

Priprava elektrode s ugljikovom pastom uz DBP kao vezivom i NaTPB-om kao taložnim reagensom, za određivanje farmaceutika maprotilina

Danese, Ella

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, Faculty of Chemistry and Technology / Sveučilište u Splitu, Kemijsko-tehnološki fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:167:257005>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom](#).

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-26**

Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of chemistry and technology - University of Split](#)



SVEUČILIŠTE U SPLITU
KEMIJSKO-TEHNOLOŠKI FAKULTET

**Priprava elektrode s ugljikovom pastom uz DBP kao vezivom
i NaTPB-om kao taložnim reagensom, za određivanje
farmaceutika maprotilina**

DIPLOMSKI RAD

ELLA DANESE

Matični broj: 302

Split, listopad 2022.

SVEUČILIŠTE U SPLITU
KEMIJSKO-TEHNOLOŠKI FAKULTET
DIPLOMSKI STUDIJ KEMIJSKE TEHNOLOGIJE
ZAŠTITA OKOLIŠA

**Priprava elektrode s ugljikovom pastom uz DBP kao vezivom i
NaTPB-om kao taložnim reagensom, za određivanje farmaceutika
maprotilina**

DIPLOMSKI RAD

ELLA DANESE

Matični broj: 302

Split, listopad 2022.

UNIVERSITY OF SPLIT
FACULTY OF CHEMISTRY AND TECHNOLOGY
GRADUATE STUDY OF CHEMICAL TECHNOLOGY
ENVIRONMENTAL PROTECTION

**Preparation of a carbon paste electrode with DBP as a binder and
NaTPB as a precipitation reagent, for the determination of the
pharmaceutical maprotiline**

GRADUATE THESIS

ELLA DANESE

Parent number: 302

Split, October 2022.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

DIPLOMSKI RAD

Sveučilište u Splitu
Kemijsko-tehnološki fakultet u Splitu
Diplomski studij Kemijske tehnologije, smjer: Zaštita okoliša

Znanstveno područje: prirodne znanosti
Znanstveno polje: kemija
Tema rada je prihvaćena na XXV. sjednici Fakultetskog vijeća Kemijsko-tehnološkog fakulteta.

Mentor: doc. dr. sc. Maša Buljac
Pomoć pri izradi: dr. sc. Josip Radić

Priprava elektrode s ugljikovom pastom uz DBP kao vezivom i NaTPB-om kao taložnim reagensom, za određivanje farmaceutika maprotilina

Ella Danese, 302

Sažetak: Elektrode na bazi ugljikove paste su uvelike korištene u elektroanalizi zbog mnogih prednosti poput širokog raspona električnog potencijala, mogućnosti izrade i uporabe elektroda s mnoštvom različitih kombinacija sastavnih elemenata, svoje kemijske inertnosti i prihvatljive cijene.

U ovom radu pripremljen je niz elektroda s ugljikovom pastom uz dibutilftalat kao tekućinu za lijepljenje te ionsko-asocijacijskim kompleksom – maprotilinov tetrafenilboratom prethodno istaloženim u laboratoriju, za određivanje farmaceutika maprotilin hidroklorida, u koncentracijskom području od $3,16 \cdot 10^{-6}$ do $3,16 \cdot 10^{-3}$ M pri pH=4,5. Pripravljeno je i ispitano 16 elektroda s različitim omjerima grafita, veziva, ionsko-asocijacijskog kompleksa i dodataka za poboljšanje odziva; ionske soli i grafen. Najbolje odzivne karakteristike je pokazala elektroda 12, koja se sastoji od 49,16% grafita, 49,16% dibutilftalata, 1,48% ionsko-asocijacijskog kompleksa i 0,20% natrijevog tetrafenilborata. Na taj način izrađena elektroda je pokazala promjenu potencijala po koncentracijskoj dekadi od 52,14 mV u linearnom dinamičkom rasponu od $3,16 \cdot 10^{-6}$ do $3,16 \cdot 10^{-3}$ M.

Ključne riječi: elektroda s ugljikovom pastom, grafit, dibutilftalat, ionsko-asocijacijski kompleks, maprotilin

Rad sadrži: 66 stranica, 42 slike, 17 tablica, 33 literaturnih referenci

Jezik izvornika: hrvatski

Sastav Povjerenstva za obranu:

- | | |
|---------------------------------------|-------------|
| 1. doc. dr. sc. Ivana Škugor Rončević | predsjednik |
| 2. izv. prof. dr.sc. Marijo Buzuk | član |
| 3. doc. dr. sc. Maša Buljac | član-mentor |

Datum obrane: 19. 10. 2022.

Rad je u tiskanom i elektroničkom (pdf format) obliku pohranjen u Knjižnici Kemijsko-tehnološkog fakulteta Split, Ruđera Boškovića 35.

BASIC DOCUMENTATION CARD

GRADUATE THESIS

University of Split
Faculty of Chemistry and Technology Split
Graduate study of Chemical Technology, orientation: Enviromental protection

Scientific area: natural sciences

Scientific field: chemistry

Thesis subject was approved by Faculty Council of Faculty of Chemistry and Technology, session no. XXV

Mentor: Maša Buljac, PhD, assistant prof.

Technical assistance: Josip Radić, PhD

Preparation of a carbon paste electrode with DBP as a binder and NaTPB as a precipitation reagent, for the determination of the pharmaceutical maprotiline

Ella Danese, 302

Abstract: Carbon-based electrodes have been widely used in electroanalysis due to many advantages such as wide range of electric potential, the ability to make and use electrodes with many different combinations of components, their chemical inertness and reasonable price.

A series of graphite-based ion-selective electrodes were prepared with dibutyl phthalate as a binder with a dissolved ion-association complex – maprotiline tetraphenylborate for the determination of maprotiline hydrochloride, pharmaceutical, in the concentration range from $3,16 \cdot 10^{-6}$ to $3,16 \cdot 10^{-3}$ M at pH = 4,5. 16 electrodes with different ratios of graphite, binder, ion-association complex and additives to improve the response: ionic salt and graphen were prepared and tested. The best response characteristics were shown by electrode 12, which consists of 49,16% graphite, 49,16% dibutyl phthalate, 1,48% ionic-association complex and 0,20% sodium tetraphenylborate. The electrode made in this way showed a change in potential per concentration decade of 52,14 mV in the linear dynamic range from $3,16 \cdot 10^{-6}$ to $3,16 \cdot 10^{-3}$ M.

Keywords: carbon-based electrode, graphite, dibutyl phthalate, ionic-association complex, maprotiline

Thesis contains: 66 pages, 42 figures, 17 tables, 33 literature references

Original in: Croatian

Defence committee:

- | | |
|---|---------------------|
| 1. Ivana Škugor Rončević, PhD, assistant prof. | chair person |
| 2. Marijo Buzuk, PhD, associate prof. | member |
| 3. Maša Buljac, PhD, assistant prof. | supervisor |

Defence date: 19th of October 2022.

Printed and electronic (pdf format) version of thesis is deposited in Library of Faculty of Chemistry and Technology Split, Ruđera Boškovića 35.

Diplomski rad je izrađen u Zavodu za Kemiju okoliša, Kemijsko-tehnološkog fakulteta u Splitu pod mentorstvom doc. dr. sc. Maše Buljac i uz vodstvo dr. sc. Josipa Radića, u razdoblju od veljače 2021. do rujna 2022. godine.

ZAHVALA

Zahvaljujem se mentorici doc. dr. sc. Maši Buljac na pruženoj stručnoj pomoći i savjetima tijekom izvedbe ovog diplomskog rada.

Posebno veliko hvala dr. sc. Josipu Radiću na razumijevanju tijekom izvedbe eksperimentalnog rada i pripreme literature a najviše zahvaljujem na pruženim savjetima i potpori tijekom mjerenja.

Ella

ZADATAK DIPLOMSKOG RADA

Zadatak ovog rada bio je:

1. Pripraviti ionsko-selektivne elektrode na bazi grafita za određivanje maprotilin hidroklorida.
2. Ispitati odzivne karakteristike pripremljenih membrana.

SAŽETAK

Elektrode na bazi ugljikove paste su uvelike korištene u elektroanalizi zbog mnogih prednosti poput širokog raspona električnog potencijala, mogućnosti izrade i uporabe elektroda s mnoštvom različitih kombinacija sastavnih elemenata, svoje kemijske inertnosti i prihvatljive cijene.

U ovom radu pripremljen je niz elektroda s ugljikovom pastom uz dibutilftalat kao tekućinu za lijepljenje te ionsko-asocijacijskim kompleksom – maprotilinov tetrafenilboratom prethodno istaloženim u laboratoriju, za određivanje farmaceutika maprotilin hidroklorida, u koncentracijskom području od $3,16 \cdot 10^{-6}$ do $3,16 \cdot 10^{-3}$ M pri pH=4,5.

Pripravljeno je i ispitano 16 elektroda s različitim omjerima grafita, veziva, ionsko-asocijacijskog kompleksa i dodataka za poboljšanje odziva; ionske soli i grafen. Najbolje odzivne karakteristike je pokazala elektroda 12, koja se sastoji od 49,16% grafita, 49,16% dibutilftalata, 1,48% ionsko-asocijacijskog kompleksa i 0,20% natrijevog tetrafenilborata. Na taj način izrađena elektroda je pokazala promjenu potencijala po koncentracijskoj dekadi od 52,14 mV u linearnom dinamičkom rasponu od $3,16 \cdot 10^{-6}$ do $3,16 \cdot 10^{-3}$ M.

Ključne riječi: elektroda s ugljikovom pastom, grafit, dibutilftalat, ionsko-asocijacijski kompleks, maprotilin

SUMMARY

Carbon-based electrodes have been widely used in electroanalysis due to many advantages such as wide range of electric potential, the ability to make and use electrodes with many different combinations of components, their chemical inertness and reasonable price.

A series of graphite-based ion-selective electrodes were prepared with dibutyl phthalate as a binder with a dissolved ion-association complex – maprotiline tetraphenylborate for the determination of maprotiline hydrochloride, pharmaceutical, in the concentration range from $3,16 \cdot 10^{-6}$ to $3,16 \cdot 10^{-3}$ M at pH = 4,5.

16 electrodes with different ratios of graphite, binder, ion-association complex and additives to improve the response were prepared and tested. The best response characteristics were shown by electrode 12, which consists of 49,16% graphite, 49,16% dibutyl phthalate, 1,48% ionic-association complex and 0,20% sodium tetraphenylborate. The electrode made in this way showed a change in potential per concentration decade of 52,14 mV in the linear dynamic range from $3,16 \cdot 10^{-6}$ to $3,16 \cdot 10^{-3}$ M.

Keywords: carbon-based electrode, graphite, dibutyl phthalate, ionic-association complex, maprotiline

Sadržaj

UVOD	1
1. OPĆI DIO	3
1.1. Potencimetrija	4
1.2. Ionsko-selektivne elektrode	8
1.3. Podjela ISE.....	10
1.3.1. Elektrode s kristalnom membranom	10
1.3.2. Elektrode s nekristalnom membranom.....	11
1.3.3. Specijalne ionsko-selektivne elektrode	11
1.4. Elektrode na bazi ugljikove paste (CPE).....	12
1.4.1. Općenito	12
1.4.2. Povijesni razvoj.....	13
1.4.3. Priprava paste na bazi ugljika	17
1.4.3.1. Opći postupak.....	17
1.4.3.2. Fizikalno-kemijska svojstva.....	18
1.4.3.3. Grafit	18
1.4.3.4. Ostali ugljikovi materijali.....	20
1.4.3.5. Novi oblici ugljika.....	21
1.4.4. Veziva	22
1.4.4.1. Parafinska (mineralna) ulja	23
1.4.4.2. Alifatski i aromatski ugljikovodici.....	23
1.4.4.3. Silikonska ulja i masti	23
1.4.4.4. Halogenirani ugljikovodici i slični derivati.....	24
1.4.4.5. Ostale tekućine za lijepljenje i miješana veziva.....	24
1.4.4.6. Nove vrste veziva.....	24
1.4.5. Dodatci pastama za poboljšanje odziva	24
1.5. Maprotilin.....	25
1.6. CPE u potencimetriji – pregled literature.....	27
1.7. Maprotilin – pregled literature	30
2. EKSPERIMENTALNI DIO.....	32
2.1. Kemijske analize	33
2.1.1. Kemikalije.....	33
2.1.2. Priprava otopina	33
2.1.2.1. Priprema ionsko-asocijacijskog kompleksa	33

2.1.2.2.	Priprema acetatnog pufera.....	35
2.1.2.3.	Priprema radnih otopina.....	36
2.1.2.4.	Priprema membrana	37
2.1.2.5.	Postupak mjerenja	39
3.	REZULTATI I RASPRAVA	40
4.	ZAKLJUČAK	60
5.	LITERATURA.....	62

UVOD

Elektroanalitičke metode tvore skupinu analitičkih postupaka gdje se informacija poput podatka o koncentraciji, aktivitetu i sl. dobiva posredovanjem međusobno proporcionalnih tj. analognih električnih veličina poput električnog naboja ili napona električne struje. Navedene analogne električne veličine nastaju na elektrodama koje uronjene u posudu s otopinom čine elektrokemijsku ćeliju.¹

Radna ili indikatorska elektroda je ona na kojoj se provodi elektrokemijska reakcija čija je posljedica odzivni signal uslijed prisutnosti neke kemijske vrste u otopini. Druga elektroda predstavlja protuelektodu ili pomoćnu elektrodu te može služiti kao referentna elektroda. U tom slučaju ima istovremeno ulogu pomoćne elektrode i elektrode prema kojoj definiramo pobudni signal ili mjerimo odziv. Mjerenjem ostvarenog signala odziva dobiva se traženi analitički podatak.²

Potenciometrijske metode predstavljaju jednu od dvije temeljne skupine elektroanalitičkih metoda kod kojih električna struje ne teče kroz elektrokemijski članak nego se elektrokemijska reakcija odvija spontano te se postiže stanje dinamičke ravnoteže.^{1,2}

Ionsko-selektivne elektrode (ISE) su alati koji su sposobni izravno odrediti aktivnosti mnogih analita. Moderna dostignuća u razumijevanju mehanizma odgovora kod ISE elektroda dovela su do drastičnog poboljšanja osjetljivosti i selektivnosti što je pridonijelo ulaganju znatnih napora prema razvoju novih potenciometrijskih senzora za detekciju iona u otopini. Među tim sensorima, posebna pozornost pridodana je elektrodama na bazi ugljikove paste zbog njihove jednostavnosti konstrukcije, cijene, robusnosti, kemijske inertnosti, lake obnovljivosti radne površine, stabilnosti odziva te niskim omskim otporom.³

Elektrode na bazi ugljikove paste (eng. carbon paste electrodes, CPE) se posebno koriste u farmaceutskoj industriji prilikom određivanja niza farmaceutski važnih kemikalija.

U današnje vrijeme važnost kontrole razine onečišćujućih tvari u okolišu, poput prirodnih vodotoka i pitkoj vodi uzrokovala je rastući interes prema razvoju novih senzora

za detekciju polutanata. CPE elektrode su stoga pronašle važnu primjenu i u području zaštite okoliša radi svoje korisnosti pri određivanju onečišćujućih tvari poput teških metala koji u današnjem svijetu predstavljaju goreću problematiku uslijed sve većeg i većeg zagađenja okoliša.⁴

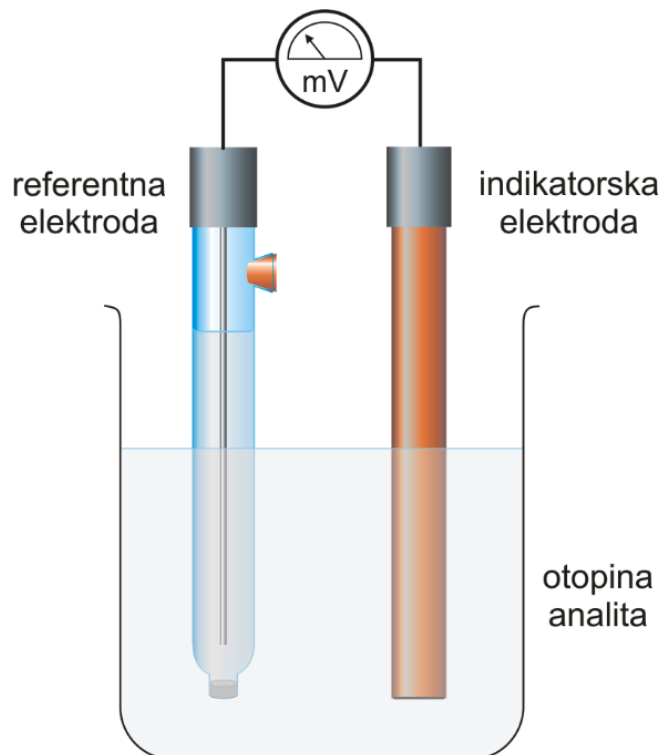
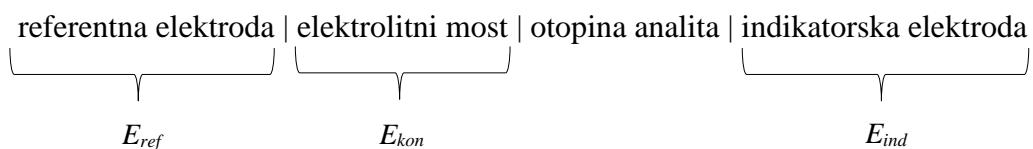
U ovom radu je primjenjena potenciometrijska metoda za određivanje maprotilin hidroklorida pomoću membrana izrađenih na bazi ugljikove paste. Prilikom izrade serije membrane mijenjali su se udijeli pojedinih sastojaka paste kako bi se odredio najpovoljniji sastav membrane za određivanje željenog analita.

1. OPĆI DIO

1.1. Potencimetrija

Potencimetrija je elektroanalitička metoda gdje se pri ravnotežnim uvjetima mjeri razlika potencijala elektroda uronjenih u elektrokemijskoj ćeliji. Glavna karakteristika potencimetrije je ta da kroz elektrokemijsku ćeliju ne teče struja, odnosno teče toliko malena količina električne struje da ona ne utječe mjerljivo na samo stanje ravnoteže na elektrodama.¹

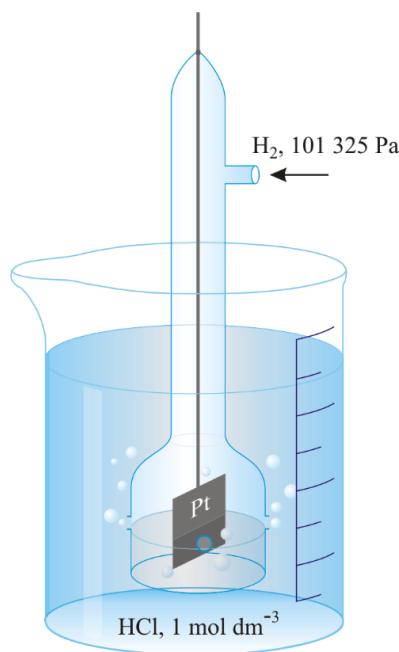
S obzirom da nije moguće eksperimentalno odrediti apsolutne vrijednosti zasebnih potencijala polučlanaka, određuju se zapravo naponi članaka. Elektrokemijski članak obuhvaća dva vodiča-elektrode, uronjenih u otopini elektrolita. Elektrode se većinom nalaze u različitim otopinama kako bi se spriječilo njihovo miješanje, a elektrolitnim mostom se provodi elektricitet između otopina. Jednostavni članak se može prikazati na slijedeći način:⁵



Slika 1. Elektrokemijski članak⁵

Referentna elektroda je polučlanak čiji se potencijal tijekom mjerenja ne mijenja jer je neovisan o koncentraciji analita kao i o koncentracijama drugih iona prisutnih u ispitivanoj otopini. Idealna referentna elektroda ima stalan te poznat potencijal, neovisan o sastavu otopine, jednostavne je izvedbe i nepromjenjivog potencijal pri prolazu malih struja.^{1,5}

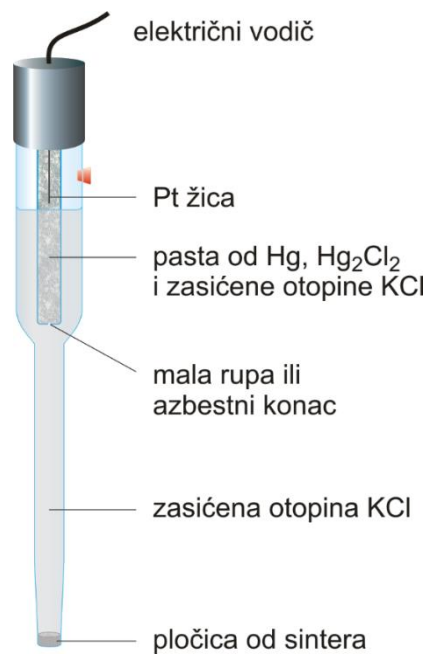
Standardna vodikova elektroda je odabrana međunarodnom konvencijom kao univerzalna referentna elektroda koja se simbolički prikazuje: Pt | H₂ (a=1) | H⁺ (a=1), a elektrodna reakcija u polučlanku glasi: $2\text{H}^+(\text{aq}) + 2\text{e}^- \rightleftharpoons \text{H}_2(\text{g})$. Prema njoj se izražavaju potencijali svih ostalih elektroda. Standardni elektrodni potencijal elektrode se opisuje kao standardna elektromotorna sila članka gdje je jedna od elektroda standardna vodikova elektroda. Po definiciji, elektrodni potencijal je redukcijski potencijal. Potencijal standardne vodikove elektrode je dogovorno uzet kao 0 pri svim temperaturama. Zbog zahtjevnog održavanja standardne vodikove elektrode ona se često zna zamijeniti s drugim referentnim elektrodama poput kalomelove elektrode ili srebro/srebrov klorid elektrode.⁵



