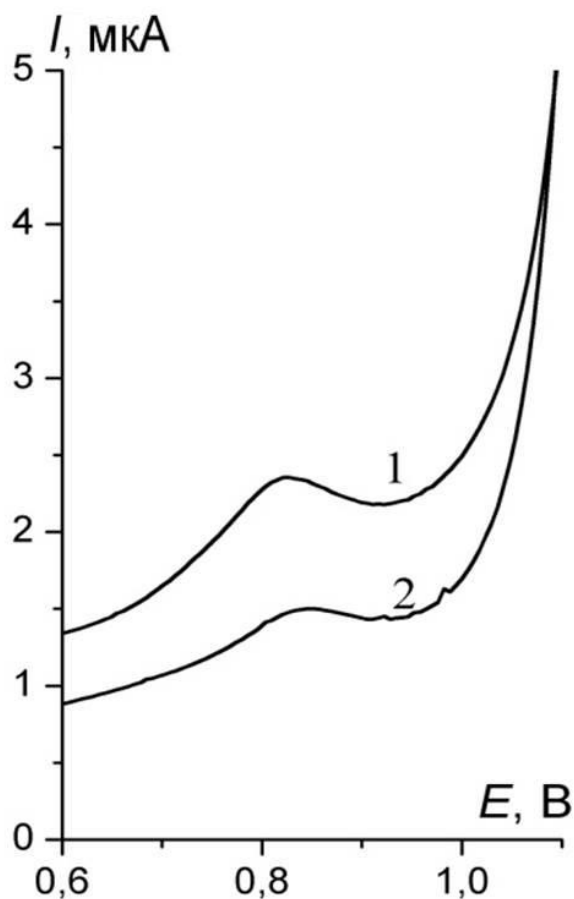


Рис. 6.3 Диференціальні імпульсні вольтамперограми тропісетрону на ВПЕ до та після електрохімічної обробки

6.2. Метрологічні характеристики визначення тропісетрону у модельних розчинах на вугільно-пастових електродах після електрохімічної обробки

Метрологічні характеристики визначення тропісетрону в модельних розчинах наведені у таблиці 6.1.

Таблиця 6.1

Метрологічні характеристики визначення тропісетрону в модельних розчинах на ВПЕ після електрохімічної обробки

Діапазон лінійності, моль/дм ³	$1 \cdot 10^{-7} - 3 \cdot 10^{-6}$
Кутовий коефіцієнт	2,2
Вільний член	$1,4 \cdot 10^{-7}$
Межа виявлення, моль/дм ³	$2 \cdot 10^{-8}$

Межа виявлення тропісетрону на немодифікованих електродах складає $4 \cdot 10^{-8}$ моль/дм³, діапазон лінійності – від $1 \cdot 10^{-7}$ до $5 \cdot 10^{-7}$ моль/дм³ (розділ 3). На електроді після електрохімічної обробки межа виявлення зменшується незначно, але розширюється діапазон лінійності внаслідок того, що при електрохімічній обробці відбувається очищення поверхні електрода від адсорбованих продуктів електрохімічних реакцій.

Правильність визначення тропісетрону у модельних розчинах перевіряли порівнюючи результати, отримані за допомогою вольтамперометрії, з результатами, отриманими за допомогою високоефективної рідинної хроматографії. Концентрації тропісетрону у модельних розчинах становили $3,5 \cdot 10^{-6}$ моль/дм³ і $3,5 \cdot 10^{-5}$ моль/дм³. Для проведення вимірювань з використанням вольтамперометрії модельні розчини розбавляли фоновим електролітом (буферним розчином з рН 10) у 5 та 50 разів для концентрацій $3,5 \cdot 10^{-6}$ моль/дм³ і $3,5 \cdot 10^{-5}$ моль/дм³, відповідно. Отримані результати наведені у таблиці 6.2.

Таблиця 6.2

Перевірка правильності визначення тропісетрону у модельних розчинах
($n = 3, P = 0,95$)

Введено, моль/дм ³	Знайдено за допомогою ВЕРХ, моль/дм ³	Знайдено за допомогою вольтамперометрії ¹ , моль/дм ³
$3,5 \cdot 10^{-6}$	$(3,4 \pm 0,3) \cdot 10^{-6}$	$(3,3 \pm 0,5) \cdot 10^{-6}$
$3,5 \cdot 10^{-5}$	$(3,6 \pm 0,4) \cdot 10^{-5}$	$(3,6 \pm 0,6) \cdot 10^{-5}$

¹ Умови проведення вимірювань: диференціальний імпульсний режим, потенціал обробки електрода 1,5 В, час обробки електрода 120 с, потенціал накопичення -0,8, час накопичення 100 с

6.3. Визначення тропісетрону у промивних розчинах

Кінцева концентрація тропісетрону у промивному розчині при очищенні фармацевтичного обладнання (реактори промивають деіонізованою водою) має становити не більше ніж $0,011 \text{ мг/дм}^3$ ($3,9 \cdot 10^{-8} \text{ моль/дм}^3$).

Промивний розчин попередньо концентрують. Для цього 500 см^3 промивного розчину випарюють у кварцовій випарювальній чашці на водяній бані до об'єму приблизно $15\text{-}20 \text{ см}^3$. Цей розчин переносять у колбу місткістю 50 см^3 , ретельно промиваючи стінки чашки ультрачистою деіонізованою водою і доводячи цією водою колбу до позначки. Піпеткою відбирають 10 см^3 сконцентрованого розчину і переносять у комірку для проведення вольтамперометричних вимірювань. У комірку додають 1 см^3 фонового електроліту (універсальна буферна суміш з рН 10, концентрація кожної з кислот становить $0,5 \text{ моль/дм}^3$) і розчин перемішують. Перед проведенням вимірювань через розчин пропускають азот протягом 2 хвилин. Визначення концентрації тропісетрону проводять методом добавок. Вольтамперограми записують при наступних умовах: диференціальний імпульсний режим, потенціал обробки електрода 1,5 В, час обробки електрода 120 с, потенціал накопичення -0,8, час накопичення 100 с, діапазон зміни потенціалу – від 0,5

до 1,2 В, амплітуда імпульсу 0,09 В, час імпульсу 0,005 с, швидкість розгортки 10 мВ/с.

Правильність перевіряли методом «введено-знайдено» для трьох різних концентрацій: $2,0 \cdot 10^{-8}$ моль/дм³, $3,9 \cdot 10^{-8}$ моль/дм³, $6,0 \cdot 10^{-8}$ моль/дм³. Результати наведені у таблиці 6.3.

