

Analiza odziva elektroda s ugljikovom pastom (uz 2-nitrofenil-oktil-eter kao vezivo) za određivanje acebutolola

Gotovac, Magdalena

Undergraduate thesis / Završni rad

2023

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:167:606587>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-10**

Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U SPLITU
KEMIJSKO-TEHNOLOŠKI FAKULTET**

**ANALIZA ODZIVA ELEKTRODA S UGLJIKOVOM PASTOM (UZ 2-
NITROFENIL-OKTIL-ETER KAO VEZIVO) ZA ODREĐIVANJE
ACEBUTOLOLA**

ZAVRŠNI RAD

MAGDALENA GOTOVAC

Matični broj: 515

Split, rujan 2023.

**SVEUČILIŠTE U SPLITU
KEMIJSKO-TEHNOLOŠKI FAKULTET
PRIJEDIPLOMSKI STUDIJ KEMIJA**

**ANALIZA ODZIVA ELEKTRODA S UGLJIKOVOM PASTOM (UZ 2-
NITROFENIL-OKTIL-ETER KAO VEZIVO) ZA ODREĐIVANJE
ACEBUTOLOLA**

ZAVRŠNI RAD

MAGDALENA GOTOVAC

Matični broj: 515

Split, rujan 2023.

**UNIVERSITY OF SPLIT
FACULTY OF CHEMISTRY AND TECHNOLOGY
UNDERGRADUATE STUDY OF CHEMISTRY**

**ANALYSIS OF THE RESPONSE OF THE CARBON PASTE
ELECTRODE (WITH 2-NITROPHENYL OCTYL ETHER AS A
BINDER) FOR THE DETERMINATION OF ACEBUTOLOL**

BACHELOR THESIS

MAGDALENA GOTOVAC

Parent number: 515

Split, September 2023

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

ZAVRŠNI RAD

Sveučilište u Splitu
Kemijsko-tehnološki fakultet
Prijediplomski studij kemija

Znanstveno područje: Prirodne znanosti
Znanstveno polje: Kemija
Mentor: doc. dr. sc. Maša Buljac
Komentor: doc. dr. sc. Josip Radić

ANALIZA ODZIVA ELEKTRODA S UGLJIKOVOM PASTOM ZA ODREĐIVANJE ACEBUTOLOLA UZ 2-NITROFENIL-OKTIL-ETER KAO VEZIVO

Magdalena Gotovac, 515

Sažetak: Zbog dobrih fizikalno-kemijskih svojstava u elektrokemijskim mjerenjima često se primjenjuju elektrode s ugljikovom pastom. Korištene komponente paste u ovom radu su: grafit, tekuće vezivo i ionsko-asocijacijski kompleks.

Pripravljeno je i testirano 9 pasti u svrhu izrade primjenjivog senzora za potenciometrijsko određivanje acebutolola. Svaka pasta imala je različite omjere komponenata i različitu vrstu ionsko-asocijacijskog kompleksa. Za sve paste je korišteno isto vezivo (2-nitrofenil-oktil-eter).

Najbolje odzivne karakteristike pokazala je elektroda 3 koja sadrži 58,6% grafita, 50,4% veziva (2-nitrofenil-oktil-eter) i 0,9% acebutololovog tetrafenilborata (Ac TPB), a ostvareni nagib iznosi 50,7 mV po koncentracijskoj dekadi. Linearno područje je u rasponu koncentracija od $3,16 \cdot 10^{-3}$ do $7,94 \cdot 10^{-7}$ mol L⁻¹.

Ključne riječi: elektrode s ugljikovom pastom, acebutolol, vezivo

Rad sadrži: 44 stranice, 29 slika, 10 tablica, 13 literaturnih referenca

Jezik izvornika: hrvatski

Sastav Povjerenstva za ocjenu i obranu završnog rada:

| | |
|------------------------------------|---------------|
| 1. izv. prof. dr. sc. Marijo Buzuk | predsjednik |
| 2. doc. dr. sc. Josip Radić | član/komentor |
| 3. doc. dr.sc. Maša Buljac | mentor |

Datum obrane:

Rad je u tiskanom i elektroničkom (PDF) obliku pohranjen u Knjižnici Kemijsko-tehnološkog fakulteta u Splitu, Ruđera Boškovića 35, u javnoj internetskoj bazi Sveučilišne knjižnice u Splitu te u javnoj internetskoj bazi završnih radova Nacionalne i sveučilišne knjižnice.

BASIC DOCUMENTATION CARD

BACHELOR THESIS

University of Split
Faculty of Chemistry and Technology
Undergraduate study of Chemistry

Scientific area: Natural Sciences
Scientific field: Chemistry
Supervisor: Maša Buljac PhD, Assistant Professor
Co-supervisor: Josip Radić PhD, Assistant Professor

ANALYSIS OF THE RESPONSE OF THE CARBON PASTE ELECTRODE FOR THE DETERMINATION OF ACEBUTLOL WITH 2-NITROPHENYL OCTYL ETHER AS A BINDER

Magdalena Gotovac, 515

Abstract: Due to their good physical and chemical properties, Carbon paste electrodes are often used in electrochemical properties. The paste components used in this work are: graphite, liquid binder and ion-association complex.

9 pastes were prepared and tested for the purpose of creating an applicable sensor for the potentiometric determination of acebutolol. Each paste had different ratios of components and a different type of ion-association complex. The same binder (2-nitrophenyl octyl ether) was used for all pastes. The best response characteristics were shown by electrode 3, which contains 58,6% graphite, 50,4% binder (2-nitrophenyl octyl ether) and 0,9% acebutolol tetraphenylborate (Ac TPB), and the achieved slope is 50,7 mV per concentration decades. The linear range is in the range of concentrations from $3,16 \cdot 10^{-3}$ to $7,94 \cdot 10^{-7}$ mol L⁻¹.

Keywords: Carbon paste electrodes, acebutolol, binder

Thesis contains: 44 pages, 29 figures, 10 tables, 13 references

Original in: Croatian

Defence committee for evaluation and defense of bachelor thesis:

- | | |
|---|----------------------|
| 1. Marijo Buzuk, PhD, Associate Professor | chair person |
| 2. Josip Radić, PhD, Assistant Professor | member/co-supervisor |
| 3. Maša Buljac, PhD, Assistant Professor | supervisor |

Defence date:

Printed and electronic (PDF) form of thesis is deposited in Library of Faculty of Chemistry and Technology in Split, Ruđera Boškovića 35, in the public library database of the University of Split Library and in the digital academic archives and repositories of the National and University Library.

Završni rad je izrađen u Zavodu za kemiju okoliša, Kemijsko-tehnološkog fakulteta u Splitu pod mentorstvom doc. dr. sc. Maše Buljac u razoblju od svibnja do rujna 2023.godine.

Zahvaljujem se mentorici doc. dr. sc. Maši Buljac i komentoru doc. dr. sc. Josipu Radiću na trudu, pomoći i savjetima pri izradi završnog rada.

Hvala mojoj obitelji i prijateljima na pružanju podrške , motivacije i na razumijevanju tijekom cijelog studiranja.

ZADATAK

1. Pripremiti elektrode s ugljikovom pastom
2. Ispitati odzivne karakteristike pripremljenih membrana

SAŽETAK

Zbog dobrih fizikalno-kemijskih svojstava u elektrokemijskim mjerenjima često se primjenjuju elektrode s ugljikovom pastom. Korištene komponente paste u ovom radu su: grafit, tekuće vezivo i ionsko-asocijacijski kompleks.

Pripravljeno je i testirano 9 pasti u svrhu izrade primjenjivog senzora za potenciometrijsko određivanje acebutolola. Svaka pasta imala je različite omjere komponenata i različitu vrstu ionsko-asocijacijskog kompleksa. Za sve paste je korišteno isto vezivo (2-nitrofenil-oktil-eter).

Najbolje odzivne karakteristike pokazala je elektroda 3 koja sadrži 58,6% grafita, 50,4% veziva (2-nitrofenil-oktil-eter) i 0,9% acebutololovog tetrafenilborata (AcTPB), a ostvareni nagib iznosi 50,7 mV po koncentracijskoj dekadi. Linearno područje je u rasponu koncentracija od $3,16 \cdot 10^{-3}$ do $7,94 \cdot 10^{-7}$ mol L⁻¹.

Ključne riječi: elektrode s ugljikovom pastom, acebutolol, vezivo

ABSTRACT

Due to their good physical and chemical properties, Carbon paste electrodes are often used in electrochemical properties. The paste components used in this work are: graphite, liquid binder and ion-association complex.

9 pastes were prepared and tested for the purpose of creating an applicable sensor for the potentiometric determination of acebutolol. Each paste had different ratios of components and a different type of ion-association complex. The same binder (2-nitrophenyl octyl ether) was used for all pastes. The best response characteristics were shown by electrode 3, which contains 58,6% graphite, 50,4% binder (2-nitrophenyl octyl ether) and 0,9% acebutolol tetraphenylborate (Ac TPB), and the achieved slope is 50,7 mV per concentration decades. The linear range is in the range of concentrations from $3,16 \cdot 10^{-3}$ to $7,94 \cdot 10^{-7}$ mol L⁻¹.

Keywords: carbon paste electrodes, acebutolol, binder

SADRŽAJ

| | |
|---|----|
| UVOD..... | 1 |
| 1. OPĆI DIO | 2 |
| 1.1 Potencimetrija | 3 |
| 1.2 Ionsko-selektivne elektrode..... | 4 |
| 1.3 Vrste ionsko-selektivnih elektroda | 5 |
| 1.4 Elektrode s ugljikovom pastom | 6 |
| 1.4.1. Vrste elektroda s ugljikovom pastom | 6 |
| 1.4.2 Fizikalno-kemijska svojstva elektroda s ugljikovom pastom | 7 |
| 1.5 Priprava elektroda s ugljikovom pastom..... | 7 |
| 1.6 Komponente ugljikove paste | 8 |
| 1.6.1 Ugljični prah/grafit | 8 |
| 1.6.2 Tekućine za lijepljenje/veziva | 9 |
| 1.6.3 Vrste veziva..... | 10 |
| 1.6.4 Dodaci u pastama za poboljšanje odziva | 11 |
| 1.7 Acebutolol | 12 |
| 2. EKSPERIMENTALNI DIO | 3 |
| 2. 1 Priprema otopina..... | 15 |
| 2. 1. 1 Priprema acetatnog pufera..... | 15 |
| 2. 1. 2 Priprema radnih otopina..... | 16 |
| 2. 2 Priprema ugljikove paste | 18 |
| 3. REZULTATI..... | 15 |
| 4. RASPRAVA | 35 |
| 5. ZAKLJUČAK | 36 |
| 6. POPIS KRATICA I SIMBOLA..... | 39 |
| 7. LITERATURA..... | 41 |

UVOD

Ionsko-selektivne elektrode (ISE) su vrsta kemijskih potenciometrijskih senzora čiji potencijal ovisi o koncentraciji određene ionske vrste u otopini. Glavna obilježja ISE su selektivnost i brz odziv kod najmanje promjene koncentracije ionske vrste. Stoga su one prikladni senzori za analize industrijskih uzoraka ili pojedinačnih komponenti u tehnološkim procesima.

