

ĐẶC TÍNH ĐIỆN HÓA CỦA ACID URIC, XANTHINE VÀ HYPOXANTHINE TRÊN BỀ MẶT ĐIỆN CỰC THAN THỦY TINH BIẾN TÍNH BẰNG POLYTHIOPHENE – CHITOSAN

Đặng Thị Thanh Nhân^{1,2}, Nguyễn Hải Phong^{1*}, Huỳnh Thị Linh Phương², Lê Quốc Thắng²

¹ Khoa Hóa học, Trường Đại học Khoa học, Đại học Huế, 77 Nguyễn Huệ, Huế, Việt Nam

² Khoa Hóa học, Trường Đại học Sư phạm, Đại học Huế, 34 Lê Lợi, Huế, Việt Nam

* Tác giả liên hệ Nguyễn Hải Phong <nhphong@hueuni.edu.vn>

(Ngày nhận bài: 29-8-2019; Ngày chấp nhận đăng: 12-11-2019)

Tóm tắt. Trong nghiên cứu này, điện cực than thủy tinh biến tính với polythiophene – chitosan đã được sử dụng để phân tích đồng thời xanthine (XA), hypoxanthine (HX) và acid uric (UA) bằng phương pháp von-ampe hòa tan anốt xung vi phân (DP-ASV). Đặc tính điện hóa trên bề mặt điện cực biến tính được nghiên cứu thông qua khảo sát sự ảnh hưởng của pH và tốc độ quét thế. Kết quả cho thấy số electron và số proton trao đổi trong phản ứng oxi hóa xảy ra trên bề mặt điện cực của các chất phân tích UA, XA và HX là bằng nhau. Quá trình xảy ra trên bề mặt điện cực biến tính là quá trình bất thuận nghịch. Quá trình điện hóa được kiểm soát bởi quá trình hấp phụ đối với HX, đồng thời bởi quá trình khuếch tán và hấp phụ đối với XA và UA.

Từ khóa: polythiophene – chitosan, điện cực than thủy tinh biến tính, xác định đồng thời UA, XA và HX, hấp phụ – khuếch tán

Electrochemical behaviors of uric acid, xanthine, and hypoxanthine at polythiophene-chitosan-modified glassy-carbon electrode

Dang Thi Thanh Nhan^{1,2}, Nguyen Hai Phong^{1*}, Huynh Thi Linh Phuong², Le Quoc Thang²

¹ University of Sciences, Hue University, 77 Nguyen Hue St., Hue, Vietnam

² University of Education, Hue University, 34 Le Loi St., Hue, Vietnam

* Correspondence to Nguyen Hai Phong <nhphong@hueuni.edu.vn>

(Received: 29 August 2019; Accepted: 12 November 2019)

Abstract. In this study, polythiophene-chitosan-modified glassy-carbon electrodes were used for the simultaneous determination of xanthine, hypoxanthine, and uric acid by the differential pulse anodic stripping voltammetry method. The electrochemical behaviors of the three analytes on the electrode surfaces were studied through the investigation of the influence of pH and the scanning rate. The results show that the number of electrons and protons involved in the electrode process is equal. An irreversible process takes place on the electrode. The electrochemical processes are adsorption-controlled for hypoxanthine and mixed diffusion/adsorption-controlled for xanthine and uric acid.

Keywords: modified glassy-carbon electrode, simultaneous determination, diffusion/adsorption-controlled