Таблиця 6.3

Перевірка правильності визначення тропісетрону у промивних розчинах
($n = 3, P = 0,95$)

Введено, 10^{-8} , моль/дм ³	Знайдено, 10^{-8} , моль/дм ³	s_r
-	< 0,6	
2,0	1,8±0,3	0,07
3,9	3,7±0,3	0,04
6,0	6,2±0,4	0,02

Висновки до розділу 6

1. Електрохімічна обробка ВПЕ веде до збільшення висоти сигналу тропісетрону за рахунок утворення різноманітних кисневмісних груп на поверхні електроду, наприклад -С-ОН, -С=О, -С-ОН₂⁺, -С=ОН⁺. Зі збільшенням часу обробки або числа циклів обробки спостерігається збільшення сигналу і одночасне збільшення фонового струму.

2. Встановлено найбільш оптимальні умови електрохімічної обробки електрода: постійний потенціал 1,5 В подавали протягом 120 с, а потім протягом 40 с постійний негативний потенціал -0,8 В (для накопичення тропісетрону на вугільно-пастовому електроді). Спостерігається збільшення сигналу в два-три рази.

3. Під час електрохімічної обробки ВПЕ відбувається окиснення і видалення продуктів електрохімічних реакцій з поверхні електрода (очищення електроду), внаслідок чого розширюється діапазон лінійності калібрувального

графіку.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі досліджено та обґрунтовано вплив способу модифікації вугільно-пастових електродів та типу модифікатора на процеси електрохімічного окиснення біологічно-активних похідних індолу – вінпоцетину, ондансетрону і тропісетрону. Запропоновані способи модифікації вугільно-пастових електродів дозволили знизити межі виявлення та у деяких випадках розширити діапазон лінійності градуовального графіку при вольтамперометричному визначенні цих сполук.

1. Встановлено, що вінпоцетин, ондансетрон і тропісетрон необоротно окиснюються на немодифікованих вугільно-пастових електродах на ділянці потенціалів $+0,8 - +1,4$ В з перенесенням одного електрону у лімітуючій стадії процесу. Швидкість процесу окиснення обмежена дифузією до поверхні електрода. Зі збільшенням рН розчину фонового електроліту висота сигналів окиснення тропісетрону і вінпоцетину зростає, а потенціал піка зменшується. На процес окиснення ондансетрону зміна рН помітно не впливає. Усі три сполуки здатні накопичуватися на електроді, імовірно, шляхом екстракції в об'єм електроду. Межі виявлення вінпоцетину, ондансетрону і тропісетрону у модельних водних розчинах становлять $3 \cdot 10^{-6}$ моль/дм³, $5 \cdot 10^{-8}$ моль/дм³, $4 \cdot 10^{-8}$ моль/дм³, відповідно.

2. Встановлено, що введення у пасту каліксаренів викликає часткове блокування поверхні електроду, причому зменшення фарадеєвських струмів є непропорційним зменшенню площі електрохімічно активної поверхні внаслідок перекриття дифузійних шарів окремих активних ділянок. Внаслідок цього спостерігається збільшення співвідношення сигнал/шум фон у 4-5 разів. Крім того, відбувається зсув граничних анодних потенціалів у сторону більш позитивних значень. Найбільше цей ефект проявляється у випадку каліксаренів, що містять третбутильну групу у верхньому ободі. Межі виявлення вінпоцетину та ондансетрону на електроді, модифікованому *n*-трет-бутилкаліксареном, становлять $3 \cdot 10^{-7}$ моль/дм³ і $7 \cdot 10^{-9}$ моль/дм³, відповідно. Додавання до пасти

вугільно-пастових електродів медіатора перенесення електронів – амонію метаванадату приводить до збільшення висоти корисного сигналу окиснення і зменшення перенапруги окиснення вінпоцетину. Продемонстровано, що електрод, який має найкращі характеристики, містить 6% мас. *n*-третбутилкалікс[6]арену і 4% мас. амонію метаванадату. На такому електроді межа виявлення вінпоцетину становить $5 \cdot 10^{-9}$ моль/дм³.

3. Встановлено критерії СЕС-механізму, в якому дві частинки електрохімічно активні в близькій ділянці потенціалів. Показано, що у присутності іонів Ag^+ окиснення вінпоцетину відбувається за таким механізмом, причому першою хімічною стадією є реакція комплексоутворення між вінпоцетином і іонами Ag^+ . Ця реакція проходить за аліфатичним атомом Нітрогену. Після накопичення вінпоцетину на вугільно-пастовому електроді у вигляді комплексу з Ag^+ відбувається збільшення електрохімічного сигналу у порівнянні з накопиченням вінпоцетину за відсутності іонів Ag^+ . Межа виявлення вінпоцетину на ВПЕ у присутності іонів Ag^+ ($1,2 \cdot 10^{-4}$ моль/дм³) становить $3 \cdot 10^{-8}$ моль/дм³.

4. Встановлено, що електрохімічна обробка вугільно-пастового електроду при потенціалі 1,5 В протягом 120 с викликає збільшення висоти сигналу окиснення тропісетрону в 2-3 рази, а також розширення діапазону лінійності калібрувального графіка за рахунок видалення продуктів окиснення з поверхні електроду.