Elektrode na bazi ugljikove paste izrađene su od grafitnog praha i veziva. Od 1970-ih ove elektrode su postale često korišteni elektrodni senzori zbog svoje jednostavne pripreme, vrlo stabilnog odziva i vrlo niskog omskog otpora.

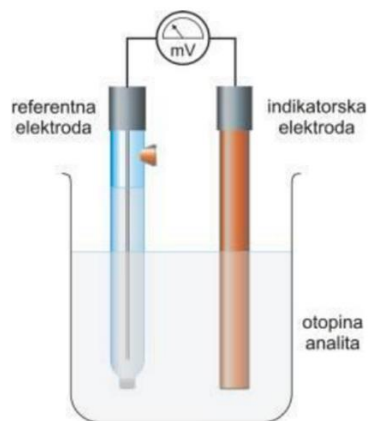
U farmaceutskoj industriji raste primjena potenciometrijskih senzora, odnosno elektroda s ugljikovom pastom, kako bi se odredile farmaceutske vrste u biološkim i farmaceutskim uzorcima.

1. OPĆI DIO

1.1 Potencijometrija

Potencijometrija je elektroanalitička metoda koja se temelji na mjerenju potencijala između dviju elektroda elektrokemijske ćelije pri ravnotežnim uvjetima. Signal predstavlja razlika potencijala. Mjerenje električnog napona provodi se bez prolaska električne struje.¹

Elektrokemijski članak se sastoji od dvije elektrode uronjene u otopinu elektrolita, a razlika potencijala između elektroda mjeri se pomoću voltmetra. Na granici između dviju tekućina koje stvaraju elektrolitni most nastaje kontaktni potencijal (E_{kon}).²



Slika 1. Elektrokemijski članak ³

Shematski elektrokemijskog članka se može prikazati:

referentna elektroda | elektrolitni most | otopina analita | indikatorska elektroda

Potencijal članka možemo prikazati:

$$E_{\text{članka}} = E_{\text{ind}} - E_{\text{ref}} + E_{\text{kon}}$$

Gdje je :

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

E_{ind} – potencijal indikatorske elektrode

E_{ref} – potencijal referentne elektrode

E_{kon} – kontaktni potencija

Elektrokemijski članci mogu biti galvanski ili elektrolitni. Kod galvanskih članaka reakcije na elektrodama teku spontano i ta spontana elektrokemijska reakcija služi za proizvodnju električne energije. Nasuprot tomu, elektrolitni članak troši električnu energiju za odvijanje nespontane elektrokemijske reakcije pa je nužan vanjski izvor električne energije.

Za potenciometrijska mjerenja koristimo dvije elektrode: indikatorsku i referentnu. Referentna elektroda predstavlja elektrodu s konstantnim potencijalom koji je neovisan o koncentracijama drugih iona koji su prisutni u otopini. Kalomelova i elektroda od srebra / srebrovog klorida se često upotrebljavaju kao referentne elektrode, dok je standardna vodikova elektroda rjeđe upotrebljavana.¹

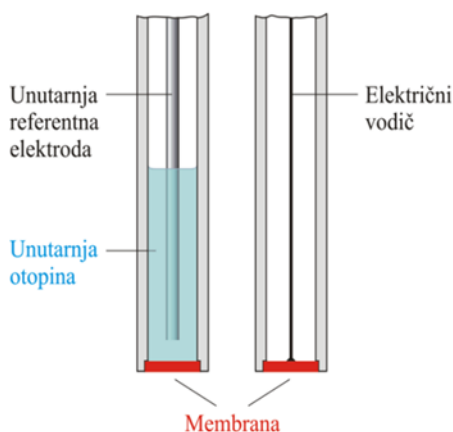
Indikatorska elektroda razvija potencijal koji ovisi o aktivitetu analita, tj. o aktivitetu jedne ili više vrsta u otopini. Razlikujemo metalne i membranske indikatorske elektrode koje se razlikuju po načinu djelovanja.

- membranske indikatorske elektrode – potencijal je rezultat promjene slobodne entalpije reakcije prijelaza iona ionskom izmjenom, adsorpcijom ili ekstrakcijom
- metalne indikatorskih elektrode - razlika potencijala nastaje na dodirnoj površini elektrode i otopine analita gdje elektroni prenose naboj⁴

1.2 Ionsko-selektivne elektrode

Ionsko-selektivne elektrode (ISE, engl. *ion selective electrode*) jedne su od najznačajnijih senzora u analitičkoj kemiji. Namijenjene su za selektivno određivanje samo jedne molekulske ili ionske vrste prisutne u otopini. Ovi elektrokemijski ionski senzori pretvaraju aktivitet ciljanog iona u mjerljivi električni potencijal.⁴

Intenzivniji razvoj ionsko-selektivnih elektroda uočen je šezdesetih godina 20. stoljeća nakon otkrića da neki antibiotici selektivno vežu određene ione poput kalija, natrija i amonijaka. Glavna karakteristika ISE je njezin brzi odziv na najmanje promjene u koncentraciji otopine koja se ispituje. Ove elektrode imaju širok raspon koncentracija od 10^{-1} do 10^{-6} mol L⁻¹, a imaju široku primjenu (klinička kemija i dijagnostika, analitička kemija, okoliš i dr.)⁵



Slika 2. Ionsko-selektivne elektrode³

1.3 Vrste ionsko-selektivnih elektroda

Osnovna komponenta svih ISE je membrana koja služi za selektivno prepoznavanje određene vrste iona. Zbog toga su ISE uključene u kategoriju membranskih elektroda. Niz je različitih podjela ISE, ali prema sastavu membrane, ionsko-selektivne elektrode dijele se na: elektrode s kristalnom membranom, elektrode s nekristalnom membranom i specijalne ionsko-selektivne elektrode.⁶

| Elektrode s kristalnom membranom | Elektrode s nekristalnom membranom | Specijalne ion-selektivne elektrode |
|--|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • homogene membrane • heterogene membrane | <ul style="list-style-type: none"> • Elektrode sa staklenom membranom • Elektrode s mobilnim prenosiocem | <ul style="list-style-type: none"> • Elektrode za plinove • Enzimske elektrode |

1.4 Elektrode s ugljikovom pastom

Elektrode s ugljikovom pastom (CPE) vrsta su ionsko-selektivnih elektroda koje su privukle pozornost zbog svojih povoljnih karakteristika: širok raspona potencijala, niska cijena, kemijska inertnost, visoka osjetljivost te prikladnost za razna očitavanja i detekciju. Iz toga proizlazi njihova široka uporaba u elektrokemiji.⁷

No, zbog različitih načina pripreme koji mogu rezultirati različitim fizikalnim, kemijskim i elektrokemijskim svojstvima ugljika, svaka se elektroda mora posebno umjeravati.

Ugljikove paste nužno sadrže najmanje dvije osnovne komponente: grafitni prah i tekuće vezivo. Kao provodljivi materijal elektrode služi grafit, a tekuće vezivo (koje ima izolacijske osobine) povezuje čestice grafita u kompaktnu smjesu. Konzistencija ugljikove paste ovisi o omjeru grafita i veziva.⁸

1.4.1. Vrste elektroda s ugljikovom pastom

Najčešća podjela elektroda s ugljikovom pastom je na modificirane i nemodificirane.

- Nemodificirane elektrode nazivamo djevičanskim ili nativnim. Sastoje se samo od grafitnog praha i veziva.

- Modificiranim elektrodama uz osnovne komponente dodan je i modifikator. Prema vrsti modifikatora dijele se na: kemijski modificirane elektrode i biološki modificirane elektrode. Biološki modificirane elektrode imaju modifikator prirodnog podrijetla (alge, bakterije, makromolekule iz biljaka), a kod kemijski modificiranih elektroda modifikator je kemijskog podrijetla (fenoli, dušična kiselina...).⁸

1.4.2 Fizikalno-kemijska svojstva elektroda s ugljikovom pastom

Navedenim fizikalno-kemijskim svojstvima je opisana priroda i karakteristike ugljikovih pasti:

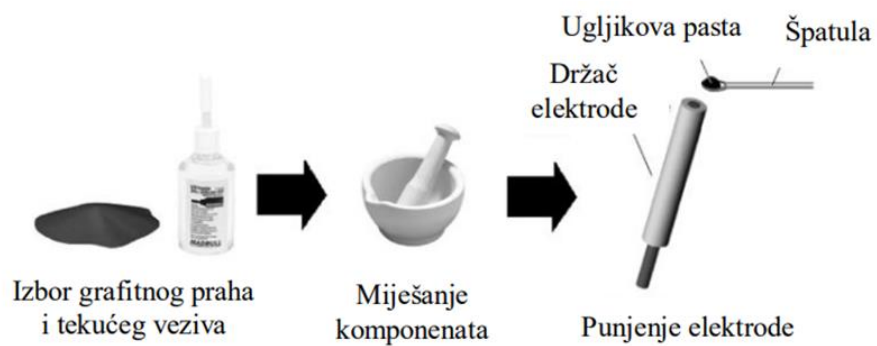
- Omski otpor - budući da je malen, paste imaju visoku vodljivost. Ugljikove paste s parafinskim uljem kao vezivom imaju otpor od 10 Ω .
- Mikrostruktura ugljikove paste - određuje se mikroskopom. Količina praznog prostora između ugljikovih čestica i tekućeg veziva je obrnuto proporcionalna: što se više tekućeg veziva nalazi u pasti, to je manje praznih prostora između čestica ugljika.
- Starenje paste - imaju ograničen vijek trajanja, zbog isparavanja veziva brzo se osuše
- Hidrofobnost ugljikove paste - određuje fizikalno-kemijska svojstva pasti
- Nestabilnost u organskim otapalima ⁸

1.5 Priprava elektroda s ugljikovom pastom

Elektrode s ugljikovom pastom pripremaju se miješanjem grafitnog praha i veziva. Omjer grafitnog praha i veziva određuje se prema empirijskom iskustvu ili pomoću preporuka iz literature, a obično je u intervalu 1,0 g : 0,4 – 1,0 mL.

