

## **Вольтамперометрическая мультисенсорная система на основе модифицированных полиариленфталидами стеклоуглеродных электродов для распознавания и определения варфарина**

**\*Р.А. Зильберг, Ю.А. Яркаева, Д.И. Дубровский, Л.Р. Загитова, В.Н. Майстренко**

*Башкирский государственный университет, химический факультет, 450076, Российская Федерация, Уфа, ул. Заки Валиди, 32*

*\*Адрес для переписки: Зильберг Руфина Алексеевна, E-mail: ZilbergRA@yandex.ru*

Поступила в редакцию 21 августа 2019 г., после доработки – 14 октября 2019 г.

Разработаны вольтамперометрические сенсоры и сенсорная система на основе стеклоуглеродных электродов, модифицированных полиариленфталидами – хлорированными полифталидилиденфлуореном, полифталидилидендифенилом и бромированным полифталидилидендифенилом, для распознавания и определения варфарина. Изучены электрохимические и аналитические характеристики сенсоров. Установлены оптимальные условия регистрации вольтамперограмм варфарина: диапазон рабочих потенциалов  $0.5 \div 1.2$  В, скорость развертки потенциалов 20 мВ/с, время выдерживания электрода в анализируемом растворе 30 с, рН фонового электролита 6.86 ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4 + \text{KH}_2\text{PO}_4$ ). По значениям тангенса угла наклона зависимости  $\lg i_p = \lg v + \text{const}$  ( $\Delta \lg i_p / \Delta \lg v = 0.7 \div 0.9$ ) установлено, что лимитирующей стадией процесса окисления варфарина является преимущественно адсорбция деполяризатора на поверхности полимерного модификатора. Линейный характер зависимости максимального тока окисления варфарина от концентрации сохраняется в диапазоне  $0.3 \cdot 10^{-6} \div 0.5 \cdot 10^{-3}$  М. При определении содержания варфарина в модельных растворах методом «введено-найдено», относительное стандартное отклонение не превышает 4.6 %, относительная погрешность не превышает 11.1 %. С использованием методов хемометрики: метода главных компонент (МГК) и метода формального независимого моделирования аналогий классов (SIMCA) показана возможность распознавания препаратов варфарина без выделения действующих веществ в лекарственных формах, что позволяет различать лекарственные средства различных производителей. При этом заметно упрощается процедура пробоподготовки, снижаются стоимость и время анализа. Показано, что использование мультисенсорной системы типа «электронный язык» существенно повышает процент правильно распознанных образцов по сравнению с регистрацией вольтамперограмм на одном сенсоре. Доля правильно распознанных образцов составляет 97-100 %.

**Ключевые слова:** варфарин, вольтамперометрия, полиариленфталид, модифицированные электроды, сенсорная система.

For citation: *Analitika i kontrol'* [Analytics and Control], 2019, vol. 23, no. 4, pp. 546-556

DOI: 10.15826/analitika.2019.23.4.003

## **Voltammetric multisensory system based on glassy carbon electrodes modified by polyarylenephthalides for the recognition and determination of warfarin**

**\*R.A. Zilberg, Yu.A. Yarkaeva, D.I. Dubrovsky, L.R. Zagitova, V.N. Maistrenko**

*Bashkir State University, Department of Chemistry, 32, Validy Str., Ufa, 450076, Russian Federation*

*\*Corresponding author: Rufina A. Zilberg, E-mail: ZilbergRA@yandex.ru*

Submitted 21 August 2019, received in revised form 14 October 2019

Voltammetric sensors and sensory system based on glassy carbon electrodes modified by polyarylenephthalides (chlorinated polyphthalidylidene fluoride, polyphthalidylidene diphenyl and brominated polyphthalidylidene diphenyl) were developed for the recognition and determination of warfarin. The electrochemical and analytical characteristics of the sensors were studied. The optimal conditions for recording voltammograms of warfarin oxidation were established: the range of working potentials was  $0.5 \div 1.2$  V, scan rate was  $20 \text{ mV}\cdot\text{s}^{-1}$ , the electrode holding time in the analyzed solution was 30s, and the pH of the supporting electrolyte was 6.86 ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4 + \text{KH}_2\text{PO}_4$ ). Using the values of the slope of the dependence  $\lg i_p = \lg v + \text{const}$  ( $\Delta \lg i_p / \Delta \lg v = 0.7 \div 0.9$ ), it was found that the rate-controlling step of warfarin oxidation was the depolarizer adsorption on the surface of the polymer modifier. The linear range of the dependence of the maximum of warfarin oxidation peak on the concentration was  $0.3 \times 10^{-6} \div 0.5 \times 10^{-3}$  M. Using the "added-found" method, the accuracy of determining the warfarin content in the model solutions was evaluated. The relative standard deviation and relative measurements error didn't exceed 4.63% and 11.1% respectively. By the means of chemometrics methods (principal components analysis and SIMCA) the possibility of the recognition of warfarin preparations without isolating the active substances in dosage forms was shown, which made it possible to distinguish pharmaceutical preparations from the different manufacturers. At the same time, the sample preparation procedure was significantly simplified, and the cost and time of the analysis were reduced. It was also shown that the use of the multisensory system of the "electronic tongue" type significantly increased the percentage of correctly recognized samples in comparison to the registration of voltammograms on the single sensor. The proportion of correctly recognized samples was 97-100%.

**Keywords:** warfarin, voltammetry, polyarylenephthalide, modified electrodes, sensor system.

## ВВЕДЕНИЕ

Фармацевтические препараты, содержащие антикоагулянты, играют важную роль при комплексной терапии и профилактике сердечных заболеваний, инсультов, тромбозе кровеносных сосудов и других случаях. При этом большое значение имеет их правильная дозировка, которую обычно контролируют по содержанию антикоагулянтов в моче и плазме крови человека. Одним из наиболее распространенных препаратов этой группы является 4-гидрокси-3-(3-оксо-1-фенилбутил)-кумарин (варфарин) [1], который определяют методами хроматографии [2-10], капиллярного электрофореза [11], флуоресценции [12-14] и др. Однако применение большинства из этих методов требует длительного времени анализа, наличия высококвалифицированных специалистов, характеризуется высокой стоимостью и сложностью приборов и оборудования.

Ранее нами было показано [15-18], что мульти-сенсорные вольтамперометрические системы типа «электронный язык» [19-22] на основе модифицированных полиарилфталидными полимерными пленками стеклогуглеродных электродов (СУЭ) с успехом могут использоваться для экспрессного распознавания и определения лекарственных средств, установления их подлинности и производителей, отличаются высокой чувствительностью, простотой измерений, относительно низкой стоимостью приборов и анализа в целом. В таких устройствах каждый сенсор обладает перекрестной чувствительностью [23-25] к определяемым компонентам и вспомогательным веществам, присутствующим в анализируемых препаратах. При этом природа и состав исследуемого объекта, микропримеси оказывают влияние не только на величину регистрируемого тока, но и на форму вольтамперограмм, что позволяет распознавать лекарственные средства различных производителей [16]. Относительно низкая селективность методов

вольтамперометрии при определении отдельных компонентов в сложных по составу образцах в этом случае компенсируется применением хемометрических способов обработки экспериментальных данных [26, 27].