5. Розроблено методики визначення ондансетрону, тропісетрону і вінпоцетину у промивних водах при очищенні фармацевтичного обладнання з межами визначення $1,5 \cdot 10^{-8}$ моль/дм³, $6 \cdot 10^{-9}$ моль/дм³ і $1,5 \cdot 10^{-8}$ моль/дм³, відповідно. Розроблено та валідовано методику визначення ондансетрону у сечі людини у інтервалі концентрацій від $1,4 \cdot 10^{-6}$ до $1,0 \cdot 10^{-5}$ моль/дм³, межа визначення становить $1,1 \cdot 10^{-6}$ моль/дм³. Методики придатні для застосування на фармацевтичних підприємствах для контролю якості відмивки реакторів та у клінічних лабораторіях.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Adams RN. Carbon Paste Electrodes. *Anal Chem.* 1958 Sep;30(9):1576–1576.
2. Švancara I, Vytras K, Kalcher K, Walcarius A, Wang J. Carbon Paste Electrodes in Facts, Numbers, and Notes: A Review on the Occasion of the 50-Years Jubilee of Carbon Paste in Electrochemistry and Electroanalysis. *Electroanalysis.* 2009 Jan;21(1):7–28.
3. Švancara I, Walcarius A, Kalcher K, Vytras K. Carbon paste electrodes in the new millennium. *Cent Eur J Chem.* 2009 Oct 22;7(4):598–656.
4. Stefan R, Nejem RM. Determination of L - and D -Pipelic Acids Using a Diamond Paste Based Electrode. *Instrum Sci Technol.* 2004 Dec 27;32(3):311–20.
5. Zhang X, Cui Y, Lv Z, Li M, Ma S, Cui Z, et al. Carbon nanotubes, conductive carbon black and graphite powder based paste electrodes. *Int J Electrochem Sci.* 2011;6(12):6063–73.
6. Qu K, Zhang X, Lv Z, Li M, Cui Z, Zhang Y, et al. Simultaneous detection of diethylstilbestrol and malachite green using conductive carbon black paste electrode. *Int J Electrochem Sci.* 2012;7(3):1827–39.
7. Sun D, Zhu L, Zhu G. Glassy carbon ceramic composite electrodes. *Anal Chim Acta.* 2006 Apr;564(2):243–7.
8. Qian H, Ye J, Jin L. Study of the Electrochemical Properties of C₆₀ Modified Carbon Paste Electrode and Its Application for Nitrobenzene Quantitation Based on Electrocatalytic Reduction. *Anal Lett.* 1997 Jan;30(2):367–81.
9. Wu Y, Mao X, Cui X, Zhu L. Electroanalytical application of graphite nanofibers paste electrode. *Sens Actuators B Chem.* 2010 Mar 19;145(2):749–55.
10. Rubianes MD, Rivas GA. Carbon nanotubes paste electrode. *Electrochem Commun.* 2003 Aug;5(8):689–94.
11. Valentini F, Amine A, Orlanducci S, Terranova ML, Palleschi G. Carbon Nanotube Purification: Preparation and Characterization of Carbon Nanotube Paste Electrodes. *Anal Chem.* 2003 Oct;75(20):5413–21.

12. Lawrence NS, Deo RP, Wang J. Detection of homocysteine at carbon nanotube paste electrodes. *Talanta*. 2004 May;63(2):443–9.
13. Pedano M. Adsorption and electrooxidation of nucleic acids at carbon nanotubes paste electrodes. *Electrochem Commun*. 2004 Jan;6(1):10–6.
14. Lindquist J. A study of seven different carbon paste electrodes. *J Electroanal Chem Interfacial Electrochem*. 1974 Apr;52(1):37–46.
15. Rice ME, Galus Z, Adams RN. Graphite paste electrodes. *J Electroanal Chem Interfacial Electrochem*. 1983 Jan;143(1–2):89–102.
16. Ping J, Wu J, Ru S, Ying Y. Triphenylamine as a conductive solid material for fabricating carbon electrodes. *Microchim Acta*. 2011 Feb;172(1–2):241–5.
17. Wang H, Zhang A, Cui H, Liu D, Liu R. Adsorptive Stripping Voltammetric Determination of Phenol at an Electrochemically Pretreated Carbon-Paste Electrode with Solid Paraffin as a Binder. *Microchem J*. 1998 Jul;59(3):448–56.
18. Lindquist J. A new carbon paste electrode holder and a simple method for preparing reproducible electrode surfaces. *J Electroanal Chem Interfacial Electrochem*. 1968 Jul;18(1–2):204–5.
19. Švancara I, Kuwana T, editors. *Electroanalysis with carbon paste electrodes*. Boca Raton, Fla.: CRC Press; 2012. 648 p. (Analytical chemistry series).
20. Švancara I, Hvizdalová M, Vytřas K, Kalcher K, Novotný R. A microscopic study on carbon paste electrodes. *Electroanalysis*. 1996 Jan;8(1):61–5.
21. Mikysek T, Svancara I, Kalcher K, Bartoš M, Vytras K, Ludvík J. New Approaches to the Characterization of Carbon Paste Electrodes Using the Ohmic Resistance Effect and Qualitative Carbon Paste Indexes. *Anal Chem*. 2009 Aug;81(15):6327–33.
22. Lindquist J. Carbon paste electrode with a wide anodic potential range. *Anal Chem*. 1973 May;45(6):1006–8.
23. Urbaniczky C, Lundström K. Voltammetric studies on carbon paste electrodes. *J Electroanal Chem Interfacial Electrochem*. 1984 Sep;176(1–2):169–82.
24. Meier EP, Chambers JQ. Adsorption of organic molecules at a carbon paste electrode. *Anal Chem*. 1969 Jun;41(7):914–8.

25. Wang J, Freiha BA. Extractive preconcentration of organic compounds at carbon paste electrodes. *Anal Chem.* 1984 Apr;56(4):849–52.
26. Wang J, Deshmukh BK, Bonakdar M. Solvent extraction studies with carbon paste electrodes. *J Electroanal Chem Interfacial Electrochem.* 1985 Oct;194(2):339–53.
27. Chambers CAH, Lee JK. Studies of the extraction of organic molecules into the carbon-paste electrode. *J Electroanal Chem Interfacial Electrochem.* 1967 Jul;14(3):309–14.
28. Cookeas EG, Efstathiou CE. Preconcentration of organic compounds at a diphenyl ether graphite paste electrode and determination of vanillin by adsorptive extractive stripping voltammetry. *The Analyst.* 1992;117(8):1329.
29. Radi A. Preconcentration and Voltammetric Determination of Indomethacin at Carbon Paste Electrodes. *Electroanalysis.* 1998 Feb;10(2):103–6.
30. Radi A. Stripping voltammetric determination of indapamide in serum at castor oil-based carbon paste electrodes. *J Pharm Biomed Anal.* 2001 Jan;24(3):413–9.
31. Wang J, Luo D-B. Competition studies in voltammetric measurements based on extractive accumulation into carbon paste electrodes. *J Electroanal Chem Interfacial Electrochem.* 1984 Nov;179(1–2):251–61.
32. Kalcher K. Chemically modified carbon paste electrodes in voltammetric analysis. *Electroanalysis.* 1990 Aug;2(6):419–33.
33. Ravichandran K, Baldwin RP. Chemically modified carbon paste electrodes. *J Electroanal Chem Interfacial Electrochem.* 1981 Sep;126(1–3):293–300.
34. Welch CM, Compton RG. The use of nanoparticles in electroanalysis: a review. *Anal Bioanal Chem.* 2006 Feb;384(3):601–19.
35. Luo X, Morrin A, Killard AJ, Smyth MR. Application of Nanoparticles in Electrochemical Sensors and Biosensors. *Electroanalysis.* 2006 Feb;18(4):319–26.
36. Евтюгин ГА, Стойкова ЕЕ, Шамагсумова РВ. Молекулярные рецепторы и электрохимические сенсоры на основе функционализированных каликсаренов. *Успехи химии.* 2010; 79(12):1164–1192.
37. Šnejdárková M, Poturnayová A, Rybár P, Lhoták P, Himl M, Flídrová K, et al. High sensitive calixarene-based sensor for detection of dopamine by

