

Шифр: «Леводона»

**ВОЛЬТАМПЕРОМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ
ЛЕВОДОПИ В ФАРМАЦЕВТИЧНИХ
ПРЕПАРАТАХ НА ЕЛЕКТРОХІМІЧНО
АКТИВОВАНОМУ ВУГІЛЬНО-ПАСТОВОМУ
ЕЛЕКТРОДІ**

ЗМІСТ

	Стор.
ВСТУП	3
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	4
1.1 Вольтамперометричні методи визначення леводопи.....	4
РОЗДІЛ 2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	6
2.1. Об'єкти дослідження	6
2.2. Методики проведення експерименту	7
2.2.1. Приготування вугільно-пастового електрода.....	7
2.2.2. Встановлення оптимальних умов електрохімічної активації ВПЕ	7
2.2.3. Дослідження редокс-поведінки леводопи на вугільно- пастовому електроді.....	7
2.2.4. Побудування градувального графіку для визначення леводопи.....	7
2.2.5. Визначення леводопи в фармацевтичних препаратах.....	8
2.3. Результати та їх обговорення	8
2.3.1 Оптимізація електрохімічної активації	8
2.3.2 Редокс-поведінка леводопи на ЕА-ВПЕ.....	11
2.3.3 Вольтамперометричне визначення леводопи в фармацевтичних препаратах.....	13
ВИСНОВКИ	14
ЛІТЕРАТУРА	15

ВСТУП

Леводопа ((2S)-2-аміно-3-(3,4-дігідроксіфеніл)пропанова кислота) є природною біологічно активною добавкою і психоактивною речовиною, що містяться в деяких видах харчових продуктів та лікарських рослин. Леводопа, як попередник дофаміну, активно застосовується при виготовленні ефективних фармацевтичних препаратів для лікування хвороби Паркінсона [1]. Леводопа і подібні їй за структурою сполуки часто використовують для апробації нових модифікаторів електродів. Тому в літературі існує чимало методик визначення леводопи як в фармацевтичних препаратах, так і у біологічних рідинах. Проте розробка нових вольтамперометричних сенсорів для визначення леводопи залишається актуальним завданням. Для підвищення чутливості визначення, як правило, використовують такі поширені модифікатори електродів як іонні рідини, або вуглецеві наноматеріали: вуглецеві нанотрубки, графен і його оксид, вуглецеві квантові точки. Проте такі модифікатори зазвичай є малодоступними. На наш погляд мало уваги приділено способу електрохімічної підготовки вугільно-пастових електродів. Так, відомі способи покращення аналітичних можливостей вугільно-пастових електродів, проте умови електрохімічної підготовки, що описані в літературі суттєво відрізняються, а отже обрати найбільш коректний спосіб не можливо.

Отже метою даної роботи є розробка простого, дешевого та чутливого сенсору для вольтамперометричного з лінійною розгорткою потенціалу визначення леводопи на основі електрохімічно-активованого вугільно-пастового електрода.

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Вольтамперометричні методи визначення леводопи

Запропоновано ряд сенсорів для визначення леводопи на скловуглецевому електроді [2–6], планарному золотому електроді [7] і модифікованих ВПЕ [8–17]. В якості модифікаторів ВПЕ для збільшення чутливості і селективності визначення леводопи методом диференційно-імпульсної вольтамперометрії використовують графен, іонну рідину гексафторфосафат *n*-гексил-3-метилімідазол та 1-(4-бромбензил)-4-ферроценіл-1H-[1,2,3]-тріазол (0.05-15 і 15-800 μM) [11]; багат шарові нанотрубки, гексафторфосафат 1-бутил-3-метилімідазол і наночастинки гідроксиду кобальту (0.25-10 і 15-225 μM) [8, 14]; вуглецеві нанотрубки і 2,2'-[1,2-етандііл-*bis*-(нітрилоетиліден)]-*bis*-гідрохінон (0.2-35 і 35-700 μM), а також вуглецеві нанотрубки і 2,7-*bis*-(етилферроценіл) флуорен-9-он (0.1-20 і 20-700 μM) [9, 12]. Леводопу можна визначити також використовуючи в якості модифікатора вугільно-пастового електрода мікрочастинки полігліціна/наночастинок оксиду цинку (ZnO)/багатостінних вуглецевих нанотрубок в концентраціях 5-500 μM [16]. Були розроблені сенсори на основі 1-метил-3-бутилімідазолій хлориду як іонної рідини і наночастинок NiO, а також 1-метил-3-бутилімідазолій гексафторфосфату і графенових квантових точок, які дозволили визначити леводопу в діапазонах концентрації 0,7-900 μM або 0,05-250 μM [15, 17]. Застосування зазначених модифікаторів дозволяє підвищити селективність і чутливість визначення, проте робить описані способи трудомісткими, ресурсовитратними і нерентабельними для впровадження в практику контролюючих лабораторій. Таким чином, розробка альтернативних методик визначення леводопи, які відрізняються простотою і чутливістю є важливим завданням.