1 Mở đầu

Xanthine (XA), hypoxanthine (HX) là các sản phẩm trung gian và acid uric (UA) là sản phẩm cuối cùng của quá trình chuyển hóa purine trong cơ thể người cũng như động vật [1]. Nồng độ của ba đồng phân này trong các dịch cơ thể như huyết thanh và nước tiểu là một trong những dấu hiệu của một số bệnh lý như bệnh gout, bệnh bạch cầu, xanthin niệu và viêm phổi [2]. Vì vậy, cần phát triển các phương pháp xác định đồng thời UA, XA và HX trong các mẫu sinh học để nghiên cứu các chức năng sinh lý và hỗ trợ chẩn đoán lâm sàng ở giai đoạn đầu của các bệnh lý liên quan. Các phương pháp đang được sử dụng để xác định đồng thời UA, XA và HX là sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) [3], điện di mao quản (CE) [4] và điện hóa [5-7]. Trong đó, phương pháp HPLC và CE thường yêu cầu thiết bị đắt tiền và chi phí phân tích cao. Phương pháp điện hóa đã thu hút được sự quan tâm của nhiều nhà khoa học nhờ có các ưu điểm như đơn giản, độ nhạy cao và chi phí tương đối thấp. Trong những năm gần đây, phương pháp sử dụng điện cực than thủy tinh biến tính đã trở thành phương pháp phát hiện điện hóa phổ biến vì có độ nhạy, độ chọn lọc và độ ổn định tốt [5, 8-10].

Một số dẫn xuất của chitosan (CTS) đã được sử dụng để biến tính điện cực than thủy tinh (GC) trong việc xác định đồng thời các chất phân tích bằng phương pháp điện hóa [9, 11, 12]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng polythiophene – chitosan (PTh-CTS) để biến tính điện cực GC và xác định đồng thời UA, XA và HX bằng phương pháp von-ampe hòa tan anot xung vi phân (DP-ASV). Các đặc tính điện hóa của ba chất phân tích trên bề mặt điện cực cũng đã được nghiên cứu

thông qua khảo sát ảnh hưởng của pH và tốc độ quét thế.

2 Thực nghiệm

2.1 Hóa chất và thiết bị

Các hóa chất sử dụng trong nghiên cứu đều là các hóa chất tinh khiết: thiophene, acid boric, acid acetic và acid phosphoric của hãng Merck, Đức; $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$, Na_2HPO_4 và NaH_2PO_4 của hãng Xilong Scientific, Trung Quốc; các chất chuẩn XA, HX và UA của hãng Merck, Đức.

Thiết bị là máy phân tích điện hóa CPA-HH5 do Viện Hóa học, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam chế tạo với điện cực than thủy tinh và bình điện phân đi kèm. Máy đo pH EcoSense pH100A, Mỹ.

Các dụng cụ thủy tinh đều được rửa sạch trước khi dùng bằng cách ngâm qua đêm trong dung dịch HNO_3 2 M, sau đó rửa siêu âm và rửa lại bằng nước cất 2 lần.

2.2 Tổng hợp polythiophene – chitosan

Chuẩn bị 3 dung dịch: dung dịch 1 chứa 1,3 mL thiophene trong 20 mL nước cất; dung dịch 2 chứa 0,2 g CTS hòa tan trong 10 mL dung dịch acid acetic 1%; dung dịch 3 chứa 4,13 g $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ trong 20 mL nước cất. Tiến hành siêu âm dung dịch 1 trong 30 phút, sau đó cho dung dịch 2 vào dung dịch 1. Tiếp theo, cho từ từ đến hết dung dịch 3 vào bình phản ứng và khuấy liên tục trong 6 giờ ở 60 °C thu được PTh-CTS.

2.3 Chuẩn bị và biến tính điện cực than thủy tinh

Điện cực nền than thủy tinh (GCE), có đường kính $2,8 \pm 0,1$ mm, được mài bóng với bột

Al_2O_3 chuyên dụng có kích thước hạt 0,05 μm . Tiếp theo, điện cực được ngâm trong dung dịch HNO_3 2 M, sau đó rửa bằng etanol. Cuối cùng rửa bằng nước cất 2 lần và để khô tự nhiên ở nhiệt độ phòng. Lấy 2,5 μL dung dịch chứa PTh-CTS (2 mg/mL) nhỏ lên bề mặt điện cực GCE, để khô ở nhiệt độ phòng thu được điện cực GCE biến tính với PTh-CTS (PTh-CTS/GCE). Phương pháp von-ampe vòng (Cyclic Voltammetry, CV) được sử dụng để hoạt hóa PTh-CTS thành PTh-CTS(act). Quá trình CV được thực hiện bằng cách quét thế trong khoảng từ 0 đến $-1,7$ V với tốc độ quét 50 mVs^{-1} và 9 vòng quét và thu được điện cực GCE biến tính với PTh-CTS. Điện cực này được hoạt hóa bằng điện hóa (PTh-CTS(act)/GCE).