- electrochemical and acoustic methods. *Bioelectrochemistry*. 2010 Nov;80(1):55–61.
38. Zhang S, Echegoyen L. Selective Binding of Aromatic Amines by Self-Assembled Monolayers of a Calix[6]crown-4 Derivative. *Org Lett*. 2004 Mar;6(5):791–4.
 39. Digua K, Kauffmann J-M, Delplancke J-L. Surfactant modified carbon paste electrode: Part 1: Electrochemical and microscopic characterization. *Electroanalysis*. 1994 May;6(5–6):451–8.
 40. Zhang S, Wu K, Hu S. Voltammetric determination of diethylstilbestrol at carbon paste electrode using cetylpyridine bromide as medium. *Talanta*. 2002 Oct 16;58(4):747–54.
 41. Czae M. Pushing the detectability of voltammetry: how low can we go? *Talanta*. 1999 Dec;50(5):921–8.
 42. Wring SA, Hart JP. Chemically modified, carbon-based electrodes and their application as electrochemical sensors for the analysis of biologically important compounds. A review. *The Analyst*. 1992;117(8):1215.
 43. Raoof JB, Ojani R, Kolbadinezhad M. Voltammetric sensor for glutathione determination based on ferrocene-modified carbon paste electrode. *J Solid State Electrochem*. 2009 Sep;13(9):1411–6.
 44. Afzali D, Karimi-Maleh H, Khalilzadeh MA. Sensitive and selective determination of phenylhydrazine in the presence of hydrazine at a ferrocene-modified carbon nanotube paste electrode. *Environ Chem Lett*. 2011 Sep;9(3):375–81.
 45. Raoof J-B, Ojani R, Kiani A. Carbon paste electrode spiked with ferrocene carboxylic acid and its application to the electrocatalytic determination of ascorbic acid. *J Electroanal Chem*. 2001 Nov;515(1–2):45–51.
 46. Amini MK, Mohammadpoor—Baltork I. Phthalocyanine Modified Carbon—Paste Electrode.
 47. Abbaspour A, Ghaffarinejad A. Electrocatalytic oxidation of l-cysteine with a stable copper–cobalt hexacyanoferrate electrochemically modified carbon paste electrode. *Electrochimica Acta*. 2008 Sep;53(22):6643–50.
 48. Bonifácio VG, Marcolino LH, Teixeira MF., Fatibello-Filho O. Voltammetric determination of isoprenaline in pharmaceutical preparations using a copper(II)

- hexacyanoferrate(III) modified carbon paste electrode. *Microchem J.* 2004 Sep;78(1):55–9.
49. Joseph R, Kumar KG. Electrochemical Reduction and Voltammetric Determination of Metronidazole Benzoate at Modified Carbon Paste Electrode. *Anal Lett.* 2009 Sep 23;42(14):2309–21.
50. Lobo MJ, Miranda AJ, Tuñón P. A comparative study of some phenoxazine and phenothiazine modified carbon paste electrodes for ethanol determination. *Electroanalysis.* 1996 Jun;8(6):591–6.
51. Pauliukaite R, Ghica ME, Barsan MM, Brett CMA. Phenazines and Polyphenazines in Electrochemical Sensors and Biosensors. *Anal Lett.* 2010 Jul 6;43(10–11):1588–608.
52. Zare HR, Nasirizadeh N, Mazloun Ardakani M. Electrochemical properties of a tetrabromo-p-benzoquinone modified carbon paste electrode. Application to the simultaneous determination of ascorbic acid, dopamine and uric acid. *J Electroanal Chem.* 2005 Mar;577(1):25–33.
53. Murthy AS., Anita. Tetrathiafulvalene as a mediator for the electrocatalytic oxidation of L-ascorbic acid. *Biosens Bioelectron.* 1996 Jan;11(1–2):191–3.
54. Ravichandran K, Baldwin RP. Phenylenediamine-containing chemically modified carbon paste electrodes as catalytic voltammetric sensors. *Anal Chem.* 1983 Aug;55(9):1586–91.
55. Ravichandran K, Baldwin RP. Enhanced voltammetric response by electrochemical pretreatment of carbon paste electrodes. *Anal Chem.* 1984 Aug;56(9):1744–7.
56. Cai X., Kalcher K., Neuhold C., Ogorevc B. An improved voltammetric method for the determination of trace amounts of uric acid with electrochemically pretreated carbon paste electrodes. *Talanta.* 1994 Sep;41(3): 407-413.
57. Fungaro DA, Brett CM. Microelectrode arrays: application in batch-injection analysis. *Anal Chim Acta.* 1999 Apr;385(1–3):257–64.
58. Nirmaier H-P, Henze G. Characteristic behavior of macro-, semimicro- and microelectrodes in voltammetric and chronoamperometric measurements. *Electroanalysis.* 1997 May;9(8):619–24.

59. Toh HS, Batchelor-McAuley C, Tschulik K, Uhlemann M, Crossley A, Compton RG. The anodic stripping voltammetry of nanoparticles: electrochemical evidence for the surface agglomeration of silver nanoparticles. *Nanoscale*. 2013;5(11):4884.
60. Xiao L, Streeter I, Wildgoose GG, Compton RG. Fabricating random arrays of boron doped diamond nano-disc electrodes: Towards achieving maximum Faradaic current with minimum capacitive charging. *Sens Actuators B Chem*. 2008 Jul;133(1):118–27.
61. Fungaro DA, Brett CM. Microelectrode arrays: application in batch-injection analysis. *Anal Chim Acta*. 1999 Apr;385(1–3):257–64.
62. Li J, Koehne J, Cassell A, Chen H, Ng H, Ye Q, et al. Inlaid Multi-Walled Carbon Nanotube Nanoelectrode Arrays for Electroanalysis. *Electroanalysis*. 2005 Jan;17(1):15–27.
63. Baronas R, Ivanauskas F, Survila A. Simulation of electrochemical behavior of partially blocked electrodes under linear potential sweep conditions. *J Math Chem*. 2000;27(4):267–78.
64. 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. *Mater Sci Eng C*. 2013 Aug;33(6):3474–80.
65. Afzali D, Zarei S, Fathirad F, Mostafavi A. Gold nanoparticles modified carbon paste electrode for differential pulse voltammetric determination of eugenol. *Mater Sci Eng C*. 2014 Oct;43:97–101.
66. Afkhami A, Soltani-Felehgari F, Madrakian T. Gold nanoparticles modified carbon paste electrode as an efficient electrochemical sensor for rapid and sensitive determination of cefixime in urine and pharmaceutical samples. *Electrochimica Acta*. 2013 Jul;103:125–33.
67. Ding C, Zhao F, Ren R, Lin J-M. An electrochemical biosensor for α -fetoprotein based on carbon paste electrode constructed of room temperature ionic liquid and gold nanoparticles. *Talanta*. 2009 May 15;78(3):1148–54.
68. Tashkhourian J, Nezhad MRH, Khodavesi J, Javadi S. Silver nanoparticles modified carbon nanotube paste electrode for simultaneous determination of dopamine and ascorbic acid. *J Electroanal Chem*. 2009 Aug;633(1):85–91.

