

ХІМІЯ

УДК 543

DOI <https://doi.org/10.32782/pcsd-2023-2-1>

Жолт КОРМОШ

кандидат хімічних наук, професор

ORCID: 0000-0001-6018-8787

Scopus Author ID: 35580134800

Микола ШЕВЧУК

кандидат хімічних наук, доцент, доцент кафедри матеріалознавства, Луцький національний технічний університет, вул. Львівська, 75, м. Луцьк, Волинська обл., Україна, 43000

ORCID: 000-0002-6602-2929

Наталія КОРМОШ

викладач, Волинський медичний інститут, вул. Лесі Українки, 2, м. Луцьк, Волинська обл., Україна, 43000

ORCID: 0000-0002-4272-888X

Scopus Author ID: 23018964400

Катерина ЛЮШУК

кандидат педагогічних наук, викладач, Волинський медичний інститут, вул. Лесі Українки, 2, м. Луцьк, Волинська обл., Україна, 43000

ORCID: 0000-0003-2189-0332

Світлана КОРОЛЬЧУК

кандидат хімічних наук, доцент, доцент кафедри хімії та технологій, Волинський національний університет імені Лесі Українки, пр. Волі, 13, м. Луцьк, Україна, 43025

ORCID: 0000-0002-5830-3966

Тетяна САВЧУК

кандидат хімічних наук, доцент, доцент кафедри хімії та технологій Волинського національного університету імені Лесі Українки, пр. Волі, 13, м. Луцьк, Україна, 43025

ORCID: 0000-0001-9416-0643

Оксана ЮРЧЕНКО

кандидат фізико-математичних наук, доцент, доцент кафедри хімії та технологій, Волинський національний університет імені Лесі Українки, пр. Волі, 13, м. Луцьк, Україна, 43025

ORCID: 0000-0002-6602-2929

Людмила ПІСКАЧ

кандидат хімічних наук, професор, професор кафедри хімії та технологій, Волинський національний університет імені Лесі Українки, просп. Волі, 13, м. Луцьк, Волинська обл., Україна, 43025

ORCID: 0000-0003-3117-4006

Бібліографічний опис статті: Кормош, Ж., Шевчук, М., Кормош, Н., Люшук, К., Корольчук, С., Савчук, Т., Юрченко, О., Піскач, Л. (2023). Потенціометричний сенсор для визначення левамізолу. *Проблеми хімії та сталого розвитку*, 2, 3–9, doi: <https://doi.org/10.32782/pcsd-2023-2-1>

ПОТЕНЦІОМЕТРИЧНИЙ СЕНСОР ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ ЛЕВАМІЗОЛУ

Розвиток прикладної іонометрії на етапі вимагає як теоретичних досліджень, вкладених у з'ясування природи селективності електродних мембран, і пошуку нових способів синтезу мембран та його модифікації з метою отримання досконаліших структурних одиниць із ширшим діапазоном функціональні властивості цих матеріалів. Для вирішення цієї проблеми важливу роль відіграє встановлення зв'язку між структурними характеристиками мембран та їх впливом на електроаналітичні властивості. Взаємодія органічного катіону левамізолу (Лев⁺) з еозином Н (ЕН) було досліджено Методом математичного моделювання обґрунтовано енергоефективність формування ІА. Молекулярне моделювання систем Лев⁺ + ЕН та пов'язані з ним розрахунки проводили з використанням пакета «HyperChem 8.0» для різноманітних початкових варіантів розташування протиіонів відносно один одного (процедура «single point»). Геометричну оптимізацію іонів проводили методом молекулярної механіки ММ⁺.