Відомо, що для поліпшення електрохімічних характеристик електродів на основі вуглецевих матеріалів можна використовувати техніку електрохімічної активації [18, 19]. Крім того, Райс, Галус і Адамс [18] показали, що під час

електрохімічної активації кількість зв'язуючого на межі розділу поверхні електрода зменшується, що може збільшити чутливість визначення за рахунок збільшення активної площі поверхні і величини константи швидкості переносу електрону. Однак оптимальні параметри електрохімічної активації таких електродів сильно відрізняються в залежності від складу електрода, і середовища електрохімічної активації. Метою даної роботи є розробка методики вольтамперометричного визначення леводопи в фармацевтичних препаратах на електрохімічно-активованому вугільно-пастовому електроді (ЕА-ВПЕ).

РОЗДІЛ 2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

2.1. Застосовані реактиви, прилади, апаратура та об'єкти дослідження

а) Застосовані реактиви

Як стандарт використовували гексаціаноферрат (II) калію з концентрацією $1 \cdot 10^{-2}$ М, робочий розчин якого готували шляхом розчинення точної наважки $K_4[Fe(CN)_6]$ в дистильованій воді. Стандартний розчин леводопи з концентрацією $1 \cdot 10^{-3}$ М готували шляхом розчинення точного наважки в 1 М розчині сірчаної кислоти. В якості фонового електроліту використовували 1 М розчин KCl і 0.1 М розчини $HClO_4$. Для електрохімічної активації ВПЕ застосовували 0.5 - 2.5 М розчини гідроксиду натрію. Розчини з меншими концентраціями готували шляхом розбавлення вихідних безпосередньо перед застосуванням. Всі реагенти, що застосовуються в роботі, мали кваліфікацію не нижче ч.д.а.

б) Застосовані прилади та апаратура

Вольтамперограми реєстрували за допомогою вольтамперометричного аналізатора Екотест-ВА (ТОВ «Еконікс-Експерт», РФ) з трьохелектродною коміркою, яка складається з хлорсрібного електрода порівняння ЕВЛ-1М4 (насичений KCl), допоміжного платинового електрода ЕПЛ-02 і ВПЕ в якості робочого електрода.

Кислотність середовища контролювали за допомогою скляного електрода ЕСЛ-63-07 в парі з хлорсрібним електродом порівняння ЕВЛ-1М3 на іономірі І-160, відкаліброваному за стандартними буферними розчинами.

2.2. Методики проведення експерименту

2.2.1. Приготування вугільно-пастового електрода

Для приготування ВПЕ використовували порошок спектрально чистого графіту. ВПЕ готували, використовуючи співвідношення графітовий порошок: силіконове масло = 4:1 (за масою) і гомогенізували в ступці. Отриману пасту переносили в трубку з політетрафторетилену з внутрішнім діаметром 4 мм, а в якості токознімача і поршня використовували мідний циліндр.

2.2.2 Встановлення оптимальних умов електрохімічної активації вугільно-пастового електрода

Для дослідження електрохімічної активації ВПЕ використовували розчин $K_4[Fe(CN)_6]$ з концентрацією $1 \cdot 10^{-3}$ М. При вивченні процесів окислення / відновлення системи $[Fe(CN)_6]^{4-}/[Fe(CN)_6]^{3-}$ циклічні вольтамперограми записували від -200 мВ до 600 мВ і в зворотному напрямку, змінюючи швидкість розгортки в межах 25-200 мВ/с. Для оптимізації параметрів електрохімічної активації ВПЕ, електрод витримували при потенціалі в межах 1000-2000 мВ в розчинах NaOH різної концентрації.

2.2.3. Дослідження редокс-поведінки леводопи на вугільно-пастовому електроді

Для вивчення редокс-процесів леводопи на ВПЕ 2.5 мл робочого розчину з концентрацією $1 \cdot 10^{-3}$ М переносили в мірну колбу ємністю 25 мл, доводили до мітки фоновим електролітом (0.1 М $HClO_4$) і переносили в комірку. Потім проводили розгортку потенціалу від 0 мВ до 1000 мВ і в зворотному напрямку, змінюючи швидкість розгортки в межах 25-200 мВ/с.

2.2.4 Побудування градувального графіку для визначення леводопи

Для побудови градууювального графіку від 0.025 до 2.50 мл робочого розчину леводопи з концентрацією $1 \cdot 10^{-3}$ М переносили в мірні колби ємністю 25 мл, доводили до мітки 0.1 М HClO_4 і переносили в комірку. Вольтамперограми реєстрували при розгортці потенціалу від 0 мВ до 1000 мВ зі швидкістю 50 мВ/с.

2.2.5 Визначення леводопи в фармацевтичних препаратах

При аналізі фармацевтичного препарату, таблетку попередньо розтирали в ступці, кількісно переносили в склянку і розчиняли в 1М розчині сірчаної кислоти при кип'ятінні протягом 5 хвилин. Отриманий розчин фільтрували через фільтр «синя стрічка» в мірну колбу ємністю 250 мл і доводили до мітки дистильованою водою. Аліквоту переносили в мірну колбу на 25 мл, доводили до мітки фоновим електролітом (0.1 М HClO_4) і переносили в комірку. Вольтамперограми реєстрували, як і при побудові градууювального графіку. Концентрацію леводопи знаходили за методом добавок:

$$m_{\text{лев}} = \frac{a \cdot i_1 \cdot C_d \cdot V_d}{(i_1 - i_2) \cdot V_{\text{МК}}}$$

де, $m_{\text{лев}}$ —маса леводопи в мг, i_1 — значення сили струму, i_2 —значення сили струму після додавання стандартної добавки, C_d —концентрація стандартної добавки в М, V_d —об'єм стандартної добавки в мл, $V_{\text{МК}}$ – об'єм мірної колби в мл, a – коефіцієнт перерахунку, який дорівнює $246,5 \cdot 10^6$ (л·мг)/моль.