69. Farahi A, Achak M, El Gaini L, El Mhammedi MA, Bakasse M. Silver particles-modified carbon paste electrodes for differential pulse voltammetric determination of paraquat in ambient water samples. *J Assoc Arab Univ Basic Appl Sci* [Internet]. 2014 Jul [cited 2014 Aug 20]; Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1815385214000406>
70. Jamali T, Karimi-Maleh H, Khalilzadeh MA. A novel nanosensor based on Pt:Co nanoalloy ionic liquid carbon paste electrode for voltammetric determination of vitamin B9 in food samples. *LWT - Food Sci Technol*. 2014 Jul;57(2):679–85.
71. Ensafi AA, Bahrami H, Rezaei B, Karimi-Maleh H. Application of ionic liquid–TiO₂ nanoparticle modified carbon paste electrode for the voltammetric determination of benserazide in biological samples. *Mater Sci Eng C*. 2013 Mar;33(2):831–5.
72. Mashhadizadeh MH, Afshar E. Electrochemical investigation of clozapine at TiO₂ nanoparticles modified carbon paste electrode and simultaneous adsorptive voltammetric determination of two antipsychotic drugs. *Electrochimica Acta*. 2013 Jan;87:816–23.
73. Mazloun Ardakani M, Taleat Z, Beitollahi H, Salavati-Niasari M, Mirjalili BBF, Taghavinia N. Electrocatalytic oxidation and nanomolar determination of guanine at the surface of a molybdenum (VI) complex–TiO₂ nanoparticle modified carbon paste electrode. *J Electroanal Chem*. 2008 Dec;624(1–2):73–8.
74. Karimi-Maleh H, Sanati AL, Gupta VK, Yoosefian M, Asif M, Bahari A. A voltammetric biosensor based on ionic liquid/NiO nanoparticle modified carbon paste electrode for the determination of nicotinamide adenine dinucleotide (NADH). *Sens Actuators B Chem* [Internet]. 2014 Aug [cited 2014 Aug 20]; Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0925400514010065>
75. Sanati AL, Karimi-Maleh H, Badiei A, Biparva P, Ensafi AA. A voltammetric sensor based on NiO/CNTs ionic liquid carbon paste electrode for determination of morphine in the presence of diclofenac. *Mater Sci Eng C*. 2014 Feb;35:379–85.
76. Mazloun-Ardakani M, Beitollahi H, Amini MK, Mirkhalaf F, Abdollahi-Alibeik M. New strategy for simultaneous and selective voltammetric determination of

- norepinephrine, acetaminophen and folic acid using ZrO₂ nanoparticles-modified carbon paste electrode. *Sens Actuators B Chem.* 2010 Nov;151(1):243–9.
77. Parham H, Rahbar N. Square wave voltammetric determination of methyl parathion using ZrO₂-nanoparticles modified carbon paste electrode. *J Hazard Mater.* 2010 May 15;177(1–3):1077–84.
78. Najafi M, Khalilzadeh MA, Karimi-Maleh H. A new strategy for determination of bisphenol A in the presence of Sudan I using a ZnO/CNTs/ionic liquid paste electrode in food samples. *Food Chem.* 2014 Sep;158:125–31.
79. Reddy S, Kumara Swamy BE, Jayadevappa H. CuO nanoparticle sensor for the electrochemical determination of dopamine. *Electrochimica Acta.* 2012 Feb;61:78–86.
80. Ferancová A, Korgová E, Mikó R, Labuda J. Determination of tricyclic antidepressants using a carbon paste electrode modified with β -cyclodextrin. *J Electroanal Chem.* 2000 Sep;492(1):74–7.
81. Afkhami A, Khoshshafar H, Bagheri H, Madrakian T. Facile simultaneous electrochemical determination of codeine and acetaminophen in pharmaceutical samples and biological fluids by graphene–CoFe₂O₄ nanocomposite modified carbon paste electrode. *Sens Actuators B Chem.* 2014 Nov;203:909–18.
82. Peng L, Dong S, Xie H, Gu G, He Z, Lu J, et al. Sensitive simultaneous determination of diethylstilbestrol and bisphenol A based on Bi₂WO₆ nanoplates modified carbon paste electrode. *J Electroanal Chem.* 2014 Jul;726:15–20.
83. Ghoreishi SM, Behpour M, Ghoreishi FS, Mousavi S. Voltammetric determination of tryptophan in the presence of uric acid and dopamine using carbon paste electrode modified with multi-walled carbon nanotubes. *Arab J Chem* [Internet]. 2013 May [cited 2014 Aug 20]; Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1878535213001366>
84. Abbaspour A, Noori A. A cyclodextrin host–guest recognition approach to an electrochemical sensor for simultaneous quantification of serotonin and dopamine. *Biosens Bioelectron.* 2011 Aug;26(12):4674–80.

85. Zhang F, Gu S, Ding Y, Zhang Z, Li L. A novel sensor based on electropolymerization of β -cyclodextrin and l-arginine on carbon paste electrode for determination of fluoroquinolones. *Anal Chim Acta*. 2013 Apr;770:53–61.
86. Kotkar RM, Desai PB, Srivastava AK. Behavior of riboflavin on plain carbon paste and aza macrocycles based chemically modified electrodes. *Sens Actuators B Chem*. 2007 Jun;124(1):90–8.
87. Ijeri VS, Jaiswal PV, Srivastava AK. Chemically modified electrodes based on macrocyclic compounds for determination of Vitamin C by electrocatalytic oxidation. *Anal Chim Acta*. 2001 Jul;439(2):291–7.
88. Reddaiah K, Reddy TM, Rao YS, Raghu P, Gopal P. Development of electrochemical sensor based on β -cyclodextrin/K10 montmorillonite towards the enhanced electro-catalytic oxidation of isoorientin: A voltammetric study. *Mater Sci Eng B*. 2014 Apr;183:69–77.
89. Ijeri V, Algarra M, Martins A. Electrocatalytic Determination of Vitamin C Using Calixarene Modified Carbon Paste Electrodes. *Electroanalysis*. 2004 Dec;16(24):2082–6.
90. Wang G, Liu X, Yu B, Luo G. Electrocatalytic response of norepinephrine at a β -cyclodextrin incorporated carbon nanotube modified electrode. *J Electroanal Chem*. 2004 Jun;567(2):227–31.
91. Vaze VD, Srivastava AK. Electrochemical behavior of folic acid at calixarene based chemically modified electrodes and its determination by adsorptive stripping voltammetry. *Electrochimica Acta*. 2007 Dec;53(4):1713–21.
92. Srivastava AK, Gaichore RR. Macrocyclic Compounds Based Chemically Modified Electrodes for Voltammetric Determination of L-Tryptophan Using Electrocatalytic Oxidation. *Anal Lett*. 2010 Jul 9;43(12):1933–50.
93. Gaichore RR, Srivastava AK. Multiwalled carbon nanotube-4-tert-butyl calix[6]arene composite electrochemical sensor for clenbuterol hydrochloride determination by means of differential pulse adsorptive stripping voltammetry. *J Appl Electrochem*. 2012 Nov;42(11):979–87.