В настоящей работе изучены электрохимические и аналитические характеристики вольтамперометрических сенсоров и сенсорной системы на основе стеклогуглеродных электродов, модифицированных полиарилфталидными – хлорированными полифталидилденфлуореном, полифталидилдендифенилом и бромированным полифталидилдендифенилом, для распознавания и определения лекарственных средств, содержащих варфарин. В отличие от известных способов вольтамперометрического определения варфарина [28-35], сенсорная система на основе предложенных электродов позволяет не только определить содержание варфарина в лекарственных препаратах, но и распознать их по производителям.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Варфарин ( $\geq 98\%$ , RT) был приобретен у Sigma Chemical Co. (США), хлороформ ( $\geq 99.8\%$ ) приобретен у Sigma-Aldrich. Раствор варфарина с концентрацией  $0.5 \text{ мМ}$  готовили растворением навески массой  $4.8 \text{ мг}$  в  $25 \text{ мл}$  фосфатного буферного раствора (рН 6.86). Для приготовления растворов препаратов варфарина с концентрацией  $0.16 \text{ мМ}$  использовали лекарственные формы варфарина, произведенные «Такеда фармасьюткалс», «Канонфарма продакшн» и «Фармацевтическое предприятие Оболенское» с содержанием действующего вещества  $2.5 \text{ мг}$  в одной таблетке. Таблетку препарата растворяли в  $50 \text{ мл}$  фосфатного буферного раствора ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4 + \text{KH}_2\text{PO}_4$ ) с рН 6.86. Растворы с меньшими концентрациями получали последовательным разбавлением исходных растворов фосфатным буферным раствором непосредственно перед измерениями. Для приготовления рабочих растворов использовали высокочистую

деионированную воду (удельная проводимость 0.1 мкСм).

Вольтамперометрические измерения проводили на потенциостате AUTOLAB PGSTAT204 (Metrohm AUTOLAB, Нидерланды) в стандартной трехэлектродной ячейке с немодифицированными или модифицированными полиариленфталидными пленками рабочими стеклоглеродными торцевыми электродами диаметром 3 мм, вспомогательным электродом, выполненным из платиновой пластинки и хлоридсеребряным электродом сравнения.

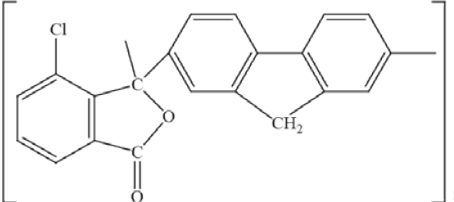
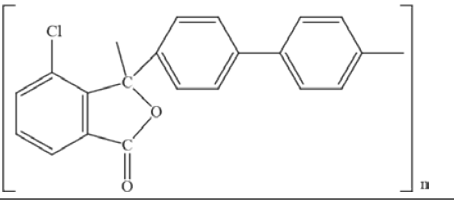
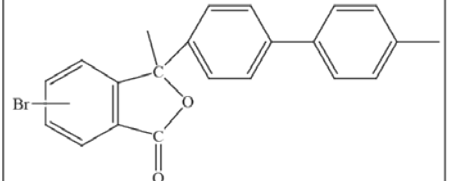
Для модифицирования СУЭ использовали хлорированные полиариленфталиды (ПАФ) – поли(фталидилденфлуорен) (ПФФ-Cl) и поли(фталидилдендифенил) (ПФД-Cl), а также бромированный поли(фталидилдендифенил) (ПФД-Br), который представлял собой смесь бромированных продуктов, замещенных в различные положения фталидного цикла (табл. 1). Пленки ПФФ и ПФД электропроводны, имеют высокую термостойкость, устойчивы к действию воды, кислот и щелочей, растворимы во многих органических растворителях. Образцы полимеров (≥ 99%) получены в Уфимском институте химии РАН (Уфа, Россия) [36, 37]. Для модифицирования электродов использовали растворы полимеров в хлороформе с концентрацией 0.1 мг/мл, 10 мкл которых наносили капельным способом (drop-casting) на тщательно очищенную вращающуюся поверхность стеклоглеродного электрода и высушивали под ИК-лампой. Для полировки поверхности СУЭ использовали деагломерированную суспензию на основе 0.3 мкм Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> и полировальный материал, приобретенные у Allied High Tech Products

Таблица 1

Химический состав модификаторов

Table 1

Chemical composition of modifiers

Обозначение	Формула
ПФФ-Cl	
ПФД-Cl	
ПФД-Br	

Inc (США). Пленки ПАФ образуют на поверхности СУЭ плотные однородные покрытия с неструктурированной шероховатой поверхностью. Толщина пленки ПФФ-Cl – 35-37 нм, ПФД-Cl и ПФД-Br – 24-26 нм, данные значения получены с помощью сканирующего зондового микроскопа СММ-2000 производства Протон-МИЭТ.

Дифференциально-импульсные вольтамперограммы (ДИВ) регистрировали в диапазоне потенциалов от 0.5 до 1.2 В с амплитудой 25 мВ, интервалом времени 0.25 с, временем модуляции 0.025 с и скоростью развертки потенциала 20 мВ/с. Массив данных для каждого образца формировали из 5 параллельных измерений с регистрацией 10 вольтамперограмм, включающих 140 значений мгновенных токов (с шагом 5 мВ) при различных потенциалах. Хемометрическую обработку [26, 27] вольтамперограмм проводили с использованием метода главных компонент и формального независимого моделирования аналогий классов (Soft Independent Modeling of Class Analogy – SIMCA) с помощью программного обеспечения The Unscrambler (CAMO, Норвегия).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Варфарин окисляется на стеклоглеродном электроде с переносом двух электронов и участием в электродной реакции молекул воды в диапазоне потенциалов от 0.5 до 1.0 В [32] (рис. 1).

На рис. 2 приведены вольтамперограммы (Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> + KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, pH 6.86, 20 мВ/с) электроокисления 0.5 мМ растворов варфарина на СУЭ,

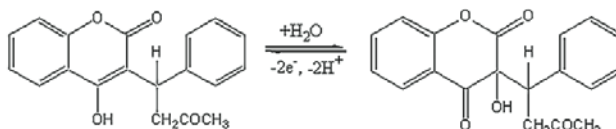


Рис. 1. Схема электроокисления варфарина.

Fig. 1. Warfarin Electrooxidation Scheme.

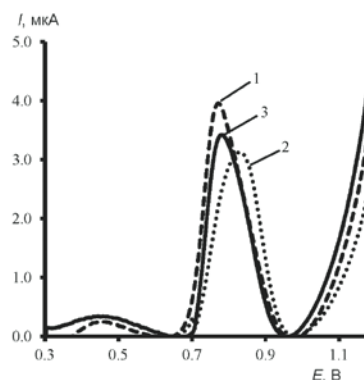


Рис. 2. Дифференциально-импульсные вольтамперограммы окисления варфарина (0.5 мМ) на СУЭ, модифицированных ПФФ-Cl (1), ПФД-Cl (2), ПФД-Br (3) (Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> + KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, pH 6.86, 20 мВ/с).

Fig. 2. Differential-pulse voltammograms of warfarin oxidation (0.5 mM) on the GCE modified by PPF-Cl (1), PPD-Cl (2), PPD-Br (3) (Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> + KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, pH 6.86, 20 mVs<sup>-1</sup>).