2.3. Результати та їх обговорення

2.3.1 Оптимізація електрохімічної активації

Як параметри електрохімічної активації нами були обрані такі як, потенціал активації ($E_{\text{акт}}$), час активації ($t_{\text{акт}}$) і концентрація середовища активації (C_{NaOH}).

Для оптимізації параметрів електрохімічної активації була використана стандартна система $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{4-}/[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-}$, а ефективність її визначили по різниці піків окислення і відновлення ($E_{\text{pa}}-E_{\text{pc}}$). При вивченні впливу потенціалу активації залежність між $E_{\text{акт}}$ і $E_{\text{pa}}-E_{\text{pc}}$ проходить через мінімум (рис 2.1), а оптимальне значення $E_{\text{акт}}$ лежить в межах 1.45-1.50 В. Така залежність узгоджується з даними авторів [19], які вивчали морфологію поверхні методом скануючої електронної мікроскопії. Встановлено [19], що поверхня електрода найбільш рельєфна при використанні $E_{\text{акт}}$ в межах 1.40-1.60 В, а подальше збільшення потенціалу активації призводить до "зрощення" поверхні. У подальших дослідженнях в якості оптимального значення $E_{\text{акт}}$ було вибрано 1.50 В.

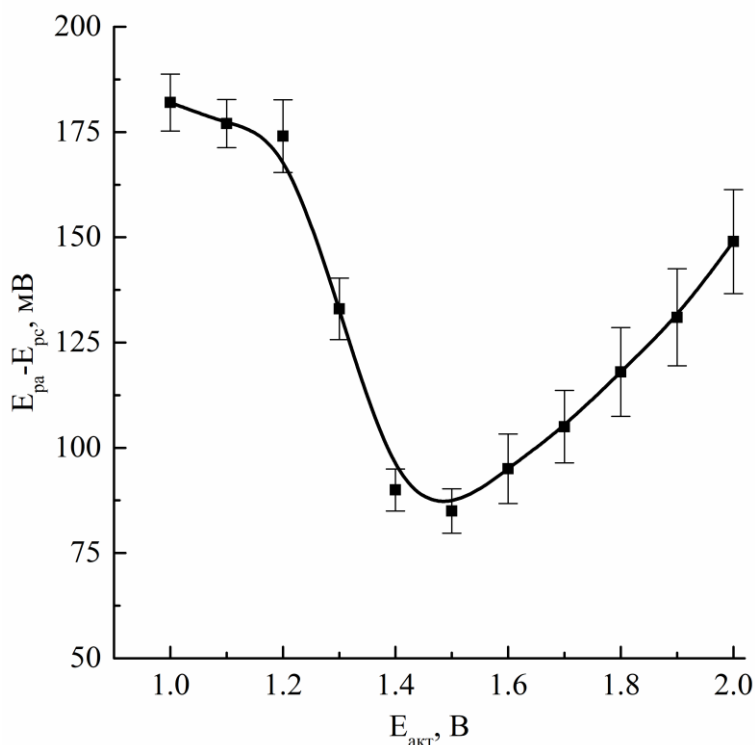


Рис. 2.1 Залежність різниці піків окислення та відновлення від потенціалу активації при швидкості сканування 25 мВс^{-1} ; час активації 60 с; концентрація NaOH 1М; концентрація фероціаніду калію 1 мМ; фоновий електроліт 1 М KCl.

При оптимізації концентрації середовища активації і $t_{\text{акт}}$ встановлено, що при збільшенні концентрації NaOH різниця $E_{\text{pa}}-E_{\text{pc}}$ різко зменшується (рис 2.2 а), проходить через мінімум (1 М NaOH), а потім збільшується. Таку залежність

можна пояснити, якщо припустити існування деякої граничної концентрації кисневмісних груп на поверхні електрода, яка надає максимальний позитивний ефект. Можна припустити, що при більш високих концентраціях NaOH поряд зі збільшенням концентрації кисневмісних груп на поверхні, погіршується її морфологія. Це призводить до зменшення константи швидкості перенесення електрона, і збільшення різниці $E_{pa}-E_{pc}$. Надалі в якості оптимального середовища для електрохімічної активації використовували 1М розчин NaOH.

Вплив тривалості активації на різницю $E_{pa}-E_{pc}$, при різних швидкостях розгортки, представлено на рис 2.2 б. Як видно із збільшення тривалості часу активації відмінність у величині $E_{pa}-E_{pc}$ при різних швидкостях розгортки зменшується. Як оптимальний час активації вибрано 2 хвилини, оскільки в таких умовах спостерігається найбільш різке зменшення різниці $E_{pa}-E_{pc}$ для всіх швидкостей розгортки потенціалу.