94. Zoulis NE, Efstathiou CE. Preconcentration at a carbon-paste electrode and determination by adsorptive-stripping voltammetry of rutin and other flavonoids. *Anal Chim Acta*. 1996 Feb;320(2–3):255–61.
95. Gaichore RR, Srivastava AK. Voltammetric determination of nifedipine using a β -cyclodextrin modified multi-walled carbon nanotube paste electrode. *Sens Actuators B Chem*. 2013 Nov;188:1328–37.
96. Kotkar RM, Srivastava AK. Voltammetric determination of para-aminobenzoic acid using carbon paste electrode modified with macrocyclic compounds. *Sens Actuators B Chem*. 2006 Dec;119(2):524–30.
97. Guorong Z. β -Cyclodextrin–ferrocene inclusion complex modified carbon paste electrode for amperometric determination of ascorbic acid. *Talanta*. 2000 Apr 28;51(5):1019–25.
98. Sathisha TV, Kumara Swamy BE, Chandrashekar BN, Thomas N, Eswarappa B. Selective determination of dopamine in presence of ascorbic acid and uric acid at hydroxy double salt/surfactant film modified carbon paste electrode. *J Electroanal Chem*. 2012 Jun;674:57–64.
99. Abbar JC, Nandibewoor ST. Voltammetric oxidation and determination of atorvastatin based on the enhancement effect of cetyltrimethyl ammonium bromide at a carbon paste electrode. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2013 Jun;106:158–64.
100. Ashrafi AM, Gumustas M, Vytrás K, Nematoollahi D, Uslu B, Mikysek T, et al. Determination and detailed mechanism study of antiviral drug fosamprenavir using carbon paste electrode in the presence of Triton X-100. *Electrochimica Acta*. 2013 Oct;109:381–8.
101. Sanghavi BJ, Srivastava AK. Simultaneous voltammetric determination of acetaminophen, aspirin and caffeine using an in situ surfactant-modified multiwalled carbon nanotube paste electrode. *Electrochimica Acta*. 2010 Dec;55(28):8638–48.
102. Posac JR, Vázquez MD, Tascón ML, Acuña JA, de la Fuente C, Velasco E, et al. Determination of aceclofenac using adsorptive stripping voltammetric techniques on conventional and surfactant chemically modified carbon paste electrodes. *Talanta*. 1995 Feb;42(2):293–304.

103. Murthy AS., Anita. Tetrathiafulvalene as a mediator for the electrocatalytic oxidation of L-ascorbic acid. *Biosens Bioelectron.* 1996 Jan;11(1–2):191–3.
104. Reza Shishehbore M, Zare HR, Nematollahi D. Electrocatalytic determination of morphine at the surface of a carbon paste electrode spiked with a hydroquinone derivative and carbon nanotubes. *J Electroanal Chem.* 2012 Jan;665:45–51.
105. Narang J, Chauhan N, Jain P, Pundir CS. Silver nanoparticles/multiwalled carbon nanotube/polyaniline film for amperometric glutathione biosensor. *Int J Biol Macromol.* 2012 Apr;50(3):672–8.
106. 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. *Mater Sci Eng C.* 2013 Aug;33(6):3474–80.
107. Scholz F, Bond AM, editors. *Electroanalytical methods: guide to experiments and applications.* Berlin; New York: Springer; 2002. 331 p.
108. Ambrose JF, Nelson RF. Anodic Oxidation Pathways of Carbazoles. *J Electrochem Soc.* 1968;115(11):1159.
109. Desbene-Monvernay A, Lacaze P-C, Dubois J-E. Polarographic (PMT) and IR, ESCA, EPR spectroscopic study of colored radical films formed by the electrochemical oxidation of carbazoles. *J Electroanal Chem Interfacial Electrochem.* 1981 Nov;129(1–2):229–41.
110. Adenier A, Chehimi MM, Gallardo I, Pinson J, Vilà N. Electrochemical Oxidation of Aliphatic Amines and Their Attachment to Carbon and Metal Surfaces. *Langmuir.* 2004 Sep;20(19):8243–53.
111. Варченко ВВ, Стрилец ДВ, Беликов КН. Определение ондансетрона на угольно-пастовом электроде с использованием производной вольтамперометрии. *Методы и объекты химического анализа.* 2014; 9(3):139-144.
112. Муленко ДВ, Стрилец ДВ, Варченко ВВ, Беликов КН. Вольтамперометрия ондансетрона на угольно-пастовых электродах. VI Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів "Хімічні Каразінські читання – 2014" (ХКЧ' 14): тези доповідей, 22–24 квітня 2014 р. Х.: ХНУ імені В. Н. Каразіна. 2014; 136.