Slika 2. Standardna vodikova elektroda⁵

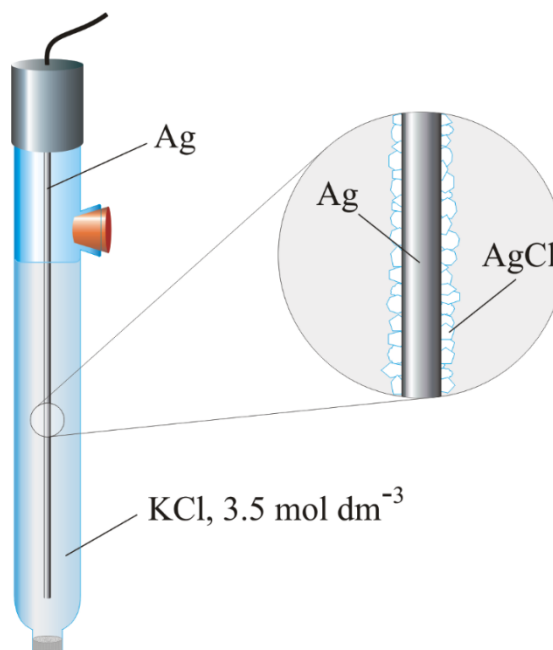
Kalomel elektroda se vrlo često koristi kao referentna elektroda pri mjerenjima jer ju je lako pripremiti na način da ima točno poznati potencijal. Standardni potencijal zasićene kalomel elektrode (ZKE) iznosi 0,244 V pri 25 °C. Manjak ZKE elektrode

predstavlja njen veliki temperaturni koeficijent o kojem je potrebno voditi računa ukoliko tijekom mjerenja dolazi do većih temperaturnih promjena.⁵



Slika 3. Kalomel elektroda⁵

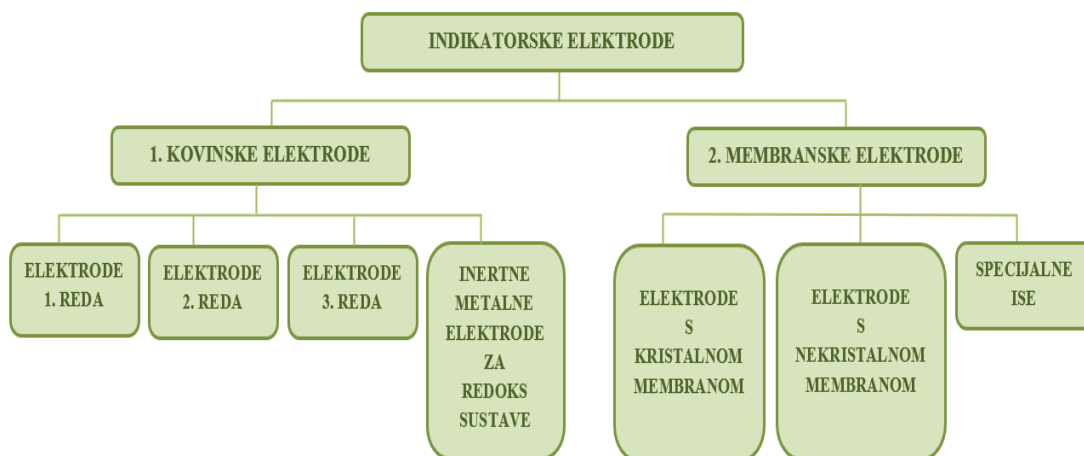
Srebro/srebrov klorid referentna elektroda se učestalo koristi uslijed svoje jednostavnosti, stabilnosti, niske cijene i neotrovnosti. Zbog mogućnosti korištenja pri višim temperaturama ima prednost u odnosu na kalomel elektrodu. Redoks-potencijal srebro/srebrov klorid elektrode ($c = 3,5 \text{ mol dm}^{-3}$) iznosi 0,199 V pri 25 °C.⁵



Slika 4. Srebro/srebrov klorid elektroda⁵

Drugu elektrodu u elektrokemijskom članku predstavlja indikatorska elektroda, njen potencijal mjerimo, a on ovisi o koncentraciji tj. aktivitetu molekulskih vrsta. Karakteristika većine indikatorskih elektroda koje se upotrebljavaju jest visoko selektivan odziv na proučavane ione. Podjela indikatorskih elektroda se temelji na razlici načina nastajanja razlike potencijala na kontaktnoj površini elektroda-otopina. Razlika potencijala nastaje kao posljedica elektrokemijske reakcije na površini elektrode. Dolazi do razdvajanja naboja na kontaktnoj površini, a tako i sama razlika u potencijalu između elektrode i otopine koja je u dodiru.⁵

Razlikujemo dvije glavne vrste indikatorskih elektroda; prvu predstavljaju kovinske (metalne) elektrode, a drugu selektivne (membranske) elektrode. Glavna razlika između tih dviju vrsta je kako nastaje razlika potencijala. Kod kovinskih elektroda razlika potencijala nastaje na kontaktnoj površini kao rezultat redoks-reakcija na elektrodi, dok kod membranskih elektroda ona nastaje kao posljedica izmjene iona iz otopine i iona prisutnih na površinskom dijelu membrane.⁵



Slika 5. Shema podjele indikatorskih elektroda⁵

Potencijal E_{kon} nastaje na granici dvaju elektrolita nejednakog sastava koja tvore elektrolitni most prilikom čega ioni iz otopine s većom koncentracijom nastoje prijeći u otopinu niže koncentracije određenog iona. Kako su manji kationi više pokretljivi oni i brže difundiraju što rezultira odvajanjem naboja i dolazi do brzog postizanja ravnotežnih uvjeta. Moguće je smanjiti kontaktni potencijal korištenjem pogodnog elektrolita u elektrolitnom mostu. Potrebno je da je koncentracija elektrolita u mostu velika zbog što bolje vodljivosti te mora sadržavati ione otprilike jednake pokretljivosti da bi difuzijski potencijal bio što manji.⁵

Prilikom izvođenja potenciometrijske analize nužno je izmjeriti napon članka, korigirati napon za potencijal referentne elektrode i ujedno kontakti potencijal te izračunati koncentraciju analita iz potencijala indikatorske elektrode.⁵

Napon elektrokemijskog članka moguće je prikazati jednačbom:⁵

$$E_{\text{članka}} = E_{\text{ind}} - E_{\text{ref}} + E_{\text{kon}} \quad (1)$$

gdje je:

$E_{\text{članka}}$ – potencijal elektrokemijskog članka

E_{ind} – potencijal indikatorske elektrode

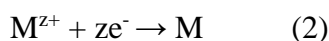
E_{ref} – potencijal referentne elektrode

E_{kon} – kontakti potencijal

1.2. Ionsko-selektivne elektrode

Glavni predstavnik potenciometrijskih senzora je ionsko-selektivna elektroda. Ionsko-selektivna membrana, postavljena na vrh elektrode, namijenjena je da daje signal koji je selektivan za ciljni ion. Taj potencijalni signal se generira razdvajanjem naboja na granici između ion-selektivne membrane i otopine zbog selektivne podjele ionskih vrsta između ove dvije faze. Odziv elektrode treba biti brz, reverzibilan i vođen Nernstovom jednačbom.⁶

Nernstovom jednačbom zadan je potencijal reverzibilne kovinske elektrode u uvjetima dinamičke ravnoteže metala i njegovih iona u otopini. Za redok-sustav metala prikazanog općenitom relacijom:

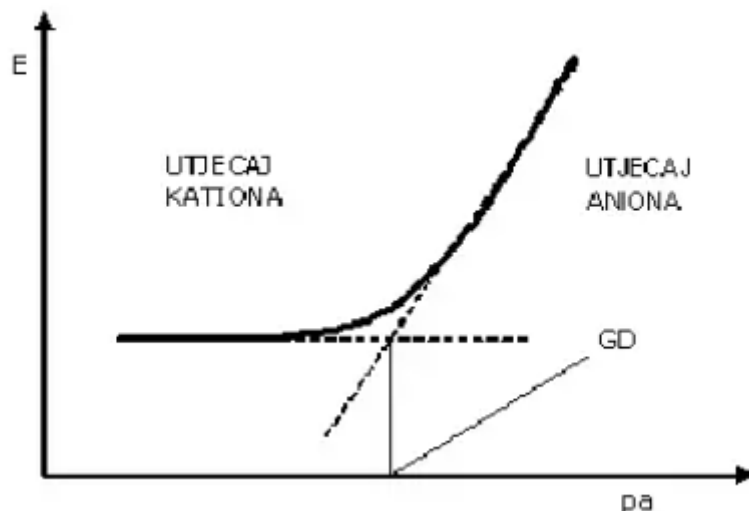


Potencijal elektrode kod 25°C je:

$$E = E^0_{M^{z+}/M} + \frac{0,059 V}{z} \log \frac{a_{M^{z+}}}{a_M} \quad (3)$$

Gdje E^0 predstavlja standardni potencijal redoks-sustava, a $a_{M^{z+}}$ i a_M su aktiviteti oksidiranog i reduciranog oblika redoks-sustava metala.⁷

Područje linearnosti predstavlja područje koncentracije u kojem potencijal elektrode slijedi linearno promjenu koncentracije (logc). Granica detekcije jest ona koncentracija kod koje, pri određenim uvjetima, elektrode više nije u stanju pratiti promjenu potencijala. Odnosno, kao što se vidi na slici 6, radi se o graničnom aktivitetu u točki GD, sjecištu ekstrapoliranih linearnih područja baždarne krivulje.⁷

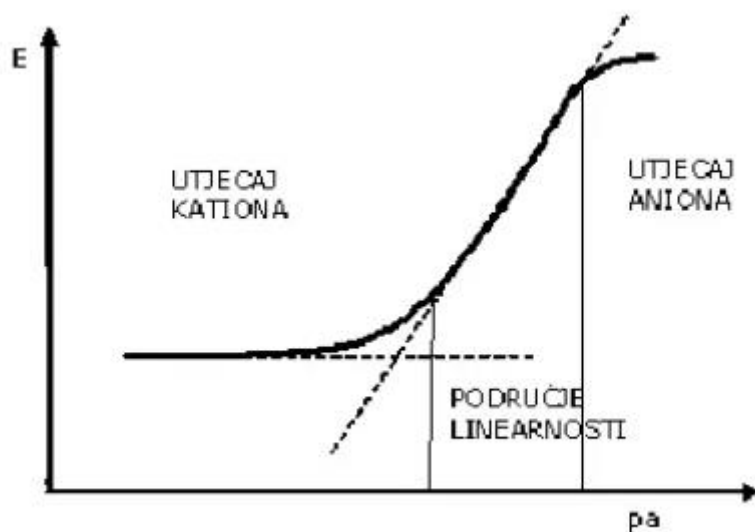


Slika 6. Ovisnost potencijala o logaritmu aktiviteta – granica detekcije⁷

Nagib pravca (S) u području linearnosti predstavlja promjenu potencijala po logc:

$$\frac{dE}{d(\log c)} = \frac{0,059V}{z_j} = S \quad (4)$$

Za one ione koji imaju $z = 1$, nagib pravca iznosi $S = 0,059$



Slika 7. Ovisnost potencijala o logaritmu aktiviteta – područje linearnosti⁷

Ionsko-selektivne elektrode (ISE) su jedna od elektroanalitičkih tehnika koje pružaju nekoliko prednosti kao što su niska cijena, jednostavnost konstrukcije, visoka selektivnost, kratko vrijeme odziva i *in-situ* eksperimentiranje. ISE su prikladne za rutinske analize, prienosne uređaje, nadzor za širok raspon koncentracije detekcije te automatizirane i računalne sustave. Razvijene su različite vrste ionsko-selektivnih elektroda, a među svima njima, membranske elektrode imaju najdužu povijest i vjerojatno

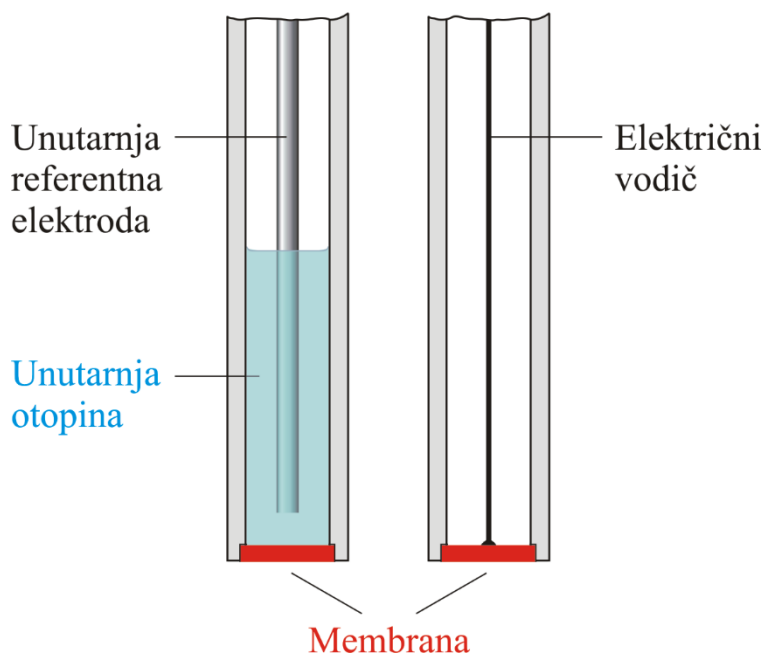
najveći broj primjena. Međutim, usprkos širokom rasponu primjena, membranske elektrode ne pokazuju odgovarajuću mehaničku stabilnost tijekom dugotrajne upotrebe.⁸

Nedostatci ionsko-selektivnih elektroda se odnose prvenstveno na specifičnost senzora, odnosno selektivnost. Mogu se javiti veće ili manje interferencije ostalih prisutnih kemijskih vrsta te dodatan problem je taj što elektrode ne mjere potpunu koncentraciju nekog analita tj. iona u svim njegovim mogućim oblicima.⁹

1.3. Podjela ISE

1.3.1. Elektrode s kristalnom membranom

Membrana elektroda s kristalnom membranom sadrži teško topljivu sol metala kao aktivnu komponentu. Konstanta produkta topljivosti uvjetuje selektivnost membrane. Potencijal se, kod ovih elektroda, javlja kao posljedica ostvarenog ravnotežnog stanja reakcijom izmjene iona između otopine i čvrste faze membrane. Elektrode su selektivne na ione koji su prisutni u membrani. Glavna podjela ove vrste elektrode je na homogene i heterogene membrane.¹⁰



Slika 8. Elektrode s kristalnom membranom⁵

Kristalna tvar homogenih membrana je obično sačinjena od jednog spoja (npr. AgBr) ili homogene smjese spojeva (npr. CuS/Ag₂S), a mogu biti i izrađene kao monokristalne pločice ili prešane pločice polikristala. Nerijetko se rade membrane koje sadrže smjesu dvije ili više kristalnih suspcstanci među kojima samo jedna predstavlja

elektrokemijski aktivnu tvar membrane. Elektroдна površina je također selektivna na one molekulske vrste koje tvore teško topljive soli s ionima membrane. Ag_2S membrana je selektivna na ione Ag^+ , Cl^- , I^- , Hg_2^{2+} , uključujući i ostale ione koji čine teško topljive spojeve sa sulfidnim ionima ili ionima srebra. Srebrovi ioni imaju dovoljnu pokretljivost za provođenje struje kroz čvrstu tvar, a električni kontakt se može ostvariti izravno s unutarnjom stranom membrane preko metalnog vodiča.¹⁰

Kod elektroda s heterogenom čvrstom membranom, kristalna tvar je dispergirana unutar čvrstog elektrokemijski inaktivnog nosivog materijala. Silikonska guma se najčešće koristi kao nosivi materijal, a daje čvrstu i elastičnu membranu. Znaju se koristiti i polimerni materijali na bazi PVC-a, polietilena ili dimetilpolisiloksana. Pripremaju se prešanjem pomiješanog nosivog materijala s aktivnom komponentom. Membrane se, nakon stvrdnjavanja, lijepu na otvor nosača, staklenog ili plastičnog. Električni kontakt je ostvaren preko unutrašnje referentne elektrode i elektrolitne otopine. Prije upotrebe elektrode je potrebno kondicionirati u otopini iona na koje su selektivne. Membrana zahtijeva pažljivi rad, a mehanički je osjetljivija u usporedbi s homogenim kristalnim membranama.¹⁰

1.3.2. Elektrode s nekristalnom membranom

Potencijal elektrode nastaje na kontaktnoj površini otopine u kojoj se nalazi analit i ionskog izmjenjivača tekućeg stanja koji selektivno veže ione određenog analita. Aktivni sastojak membrane u elektrodi s nekristalnom membranom mogu dakle biti ionske ili nabijene tvari koje imaju sposobnost ionske izmjene. Predstavnici ove grupe elektroda su: elektroda sa staklenom membranom i elektroda s mobilnim prenosiocem.¹¹

1.3.3. Specijalne ionsko-selektivne elektrode

Specijalne ISE uobičajeno sadrže dvije membrane međusobno odvojene tankim slojem elektrolitne otopine. Tu spadaju elektrode osjetljive na plinove i enzimske elektrode (biosenzori).¹¹

1.4. Elektrode na bazi ugljikove paste (CPE)

1.4.1. Općenito

Uobičajene (klasične) elektrode ugljikove paste predstavljaju smjese od spektralnih grafitnih prahova te tekućih veziva koje predstavljaju kemijski i elektroneaktivne organske tvari, kao što su parafin. Ovi CPE su najčešći tip, predstavljaju oko 80% –90% elektroda, senzora i detektora na bazi ugljične paste koje pripadaju dvokomponentnim konfiguracijama.

S obzirom na konzistenciju, ugljične paste mogu se razvrstati na sljedeći način:

- “Suhi” ili “mokri” CPE. Takve smjese ugljikove paste značajno se razlikuju u sadržaju veziva, odnosno iz upotrijebljenog "omjera ugljik-vezivo".
- Meki ili tvrdi (isušeni) CPE. Radi se o manje uobičajenoj kategorizaciji koja se rijetko javlja u literaturi i prilično je subjektivna. Oba su se pojma nekad koristila u kontekstu za opis učinaka starenja.

Već duže vrijeme nedvojbeno najčešći pristup klasifikaciji odnosno, podijeli elektroda, senzora i detektora na bazi ugljične paste je u slijedeće dvije osnovne kategorije:

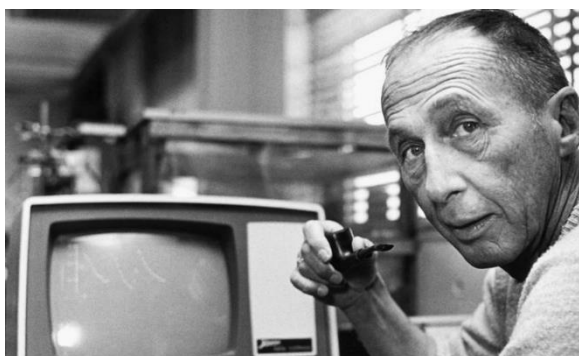
- Nemodificirani CPE. Elektrode se sastoje od binarnih ugljikovih pasti, odnosno mješavina napravljenih isključivo od dva glavna sastojka - grafitnog praha i veziva. Alternativno, takve vrste CPE nazivaju se "golima".
- Modificirani CPE. Izvorne binarne smjese sadrže dodatnu komponentu, obično nekakav modifikator. Prema karakteru modificirajućih sredstava, modificirane CPE mogu dalje biti podijeljene na kemijski modificirane elektrode ugljikove paste, CMCPE (eng. chemically modified carbon paste electrodes) ili biološki modificirane CPE, koje spadaju u veliku skupinu biosenzora ugljikove paste.¹²

Čvrste elektrode na bazi ugljikove paste su trenutno u širokoj uporabi u elektroanalizi, prvenstveno zbog svog širokog raspona potencijala, niske pozadinske struje, kemijske inertnosti, niske cijene i prikladnosti za različite primjene senzora i detekcije. Nasuprot tome, brzine prijenosa elektrona opažene na površinama ugljika sporije su od onih koje se opažaju na metalnim površinama. Na aktivnost prijenosa elektrona utječe površinska struktura ugljika. Predloženi su različiti postupci predobrade

elektroda kako bi se povećale brzine prijenosa elektrona. Vrsta ugljika, kao i metoda predobrade, ima znatan utjecaj na analitičku učinkovitost. Najpopularniji materijali za ugljikove elektrode su staklasti ugljik, ugljikova pasta, ugljikova vlakna, ugljikovi filmovi ili ugljikovi kompoziti.¹²

1.4.2. Povijesni razvoj

Ralph N. Adams je čuveni znanstvenik koji je autor prvog izvješća o elektrodi s ugljikovom pastom te se time smatra začetnikom i utemeljiteljem korištenja ugljikove paste za izradu ugljikovih elektroda te njihove uporabe za elektroanalitička ispitivanja. Dr. Adams je bio ispred svog vremena zbog svog snažnog naglaska koji je stavio na multidisciplinarna istraživanja i suradnju s istraživačima u disciplinama izvan kemije.¹³



Slika 9. *Ralph N. Adams*¹³

Prva rečenica spomenutog prvog izvješća Dr. Adamsa otkriva da su CPE zapravo nastale slučajno, nekoliko godina kasnije je zapravo ta činjenica potvrđena te je detaljno objašnjeno da su se elektrode od ugljikove paste razvile kao posljedica pokušaja pripreme tekućine suspendiranih čestica ugljika za izvedbu elektrode za anodnu oksidaciju kao alternativa živinjoj. Theodore Kuwan je jedan od prvih elektrokemičara koji je pod mentorstvom dr. Adamsa radio s ugljičnom pastom, te je sam potvrdio da je u konačnici bezuspješan rad s tekućinom grafitne suspenzije doveo do otkrića iznenađujućeg nusproizvoda – ugljikove paste.¹²

Smjese ugljikove paste su ubrzo postale neizmjereno popularne zbog čega su ugljikove paste kao takve predstavljale klasični elektrodni materijal za laboratorijske pripreme elektroda, senzora i detektora raznih vrsta, veličina i konfiguracije. No, prije nego što su postigle takav status u znanosti, elektrode na bazi ugljikove paste su povijesno prošle kroz niz značajnih razvoja i postignuća koji može bit opisan kroz slijedeći kronološki poredak;¹²

1958. Prvo izvješće o elektrodama s ugljikovom pastom

Prva ugljikova pasta bila je mješavina 1 g ugljikovog praha i 7 mL bromoforma, čija svojstva su ustanovljena oksidacijom jodida u otopini $1 \cdot 10^{-4}$ M Γ u 1 M H_2SO_4 . Iduća testirana pasta je bila mješavina grafita i ugljičnog tetraklorida.

1964.-1965. Prve modifikacije ugljikovih pasti.