3 Kết quả và thảo luận

3.1 Lựa chọn điện cực làm việc

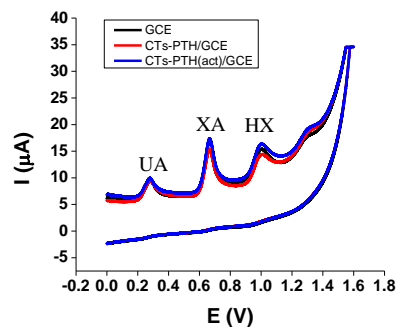
Phương pháp CV được dùng để nghiên cứu với 3 loại điện cực: GCE; PTh-CTS/GCE và PTh-CTS(act)/GCE. Thí nghiệm được tiến hành như sau: dung dịch nghiên cứu có thể tích 10 mL bao gồm: đệm Britton-Robinson (BRB) 0,04 M ($pH = 7$); nồng độ UA, XA và HX là $3 \cdot 10^{-4}$ M. Tiến hành quét CV, mỗi lần quét lặp lại 4 lần, với các thông số như sau: thời gian làm giàu (t_{acc}) là 10 s, thế làm giàu (E_{acc}) là $-0,9$ V, tốc độ quét thế (v) là 20 mVs^{-1} .

Cả 3 điện cực đều cho tín hiệu dòng đỉnh hòa tan của cả ba chất phân tích XA, HX và UA. Tuy nhiên, điện cực CTs-PTH(act)/GCE cho tín hiệu dòng đỉnh hòa tan cao hơn hai điện cực GCE và CTs-PTH/GCE (Hình 1). Điều này chứng tỏ rằng một số nhóm chức chứa oxy của CTs-PTH có thể đã bị khử và do đó, cho kết quả tốt hơn so với CTs-PTH khi ứng dụng phân tích đồng thời UA, XA và HX. Vì vậy, điện cực CTs-PTH(act)/GCE được lựa chọn để sử dụng trong các nghiên cứu tiếp theo.

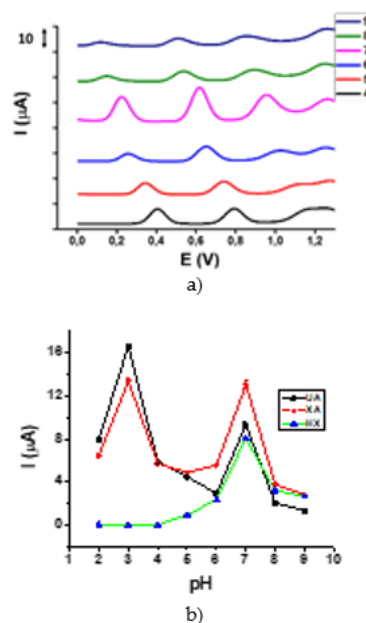
3.2 Ảnh hưởng của pH

Quá trình oxy hóa của UA, XA và HX thường phụ thuộc vào pH của dung dịch [10]. pH

ảnh hưởng tới thế đỉnh hòa tan (E_p) và cường độ dòng đỉnh hòa tan (I_p) của các chất phân tích. Vì vậy, việc khảo sát để chọn giá trị pH thích hợp là cần thiết [6, 7]. Trong nghiên cứu này, đặc tính điện hóa của UA, XA và HX trên bề mặt điện cực đã được nghiên cứu ở các giá trị pH khác nhau của dung dịch đệm Britton-Robinson (BRBs) bằng phương pháp DP-ASV. Dung dịch nghiên cứu có thể tích 10 mL bao gồm dung dịch chuẩn UA, XA và HX có nồng độ $3 \cdot 10^{-4}$ M, đệm B-R BS 0,04 M với các giá trị pH thay đổi từ 4,0 đến 9,0. Các thí nghiệm được tiến hành đo lặp lại 4 lần. Điều kiện tiến hành thí nghiệm: $t_{acc} = 10$ s; $E_{acc} = -0,9$ V; $v = 20$ mVs^{-1} .