113. Муленко ДВ, Стрилец ДВ, Варченко ВВ. Электрохимическое окисление ондансетрона в присутствии ионов Ni^{2+} на угольно-пастовом электроде. XI Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії. Збірка праць, 14-18 квітня 2014 р. Харків: Ексклюзив. 2014; 58.
114. Vogelgesang J, Hadrich J. Limits of detection, identification and determination: a statistical approach for practitioners. *Accreditation Qual Assur.* 1998 Jun 2;3(6):242–55.
115. Yang SH, Yang KH, Lee MG. Gender differences in ondansetron pharmacokinetics in rats. *Biopharm Drug Dispos.* 2008 Oct;29(7):406–13.
116. Zamora LL, Calatayud JM. Extractive Spectrophotometric Determination of Ondansetron by Ion-Pair Formation with Bromocresol Green. *Anal Lett.* 1996 Mar;29(5):785–92.
117. Aapro M. A phase III, double-blind, randomized trial of palonosetron compared with ondansetron in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy. *Ann. Oncol.* 2006; 17(9):1441–1449.
118. Bryson JC. Clinical safety of ondansetron. *Semin. Oncol.* 1992; 19(6):26–32.
119. Rust M, Cohen LA. Single oral dose ondansetron in the prevention of postoperative nausea and emesis. *Anaesthesia.* 1994; 49(s1):16–23.
120. Ruff P, Paska W, Goedhals L, Pouillart R, Rivière A, Vorobiof D, Bloch B, Jones A, Martin C, Brunet R, Butcher M, Forster J, McQuade B. Ondansetron Compared with Granisetron in the Prophylaxis of Cisplatin-Induced Acute Emesis: A Multicentre Double-Blind, Randomised, Parallel-Group Study. *Oncology.* 1994; 51:113-118.
121. Standard Practices for Method Validation in Forensic Toxicology. Scientific Working Group for Forensic Toxicology. 2013; rev. 1:1-52.
122. Guidance for the Validation of Analytical Methodology and Calibration of Equipment used for Testing of Illicit Drugs in Seized Materials and Biological Specimens. United nations office on drugs and crime. New York. 2009; 1-67.
123. ДФУ 5.3.N.2. Валідація аналітичних методик і випробувань. Державна Фармакопея України 2.0. Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків. 2015; 910.

124. ДФУ 5.3. N.1. Статистичний аналіз результатів хімічного експерименту. Державна Фармакопея України 2.0. Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків. 2015; 881.
125. Варченко ВВ, Беликов КН, Драпайло АБ. О влиянии модификатора *n*-третбутилкаликс[6]арена на электрохимические свойства модифицированного угольно-пастового электрода. Электрохимия. 2015;51(9):971–976.
126. Варченко ВВ, Беликов КН, Драпайло АБ. Электроаналитические характеристики угольно-пастовых электродов, модифицированных *n*-третбутилкаликс[6]ареном. VII Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів "Хімічні Каразінські читання – 2015" (ХКЧ'15): тези доповідей, 20–22 квітня 2015 р. Х.: ХНУ імені В. Н. Каразіна. 2015; 74.
127. Spinolo G, Ardizzone S, Trasatti S. Surface characterization of Co₃O₄ electrodes prepared by the sol-gel method. J Electroanal Chem. 1997 Feb;423(1–2):49–57.
128. Xu J, Granger MC, Chen Q, Strojek JW, Lister TE, Swain GM. Peer Reviewed: Boron-Doped Diamond Thin-Film Electrodes. Anal Chem. 1997 Oct;69(19):591A–597A.
129. Varchenko VV, Bryleva EY, Belikov KN, Kalchenko V I. Electrochemical Behavior of Vinpocetine at Carbon Paste Electrodes Modified with Calixarenes. J. Electrochem. Soc. 2014; 161(6): G43–G47.
130. Varchenko V, Belikov K, Kalchenko V. Electrochemical behavior of vinpocetine on plain carbon paste and macrocyclic compound based modified electrodes. XVII Euroanalysis. Book of abstracts, Warsaw 2013; 624.
131. Kim TH, Lee JK, Bok JH, Kim JS, Kim H. Voltammetric studies of thiacalix[4]arene and *p*-tert-butylthiacalix[4]arene and their analytical application. Electrochimica Acta. 2004 Sep;49(22–23):3759–63.
132. Варченко ВВ, Беликов КН. Электрохимическое поведение винпоцетина на угольно-пастовых электродах, модифицированных метаванадатом аммония и *n*-третбутилкаликс[6]ареном. IX Всеукраїнська конференція з аналітичної хімії. Тези доповідей, 16-20 вересня 2013 р., Донецьк, відп. редактори В. П. Антонович, А. С. Алемасова. Донецьк. 2013; 175.

133. Singh P, Parent KL, Buttry DA. Electrochemical Solid-State Phase Transformations of Silver Nanoparticles. *J Am Chem Soc.* 2012 Mar 28;134(12):5610–7.
134. Варченко В. В., Беликов К. Н. Инверсионная вольтамперометрия винпоцетина в присутствии ионов Ag^+ . *Укр. хим. журн.* 2015; 81 (8): 110-116.
135. Варченко В, Дегтярева М. Электрохимическое окисление винпоцетина в присутствии ионов Ag^+ . XI Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії. Збірка праць, 14-18 квітня 2014 р. Харків: Ексклюзив. 2014; 55.
136. Dorsey WS, Lucas HJ. Coördination of Silver Ion with Unsaturated Compounds. VII. 3-Hexyne¹. *J Am Chem Soc.* 1956 Apr;78(8):1665–9.
137. Trueblood KN, Lucas HJ. Coördination of Silver Ion with Unsaturated Compounds. V. Ethylene and Propene. *J Am Chem Soc.* 1952 Mar;74(5):1338–9.
138. Fleischmann M, Korinek K, Pletcher D. The kinetics and mechanism of the oxidation of amines and alcohols at oxide-covered nickel, silver, copper, and cobalt electrodes. *J Chem Soc Perkin Trans 2.* 1972;(10):1396.
139. Rafiee M, Nematollahi D, Salehzadeh H. CEC mechanism in electrochemical oxidation of nitrocatechol–boric acid complexes. *Electrochimica Acta.* 2011 Nov;56(27):9946–52.
140. Mellado JMR, Montoya MR. CEC mechanisms in the electroreduction of α -dicarbonyl compounds on mercury electrodes. *J Electroanal Chem.* 1994 Feb;365(1–2):71–8.
141. Mellado JMR, Montoya MR. Characterization of CE and CEC processes under pure kinetic conditions by linear-sweep voltammetry. *Electroanalysis.* 1994 Nov;6(11–12):1132–5.
142. Nekrassova O, Lawrence NS, Compton RG. The Electrochemical Oxidation of 5-Thio-2-nitrobenzoic acid (TNBA) at a Boron Doped Diamond Electrode: Demonstration of a CEC Reaction. *Electroanalysis.* 2003 Oct;15(19):1501–5.
143. Lavagnini I, Antiochia R, Magno F. An Extended Method for the Practical Evaluation of the Standard Rate Constant from Cyclic Voltammetric Data. *Electroanalysis.* 2004 Apr;16(6):505–6.