Розроблено левамізол-селективний сенсор із пластифікованою полівінілхлоридною мембраною. Електрод містить іонний асоціат левамізолу з еозином Н. Для моделювання складу мембрани як матрицю використовували ПВХ; досліджено мембрани, пластифіковані дибутілфталатом (ДБФ), діетилфталатом (ДЕФ), діоктилфталатом (ДОФ), дінонілфталатом (ДНФ), дибутилсебацінатом (ДБС), трикрезилфосфат (ТКФ). Встановлено, що природа пластифікатора децю впливає на крутизну і до певної міри на межу виявлення сенсорів. Відгук лінійний у межах зміни концентрації Лев-іонів $1 \cdot 10^{-5}$ – $1 \cdot 10^{-1}$ моль/л із крутизною електродної функції $53,1 \pm 1,0$ мВ/рС. Сенсор має швидкий час відгуку 10 с і може використовуватися не менше 8 тижнів без будь-яких відхилень у довгостроковій перспективі. Сенсори з більшим вмістом пластифікатора працюють довше, ніж з меншим вмістом. Електрод можна використовувати у діапазоні рН 3,0–8,0. Були досліджені коефіцієнти селективності для левамізолу по відношенню до іонів, що потенційно можуть заважати. Для оцінки розроблених сенсорів було проведено їх апробацію щодо левамізолу в модельних розчинах і лікарських формах. Даний сенсор використовувався як індикаторний електрод при потенціометричному визначенні левамізолу в препаратах Декаріс (Decaris) і Левамізол-Здоров'я.

Ключові слова: левамізол-селективний сенсор, потенціометрія, визначення левамізолу.

Zholt KORMOSH

PhD in Chemistry, Professor

ORCID: 0000-0001-6018-8787

Scopus Author ID: 35580134800

Mykola SHEVCHUK

PhD in Chemistry, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Materials Science, Lutsk National Technical University, str. Lvivska, 75, Lutsk, Volyn region, Ukraine

ORCID: 000-0002-6602-2929

Natalia KORMOSH

Lecturer, Volyn Medical Institute, str. Lesi Ukrainky, 2, Lutsk, Volyn region, Ukraine, 43000

ORCID: 0000-0002-4272-888X

Scopus Author ID: 23018964400

Kateryna LYUSHUK

Candidate of Pedagogical Sciences, Lecturer, Volyn Medical Institute, str. Lesi Ukrainky, 2, Lutsk, Volyn region, Ukraine, 43000

ORCID: 0000-0003-2189-0332

Svitlana KOROLCHUK

PhD in Chemistry, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Chemistry and Technologies of Lesia Ukrainka Volyn National University, 13 Voli Ave., Lutsk, Ukraine, 43025

ORCID: 0000-0002-5830-3966

Tatiana SAVCHUK

PhD in Chemistry, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Chemistry and Technologies of Lesia Ukrainka Volyn National University, 13 Voli Ave., Lutsk, Ukraine, 43025

ORCID: 0000-0001-9416-0643

Oksana YURCHENKO

Candidate of Physical and Mathematical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Chemistry and Technologies of Lesia Ukrainka Volyn National University, 13 Voli Ave., Lutsk, Ukraine, 43025

ORCID: 0000-0002-6602-2929

Lyudmyla PISKACH

PhD in Chemistry, Professor at the Department of Chemistry and Technology, Lesya Ukrainka Volyn National University, 13 Voli ave., Lutsk, Volyn region, Ukraine, 43025

ORCID: 0000-0003-3117-4006

To cite this article: Kormosh, Zh., Shevchuk, M., Kormosh, N., Lyushuk, K., Korolchuk, S., Savchuk, T., Yurchenko, O., Piskach, L. (2023). Potentsiometrychnyi sensor dlia vyznachennia levamizolu [Potentiometric sensor for determination of levamisole]. *Problems of Chemistry and Sustainable Development*, 2, 3–9, doi: <https://doi.org/10.32782/pcsd-2023-2-1>

POTENTIOMETRIC SENSOR FOR THE DETERMINATION OF LEVAMIZOLE

The development of applied ionometry at the stage requires both theoretical research, invested in elucidating the nature of the selectivity of electrode membranes, and the search for new methods of membrane synthesis and its modification in order to obtain more perfect structural units with a wider range. functional properties of these materials. To solve this problem, an important role is played by establishing a connection between the structural characteristics of the membranes and their influence on the electroanalytical properties. The interaction of the organic cation of levamisole (Lev^+) with eosin H (EH) was investigated by the method of mathematical modeling, and the energy efficiency of the formation of IA was substantiated. Using the method of mathematical modeling, the energy efficiency of the formation of the IA is substantiated. Molecular modeling of the $Lev^+ + EH$ systems and related calculations were performed using the HyperChem 8.0 package for various initial options for the arrangement of counterions relative to each other ("single point" procedure). Geometrical optimization of ions was carried out using the MM+ molecular mechanics method.