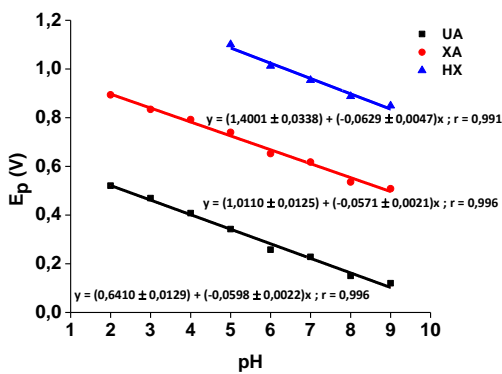
Hình 1. Các đường CV của UA, XA và HX sử dụng các loại điện cực khác nhau



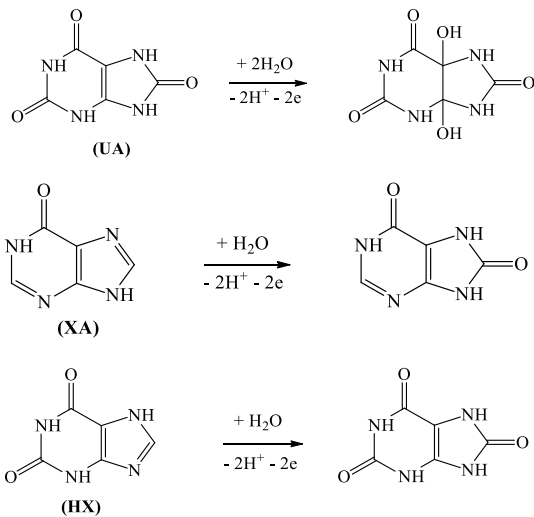
Hình 2. (a) Các đường DP-ASV và (b) I_p tại các giá trị pH khảo sát

Tín hiệu hòa tan của 3 chất UA, XA và HX phụ thuộc vào pH của dung dịch (Hình 2). Đối với UA và XA, I_p tăng mạnh ở pH 3, sau đó lại giảm mạnh ở pH từ 4,0 đến 6,0. Giá trị I_p của UA và XA tăng cao tại giá trị pH 7. Riêng đối với HX, I_p tăng dần và đạt giá trị lớn nhất ở pH 7. Vì vậy, pH 7 là giá trị thích hợp được lựa chọn.

Mặt khác, tiến hành xây dựng phương trình hồi quy tuyến tính biểu diễn mối tương quan giữa E_p (V) của UA, XA và HX và pH của dung dịch thu được các phương trình hồi quy tuyến tính (Hình 3).



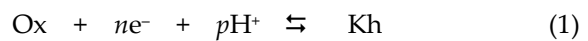
Hình 3. Các đường hồi quy tuyến tính biểu diễn mối tương quan giữa E_p và pH



Hình 4. Cơ chế phản ứng điện hóa của các chất UA, XA và HX xảy ra trên bề mặt điện cực

Giá trị E_p và pH có mối tương quan tuyến tính tốt với hệ số tương quan dao động từ 0,991 đến 0,996. Kết quả các hệ số góc tương ứng đối với các chất UA, XA và HX lần lượt là 0,060(2); 0,057(2) và 0,063(5).

Theo lý thuyết, một bán phản ứng oxy hóa khử có thể được biểu diễn như sau:



Từ đó, phương trình biểu diễn mối liên hệ giữa E_p và pH là:

$$E = E_{\text{Ox/Kh}}^{\circ} - \frac{0,059 \times p}{n} \times \text{pH} \quad (2)$$

trong đó $E_{\text{Ox/Kh}}^{\circ}$ là thế hình thành của cặp oxy hóa khử liên hợp (hay thế oxy hóa khử tiêu chuẩn điều kiện).