Period karakteriziran s dva prijelomna događaja; prvi je ukazao na to da ugljikove paste uz dva glavna sastojka mogu sadržavati i treću komponentu što je rezultiralo nizom novih privlačnih primjena u elektrokemijskim istraživanjima. Proučava se ponašanje elektroda potpuno netopivih spojeva u vodenim otopinama čime se omogućilo proučavanje anorganskih čvrstih tvari. Drugi ključni događaj ovog perioda je uvođenje novog tipa ugljikove paste koja sadrži do 50% (w/w) krute tvari otopljenog u vezivu, koji djeluje kao stabilizator protiv raspadanja native paste u nevodnim otopinama većine organskih otapala. Odnosno, radi se o prvoj stvarnoj modifikaciji ugljikove paste koja je rezultirala željenim svojstvima za odabranu primjenu.

1976.-1980. Pionirske kemijske modifikacije ugljikove paste.

Usprkos stagnaciji u izdavačkim aktivnostima nastupaju dvije novosti koje pokreću znatan iskorak u tom području istraživanja. Cheek i Nelson razvijaju modifikaciju paste s amino skupinama kemijski imobiliziranim na česticama grafita koji pokazuje visok afinitet prema srebrovim ionima. Iduća prekretnica odvila se u Japanu, gdje znanstvenici Yao i Musha predstavljaju prvi prototip biosenzora ugljikove paste.

1959. - 1963. Prijedlozi ugljikovih pasta, njihova karakterizacija i prve primjene.

Početne godine korištenja ugljikovih pasta se dogovorno nazivaju „era Adamsove grupe“. U tom periodu, par izabranih vrsta pasta su podvrgnute detaljnjoj karakterizaciji u procesu anodne i katodne voltametrije. Od interesa postaju i tzv. „self-made“ holderi pasta, a s vremenom prijašnje preferirane halogenirane tekućine su zamijenjene manje štetnim mineralnim uljima kao vezivima. Započeto je sustavno korištenje elektroda različitih tvari, posebno biološki važnih aromata.

1965.-1975. Proširenje elektroda s ugljikovom pastom u elektrokemijskim laboratorijima.

Istraživači iz srednje Europe su bili aktivni u razvoju i karakterizaciji niza raznih tipova CPE-a, s naglaskom na novopredložene smjese s vezivima na bazi polimera silicija poput visoko viskoznih ulja, masti ili čak guma. Uvode se inovativne konstrukcije holdera ugljikovih pasta s mogućnošću obnavljanja površine paste koji se zatim koriste u vrijednim istraživanjima u potenciometriji i voltametriji. Sedamdesete godine nose par vrijednih doprinosa naprednoj karakterizaciji elektroda poput profinjenog postupka za zaštitu čestica grafita od sorpcije kisika iz zraka.

1988.-1995. Rasprostranjenost ugljikovih pasta diljem svijeta s enzimima kao novom vrstom senzora.

Period je okarakteriziran intenzivnim ispitivanjima ugljikove paste kao supstrata za ugradnju bioloških modifikatora - enzima. Prvi primjer izravne ugradnje enzima u ugljikovu pastu opisan je od strane Matuszewskog i Trojanowicza. Radi se o jednostavnom senzoru za detekciju glukoze koji je funkcionirao kao niz minijaturnih membrana. Senzor je pokazao izvrsnu stabilnost (min. 3 tjedna) i iznenađujuće brz odziv što je potaklo procvat u razvoju i naknadnim primjenama biološki modificiranih elektroda od ugljikove paste (CP – biosenzori). Biološki modificirane ugljikove paste su bile na vrhu sve do sredine 2000.-ih godina kad dolaze u sukob za vodeće mjesto s komercijalno plasiranim ugljikovim tintama kao supstratima za izradu „screen – printed“ elektroda.

1981.-1988. Era kemijski modificiranih ugljikovih pasta.

Napretcima u modifikacijama ugljikove paste nastupa era kemijski modificiranih pasta. Značajno je izvješće Ravichandrana i Baldwina koji su putem mehaničke modifikacije izravno pomiješali dvije glavne komponente paste s modifikatorom, te su bili među prvima koji su uveli pojam kemijski modificirane ugljikove paste (chemically modified carbon paste electrode - CMCPE). Modifikator se isporučuje na dva načina; otapanjem u vezivu ili miješanjem s dvije glavne komponente. Tradicionalne izvedbe ugljikovih pasta su i dalje bile zanimljive te uspješne u korištenju pri analizama farmaceutski proizvoda, biološki važnih spojeva i organskih zagađivača. Uz to su postojali i pokušaji zamjene tekućina za lijepljenje otpornijim visokomolekularnim PVC vezivom, klorfluoriranim polimer tekućinom ili putem potpune izmjene površine paste prskanjem čvrstog sloja grafita.

1996.-2000. Početak natjecanja između tradicionalnih ugljikovih pasta sa „screen . printed“ senzorima i drugim ugljikovim kompozitima.

Tradicionalne ugljikove paste i ugljikove tinte predstavljaju materijale bliske prirode; radi se o heterogenim supstratima koji se mogu kategorizirati kao disperzije. Glavna razlika između tradicionalne ugljikove paste, CPE i „screen -printed“ elektroda je u stanju veziva nakon pripreme paste. Kod tradicionalne elektrode vezivo ostaje u tekućem stanju i nakon pripreme smjese, dok kod SPE (eng. screen-printed sensor) se ono učvršćuje tijekom strojne obrade finalnog proizvoda, no jednakost im je metoda modifikacije koja uključuje izravno miješanje dviju glavnih komponenti s modifikatorom. Dokazano je da se cijeli proces za SPE može simulirati preko CPE što zna biti povoljnije zbog jednostavnosti postupka s CPE.

2000.-2001. Ugljikove paste i nove tehnologije.

Početak novog tisućljeća je donio sa sobom brzo rastuću primjenjivost materijala koji su razvijeni pomoću novih tehnologija. U elektroanalizi s ugljikovim pastama spomenuti materijali su zastupljeni s dvije velike skupine modifikatora: (i) kompleksi i (ii) redoks elektrokatalizatori. Jedan od trendova 2000.-ih godina su bila napredna istraživanja nukleinskih kiselina, povećana upotreba raznih nanomaterijala. Noviteti perioda predstavljaju prvi spomenut prototip referentne elektrode na bazi ugljikove paste, ugljikova pasta koja sadrži cijanobakterije za fotoelektrokemijsku oksidaciju vode.

2002.-2003. Ugljikove paste prate koncept zelene kemije.

Rastući intenzitet ekoloških aspekata moderne instrumentalne analize i povezanog istraživanja rezultira pojavom pojma „zelene kemije“. Elektrode na bazi ugljikove smjese u tom pogledu ispunjavaju aspekte zelene kemije zbog svoje praktične netoksičnosti. Unatoč tome daljnja istraživanja koja su uključivala rad s CPE, CMCPE i CP-biosenzorima su usklađena prema konceptu zelene kemije. Jedna od glavnih aktivnosti bila je potraga za alternativom živine elektrode, koja je bila primjenjivana za određivanje iona teških metala što je omogućeno otkrivenim velikim uspjehom s bizmutovim film elektrodama. Tako se otvara potpuno novo elektroanalitičko područje s neživnim metalnim elektroda gdje su među prvima i najčešće korištenima bile ugljikove paste zbog svoje raznolikosti načina na koje se mogu modificirati s bizmutom i njegovim spojevima.

2003.-2020. Potpuno nove ugljikove paste i njihov trenutni uspjeh.

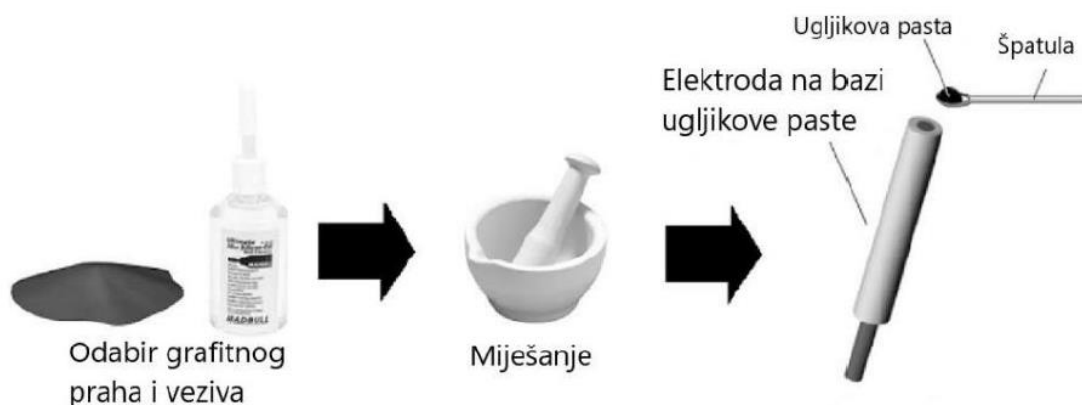
Nastajanje potpuno novih ugljikovih pasti koje su upotrebljene u različitim farmaceutskim, kliničkim, anorganskim i organskim analizama te određivanje drugih biološki važnih spojeva. Zastupljena je daljnja primjena novih materijala u sve rastućem intenzitetu, novih modifikatora i raznih inovativnih postupaka. Bitna stavka ovog perioda je početak uporabe nosintetiziranih oblika ugljika kao zamjena ili dodatak uz obični grafit, s uobičajenim ili alternativnim vezivom ili oba u smjesi što je rezultiralo nizom mogućih izvedbi pripreme ugljikove paste.

1.4.3. Priprava paste na bazi ugljika

1.4.3.1. Opći postupak

Opći postupak pripreme elektroda od ugljikove paste zasniva se na međusobnom miješanju odabranog ugljikovog materijala i veziva prema empirijski određenoj količini. Tipičan omjer ugljika i veziva varira u intervalu 1,0 g i 0,4-1,0 mL. No, neke smjese znaju sadržavati i veći postotak veziva jer rezultatni omjer komponenti paste ovisi znatno o njihovom međusobnom povezivanju. Stoga je preporučljivo eksperimentalno određivanje optimalnog omjera sastojaka za svaku pojedinačnu smjesu ugljikove paste gdje se ispituje niz odgovarajućih ugljikovih pasti izrađenih od identičnih komponenti koje se samo razlikuju u međusobnom omjeru.¹²

Nakon odabranih omjera i izračunatih masa, važu se pojedinačni sastojci koji se zatim homogeniziraju u tarioniku glatke površine kako bi se spriječila kontaminacija. Preporučeno vrijeme homogenizacije komponenti iznosi 2-3 minute prilikom čega je potrebno špatulicom sastrugati zaostale dijelove smjese na tučku nazad u tarionik kako bi se osiguralo ravnomjerno miješanje cjelokupne smjese.



Slika 10. Proces pripreme elektrode na bazi ugljika¹⁴

Pripremljena smjesa se u konačnici puni u držač (holder) paste koji može biti teflonska šipka, polietilenska štrcaljka ili staklena cijev električno spojena vodljivom žicom.¹²

1.4.3.2. Fizikalno-kemijska svojstva

- Mikrostruktura se određuje mikroskopom, a uvjetovana je količinom veziva; što je veziva više to su manje praznine među ugljikovim česticama.
- Električni otpor u omima je izrazito nizak zbog čega je vodljivost elektroda na bazi ugljikove paste visoka što predstavlja jako pozitivnu karakteristiku. Standardne ugljikove paste s parafinskim ili silikonskim uljima pokazuju otpor od 10Ω dok veće vrijednosti otpora pokazuju manje kompaktne smjese.
- Ugljikove paste su nestabilne u organskim otapalima
- Životni vijek paste ovisi o kvaliteti sastojaka i stabilnosti veziva. Svježe pripremljena pasta se smatra nestabilnom i ima relativno loš odziv, zatim kroz iduća 2-3 tjedna odziv se poboljšava, a na kraju životnog vijeka nastupa faza pogoršanja odziva zbog postepenog isušivanja paste.
- Hidrofobnost odnosno lipofilnost ugljikove paste je najvažnije fizikalno-kemijsko svojstvo s velikim značenjem za rezultirajuće elektrokemijske i elektroanalitičke karakteristike elektroda na bazi ugljika. Ogleda se u efektu odbijanja na površini paste prema hidrofilnim ionima i molekulama te prema nekim tvarima u masi paste.¹²

1.4.3.3. Grafit

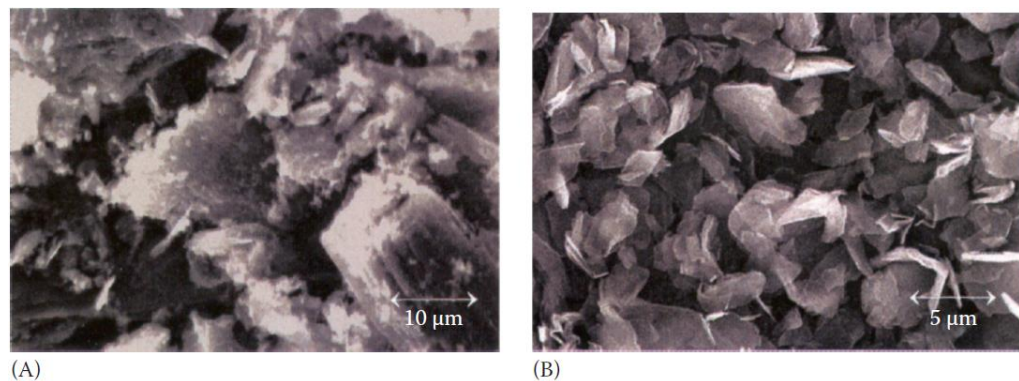
Za izradu ugljikovih pasti može se koristiti više tipova ugljikovog praškastog materijala poput spektroskopskog grafita te novijih oblika ugljika kao što su grafen, fuleren, nanovlakna, ugljične čestice itd.¹²



Slika 11. Grafitni prah¹²

Binarne (nemodificirane) ugljikove paste su velikom većinom pripremljene od komercijalno dostupnih grafitnih prahova pri čemu je potrebno voditi računa o ključnim značajkama koje moraju nuditi kada se odabire odgovarajući ugljični prah za izradu pasti. Potrebno je naglasiti neke od spomenutih kriterija:

Veličina i distribucija čestica (zrna) → Uobičajena veličina čestica spektroskopskog grafita se kreće u rasponu od desetaka mikrometara (μm). Proizvođači obično daju službeni certifikat sa specifikacijom ukupne raspodjele veličine čestica. Također je moguće dobiti pouzdane informacije o prosječnoj raspodjeli čestica pomoću mikroskopske slike. Empirijsko iskustvo ukazuje da je povoljna raspodjela čestica ujednačena i u rasponu 5-20 μm . Postoje i primjeri uporabe grafitnog praha veličine čestica čak 30-100 nm, takvi oblici praha su dostupni komercijalno, ali ih je moguće i dobiti finim mljevenjem u laboratoriju.¹²



Slika 12. Mikrostruktura dva tipična spektroskopska grafitna praha snimljena elektronskim mikroskopom¹²

Niska sposobnost adsorpcije → Rijetki su slučajevi gdje određeni eksperimenti pokazuju da grafitni prah namijenjen za upotrebu izrade paste na bazi ugljika pokazuje visoku adsorpcijsku aktivnost. Navedena nepovoljna značajka se može iskazati putem povećanog sadržaja zarobljenog kisika u porama grafita ili dodatno apsorbiranim tijekom mehaničke homogenizacije paste. Ukoliko se koriste elektrode izrađene od takvih grafitnih prahova, povećanje koncentracije kisika se pojavljuju kao pikovi reakcije. Problem prisutnosti kisika u grafitnom prahu su neki autori riješili procesom predobrade pomoću posebnih postupaka poput toplinske desorpcije kisika na $\approx 400\text{ }^{\circ}\text{C}$ u atmosferi inertnog plina preko površine grafita. Spomenuti postupak je doraden te poboljšan impregniranjem rafiniranog grafita s cerezin voskom.

Visoka čistoća → Jasno je da ugljikov prah ne smije sadržavati nečistoće koje bi mogle ometati mjerenja. Nazočnost čak zanemarivih tragova nečistoća nepovoljno utječe na rezultate mjerenja što se očituje neželjenim i preklapajućim signalima. Proizvođači obično stavljaju naznaku čistoće svojih proizvoda sa zaostalim mogućim tragovima proizvodnog procesa.¹²

1.4.3.4. Ostali ugljikovi materijali

Ugljikove paste se ponekad izrađuju od manje uobičajenih ugljikovih prahova kao što je acetylen crnilo. Ono se može dobiti kontroliranim izgaranjem acetilena u inertnoj atmosferi ili kemijskom razgradnjom. Acetylen crnilo je kristalne strukture zbog čega pokazuje značajne adsorpcijske mogućnosti.

Čađa - amorfni materijal dobiven nepotpunim izgaranjem teških frakcija nafte i koloidni grafit su atipični oblici ugljika korišteni za izradu pasti. Čak je zabilježeno korištenje dijamanta u prirodnom, ali i sintetskom obliku primijenjen kao fini prah.¹²



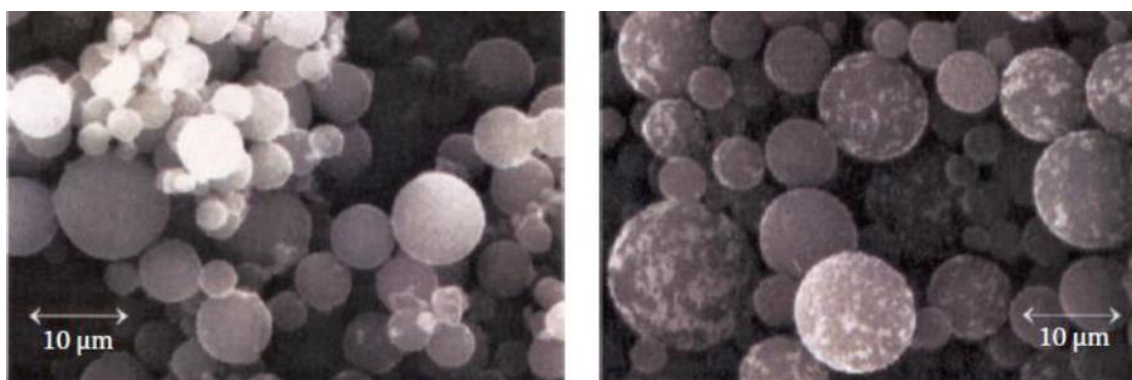
Slika 13. Čađa¹²

Aktivni ugljen se zbog izraženog svojstva adsorpcije koristi u medicinske svrhe ili za izradu filtera plinskih maski.

Nemoguće je očekivati izvrsna svojstva ugljikovih pasti izrađenih od nabrojanih materijala poput čađe zbog svojstava visoke adsorpcije i nedovoljne čistoće. No, usprkos tome, zbog svoje komercijalne dostupnosti aktivni drveni ugljen bi se mogao uspješno koristiti za kvantitativno određivanje u kliničkoj analizi. Uz crni ugljen, najčešći oblik prirodnog ugljena koji se koristi kao modifikator pasti, moguće je i smeđi ugljen.¹²

1.4.3.5. Novi oblici ugljika

Razlike u katalitičkim sposobnostima ugljikovih materijala uvjetuju njihova fizikalno-kemijska svojstva, a posljedica su specifična mikrostruktura koja je specifična za svaki od novijih ugljika. Jedan od prvih primjera novijih oblika ugljika je prah staklastog ugljika. Radi se o posebno obrađenom grafitu sa sfernim česticama proizvedenom pirolitičkom degradacijom visokomolekularnih smola rezultirajući s dvije forme praha “Sigradur K” i “Sigradur G” (slika 14) koji se međusobno razlikuju u završnoj površinskoj obradi. GC prah nakon svog testnog perioda je uspješno korišten u kasnijim različitim konfiguracijama elektroda (GCPE – glassy carbon paste electrodes), uključujući kemijski i biološki modificirane varijante.¹²



Slika 14. Dvije vrste praha staklastog ugljika¹²

Posebna značajka praha staklastog ugljika je njegova izražena otpornost prema agresivnim organskim otapalima koja se mogu koristiti samostalno ili u smjesama s vodenim otopinama.

Fuleren C₆₀, predstavnik molekularnih ugljika koji uz „ugljikove nanocijevi“ (eng. carbon nanotubes, CNT) i „ugljikove nanohore“ (eng. carbon nanohorns, CNH) čini 3 glavne vrste ugljikovih nanomaterijala. Svi zabilježeni oblici uporabe fulerena pri izradi ugljikove paste pokazuju njegovu primjenu kao dodatnog modifikatora s različitim elektroanalitičkim svojstvima.

Iduća na redu su 3 nova ugljikova materijala; templatni ugljik, porozna ugljikova pjena i mikrosfera poroznog ugljika.

Konačno, novi oblici ugljikovih materijala su također ugljikove nanočestice i ugljična nanovlakna, a posljednju pridošlicu obitelji alternativnih tipova ugljikovih materijala predstavlja - grafen.¹²

1.4.4. Veziva

Tekućine za lijepljenje – veziva su zadužena za ostvarivanje mehaničke povezanosti čestica ugljika u jednoliku masu, ali igraju i ulogu u određivanju glavnih fizikalno-kemijskih i elektrokemijskih svojstava svake pojedine CPE.

Pri odabiru određene vrste tekućine za lijepljenje potrebno je voditi računa o određenim svojstvima koja mora zadovoljiti vezivo. Glavne značajke koje mora ispuniti vezivo su:

- *Kemijska inertnost i elektroinaktivnost.* Tekuća veziva su stabilne tvari te njihove interakcije na elektrodu ili u masi elektrode su obično fizičke prirode. No, pojedina tekuća veziva mogu ujedno i kemijski reagirati sudjelovanjem u kiselo-baznoj ravnoteži. U ispitivanjima koji primjenjuju voltametriju, kulometriju, amperometriju i kronopotencijometriju vrlo je važna elektrokemijska inertnost veziva dok je od manjeg značaja u potenciometrijskoj analizi kada smjesa ugljikove paste može sadržavati vrlo reaktivne spojeve.
- *Niska isparljivost.* Životni vijek i stabilnost pasti izrađenih od hlapljivih tekućina za lijepljenje je veoma ograničen. Uslijed sporog isparavanja ugljikove paste se isušuju što se očituje vidljivim promjenama u konzistenciji i nepovratnim promjenama fizikalno-kemijskih svojstava.
- *Minimalna topljivost u vodi.* Elektrode od ugljikove paste su dizajnirane s namjenom uporabe u vodenim otopinama zbog čega moraju biti dovoljno stabilne i postojane u vodi bez neželjenog raspadanja i otapanja pri kontaktu površine elektrode s vodom.
- *Kontrolirano miješanje s organskim otapalima.* Potrebno je da je vezivo dovoljno hidrofobno kako bi se odbile molekule vode u vodenim otopinama. Dakle, takvo vezivo moguće je miješati s otapalima istog karaktera, znači nije moguće ugljikove paste primijeniti u nepolarnim otapalima. Nažalost svejedno je uočeno da može također doći do ozbiljnog oštećenja CPE-a u nekim polarnim otapalima kao što su metanol, etanol, acetonitril, dimetilsulfoksid itd. Uporaba ugljikovih pasti u prisutnosti organskih otapala stoga zahtijevaju posebnu njegu i stroge mjere opreza pri održavanju. Dodatak visoko lipofilne tvari unutar smjese paste po prvi

put je omogućio stabilnost ugljikove paste u organskim otapalima. U nepolarnim otapalima moguće je postići stabilnost ugljikove paste korištenjem visoko viskozne tekućine za lijepljenje. Još jedan način stabilizacije paste u organskim otapalima predstavlja odabir posebnog ugljikovog materijala poput staklenog ugljika koji podnosi i do 90% MeOH.