A levamisole-selective sensor with a plasticized polyvinyl chloride membrane was developed. The electrode contains the ionic associate of levamisole with eosin H. To model the composition of the membrane, PVC was used as a matrix; investigated membranes plasticized with dibutyl phthalate (DBF), diethyl phthalate (DEF), dioctyl phthalate (DOF), dinonyl phthalate (DNF), dibutyl sebacinate (DBS), tricresyl phosphate (TCF). It was established that the nature of the plasticizer somewhat affects the steepness and to some extent the detection limit of the sensors. The response is linear within the range of changes in the concentration of Lev ions $1 \cdot 10^{-5}$ – $1 \cdot 10^{-1}$ mol/l with a slope of the electrode function of 53.1 ± 1.0 mV/pC. The sensor has a fast response time of 10 s and can be used for at least 8 weeks without any deviations in the long term. Sensors with a higher content of plasticizer work longer than with a lower content. The electrode can be used in the pH range of 3.0–8.0. Selectivity coefficients for levamisole against potentially interfering ions were investigated. Selectivity coefficients for levamisole against potentially interfering ions were investigated. To evaluate the developed sensors, they were tested against levamisole in model solutions and dosage forms. This sensor was used as an indicator electrode in the potentiometric determination of levamisole in the Decaris and Levamisole-pharmaceutikal preparations.

Key words: levamisole-selective sensor, potentiometry, determination of levamisole.

Вступ. Левамизол – білий аморфний чи кристалічний порошок із характерним запахом. Легко розчинний у воді. Структурна формула левамизолу: [s]-6-феніл-2,3,5,6-тетрагідроімідазо тіазол (Машковський, 1986; Фарбер, 1980; Ковалев, 1980) зображена на рис. 1.

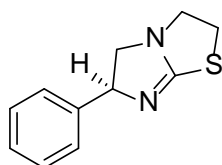


Рис. 1. Структурна формула левамизолу

Брутто-формула – $C_{11}H_{12}N_2S$. Молекулярна вага – 204,292 г/моль, рКа 8,0 (Adams, 1978).

Синоніми: Askaridil, Levasole, Adiafor, Cosydrol, Dekaris, Ketrax, Levori-percol, Levotetramisol, Nilbutan, Sitrax, Tenisol та ін.

Левамизол як антигельмінтний засіб завдяки низці переваг перед іншими препаратами цієї групи широко застосовується в медичній практиці. На його основі розроблено препарати різної форми випуску, такі як ін'єкції, таблетки, порошки (Международная Фармакопея. Т. 2., 1983). Використову-

ють різні методики визначення левамізолу в біологічних субстанціях (Woestenborghs, 1981; Kouassi et al., 1986; Alvinerie et al., 1981; Vandamme et al., 1995; De Baere et al., 2003; Holbrook, Scales, 1967; Rousseau, 1981; Marriner, 1980; Крамаренко, 1989).

Метою даної роботи було вивчення можливості застосування виділеного іонного асоціату левамізолу з еозином Н (ЕН), як електродоактивної речовини пластифікованих ІСЕ та створення на цій основі нового потенціометричного сенсора для визначення левамізолу.

Матеріали та методи дослідження.

Стандартний розчин LiCl для створення іонної сили готували розчиненням його точної наважки у дистильованій воді.

Іонні асоціати отримували шляхом осадження при змішуванні розчину левамізолу ($1 \cdot 10^{-2}$ моль/л) з ЕН у співвідношенні 1:1. Суміш перемішували та залишали при кімнатній температурі на 2 сутки. Випавший осад, відфільтровували, кілька разів промивали холодною водою і сушили при кімнатній температурі протягом 3 діб.