модифицированных ПФФ-Cl, ПФД-Cl и ПФД-Br. Видно, что для всех электродов на вольтамперограммах наблюдаются хорошо выраженные пики окисления варфарина, максимальные токи которых и форма кривых зависят от природы полимерных модификаторов, что свидетельствует о их влиянии на электродный процесс. Наиболее заметные различия между сигналами-откликами наблюдаются на электродах, модифицированных пленками ПФД-Cl и ПФФ-Cl, что связано, по-видимому, с различной структурой и электропроводностью полиарилефталида, содержащего в своем составе флуорен, по сравнению с полимерными модификаторами, содержащими дифенильные группы.

Для определения оптимальных условий формирования аналитического сигнала были изучены влияние pH фонового электролита, времени выдерживания электрода в растворе аналита, скорости развертки потенциала и концентрации варфарина на величины токов пиков окисления и форму вольтамперограмм. Критериями оптимизации служили чувствительность, стандартное отклонение и коэффициенты корреляции градуировочных графиков.

Влияние pH на электрохимическое окисление варфарина в условиях дифференциально-импульсной вольтамперометрии изучали в буферных растворах Бриттона-Робинсона в диапазоне pH 2–12. Установлено, что максимальные токи окисления варфарина наблюдаются в диапазоне pH 6–7.5 (рис. 3, а), что согласуется с данными других исследований [32, 33]. Смещение потенциалов пиков

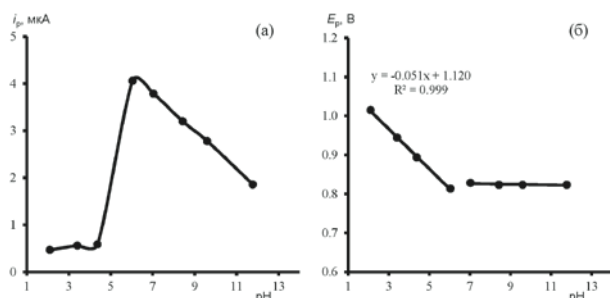


Рис. 3. Влияние pH фонового электролита на токи пиков (а) и потенциалы окисления (б) 0.5 мМ растворов варфарина на СУЭ модифицированном ПФД-Cl.

Fig. 3. Effect of pH of the supporting electrolyte on peak currents (a) and oxidation potentials (b) of 0.5 mM warfarin solutions on the GCE modified by PPD-Cl.

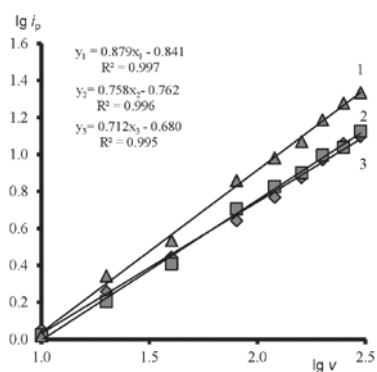


Рис. 4. Зависимости токов пиков окисления 0.5 мМ растворов варфарина ( $lg i_p$ ) от скорости развертки потенциала ( $lg v$ ) на СУЭ, модифицированных ПФФ-Cl (1), ПФД-Cl (2), ПФД-Br (3) ( $Na_2HPO_4 + KH_2PO_4$ , pH 6.86).

Fig. 4. Dependences of the maximum currents of oxidation peaks of 0.5 mM warfarin solutions ( $lg i_p$ ) on the scan rate ( $lg v$ ) on the GCE modified by PPF-Cl (1), PPD-Cl (2), PPD-Br (3) ( $Na_2HPO_4 + KH_2PO_4$ , pH 6.86).

в катодную область с увеличением pH в кислой среде (рис. 3, б) свидетельствует об участии ионов  $H^+$  в электродной реакции. При этом зависимость потенциала пика от pH фонового электролита в диапазоне 2–7 описывается уравнением прямой

$$E (B) = -0.051 \text{ pH} + 1.120 (R^2 = 0.999)$$

с тангенсом угла наклона 51 мВ/pH. В качестве фонового электролита был выбран фосфатный буферный раствор с pH 6.86, который использовался во всех последующих экспериментах.

Установлено также, что при выдерживании модифицированных полиарилефталидами СУЭ в растворах варфарина при  $E = 0$  В токи пиков на ДИВ достигают максимального значения, а затем в течение некоторого времени практически не изменяются. Поэтому вольтамперограммы регистрировали после выдерживания электродов в растворах аналита 30 с.

Влияние скорости развертки потенциала на величины токов пиков окисления 0.5 мМ растворов варфарина в условиях циклической вольтамперометрии (ЦВА) изучалось в диапазоне от 10 до 300 мВ/с. Полученные данные свидетельствуют, что при увеличении скорости развертки потенциала токи пиков возрастают, а потенциалы пиков смещаются в сторону положительных значений. Во всех случаях значения тангенса угла наклона зависимости  $lg$

Таблица 2

Электрохимические и аналитические характеристики ДИВ растворов варфарина на модифицированных полиарилефталидами СУЭ ( $Na_2HPO_4 + KH_2PO_4$ , pH 6.86,  $v = 20$  мВ/с)

Table 2

Electrochemical and analytical characteristics of DPV warfarin solutions on the GCE modified by polyarylenephthalides ( $Na_2HPO_4 + KH_2PO_4$ , pH 6.86,  $v = 20$  mVs<sup>-1</sup>)

Электрод	$E_p$ , В	$I_p$ , мкА	$DI_p/Dc$ , мкА/мМ	$c_{min}$ , мкМ
СУЭ/ПФД-Br	0.77	3.88	7.29	4.69
СУЭ/ПФФ-Cl	0.83	3.34	7.36	3.68
СУЭ/ПФД-Cl	0.79	3.57	6.84	5.38

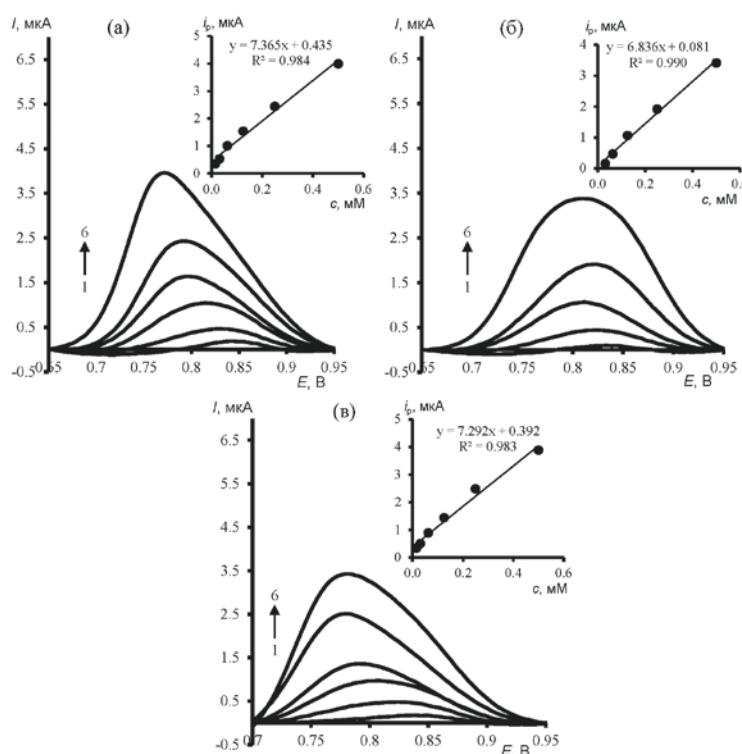


Рис. 5. Зависимости токов пиков окисления варфарина от концентрации на СУЭ, модифицированных ПФФ-Cl (а), ПФД-Cl (б), ПФД-Br (в); 1 – фон, 2 – 0.03125, 3 – 0.0625, 4 – 0.125, 5 – 0.25, 6 – 0.5 мМ ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4 + \text{KH}_2\text{PO}_4$ , pH 6.86, 20 мВ/с). Вставки: соответствующие градуировочные графики.