Như vậy, phương trình (2) và kết quả Hình 3 cho thấy số electron và số proton trao đổi trong phản ứng oxi hóa xảy ra trên bề mặt điện cực của các chất phân tích UA, XA và HX là bằng nhau. Và cơ chế phản ứng điện hóa của các chất UA, XA và HX xảy ra trên bề mặt điện cực với sự tham gia của 2 electron và 2 proton được đề nghị như các sơ đồ ở Hình 4 [13].

3.3 Ảnh hưởng của tốc độ quét thế

Trong phương pháp von-ampe, tốc độ quét thế (v) có ảnh hưởng rất lớn đến tín hiệu hòa tan (E_p và I_p) của chất phân tích. Nếu tốc độ quét thế lớn thì thu được tín hiệu hòa tan cao, nhưng độ cân đối của tín hiệu hòa tan giảm đi hoặc có thể xảy ra hiện tượng tách peak không rõ ràng. Ngược lại, khi tốc độ quét thế nhỏ thì độ lặp lại của phép đo cao, tín hiệu hòa tan thu được có hình dạng cân đối, nhưng tín hiệu hòa tan lại thấp [5, 7]. Mặt khác, tốc độ quét thế còn liên quan chặt chẽ đến động học của phản ứng xảy ra trên bề mặt điện cực [14] như hệ số chuyển electron (α) và hằng số tốc độ chuyển electron (K_s) và bản chất của quá trình điện hóa trên bề mặt điện cực.

Để khảo sát tốc độ quét thế, đường CV của UA, XA và HX được ghi đồng thời ở các tốc độ quét khác nhau: 20, 50, 100, 150, 200, 300 và 400 mVs⁻¹.

Khi tăng tốc độ quét, cường độ dòng đỉnh hòa tan anốt (I_p) cũng tăng và đồng thời thế đỉnh (E_p) cũng dịch chuyển về phía dương hơn (Hình 5). Mặt khác, Hình 5 cũng cho thấy quá trình oxy hóa khử trên bề mặt điện cực là một quá trình bất thuận nghịch và phản ứng xảy ra trên bề mặt điện cực là một quá trình điện hóa trực tiếp [8].

Khi xem xét ảnh hưởng của v đến E_p có thể nhận thấy E_p phụ thuộc tuyến tính với v , thể hiện qua các phương trình ở Hình 6a.

Dựa vào cơ sở lý thuyết của Laviron [14], hệ số chuyển electron (α_s) và hằng số tốc độ chuyển electron (K_s) có thể xác định qua phương trình (3).

$$E_p = E^0 - \frac{RT}{(1-\alpha)nF} \ln \frac{RTK_s}{(1-\alpha)nF} + \frac{RT}{(1-\alpha)nF} \ln v \quad (3)$$

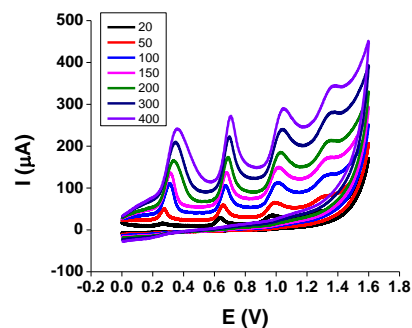
trong đó n là số electron trao đổi ($n = 2$), R là hằng số khí ($R = 8,314 \text{ J.mol}^{-1}.\text{K}^{-1}$), T là nhiệt độ Kelvin ($T = 298 \text{ K}$) và F là hằng số Faraday ($F = 96493 \text{ C.mol}^{-1}$).