Пластифіковані мембрани ПВХ готували згідно з рекомендацією (Камман, 1972): 0,7 г полівінілхлориду (ПВХ) і певну кількість ІА (1–15% від загальної маси мембрани) перемішували. Вводили 0,12 мл пластифікатора діоктилфталат (ДОФ), дибутилфталат (ДБФ), дибутилсебаценат (ДБС), динонілфталат (ДНФ), діетилфталат (ДЕФ), трикрезилфосфат (ТКФ) та перемішували до одержання однорідної маси. Отриману суміш переносили у форму (кільце діаметром 1,5 см), попередньо відшліфовану та

прикріплену до скляної підкладки, та сушили на повітрі протягом 5–7 діб. З отриманих плівок вирізали мембрану діаметром 0,7 см і приклеювали до торця полівінілхлоридної трубки.

Потенціометричне вимірювання проводили іономером АІ-123 при кімнатній температурі, як електрод порівняння використовували стандартний хлорсрібний електрод ЭВЛ-1МЗ.

Результати та їх обговорення. На основі констант протонування Лев та дисоціації еозину Н розраховані діаграми розподілу різних форм від рН. Як видно з рис. 2 та рис. 3, Лев існує в однозарядній катіонній формі при рН менше 10, а еозин Н існує переважно в однозарядній аніонній формі при рН 3–5. Отже, найбільш імовірні умови утворення іонного асоціату при рН 3–5.

Математичне моделювання утворення ІА. Методом математичного моделювання обґрунтовано енергоефективність формування ІА. Молекулярне моделювання систем «ЕН⁻ + Лев⁺» та пов'язані з ним розрахунки проводили з використанням пакета «HyperChem 8.0» для різноманітних початкових варіантів розташування протонів відносно один одного (процедура «single point»). Геометричну оптимізацію іонів проводили методом молекулярної механіки ММ+.

Стандартну ентальпію (ΔH_0) утворення іонів та асоціату «ЕН⁻ + Лев⁺» визначали напівемпіричним методом РМЗ. Параметри цих методів підібрані таким чином, щоб вони дозволяли найкращим чином відтворювати експериментальні значення ΔH_0 органічних сполук. Як

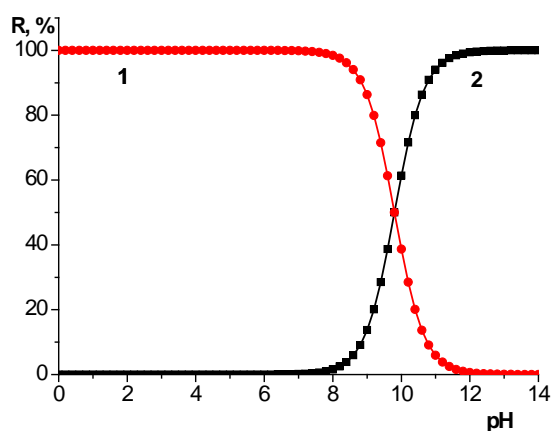


Рис. 2. Розподіл форм левамізолу від рН середовища (1-катіонна форма; 2-молекулярна форма)

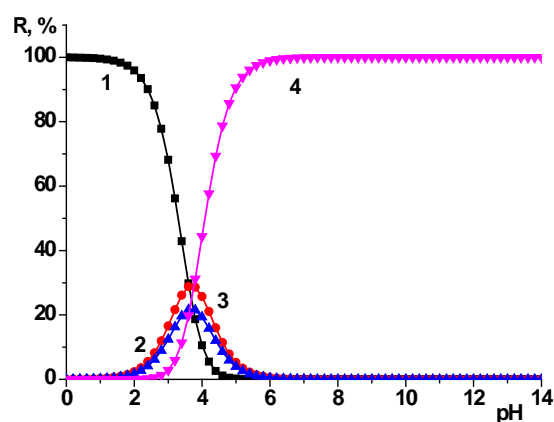


Рис. 3. Розподіл форм еозину Н від рН середовища (1-молекулярна форма; 2 і 3-таутомерні однозарядні аніонні форми; 4-двохзарядна аніонна форма)

приклад у табл. 1 та рис. 4 наведені енергетичні характеристики взаємодії «Лев⁺ + ЕН⁻».

Як видно, різниця в енергії утворення іонного асоціату і суми енергій утворення його компонентів дорівнює 17655,8 кДж/моль. Отже, процес утворення ІА є термодинамічно вигідним.