Iako nijedna tekućina za lijepljenje nije savršena i kao takva ne ispunjava sve kriterije za idealno vezivo, postoji relativno široka ponuda organskih spojeva ili otapala zadovoljavajuće kvalitete.¹²

1.4.4.1. Parafinska (mineralna) ulja

Najčešće korištena veziva za izradu ugljikove paste. Tipično parafinsko ulje nastaje mješanjem tekućih alifatskih ugljikovodika. Nujol je najpopularniji proizvod ove vrste. Usprkos klasifikacijama kao teška mineralna ulja veziva su bezbojna, prozirna i izrazito tekuće konzistencije. Bezopasna su u doticaju s kožom. Nedostaci ovih veziva su njihova potencijalna zapaljivost i mogu djelovati kao otapalo manje otpornih materijala.¹²

1.4.4.2. Alifatski i aromatski ugljikovodici

Niz dokumentiranih istraživanja s temeljitim ispitivanjem raznih alifatskih i aromatskih ugljikovodika nije doveo do konačnog odgovora najboljeg veziva za ugljikove paste.¹²

1.4.4.3. Silikonska ulja i masti

Silikonska ulja i masti spadaju u polimerizirane siloksane s organskim bočnim lancima. Ukoliko je tvar i dalje tekućeg stanja naziva se silikonsko ulje, dok silikonska mast znači da se radi o gušćoj i želatinastoj supstanci. Kemijski su inertni, imaju izolacijski karakter i nisu štetni po zdravlje. Nezapaljivi su i pogodni za neke plastične materijale. Tipična silikonska ulja su viskozija, tvore gušću, kompaktniju smjesu ugljikove paste. Predstavljaju drugu skupinu po redu u pogledu korištenja veziva pri izradi tradicionalnih ugljikovih pastii. Ugljikove paste napravljene sa silikonskim vezivima su po svojstvima vrlo slične onima od mineralnih ulja uz razlike u konzistenciji

i otpornosti prema organskim otapalima gdje su smjese na bazi silikonskih veziva pokazale bolju stabilnost.¹²

1.4.4.4. *Halogenirani ugljikovodici i slični derivati*

Treća su po važnosti skupina tekućina za lijepljenje s predstavnicima poput promoforma, ugljikovog tetraklorida i α -bromnaftalena. Radi se o vezivima koja su formirala prve vrste ugljikovih pasti, iako se sada povremeno koriste s time da su *trans*-1,2-dibromcikloheksan i *p*-diklorbenzen opisane kao elektroaktivne, odnosno reaktivne paste.¹²

1.4.4.5. *Ostale tekućine za lijepljenje i miješana veziva*

Povremeno korištenje atipičnih tekućina za lijepljenje je dokumentirano na mješavinama izrađenim od TCP-a, dioktil ftalata i di-izo-nonil ftalata. Zbog svoje kemijske aktivnosti pokazuju značajnu sposobnost ionske izmjene.¹²

1.4.4.6. *Nove vrste veziva*

Krajem 1990-ih predstavljena je „vezivna pasta“, temeljena na uporabi polikationskog elektrolita umjesto tradicionalnog ulja. Novi kompozitni materijal je ponudio osjetna unaprjeđenja u usporedbi s uobičajenim smjesama ugljikovih pasti, naročito za izradu biosenzora.¹²

1.4.5. **Dodatci pastama za poboljšanje odziva**

Kemijski modificirane elektrode, u današnjem smislu, su elektrode koje uz sposobnost prijenosa elektrona prema analitu također posjeduju određenu kemijsku reaktivnost zbog prisutnosti kemijski reaktivnih skupina ili tvari na površini elektrode. Smjese ugljikovih pasti se mogu lako modificirati, ne samo na površini elektrode, već i u cijeloj masi što im je omogućilo rastuću popularnost u posljednja tri desetljeća.

Dakle, uz već spomenute binarne komponente, grafit i vezivo, moguće je u smjesu ugljikove paste pridodati odgovarajuće tvari s ciljem poboljšanja odziva – modifikatore. Glavni razlozi za modifikaciju CPE-a mogu uključivati: imobilizaciju i predkoncentraciju analita na površini elektrode, iskorištavanje katalitičkih elektrokemijskih reakcija,

imobilizaciju reaktanata, samu zaštitu i stabilizaciju površine elektrode, te promjenu fizikalno-kemijskih svojstava površine elektroda na povoljan način. Modifikatore je moguće podijeliti u 3 vrste:

1. anorganski materijali
2. organski i organometalni spojevi
3. novi materijali

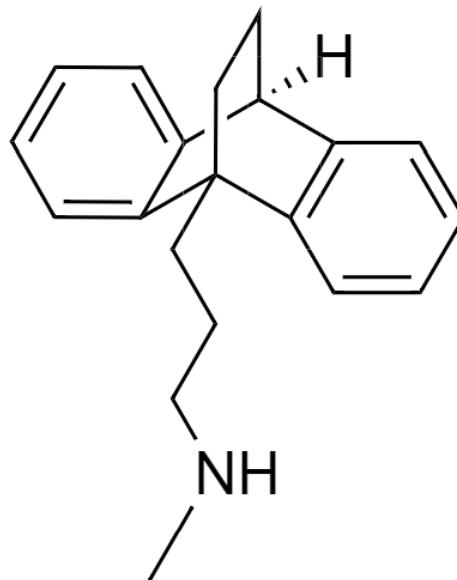
Anorganski materijali se obično izrađuju u formi praha ili čvrstih čestica što čini njihovu imobilizaciju na čvrstu površinu elektrode poprilično otežavajuće. U anorganske modifikatore spadaju tvari poput prusko plavih derivata i polioksimetalata, molekularnih sita na bazi zeolita, glina, metalni oksidi, anorganski materijali dobiveni sol-gelom. Druga skupina, organski i organometalni spojevi sastoje se od organskih liganada i katalizatora, organometalnih kompleksa, surfaktanata, amfifilnih i lipofilnih modifikatora, te organskih polimera i makromolekula. Posljednja skupina obuhvaća modifikatore koji nisu čisto organske ili anorganske tvari, već se radi o novim materijalima koji poglavito proizlaze iz nanotehnologije i znanosti o nanomaterijalima uključujući još i neke površinske tretmane namijenjene promjeni svojstava elektroda.¹²

1.5. Maprotilin

Depresija je bolest koja je okarakterizirana simptomima duboke tuge, preplavljenost emocionalnog stanja, ponekad dolazi do usporavanja govora, pokretljivosti i fizioloških funkcija, osjećajima bezvrijednosti, nevoljkosti i pesimističnim mislima. Nažalost, često se u društvu ne shvaća i opisuje kao prava bolest, a poprima kronični oblik uzrokujući fizičke, kemijske i psihološke promjene, te izravno šteti ljudskim bićima. Stoga, depresija je bolest koju je potrebno ozbiljno shvatiti i odmah liječiti.¹⁵

Lijekovi koji se koriste za liječenje mentalnih poremećaja praćenih depresijom nazivaju se antidepresivi. Radi se o lijekovima koji mogu ublažiti niz simptoma koji se javljaju uz psihosomatski poremećaj kao što je depresija. Postoje 4 klase antidepresiva: triciklički antidepresivi, inhibitori monoaminooksidaze, antidepresivi druge generacije ili atipični antidepresivi, te amfetamini i drugi stimulatori centralnog živčanog sustava. Najčešće korišteni lijekovi za liječenje endogene depresije su triciklički antidepresivi.¹⁶

Maprotilin, N-metil-9,10-etanoantracen-9(10H)-propilamin, je tetraciklički antidepresiv. Sadrži elemente „klasičnih tricikličkih antidepresiva“ i protriptilinskih elemenata. Djeluje na način da sprječava ponovnu pohranu monoamina u živčani sustav što rezultira umirujućim djelovanjem. Značajno popravlja raspoloženje i ublažava osjećaje straha.¹⁶



Slika. 15. *Struktura maprotilina*

Polako se i potpuno apsorbira nakon oralne primjene. Poluživot maprotilina u krvi iznosi oko dva dana. Polako se eliminira u obliku glukuronida kroz probavni sustav. Uzrokuje nuspojave slične onima kod tricikličkih antidepresiva, uglavnom pospanost i suhoću usta. U slučaju predoziranja lijekovima s aktivnom tvari maprotilin hidroklorid mogu se pojaviti ozbiljne nuspojave poput manije, hipomanije, sklonost suicidu, nesvjestica, napadaji, nepravilan rad srca, povraćanje, groznica, šok i dr. Zbog čega je vrlo važno odrediti odgovarajuću potrebnu dozu pri procesu liječenja maprotilinom.^{15,17}



Slika 16. *Lijek koji sadrži maprotilin*¹⁸

Obično se daje oralno, ali moguća je i intravenska ili intramuskularna primjena u slučajevima teške depresije. Početna doza iznosi 25 mg triput dnevno ili 75 mg noću. Uobičajeni raspon dnevne doze za depresiju je 75 do 150 mg. Proces i trajanje liječenja maprotilinom primarno ovisi o reakciji pojedinca na zadanu dozu, simptome liječenja i moguće nuspojave.¹⁷

1.6. CPE u potencijometriji – pregled literature

Usprkos činjenici da izrada i korištenje elektroda na bazi ugljikove paste započinje sredinom 20.-og stoljeća zbog čega se takva metoda može još uvijek smatrati relativno mladom, uslijed niza razloga doživljava svojevrsni „boom“ razvojem naprednih elektroda. Primjećuje se posebice trend uporabe takvih elektroda u aspektu farmaceutske industrije i zaštite okoliša što se može vidjeti kroz slijedeće primjere.

Rastuća svijest o okolišnom zagađenju živom u sektoru poljoprivrede i industrije, te klinička važnost spojeva koji sadrže živu rezultiralo je razvitkom preciznije i selektivnije metode za određivanje žive u velikom broju materijala. Opisana je nova modificirana elektroda ugljikove paste koja ispunjava uvjete za osjetljivo i selektivno određivanje žive. Stabilnost i osjetljivost koju nudi ova jednostavna konfiguracija elektrode je dovoljno visoka da omogući točno određivanje niskih vrijednosti žive.¹⁹

U Iranu, 2010. godine je predložena fosfatno selektivna elektroda, a 2011. u sklopu istog Odjela za Kemiju je predložena nitratno selektivna elektroda, obje bazirane na česticama zeolita modificiranog surfaktantom (SMZ-CPE) za određivanje fosfata i nitrata u uzorcima izravnom potencijometrijom. Fosfor, a posebno ortofosfat, je neophodna hranjiva tvar koju biljke i životinje koriste za rast i energetski transport. Nitrati se široko koriste u eksplozivima, gnojivima, lijekovima i mnogim industrijskim proizvodima pa stoga i njihove otpadne vode mogu sadržavati značajne koncentracije nitrata i srodnih iona. Dušik i nitratni ioni sudjeluju u više važnih ekoloških transformacija koji uključuje dušik. Međutim, velike količine fosfata i nitrata mogu biti otrovne i uzrokovati eutrofikaciju. Stoga, posljednjih desetljeća veliki je interes primijenjen na razvoj novih metoda temeljenih na uklanjanju i određivanju fosfata i nitrata u uzorcima vode i otpadnih voda. Obje elektrode su u potpunosti okarakterizirane u smislu sastava, vremena odziva, ionske snage, toplinske stabilnosti i upotrebljivog pH raspona. Odziv elektrode na bazi fosfata ostaje konstantan u rasponu pH od 4-12. Reakcija

elektrode postiže ravnotežu unutar nekoliko sekundi nakon potapanja elektrode u otopinu fosfata. Uobičajeni anioni kao što su Cl^- , Br^- , I^- , NO_3^- , SO_4^{2-} i $\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$ imaju mali utjecaj na određivanje fosfata, ali AsO_4^{3-} pokazuje neke smetnje. Nitratno selektivna elektroda doseže svoju ravnotežnu vrijednost unutar nekoliko sekundi (10 s) nakon potapanja elektrode u otopini nitrata. Koeficijenti selektivnosti pokazali su da viševalentni anioni imaju veće interferencije od monovalentnih aniona. Zaključno, obje kemijski modificirane elektrode mogu biti koristan analitički alat za određivanje fosfata u stvarnim uzorcima. Godinu kasnije, 2012. je isto napravljeno za sulfatno selektivnu elektrodu, ponovno ekološki motivirano zbog prodiranja povećanih količina sulfata u okoliš ispiranjem iz tla, koristeći sulfatna gnojiva i izgaranjem fosilnih goriva.^{20,21,22}

Na temelju vrlo toksičnih učinaka kadmijevog (II) iona na vodeni okoliš i zdravlje ljudi, nužna je identifikacija i procjena takvih zagađivača. Zbog toga je u jednoj studiji sastavljena Cd(II)-CPE modificirana lantan volframatom za potenciometrijsku analizu kadmijevih iona. Pripremljeni senzor može se učinkovito koristiti i do 22 tjedna bez ikakvih značajnih pogrešaka. Dobiveni rezultati su pokazali visoku efikasnost i značajnu izvedbu pri određivanju Cd(II) iona u svojim čistim otopinama, ali i drugim raznim stvarnim uzorcima poput riječne vode, industrijske otpadne vode, otpadne otopine iz nikal kadmijeve baterije i dr. Kvantitativna determinacija kadmija u uzorcima okoliša dobiva sve veću važnost, budući da ovaj teški metal ulazi u staništa putem gradskih i industrijskih otpadnih tokova. Izloženost kadmiju i njegovim spojevima udisanjem, hranom, pićem i pušenjem ozbiljno utječe na ljudski kardiovaskularni, bubrežni, gastrointestinalni, neurološki, reproduktivni i respiratorni sustav i čak može uzrokovati i do nekoliko vrsta kancerogenih oboljenja kod ljudi.²³

U studiji, napravljenoj 2015. godine, sintetiziran je novi molekularno utisnuti polimer losartana koji je korišten kao senzorna tvar u osjetljivom sloju nove modificirane potenciometrijske elektrode temeljene na nano-grafenskoj/ugljkovoj pasti za selektivno određivanje losartana. Losartan predstavlja novu generaciju učinkovitih i oralno aktivnih lijekova koji se koriste za liječenje arterijskih hipertenzija. Sintetizirana elektroda pokazala je Nernstov nagib $59,64 \pm 0,20$ mV po dekadi u širokom linearnom dinamičkom rasponu od $3,00 \cdot 10^{-9}$ do $1,00 \cdot 10^{-2}$ M s donjom granicom detekcije od $1,82 \cdot 10^{-9}$ M. Ispitani potenciometrijski senzor pokazuje brzo vrijeme odziva (6 s), visoku performansu, visoku selektivnost u odnosu na neke interferirajuće spojeve i zadovoljavajuću dugoročnu stabilnost. Uspješno je primijenjen za određivanje losartana u farmaceutskim

proizvodima i uzorcima urina sa zadovoljavajućim rezultatima. Senzor se također lako obnavlja mehaničkim poliranjem kad god je to potrebno. Konačno, prednosti ove metode su niska cijena što omogućuje lokalne rutinske analize i ekološki je prihvatljivija od ostalih tehnika.³

U Gazi, Palestina, Hazem M. Abu Shawish i suradnici su metodom potenciometrije ispitali pripravljenu modificiranu elektroda za determinaciju lijeka haloperidol u urinu i u farmaceutskim uzorcima, na bazi haloperidolfosfomolibdata (HP-PM) kao ionskog izmjenjivača otopljenog u vezivu DBP. Haloperidol (HP) je koristan u liječenju mnogih poremećaja poput hiperaktivnosti, shizofrenije, Gilles de la Touretteov sindroma.. Elektroda je pokazala dobar Nernstov nagib od $56,9 \pm 0,3$ mV/dekadi s linearnim rasponom koncentracije od $3,20 \cdot 10^{-6}$ do $1,00 \cdot 10^{-2}$ M za ion haloperidola. Unutar iste godine je pripremljena modificirana elektroda za lijek triheksifenidil hidroklorid (THPCI) i potpuno okarakterizirana u smislu sastava, upotrebljivog pH raspona i temperature. Senzor se temelji na triheksifenidil-tetrafenilboratu kao ionskom paru (THP-TPB) otopljenom u tekućini za lijepljenje dibutilftalatu. Modificirana elektroda pokazala je skoro Nernstov nagib od $57,8 \pm 0,4$ mV/dekadi u rasponu koncentracije od $1,2 \cdot 10^{-6}$ - $1,0 \cdot 10^{-2}$ M. Lijek se uspješno određuje u tabletama i urinu korištenjem ove modificirane elektrode od ugljikove paste kao indikatorske elektrode. Triheksifenidil hidroklorid (THPCI) je sintetski lijek koji alterira neobične živčane impulse i opušta ukočene mišiće. Koristi se za liječenje Parkinsonovog sindroma i kontrolu nuspojava neuroleptika.²⁴

Butenafin hidroklorid je antifungalni agens koji ima visoku terapijsku učinkovitost kada se primjenjuje lokalno za liječenje raznih mikoza. Prije 2020. pregledom u literaturi u sklopu istraživanja sveučilišta u Cairu, utvrđeno je da je prijavljena samo jedna analitička metoda za određivanje butenafin hidroklorida - tekućinska kromatografija visoke učinkovitosti. Iako je HPLC jako osjetljiva metoda, suočava se s nekim nedostacima kao što su dugotrajnost, skupa aparatura, analiza uzorka se često izvodi samo u laboratoriju i zahtijeva stručne tehničare. Za prevladavanje prethodno spomenutih poteškoća odabrane su potenciometrijske tehnike budući da posjeduju prednosti kao što su jednostavnost, primjenjivost za razne tipove otopina i niske cijene.²⁵

Novija istraživanja (2021.) elektrodnih materijala na bazi ugljika su usmjerena prema širokom rasponu primjenjivosti, posebno u primjenama elektrokemijskog

skladištenja, zbog svojih izvrsnih svojstava kao što su kapacitet, gustoća energije i gustoća snage. Literaturni pregled s nazivom „Elektrode na bazi čistog ugljika za metalionske baterije“ govori koliko je nužan razvoj sustava za pohranu energije velikih razmjera kako bi se nadopunila rastuća opskrba energijom iz obnovljivih izvora energije. Elektrokemijska tehnologija skladištenja energije u prvom planu trebala bi se sastojati od učinkovitih, jeftinih i ekološki prihvatljivih komponenti. Raspravlja se o materijalima elektroda na bazi ugljika i upravljačkim mehanizmima za pohranu iona različitih metalionskih baterija (Li, Na, K, Mg, Ca i Al).²⁶

1.7. Maprotilin – pregled literature

Na medicinskom sveučilištu u Hiroshimi, Japanu je provedena jednostavna i osjetljiva metoda za analizu tri tetraciklička antidepressiva, maprotilin, mianserin i setiptilin, u uzorcima ljudske krvi headspace-SPME – „solid-phase microextraction“ metodom i plinskom kromatografijom-masenom spektrometrijom (GC-MS). Bočica koja sadrži uzorak krvi, natrijev hidroksid i imipramin kao interni standard je zagrijana na 120 °C. Kalibracijske krivulje, korištenjem metode internog standarda, su pokazale dobru linearnost u cijelom rasponu koncentracije od 0,005 do 5,0 µg/g za mianserin i setiptilin i od 0,025 do 25 µg/g za maprotilin. Nisu pronađene smetnje, a vrijeme za analizu je bilo 60 min za jedan uzorak. Dodatno, ova predložena metoda primijenjena je na medicinsko-pravni slučaj u kojem se sumnjalo da je uzrok smrti akutno trovanje setiptilinom. Setiptilin je otkriven u uzorcima krvi lijeve i desne klijetke srca žrtava u koncentracijama od 1,77 odnosno 0,78 pg/g. Headspace-SPME metoda bila je jednostavnija, brža i osjetljivija od konvencionalne ekstrakcije tekućina-tekućina i ekstrakcije tekućina-čvrsta faza.²⁷

Nadalje, jedno istraživanje imalo je za cilj razviti jednostavnu, brzu i reproducibilnu ultra brzu tekućinsku kromatografiju za detekciju i kvantificiranje maprotilin hidroklorida (MAP) u farmaceutskim formulacijama. Kromatografsko odvajanje je izvedeno na C18 koloni (100 × 4 mm, 3 µm) uz korištenje binarne otopine acetonitrila i fosfatnog pufera pri pH=7 i brzinom protoka od 0,4 mL po minuti. Linearnost je bila izvrsna u rasponu koncentracije maprotilina od 0,1 do 1,5 µg/mL s regresijskim koeficijentom od 0,9996. Predložena metoda je potvrđena odgovarajućim ICH smjernicama. Lijek je bio podvrgnut uvjetima hidrolitičkog, kiselinskog, baznog, toplinskog, fotolitičkog i oksidativnog stresa. Utvrđeno je da je metoda prikladna za

upotrebu u rutinskoj analizi maprotilina u farmaceutskom obliku doziranja. Također je zaključeno da je UFLC (eng. ultra fast liquid chromatography) metoda superiornija od konvencionalne HPLC (eng. high-pressure liquid chromatography) metoda u smislu skraćenog potrebnog vremena za provedbu analize.²⁸