Hình 6b biểu diễn mối quan hệ tuyến tính giữa E_p và $\ln(v)$. Đối với hệ bất thuận nghịch, hệ số góc của các phương trình tuyến tính này sẽ bằng $RT/(1-\alpha)\cdot nF$. Từ đó, các giá trị α của UA, XA và HX được tính toán và có giá trị $\alpha_{UA} = 0,671$; $\alpha_{XA} = 0,403$ và $\alpha_{HX} = 0,487$.

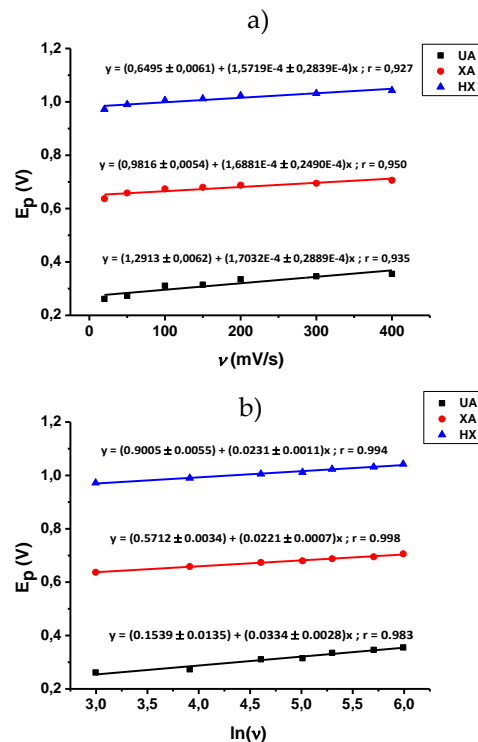
Giá trị E^0 của các cặp oxy hóa khử liên hợp của UA, XA và HX được xác định chính bằng hệ số chặn trong phương trình hồi quy biểu diễn mối tương quan giữa E_p và v (Hình 6a) và lần lượt là 0,275 V, 0,651 V và 0,990 V [15]. Từ đó, giá trị K_s được tính toán tương ứng với ba chất phân tích UA, XA và HX là 1198 s^{-1} , 1670 s^{-1} và 2088 s^{-1} . Kết quả này cho thấy tốc độ trao đổi electron trên bề mặt điện cực là tương đối lớn [7].

Tính thuận nghịch và đặc tính điện hóa của phản ứng xảy ra trên bề mặt điện cực được quyết định bởi quá trình khuếch tán hay hấp phụ và có

thể được xác định thông qua mối tương quan giữa các đại lượng như cường độ dòng đỉnh (I_p) và $v^{1/2}$ và $\ln(I_p)$ và $\ln(v)$ [8]. Hình 7a thể hiện mối quan hệ tuyến tính giữa (I_p) và $v^{1/2}$ và các đường thẳng này không đi qua gốc tọa độ. Điều này cho biết quá trình điện hóa trên bề mặt điện cực xảy ra qua hai giai đoạn. Giai đoạn thứ nhất là phản ứng điện hóa, tức là có sự trao đổi electron và giai đoạn thứ hai là phản ứng hóa học đồng thể. Điều này hoàn toàn phù hợp với nghiên cứu của Soleymani và cộng sự [8].