Дослідження електрохімічних властивостей отриманих ІСЕ з різним вмістом іонного асоціату свідчить, що всі вони дають відгук залежно від потенціалу ІСЕ від концентрації левамизолу в широкому інтервалі: $1 \cdot 10^{-5}$ – $1 \cdot 10^{-1}$ М. Досліджено вплив вмісту електроактивної речовини на електрохімічні характеристики сенсорів. Склад змінювали від 1 до 15% ЕАР. Результати показали, що у всіх випадках електродна функція спостерігається в інтервалі зміни концентрації левамизолу $1 \cdot 10^{-5}$ – $1 \cdot 10^{-1}$ моль/л, крутість електродної функції для мембран з різними складами ЕАВ (1 – 5%) нижче за теоретичне значення Нернстівської функції а чутливість становить $n \cdot 10^{-5}$ моль/л.

Вивчали вплив різних факторів на електрохімічні властивості одержаних ІСЕ – рН, час відгуку, дрейф потенціалу, вплив внутрішнього розчину.

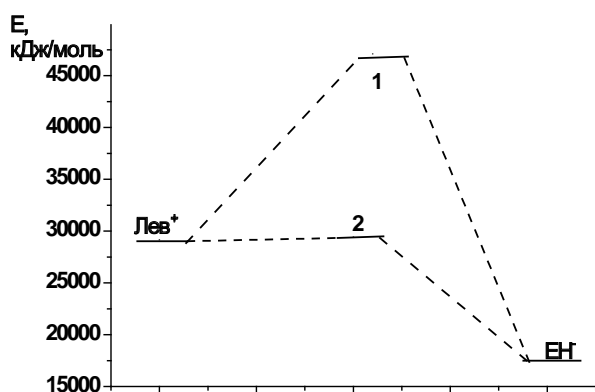


Рис. 4. Рівні енергії іонів ЕН⁻, Лев⁺ та їх ІА; (1) сума енергій ЕН⁻ + Лев⁺ і (2) енергія ІА

Таблиця 1

**Енергетичні характеристики взаємодії
ЕН⁻ + Лев⁺**

Частинка	Е, кДж/моль
Лев ⁺	29154,4
ЕН ⁻	17944,2
Σ (ЕН ⁻ + Лев ⁺)	47098,6
ЕН ⁻ –Лев ⁺	29442,8
Σ (ЕН ⁻ + Лев ⁺) – ЕН ⁻ –Лев ⁺	17655,8

Показано, що робочий інтервал електрода становить рН 3,0–8. Дрейф потенціалу вибирається у 1–3 мВ/год. Стабільні значення електродних потенціалів встановлюються протягом 5–10 с. Синтезовані мембрани зберігають показники від 1 до 3 міс.

Вивчено вплив внутрішнього розчину на електрохімічні властивості ІСЕ. Для цього використовували розчини левамизолу з концентрацією $1 \cdot 10^{-2}$, $1 \cdot 10^{-3}$, $1 \cdot 10^{-4}$ моль/л. Встановлено, що концентрація внутрішнього розчину не впливає на потенціал ІСЕ.

Коефіцієнти потенціометричної селективності (левамизол-селективних сенсорів визначали для ряду видів іонів за допомогою окремих розчинів. Вплив деяких неорганічних катіонів досліджували, використовуючи рівняння Нікольського-Ейзенмана. Коефіцієнти селективності, знайдені цим методом для однозарядних іонів, описується рівнянням:

$$K_{ij}^{pot} = \frac{k_j c_i}{k_i c_j}$$

де k_i і k_j – індивідуальні коефіцієнти розподілу головних та сторонніх іонів, які залежать тільки від стандартних вільних енергій гідратації та сольватації, та являють собою концентрації вільних (не пов'язаних в іонні пари з іонообмінником) іонів і та j у фазі мембрани, за умови, що всі обмінні центри зайняті лише і іонами або лише j іонами відповідно.

Вивчено селективність сенсорів щодо іонів NH₄⁺, Cu²⁺, K⁺, Na⁺, Co²⁺, Ba²⁺, Ca²⁺, Mg²⁺, 2, 3, 5-трифенілтетразолій хлорид, N-цетилпіридиній, тетраметиламоній бромід, тетрабутиламоній хлорид, бензалконій хлорид.