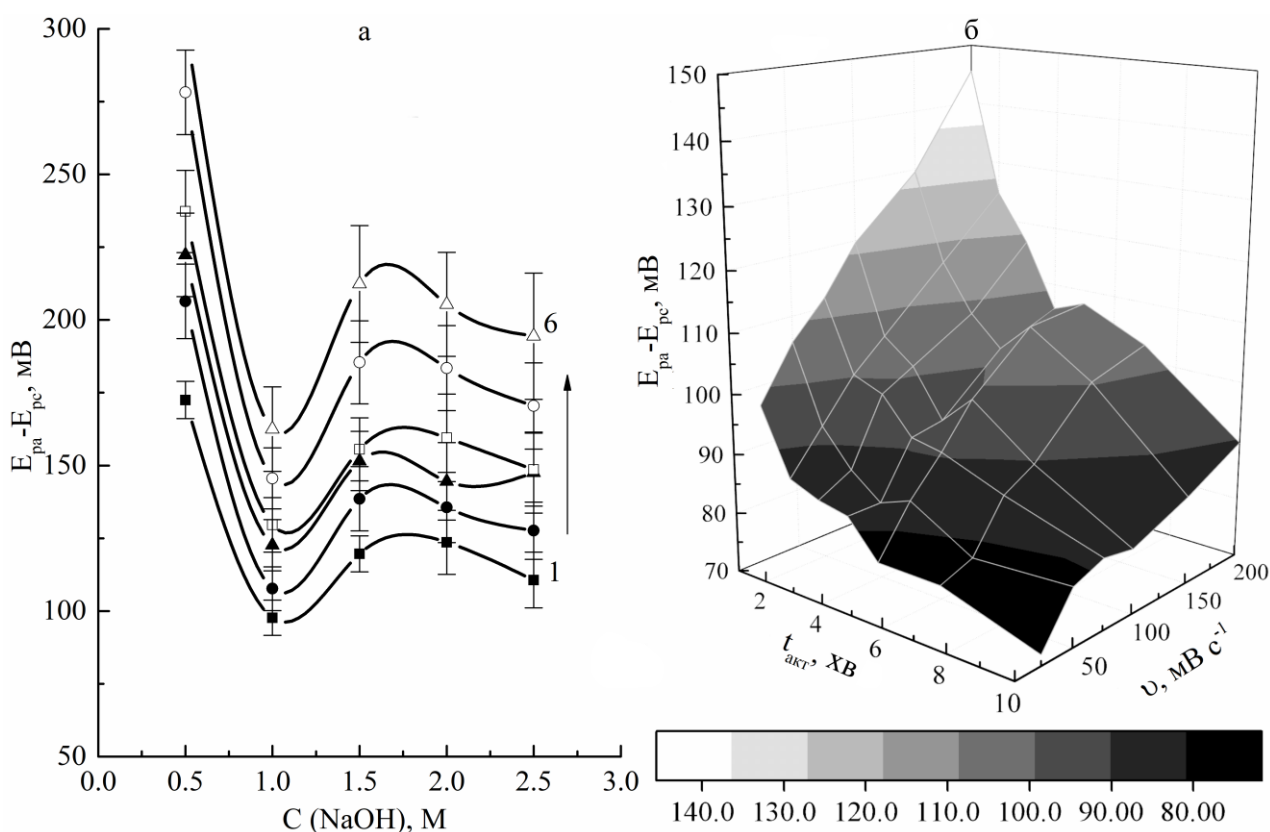


Рис. 2.2 а) графіки різниці піків окислення та відновлення як функції концентрації NaOH при різній швидкості розгортки потенціалу (від 1 до 6): 25, 50, 75, 100, 150, 200 mVs^{-1} ; потенціал активації 1,50 В; Час активації 60 с. б)

залежність різниці піків окислення та відновлення як функції від часу активації при різних швидкостях розгортки потенціалу; потенціалі активації 1,50 В; концентрація NaOH 1 М; фоновий електроліт 1 М KCl.

2.3.2 Редокс-повидінка леводопи на EA-ВПЕ.

Як видно з циклічної вольтамперограми, піки окислення і відновлення леводопи на ВПЕ і EA-ВПЕ зсуваються на 188 мВ і 354 мВ і становить 632 мВ і 524 мВ відповідно, а величина струму окислення збільшилася в 1,5 раз (рис. 2.3). Значення різниці потенціалів піків окислення і відновлення, і співвідношення струмів окислення і відновлення відповідно рівні 108 мВ і 0.8.