Fig. 5. Dependences of the maximum currents of warfarin oxidation peaks on concentration on the GCE modified by PPF-Cl (a), PPD-Cl (b), PPD-Br (c); 1 – supporting electrolyte, 2 – 0.03125, 3 – 0.0625, 4 – 0.125, 5 – 0.25, 6 – 0.5 mM ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4 + \text{KH}_2\text{PO}_4$ , pH 6.86, 20 mVs<sup>-1</sup>). Inset: corresponding calibration graphs.

$i_p = \lg v + \text{const}$  (рис. 4) были близки к 0.7–0.9, что говорит о влиянии адсорбции варфарина на характер электродного процесса (для диффузионных токов  $\Delta \lg i_p / \Delta \lg v = 0.5$ ) окисления варфарина на СУЭ, модифицированных ПФФ-Cl, ПФД-Cl и ПФД-Br [38, 39]. Таким образом, лимитирующей стадией процесса окисления варфарина является преимущественно адсорбция деполаризатора на поверхности полимерного модификатора, по-видимому, за счет образования

водородных связей между молекулами варфарина и функциональными группами полиариленталидов.

На рис. 5 представлены ДИВ электроокисления растворов варфарина различной концентрации на СУЭ, модифицированных ПФД-Cl, ПФД-Br, ПФФ-Cl, и соответствующие градуировочные графики. Линейный характер зависимостей максимальных токов окисления варфарина от его содержания в растворе сохраняется в концентрационном диапазоне от  $3.1 \cdot 10^{-5}$  до  $0.5 \cdot 10^{-3}$  М (коэффициент корреляции 0.98–0.99). В табл. 2

**Таблица 3**

Результаты вольтамперометрического определения варфарина на СУЭ, модифицированных ПАФ ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4 + \text{KH}_2\text{PO}_4$ , pH 6.86,  $v = 20$  мВ/с,  $n = 5$ ,  $P = 0.95$ )

**Table 3**

Results of voltammetric determination of warfarin on the GCE modified by polyarylenephthalides ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4 + \text{KH}_2\text{PO}_4$ , pH 6.86,  $v = 20$  mVs<sup>-1</sup>,  $n = 5$ ,  $P = 0.95$ )

Сенсор	Введено, мМ	Найдено, мМ	$S_r$ , %	Относительная погрешность, %
СУЭ/ПФД-Br	0.045	0.050 ± 0.005	2.47	11.1
	0.200	0.200 ± 0.011	0.57	0
	0.350	0.350 ± 0.023	0.83	0
СУЭ/ПФФ-Cl	0.045	0.050 ± 0.007	4.07	11.1
	0.200	0.210 ± 0.023	4.11	5.0
	0.350	0.360 ± 0.041	1.64	2.9
СУЭ/ПФД-Cl	0.045	0.050 ± 0.015	3.98	11.1
	0.200	0.210 ± 0.016	4.63	5.0
	0.350	0.340 ± 0.030	1.70	2.9

Таблица 4

Состав лекарственных средств на основе варфарина различных производителей

Table 4

Composition of warfarin-containing pharmaceutical preparations from different manufacturers

Название препарата, содержание действующего вещества в таблетке	Обозначение	Вспомогательные вещества	Производитель
Варфарин-OBL, 2.5 мг	О	Магния стеарат, лактозы моногидрат, крахмал кукурузный, кальция гидрофосфата дигидрат, повидон К-30.	ЗАО «Фармацевтическое предприятие Оболенское»
Варфарин Канон, 2.5 мг	К	Кальция гидрофосфата дигидрат 65.5 мг, целлюлоза микрокристаллическая 60 мг, кремния диоксид коллоидный 1 мг, коповидон 6 мг, кроскармеллоза натрия 4 мг, магния стеарат 1 мг.	ЗАО «Канонфарма продакшн»
Варфарин, 2.5 мг	Т	Лактоза; крахмал кукурузный; кальция гидрофосфата дигидрат; индигокармин; повидон 30; магния стеарат.	ООО «Такеда фармасьютикалс»

приведены электрохимические и аналитические характеристики дифференциально-импульсных вольтамперограмм 0.5 мМ растворов варфарина на СУЭ, модифицированных ПФФ-Cl, ПФД-Cl и ПФД-Br, из которых видно, что вольтамперограммы между собой, в основном, отличаются величинами токов пиков окисления варфарина, а не потенциалами.

При этом наибольшую чувствительность имеет СУЭ, модифицированный ПФФ-Cl.

Из табл. 3 видно, что предложенные сенсоры позволяют правильно определить содержание варфарина в модельных растворах методом «введено-найденно», при этом относительное стандартное отклонение во всех случаях не превышало 4.6 %, относительная погрешность не превышала 11.1 %

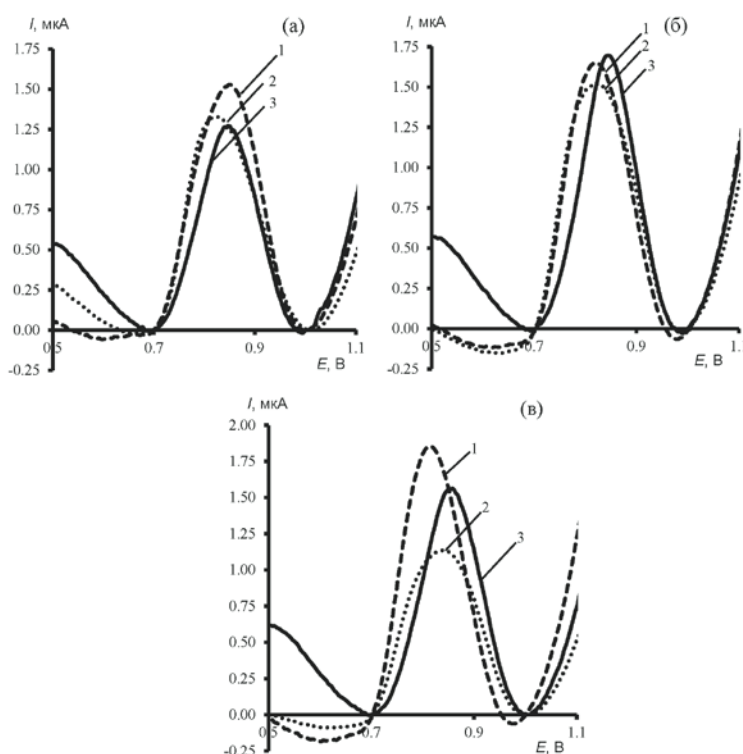


Рис. 6. Дифференциально-импульсные вольтамперограммы окисления варфарина (0.16 мМ растворы препаратов) на СУЭ, модифицированных ПФФ-Cl (а) ПФД-Cl (б), ПФД-Br (в), на фоне  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 + \text{KH}_2\text{PO}_4$ , pH 6.86,  $\nu = 20$  мВ/с; О (1), Т (2), К (3).

