



REVIEW: ANALISIS *BETA-BLOCKERS* MENGGUNAKAN METODE ELEKTROKIMIA

Firdha Senja Maelaningsih*, Diah Permata Sari, Ayu Werawati
STIKes Widya Dharma Husada, Jl. Pajajaran No. 1, Kota Tangerang Selatan 15417, Indonesia

ARTICLE INFORMATION	A B S T R A C T
<p>*Firdha Senja Maelaningsih Name E-mail: firdhasenja@wdh.ac.id</p>	<p><i>Beta-blockers are regulated highly around the world because of the frequent abuse by athletes for doping. Athletes use beta-blockers to improve performance because beta-blockers have the effect of lowering heart rate and reducing tremors. In addition, beta-blockers are one of the most widely prescribed cardiovascular drugs. Analysis of beta-blockers drugs can use several methods. The most frequently used method for beta-blockers analysis is High-Performance Liquid Chromatography (HPLC) with the detector of Ultra Violet (UV) or Mass Spectrometry (MS). However, HPLC is a complex, expensive, and straitened method to do. In addition, the preparation of samples requires a derivatization process and requires a long analysis time. Another method that can use for the analysis of beta-blockers is the electrochemical method. The electrochemical method is a necessary drug analysis technique because it is sensitive, selective, inexpensive, and in sample preparation, it only dissolves substances in the appropriate solvent. In this article, the electrochemical analysis method for beta-blockers drugs consists of three methods, namely potentiometry, voltammetry, and amperometry.</i></p>
<p>Keywords: Analysis; <i>β-blockers</i>; Electrochemical</p>	<p>A B S T R A K</p> <p>Penggunaan obat golongan <i>beta-blockers</i> sangat diatur di seluruh dunia karena sering disalahgunakan oleh para atlet untuk <i>doping</i>. Para atlet menggunakannya untuk meningkatkan performa karena dinilai dapat memiliki efek menurunkan denyut jantung dan mengurangi tremor. Selain itu, obat golongan <i>beta-blockers</i> merupakan salah satu obat kardiovaskular yang paling banyak diresepkan. Analisis obat <i>beta-blockers</i> dapat dilakukan dengan beberapa metode. Saat ini, metode yang paling rutin digunakan untuk analisis obat golongan <i>beta-blockers</i> adalah Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT) dengan detektor Ultra Violet (UV) atau <i>Mass Spectrometry</i> (MS). Namun, KCKT merupakan metode yang kompleks, mahal, dan sulit. Selain itu, dalam penyiapan sampel diperlukan proses derivatisasi serta membutuhkan waktu analisis yang cukup lama. Metode lain yang dipakai untuk analisis obat golongan <i>beta-blockers</i> adalah metode elektrokimia. Metode elektrokimia merupakan suatu metode analisis obat yang penting karena sensitif, selektif, murah, serta dalam penyiapan sampel hanya melarutkan zat dalam pelarut yang tepat. Metode elektrokimia untuk analisis obat golongan <i>beta-blockers</i> pada artikel ini terdiri dari tiga metode yaitu potensiometri, voltametri, dan amperometri.</p>
<p>Kata Kunci: Analysis; <i>β-blockers</i>; Elektrokimia</p>	
<p>Manuskrip diterima: 23 08 2021 Manuskrip direvisi: 19 10 2021 Manuskrip dipublikasi: 29 10 2021</p>	<p>This is an open access article under the CC-BY-NC-SA license.</p> 
	<p>© 2020 Some rights reserved</p>