Na Istanbulskom sveučilištu opisane su dvije jednostavne, brze, osjetljive i točne spektrofotometrijske metode za određivanje maprotilin hidroklorida u formi tableta. Metode se temelje na reakcijama lijeka s bromofenol plavim i bromokrezol ljubičastim u puferiranim vodenim otopinama pri pH 3 i 4, kako bi se dobili obojeni kompleksi ionskog para koji se mogu ekstrahirati s kloroformom. Obojeni proizvodi su kvantificirani spektrofotometrijski na 411 nm s BPB i 409 nm s BCP. Predložene metode uspješno se primjenjuju pri analizama maprotilina zbog čega se mogu predložiti za rutinsku analizu lijeka.²⁹

Ibrahim Cavus i Gulsah Saydan Kanberoglu su proveli studiju razvoja potenciometrijske maprotilin-selektivne elektrode i njezine primjene u farmaceutskim uzorcima. Sintetiziran je ionski par maprotilin-tetrafenilborat koji se koristio kao osjetljivi materijal u strukturi elektrodne membrane. Rezultati elementarne analize pokazali su da je omjer ionskog para 1:1. Izrađene su polivinilklorid membranske elektrode u različitim sastavima korištenjem sintetiziranog ionskog para i istražena su njihova potenciometrijska svojstva. Utvrđeno je da elektroda sastava od 3,0% ionskog para maprotilin-tetrafenilborat, 65,0% dibutilftalata kao vezivo i 32,0 % polivinilklorida pokazuje najbolja potenciometrijska svojstva. Linearni radni opseg ove elektrode bio je $1,0 \cdot 10^{-5}$ - $1,0 \cdot 10^{-2}$ M, a Nernstov nagib iznosio je 55,4 mV po koncentracijskoj dekadi. Granica detekcije bila je $5,0 \cdot 10^{-6}$ M, a pH područje 3–5; i konačno vrijeme odziva bilo je 5 s. Elektroda je pokazala vrlo ponovljiv potenciometrijski odgovor. Sadržaj maprotilina dva različita farmaceutska uzorka je uspješno određen koristeći ovu metodu. Rezultati potenciometrijskog mjerenja su uspoređeni s rezultatima dobivenim GC metodom s razinom podudaranosti od 95%. Zaključno, elektroda je vrlo jednostavna za pripremu i omogućuje brzo, jednostavno i jeftino potenciometrijsko mjerenje koncentracije maprotilina.¹⁵

2. EKSPERIMENTALNI DIO

2.1. Kemijske analize

2.1.1. Kemikalije

Korištene kemikalije u eksperimentalnom radu:

- Octena kiselina (CH_3COOH , $M = 60,05 \text{ g mol}^{-1}$), p.a., Kemika, Zagreb, Hrvatska
- Natrijev acetat bezvodni ($\text{C}_2\text{H}_3\text{NaO}_2$, $M = 82,035 \text{ g mol}^{-1}$), p.a., Gram-mol, Zagreb, Hrvatska
- Maprotilin hidroklorid (MAP) ($\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N} \times \text{HCl}$, $M = 313,86 \text{ g mol}^{-1}$), p.a., Sigma, USA
- Natrijev tetrafenilborat (NaTPB) ($\text{Na}[\text{B}(\text{C}_6\text{H}_5)_4]$, $M = 342,23 \text{ g mol}^{-1}$), Merck, Njemačka
- Tetrabutilamonij tetrafenilborat (TBATPB) ($(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2)_4\text{N}[\text{B}(\text{C}_6\text{H}_5)_4]$, $M = 561,69 \text{ g mol}^{-1}$), p.a., Merck, Njemačka
- Srebrov nitrat (AgNO_3), p.a., Kemika, Zagreb, Hrvatska
- Timrex KS 44 Graphite, p.a., Imerys Graphite & Carbon, Švicarska
- Dibutilftalat (DBP) ($\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_4$, $M = 278,34 \text{ g mol}^{-1}$), p.a., Sigma, USA
- Grafen, reducirani grafenov oksid, rGO

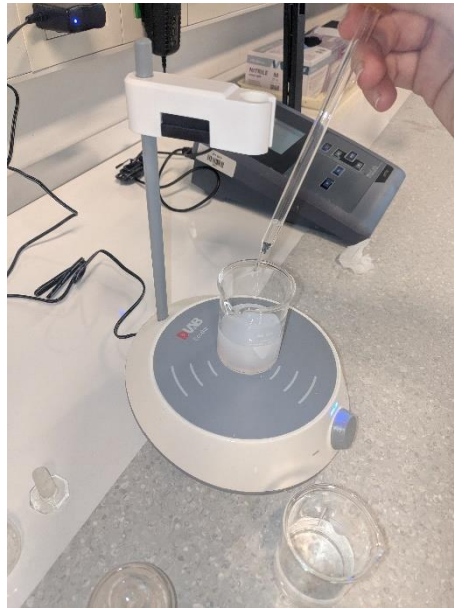
2.1.2. Priprava otopina

2.1.2.1. Priprema ionsko-asocijacijskog kompleksa

U destiliranoj vodi prethodno zagrijanoj na $37 \text{ }^\circ\text{C}$ otopljeno je 78,65 mg maprotilin hidroklorida (MAP). Nakon što se ohladila, otopina je prenesena u tikvicu od 25 mL (MAP, $c = 0,01 \text{ M}$) te je sve nadopunjeno destiliranom vodom do oznake.

U drugoj čašici u destiliranoj vodi otopljeno je 85,56 mg natrijevog tetrafenil borata (NaTPB, $c = 0,01 \text{ M}$) uz pomoć magnetske miješalice. Otopina je prenesena u tikvicu od 25 mL te je sve nadopunjeno destiliranom vodom do oznake.

Otopina NaTPB dodavana je kap po kap u otopinu maprotilin hidroklorida (slika 17), uz miješanje na magnetskoj miješalici kako bi se istaložio slabo topljivi kompleks.



Slika. 17. *Dokapavanje otopine NaTPB u MAP*

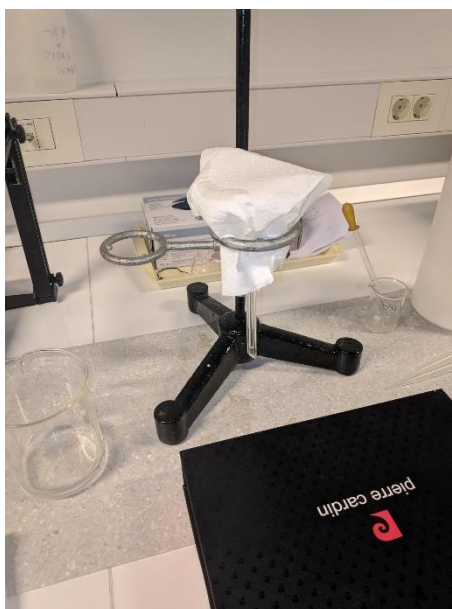
Nastali pahuljičasti bijeli talog ostavljen je u matičnoj otopini preko noći. Naredni dan je provedena filtracija preko filter papira bijela vrpca. Talog je ispiran destiliranom vodom do potvrđene negativne reakcije na kloride (s otopinom AgNO_3 koncentracije 0,1 M). Ispiranjem se uklanja iz reakcije taloženja nastali NaCl. Tako pripremljeni talog se suši na tamnom mjestu 3 dana.



Slika. 18. *Nastali bijeli talog*



Slika 19. Filtracija nastalog taloga



Slika 20. Sušenje taloga

2.1.2.2. Priprema acetatnog pufera

Unaprijed je određeno da će ispitivanja biti određena pri $\text{pH}=4,5$. Puffer te vrijednosti pripremljen je, preko Henderson-Hasselbalchove jednadžbe, miješanjem $570 \mu\text{L}$ octene kiseline (HAc) i $453,3 \text{ mg}$ odvagano natrijevog acetata (NaAc) u tikvici volumena 1000 mL koja je nadopunjena destiliranom vodom do oznake.

2.1.2.3. Priprema radnih otopina

Postupak pripreme radnih otopina je započeo vaganjem 24,80 mg čiste aktivne tvari maprotilina hidroklorida i njegovim otapanjem u puferu prethodno zagrijanom na 37 °C. Otopljeni sadržaj je prenesen u tikvicu od 25 mL koja je nadopunjena otopinom pufera do oznake. Dobivena je otopina koncentracije $3,16 \cdot 10^{-3}$ M.

$$V_{\text{pufer}} = 25 \text{ mL} = 0,025 \text{ L}$$

$$c(\text{MAP}) = 3,16 \cdot 10^{-3} \text{ M}$$

$$M(\text{MAP}) = 313,86 \text{ g mol}^{-1}$$

$$m(\text{MAP}) = ?$$

$$n = c \cdot V$$

$$n = 3,16 \cdot 10^{-3} \text{ mol L}^{-1} \cdot 0,025 \text{ L} = 7,9 \cdot 10^{-5} \text{ mol}$$

$$m(\text{MAP}) = n \cdot M = 7,9 \cdot 10^{-5} \text{ mol} \cdot 313,86 \text{ g mol}^{-1} = 0,02479 \text{ g}$$

Iz pripremljenog standarda mikropipetom je preneseno 6,3 mL u iduću tikvicu od 25 mL. Postupak je analogno ponovljen još 5 puta čime su dobivene otopine koncentracijskog raspona $3,16 \cdot 10^{-6}$ do $3,16 \cdot 10^{-3}$ M.

$$c_1 = 10^{-2,5} \text{ M}$$

$$c_2 = 10^{-3,1} \text{ M}$$

$$V_1 = ?$$

$$V_2 = 25 \text{ mL}$$

$$c_1 \cdot V_1 = c_2 \cdot V_2$$

$$V_1 = \frac{c_2 \cdot V_2}{c_1} = \frac{10^{-3,1} \text{ M} \cdot 25 \text{ mL}}{10^{-2,5} \text{ M}} = 6,2797 \text{ mL} \approx 6,3 \text{ mL}$$



Slika 21. Pripremljene radne otopine

2.1.2.4. Priprema membrana

Kako bi se započela priprema paste potrebno je odrediti u kojim količinama će se pomiješati komponente početne binarne smjesa grafita i veziva. Kao što je već spomenuto u općem dijelu, omjer grafitnog praha i veziva je utemeljen na iskustvu i dosadašnjim istraživanjima; Priprava ionsko selektivnog senzora na bazi grafita za određivanje 3-heksifenidil hidroklorida.³⁰ Prva nativna pasta je pripremljena miješanjem grafita i veziva u omjeru 1:1, a svakoj idućoj je dodan ionsko-asocijacijski kompleks s gradualnim povećanjem u količini.

S obzirom da masa paste iznosi 150 mg, za prvu pastu izračunate teorijske mase grafitnog praha i veziva su iznosile 75 mg. Postupak pripreme smjese za membrane se može opisati kroz slijedeće korake:

- a. Odvagati određenu masu grafitnog praha, veziva i ionsko-asocijacijskog kompleksa unutar porculanskog tarionika na analitičkoj vagi.
- b. Homogenizacija smjese kružnim pokretima nekoliko minuta koristeći tučak i špatulicu za sjedinjenje odvojenih djelića kako bi se dobila ujednačena pasta.
- c. Prikupiti smjesu uz pomoć špatulice, prenijeti na vrh holdera i dobro utisnuti.
- d. Ispustiti i odstraniti višak paste.
- e. Ispolirati površinu membrane na parafilmu preko kapljice destilirane vode.

Kada su svi koraci ispunjeni moguće je prijeći na mjerenje potencijala radnih otopina.



Slika 22. Pripremljena pasta ujednačenog sastava



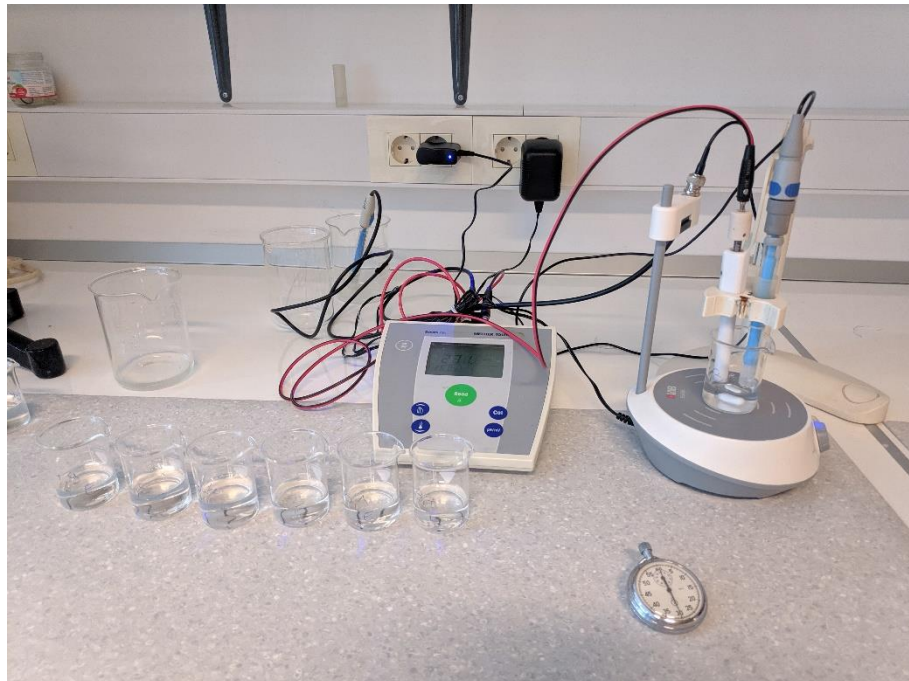
Slika 23. Poliranje membrane

Tablica 1. Sastav membrana

Pasta	w grafit (%)	w vezivo (DBP) (%)	w IAC (MAPTPB) (%)	w sol (%)		w grafen (%)
1.	50,11	49,89	0,00	0,00		0,00
2.	49,73	49,34	0,93	0,00		0,00
3.	48,74	48,63	2,63	0,00		0,00
4.	47,52	46,48	6,01	0,00		0,00
5.	45,30	45,70	8,99	0,00		0,00
6.	42,53	46,08	11,39	0,00		0,00
7.	42,37	42,76	14,87	0,00		0,00
8.	49,30	49,24	1,46	0,00		0,00
9.	49,03	48,96	2,01	0,00		0,00
10.	48,26	47,32	4,43	0,00		0,00
11.	49,39	48,38	2,22	0,00		0,00
12.	49,16	49,16	1,48	0,20	NaTPB	0,00
13.	49,15	49,22	1,50	0,14	TBATPB	0,00
14.	46,85	48,93	1,74	0,47	NaTPB	2,01
15.	48,35	48,89	1,55	0,20	NaTPB	1,01
16.	47,50	49,17	1,53	0,33	NaTPB	1,46

2.1.2.5. *Postupak mjerenja*

Svaki novi dan mjerenje je započeto kondicioniranjem pripremljene membrane u acetatnom puferu petnaest minuta. Zatim je vršeno mjerenje potencijala u radnim otopinama koncentracija od najniže $3,16 \cdot 10^{-6}$ do najviše $3,16 \cdot 10^{-3}$ M. Potencijal otopine je bilježen svakih 20 s, a mjeren 1-3 minute, odnosno do trenutka u kojem nije zabilježena značajna vrijednost promjene potencijala u kratkom vremenu. Na kraju svakog dana mjerenja, elektroda se zamotala parafilmom kako bi se spriječilo isušivanje paste i na taj način zadržala izvorna svojstva.



Slika 24 . *Potenciometrijsko mjerenje*

3. REZULTATI I RASPRAVA

Ukupno je izrađeno i ispitano 16 membrana određenog sastava s ciljanim omjerom grafita i veziva 1:1. Udio pojedinih komponenti svih pripremljenih membrana prikazan je Tablicom 1. Prva nativna membrana je pripravljena od binarne smjese grafita i DBP, 2. - 11. membrane pripremljene uz dodatak ionsko – asocijacijskog kompleksa maprotilinovog tetrafenilborata. Uz navedeno membrane 12. i 13. su sadržavale još dodatke za poboljšanje odziva (NaTPB i TBATPB), a u zadnje 3 membrane je dodavan je i u laboratoriju sintetizirani reducirani grafenov oksid. Svaka od pripremljenih elektroda ispitivana je 2 dana, prvi dan s 2 poliranja i jednom bez poliranja, a idući dan s 3 poliranja i 2 puta bez poliranja.

Tablica 2. Rezultati mjerenja za elektrodu 1 s izračunatim nagibom i faktorom regresije linearnog područja krivulje potencijometrijskog odziva

	E (mV)									
	1. dan mjerenja				2. dan mjerenja					
	1. mjerenje s poliranjem		2. mjerenje s poliranjem		1. mjerenje s poliranjem		2. mjerenje s poliranjem		1. mjerenje bez poliranja	
pMAP	nakon 60 s	nakon 180 s	nakon 60 s	nakon 180 s	nakon 60 s	nakon 180 s	nakon 60 s	nakon 180 s	nakon 60 s	nakon 180 s
5,5	383	383	354	357	345	348	346	348	332	336
4,9	411	412	385	385	371	373	374	375	362	364
4,3	435	435	408	408	391	392	399	399	388	389
3,7	454	454	431	432	414	413	420	421	411	413
3,1	471	465	447	445	425	421	432	432	425	425
2,5	461	449	451	438	417	405	427	420	423	419
nagib	-28,05	-24,19	-33,05	-29,00	-25,95	-21,43	-28,57	-26,33	-31,76	-29,62
faktor regresije	0,8836	0,7901	0,9539	0,8940	0,8787	0,7718	0,8951	0,8416	0,9202	0,8940

Tablica 3. Rezultati mjerenja za elektrodu 2 s izračunatim nagibom i faktorom regresije linearnog područja krivulje potencijometrijskog odziva

	E (mV)														
	1. dan mjerenja						2. dan mjerenja								
	1. mjerenje s poliranjem		2. mjerenje s poliranjem		1. mjerenje bez poliranja		1. mjerenje s poliranjem		2. mjerenje s poliranjem		3. mjerenje s poliranjem		1. mjerenje bez poliranja		2. mjerenje bez poliranja
pMAP	nakon 60 s	nakon 180 s	nakon 60 s	nakon 180 s	nakon 60 s	nakon 180 s	nakon 60 s	nakon 180 s	nakon 60 s	nakon 60 s	nakon 60 s	nakon 60 s	nakon 60 s	nakon 60 s	nakon 60 s
5,5	268	270	257	258	251	253	228	223	213	214	214	214	214	214	214
4,9	298	297	286	286	279	280	255	249	240	239	239	239	239	239	236
4,3	326	326	315	315	310	310	283	279	271	268	268	268	268	268	267
3,7	357	356	347	346	340	340	315	310	302	300	300	300	300	300	298
3,1	384	382	374	372	367	367	342	336	329	326	326	326	326	326	327
2,5	399	394	391	387	388	386	356	350	341	344	344	344	344	344	345
nagib	-44,95	-43,10	-46,00	-44,48	-46,62	-45,52	-44,43	-44,14	-44,67	-44,90	-44,90	-44,90	-44,90	-44,90	-45,67
faktor regresije	0,9915	0,9879	0,9934	0,9913	0,9967	0,9958	0,9909	0,9901	0,9871	0,9946	0,9946	0,9946	0,9946	0,9946	0,9945

Tablica 4. Rezultati mjerenja za elektrodu 3 s izračunatim nagibom i faktorom regresije linearnog područja krivulje potenciometrijskog odziva

	E (mV)							
	1. dan mjerenja			2. dan mjerenja				
	1. mjerenje s poliranjem	2. mjerenje s poliranjem	1. mjerenje bez poliranja	1. mjerenje s poliranjem	2. mjerenje s poliranjem	3. mjerenje s poliranjem	1. mjerenje bez poliranja	2. mjerenje bez poliranja
pMAP	nakon 60 s	nakon 60 s	nakon 60 s	nakon 60 s	nakon 60 s	nakon 60 s	nakon 60 s	nakon 60 s
5,5	254	245	242	214	209	203	206	206
4,9	280	270	268	244	240	234	233	232
4,3	309	299	294	273	269	261	262	261
3,7	342	334	328	305	301	296	294	294
3,1	368	359	357	331	323	322	322	320
2,5	388	381	374	349	344	342	338	341
nagib	-46,05	-46,76	-45,76	-46,10	-45,52	-47,33	-45,67	-46,23
faktor regresije	0,9957	0,9959	0,9941	0,9936	0,9935	0,9947	0,9932	0,9964

Tablica 5. Rezultati mjerenja za elektrodu 4 s izračunatim nagibom i faktorom regresije linearnog područja krivulje potenciometrijskog odziva

	E (mV)									
	1. dan mjerenja					2. dan mjerenja				
	1. mjerenje s poliranjem	2. mjerenje s poliranjem	3. mjerenje s poliranjem	1. mjerenje bez poliranja	2. mjerenje bez poliranja	1. mjerenje s poliranjem	2. mjerenje s poliranjem	3. mjerenje s poliranjem	1. mjerenje bez poliranja	2. mjerenje bez poliranja
pMAP	nakon 60 s	nakon 60 s	nakon 60 s	nakon 60 s	nakon 60 s	nakon 60 s	nakon 60 s	nakon 60 s	nakon 60 s	nakon 60 s
5,5	258	246	240	236	231	216	210	209	205	203
4,9	282	270	264	260	256	241	236	234	231	229
4,3	308	298	293	288	285	268	264	262	259	258
3,7	339	329	324	319	316	297	294	291	289	287
3,1	365	356	351	348	344	323	319	317	315	314
2,5	383	375	371	368	365	341	338	337	335	334
nagib	-43,10	-44,48	-45,10	-45,48	-45,95	-42,86	-43,76	-43,71	-44,38	-44,71
faktor regresije	0,9958	0,9962	0,9966	0,9969	0,9974	0,9963	0,9960	0,9974	0,9970	0,9972

Tablica 6. Rezultati mjerenja za elektrodu 5 s izračunatim nagibom i faktorom regresije linearnog područja krivulje potenciometrijskog odziva

	E (mV)							
	1. dan mjerenja			2. dan mjerenja				
	1. mjerenje s poliranjem	2. mjerenje s poliranjem	1. mjerenje bez poliranja	1. mjerenje s poliranjem	2. mjerenje s poliranjem	3. mjerenje s poliranjem	1. mjerenje bez poliranja	2. mjerenje bez poliranja
pMAP	nakon 60 s	nakon 60 s	nakon 60 s	nakon 60 s	nakon 60 s	nakon 60 s	nakon 60 s	nakon 60 s
5,5	240	240	232	222	212	212	210	208
4,9	262	260	254	244	233	232	231	230
4,3	290	286	282	269	259	258	257	257
3,7	319	315	310	297	288	287	286	285
3,1	345	342	337	321	313	312	311	311
2,5	367	363	359	339	333	332	332	332
nagib	-43,48	-42,38	-43,43	-40,19	-41,62	-41,38	-41,86	-42,43
faktor regresije	0,9981	0,9972	0,9984	0,9969	0,9973	0,9970	0,9977	0,9982