Hình 5. Các đường CVs ở các tốc độ quét thế (v , mV/s) khác nhau

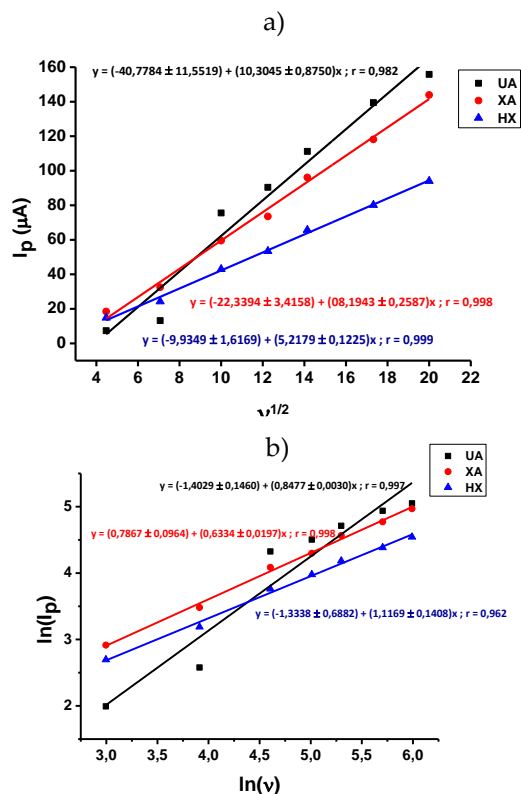


Hình 6. Các đường hồi quy tuyến tính biểu diễn mối tương quan giữa (a) E_p và (b) E_p và $\ln(v)$

Nhận định này được làm sáng tỏ hơn nhờ kết hợp với kết quả của sự phụ thuộc $\ln(I_p)$ vào $\ln(v)$ (Hình 7b). $\ln(I_p)$ của UA, XA và HX đều phụ thuộc tuyến tính tốt với $\ln(v)$ với hệ số tương quan tương ứng là 0,997, 0,998 và 0,962. Hệ số góc của phương trình tuyến tính đối với UA, XA và HX lần lượt là 0,848(3); 0,633(20) và 1,117(141). Nếu hệ số góc này bằng 0,5 thì quá trình điện hóa được kiểm soát bởi quá trình khuếch tán và nếu bằng 1,0 thì được kiểm soát bởi quá trình hấp phụ [8, 16]. Như vậy, đối với HX, quá trình điện hóa được kiểm soát bởi quá trình hấp phụ. Quá trình điện hóa của UA và XA trên điện cực được kiểm soát bởi cả quá trình hấp phụ và khuếch tán. Sự hấp phụ của các chất phân tích trên bề mặt điện cực xảy ra do phân tử của PTh-CTS chứa các nhóm chức hydroxyl (OH) có khả năng tham gia tạo liên kết hydro với các nhóm chức C=O, C=N và NH trong phân tử của UA, XA và HX. Do đó, quá trình hấp phụ trên điện cực là quá trình hấp phụ hóa học thông qua liên kết hydro giữa chất phân tích và vật liệu biến tính điện cực [17].

4 Kết luận

Điện cực than thủy tinh biến tính bằng polythiophene – chitosan được hoạt hóa bằng điện hóa đã được điều chế thành công. Các tín hiệu dòng đỉnh hòa tan của acid uric, xanthine và hypoxanthine tách nhau rõ rệt tại các thế đỉnh tương ứng là 0,23; 0,62 và 0,95 V. Các đặc tính điện hóa của acid uric, xanthine và hypoxanthine trên bề mặt điện cực than thủy tinh biến tính bằng polythiophene – chitosan đã được nghiên cứu thông qua sự ảnh hưởng của pH và tốc độ quét thế bằng phương pháp von-ampe vòng và von-ampe hòa tan xung vi phân. Các kết quả cho thấy điện cực biến tính là điện cực tiềm năng trong phân tích đồng thời cũng như riêng lẻ các chất phân tích acid uric, xanthine và hypoxanthine.



Hình 7. Các đường hồi quy tuyến tính biểu diễn mối tương quan giữa (a) I_p và $v^{1/2}$ (b) $\ln(I_p)$ và $\ln(v)$

Tài liệu tham khảo

1. Yamamoto T, Moriwaki Y, Takahashi S. Effect of ethanol on metabolism of purine bases (hypoxanthine, xanthine, and uric acid). *Clinica Chimica Acta*. 2005;356(1-2):35-57.
2. Heinig M, Johnson RJ. Role of uric acid in hypertension, renal disease, and metabolic syndrome. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2006;73(12):1059-1064.
3. Cooper N, Khosravan R, Erdmann C, Fiene J, Lee J W. Quantification of uric acid, xanthine and hypoxanthine in human serum by HPLC for pharmacodynamic studies. *Journal of Chromatography B*. 2006;837(1-2):1-10.
4. Zhao S, Wang J, Ye F, Liu YM. Determination of uric acid in human urine and serum by capillary electrophoresis with chemiluminescence detection. *Analytical Biochemistry*. 2008;378(2):127-131.
5. Felix FS, Ferreira LMC, Vieira F, Trindade G M, Ferreira VSSA, Angnes L. Amperometric determination of promethazine in tablets using an electrochemically