PENDAHULUAN

Beta blockers, salah satu obat kardiovaskular umumnya digunakan untuk pengobatan hipertensi, infark miokardium, aritmia, dan juga angina pectoris. Golongan *beta-blockers* merupakan inhibitor kompetitif dan mengganggu aksi stimulasi hormon pada reseptor beta adrenergik di sistem saraf (Pai et al., 2012). Penggunaan obat *beta-blockers* ini sangat diatur di seluruh dunia karena sering disalahgunakan oleh para atlet sebagai *doping*. Para atlet menggunakannya untuk meningkatkan performa karena dinilai dapat memiliki efek menurunkan denyut jantung dan mengurangi tremor. Oleh karena itu, *World Anti-doping Agency* (WADA) melarang penggunaan *beta-blockers* oleh atlet pada beberapa cabang olahraga (World-Anti Doping Agency, 2021)

Terdapat beberapa metode analisis *beta-blockers* yang tervalidasi baik kualitatif maupun kuantitatif. *Gas Chromatography* yang dapat dikombinasikan dengan *Mass Spectrometry* (biasa disebut GC-MS) atau *Liquid Chromatography* yang dikombinasi dengan *Mass-Spectrometry* (biasa disebut LC-MS) keduanya merupakan metode yang luas digunakan untuk deteksi *beta-blockers*. Selain itu, yang paling sering digunakan yaitu *High Liquid Chromatography* (HPLC) dengan detektor UV atau MS.

Kromatografi merupakan metode yang kompleks, mahal, dan sulit. Selain itu, dalam penyiapan sampel diperlukan proses derivatisasi serta membutuhkan waktu analisis yang lama. Metode lain yang dipakai adalah metode elektrokimia. Metode elektrokimia merupakan suatu metode analisis obat yang penting karena sensitif, selektif, murah, serta dalam penyiapan sampel hanya melarutkan zat dalam pelarut yang tepat (Duğu et al., 2011).

Metode secara elektrokimia berdasarkan larutan elektroda mengganggu perubahan kesetimbangan ionik, transfer elektron berhubungan dengan konsentrasi analit. Terdapat tiga metode elektroanalisis, yaitu metode potensiometri (pengukuran pada perbedaan potensial dari sensor antarmuka dengan larutan yang akan dianalisis ketika keadaan nol); metode voltametri atau voltamperometri (pemantauan perpindahan elektron yang dihasilkan oleh elektroda yang mengalami potensial konstan); dan metode konduktometri (suatu pengamatan variasi konduktivitas dari suatu larutan sebagai hasil dari reaksi kimia) (Duğu et al., 2011).

Sifat Fisikokimia Obat *beta-blockers*

Golongan obat *beta-blockers* memiliki satu struktur yang umum yaitu ethanolamine (labetalol) atau oxypropanolamine (atenolol, oxprenolol

dan timolol) rantai samping, yang memiliki gugus amin sekunder (Martínez et al., 2000). Sifat fisikokimia dari golongan obat *beta-blockers* dapat terlihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Sifat fisikokimia golongan obat *beta-blockers*

Senyawa <i>beta-blockers</i>	Berat molekul (g/mol)	Titik leleh (°C)	Kandungan air (%)
Pindolol	248,32	171 - 176	0,47
Alprenolol	249,34	111 - 115	0,46
Propranolol	259,34	159 - 164	0,49
Atenolol	266,34	153 - 156	0,50
Metoprolol	267,36	121 - 123	0,28
Acebutolol	336,42	143 - 146	0,28

Sumber (Ogrodowczyk and Marciniak, 2013)

Metode Elektrokimia Obat *beta-blockers*

Aplikasi metode elektrokimia untuk analisis *beta-blockers* dapat dikaitkan dengan instrumen baru yang lebih canggih untuk meningkatkan pemahaman mengenai metode tersebut (Srivastava et al., 2007). Metode elektrokimia yang dibahas pada artikel ini terdiri dari tiga metode yaitu potensiometri, metode voltametri, dan amperometri. Beberapa contoh penerapan dari metode elektrokimia dapat terlihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Penentuan obat *beta-blockers* dengan variasi metode elektrokimia