O tom omjeru ovisi konzistencija paste koja se razlikuje od fino gustih, tvrdih do mekih pasti. Komponente se važu i homogeniziraju miješanjem kružnim pokretima 3-4 minute u

tarioniku. Nakon toga slijedi punjenje u držač elektrode tzv. holder. Pasta se utiskuje u držač pomoću špatule.⁶



Slika 3. Prikaz pripreme elektrode s ugljikovom pastom⁸

1.6 Komponente ugljikove paste

Za izradu elektroda koriste se različiti ugljikovi materijali i tekućine za lijepljenje/veziva.

1.6.1 Ugljični prah/grafit



Slika 4. Grafitni prah⁸

Grafit je sivocrna, mekana tvar koja dobro provodi toplinu i električnu struju, stoga se često koristi kao elektroda. Kristali grafita imaju slojevitú građu, a u svakom sloju atomi su poredani kao šesteročlani prstenovi.

Velika većina nemodificiranih ugljikovih pasti priprema se od dostupnog grafitnog praha. Prilikom biranja ugljikovog materijala za pripremu ugljikovih pasti važno je razmotriti određene karakteristike:

- **Veličina i raspored čestica** - analizira se mikrostruktura ugljikovog praha koji se upotrebljava za pripremu ugljikove paste. Informacije o raspodjeli veličina čestica daje većina proizvođača, a informacije o prosječnoj raspodjeli moguće je dobiti pomoću mikroskopa. Pokazala se pogodnija ujednačena veličina zrna grafita, iako raspodjela nije jednaka. Raspon raspodjele čestica iznosi 5-20 μm .
- **Niska adsorpcijska sposobnost** - grafitni prah korišten za pripremu ugljikove paste pokazuje visoku adsorpcijsku aktivnost. Ovo nepoželjno svojstvo vidljivo je iz povećanog sadržaja kisika koji može biti zarobljen u porama grafita ili dodatno apsorbiran tijekom procesa mehaničke homogenizacije paste.
- **Visoka čistoća** - ugljikov prah ne bi trebao sadržavati nikakve nečistoće koje bi mogle ometati mjerenje ⁸

1.6.2 Tekućine za lijepljenje/veziva

Najvažnija funkcija veziva ("tekućina za lijepljenje") je mehaničko povezivanje pojedinih čestica ugljika u kompaktnu masu, a utječe i na fizikalno-kemijska i elektrokemijska svojstva elektroda s ugljikovom pastom. Prilikom odabira prikladnog veziva važno je obratiti pozornost na sljedeće značajke: ⁸

- **Kemijska inertnost i elektroinaktivnost** - za pripremu ugljikovih pasti koriste se veziva koja su izrazito stabilna te su njihove interakcije na površini elektrode ili u

masi elektrode fizičke prirode. Osim fizičke, veziva mogu imati i kemijske interakcije sudjelovanjem u kiselo-baznoj ravnoteži. U nekim eksperimentima koji primjenjuju kulonometriju, voltometriju, amperometriju i kronopotenciometriju ključno je da veziva budu elektrokemijski inertna. No, u slučajevima potenciometrijskih mjerenja, elektrokemijska reaktivnost ima manji utjecaj, posebno kada ugljikova pasta sadrži i spojeve koji su jako reaktivni.

- Niska isparljivost – ugljikove paste imaju ograničen vijek trajanja. Postupnim isparavanje veziva, pasta se postupno suši i dolazi do promjena u fizikalno–kemijskim i elektrokemijskim svojstvima paste.
- Kontrolirano miješanje s organskim otapalom - vezivo treba imati hidrofobni karakter kako bi molekule odbijale vodu u prisutnosti vodenih otapala, pa se može miješati s otapalima istog karaktera. Dakle, ugljikove paste su primjenjive u polarnim otapalima. Međutim kada se ugljikove paste nađu u jako polarnim otapalima poput etanola, metanola, dimetil sulfoksida postoji rizik od oštećenja elektrode. Da bi stabilizirali paste u jako polarnim otapalima, moguće je koristiti viskozne tekućine za lijepljenje.
- Minimalna topljivost u vodi – budući da su elektrode na bazi ugljikove paste dizajnirane da budu senzori za vodene otopine nebi trebalo doći do raspadanja i otapanja uslijed miješanja veziva s nekom vodenom otopinom.

Iako nijedno tekuće vezivo ne zadovoljava sve gore navedene zahtjeve, postoji širok spektar organskih spojeva i smjesa koji mogu osigurati ugljikovu pastu s odgovarajućim kvalitetama.

1.6.3 Vrste veziva

- **Parafinska mineralna ulja**

Parafinska ulja nastaju miješanjem tekućih alifatskih ugljikovodika. Ova vrsta veziva je najčešće korištena. Razlog njihove široke primjene je njihova izrazito tekuća konzistencija, prozirnost i to što su bezopasna u kontaktu s kožom. Potencijalna zapaljivost je njihov nedostatak.⁷

- **Alifatski i aromatski ugljikovodici**

Još se nije dobio konačan odgovor koji bi ugljikovodik bio najbolje vezivo. Za izradu ugljikovih pasti najčešće se upotrebljavaju derivati naftalena, benzena i fenantrena.⁸

- **Halogenirani ugljikovodici i slični derivati**

Prva veziva koja su se koristila za izradu pasti spadaju u ovu grupu, npr. bromoform, ugljični tetraklorid i bromonaftalen.⁸

- **Silikonska ulja i masti**

Ove vrste veziva spadaju u polimerizirane siloksane s organskim bočnim lancima. Silikonska ulja se razlikuju od silikonske masti u konzistenciji. Ako je vezivo tekuće naziva se silikonsko ulje, a ukoliko je gusto i želatinasto naziva se mast. Silikonska ulja i masti su nakon parafinskih mineralnih ulja najviše korištena veziva. Kemijski su inertni, izolacijskog karaktera, nezapaljivi i bezopasni za zdravlje.⁸

- **Ostale tekućine za lijepljenje i miješana veziva**

Dioktil-ftalat i diizononil-ftalat povremeno se koriste kao veziva. Ova veziva pokazuju značajne sposobnosti izmjene iona.

- **Nove vrste veziva**

Devedesetih godina 20.stoljeća predstavljena je „vezivna pasta“ koja se temelji na elektrolitu umjesto na vezivnom ulju. Ovaj materijal donio je poboljšanja ugljikove paste, posebno za izradu biosenzora.⁹

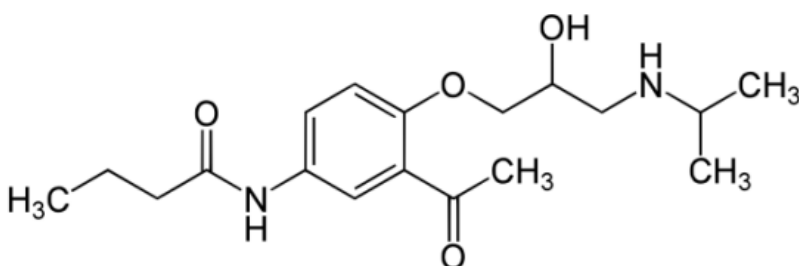
1.6.4 Dodaci u pastama za poboljšanje odziva

Pored navedenih sastojaka smjese, moguće je dodati i modifikatore s ciljem poboljšanja odziva. Primarna uloga modifikatora je poboljšati osjetljivost i selektivnost elektrode. Modifikatori možemo podijeliti na: anorganske materijale, organske spojeve i

organometalne spojeve i druge "nove" materijale poput nanostrukturne krute tvari, hibrida ili drugih tvari koje se koriste u novijim pristupima za modifikaciju.

Ionski aditivi često se upotrebljavaju kao modifikatori. Vrsta ionskog aditiva i količina utječu na osjetljivost senzora. Ionski aditivi koji su korišteni su: natrijev terafenilborat (NaTPB), tetrabutilamonijev tetrafenilborat (TBA TPB) i dr. ⁸

1.7 Acebutolol



Slika 6. Struktura acebutolola¹⁰

Acetobutolol je kardioselektivni, lipofilni blokator β -adrenoreceptora s blagim intrizičnim simpatomimetskim djelovanjem. Koristi se za reguliranje rada srca i snižavanje krvnog tlaka. Pripada skupini beta blokatora čija je svrha blokirati određene receptore u ljudskom organizmu kako bi se reguliralo funkcioniranje organizma. Primjena acebutolola je blokiranje beta-1 receptora prisutnih u srcu. Različite analitičke tehnike poput HPLC, HPLC-MS, GC-MS i TLC su razvijale brze i visoko osjetljive metode za odvajanje, identifikaciju ili određivanje acebutolola u realnim uzorcima. Istraživanja koja su se provodila kako bi se utvrdila prisutnost acebutolola u farmaceutskim pripravcima koristila su različite metode kao što su spektrofotometrija, spektrofluorimetrija, TLC, HPLC i GC. ¹¹

2. EKSPERIMENTALNI DIO

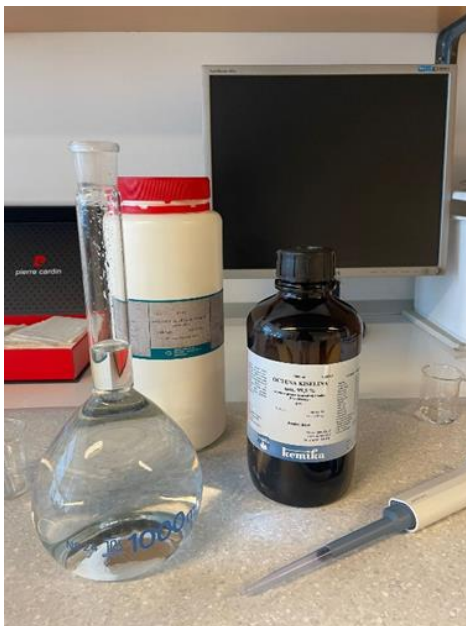
Tijekom eksperimentalnog rada korištene su sljedeće kemikalije za pripremu otopina:

- Acebutololov fosfomolibdat (Ac PMA), acebutololov fosfovolframmat (Ac PTA), acebutololov tetrafenilborat (Ac TPB) (uzorci preuzeti iz diplomskog rada Ane Mlakić)¹¹
- Octena kiselina (CH_3COOH , $M = 60,052 \text{ g mol}^{-1}$), p. a., Kemika, Hrvatska
- Natrijev acetat, bezvodni ($\text{C}_2\text{H}_3\text{NaO}_2$, $M = 82,034 \text{ g mol}^{-1}$), p. a., Gram – mol, Zagreb
- Acebutolol hidroklorid (AC) ($\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4 \times \text{HCl}$, $M = 372,89 \text{ g mol}^{-1}$), Thermoscientific, Ujedinjeno Kraljevstvo
- Timrex KS 44 Graphite, p.a., Imerys Graphite & Carbon, Švicarska

2. 1 Priprema otopina

2. 1. 1 Priprema acetatnog pufera

U čašicu od 50 ml dodano je 453,3 mg natrijevog acetata i 570 μL octene kiseline. Sadržaj iz čašice kvantitativno je prenesen u tikvicu od 1000 mL te je sve nadopunjeno do oznake sa destiliranom vodom. Izmjerena pH vrijednost tako pripremljenog pufera iznosila je 4,5.