Tablica 7. Rezultati mjerenja za elektrodu 6 s izračunatim nagibom i faktorom regresije linearnog područja krivulje potenciometrijskog odziva

	E (mV)							
	1. dan mjerenja			2. dan mjerenja				
	1. mjerenje s poliranjem	2. mjerenje s poliranjem	1. mjerenje bez poliranja	1. mjerenje s poliranjem	2. mjerenje s poliranjem	3. mjerenje s poliranjem	1. mjerenje bez poliranja	2. mjerenje bez poliranja
pMAP	nakon 60 s	nakon 60 s	nakon 60 s	nakon 60 s	nakon 60 s	nakon 60 s	nakon 60 s	nakon 60 s
5,5	238	234	229	223	219	215	210	208
4,9	256	254	250	242	238	234	231	229
4,3	281	280	276	267	263	259	257	256
3,7	310	308	305	294	290	287	285	284
3,1	336	334	331	318	315	312	311	310
2,5	358	356	353	336	334	332	331	330
nagib	-41,38	-41,81	-42,48	-39,05	-39,67	-40,33	-41,57	-41,95
faktor regresije	0,9964	0,9979	0,9980	0,9967	0,9971	0,9971	0,9977	0,9975

Tablica 8. Rezultati mjerenja za elektrodu 7 s izračunatim nagibom i faktorom regresije linearnog područja krivulje potenciometrijskog odziva

	E (mV)							
	1. dan mjerenja			2. dan mjerenja				
	1. mjerenje s poliranjem	2. mjerenje s poliranjem	1. mjerenje bez poliranja	1. mjerenje s poliranjem	2. mjerenje s poliranjem	3. mjerenje s poliranjem	1. mjerenje bez poliranja	2. mjerenje bez poliranja
pMAP	nakon 60 s	nakon 60 s	nakon 60 s	nakon 60 s	nakon 60 s	nakon 60 s	nakon 60 s	nakon 60 s
5,5	224	225	217	221	214	212	207	204
4,9	240	240	234	236	231	227	225	223
4,3	265	265	260	260	255	252	250	249
3,7	290	291	287	283	280	277	276	275
3,1	314	315	312	306	304	301	302	300
2,5	333	335	332	323	322	320	321	320
nagib	-37,71	-38,14	-39,81	-35,38	-37,33	-37,48	-39,38	-39,86
faktor regresije	0,9964	0,9954	0,9963	0,9961	0,9968	0,9956	0,9968	0,9977

Tablica 9. Rezultati mjerenja za elektrodu 8 s izračunatim nagibom i faktorom regresije linearnog područja krivulje potenciometrijskog odziva

	E (mV)							
	1. dan mjerenja			2. dan mjerenja				
	1. mjerenje s poliranjem	2. mjerenje s poliranjem	1. mjerenje bez poliranja	1. mjerenje s poliranjem	2. mjerenje s poliranjem	3. mjerenje s poliranjem	1. mjerenje bez poliranja	2. mjerenje bez poliranja
pMAP	nakon 60 s	nakon 60 s	nakon 60 s	nakon 60 s	nakon 60 s	nakon 60 s	nakon 60 s	nakon 60 s
5,5	256	245	237	212	207	200	199	198
4,9	284	274	266	240	234	228	227	225
4,3	315	305	298	270	265	259	257	256
3,7	345	336	328	299	295	289	288	287
3,1	372	363	356	325	321	316	315	314
2,5	392	383	377	342	340	335	334	334
nagib	-46,38	-47,05	-47,62	-44,48	-45,52	-46,14	-46,19	-46,57
faktor regresije	0,9960	0,9955	0,9964	0,9935	0,9950	0,9952	0,9954	0,9959

Tablica 10. Rezultati mjerenja za elektrodu 9 s izračunatim nagibom i faktorom regresije linearnog područja krivulje potenciometrijskog odziva

	E (mV)							
	1. dan mjerenja			2. dan mjerenja				
	1. mjerenje s poliranjem	2. mjerenje s poliranjem	1. mjerenje bez poliranja	1. mjerenje s poliranjem	2. mjerenje s poliranjem	3. mjerenje s poliranjem	1. mjerenje bez poliranja	2. mjerenje bez poliranja
pMAP	nakon 60 s	nakon 60 s	nakon 60 s	nakon 60 s	nakon 60 s	nakon 60 s	nakon 60 s	nakon 60 s
5,5	224	218	214	199	194	196	195	192
4,9	252	245	240	228	222	223	219	219
4,3	282	276	269	257	251	252	249	248
3,7	311	304	299	286	282	281	278	277
3,1	332	329	322	312	309	308	306	304
2,5	349	348	341	328	326	325	324	323
nagib	-42,57	-44,29	-43,38	-44,10	-45,33	-44,24	-44,52	-44,71
faktor regresije	0,9900	0,9949	0,9947	0,9926	0,9940	0,9947	0,9957	0,9964

Tablica 11. Rezultati mjerenja za elektrodu 10 s izračunatim nagibom i faktorom regresije linearnog područja krivulje potenciometrijskog odziva

	E (mV)							
	1. dan mjerenja			2. dan mjerenja				
	1. mjerenje s poliranjem	2. mjerenje s poliranjem	1. mjerenje bez poliranja	1. mjerenje s poliranjem	2. mjerenje s poliranjem	3. mjerenje s poliranjem	1. mjerenje bez poliranja	2. mjerenje bez poliranja
pMAP	nakon 60 s	nakon 60 s	nakon 60 s	nakon 60 s	nakon 60 s	nakon 60 s	nakon 60 s	nakon 60 s
5,5	253	247	241	224	221	217	213	212
4,9	276	269	264	248	243	240	237	236
4,3	304	298	292	274	270	267	265	264
3,7	333	327	321	301	298	294	294	293
3,1	361	355	350	324	322	321	319	319
2,5	382	376	372	342	341	340	339	338
nagib	-44,24	-44,38	-44,86	-40,24	-41,19	-42,14	-43,10	-43,24
faktor regresije	0,9979	0,9975	0,9982	0,9966	0,9970	0,9977	0,9972	0,9968

Tablica 12. Rezultati mjerenja za elektrodu 11 s izračunatim nagibom i faktorom regresije linearnog područja krivulje potenciometrijskog odziva

	E (mV)							
	1. dan mjerenja			2. dan mjerenja				
	1. mjerenje s poliranjem	2. mjerenje s poliranjem	1. mjerenje bez poliranja	1. mjerenje s poliranjem	2. mjerenje s poliranjem	3. mjerenje s poliranjem	1. mjerenje bez poliranja	2. mjerenje bez poliranja
pMAP	nakon 60 s	nakon 60 s	nakon 60 s	nakon 60 s	nakon 60 s	nakon 60 s	nakon 60 s	nakon 60 s
5,5	263	254	248	215	213	211	208	206
4,9	291	282	275	243	241	239	236	235
4,3	320	311	304	272	270	268	266	265
3,7	348	339	333	301	300	297	295	294
3,1	372	366	359	326	325	323	321	320
2,5	389	383	378	343	342	340	340	339
nagib	-42,90	-44,05	-44,33	-43,71	-44,14	-44,095	-44,95	-45,19
faktor regresije	0,9931	0,9946	0,9961	0,9935	0,9933	0,9940	0,9954	0,9951

Tablica 13. Rezultati mjerenja za elektrodu 12 s izračunatim nagibom i faktorom regresije linearnog područja krivulje potenciometrijskog odziva

	E (mV)									
	1. dan mjerenja			2. dan mjerenja						
	1. mjerenje s poliranjem	2. mjerenje s poliranjem	1. mjerenje bez poliranja	1. mjerenje s poliranjem	2. mjerenje s poliranjem	3. mjerenje s poliranjem	1. mjerenje bez poliranja	4. mjerenje s poliranjem	2. mjerenje bez poliranja	3. mjerenje bez poliranja
pMAP	nakon 60 s	nakon 60 s	nakon 60 s	nakon 60 s	nakon 60 s	nakon 60 s	nakon 60 s	nakon 60 s	nakon 60 s	nakon 60 s
5,5	249	231	232	207	191	200	203	203	205	204
4,9	287	272	264	240	231	232	237	239	235	236
4,3	316	307	297	274	264	266	269	271	270	268
3,7	349	337	327	304	301	298	299	303	300	300
3,1	372	363	355	328	327	327	323	330	328	327
2,5	394	384	377	347	345	347	348	352	348	348
nagib	-48,24	-50,86	-48,95	-47,33	-52,14	-50,10	-48,24	-50	-48,76	-48,81
faktor regresije	0,9906	0,9866	0,9958	0,9893	0,9856	0,9940	0,9950	0,9937	0,9939	0,9948

Tablica 14. Rezultati mjerenja za elektrodu 13 s izračunatim nagibom i faktorom regresije linearnog područja krivulje potenciometrijskog odziva

	E (mV)							
	1. dan mjerenja			2. dan mjerenja				
	1. mjerenje s poliranjem	2. mjerenje s poliranjem	1. mjerenje bez poliranja	1. mjerenje s poliranjem	2. mjerenje s poliranjem	3. mjerenje s poliranjem	1. mjerenje bez poliranja	2. mjerenje bez poliranja
pMAP	nakon 60 s	nakon 60 s	nakon 60 s	nakon 60 s	nakon 60 s	nakon 60 s	nakon 60 s	nakon 60 s
5,5	246	238	233	201	198	193	193	189
4,9	275	267	262	234	224	224	219	221
4,3	305	298	291	262	255	254	251	252
3,7	336	326	323	295	286	285	283	282
3,1	362	354	347	318	312	311	309	310
2,5	384	377	369	340	332	330	332	333
nagib	-46,76	-46,86	-46,05	-46,67	-45,95	-46,52	-47,48	-48,43
faktor regresije	0,9970	0,9981	0,9962	0,9942	0,9957	0,9940	0,9970	0,9972

Tablica 15. Rezultati mjerenja za elektrodu 14 s izračunatim nagibom i faktorom regresije linearnog područja krivulje potenciometrijskog odziva

	E (mV)							
	1. dan mjerenja			2. dan mjerenja				
	1. mjerenje s poliranjem	2. mjerenje s poliranjem	1. mjerenje bez poliranja	1. mjerenje s poliranjem	2. mjerenje s poliranjem	3. mjerenje s poliranjem	1. mjerenje bez poliranja	2. mjerenje bez poliranja
pMAP	nakon 60 s	nakon 60 s	nakon 60 s	nakon 60 s	nakon 60 s	nakon 60 s	nakon 60 s	nakon 60 s
5,5	186	177	179	144	142	133	173	176
4,9	251	218	262	224	226	206	238	244
4,3	326	320	314	282	278	272	283	285
3,7	367	356	349	315	319	313	316	318
3,1	393	387	375	349	348	345	341	348
2,5	413	411	402	367	371	363	368	369
nagib	-76,29	-81,57	-70,90	-72,52	-73,90	-76,57	-62,71	-62,38
faktor regresije	0,9426	0,9423	0,9422	0,9416	0,9457	0,9479	0,9630	0,9604

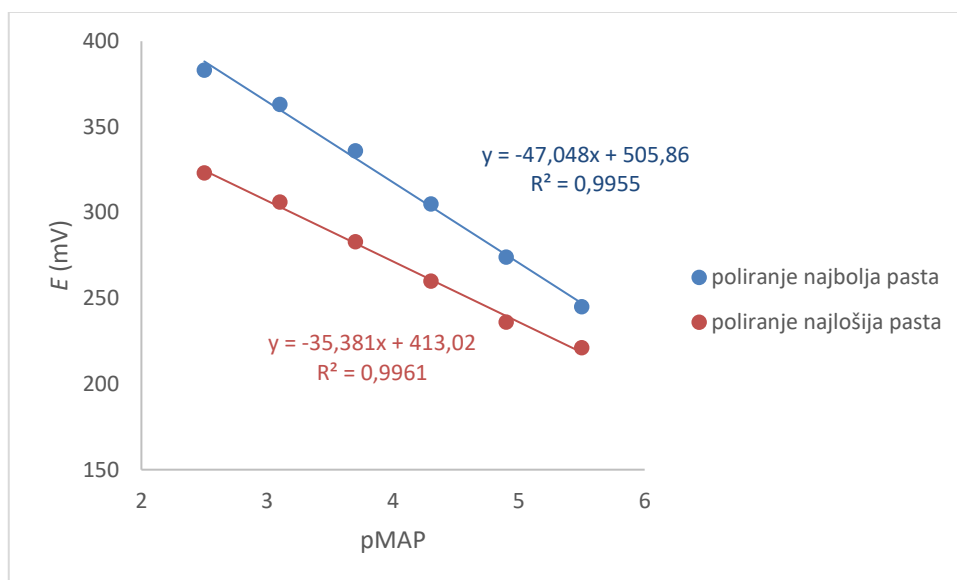
Tablica 16. Rezultati mjerenja za elektrodu 15 s izračunatim nagibom i faktorom regresije linearnog područja krivulje potenciometrijskog odziva

	E (mV)							
	1. dan mjerenja			2. dan mjerenja				
	1. mjerenje s poliranjem	2. mjerenje s poliranjem	1. mjerenje bez poliranja	1. mjerenje s poliranjem	2. mjerenje s poliranjem	3. mjerenje s poliranjem	1. mjerenje bez poliranja	2. mjerenje bez poliranja
pMAP	nakon 60 s	nakon 60 s	nakon 60 s	nakon 60 s	nakon 60 s	nakon 60 s	nakon 60 s	nakon 60 s
5,5	269	258	255	229	217	219	221	222
4,9	308	301	288	257	252	254	250	249
4,3	340	333	318	286	285	283	281	282
3,7	368	364	356	314	313	312	310	311
3,1	397	387	381	340	339	339	336	337
2,5	419	409	406	359	359	360	358	353
nagib	-49,76	-49,71	-51,05	-44,14	-47,57	-47,10	-46,29	-45,14
faktor regresije	0,9925	0,9845	0,9956	0,9960	0,9911	0,9946	0,9969	0,9910

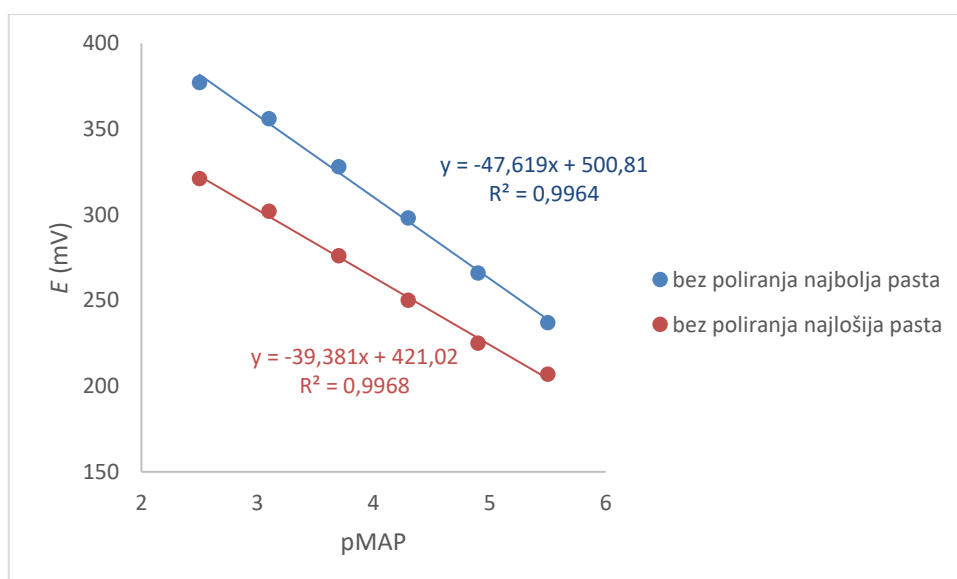
Tablica 17. Rezultati mjerenja za elektrodu 16 s izračunatim nagibom i faktorom regresije linearnog područja krivulje potenciometrijskog odziva

	E (mV)							
	1. dan mjerenja			2. dan mjerenja				
	1. mjerenje s poliranjem	2. mjerenje s poliranjem	1. mjerenje bez poliranja	1. mjerenje s poliranjem	2. mjerenje s poliranjem	3. mjerenje s poliranjem	1. mjerenje bez poliranja	2. mjerenje bez poliranja
pMAP	nakon 60 s	nakon 60 s	nakon 60 s	nakon 60 s	nakon 60 s	nakon 60 s	nakon 60 s	nakon 60 s
5,5	184	168	189	161	160	162	211	222
4,9	253	220	261	237	234	241	253	255
4,3	323	306	302	276	276	278	291	290
3,7	352	341	338	308	312	313	317	320
3,1	374	370	362	334	338	347	343	346
2,5	407	389	388	356	363	369	368	368
nagib	-71,76	-75,71	-63,52	-61,81	-64,90	-66,10	-51,48	-49,19
faktor regresije	0,9436	0,9416	0,9553	0,9442	0,9544	0,9557	0,9863	0,9932

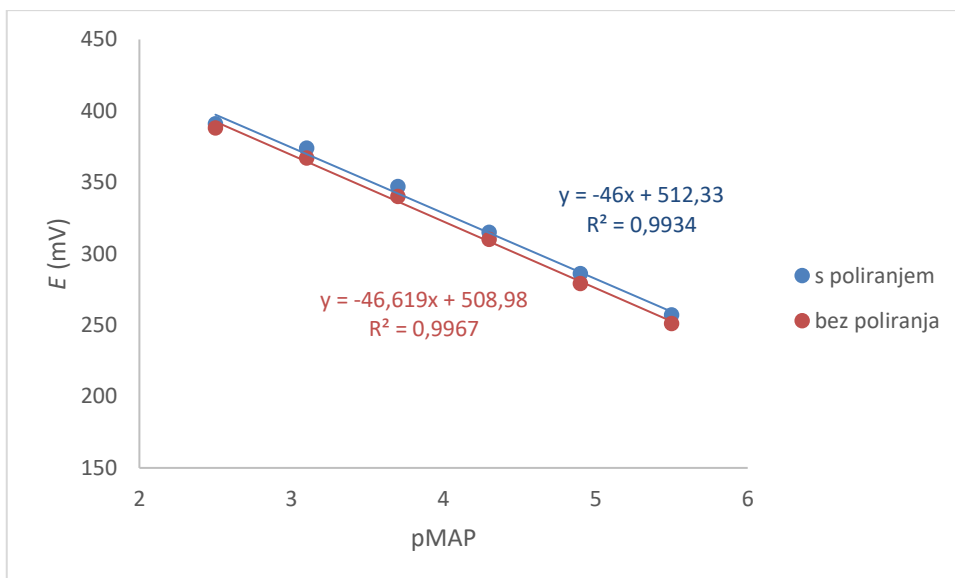
U nastavku su prikazani grafovi s ovisnošću promjene potencijala elektroda o negativnom logaritmu koncentracija radnih otopina. Za početak je prikazana usporedba elektroda najbolje (8. elektroda) i najlošije (7. elektroda) paste s poliranjem i bez poliranja, bez dodatka NaTPB-a i reduciranog grafenovog oksida u pasti. Nakon toga su prikazani grafovi elektroda koje su pokazale najbolje odzivne karakteristike.