Metode	Senyawa Obat	Kata kunci	Referensi
Potensiometri	Golongan <i>beta-blockers</i> (Atenolol, Timolol, Oxprenolol, Labetalol)	<i>Automated potentiometric titrations</i>	(Martínez et al., 2000)
Voltametri	Timolol	<i>Mercury electrode Using nanogold modified indium tin oxide electrode</i>	(Arranz et al., 1999)
	Atenolol	<i>Using nanogold modified indium tin oxide electrode</i>	(Goyal et al., 2006)
Amperometri	Golongan <i>beta-blocker</i>	<i>Nafion coated glassy carbon electrode</i>	(Nigović et al., 2011)
	Atenolol	<i>Using boron-doped diamond electrode</i>	(Silva et al., 2016)
Polarografi	Timolol	<i>Mercury electrode</i>	(Arranz et al., 1999)

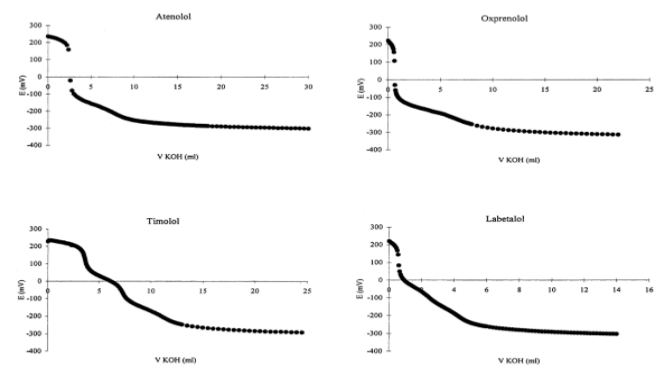
1. Potensiometri

Metode potensiometri umum digunakan karena cepat dan mudah untuk mengetahui kesetimbangan ionik dalam pelarut air maupun non air (Narasimham and Barhate, 2011). Potensiometri merupakan metode yang membutuhkan pemilihan medium ionik dengan kekuatan konstan untuk pemastian aktivitas koefisien yang tetap konstan dalam percobaan. Kesulitan utama dalam memperoleh nilai konstanta disosiasi *beta-blockers* dengan potensiometri yaitu kelarutan yang rendah di dalam air (Martínez et al., 2000).

Potensiometri biasa digunakan di dalam pengukuran pH. Konsentrasi tinggi dari obat dibutuhkan untuk mendapatkan pH yang sesuai saat titik ekuivalen. Selain itu, beberapa *beta-blockers* sedikit larut dalam larutan air garam, khususnya pada nilai pH dasar. Oleh karena itu, untuk menambah kelarutannya digunakan medium hidro alkoholik (Martínez et al., 2000).

Nilai pK_a merupakan parameter kunci untuk prediksi keadaan ionisasi suatu molekul mengenai pH. pK_a suatu molekul merupakan pH dari molekul di mana 50% terprotonasi. pK_a suatu molekul dapat memprediksi derajat ionisasi molekul yang memiliki pH tertentu. Sebagian besar senyawa dari obat adalah asam dan atau basa, keadaan ionisasi dapat dikontrol dengan pH kedua larutan dan konstanta

disosiasi asam (nilai pK_a). Perbedaan sifat muatan (kationik, netral, atau anionik) sering memiliki perbedaan yang sangat terhadap penentuan kelarutan dalam air, volatilitas, absorpsi UV, dan reaktivitas dengan oksidan kimia (Qiang and Adams, 2004). Nilai pK_a dari beberapa literatur dapat ditentukan dengan potensiometri dalam air (Laxer et al., 1981), media asetonitril (Barbosa et al., 1991, 1990), metanol dan air (Takács-Novák and Avdeef, 1996), dan sistem larutan dua biphas isotropik berbeda (Caron et al., 1999), atau ekstraksi cair-cair dari partisi oktanol – air (Recanatini, 1990).