Slika 7. Priprema acetatnog pufera

2. 1. 2 Priprema radnih otopina

Na analitičkoj vagi izvaže se 29,5 mg acebutolola hidroklorida kao aktivne tvari koja se otopi u dovoljnoj količini pripravljenog pufera. Sve se prenese u odmjernu tikvicu od 25 mL i nadopuni otopinom pufera do oznake. Koncentracija acebutolola u tako pripremljenoj otopini iznosi $3,16 \cdot 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$. (primarna otopina)

Mikropipetom se prenese 6,3 mL primarne otopine u odmjernu tikvicu od 25 mL i nadopuni otopinom pufera do oznake kako bi se dobila otopina acebutolola koncentracije $7,94 \cdot 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$. Primjer izračuna prikazan je kako slijedi:

$$c_1 = 3,16 \cdot 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$$

$$c_2 = 7,94 \cdot 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$$

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

$$V_1 = ?$$

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

$$3,16 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1} \cdot V_1 = 7,94 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1} \cdot 25 \text{ mL}$$

$$V_1 = 6,3 \text{ mL}$$

Iz tako pripravljene otopine ponovo se mikropipetom prenese 6,3 mL u odmjernu tikvicu od 25 mL i nadopuni otopinom pufera do oznake. Taj postupak se ponavlja još 5 puta kako bi se dobile radne otopine acebutolola sljedećih koncentracija:

$$c_1 = 3,16 \times 10^{-3} \text{ M}$$

$$c_2 = 7,94 \times 10^{-4} \text{ M}$$

$$c_3 = 1,99 \times 10^{-4} \text{ M}$$

$$c_4 = 5,01 \times 10^{-5} \text{ M}$$

$$c_5 = 1,26 \times 10^{-5} \text{ M}$$

$$c_6 = 3,16 \times 10^{-6} \text{ M}$$

$$c_7 = 7,94 \times 10^{-7} \text{ M}$$



Slika 8. Pripremljene otopine acebutolola

2. 2 Priprema ugljikove paste

Prije pripreme paste odredili smo komponente i omjere u kojima će se one miješati. Prva pasta se sastojala samo od ugljika i veziva u omjeru 1:1, a ostalim pastama smo dodavali i aktivne tvari.

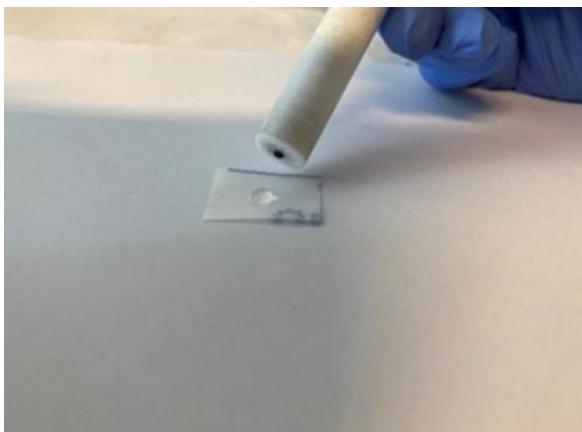
Priprema paste počinje vaganjem grafita, veziva i ionsko-asocijacijskog kompleksa (IAC-a) u tarioniku na analitičkoj vagi. Zatim smjesu treba homogenizirati pomoću tučka kružnim pokretima (3-4 min) da bi se komponente paste sjedinile (slika 9.). Špatulicom se manja količina pripremljene smjene nanese na tijelo membrane (holder) i utisne unutra (slika 10.). Nakon što se holder napuni, ispusti se mali dio paste i površina holdera se polira uz kap destilirane vode na parafilmu. (slika 11.). Nakon toga je mjereno potencijal uranjanjem tako pripremljene elektrode u seriju radnih otopina acebutolola. (slika 12.)



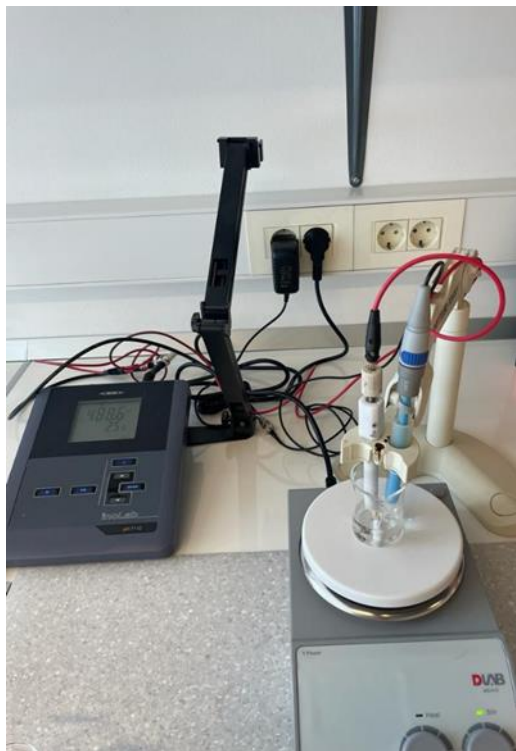
Slika 9. Homogeniziranje paste



Slika 10. Punjenje holdera



Slika 11. Poliranje



Slika 12. Mjerenje potencijala

U tarioniku na analitičkoj vagi izvagane su određene količine grafita, 2-NPOE i istaloženog IAC-a kao aktivne tvari što je prikazano tablicom 1.

Tablica 1. Sastav membrana

| | grafit (%) | 2-NPOE (%) | IAC (%) | vrsta IAC-a |
|----------------|-------------------|-------------------|----------------|--------------------|
| PASTA 1 | 48,4 | 51,6 | 0,0 | |
| PASTA 2 | 48,7 | 50,3 | 1,0 | ACPMA |
| PASTA 3 | 48,6 | 50,4 | 0,9 | ACTPB |
| PASTA 4 | 49,6 | 49,4 | 1,0 | ACPMA |
| PASTA 5 | 46,6 | 48,1 | 5,4 | ACPMA |
| PASTA 6 | 45,0 | 50,0 | 5,0 | ACPTA |
| PASTA 7 | 45,4 | 49,7 | 5,0 | ACTPB |
| PASTA 8 | 46,6 | 50,6 | 2,8 | ACTPB |
| PASTA 9 | 44,5 | 54,7 | 0,8 | ACTPB |

3. REZULTATI

Testirano je ukupno 9 elektroda, čiji je sastav vidljiv u Tablici 1. Svaka elektroda je pripremljena i ostavljena 24 sata na zraku nakon čega je polirana i kondicionirana u puferu 20 minuta. Potencijal je bilježen nakon 1 minute za svaku koncentraciju radne otopine, počevši od najniže prema najvišoj. Nakon prvog mjerenja elektroda se opet kondicionirala 20 minuta te je uslijedilo drugo mjerenje. U sljedećim tablicama dat je prikaz potencijalnog odziva za svaku pripravljenu elektrodu.

Tablica 2. Rezultati mjerenja za elektrodu 1

| <i>pAc</i> | <i>E (mV)</i> |
|------------|---------------|
| | 1. mjerenje |
| 6,1 | 574,2 |
| 5,5 | 573,8 |
| 4,9 | 575,7 |
| 4,3 | 582,2 |
| 3,7 | 595,8 |
| 3,1 | 607,5 |
| 6,1 | 612,8 |

Tablica 3. Rezultati mjerenja za elektrodu 2

| <i>pAc</i> | <i>E(mV)</i> | |
|------------|--------------|-------------|
| | 1. mjerenje | 2. mjerenje |
| 6,1 | 480,3 | 482,8 |
| 5,5 | 484,3 | 486,5 |
| 4,9 | 486,7 | 488,8 |
| 4,3 | 487,3 | 490,2 |
| 3,7 | 498,4 | 501,3 |
| 3,1 | 523,7 | 528,2 |
| 2,5 | 549,1 | 552,8 |

Tablica 4. Rezultati mjerenja za elektrodu 3

| <i>pAc</i> | <i>E(mV)</i> | |
|------------|--------------|------------|
| | 1.mjerenje | 2.mjerenje |
| 6,1 | 422,0 | 423,0 |
| 5,5 | 421,3 | 422,2 |
| 4,9 | 425,3 | 422,2 |
| 4,3 | 439,8 | 440,4 |
| 3,7 | 487,5 | 464,3 |
| 3,1 | 495,8 | 487,9 |
| 2,5 | 508,6 | 508,9 |

Tablica 5. Rezultati mjerenja za elektrodu 4

| <i>pAc</i> | <i>E(mV)</i> | |
|------------|--------------|------------|
| | 1.mjerenje | 2.mjerenje |
| 6,1 | 255,1 | 263,4 |
| 5,5 | 258,4 | 265,0 |
| 4,9 | 265,1 | 269,9 |
| 4,3 | 281,1 | 285,0 |
| 3,7 | 309,5 | 312,4 |
| 3,1 | 341,2 | 343,1 |
| 2,5 | 369,2 | 371,1 |

Tablica 6. Rezultati mjerenja za elektrodu 5

| <i>pAc</i> | <i>E(mV)</i> | |
|------------|--------------|------------|
| | 1.mjerenje | 2.mjerenje |
| 6,1 | 448,5 | 450,5 |
| 5,5 | 476,2 | 486,2 |
| 4,9 | 478,7 | 487,9 |
| 4,3 | 481,1 | 490,3 |
| 3,7 | 506,1 | 502,2 |
| 3,1 | 529,2 | 531,1 |

Tablica 7. Rezultati mjerenja za elektrodu 6

| <i>pAc</i> | <i>E(mV)</i> | |
|------------|--------------|------------|
| | 1.mjerenje | 2.mjerenje |
| 6,1 | 410,8 | 408,1 |
| 5,5 | 411,7 | 408,2 |
| 4,9 | 413,0 | 411,2 |
| 4,3 | 423,7 | 421,2 |
| 3,7 | 449,4 | 447,0 |
| 3,1 | 477,7 | 475,3 |
| 2,5 | 501,1 | 499,5 |