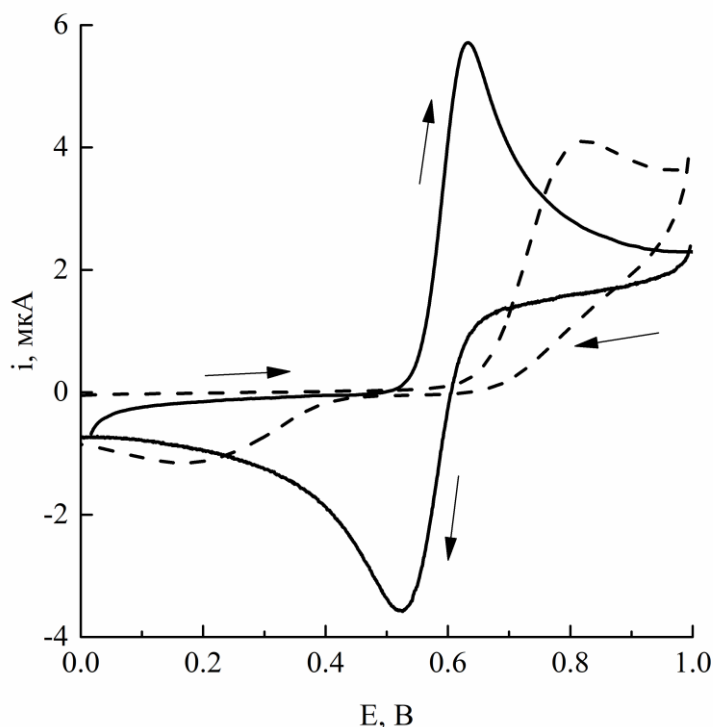


Рис. 2.3 Циклічні вольтамперограми на ВПЕ (пунктирна лінія) та EA-ВПЕ (суцільна лінія) в 0,1 М HClO₄ кислоті, що містить 100 мкМ леводопи при швидкості сканування 50 мВс⁻¹.

Як видно (рис. 2.4 а.) при збільшенні швидкості розгортки потенціалу потенціали піків окислення і відновлення леводопи зміщуються в позитивну і негативну область потенціалів відповідно, що свідчить про незворотність процесу окислення.

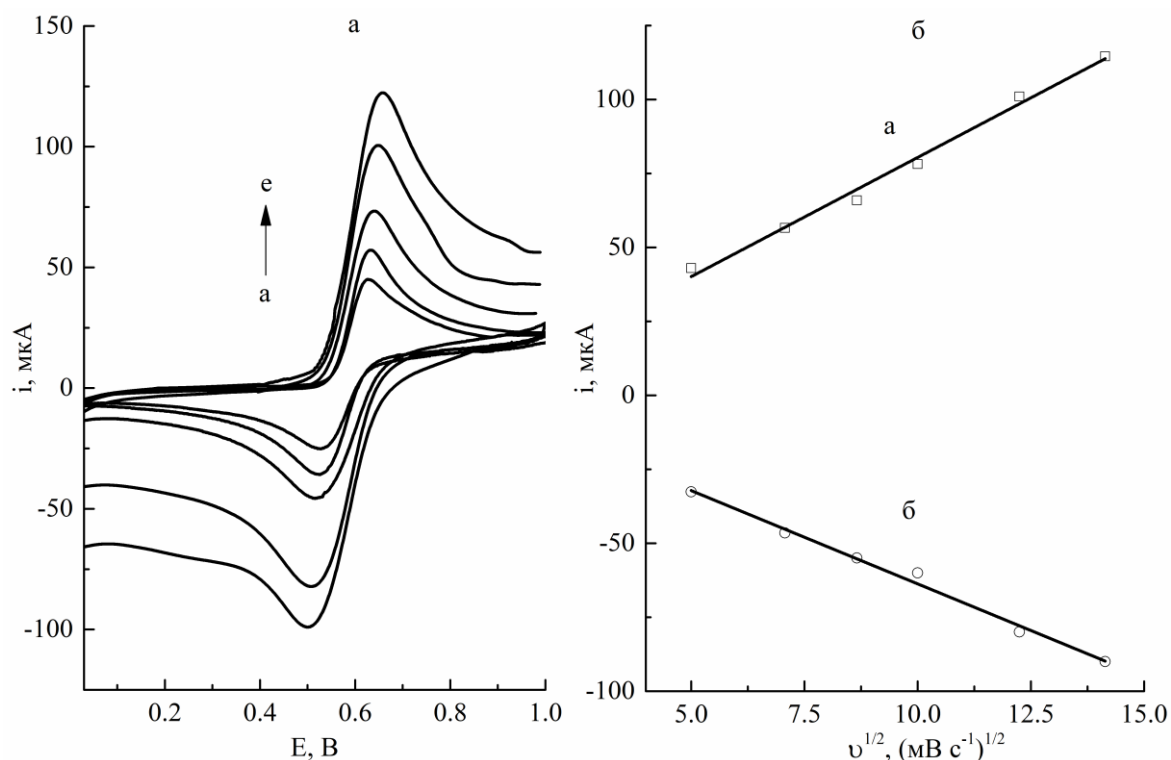


Рис 2.4 а) циклічні вольтамперограми на ЕА-ВПЕ в 0,1 М HClO_4 , що містить 1 мМ леводопи зі швидкістю сканування (від а до е) 25, 50, 100, 150, 200 mV s^{-1} . б) Залежність струмів піків окислення і відновлення леводопи від квадратного кореня швидкості розгортки потенціалу.