- reduced graphene oxide modified electrode. *New Journal of Chemistry*. 2015;39:696-702.
6. Lan D, Zhang L. Electrochemical synthesis of a novel purine-based polymer and its use for the simultaneous determination of dopamine, uric acid, xanthine and hypoxanthine. *Journal of Electroanalytical Chemistry*. 2015;757:107-115.
 7. Zhang F, Wang Z, Zhang Y, Zheng Z, Wang C, Du Y, Ye W. Simultaneous electrochemical determination of uric acid, xanthine and hypoxanthine based on poly(L-arginine)/graphene composite film modified electrode. *Talanta*. 2012;93:320-325.
 8. Soleymani J, Hasanzadeh M, Shadjou N, Khoubnasab JM, Gharamaleki JV, Yadollahi M, Jouyban A. A new kinetic-mechanistic approach to elucidate electrooxidation of doxorubicin hydrochloride in unprocessed human fluids using magnetic graphene based nanocomposite modified glassy carbon electrode. *Materials Science and Engineering: C*. 2016;61:638-650.
 9. Yin H, Zhang Q, Zhou Y, Ma Q, Liu T, Zhu L, Ai S. Electrochemical behavior of catechol, resorcinol and hydroquinone at graphene-chitosan composite film modified glassy carbon electrode and their simultaneous determination in water samples. *Electrochimica Acta*. 2011;56(6):2748-2753.
 10. Ojani R, Alinezhad A, Abedi Z. A highly sensitive electrochemical sensor for simultaneous detection of uric acid, xanthine and hypoxanthine based on poly(L-methionine) modified glassy carbon electrode. *Sensors and Actuators B: Chemical*. 2013;188:621-630.
 11. MansouriMajd S, Teymourian H, Salimi A, Hallaj R. Fabrication of electrochemical theophylline sensor based on manganese oxide nanoparticles/ionic liquid/chitosan nanocomposite modified glassy carbon electrode. *Electrochimica Acta*. 2013;108:707-716.
 12. Niu X, Yang W, Ren J, Guo H, Long S, Chen J, Gao J. Electrochemical behaviors and simultaneous determination of guanine and adenine based on graphene-ionic liquid-chitosan composite film modified glassy carbon electrode. *Electrochimica Acta*. 2012;80:346-353.
 13. Lavanya N, Sekar C, Murugan R, Ravi G. An ultrasensitive electrochemical sensor for simultaneous determination of xanthine, hypoxanthine and uric acid based on Co doped CeO₂ nanoparticles. *Materials Science and Engineering C*. 2016;65:278-286.
 14. Laviron E. General expression of the linear potential sweep voltammogram in the case of diffusionless electrochemical systems. *Journal of Electroanalytical Chemistry*. 1979;101:19-28.
 15. Yang S, Qu L, Yang R, Li J, Yu L. Modified glassy carbon electrode with Nafion/MWNTs as a sensitive voltammetric sensor for the determination of paeonol in pharmaceutical and biological samples. *Journal of Applied Electrochemistry*. 2010;40(7):1371-1378.
 16. Pierini GD, Robledo SN, Zon MA, Di Nezio MS, Granero AM, Fernández H. Development of an electroanalytical method to control quality in fish samples based on an edge plane pyrolytic graphite electrode. Simultaneous determination of hypoxanthine, xanthine and uric acid. *Microchemical Journal*. 2018;138:58-64.
 17. Chang JL, Chang KH, Hu CC, Cheng WL, Zen JM. Improved voltammetric peak separation and sensitivity of uric acid and ascorbic acid at nanoplatelets of graphitic oxide. *Electrochemistry Communications*. 2010;12:596-599.