Tablica 8. Rezultati mjerenja za elektrodu 7

| <i>pAc</i> | <i>E(mV)</i> | |
|------------|--------------|------------|
| | 1.mjerenje | 2.mjerenje |
| 6,1 | 271,5 | 269,8 |
| 5,5 | 272,2 | 271,2 |
| 4,9 | 276,1 | 272,8 |
| 4,3 | 291,1 | 287,5 |
| 3,7 | 318,6 | 314,7 |
| 3,1 | 349,5 | 345,9 |
| 2,5 | 377,6 | 374,1 |

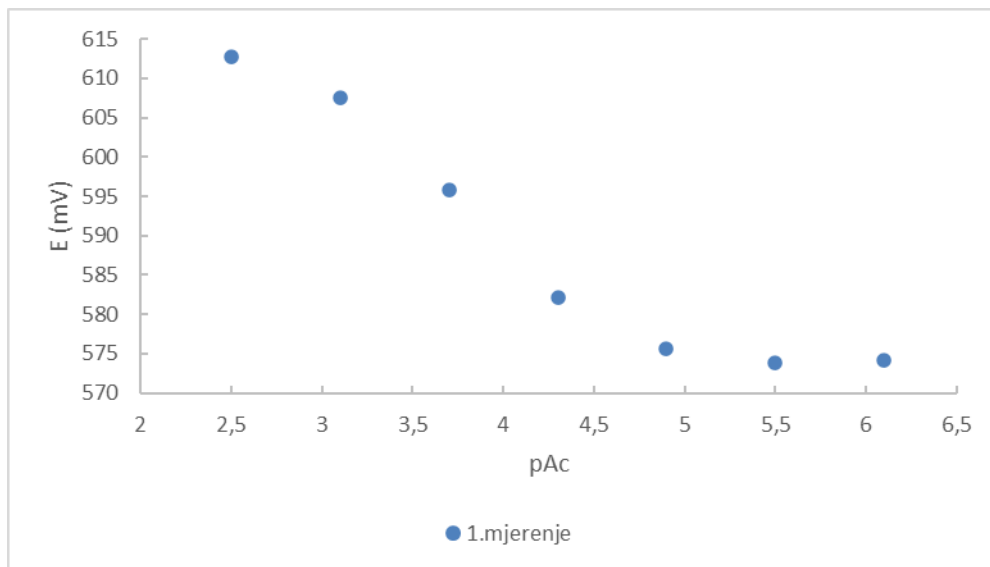
Tablica 9. Rezultati mjerenja za elektrodu 8

| <i>pAc</i> | <i>E(mV)</i> | |
|------------|--------------|------------|
| | 1.mjerenje | 2.mjerenje |
| 6,1 | 262,8 | 261,3 |
| 5,5 | 263,9 | 262,3 |
| 4,9 | 270,3 | 266,9 |
| 4,3 | 284,0 | 282,6 |
| 3,7 | 311,3 | 310,0 |
| 3,1 | 342,2 | 340,7 |
| 2,5 | 370,5 | 368,8 |

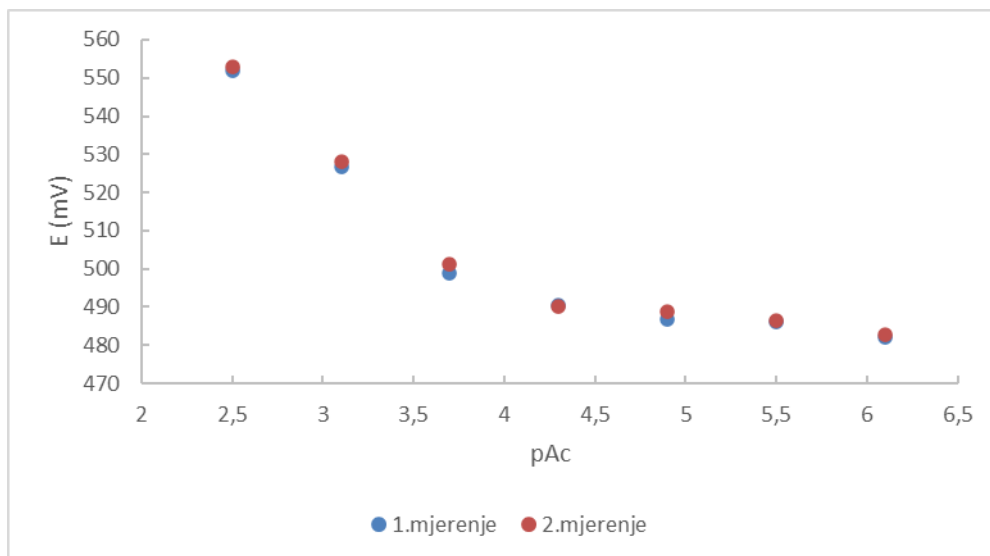
Tablica 10. Rezultati mjerenja za elektrodu 9

| <i>pAc</i> | <i>E(mV)</i> | |
|------------|--------------|------------|
| | 1.mjerenje | 2.mjerenje |
| 6,1 | 256,6 | 257,5 |
| 5,5 | 258,2 | 258,9 |
| 4,9 | 263,5 | 264,6 |
| 4,3 | 279,5 | 280,1 |
| 3,7 | 307,0 | 308,0 |
| 3,1 | 338,5 | 339,5 |
| 2,5 | 368,0 | 368,2 |

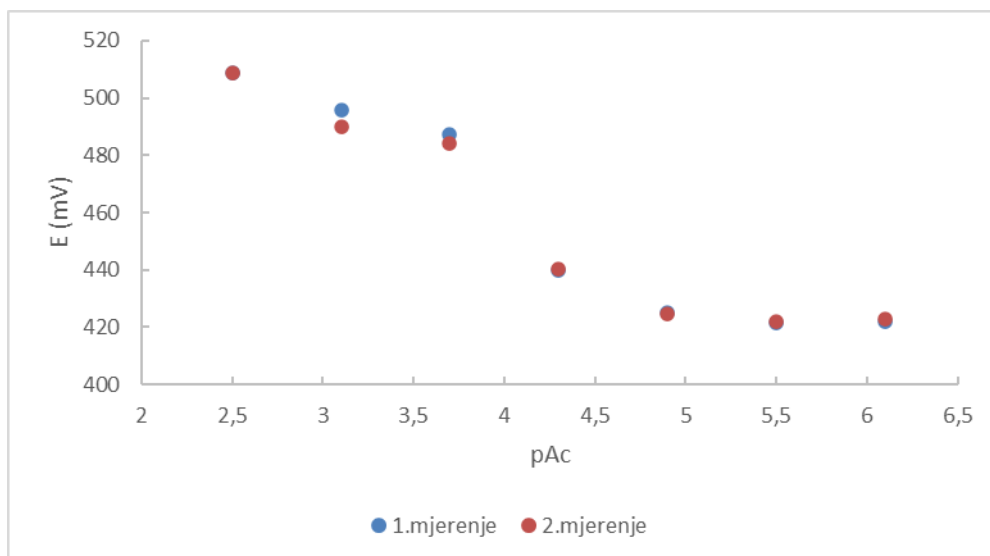
Na sljedećim grafovima prikazana je ovisnost promjene potencijala elektroda o negativnom logaritmu koncentracije acebutolola. Ovisnost je prikazana na istom grafu za 1. i 2. mjerenje svake elektrode.



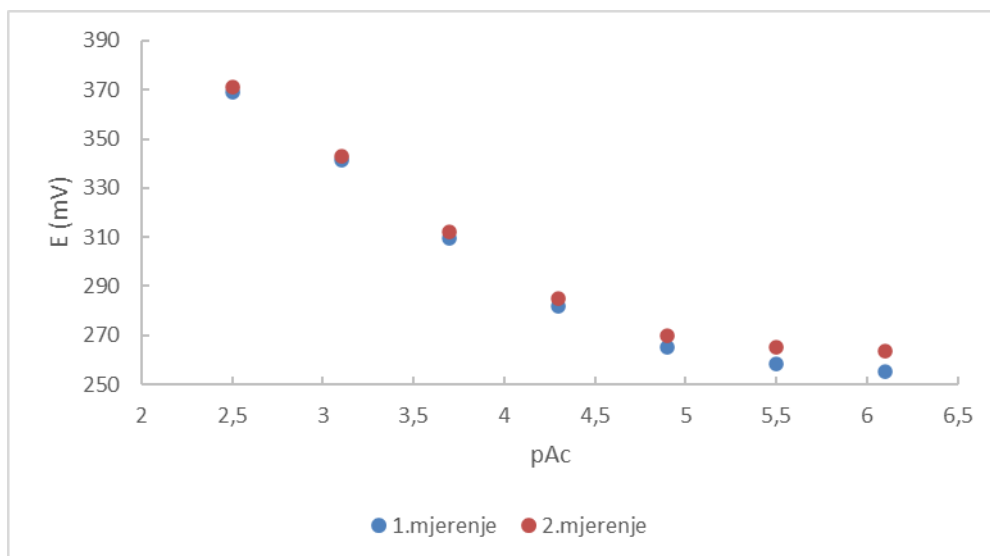
Slika 13. Ovisnost promjene potencijala za elektrodu 1 o negativnom logaritmu koncentracija radnih otopina acebutolola



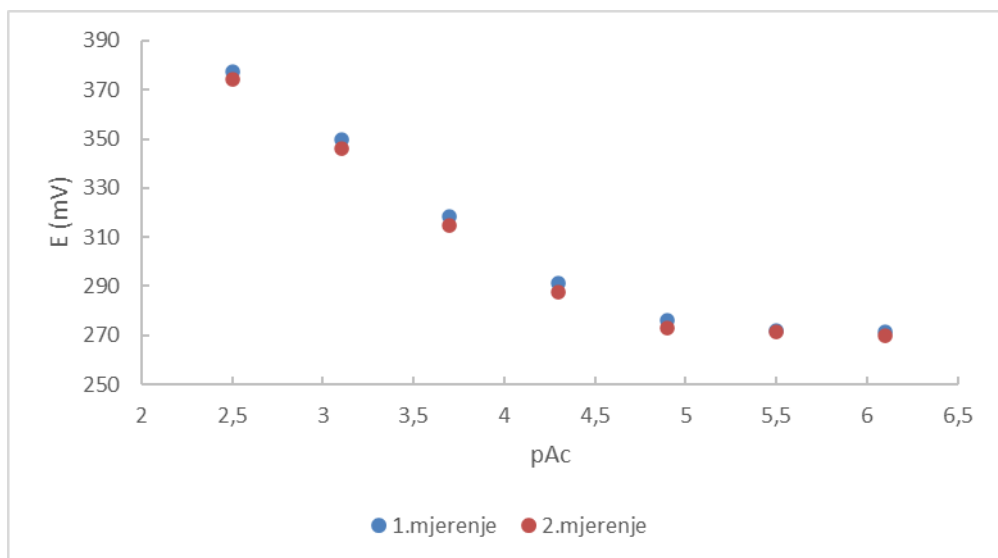
Slika 14. Ovisnost promjene potencijala za elektrodu 2 o negativnom logaritmu koncentracija radnih otopina acebutolola