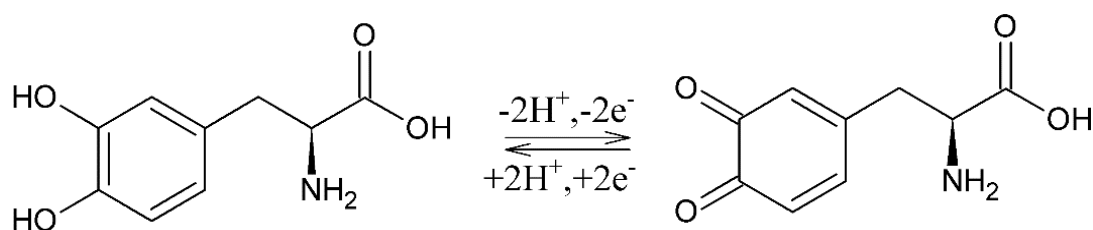
Виходячи з цього, нами були побудовані залежності потенціалу піку окислення і відновлення від натурального логарифму швидкості розгортки потенціалу і були отримані наступні лінійні рівняння:

$$E_{pa} [\text{mV}] = 577.7 [\text{mV}] + 14.35 [\text{mV} / \ln (\text{mV s}^{-1})] \times \ln v [\ln (\text{mV s}^{-1})] \quad (r = 0.97; n = 3)$$

$$E_{pc} [\text{mV}] = 587,1 [\text{mV}] - 15.98 [\text{mV} / \ln (\text{mV s}^{-1})] \times \ln v [\ln (\text{mV s}^{-1})] \quad (r = 0.99; n = 3)$$

для потенціалів піків окислення і відновлення відповідно. Із тангенсів кутів нахилу даних рівнянь нами були розраховані коефіцієнт переносу заряду для процесу відновлення $\alpha = 0.47$ та окислення $(1-\alpha) = 0.53$, а також було розраховано кількість електронів, які беруть участі в процесі окислення $n = 1.7 \sim 2$. Також використовуючи рівняння $E_{pa} - E_{pa}/2 [\text{mV}] = 47.6 [\text{mV}] \cdot ((1-\alpha) \cdot n_\alpha)^{-1}$ і $E_{pc} - E_{pc}/2 [\text{mV}] = -47.6 [\text{mV}] \cdot (\alpha \cdot n_\alpha)^{-1}$ для вольтамперометричних кривих окислення і відновлення (при швидкості розгортки потенціалу 50 mV/s) відповідно, були розраховані коефіцієнти переносу заряду для процесу відновлення $\alpha = 0.44$ та

окислення $(1-\alpha) = 0.56$, а кількість електронів беруть участі в процесі окислення $n = 1.84 \sim 2$. Як видно, значення коефіцієнтів переносу заряду розрахованих обома методами близькі, а процес окислення включає в себе передачу двох електронів. Лінійність струму окислення і відновлення леводопи від квадратного кореня швидкості розгортки потенціалу (рис. 4б) також говорить про необоротний процес окислення леводопи на електрохімічно активованому вугільно-пастовому електроді з кінетично-контрольованим струмом. Також нами була розрахована константа швидкості перенесення електрона по методу Ніколсона [20], що склала $k_s = 1,45 \cdot 10^{-3}$ см/с. Виходячи з вищесказаного ми пропонуємо наступну схему окислення леводопи:



2.3.3 Вольтамперометричне визначення леводопи в фармацевтичних препаратах

Побудовано градувальний графік визначення леводопи на ЕА-ВПЭ, який лінійний в діапазоні концентрацій 5-100 μM (рис. 2.5) і описується рівнянням виду $I_p [\mu\text{A}] = -0.034 [\mu\text{A}] + 0.058 [\mu\text{A}/\mu\text{M}] \times C [\mu\text{M}]$ ($r = 0.996$; $n = 3$). Запропонований метод визначення леводопи був апробований на модельних розчинах і фармацевтичних препаратах (таблиця).