Fig. 6. Differential-pulse voltammograms of warfarin oxidation (0.16 mM drug solutions) on the GCE modified by PPF-Cl (a), PPD-Cl (b), PPD-Br (c) ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4 + \text{KH}_2\text{PO}_4$ , pH 6.86, 20 mVs<sup>-1</sup>); О (1), Т (2), К (3).

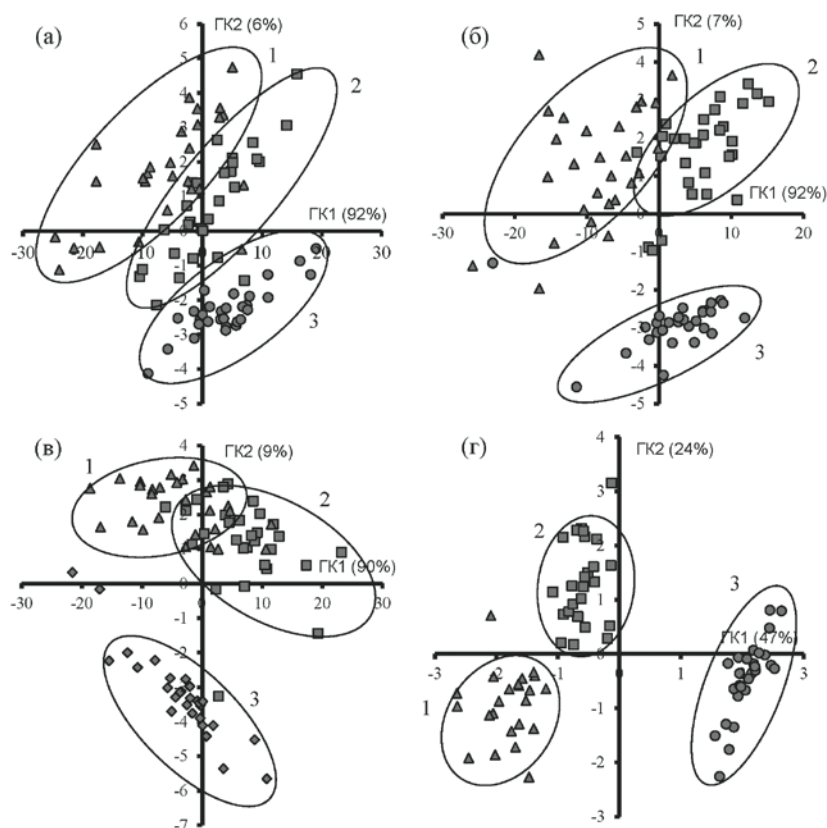


Рис. 7. Графики счетов МГК-моделирования дифференциально-импульсных вольтамперограмм 0.16 мМ растворов препаратов варфарина различных производителей на СУЭ модифицированных ПФФ-Cl (а), ПФД-Cl (б), ПФД-Br (в) и с использованием мультисенсорной системы на их основе (г).

Fig. 7. PCA-modeling score plots of differential-pulse voltammograms of 0.16 mM solutions of warfarin-containing preparations from the different manufacturers on the GCE modified by PPF-Cl (a), PPD-Cl (b), PPD-Br (c), and multisensory system based on them (d).

Известно также [15-19], что сенсорные системы на основе подобных электродов с успехом могут применяться для распознавания лекарственных форм препаратов, их соответствия сроку годности, производителей и др. В табл. 4 приведен состав лекарственных средств на основе варфарина различных производителей, для распознавания которых были применены предложенные в работе сенсоры и сенсорная система на их основе. Для этого вольтамперограммы растворов препаратов регистрировали на каждом электроде (рис. 6). Видно, что ДИВ препаратов варфарина на различных электродах отличаются между собой как по форме вольтамперограмм, так и по электрохимическим характеристикам (высотам пиков и потенциалам). По-видимому, это обусловлено как различным составом вспомогательных веществ в лекарственных средствах, так и природой модификаторов в СУЭ. Однако эти различия не столь значительны, чтобы решить задачу распознавания препаратов варфарина в явном виде. Для повышения вероятности вольтамперометрического распознавания лекарственных средств на основе варфарина различных производителей были применены методы хемометрики: метод главных компонент (МГК) и

метод формального независимого моделирования аналогий классов (SIMCA).

При хемометрической обработке вольтамперометрических данных рассматриваются не только максимальные токи окисления и потенциалы пиков, а вся вольтамперограмма (или все), т.е. вся матрица экспериментальных данных для одного или всех электродов. МГК позволяет визуализировать результаты измерений, увидеть их структуру, оценить содержательную составляющую и шум, а также сжать и перенести экспериментальные данные в новую систему координат – главных компонент (ГК), в которой каждая вольтамперограмма представлена точкой. Эти точки в зависимости от схожести и различий между вольтамперограммами могут группироваться в сферы или эллипсоиды. График, на котором показаны проекции точек на плоскость ГК и доля объясненной дисперсии для каждой ГК в процентах, называется графиком счетов. На рис. 7 приведены графики счетов МГК-моделирования вольтамперограмм лекарственных форм варфарина, полученные для отдельных модифицированных ПАФ электродов и для трехсенсорной системы.

Установлено, что вольтамперограммы препаратов, содержащих варфарин, при МГК-моделировании образуют на плоскости ГК соответствующие кластеры,

Таблица 5

Результаты SIMCA-классификации растворов лекарственных препаратов, содержащих варфарин, различных производителей на СУЭ, модифицированных полиариленталидами, и с использованием мультисенсорной системы ( $n = 15$ ;  $P = 0.95$ )

Table 5

SIMCA-classification results of solutions of warfarin-containing pharmaceutical preparations from the different manufacturers on the GCE modified by polyarylenephthalides and multisensory system

Сенсор	ТО ОС	К	О	Т
		Доля распознанных образцов, %		
СУЭ/ПФД-Cl	К	90.0	0	0
	О	0	90.0	38.4
	Т	0	30.0	100.0
СУЭ/ПФФ-Cl	К	90.0	0	0
	О	0	96.7	96.7
	Т	0	25.0	93.3
СУЭ/ПФД-Br	К	93.3	0	0
	О	0	90.0	36.2
	Т	0	46.7	93.3
Мультисенсорная система	К	96.7	0	0
	О	0	96.7	11.2
	Т	0	12.8	100.0

которые для единичных сенсоров близки друг к другу, а некоторые из них даже пересекаются между собой, что не позволяет однозначно распознать препараты варфарина различных производителей. При использовании сенсорной системы кластеры различных препаратов варфарина не пересекаются друг с другом. Однако МГК является лишь способом визуализации экспериментальных данных и анализа дисперсии. Для их классификации на основе МГК использовали метод SIMCA. С помощью метода SIMCA с доверительной вероятностью 95 % были рассчитаны доли тестовых образцов препаратов, отнесенных к соответствующим образцам сравнения. Полученные данные приведены в табл. 5, из которой видно, что наибольшая доля неверно распознанных образцов препаратов варфарина (47 %) характерна для сенсора, модифицированного ПФД-Br. Использование мультисенсорной системы с тремя СУЭ, модифицированными ПФФ-Cl, ПФД-Cl, ПФД-Br, за счет перекрестной чувствительности сенсоров сводит к минимуму долю ошибочно распознанных образцов. Доля верно распознанных образцов составляет 97-100 %. Таким образом, предложенная мультисенсорная система оказывается чувствительной к составу лекарственных средств на основе варфарина и позволяет надежно различать препараты, произведенные различными изготовителями.