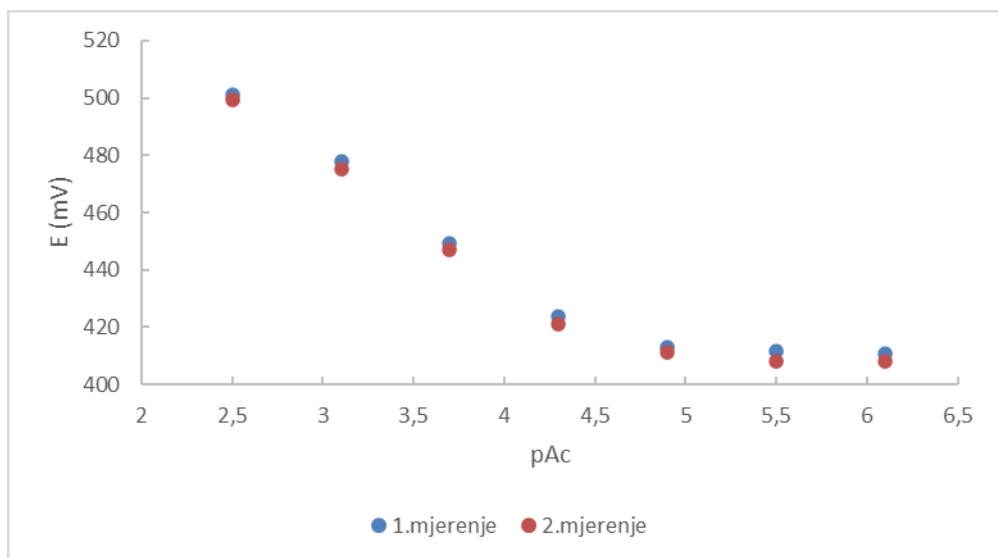
Slika 15. Ovisnost promjene potencijala za elektrodu 3 o negativnom logaritmu koncentracija radnih otopina acebutolola



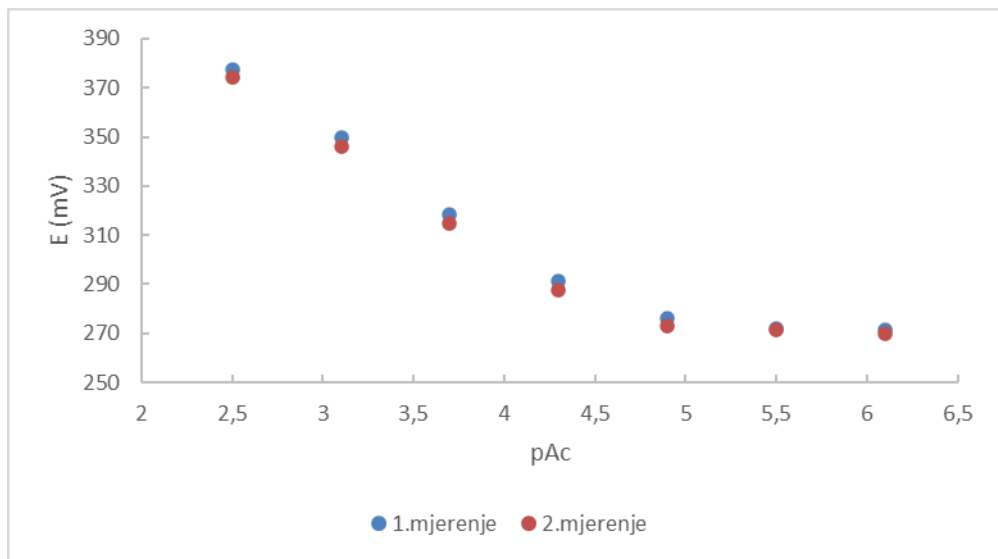
Slika 16. Ovisnost promjene potencijala za elektrodu 4 o negativnom logaritmu koncentracija radnih otopina acebutolola



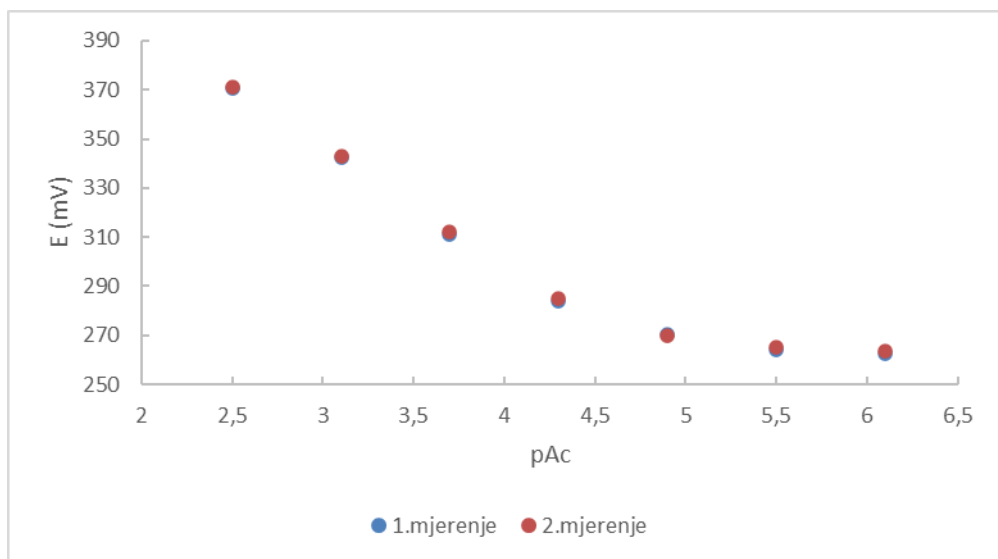
Slika 17. Ovisnost promjene potencijala za elektrodu 5 o negativnom logaritmu koncentracija radnih otopina acebutolola



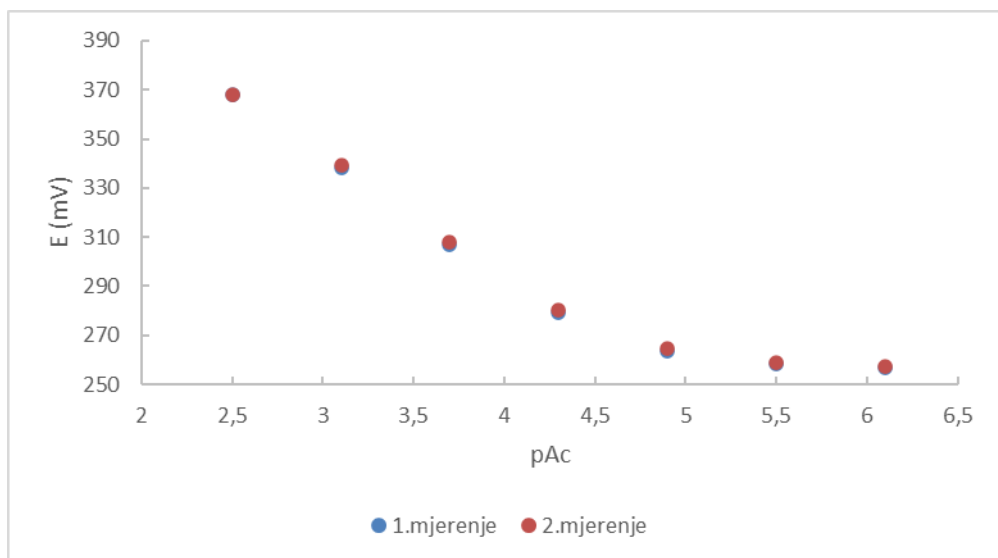
Slika 18. Ovisnost promjene potencijala za elektrodu 6 o negativnom logaritmu koncentracija radnih otopina acebutolola



Slika 19. Ovisnost promjene potencijala za elektrodu 7 o negativnom logaritmu koncentracija radnih otopina acebutolola

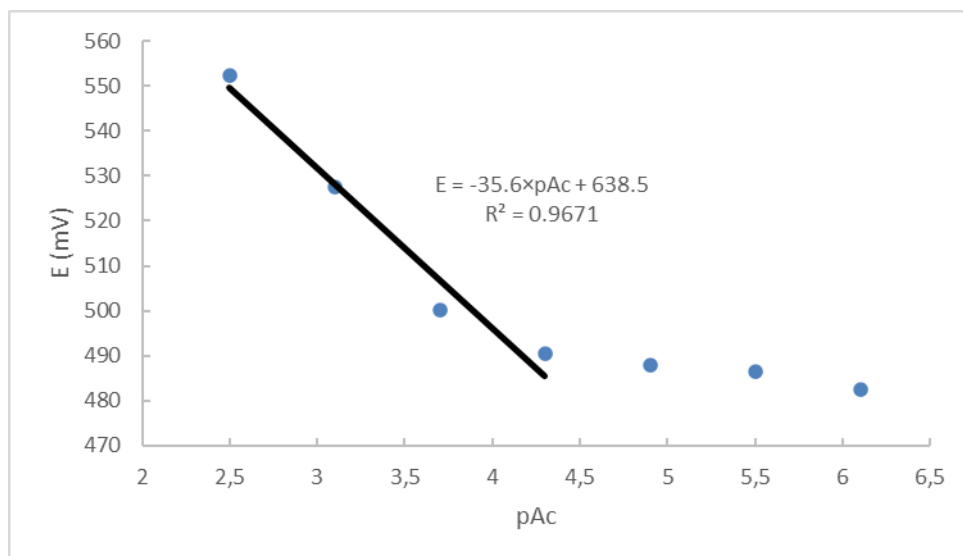


Slika 20. Ovisnost promjene potencijala za elektrodu 8 o negativnom logaritmu koncentracija radnih otopina acebutolola