Методика визначення. Таблетки, які містять левамизол, попередньо розтирали в агатовій ступці, потім розчиняли в бідистильованій воді. Додавали 0,1 моль/л розчин LiCl. Проводили 5 паралельних вимірювань методом прямої потенціометрії (p=0,95) та розраховували результати аналізу методами математичної статистики (табл. 2).

Висновок. Показано, що синтезований іонний асоціат левамизолу з еозином Н може бути використаний як ЕАР для визначення левамизолу у лікарських формах. Досліджено умови роботи запропонованого сенсора (вплив рН розчину, внутрішнього розчину, природи пластифікатора, концентрації левамизол-іонів, часу відгуку, часу життя електрода та ін.) вивчено питання селективності ІСЕ. На основі отриманих результатів

**Результати визначення левамизола в лікарських формах
(n = 5; P = 0,95) (F_{tabl}=5,05; t_{tabl} = 2,78)**

Виробник	Регламентований вміст левамизолу, мг	Знайдено методом прямої потенціометрія			Знайдено методом потенціометричного титрування			F-test	t-Test
		мг	S2	RSD (%)	мг	S2	RSD (%)		
Декаріс, Richter Gedeon Ltd, Угорщина	50	50,42±1,13	0,52	1,63	49,75±1,11	0,89	1,54	1,71	1,26
Декаріс, Richter Gedeon Ltd, Угорщина	150	150,93±1,32	1,54	1,21	149,91±1,23	1,12	0,36	1,38	1,39
Левамізол-Здоровя, Харків, Україна	150	149,89 ± 0,98	0,75	1,14	150,8 ± 1,41	1,45	0,36	1,93	1,82

розроблено нову надійну методику потенціометричного визначення левамизолу, яка апробо-

вана при його визначенні в препаратах «Декаріс (Decaris)» та Левамизол-Здоровя.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Машковський М.Д. Лікарські засоби. Медицина, 1986. 624 с.
2. Фарбер Н.А. Клінічне застосування левамизолу перспективи та застереження. Терапія. архів. 1980. № 1. С. 95–100.
3. Ковальов І. Є. Левамизол як імуностимулятор. Хім-Фарм. Журн. 1980. № 4. С. 115–121.
4. Adams J.G. Pharmacokinetics of levamisole. *J. Rheumatol.* 1978. Vol. 5. P. 137–142. [PubMed]
5. International Pharmacopoeia. T.2. Specifications for quality control of pharmaceuticals. Geneva: World Health Organization, 1983. 364 p.
6. Woestenborghs R. Determination of levamisole in plasma and animal tissues by gas chromatography with thermionic specific detection. *Journal of Chromatography.* 1981. Vol. 224. P. 25–32. DOI: 10.1016/s0378-4347(00)80134-6
7. Kouassi E., Caillé G., Léry L., Lariviere L., Vezina M. Novel assay and pharmacokinetics of levamisole and p-hydroxylevamisole in human plasma and urine. *Biopharm. Drug Dispos.* 1986. Vol. 7. – P. 71–89. DOI: 10.1002/bdd.2510070110
8. Alvinerie M., Galtier P., Escoula G. Ion-pair high performance liquid chromatographic assay of levamisole in biological fluids. *J. Chromatogr.* 1981. Vol. 223. P. 445–448. DOI: 10.1016/s0378-4347(00)80120-6
9. Vandamme Th.F., Demoustier M., Rollmann B. Quantitation of levamisole in plasma using high performance liquid chromatography. *European journal of drug metabolism and pharmacokinetics.* 1995. Vol. 20. № 2. P. 145–149. DOI.org/10.1007/BF03226369
10. De Baere S., Cherlet M., Croubles S. Liquid Chromatographic determination of levamisole in animal plasma: ultraviolet versus tandem mass spectrometric detection. *Anal. Chim. Acta.* 2003. Vol. 483. P. 215–224. DOI: 10.1016/S0003-2670(02)01377-6
11. Holbrook A., Scales B. Polarographic determination of tetramisole hydrochloride in extracts of animal tissue. *Anal. Biochem.* 1967. Vol. 18. P. 46–53. doi.org/10.1016/0003-2697(67)90054-1
12. Rousseau F., Haguenoer J. M., Lesieur D., Gamot A. P. Gas-chromatographic determination of levamisole in human plasma-normalization and reliability of the method. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics.* 1981. Vol. 6. P. 281–288. DOI: 10.1007/bf03189527
13. Marriner S., Galbraith E.A., Bogan J.A. Determination of the anthelmintic levamisole in plasma and gastrointestinal fluids by high-performance liquid chromatography. *Analyst.* 1980. Vol. 105. № 1255. P. 993–996. doi.org/10.1039/AN9800500993
14. Крамаренко В.Ф. Токсикологічна хімія. Київ: Головне видавництво видавничого об'єднання «Вища школа», 1989. 423с.
15. Камман К. Работа з іоноселективними електродами. Москва: Світ, 1972. 283 с.