144. Mazák K, Nemes A, Noszál B. Proton speciation and microspeciation of vinpocetine and related compounds in aqueous and biomimetic media. *Pharm Res.* 1999 Nov;16(11):1757–63.
145. Forsman U. Cathodic stripping voltammetry of the peptide felypressin in trace amounts. *Anal Chim Acta.* 1984;156:43–9.
146. Forsman U. Cathodic stripping voltammetry of penicillamine in the absence and presence of cupric ions. *J Electroanal Chem Interfacial Electrochem.* 1980 Aug;111(2–3):325–35.
147. Le Gall A-C, van den Berg CMG. Cathodic stripping voltammetry of glutathione in natural waters. *The Analyst.* 1993;118(11):1411.
148. Fogg AG, Nil Ertas F, Moreira JC, Barek J. Cathodic stripping voltammetric behaviour of copper complexes of glycylglycyl-L-histidine at a hanging mercury drop electrode. *Anal Chim Acta.* 1993 Jun;278(1):41–51.
149. Ertas FN, Fogg AG, Moreira JC, Barek J. Differential pulse cathodic stripping voltammetry of the copper complexes of glycyl-L-histidyl-glycine at a hanging mercury drop electrode. *Talanta.* 1993 Oct;40(10):1481–8.
150. Варченко В. В., Беликов К. Н. Угольно-пастовые электроды, модифицированные каликсаренами и частицами серебра, для определения винпоцетина. Київська конференція з аналітичної хімії: сучасні тенденції, 7-9 жовтня 2015 р. Київ. 2015; 30.
151. Chi Q, Göpel W, Ruzgas T, Gorton L, Heiduschka P. Effects of pretreatments and modifiers on electrochemical properties of carbon paste electrodes. *Electroanalysis.* 1997 Mar;9(5):357–65.
152. Варченко ВВ., Беликов КН. Электрохимическое окисление трописетрона на угольно-пастовых электродах. *Укр. хим. журн.* 2016; 82(3): 35-39.
153. Варченко ВВ, Беликов КН. Изучение электрохимического окисления трописетрона на угольно-пастовых электродах. Київська конференція з аналітичної хімії: сучасні тенденції, 7-9 жовтня 2015 р., Київ. 2015; 42.

ДОДАТОК 1

СПИСОК ПРАЦЬ, В ЯКИХ ОПУБЛІКОВАНІ ОСНОВНІ НАУКОВІ РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЇ:

1. Electrochemical Behavior of Vinpocetine at Carbon Paste Electrodes Modified with Calixarenes / **Varchenko V. V.**, Bryleva E. Y., Belikov K. N., Kalchenko V. I. // J. Electrochem. Soc. - 2014. - Vol. 161, № 6. - P. G43–G47.

2. **Варченко В. В.** Определение ондансетрона на угольно-пастовом электроде с использованием производной вольтамперометрии / **Варченко В. В.**, Стрилец Д. В., Беликов К. Н. // Методы и объекты химического анализа. – 2014. - № 9(3). – С. 139-144.

3. **Варченко В. В.** О влиянии модификатора *n*-третбутилкаликс[6]арена на электрохимические свойства модифицированного угольно-пастового электрода / **Варченко В. В.**, Беликов К. Н., Драпайло А. Б. // Электрохимия – 2015. - т. 51, № 9. - P. 971–976.

4. **Варченко В. В.** Инверсионная вольтамперометрия винпоцетина в присутствии ионов Ag^+ / **Варченко В. В.**, Беликов К. Н. // Укр. хим. журн. - 2015. - Т. 81, № 8. – С. 110-116.

5. **Варченко В. В.** Электрохимическое окисление трописетрона на угольно-пастовых электродах / **Варченко В. В.**, Беликов К. Н. // Укр. хим. журн. - 2016. - Т. 82, № 3. – С. 35-39.

СПИСОК ПРАЦЬ, ЯКІ ЗАСВІДЧУЮТЬ АПРОБАЦІЮ МАТЕРІАЛІВ ДИСЕРТАЦІЇ:

6. **Варченко В. В.** Электрохимическое поведение винпоцетина на угольно-пастовых электродах, модифицированных метаванадатом аммония и *n*-третбутилкаликс[6]ареном / **Варченко В. В.**, Беликов К. Н. // IX Всеукраїнська конференція з аналітичної хімії. Тези доповідей, 16-20 вересня 2013 р., Донецьк / відп. редактори В. П. Антонович, А. С. Алемасова. – Донецьк, 2013. – с. 175.

7. **Varchenko V.** Electrochemical behavior of vinpocetine on plain carbon paste and macrocyclic compound based modified electrodes / **Varchenko V.**, Belikov K., Kalchenko V. // XVII Euroanalysis. Book of abstracts, Warsaw 2013. – p. 624.
8. Муленко Д. В. Вольтамперометрия ондансетрона на угольно-пастовых электродах / Муленко Д. В., Стрилец Д. В., **Варченко В. В.**, Беликов К. Н. // VI Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів "Хімічні Каразінські читання – 2014" (ХКЧ'14): тези доповідей, 22–24 квітня 2014 р. – Х.: ХНУ імені В. Н. Каразіна, 2014.– с. 136.
9. Муленко Д. В. Электрохимическое окисление ондансетрона в присутствии ионов Ni^{2+} на угольно-пастовом электроде / Муленко Д. В., Стрилец Д. В., **Варченко В. В.** // XI Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії. Збірка праць, 14-18 квітня 2014 р. Харків: Ексклюзив, 2014. – с. 58.
10. **Варченко В.** Электрохимическое окисление винпоцетина в присутствии ионов Ag^+ / **Варченко В.**, Дегтярева М. // XI Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії. Збірка праць, 14-18 квітня 2014 р. Харків: Ексклюзив, 2014. – с. 55.
11. **Варченко В. В.** Электроаналитические характеристики угольно-пастовых электродов, модифицированных *n*-третбутилкаликс[6]ареном / **Варченко В. В.**, Беликов К. Н., Драпайло А. Б. // VII Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів "Хімічні Каразінські читання – 2015" (ХКЧ'15): тези доповідей, 20–22 квітня 2015 р. – Х.: ХНУ імені В. Н. Каразіна, 2015.– с. 74.
12. **Варченко В. В.** Угольно-пастовые электроды, модифицированные каликсаренами и частицами серебра, для определения винпоцетина / **Варченко В. В.**, Беликов К. Н. // Київська конференція з аналітичної хімії: сучасні тенденції, 7-9 жовтня 2015 р. – Київ, 2015. – с. 30.
13. **Варченко В. В.** Изучение электрохимического окисления трописетрона на угольно-пастовых электродах / **Варченко В. В.**, Беликов К. Н. //

Київська конференція з аналітичної хімії: сучасні тенденції, 7-9 жовтня 2015 р. –
Київ, 2015. – с. 42.