Gambar 1. Kurva titrasi potensiometri *beta-blockers* (Martínez et al., 2000)

Titration potentiometry in liquid is the most appropriate method for determining the equilibrium constant. The equivalence point is generally determined by plotting E or pH as a function of the volume of reagent added. In Figure 1, the potentiometric titration curves show that atenolol and

oxprenolol menunjukkan dua lompatan potensial. Pada semua titrasi, lompatan potensial diperoleh untuk asam hidroklorida lebih mudah ditetapkan daripada penetapan *beta-blockers* karena asam lemah. Dapat disimpulkan bahwa titrasi potensiometri otomatis dapat diandalkan, akurat, lebih mudah karena metode sesuai untuk penetapan konstanta disosiasi dari golongan *beta-blockers*. Metode potensiometri keutungan yang utama yaitu dapat diterapkan untuk penetapan nilai pK_a dari senyawa seperti atenolol, timolol, dan oxprenolol yang tidak dapat diperoleh dengan metode spektrofotometri (Martínez et al., 2000).

2. Voltametri

Metode voltametri merupakan salah satu metode elektrokimia. Metode ini tidak memerlukan biaya yang murah tidak seperti instrumentasi modern lainnya, sederhana, cepat, tetapi masih sensitif. Oleh karena itu, dapat dijadikan alternatif terutama yang berbasis *adsorptive stripping* (Arranz et al., 1999).

Metode *Adsorptive cathodic stripping voltammetry* (Ad-CSV) merupakan metode analisis kuat untuk penentuan level nmol dari rentang luas senyawa organik (Boes, 1991). Metode ini berdasarkan pada akumulasi adsorptif dari analisis yang diikuti dengan elektroda dari potensi pemindahan ke arah negatif. Arus

reduksi sebanding dengan konsentrasi analit (Puig-Font et al., 2008).

Metode voltametri untuk analisis timolol telah dikembangkan menggunakan elektrode merkuri. Metode yang telah dikembangkan berdasarkan *square wave polar* (SWP), memiliki prosedur sangat sensitif (Arranz et al., 1999). Metode voltametri untuk analisis *beta-blockers* terus berkembang dari tahun ke tahun, seperti penggunaan nanogold yang dimodifikasi oleh elektrode *indium tin oxide* (Goyal et al., 2006), elektroda Nafion-coated glassy carbon (Nigović et al., 2011), elektroda Nitrogen-Containing Tetrahedral Amorphous Carbon (ta-C:N) (Lourencao et al., 2014).

Gold nanoparticles telah mendorong potensial modifikasi elektroda dengan adanya peningkatan konduktivitas elektroda memfasilitasi transfer elektron, sehingga meningkatkan sensitivitas dan selektivitas (M.C. Daniel, 2004). Penggunaan *gold nanoparticles* berbasis elektroda telah menunjukkan sifat katalisis yang unggul (Shipway et al., 2000).

Metode elektro-analitik untuk penentuan atenolol merupakan metode yang baik dilihat dari *reproducibility* dan perolehan kembali yang baik di sekitar batas terendah deteksi. Metode ini menjadi alternatif pengganti metode kromatografi karena analisisnya cepat, tahan uji, sederhana, cepat, dan perlu biaya yang

murah. Nanogold dimodifikasi dengan elektroda ITO menunjukkan adanya aktivitas katalitik terhadap oksidasi atenolol yang menyebabkan peningkatan respon dan juga pergeseran oksidasi menjadi potensi kurang positif (Goyal et al., 2006).

Nafion umumnya digunakan sebagai selaput polimer sulfonat terfluorinasi yang khususnya untuk logam (Chen et al., 2013; Kefala et al., 2004). Namun, nafion film memiliki keuntungan yaitu preparasi cepat dan reproduktivitas elektroda permukaan (Goyal et al., 2006). Muatan hidrofilik negatif gugus sulfonat pada Nafion memungkinkan memprakonsentrasikan secara selektif molekul muatan positif yang melewati interaksi elektrostatis. Jaringan hidrofobik dari suatu polimer fluorocarbon memberikan selektif ionik untuk kation hidrofobik negatif dengan interaksi hidrofobik. Hal tersebut membuat Nafion sangat selektif terhadap kation hidrofobik organik dan sensitif menaikkan rasio sinyal voltametri dengan *noise* (Goyal et al., 2006; Li et al., 2010).