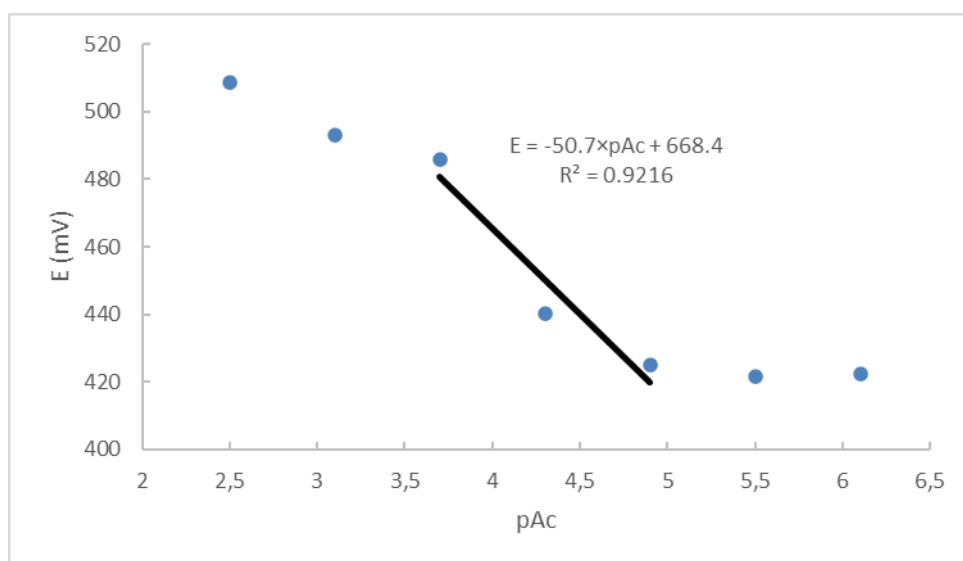


Slika 21. Ovisnost promjene potencijala za elektrodu 9 o negativnom logaritmu koncentracija radnih otopina acebutolola

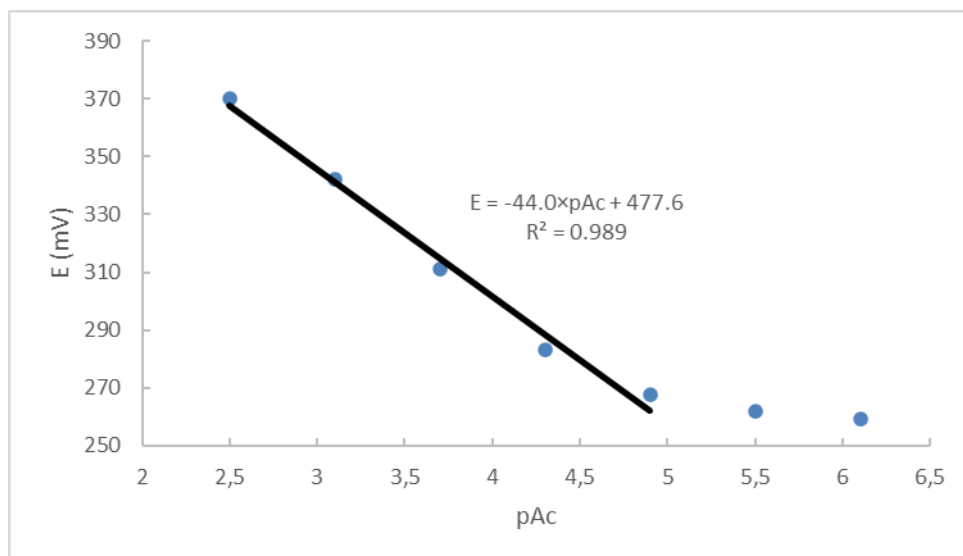
Vidljivo je da se rezultati u oba mjerenja kod iste paste značajno ne razlikuju. Zbog toga su konstruirane krivulje umjeravanja za svaku elektrodu pomoću srednje vrijednosti izmjerenog potencijala. Što je prikazano slikama od 22-29.



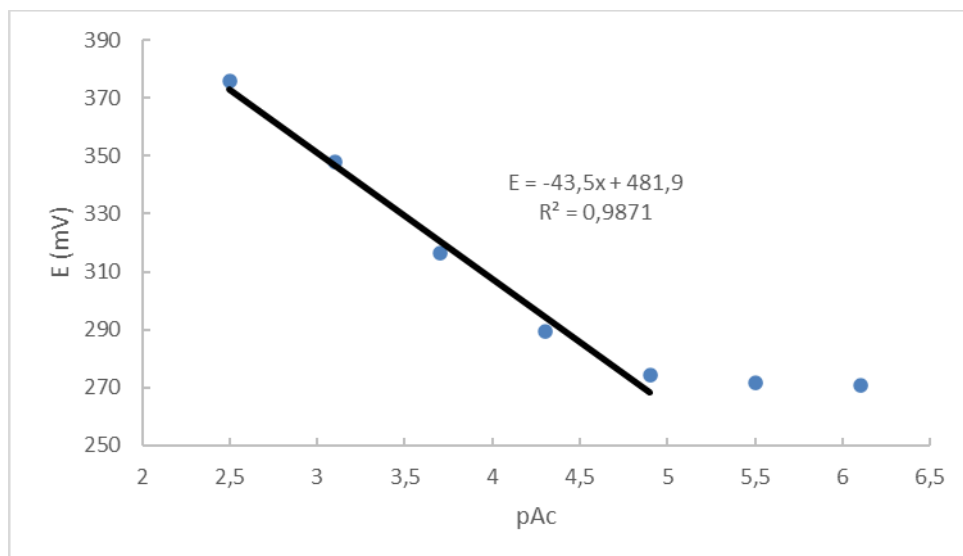
Slika 22. Krivulja umjeravanja (elektroda 2)



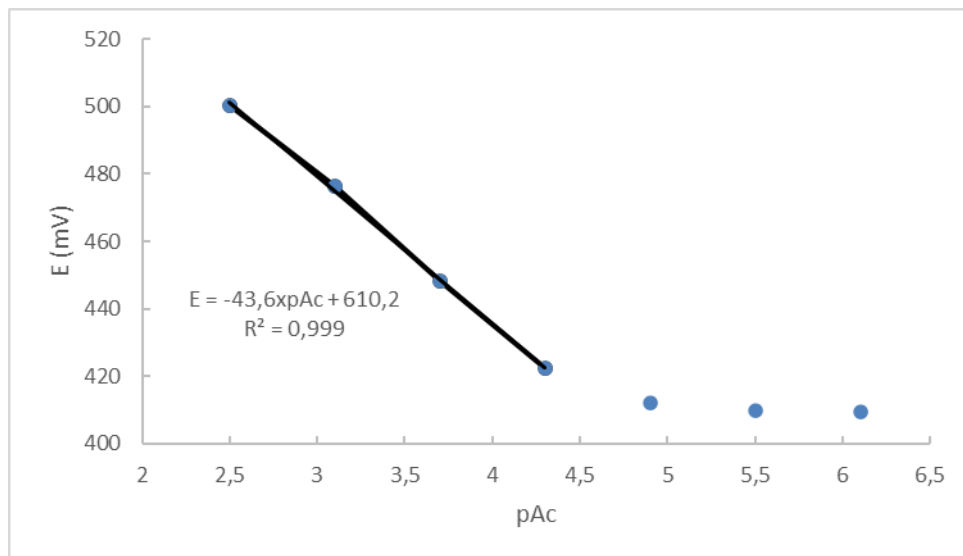
Slika 23. Krivulja umjeravanja (elektroda 3)



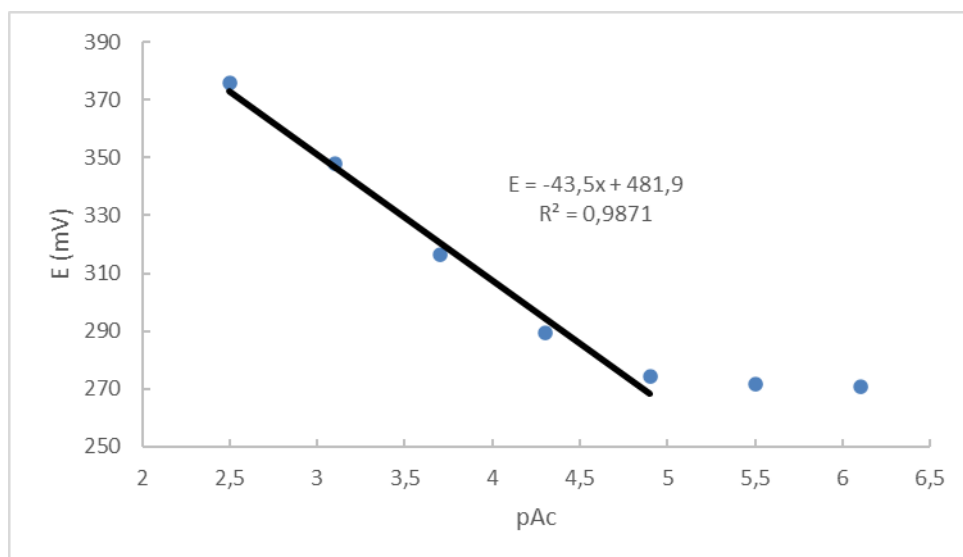
Slika 24. Krivulja umjeravanja (elektroda 4)



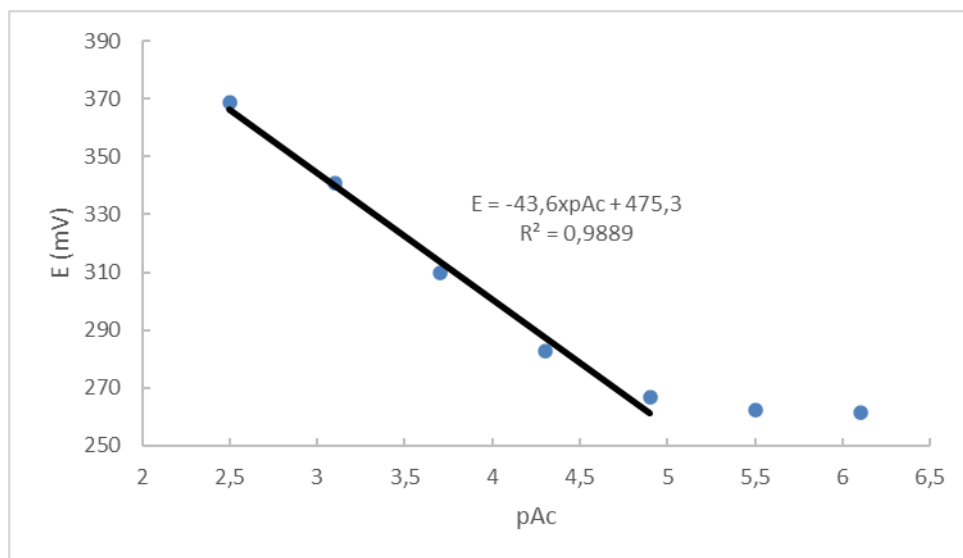
Slika 25. Krivulja umjeravanja (elektroda 5)