## ВЫВОДЫ

Модифицированные полиариленталидами СУЭ с успехом можно применять для определения варфарина в многокомпонентных растворах ле-

карственных форм, содержащих вспомогательные вещества. Эти электроды можно использовать и в мультисенсорных системах типа «электронный язык» для распознавания производимых различными фирмами лекарственных препаратов, без выделения действующих веществ из лекарственных форм. При этом заметно упрощается процедура пробоподготовки, снижаются стоимость и время анализа. Предложенная сенсорная система после дополнительных исследований может быть использована для выявления контрафактной продукции, позволит контролировать потери активности основных компонентов при неправильном хранении и транспортировке, истечении срока годности, наличия примесей в лекарственных препаратах, а также для определения варфарина в биологических жидкостях.

## БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы благодарят Российский фонд фундаментальных исследований (грант № 18-03-00537) за финансовую поддержку исследования.

## ACKNOWLEDGMENTS

The authors are grateful to The Russian Foundation for Basic Research (grant №. 18-03-00537) for the financial support of the study.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бокерия О.Л., Копалиани Т.И. Откажемся ли мы от варфарина? // *Анналы аритмологии*. 2016. Т. 13. С. 87-95.
2. Bandforuzi S. Ranjbar, Hadjmohammadi M.R. Solvent bar microextraction using a reverse micelle containing extraction



- phase for the determination of warfarin from human plasma by high performance liquid chromatography // *J. Chromatogr. A*. 2017. V. 1496. P. 1-8.
3. Determination of warfarin alcohols by ultra-high performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry: application to in vitro enzyme kinetic studies / O.Y. Alshogran [et al.] // *J. Chromatogr. A*. 2014. V. 944. P. 63-68.
  4. Estimation of plasma levels of warfarin and 7-hydroxy warfarin by high performance liquid chromatography in patients receiving warfarin therapy / D.K. Kumar [et al.] // *J. Young Pharm.* 2013. V. 5. P. 13-17.
  5. Hadj Mohammadi M., Ghambari H. Three-phase hollow fiber liquid phase microextraction of warfarin from human plasma and its determination by high performance liquid chromatography // *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2012. V. 61 P. 44-49.
  6. Determination of total and unbound warfarin and warfarin alcohols in human plasma by high performance liquid chromatography with fluorescence detection / T. Lomonaco [et al.] // *J. Chromatogr. A*. 2013. V. 1314. P. 54-62.
  7. Valliappan K., Vaithyanathan S.J., Palanivel V. Direct chiral HPLC method for the simultaneous determination of warfarin enantiomers and its impurities in raw material and pharmaceutical formulation // *Application of chemometric protocol, Chromatographia*. 2013. V. 76. P. 287-292.
  8. New high performance liquid chromatography method for the determination of (R)-warfarin and (S)-warfarin using chiral separation on a glycopeptides based stationary phase / J. Malakova [et al.] // *J. Chromatogr. A*. 2009. V. 877. P. 3226-3230.
  9. Determination of warfarin enantiomers and hydroxylated metabolites in human blood plasma by liquid chromatography with achiral and chiral separation / I. Locatelli [et al.] // *J. Chromatogr. A*. 2005. V. 818. P. 191-198.
  10. Simultaneous measurement of S-warfarin, R-warfarin, S-7-hydroxywarfarin and R-7-hydroxywarfarin in human plasma by liquid chromatography–tandem mass spectrometry / Z. Zuo [et al.] // *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2010. V. 52. P. 305-310.
  11. Yau W.-P., Chan E. Chiral CE separation of warfarin in albumin containing samples // *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2002. V. 28. P. 107-123.
  12. Determination of warfarin by sensitized fluorescence using organized media / T.D. Smirnova [et al.] // *J. Electroanal. Chem.* 2009. V. 64. P. 1142-1147.
  13. Capitán-Vallvey L.F., Deheidel M.K.A., Avidad R. Determination of warfarin in waters and human plasma by solid-phase room-temperature transmitted phosphorescence // *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 1999. V. 37. P. 1-6.
  14. Multisyringe flow injection spectrofluorimetric determination of warfarin at trace levels with on-line solid-phase preconcentration / G. Armas [et al.] // *Anal. Chim. Acta*. 2002. V. 467. P. 13-23.
  15. Вольтамперометрическая идентификация антиаритмических лекарственных средств с использованием метода главных компонент / А.В. Сидельников [и др.] // *Журнал аналитической химии*. 2015. Т. 70, № 10. P. 1095-1101.
  16. Вольтамперометрическая идентификация инсулина и его аналогов с использованием модифицированных полиариленафталидами стеклоуглеродных электродов / Р.А. Зильберг [и др.] // *Журнал аналитической химии*. 2017. Т. 72, № 4. С. 348-356.
  17. Идентификация лекарственных средств на основе бисопролола с использованием вольтамперометрического «электронного языка» / Р.А. Зильберг [и др.] // *Вестник Башкирского университета*. 2017. Т. 22, № 2. С. 356-363.
  18. Вольтамперометрический «электронный язык» для распознавания метионин содержащих препаратов / Р.А. Зильберг [и др.] // *Бутлеровские сообщения*. 2018. Т. 56, № 11. С. 32-37.
  19. Electronic noses and tongues: applications for the food and pharmaceutical industries / E.A. Baldwin [et al.] // *Sensors*. 2011. V. 11. P. 4744-4766.
  20. Taste sensing systems (electronic tongues) for pharmaceutical applications / K. Woertz [et al.] // *Int. J. Pharm.* 2011. V. 417. P. 256-271.
  21. Майстренко В.Н., Евтюгин Г.А., Сидельников А.В. Вольтамперометрический электронный язык // *Проблемы аналитической химии*. Т. 14. Химические сенсоры. М.: Наука. 2011. 285 с.
  22. Voltammetric identification of multicomponent solutions using principal components analysis / A.V. Sidelnikov [et al.] // *J. Analyt. Chem.* 2008. V. 63. P. 975-981.
  23. Власов Ю.Г., Легин А.В., Рудницкая А.М. Электронный язык – системы химических сенсоров для анализа водных сред // *Рос. Хим. Журн.* 2008. Т. 52, № 2. С. 101-112.
  24. Будников, Г.К., Евтюгин, Г.А., Майстренко В.Н. Модифицированные электроды для вольтамперометрии в химии биологии и медицине. М: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2010. 416 с.
  25. Майстренко В.Н., Евтюгин Г.А., Зильберг Р.А. Энантиоселективные вольтамперометрические сенсоры. Уфа: Изд-во БашГУ, 2018. 188 с.
  26. Pomerantsev A.L. *Chemometrics in Excel*. New York: Wiley, 2014. 336 p.
  27. Breton R.G. *Chemometrics: Data Analysis for the Laboratory and Chemical Plant*. Chichester: UK: Wiley, 2003. 497 p.
  28. Azab S.M. A comprehensive structural comparison between cellulose and starch polymers functionalized cobalt nanoparticles sensors for the nanomolar detection of paracetamol // *J. Electroanal. Chem.* 2019. V. 840. P. 319-327.
  29. Tai M., Abedi F. New modified multiwalled carbon nanotubes paste electrode for electrocatalytic oxidation and determination of warfarin in biological and pharmaceutical samples // *Chinese J. Catal.* 2016. V. 37. P. 436-445.
  30. Highly selective differential pulse voltammetric determination of warfarin in pharmaceutical and biological samples using MnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>/MWCNT modified carbon paste electrode / M. Tai [et al.] // *Microchem. J.* 2016. V. 129. P. 166-172.
  31. A novel sensitive and selective electrochemical sensor based on molecularly imprinted polymer on a nanoporous gold leaf modified electrode for warfarin sodium determination / Y. Li [et al.] // *RSC Adv.* 2016. V. 6. P. 43724-43731.
  32. Gholivand M.B., Mohammadi-Behzad L. An electrochemical sensor for warfarin determination based on covalent immobilization of quantum dots onto carboxylated multiwalled carbon nanotubes and chitosan composite film modified electrode // *Mater. Sci. Eng.* 2015. V. 57. P. 77-87.
  33. Gholivand M.B., Torkashvand M. Electrooxidation behavior of warfarin at Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanoparticles modified carbon paste electrode and its determination in real samples // *Mater. Sci. Eng.* 2014. V. 48. P. 235-242.
  34. Rezaei B., Rahmiani O., Ensafi A.A. An electrochemical sensor based on multiwall carbon nanotubes and molecular imprinting strategy for warfarin recognition and determination // *Sens. Actuators*. 2014. V. 196. P. 539-545.
  35. Yawari, I., Kaykhai, M. Determination of (S)-Warfarin using activated screenprinted gold electrode modified with gold nanoparticles enantioselective molecular imprinted polymer // *Anal. Methods*. 2017. V. 9. P. 6583-6589.