Efek pH dari respon voltametri obat *beta-blockers* ditemukan pertama kali untuk pemilihan nilai pH yang terbaik untuk mendukung pengukuran elektroanalitik. Nafion *film coated* GCE menunjukkan efek peningkatan yang tinggi untuk respon voltametri (Nigović et al., 2011). Voltametri siklik merupakan suatu

metode elektroanalitik untuk menunjukkan kecepatan lokasi potensial redoks suatu spesi elektrokimia. Ini lebih tahan dan metode pendahuluan untuk evaluasi kinerja dari sistem penginderaan (Tadi and Motghare, 2016).

3. Amperometri

Metode elektrokimia digunakan untuk senyawa yang menunjukkan aktivitas elektrokimia. Penggunaan metode ini untuk penentuan atenolol sangat dibutuhkan karena biaya murah, sensitifitas baik, gangguan sedikit (terutama bahan tambahan yang non elektroaktif), metode preparasi yang sederhana (hanya menggunakan pelarut, tidak perlu ada pemisahan dari materi lain) (Silva et al., 2016).

Batch injection analysis (BIA) dengan deteksi elektrokimia menunjukkan sebuah alternatif, pengukuran menjadi lebih cepat dan sederhana. Aplikasi sistem BIA terbaru yaitu dikopling dengan *multiple pulse amperometry* (MPA). MPA digunakan untuk deteksi pengukuran bersama dengan tahapan injeksi tunggal dan menggunakan elektroda kerja (Oliveira et al., 2016; Quintino and Angnes, 2004).

Boron-doped diamond (BDD) film penggunaannya telah meningkat sebagai elektroda kerja karena jendela elektrokimia luas, menghasilkan dari reaktivitas rendah terhadap permukaan, stabilitas jangka

panjang (adsorpsi rendah dari molekul organik), stabil terhadap korosi pada media agresif tinggi, sensitifitas rendah terhadap oksigen (Chailapakul et al., 2001).

KESIMPULAN

Obat golongan *beta-blockers* dapat dianalisis menggunakan metode elektrokimia sebagai metode alternatif yang sensitif, selektif, murah, serta mudah dalam penyiapan sampel. Metode elektrokimia yang dapat digunakan untuk analisis obat golongan *beta-blockers* yaitu metode potensiometri, voltametri, amperometri.

DAFTAR PUSTAKA

Arranz, A., Dolara, I., Fernández De Betoño, S., María Moreda, J., Cid, A., Francisco Arranz, J., 1999. Electroanalytical study and square wave voltammetric techniques for the determination of beta-blocker timolol at the mercury electrode. *Anal. Chim. Acta* 389, 225–232. [https://doi.org/10.1016/S0003-2670\(99\)00214-7](https://doi.org/10.1016/S0003-2670(99)00214-7)

Barbosa, J., Sanz-Nebot, V., Torrero, E., 1991. Equilibrium constants and assay of bases in acetonitrile. *Talanta* 38, 425–432. [https://doi.org/10.1016/0039-9140\(91\)80081-A](https://doi.org/10.1016/0039-9140(91)80081-A)

Barbosa, J., Sanz-Nebot, V., Torrero, M.E., 1990. Acid-base equilibria of beta-

blockers in acetonitrile. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 8, 675–679. [https://doi.org/10.1016/0731-7085\(90\)80101-T](https://doi.org/10.1016/0731-7085(90)80101-T)

Boes, E., 1991. Aplikasi Cara Voltametri Pelepasan Anodik untuk Analisis Logam Berat dalam Partikulat dari Udara. *JKTI* 1, 13–17.