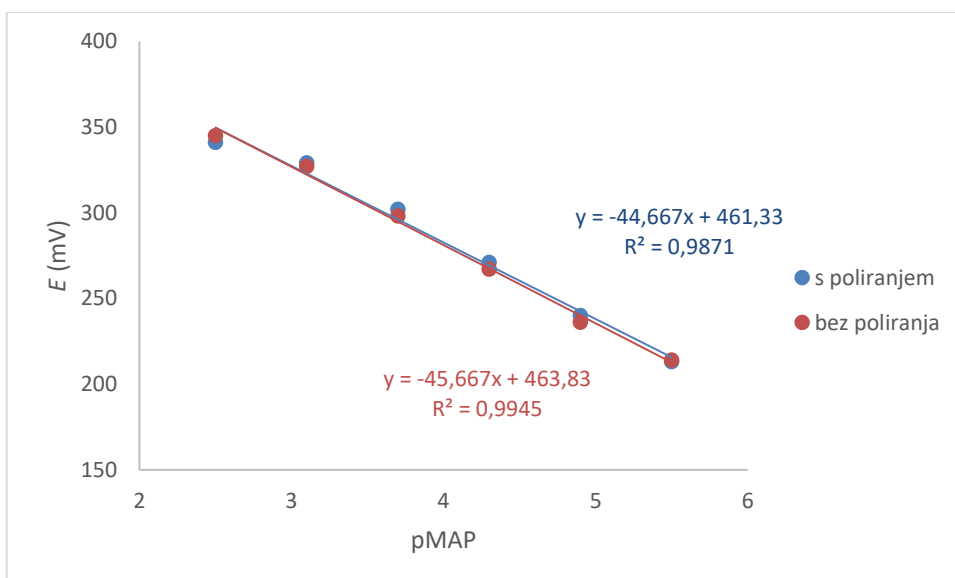
Slika 25. Ovisnost promjene potencijala elektrode 7 i 8 o negativnom logaritmu koncentracije radnih otopina maprotilina uz poliranje površine elektroda



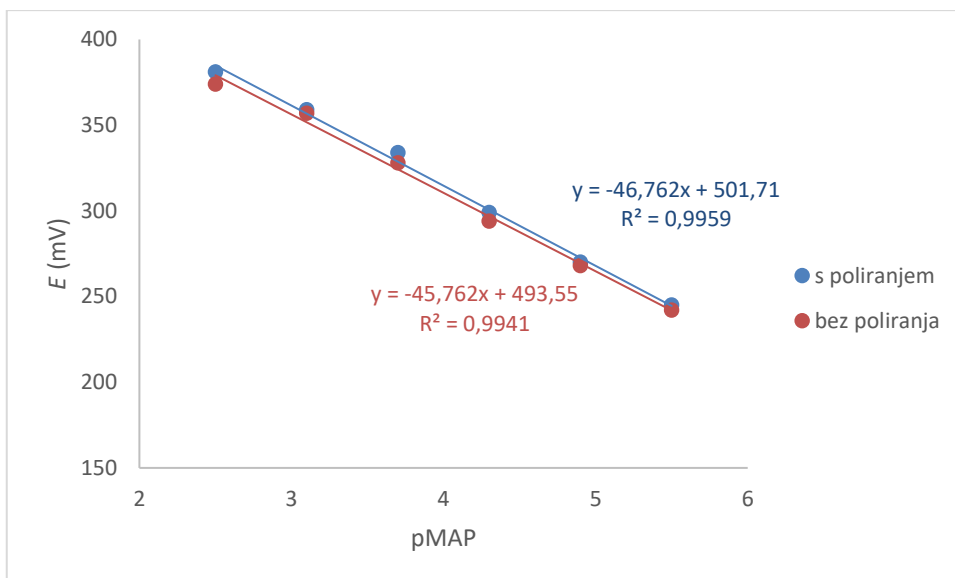
Slika 26. Ovisnost promjene potencijala elektrode 7 i 8 o negativnom logaritmu koncentracije radnih otopina maprotilina bez poliranja površine elektroda



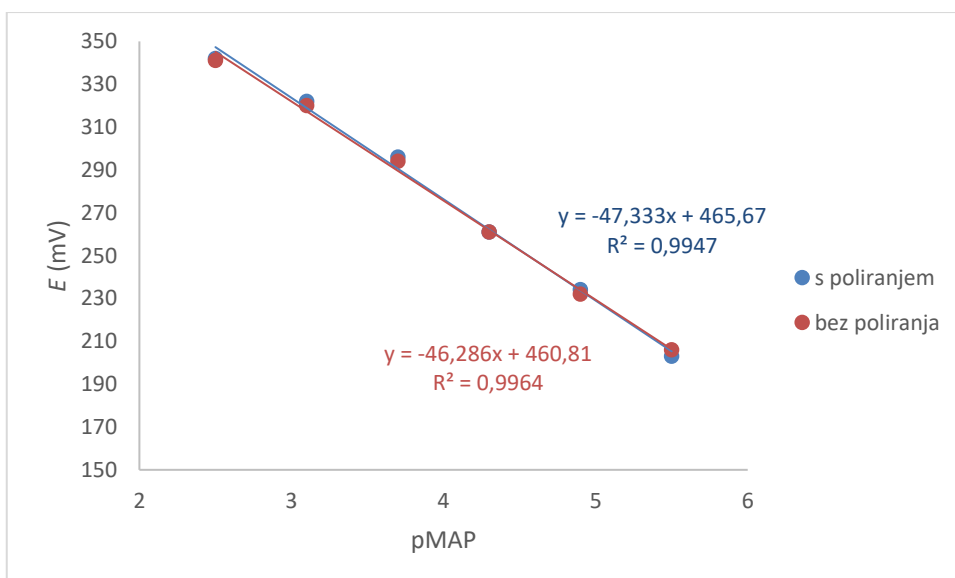
Slika 27. Ovisnost promjene potencijala elektrode 2 o negativnom logaritmu koncentracije radnih otopina maprotilina za prvi dan mjerenja



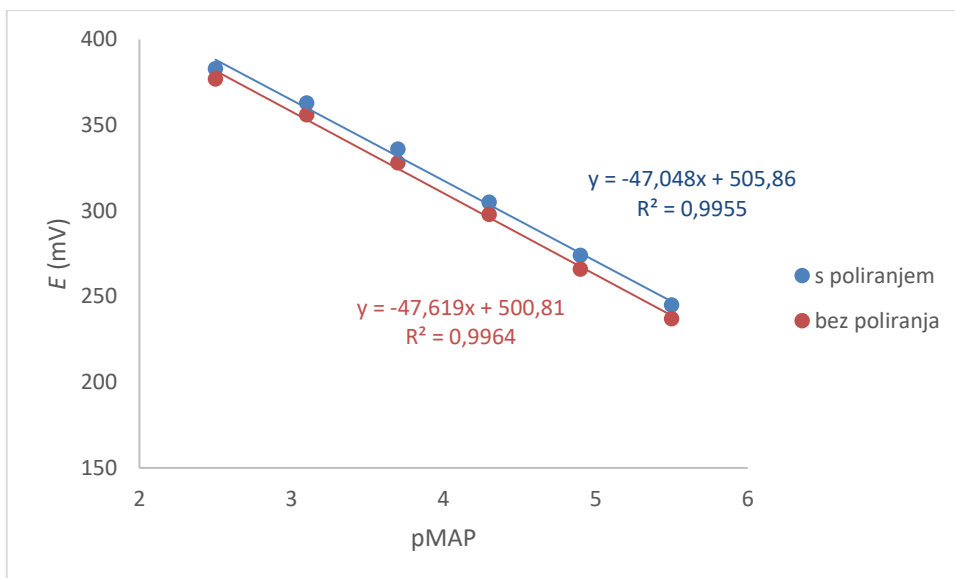
Slika 28. Ovisnost promjene potencijala elektrode 2 o negativnom logaritmu koncentracije radnih otopina maprotilina za drugi dan mjerenja



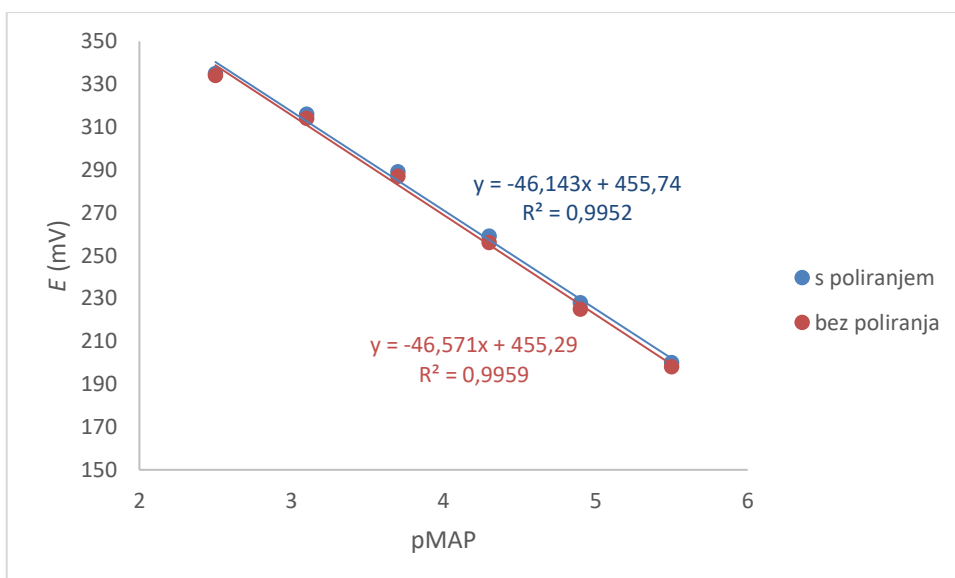
Slika 29. Ovisnost promjene potencijala elektrode 3 o negativnom logaritmu koncentracije radnih otopina maprotilina za prvi dan mjerenja



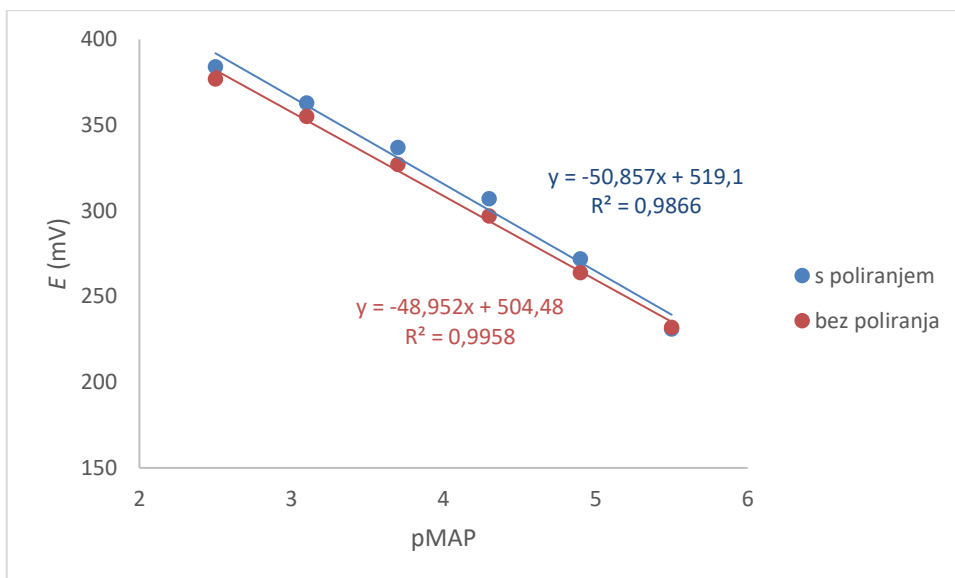
Slika 30. Ovisnost promjene potencijala elektrode 3 o negativnom logaritmu koncentracije radnih otopina maprotilina za drugi dan mjerenja



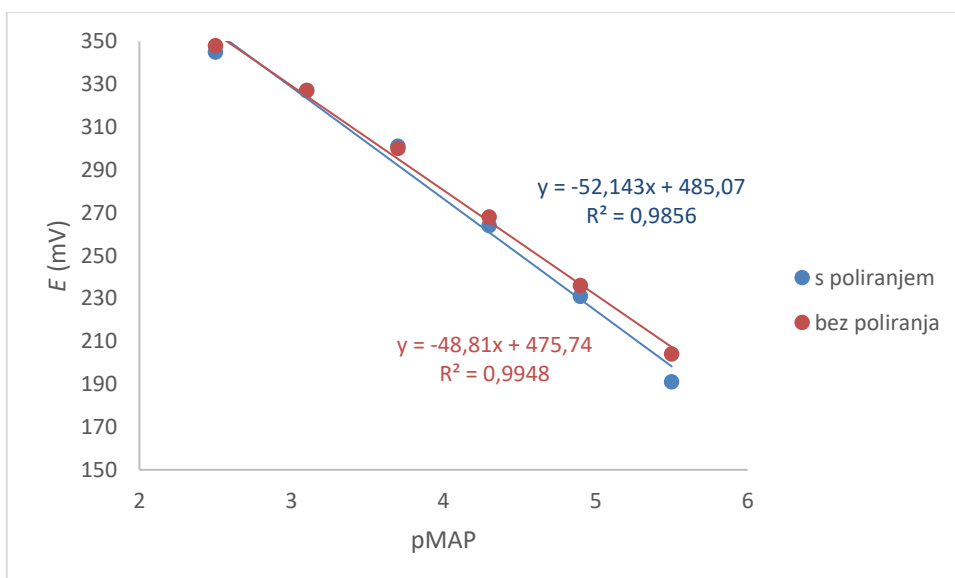
Slika 31. Ovisnost promjene potencijala elektrode 8 o negativnom logaritmu koncentracije radnih otopina maprotilina za prvi dan mjerenja



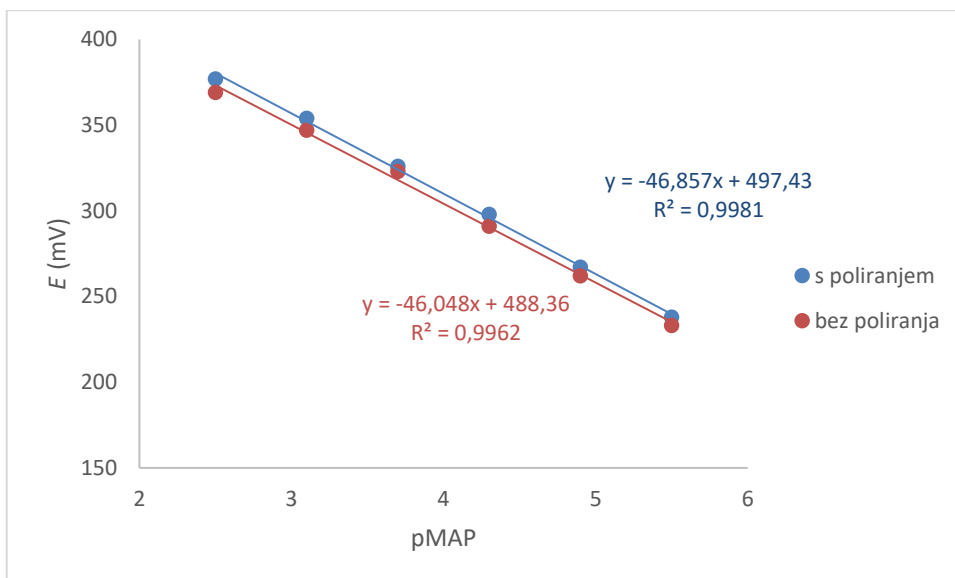
Slika 32. Ovisnost promjene potencijala elektrode 8 o negativnom logaritmu koncentracije radnih otopina maprotilina za drugi dan mjerenja



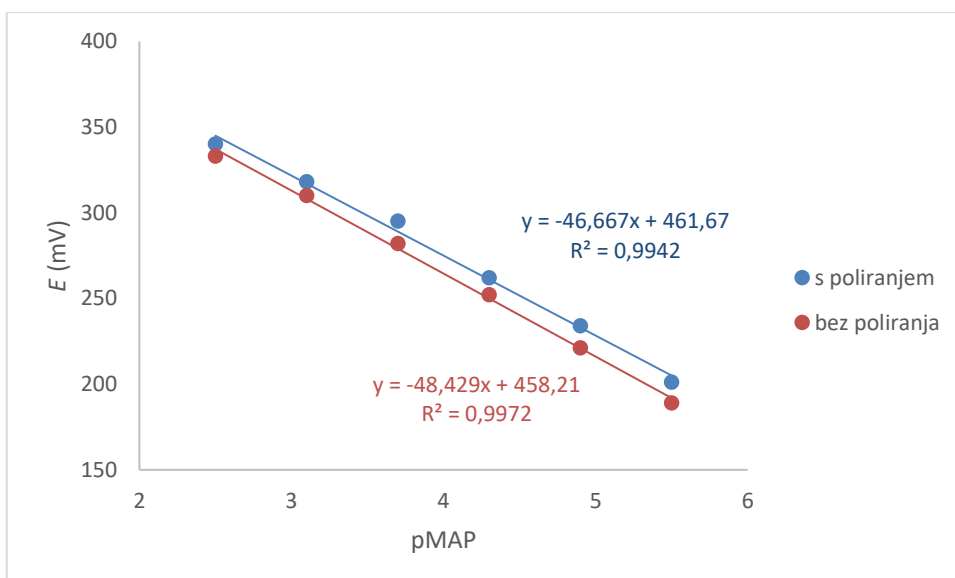
Slika 33. Ovisnost promjene potencijala elektrode 12 o negativnom logaritmu koncentracije radnih otopina maprotilina za prvi dan mjerenja



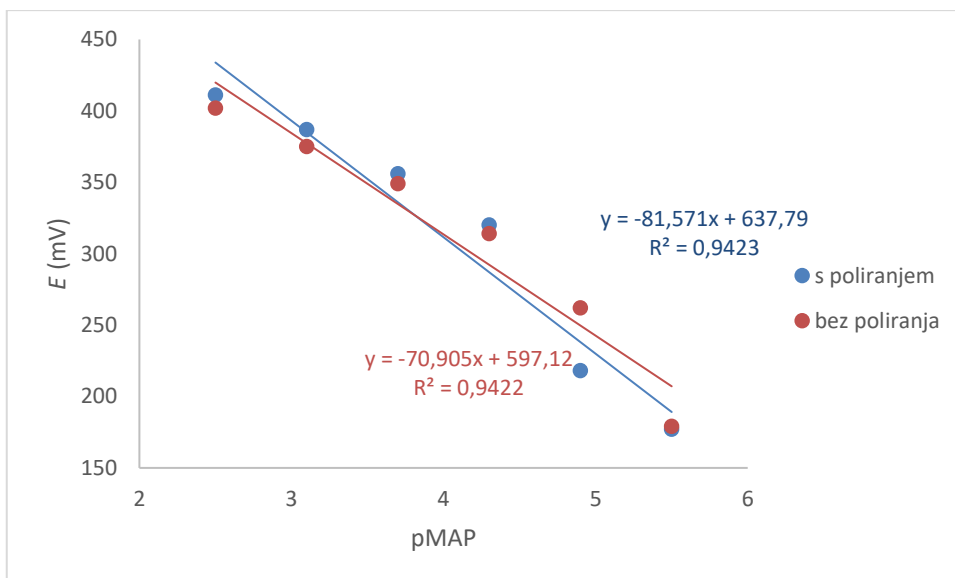
Slika 34. Ovisnost promjene potencijala elektrode 12 o negativnom logaritmu koncentracije radnih otopina maprotilina za drugi dan mjerenja



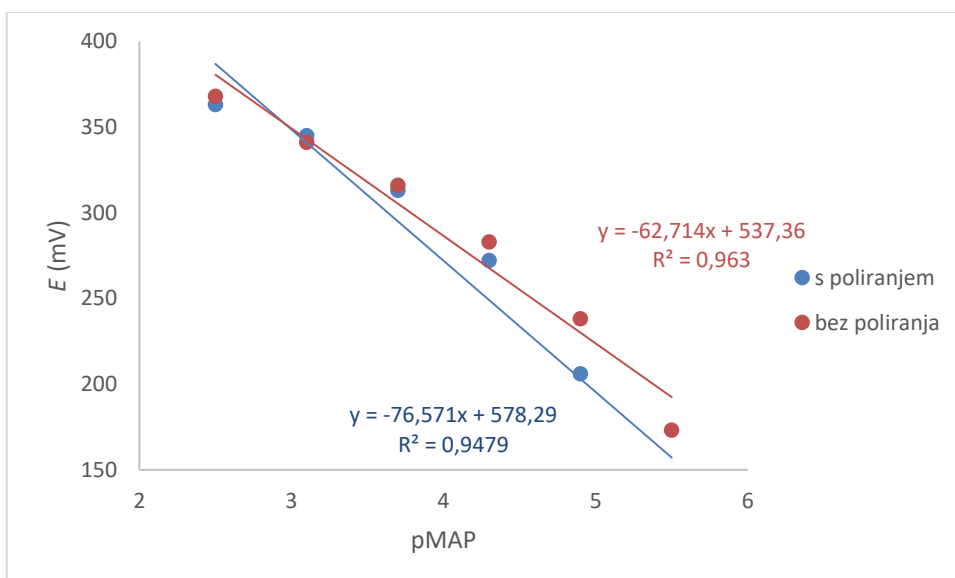
Slika 35. Ovisnost promjene potencijala elektrode 13 o negativnom logaritmu koncentracije radnih otopina maprotilina za prvi dan mjerenja



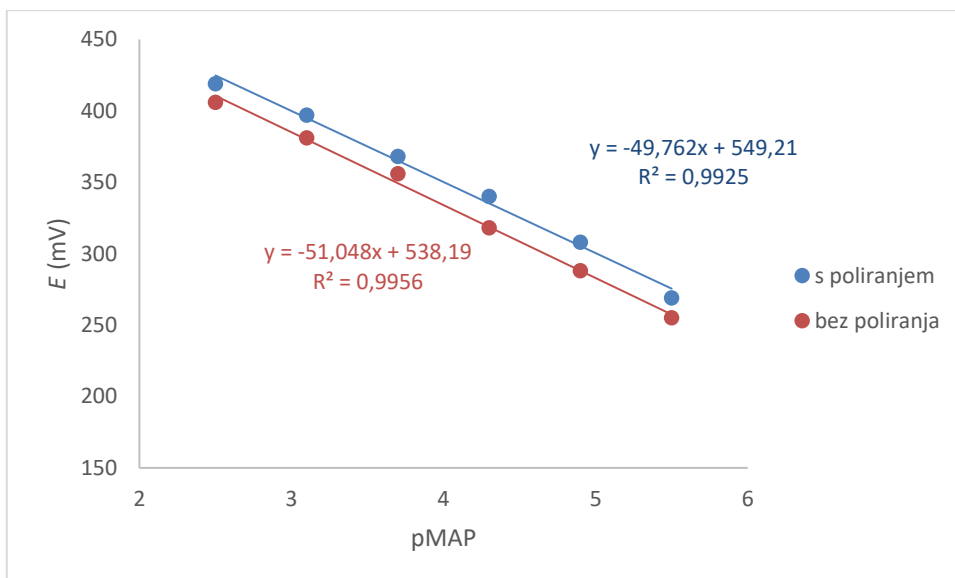
Slika 36. Ovisnost promjene potencijala elektrode 13 o negativnom logaritmu koncentracije radnih otopina maprotilina za drugi dan mjerenja



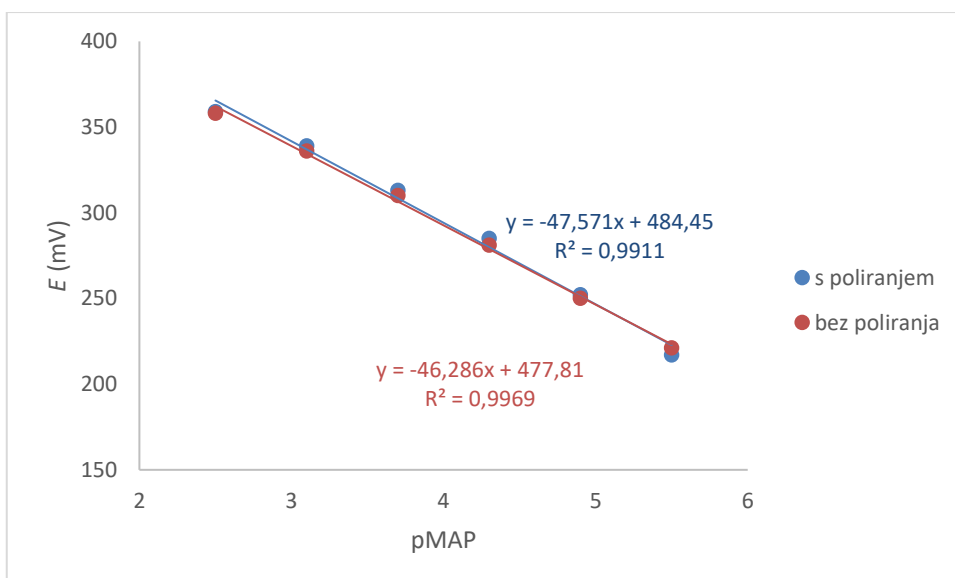
Slika 37. Ovisnost promjene potencijala elektrode 14 o negativnom logaritmu koncentracije radnih otopina maprotilina za prvi dan mjerenja