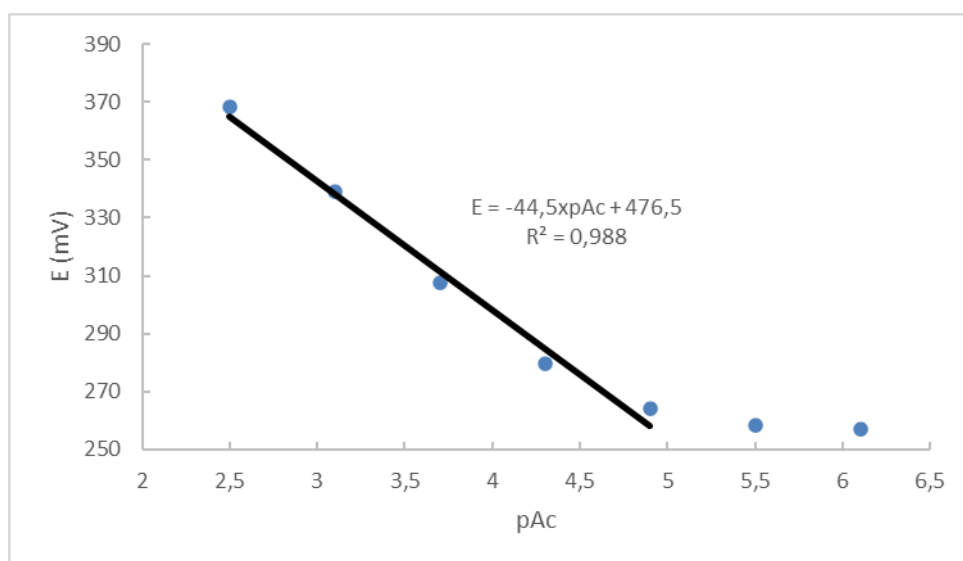
Slika 26. Krivulja umjeravanja (elektroda 6)



Slika 27. Krivulja umjeravanja (elektroda 7)



Slika 28. Krivulja umjeravanja (elektroda 8)



Slika 29. Krivulja umjeravanja (elektroda 9)

4. RASPRAVA

Obzirom na široku uporabu različitih lijekova, postalo je ključno razviti brzu, ekonomičnu, preciznu i pouzdanu kvantitativnu metodu za njihovo određivanje u biološkim i farmaceutskim uzorcima. Nakon pregleda brojnih istraživanja, zaključeno je da je najbolji pristup koristiti elektrodu temeljenu na ugljiku za određivanje analita acebutolola, koji pripada skupini kardiovaskularnih lijekova. Rad tih elektroda se temelji na pretvaranju aktiviteta ciljanog analita u električni potencijal, što omogućuje mjerljiv signal. Pripadaju skupini ionsko-selektivnih elektroda.

U eksperimentalnom radu je pripremljeno 9 pasti koje se razlikuju kvantitativno i kvalitativno po svom sastavu. Prva membrana ne sadrži IAC, a u ostalima je promijenjen udio komponenata i vrsta aktivne tvari. (Tablica 1.) Aktivne tvari koje su korištene su: Ac PMA, Ac PTA i Ac TPB. Vezivo je isto u svim pastama, 2-NPOE. Mjerenja za sve elektrode su izvršena u koncentracijskom području acebutolola od $7,94 \times 10^{-7}$ do $3,16 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹ u acetatnom puferu pri pH=4. Za svaku elektrodu napravljena su dva mjerenja. Između mjerenja elektroda je kondicionirana u puferu 20 minuta.

Svaki graf ima različit nagib i različite vrijednosti raspona potencijala o ovisnosti o tome koji je ionsko-asocijacijski kompleks inkorporiran u pastu. Rezultati 1. i 2. mjerenja se značajno ne mijenjaju. Zbog toga što nema značajnih odstupanja između dva provedena mjerenja izračunata je srednja vrijednost izmjenjenog potencijala i po tome konstruirane krivulje umjeravanja.

Elektroda 3 s udjelima: 48,6 % grafita, 50,4 % veziva i 0,9% IAC-a (AcTPB) je dala najbolji nagib (50,7 mV po koncentracijskoj dekadi), međutim u vrlo uskom linearnom dinamičkom području.

Uočeno je da su elektrode koje su u svom sastavu imale tetrafenilborat kao anionski dio aktivne (grafit, 2-NPOE, Ac TPB) tvari pokazale nešto bolje odzive od ostalih ispitivanih pa su slijedom toga pripravljene elektrode 8 i 9 s različitim udjelima komponenti u pastu. Dobiveni rezultati nisu dali značajno bolje odzive. Zaključno, kao najoptimalnija od ispitivanih elektroda uzeta je elektroda 9 s nagibom 44 mV po koncentracijskoj dekadi u području od $1,26 \times 10^{-5}$ do $3,16 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹.

Usporedbom dobivenih rezultata u ovom radu s onima koji su prikazani u literaturi literaturi (linearan odziv u rasponu koncentracija $1 \cdot 10^{-7}$ - $1 \cdot 10^{-2}$ M, uz nagib 57,14 mV) ¹³, primjećuje se da pripremljene i ispitivane elektrode u ovom radu pokazuju značajno lošije odzivne karakteristike.

5. ZAKLJUČAK

U ovom radu izrađeno je 9 elektroda s ugljikovom pastom koje su korištene za određivanje acebutolola uz 2-nitrofenil-oktil-eter kao vezivo. Paste se razlikuju po udjelu komponenata i vrsti aktivne tvari. Za svaku pastu napravljena su dva mjerenja. Dobiveni rezultati pokazuju da ove elektrode nisu analitički primjenjive u smislu značajnog odstupanja od teorijskog Nerstovog nagiba kao i uskog linearnog dinamičkog područja. Kao najoptimalnija uzeta je elektroda 9 s udjelima: 44,5 % grafita, 54,7 % veziva i 0,8 % IAC-a (AcTPB) kojoj nagib krivulje umjeravanja iznosi 44,5 mV po koncentracijskoj dekadi od $1,26 \times 10^{-5}$ do $3,16 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$.

U budućim izradama ionskog senzora na bazi ugljikove paste za određivanje acebutolola i drugih farmaceutika potrebno je modificirati sastav paste kako bi dobili senzor s boljim odzivnim karakteristikama. To uključuje mijenjanje omjera grafita i veziva, korištenje različitih vrsta veziva te različitih ionsko-selektivnih asocijacijskih kompleksa kao i upotrebu različitih modifikatora.

Zahvaljujući njihovoj brznoj, jednostavnoj i visoko selektivnoj primjeni, očekivano je da će u budućnosti doći do sve veće i intenzivnije upotrebe elektroda s ugljikovom pastom.

6. POPIS KRATICA I SIMBOLA

ISE - Ionsko-selektivne elektrode (eng. Ion-selective electrode)

CPE - elektrode s ugljikovom pastom (eng. Carbon – paste electrode)

Na TPB - natrijev terafenilborat

TBA TPB - tetrabutilamonijev tetrafenilborat

HPLC - tekućinska kromatografija visoke djelotvornosti (eng. High – performance liquid chromatography)

HPLC-MS - tekućinska kromatografija visoke djelotvornosti-masena spektrometrija (eng. High – performance liquid chromatography – mass spectrometry)

GC-MS - plinska kromatografija sa spektrometrijom masa (eng. Gas chromatography – mass spectrometry)

GC - plinska kromatografija (eng. Gas chromatography)

TLC - tankoslojna kromatografija (eng. Thin layer chromatography)

Ac PMA - Acebutololov fosfomolibdat

Ac PTA- acebutololov fosfovolframat

Ac TPB - acebutololov tetrafenilborat

IAC - ionsko-asocijacijski kompleks

2-NPOE - 2-nitrofenil-oktil-eter

7. LITERATURA

1. *Nj. Radić, L. Kukoč Modun*, Uvod u analitičku kemiju, Zagreb, 2016, str. 310-351
2. *L.Kanis*, Ispitivanje odzivnih karakteristika ionsko-selektivne elektrode modificirane nanočesticama, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Odjel za kemiju, 2017
3. *M. Bralić, E. Generalić*, Potenciometrijski senzori, URL:
https://www.periodni.com/enig/potenciometrijski_senzori.html (pristupljeno 18. 8. 2023.)
4. *I. Piljac*, Senzori fizikalnih veličina i elektroanalitičke metode, Zagreb, (2010) , 89 – 237
5. *A. Radu, T. Radu, C. Mcgraw, Peter Dillingham, S. Anastasova-ivanova, D.Diamond*, Ion selective electrodes in environmental analysis, J. Serb. Chem.Soc. **78**, (2013), 1729–1761
6. *Arthur K. Covington*, Ion-Selective Electrode Methodology **1**, CRC Press, (1979), 1-12
7. *S. A. Blum, F. Zahrebelnei, N. Nagata, V. Zucolotto, L. H. C. Mattoso, C. A. Pessoa, J. R. Garcia, K. Wohnrath*, Experimental Design to Enhance Dopamine Electrochemical Detection Using Carbon Paste Electrodes, BrJAC **8**, (2021), 178 – 197 ,doi: :
10.30744/brjac.2179-3425.AR-31-2021
8. *I. Švarcara, K. Kalcher, A.Walcarius, K. Vytras*, Electroanalysis with Carbon Paste Electrodes, Taylor & Francis Group **1**, LLC, Boca Raton,(2012), 1-103 , doi:
<https://doi.org/10.1201/b11478>
9. *N. Masoudipour*, Application of a new potentiometric method for determination of phosphate based on a surfactant-modified zeolite carbon-paste electrode, Analytica Chimica Acta, (2010) , 68-74 , doi: 10.1016/j.aca.2009.10.064
10. URL: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Acebutolol_structure.svg (pristupljeno 31. 8. 2023.)
11. *A.Ghamdi, M.Hefnawy, A.Majed, F.Belal*, Development of square-wave adsorptive stripping voltammetric method for determination of acebutolol in pharmaceutical formulations and biological fluids, Chem.Cent.Jour, **6**, (2012) , 1-8, doi: 10.1186/1752-153X-6-15

12. *A. Mlakić*, Razvoj elektroda na bazi paste od ugljika za određivanje acebutolola potenciometrijom uz različite elektroaktivne tvari i veziva, Diplomski rad, Sveučilište u Splitu, KTF, (2022), 27-28

13. *N.A. Alarfaj, M. F. El-Tohamy*, Construction and Validation of New Electrochemical Carbon Nanotubes Sensors for Determination of Acebutolol Hydrochloride in Pharmaceuticals and Biological Fluids, Department of Chemistry, College of Science, King Saud University, P.O. Box 22452, Riyadh 11495, Saudijska Arabia , (2014) , 1-11 , doi: 10.1002/jccs.201300552