Caron, G., Steyaert, G., Pagliara, A., Reymond, F., Crivori, P., Gaillard, P., Carrupt, P.A., Avdeef, A., Comer, J., Box, K.J., Girault, H.H., Testa, B., 1999. Structure-lipophilicity relationships of neutral and protonated beta-blockers. Part I. Intra- and intermolecular effects in isotropic solvent systems. *Helv. Chim. Acta* 82, 1211–1222. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1522-2675\(19990804\)82:8<1211::AID-HLCA1211>3.0.CO;2-K](https://doi.org/10.1002/(SICI)1522-2675(19990804)82:8<1211::AID-HLCA1211>3.0.CO;2-K)

Chailapakul, O., Aksharanandana, P., Frelink, T., Einaga, Y., Fujishima, A., 2001. The electrooxidation of sulfur-containing compounds at boron-doped diamond electrode. *Sensors Actuators, B Chem.* 80, 193–201. [https://doi.org/10.1016/S0925-4005\(01\)00912-1](https://doi.org/10.1016/S0925-4005(01)00912-1)

Chen, K., Zhang, Z.L., Liang, Y.M., Liu, W., 2013. A graphene-based electrochemical sensor for rapid determination of phenols in water. *Sensors (Switzerland)* 13, 6204–6216.

- <https://doi.org/10.3390/s130506204>
- Duțu, G., Cristea, C., Ede, B., Hârceagă, V., Saponar, A., Popovici, E.J., Săndulescu, R., 2011. The electrochemical behavior of some local anaesthetics on screen printed electrodes modified with calixarenes. *Farmacia* 59, 147–160.
- Goyal, R.N., Gupta, V.K., Oyama, M., Bachheti, N., 2006. Differential pulse voltammetric determination of atenolol in pharmaceutical formulations and urine using nanogold modified indium tin oxide electrode. *Electrochem. commun.* 8, 65–70. <https://doi.org/10.1016/j.elecom.2005.10.011>
- Kefala, G., Economou, A., Voulgaropoulos, A., 2004. A study of Nafion-coated bismuth-film electrodes for the determination of trace metals by anodic stripping voltammetry. *Analyst* 129, 1082–1090. <https://doi.org/10.1039/b404978k>
- Laxer, M., Capomacchia, A.C., Hardee, G.E., 1981. Intramolecular Hydrogen-Bonding in Beta Beta Adrenergic Blocking Agents. *Talanta* 28, 973–976.
- Li, X., Wang, Y., Sun, X., Zhan, T., Sun, W., 2010. Direct electrochemistry and electrocatalysis of hemoglobin on carbon ionic liquid electrode. *J. Chem. Sci* 122, 271–278. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2010.02.014>
- Lourencao, B.C., Silva, T.A., Fatibello-Filho, O., Swain, G.M., 2014. Voltammetric Studies of Propranolol and Hydrochlorothiazide Oxidation in Standard and Synthetic Biological Fluids Using a Nitrogen-Containing Tetrahedral Amorphous Carbon (ta-C:N) Electrode. *Electrochim. Acta* 143, 398–406. <https://doi.org/10.1016/j.electacta.2014.08.008>
- M.C. Daniel, D.A., 2004. Gold nanoparticles: assembly, supramolecularchemistry, quantum-size-related properties, and applications toward. *Chem. Rev.* 104, 293–346.
- Martínez, V., Maguregui, M.I., Jiménez, R.M., Alonso, R.M., 2000. Determination of the pK(a) values of beta-blockers by automated potentiometric titrations. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 23, 459–468. [https://doi.org/10.1016/S0731-7085\(00\)00324-1](https://doi.org/10.1016/S0731-7085(00)00324-1)
- Narasimham, L., Barhate, V.D., 2011. Physico-chemical characterization of some beta blockers and anti-diabetic drugs - potentiometric and spectrophotometric pKa determination in different co-solvents.