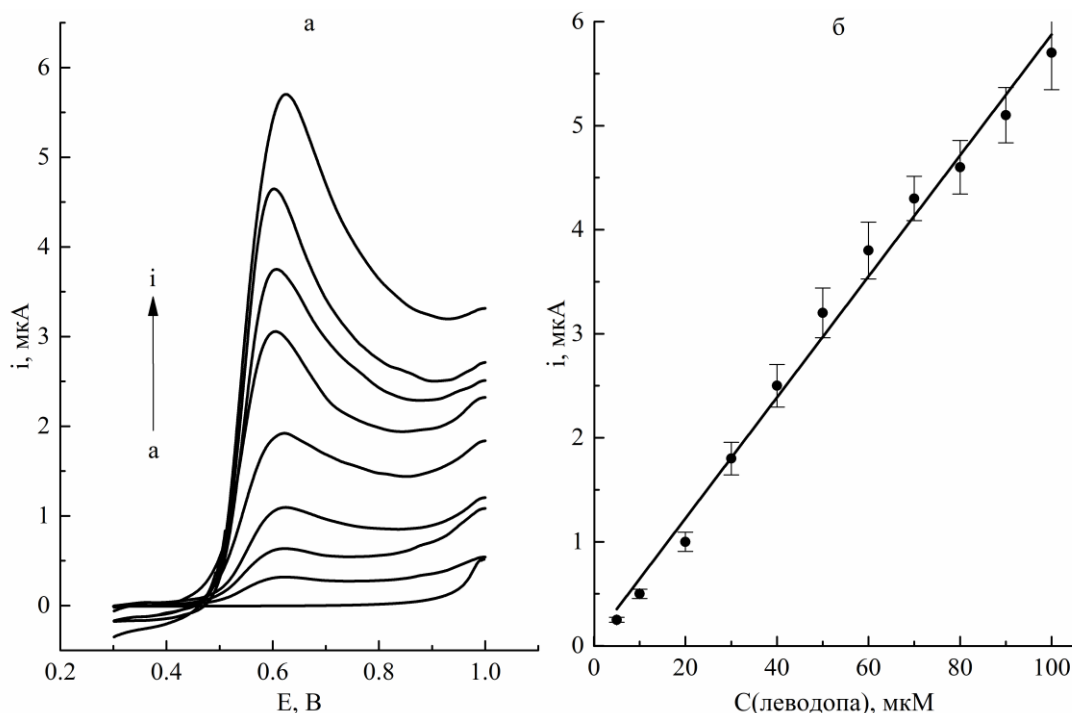


Рис. 2.5 а) вольтамперограми на ЕА-ВПЕ у 0,1 М НСlО₄, що містить різні концентрації леводопи (від а до і): 0, 5, 10, 20, 30, 40, 60, 80, 100 мкМ. б) градувальний графік.

Як видно з таблиці, при аналізі фармацевтичного препарату «Леваком» (ТОВ ФармаСтарт, Київ, Україна) з вмістом діючої речовини 250 мг / таблетка було знайдено 246.6 ± 20.8 мг леводопи з RSD 3.4%. В цілому, слід зробити висновок, що запропонована вольтамперометрична методика визначення леводопи в фармацевтичному препараті вільна від систематичних помилок, що вказує на правильність одержуваних результатів при хорошій відтворюваності.

Таблиця

Результати визначення леводопи в модельних розчинах і фармацевтичних препаратах (n = 3, P = 0.95)

Аналіт	Запропонований метод			Референтний метод [21]		
	Введено, мг	Знайдено, мг	RSD, %	Введено, мг	Знайдено, мг	RSD, %
Модельний розчин	100.0	97.1±7.5	3.1	100.0	98.2±2.4	1.0
Леваком	0.0	246.6±20.8	3.4	0.0	248.5±6.8	1.1
	25.0	269.6±22.1	3.3			

ВИСНОВКИ

1. В даній роботі з використанням техніки електрохімічної активації розроблений простий, дешевий та чутливий сенсор на основі вугільно-пастового електроду. Встановлення оптимального параметри електрохімічної активації, а саме $E_{\text{акт}} = 0 \text{ В}$, $t_{\text{акт}} = 120 \text{ с}$, $C(\text{NaOH}) = 1 \text{ М}$.
2. Вивчено редокс-поведінку леводопи на запропонованому сенсорі. Встановлено, що процес окислення необоротний з кінетично-лімітуючим струмом. Встановлено, що в процесі окислення леводопи беруть участь еквівалентна кількість протонів і нейтронів. Розраховані значення коефіцієнтів переносу заряду для катодного ($\alpha=0,47$) і анодного процесу ($(1-\alpha)=0,53$), а також число електронів $n = 2$. За методом Нікольсона розрахована гетерогенна константа швидкості перенесення електрона яка відповідно дорівнює $k_s = 1,45 \cdot 10^{-3} \text{ см/с}$. Запропоновано схему окиснення леводопи на електрохімічно-активованому вугільно-пастовому електроді.
3. Запропонована методика дозволяє визначати концентрацію леводопи в межах 5-100 мкМ, та була успішно застосована при аналізі фармацевтичного препарату і дає задовільні результати з відносною помилкою визначення близько 3.4%.

ЖИТЕПАТҮПА

1. Damier P. The substantia nigra of the human brain: ii. patterns of loss of dopamine-containing neurons in parkinson's disease / P. Damier, E. C. Hirsch, Y. Agid, A. M. Graybiel // *Brain*. — 1999. — Vol. 122, No. 8. — P. 1437–1448.
2. Maia Quintino M. S. Voltammetric studies and determination of levodopa and carbidopa in pharmaceutical products / M. S. Maia Quintino, M. Yamashita, L. Angnes // *Electroanalysis*. — 2006. — Vol. 18, No. 7. — P. 655–661.
3. Zapata-Urzúa C. Simultaneous voltammetric determination of levodopa, carbidopa and benserazide in pharmaceuticals using multivariate calibration / C. Zapata-Urzúa, M. Pérez-Ortiz, M. Bravo[et al.] // *Talanta*. — 2010. — Vol. 82, No. 3. — P. 962–968.
4. Pérez-Ortiz M. Voltammetric study and direct analytical determination of the antiparkinson drug benserazide / M. Pérez-Ortiz, S. Bollo, C. Zapata-Urzúa[et al.] // *Analytical Letters*. — 2011. — Vol. 44, No. 9. — P. 1683–1698.
5. Mazloun-Ardakani M. Nano composite system based on fullerene-functionalized carbon nanotubes for simultaneous determination of levodopa and acetaminophen / M. Mazloun-Ardakani, S. H. Ahmadi, Z. Safaei Mahmoudabadi, A. Khoshroo // *Measurement: Journal of the International Measurement Confederation*. — 2016. — Vol. 91. — P. 162–167.
6. Benvidi A. Electrochemical deposition of gold nanoparticles on reduced graphene oxide modified glassy carbon electrode for simultaneous determination of levodopa, uric acid and folic acid / A. Benvidi, A. Dehghani-Firouzabadi, M. Mazloun-Ardakani[et al.] // *Journal of Electroanalytical Chemistry*. — 2015. — Vol. 736. — P. 22–29.
7. Bergamini M. F. A disposable electrochemical sensor for the rapid determination of levodopa / M. F. Bergamini, A. L. Santos, N. R. Stradiotto, M. V. B. Zanoni // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. — 2005. — Vol. 39, No. 1–2. — P. 54–59.