36. Synthesis of polyarylenephthalides prospective as smart polymers / S.N. Salazkin [et al.] // *Polym. Sci. A*. 2008. V. 50. P. 243-259.
37. Синтез 4-галогензамещенных полиариленфталидов / Н.Г. Гилева [и др.] // *Вестник Башкирского университета*. 2018. Т. 23, № 4. С. 1001-1006.
38. Будников, Г.К., Майстренко, В.Н., Вяселев, М.Р. Основы современного электрохимического анализа. М.: Мир, 2003. 588 с.
39. Bard A.J., Faulkner L.R. *Electrochemical methods. Fundamentals and applications*. New York: Wiley, 2004. 864 p.

## REFERENCES

1. Bokeria O.L., Kopaliani T.I. [Will we give up warfarin?]. *Annaly aritmologii [Annals of arrhythmology]*, 2016, vol. 13, pp. 87-95 (in Russian).
2. Bandforuzi S. R., Hadjmohammadi M.R. Solvent bar microextraction using a reverse micelle containing extraction phase for the determination of warfarin from human plasma by high performance liquid chromatography. *J. Chromatogr. A*, 2017, vol. 1496, pp. 1-8. DOI: 10.1016/j.chroma.2017.03.037
3. Alshogran O.Y., Ocque A.J., Zhao J., Day B.W., Leblond F.A., Pichette V., Nolin T.D. Determination of warfarin alcohols by ultra-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry: application to in vitro enzymekinetik studies. *J. Chromatogr. A*, 2014, vol. 944, pp. 63-68. DOI: 10.1016/j.jchromb.2013.11.014
4. Krishna Kumar D., Gopal Shewade D., Parasuraman S., Rajan S., Balachander J., Sai Chandran B.V., Adithan C. Estimation of plasma levels of warfarin and 7-hydroxy warfarin by high performance liquid chromatography in patients receiving warfarin therapy. *J. Young Pharm.*, 2013, vol. 5, pp. 13-17. DOI: 10.1016/j.jyp.2013.02.001
5. Hadjmohammadi M., Ghambari H. Three-phase hollow fiber liquid phase microextraction of warfarin from human plasma and its determination by high performance liquid chromatography. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 2012, vol. 61, pp. 44-49. DOI: 10.1016/j.jpba.2011.11.019
6. Lomonaco T., Ghimenti S., Piga I., Onor M., Melai B., Fuoco R., Di Francesco F. Determination of total and unbound warfarin and warfarin alcohols inhuman plasma by high performance liquid chromatography with fluorescence detection. *J. Chromatogr. A.*, 2013, vol. 1314, pp. 54-62. DOI: 10.1016/j.chroma.2013.08.091
7. Valliappan K., Vaithyanathan S.J., Palanivel V. Direct chiral HPLC method for the simultaneous determination of warfarin enantiomers and its impurities in raw material and pharmaceutical formulation. *Application of chemometric protocol, Chromatographia*, 2013, vol. 76, pp. 287-292. DOI: 10.1007/s10337-012-2373-7
8. Malakova J., Pavek P., Svecova L., Jokesova I., Zivny P., Palicka V. New high performance liquid chromatography method for the determination of (R)-warfarin and (S)-warfarin using chiral separation on a glycopeptides based stationary phase. *J. Chromatogr. A*, 2009, vol. 877, pp. 3226-3230. DOI: 10.1016/j.jchromb.2009.07.009
9. Locatelli I., Kmetec V., Mrhar A., Grabnar I. Determination of warfarin enantiomers and hydroxylated metabolites in human blood plasma by liquid chromatography with achiral and chiral separation. *J. Chromatogr. A*, 2005, vol. 818, pp. 191-198. DOI: 10.1016/j.jchromb.2004.12.024
10. Zuo Z., Wo S.K., Lo C.M.Y., Zhou L.M. Cheng G., You J.H.S. Simultaneous measurement of S-warfarin, R-warfarin, S-7-hydroxywarfarin and R-7-hydroxywarfarin in human plasma by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 2010, vol. 52, pp. 305-310. DOI: 10.1016/j.jpba.2010.01.005
11. Yau W.-P., Chan E. Chiral CE separation of warfarin in albumin containing samples. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 2002, vol. 28, pp. 107-123. DOI: 10.1016/S0731-7085(01)00604-5
12. Smirnova T.D., Nevryueva N.V., Shtykov S.N., Kochubei V.I., Zhemerichkin D.A. Determination of warfarin by sensitized fluorescence using organized media. *J. Electroanal. Chem.*, 2009, vol. 64, pp.1142-1147. DOI: 10.1134/S1061934809110045
13. Capitàn-Vallvey L.F., Deheid M.K.A., Avidad R. Determination of warfarin in waters and human plasma by solid-phase room-temperature transmitted phosphorescence. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, 1999, vol. 37, pp. 1-6. DOI: 10.1007/s002449900483
14. Armas G., Miro M., Estela J.M., Cerda V. Multisyringe flow injection spectrofluorimetric determination of warfarin at trace levels with on-line solid-phase preconcentration. *Anal. Chim. Acta*, 2002, vol. 467, pp. 13-23. DOI: 10.1016/S0003-2670(02)00092-2
15. Sidel'nikov A.V., Zil'berg R.A., Yarkaeva Yu.A., Maistrenko V.N., Kraikin V.A. Voltammetric identification of anti-arrhythmic medicines using principal component analysis. *J. Analyt. Chem.*, 2015, vol. 70, pp. 1261-1266. DOI: 10.1134/S1061934815100159
16. Zil'berg R.A., Yarkaeva Y.A., Maksyutova E.I., Sidel'nikov A.V., Maistrenko V.N. Voltammetric identification of insulin and its analogues using glassy carbon electrodes modified with polyarylenephthalides. *J. Analyt. Chem.*, 2017, vol. 72, pp. 402-409. DOI: 10.1134/S1061934817040177
17. Zilberg R.A., Sidelnikov A.V., Yarkaeva Yu.A., Kabirova L.R., Maistrenko V.N. [Identification of medicines based on bisoprolol using voltammetric "electronic tongue"]. *Vestnik Bashkirskogo universiteta [Bulletin of Bashkir University]*, 2017, vol. 22, no 2, pp. 356-363 (in Russian).
18. Zilberg R.A., Yarkaeva Yu.A., Dubrovsky D.I., Khabletdinova A.I., Maistrenko V.N. [Voltammetric "electronic tongue" for recognition of methionine-containing pharmaceuticals]. *Butlerovskie soobshcheniia [Butlerov Communications]*, 2018, vol.56, no.11, pp. 32-37 (in Russian).
19. Baldwin E.A., Bai J.H., Plotto A., Dea S. Electronic noses and tongues: applications for the food and pharmaceutical industries. *Sensors*, 2011, vol. 11, pp. 4744-4766. DOI: 10.3390/s110504744
20. Woertz K., Tissen C., Kleinebudde P., Breitzkreutz J. Taste sensing systems (electronic tongues) for pharmaceutical applications. *Int. J. Pharm.*, 2011, vol. 417, pp. 256-271. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2010.11.028
21. Maistrenko V.N., Evtuyugin G.A., Sidelnikov A.V., *Vol'tamperometricheskii elektronnyi iazyk. Problemy analiticheskoi khimii. T. 14. Khimicheskie sensory. [Voltammetric electronic language. Problems of analytical chemistry. Vol. 14. Chemical sensors]*, Moscow: Nauka, 2011 (in Russian).
22. Sidel'nikov A.V., Zil'berg R.A., Kudasheva F.K., Maistrenko V.N., Yunusova G.F., Sapel'nikova S.V. Voltammetric identification of multicomponent solutions using principal components analysis. *J. Analyt. Chem.*, 2008, vol. 63, pp. 975-981. DOI: 10.1134/S1061934808100092
23. Vlasov Yu.G., Legin A.V., Rudnitskaya A.M. [Electronic tongue – chemical sensor systems for the analysis of aqueous media]. *Ros. Him. Zhurn. [Russian chemical journal]*, 2008, vol. 52, no. 2, pp. 101-112 (in Russian).
24. Budnikov, G.K., Evtuyugin, G.A., Maistrenko V.N. *Modifitsirovannyye elektrody dlia vol'tamperometrii v khimii biologii i meditsine [Modified electrodes for voltammetry in chemistry of biology and medicine]*. Moscow, BINOM. Laboratoriya znaniy, 2010. 416 p. (in Russian).