REFERENCES:

1. Mashkovsky M.D. (1986) Medicines. Medicine, 624 p. [in Ukrainian].
2. Farber H.A. (1980) Clinical use of levamisole perspectives and warnings. Therapy archive. I. P. 95–100. [in Ukrainian].
3. Kovalev I.E. (1980) Levamisole as an immunostimulant. *Chem-pharm. J.* № 4. P. 115–121. [in Ukrainian].
4. Adams J.G. (1978) Pharmacokinetics of levamisole. *J. Rheum.* Vol. 5. P. 137–142. [PubMed].
5. International Pharmacopoeia. T. 2. (1983) Specifications for quality control of pharmaceuticals. – Geneva.: World Health Organization. 364 p. [in English].
6. Woestenborghs R. (1981) Determination of levamisole in plasma and animal tissues by gas chromatography with thermionic specific detection. *Journal of Chromatography.* Vol. 224. P. 25–32. DOI: 10.1016/s0378-4347(00)80134-6
7. Kouassi E., Caille G., Lery L., Lariviere L., Vezina M. (1986) Novel assay and pharmacokinetics of levamisole and p-hydroxylevamisole in human plasma and urine. *Biopharm. Drug Dispos.* Vol. 7. P. 71–89. DOI: 10.1002/bdd.2510070110
8. Alvinerie M., Galtier P., Escoular G. (1981) Ion-pair high performance liquid chromatographic assay of levamisole in biological fluids. *J. Chromatogr.* Vol. 223. P. 445–448. DOI: 10.1016/s0378-4347(00)80120-6
9. Vandamme Th.F., Demoustier M., Rollmann B. (1995) Quantitation of levamisole in plasma using high performance liquid chromatography. *European journal of drug metabolism and pharmacokinetics.* Vol. 20. № 2. P. 145–149. DOI. org/10.1007/BF03226369
10. De Baere S., Cherlet M., Croubles S. (2003) Liquid Chromatographic determination of levamisole in animal plasma: ultraviolet versus tandem mass spectrometric detection. *Anal. Chim. Acta.* Vol. 483. P. 215–224. DOI: 10.1016/S0003-2670(02)01377-6
11. Holbrook A., Scales B. (1967) Polarographic determination of tetramisole hydrochloride in extracts of animal tissue. *Anal. Biochem.* Vol. 18. P. 46–53. doi.org/10.1016/0003-2697(67)90054-1
12. Rousseau F., Haguenoer J. M., Lesieur D., Gamot A. P. (1981) Gas-chromatographic determination of levamisole in human plasma-normalization and reliability of the method. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics.* Vol. 6. P. 281–288. DOI: 10.1007/bf03189527
13. Marriner S., Galbraith E.A., Bogan J.A. (1980) Determination of the anthelmintic levamisole in plasma and gastrointestinal fluids by high-performance liquid chromatography. *Analyst.* Vol. 105. № 1255. P. 993–996. doi.org/10.1039/AN9800500993
14. Kramarenko V.F. Toxicological chemistry. Kyiv: Head publishing house of the publishing association "Vishcha shkola", 1989 – 423p. [in Ukrainian].
15. Kamman K. Working with ion-selective electrodes. Mir, 1972. – 283 p. [in Ukrainian].