8. Babaei A. Nanomolar simultaneous determination of levodopa and serotonin at a novel carbon ionic liquid electrode modified with Co(OH)_2 nanoparticles and multi-walled carbon nanotubes / A. Babaei, A. R. Taheri, M. Aminikhah // *Electrochimica Acta*. — 2013. — Vol. 90. — P. 317–325.
9. Mazloun-Ardakani M. Simultaneous determination of levodopa, carbidopa and tryptophan using nanostructured electrochemical sensor based on novel hydroquinone and carbon nanotubes: application to the analysis of some real samples / M. Mazloun-Ardakani, B. Ganjipour, H. Beitollahi[et al.] // *Electrochimica Acta*. — 2011. — Vol. 56, No. 25. — P. 9113–9120.
10. Mazloun-Ardakani M. Carbon nanotube electrochemical sensor based on and benzofuran derivative as a mediator for the determination of levodopa, acetaminophen, and tryptophan / M. Mazloun-Ardakani, M. Zokaie, A. Khoshroo // *Ionics*. — 2015. — Vol. 21, No. 6. — P. 1741–1749.
11. Tajik S. First report for electrochemical determination of levodopa and cabergoline: application for determination of levodopa and cabergoline in human serum, urine and pharmaceutical formulations / S. Tajik, M. A. Taher, H. Beitollahi // *Electroanalysis*. — 2014. — Vol. 26, No. 4. — P. 796–806.
12. Beitollahi H. Application of a carbon-paste electrode modified with 2,7-bis(ferrocenyl ethyl)fluoren-9-one and carbon nanotubes for voltammetric determination of levodopa in the presence of uric acid and folic acid / H. Beitollahi, J. B. Raoof, R. Hosseinzadeh // *Electroanalysis*. — 2011. — Vol. 23, No. 8. — P. 1934–1940.
13. Mazloun-Ardakani M. Electrocatalytic oxidation and voltammetric determination of levodopa in the presence of carbidopa at the surface of a nanostructure based electrochemical sensor / M. Mazloun-Ardakani, Z. Taleat, A. Khoshroo[et al.] // *Biosensors and Bioelectronics*. — 2012. — Vol. 35, No. 1. — P. 75–81.
14. Shpigun L. K. Voltammetric sensors based on gel composites containing carbon nanotubes and an ionic liquid / L. K. Shpigun, N. A. Isaeva, E. Y. Andryukhina, P. M. Kamilova // *Journal of Analytical Chemistry*. — 2016. — Vol. 71, No. 8.

- P. 814–822.
15. Fouladgar M. Highly sensitive voltammetric sensor based on nio nanoparticle room temperature ionic liquid modified carbon paste electrode for levodopa analysis / M. Fouladgar, H. Karimi-Maleh, V. K. Gupta // *Journal of Molecular Liquids*. — 2015. — Vol. 208. — P. 78–83.
 16. Afkhami A. Electrochemical determination of levodopa in the presence of ascorbic acid by polyglycine/zno nanoparticles/multi-walled carbon nanotubes-modified carbon paste electrode / A. Afkhami, F. Kafrashi, T. Madrakian // *Ionics*. — 2015. — Vol. 21, No. 10. — P. 2937–2947.
 17. Sanati A. L. Synergic effect of graphene quantum dots and room temperature ionic liquid for the fabrication of highly sensitive voltammetric sensor for levodopa determination in the presence of serotonin / A. L. Sanati, F. Faridbod, M. R. Ganjali // *Journal of Molecular Liquids*. — 2017. — Vol. 241. — P. 316–320.
 18. Rice M. E. Graphite paste electrodes. effects of paste compositions and surface states on electron-transfer rates / M. E. Rice, Z. Galus, R. N. Adams // *Journal of Electroanalytical Chemistry and Interfacial Electrochemistry*. — 1983. — Vol. 143, No. 1–2. — P. 89–102.
 19. Su W. Y. Electrochemically pretreated screen-printed carbon electrodes for the simultaneous determination of aminophenol isomers / W. Y. Su, S. M. Wang, S. H. Cheng // *Journal of Electroanalytical Chemistry*. — 2011. — Vol. 651, No. 2. — P. 166–172.
 20. Nicholson R. S. Theory and application of cyclic voltammetry f m measurement of electrode reaction kinetics / R. S. Nicholson // *Analytical Chemistry*. — 1965. — Vol. 37, No. 11. — P. 1351–1355.
 21. Державна Фармакопея України – Харків, 2004. – 492 с.