25. Maistrenko V.N., Evtuyugin G.A., Zilberg R.A. *Enantioselectivnye vol'tamperometricheskie sensory [Enantioselective voltammetric sensors]*. Ufa, Izdatel'stvo BashGU, 2018. 188 p. (in Russian).
26. Pomerantsev A.L. *Chemometrics in Excel*. New York, Wiley, 2014. 336 p.
27. Brereton R.G. *Chemometrics: Data Analysis for the Laboratory and Chemical Plant*. Chichester, UK, Wiley, 2003. 497 p.
28. Azab S.M. A comprehensive structural comparison between cellulose and starch polymers functionalized cobalt nanoparticles sensors for the nanomolar detection of paracetamol. *J. Electroanal. Chem.*, 2019, vol. 840, pp. 319-327. DOI: 10.1016/j.jelechem.2019.04.011
29. Taei M., Abedi F. New modified multiwalled carbon nanotubes paste electrode for electrocatalytic oxidation and determination of warfarin in biological and pharmaceutical samples. *Chinese J. Catal.*, 2016, vol. 37, pp. 436-445. DOI: 10.1016/S1872-2067(15)61039-7
30. Taei M., Hasanpour F., Bashi F., Tavakkoli N., Rasouli N. Highly selective differential pulse voltammetric determination of warfarin in pharmaceutical and biological samples using MnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>/MWCNT modified carbon paste electrode. *Microchem. J.*, 2016, vol. 129, pp. 166-172. DOI: 10.1016/j.microc.2016.06.022
31. Li Y.C., Zhang L., Liu J., Zhou S.F., Al-Ghanim K.A., Mahboob S., Ye B.C., Zhang X.J. A novel sensitive and selective electrochemical sensor based on molecularly imprinted polymer on a nanoporous gold leaf modified electrode for warfarin sodium determination. *RSC Adv.*, 2016, vol. 6, pp. 43724-43731. DOI: 10.1039/c6ra05553b
32. Gholivand M.B., Mohammadi-Behzad L. An electrochemical sensor for warfarin determination based on covalent immobilization of quantum dots onto carboxylated multiwalled carbon nanotubes and chitosan composite film modified electrode. *Mater. Sci. Eng.*, 2015, vol. 57, pp. 77-87. DOI: 10.1016/j.msec.2015.07.020
33. Gholivand M.B., Torkashvand M. Electrooxidation behavior of warfarin in Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanoparticles modified carbon paste electrode and its determination in real samples. *Mater. Sci. Eng.*, 2014, vol. 48, pp. 235-242. DOI: 10.1016/j.msec.2014.12.003
34. Rezaei B., Rahmiani O., Ensafi A.A. An electrochemical sensor based on multiwall carbon nanotubes and molecular imprinting strategy for warfarin recognition and determination. *Sens. Actuators*, 2014, vol. 196, pp. 539-545. DOI: 10.1016/j.snb.2014.02.037
35. Yawari, I., Kaykhaii, M. Determination of (S)-Warfarin using activated screenprinted gold electrode modified with gold nanoparticles enantioselective molecular imprinted polymer. *Anal. Methods*, 2017, vol. 9, pp. 6583-6589. DOI: 10.1039/c7ay02031g
36. Salazkin, S.N., Shaposhnikova, V.V., Machulenko, L.N., Gileva, N.G., Kraikin, V.A., Lachinov, A.N. Synthesis of polyarylenephthalides prospective as smart polymers. *Polym. Sci. A*, 2008, vol. 50, pp. 243-259. DOI: 10.1134/S0965545X08030024
37. Gileva N.G., Sedova E.A., Yangirov T.A., Salazkin S.N., Kraykin V.A. [Synthesis of 4-halogen-substituted polyarylenephthalides]. *Vestnik Bashkirskogo universiteta [Bulletin of Bashkir University]*, 2018, vol. 23, no. 4, pp. 1001-1006 (in Russian).
38. Budnikov G.K., Maistrenko V.N., Vyaselyov M.R. *Osnovy sovremennogo elektrokhimicheskogo analiza [Fundamentals of modern electrochemical analysis]*. Moscow, Mir, 2003. 588 p. (in Russian).
39. Bard A.J., Faulkner L.R. *Electrochemical methods. Fundamentals and applications*. New York, Wiley, 2004. 864 p.