- Eur. J. Chem. 2, 36–46.
<https://doi.org/10.5155/eurjchem.2.1.36-46.371>
- Nigović, B., Marušić, M., Jurić, S., 2011. A highly sensitive method for determination of beta-blocker drugs using a Nafion-coated glassy carbon electrode. *J. Electroanal. Chem.* 663, 72–78.
<https://doi.org/10.1016/j.jelechem.2011.09.017>
- Ogrodowczyk, M., Marciniak, B., 2013. Comparative analysis of selected BETA-blockers. *Acta Pol. Pharm. - Drug Res.* 70, 779–786.
- Oliveira, G.K.F., Tormin, T.F., Sousa, R.M.F., De Oliveira, A., De Moraes, S.A.L., Richter, E.M., Munoz, R.A.A., 2016. Batch-injection analysis with amperometric detection of the DPPH radical for evaluation of antioxidant capacity. *Food Chem.* 192, 691–697.
<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2015.07.064>
- Pai, N.R., Patil, S.S., College, D.G.R., 2012. Available online www.jocpr.com Research Article Synthesis of Atenolol Impurities 4, 375–382.
- Puig-Font, G.A.A., Laschi, S., Mascini, M., Sanfilippo, L., Merkoçi, A., 2008. Electrochemical stripping analysis, a powerful technique for real-time controlling of environment pollution from heavy metals. *Proc. iEMSs 4th Bienn. Meet. - Int. Congr. Environ. Model. Softw. Integr. Sci. Inf. Technol. Environ. Assess. Decis. Making*, iEMSs 2008 3, 1414–1419.
- Qiang, Z., Adams, C., 2004. Potentiometric determination of acid dissociation constants (pK_a) for human and veterinary antibiotics. *Water Res.* 38, 2874–2890.
<https://doi.org/10.1016/j.watres.2004.03.017>
- Quintino, M.S.M., Angnes, L., 2004. Batch injection analysis: An almost unexplored powerful tool. *Electroanalysis* 16, 513–523.
<https://doi.org/10.1002/elan.200302878>
- Recanatini, M., 1990. Partition and distribution coefficients of arlyoxypropanolamine beta-adrenoceptor antagonists. *J. Pharm Pharmacol* 44, 68–70.
- Shipway, A.N., Katz, E., Willner, I., 2000. Nanoparticle arrays on surfaces for electronic, optical, and sensor applications. *Angew. Chemie (International Ed. English)* 39, 19–52.
[https://doi.org/10.1002/1439-7641\(20000804\)1:1<18::aid-cphc18>3.3.co;2-c](https://doi.org/10.1002/1439-7641(20000804)1:1<18::aid-cphc18>3.3.co;2-c)
- Silva, A.A., Silva, L.A.J., Munoz, R.A.A., Oliveira, A.C., Richter, E.M., 2016. Determination of Amlodipine and

- Atenolol by Batch Injection Analysis with Amperometric Detection on Boron-doped Diamond Electrode. *Electroanalysis* 28, 1455–1461. <https://doi.org/10.1002/elan.201501138>
- Srivastava, R.K., Chen, Q., Siddiqui, I., Sarva, K., Shankar, S., 2007. Linkage of curcumin-induced cell cycle arrest and apoptosis by cyclin-dependent kinase inhibitor p21/WAF1/CIP1. *Cell Cycle* 6, 2953–2961. <https://doi.org/10.4161/cc.6.23.4951>
- Tadi, K.K., Motghare, R. V., 2016. Voltammetric Determination of Pindolol in Biological Fluids Using Molecularly Imprinted Polymer Based Biomimetic Sensor. *J. Electrochem. Soc.* 163, B286–B292. <https://doi.org/10.1149/2.0501607jes>
- Takács-Novák, K., Avdeef, A., 1996. Interlaboratory study of log P determination by shake-flask and potentiometric methods. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 14, 1405–1413. [https://doi.org/10.1016/0731-7085\(96\)01773-6](https://doi.org/10.1016/0731-7085(96)01773-6)
- World-Anti Doping Agency, 2021. The 2021 WADA Prohibited List. World Anti-Doping 1–24.