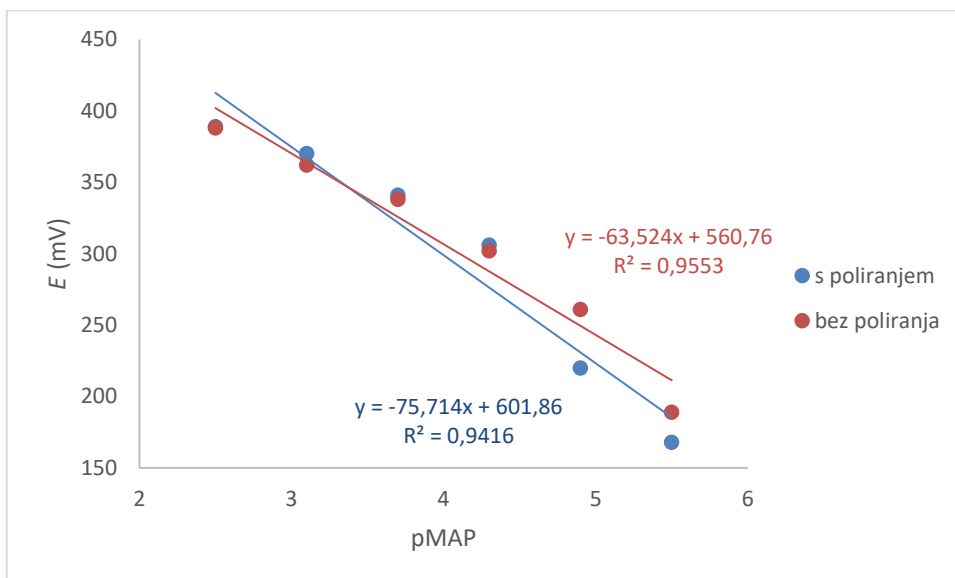
Slika 38. Ovisnost promjene potencijala elektrode 14 o negativnom logaritmu koncentracije radnih otopina maprotilina za drugi dan mjerenja



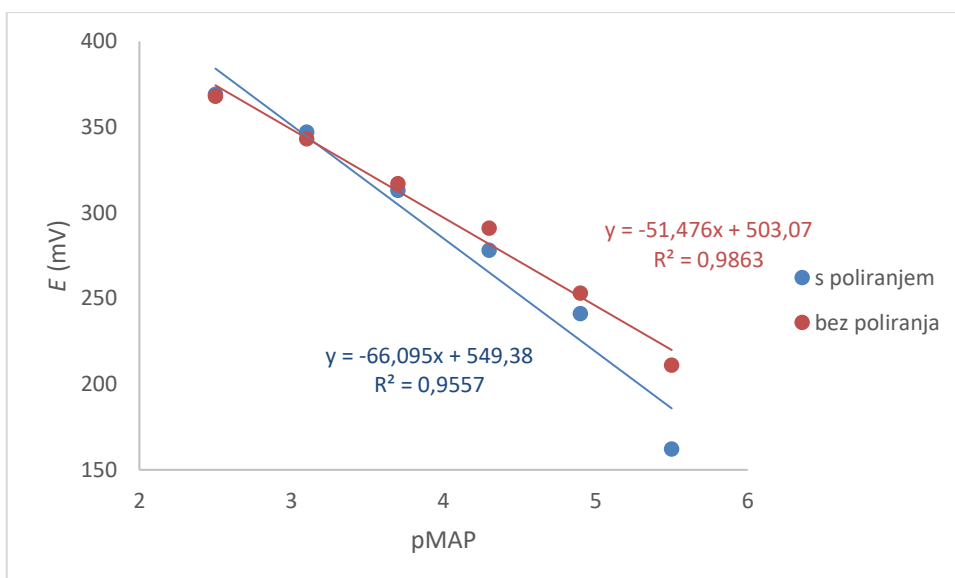
Slika 39. Ovisnost promjene potencijala elektrode 15 o negativnom logaritmu koncentracije radnih otopina maprotilina za prvi dan mjerenja



Slika 40. Ovisnost promjene potencijala elektrode 15 o negativnom logaritmu koncentracije radnih otopina maprotilina za drugi dan mjerenja



Slika 41. Ovisnost promjene potencijala elektrode 16 o negativnom logaritmu koncentracije radnih otopina maprotilina za prvi dan mjerenja



Slika 42. Ovisnost promjene potencijala elektrode 16 o negativnom logaritmu koncentracije radnih otopina maprotilina za drugi dan mjerenja

Potenciometrija s elektrodama s ugljikovom pastom još uvijek se smatra relativno mladom eksperimentalnom metodom čija je primjena definitivno sve više u usponu, prvenstveno zbog svoje jednostavnosti i niske cijene. Smisao ovog rada leži u želji da se ispita mogućnost pripreme uporabljivog senzora za kvantitativno određivanje odabranog analita, maprotilina u realnim otopinama. Maprotilin je zanimljiv i aktualan analit za ispitivanje uslijed njegove široke zastupljenosti kao antidepresiva.

U ovom radu je pripremljeno i ispitano 16 membrana. Prva membrana je pripravljena bez dodatka ionsko-asocijacijskog kompleksa, odnosno radi se o nemodificiranoj membrani sastavljenoj od binarne smjese grafita i veziva. U ovom radu korišteno vezivo je DBP - dibutilftalat. Rezultati mjerenja prve membrane služe ponajviše kao pokazatelj i usporedba dobivenog odziva (25-33 mV/dekadi) s onima membranama u koje su dodavani modifikatori. Dakle, 15 membrana predstavljaju modificirane elektrode izrađene od grafita, dibutilftalta kao tekućine za lijepljenje, ionsko-asocijacijskog kompleksa. U ovom slučaju radi se o istaloženom MAPTPB kompleksu i uz dodatak NaTPB i reduciranog grafenovog oksida membrane 12.-16.

Sve membrane su ispitane u koncentracijskom području $3,16 \cdot 10^{-6}$ do $3,16 \cdot 10^{-3}$ M, prilikom čega je na početku svakog mjerenja membrana kondicionirana u trajanju od 15 minuta u otopini acetatnog pufera, pH=4,5. Svaka membrana je ispitivana dva dana, kako bi se ispitaio mogući vremenski utjecaj na odziv membrane nakon 24 sata. Prvi dan mjerenja elektroda je mjerenja dvaput nakon poliranja i jednom bez poliranja, a drugi dan triput nakon poliranja i dvaput bez poliranja kako bi se uočile potencijalne promjene u odzivu elektrode ovisno o poliranju.

Paste 2.-7. sadrže iste 3 komponente, grafit, DBP i MAPTPB s konzistentnim međusobnim omjerom grafita i veziva 1:1 i rastućim masenim udjelom IAC-a (0,93 – 14,87 %). Među tim membranama, najbolji odziv pokazale su elektrode 2. i 3. Membrana 2, s udjelom MAPTPB 0,93 % prvi dan mjerenja pokazala je približno jednaku promjenu potencijala s poliranjem i bez poliranja ≈ 46 mV/dekadi, a drugi dan nešto lošiju, ali konzistentnu bez obzira na poliranje, ≈ 44 mV/dekadi. Membrana 3 pokazuje bolji odziv od membrane 2, s promjenom potencijala 47,33 mV/dekadi s poliranjem i 46,23 mV/dekadi bez poliranja. Četvrta membrana s udjelom IAC-a 6,01% pokazuje već blago pogoršanje nagiba krivulje umjeravanja (Tablica 5.). Očiti pad potencijala je uočljiv kod membrane 6 gdje nagib krivulje umjeravanja u pojedinim mjerenjima pada čak ispod 40

mV po koncentracijskoj dekadi. Progresivni pad potencijala je primjetan daljnjim povećanjem udjela IAC-a, gdje u sedmoj membrani maseni udio MAPTPB postiže najveću ispitanu vrijednost – 14,87 %. Pojava pogoršanja nagiba s povećanjem masenog udjela IAC-a se pripisuje pojavi prezasićenja membrane ionsko-asocijacijskim kompleksom.

S obzirom da su se najbolji rezultati u prvoj seriji elektroda pokazali u rasponu masenog udjela aktivne tvari 0,93 – 6,01 %, odlučeno je da se naprave 4 membrane s različitim masenim udjelima, ali unutar tog područja kako bi se ispitalo hoće li se dobiti slični, očekivani rezultati ili čak i bolji rezultati, a sve u cilju kako bi se odabrala jedna optimalna kombinacija komponenti paste, u aspektu najboljeg odziva, koju bi se naknadno nadograđivalo s različitim dodatcima. Membrana 8, s masenim udjelom IAC-a 1,46 %, što je unutar raspona vrijednosti IAC-a 2. i 3. membrane s najboljim odzivima, je pokazala sukladno dobre rezultate tim dvjema membranama, s promjenom potencijala od 47,05 mV/dekadi s poliranjem i 47,62 mV/dekadi bez poliranja. Također, membrana 8 je pokazala najbolje rezultate od spomenute druge serije pasti te iz tog razloga je odabrana za daljnju analizu gdje je modificirana dodatcima za poboljšanje odziva.

Sol NaTPB je uzeta kao prvi dodatak čime je pripravljena membrana 12. Ta membrana s udjelom 0,20 % NaTPB pokazuje poboljšanje odziva s najvećom izmjerenom promjenom potencijala od 52,14 mV/dekadi s faktorom regresije koji iznosi 0,9856. Za slijedeću membranu kao ionski aditiv je odabrana sol TBATPB, međutim 13. membrana ne pokazuje poboljšanje nagiba u odnosu na sastav membrane bez te soli (membrana 8). Bitno je napomenuti da bolji utjecaj prve soli u odnosu na drugu je možda moguće pripisati činjenici da je korišteni talog IAC-a dobiven dokapavanjem otopine NaTPB te na taj način možda postoji povezanost, odnosno interakcija sastojaka smjese koja rezultira traženim povećanjem nagiba.

Idući pokušaj prema poboljšanju nagiba je bio modifikacija 12. membrane dodatkom reduciranog grafenovog oksida u različitim masenim udjelima čime su pripravljene zadnje 3 membrane (14. – 16.). Dodatak grafena s masenim udjelom 2,01 % rezultirao je povećanim odstupanjem od Nernstovog nagiba, tj. pojavom super-Nernstovog naboja koji je bio nestabilan i nekonzistentan kroz mjerenja i s niskim faktorom regresije.

Vrijeme potrebno za uspostavu stabilnog potencijala kod svih ispitivanih membrana je iznosilo 1-3 minute.

U Iranu, 2019. godine, provedeno je istraživanje u kojem je izrađena elektrode na bazi ugljikove paste za lijek rifampicin. Jedna od korištenih tekućina za lijepljenje je bio i dibutilftalat. Promjena potencijala koju je pokazala elektroda s DBP kao vezivom je iznosila 35,7 mV/dekadi u linearnom području $1,2 \cdot 10^{-7}$ – $3,2 \cdot 10^{-4}$. Uspoređujući dobivene rezultate s literaturnim, moguće je zaključiti da elektroda 8, a i elektroda 12 (s dodatkom soli) su pokazale bolje odzivne karakteristike.³⁰

Iste godine je pripremljen nov i vrlo osjetljiv potenciometrijski senzor za analizu olanzapina u stvarnim uzorcima. Elektroda koja je sadržavala DBP kao vezivo i TBATPB kao dodatak pokazala je promjenu potencijala od 41,7 mV/dekadi u linearnom području $3,2 \cdot 10^{-6}$ – $2,7 \cdot 10^{-4}$. Uspoređujući ove rezultate s rezultatima 13. elektrode, može se vidjeti da je elektroda 13 pokazala bolje odzivne karakteristike iako dodatak TBATPB nije unaprijedio odzivne karakteristike elektrode 8.³¹

Istraživanje koje se podudara s ovim eksperimentalnim radom u pogledu ispitivanja istog analita, dobivanja ionsko-asocijacijskog kompleksa te sastava elektrode provedeno je u Turskoj gdje je razvijena elektroda s membranom od poli(vinil-klorida). Maseni udio DBP u izrađenim elektrodama iznosio je 62,9 - 67,0 %. Elektrode s vrijednosti masenog udjela dibutilftalata od 65 % i niže su pokazale veću promjenu potencijala po koncentracijskoj dekadi od ovdje prezentiranih elektroda. Maprotilin je određivan u koncentracijskom području $1 \cdot 10^{-2}$ M do $1 \cdot 10^{-5}$ M.¹⁵ PVC membrane bazirane na ionoforamu se uvelike koriste pri određivanju djelatnih tvari lijekova, gdje najvažnija komponenta koja omogućava selektivna i osjetna svojstva PVC membrani jest elektroaktivna tvar – ionofora.³² U najnovijem istraživanju za određivanje maprotilina,³² predložena je nova maprotilin selektivna PVC membrana bazirana na vrsti MOF-a (eng. metal organic frameworks); porozni kristalni hibridni materijali sastavljeni od metalnih centara i multifunkcionalnih organskih liganda koji doniraju elektrone, a redoks i katalitički aktivna mjesta formirana od strane aktivnih metala i/ili liganda dovode do elektrokemijskih senzorskih sposobnosti MOF-ova. Vrsta MOF-a korištena kao elektroaktivna ionoforna tvar jest MIL-53(Al) (MIL – *Matériaux de l'Institute Lavoisier*). U usporedbi s prijašnjim istraživanjem,¹⁵ uočeno je da su potenciometrijske karakteristike

navedene elektrode kao što su granica detekcije, vrijeme odziva, linearni radni raspon, osjetljivost i selektivnost primjetno poboljšane.³²

Ipak, općenito u usporedbi s CPE, elektrode s membranom na bazi PVC-a iskazuju manjkavosti koje se ispoljavaju gubitkom signala prema analitu kao posljedica ispiranja plastifikatora i/ili ionofora, tj. problem apsorpcije vodene otopine unutar membrane.³³

4. ZAKLJUČAK

Na temelju provedenog eksperimenta i dobivenih rezultata mogu se izvući sljedeći zaključci:

- Najbolje odzivne karakteristike pokazala je 8. membrana (slika 31 i 32) koja sadrži 1,46 % IAC-a, čija najveća promjena potencijala od 47,62 mV/dekadi skoči na vrijednost 52,14 mV/dekadi uz 0,20 % dodatak NaTPB (slika 33 i 34).
- Pokazano je da dodatak soli NaTPB pozitivno utječe na odzivne karakteristike membrana u usporedbi s elektrodama na bazi ugljikove paste bez dodatka.
- Stabilan potencijal većine membrana se uspostavlja nakon 1 minute. Kod membrana koje sadrže dodatke za poboljšanje odziva je obično trebalo duže za stabilizaciju potencijala.
- Nedostatne vrijednosti odziva pasti mogu biti posljedica niske dielektrične konstante veziva i mogućih grešaka tijekom eksperimentalnog rada poput nedovoljne homogenizacije paste, zagađenja radnih otopina ili nedovoljno kompaktnog punjenja holdera sadržajem paste.
- Daljnja eksperimentiranja s ciljem unaprjeđenja modifikacije navedene elektrode trebala bi biti u pogledu ispitivanja utjecaja različitih pH vrijednosti, različitih omjera grafita i veziva te korištenje nekih drugih dodataka za poboljšanje odziva.

5. LITERATURA

1. *Piljac, I.*, Elektroanalitičke metode: teorijske osnove, mjerne naprave i primjena, PMC, Zagreb, 1995, str. 1, 101.
2. *Piljac, I.*, Senzori fizikalnih veličina i elektroanalitičke metode, Media Print, Zagreb, 2010, str 89, 211.
3. *Hasan Bagheri, Ali Shirzadmehr, Mosayeb Rezaei*, Designing and fabrication of new molecularly imprinted polymer-based potentiometric nano-graphene/ionic liquid/carbon paste electrode for the determination of losartan, *Journal of Molecular Liquids* **212** (2015) 96-102.
4. *Salman M. Saadeh, Hazem M. Abu Shawish, Hany M. Dalloul, Nabil M. EL-Halabi, Baha Kh.Daher*, Lead(II) complexes with some SNO and ONO tridentate Schiff base ligands and their evaluation as lead(II) sensors, *Materials Science and Engineering C* **32** (2012) 619-624.
5. URL: https://www.periodni.com/enig/potenciometrijski_senzori.html (pristupljeno: 27.04.2022.)
6. *Aoife C. Power and Aoife Morrin*, *Electroanalytical Sensor Technology*, IntechOpen, London, 2013, str. 144.
7. URL: <https://www.scribd.com/doc/188301787/Seminarski-Rad-Potenciometrija> (pristupljeno: 29.9.2022.)
8. *Fatehy M Abdel-Haleem, Mohamed Saad, Ahmed Barhoum, Mikhael Bechelany, Mahmoud S Rizk*, PVC membrane, coated-wire, and carbon-paste ion-selective electrodes for potentiometric determination of galantamine hydrobromide in physiological fluids, *Materials Science and Engineering C* **89** (2018) 140-148.
9. *M. Buzuk*, Razvoj senzora za određivanje ionskih vrsta u vodenom mediju, Doktorska disertacija, Zagreb, (2010).
10. *Lucija Guć*, Ispitivanje utjecaja udjela teflona na sastav ionsko-selektivnih membrana prilikom određivanja željezovih(III) kationa, Diplomski rad, KTF, Split, (2020).
11. *D. A. Skoog, D. M. West, F. J. Holler*, Osnove analitičke kemije, Školska knjiga, Zagreb, 1999, str. 397-401.

12. *I. Švancara, K. Kalcher, A. Walcarius, K. Vytras*, Electroanalysis with Carbon Paste Electrodes, CRP Press; 1st Edition, Taylor & Francis Group, Boca Raton, 2012, str. 1-103.
13. URL: <https://adamsinstitute.ku.edu/ralph-n-adams> (pristupljeno: 13.05.2022.)
14. *T. Krolo*, Potenciometrijsko određivanje aktivnih spojeva s elektrodama na bazi ugljikove paste - pregledni rad, Završni rad, KTF, Split, (2020).
15. *Ibrahim Cavus, Gulsah Saydan Kanberoglu*, Development of a potentiometric maprotiline-selective electrode and its application in pharmaceutical samples, *Microchem. J.* **148** (2019) 57-65.
16. *Ruben Vardanyan and Victor Hruby*, Synthesis of Best-Seller Drugs, Academic Press, 2016, str. 103-104, 110.
17. *R. M. Pinder, R. N. Brogden, T. M. Speight & G. S. Avery*, Maprotiline: A Review of its Pharmacological Properties and Therapeutic Efficacy in Mental Depressive States, *Drugs* **13** (1977) 321-352.
18. URL: <https://www.centarzdavlja.hr/proizvodi-za-zdravlje/lijekovi-na-recept/ladiomil-tablete/> (pristupljeno: 27.05.2022.)
19. *M.N. Abbas, G.A.E. Mostafa*, New triiodomercurate-modified carbon paste electrode for the potentiometric determination of mercury, *Analytica Chimica Acta* **478** (2003) 329-335.
20. *Alireza Nezamzadeh Ejhieh, Neda Masoudipour*, Application of a new potentiometric method for determination of phosphate based on a surfactant-modified zeolite carbon-paste electrode (SMZ-CPE), *Analytica Chimica Acta* **658** (2010) 68-74.
21. *Alireza Nezamzadeh-Ejhieh, Zohreh Nematollahi*, Surfactant modified zeolite carbon paste electrode (SMZ-CPE) as a nitrate selective electrode, *Electrochimica Acta* **56** (2011) 8334-8341.
22. *Alireza Nezamzadeh-Ejhieh, Atena Esmaeilian*, Application of surfactant modified zeolite carbon paste electrode (SMZ-CPE) towards potentiometric determination of sulfate, *Microporous and Mesoporous Materials*, **147** (2012) 302-309.

23. *Refaat F. Aglan, Mostafa M. Hamed and Hosam M. Saleh*, Selective and sensitive determination of Cd(II) ions in various samples using a novel modified carbon paste electrode, *Journal of Analytical Science and Technology* **10** (7) (2019) 1-11.
24. *Hazem M. Abu Shawish, Khaled I. Abed Almonem, Salman M. Saadeh, Wael S. Alham*, Determination of haloperidol drug in ampoules and in urine samples using a potentiometric modified carbon paste electrode, *Measurement* **78** (2016) 180-186.
25. *Eman Y. Frag, Marwa El badry Mohamed, Gehad G. Mohamed, Mona Shehatta Ebrahim*, Selective potentiometric sensors for the determination of butenafine hydrochloride in a cream formulation, *Microchemical Journal* **157** (2020) 1-7.
26. *Jazer Jose H.Togonon, Pin-Chieh Chiang, Hong-Jhen Lin, Wei-Che Tsai, Hung-Ju Yen*, Pure carbon-based electrodes for metal-ion batteries, *Carbon Trends* **3** (2021) 1-3.
27. *Akira Namera, Tomohiko Watanabe, Mikio Yashiki, Yasumasa Iwasaki, and Tohru Kojima*, Simple Analysis of Tetracyclic Antidepressants in Blood using Headspace-Solid-Phase Microextraction and GC-MS, *Journal of Analytical Toxicology* **22** (1998) 396-400.
28. *Cem Önal and Ş. Evrim Kepekçi Tekkeli*, Stability-indicating ultra-fast liquid chromatographic analysis of maprotiline in pharmaceutical formulations, *J. Chem. Metrol.* **13** (2) (2019) 80-83.
29. *Ş. E. Kepekçi, A Öztunç*, Determination of maprotiline hydrochloride by ion-pair extraction using bromophenol blue and bromocresol purple, *Acta Pharmaceutica Scientia* **47** (2005) 65-71.
30. *Azar Dehnavi, Ahmad Soleymanpour*, New chemically modified carbon paste sensor for nanomolar concentration measurement of rifampicin in biological and pharmaceutical media, *Materials Science & Engineering C* **94** (2019) 403–409.
31. *Mina Rouhani , Ahmad Soleymanpour*, A new selective carbon paste electrode for potentiometric analysis of olanzapine, *Measurement* **140** (2019) 472–478.
32. *Serkan Tekce, Yaver Subasi, Fatih Coldur, Gulsah Saydan Kanberoglu and Mehmet Zahmakiran*, Development of a PVC Membrane Potentiometric Sensor with Low

Detection Limit and Wide Linear Range for the Determination of Maprotiline in Pharmaceutical Formulations, *ChemistrySelect* **7** (2022) 1-8.

33. *J. Radić*, Razvoj nove ionsko-selektivne elektrode na bazi paste od ugljikovog materijala za potenciometrijsko određivanje djelatne tvari farmaceutika, Doktorska disertacija, Split, (2022).