

Voltametrijske metode za analizu beta blokatora

Puljko, Lana

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:462732>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-15**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



Lana Puljko

Voltametrijske metode za analizu beta blokatora

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2024.

Najviše želim zahvaliti svojoj obitelji. Hvala vam što ste vjerovali u mene kad ni ja sama nisam i što ste mi bili podrška u svakom trenutku.

Hvala mojim prijateljima koji su me motivirali i pomagali kad got mi je bilo potrebno, bez vas bi cijelo ovo putovanje bilo puno teže.

Hvala mojoj mentorici Biljani na trudu, strpljenju te savjetima i pomoći oko izrade ovog diplomskog rada.

Sadržaj

1. UVOD	1
1.1. BETA BLOKATORI.....	1
1.2. ELEKTROANALITIČKE METODE	3
1.3. VRSTE UGLJIKOVIH ELEKTRODA	5
2. OBRAZLOŽENJE TEME.....	8
3. MATERIJALI I METODE	9
4. REZULTATI I RASPRAVA.....	10
4.1. VOLTAMETRIJSKE METODE ZA ODREĐIVANJE ACEBUTOLOLA.....	10
4.2. VOLTAMETRIJSKE METODE ZA ODREĐIVANJE ATENOLOLA	13
4.3. VOLTAMETRIJSKE METODE ZA ODREĐIVANJE BETAKSOLOLA	17
4.4. VOLTAMETRIJSKE METODE ZA ODREĐIVANJE BISOPROLOLA	18
4.5. VOLTAMETRIJSKE METODE ZA ODREĐIVANJE ESMOLOLA	20
4.6. VOLTAMETRIJSKE METODE ZA ODREĐIVANJE KARVEDILOLA.....	22
4.7. VOLTAMETRIJSKE METODE ZA ODREĐIVANJE LABETOLOLA.....	23
4.8. VOLTAMETRIJSKE METODE ZA ODREĐIVANJE METOPROLOLA	24
4.9. VOLTAMETRIJSKE METODE ZA ODREĐIVANJE NEBIVOLOLA	27
4.10. VOLTAMETRIJSKE METODE ZA ODREĐIVANJE PINDOLOLA	29
4.11. VOLTAMETRIJSKE METODE ZA ODREĐIVANJE PROPANOLOLA	31
4.12. VOLTAMETRIJSKE METODE ZA ODREĐIVANJE SOTALOLA	35
4.13. VOLTAMETRIJSKE METODE ZA ODREĐIVANJE TIMOLOLA	36
5. ZAKLJUČAK	38
6. POPIS KRATICA, OZNAKA I SIMBOLA	39
7. LITERATURA	40
8. SAŽETAK	48
9. PRILOZI.....	50

Temeljna dokumentacijska kartica / Basic documentation

1. UVOD

1.1. BETA BLOKATORI

Beta blokatori su skupina lijekova koji se propisuju kod različitih srčanih problema i kardiovaskularnih bolesti. Indicirani su za liječenje tahikardije, hipertenzije, infarkta miokarda, srčanih aritmija, kongestivnog zastoja srca, koronarne srčane bolesti hipertiroidizma, tremora, glaukoma, preeklampsije i ostalih bolesti (Szentmiklosi i sur., 2015).

Receptori na koje se vežu beta blokatori jesu β receptori. Oni postoje u 3 različite forme: β_1 , β_2 i β_3 . β_1 receptori su primarno locirani u srčanom mišiću te u bubrezima. β_2 receptori se nalaze u mnogim organskim sustavima kao što su gastrointestinalni trakt, jetra, pluća i kontroliraju različite aspekte metaboličke aktivnosti te induciraju relaksaciju glatkih mišića. β_3 su smješteni u masnom tkivu i trenutno su najmanje klinički značajni. Blokadom ovih receptora postiže se čitav niz medicinski značajnih učinaka i prva su linija liječenja kod različitih akutnih i kroničnih bolesti. Beta blokatori su dostupni u tri oblika: oralni, intravenski i oftalmički, a put primjene ovisi o samoj bolesti. Vežanjem hormona kao što su adrenalina i noradrenalina na β_1 receptore dolazi do porasta krvnog tlaka dok s druge strane, vezanje za β_2 receptore uzrokuje relaksaciju glatkih mišića. Različiti beta blokatori imaju različit afinitet prema određenim receptorima pa o tome ovisi i njihov učinak (Khashayar i Arif, 2023).

Beta blokatori se mogu podijeliti na selektivne i neselektivne. Neselektivni će se vezati na β_1 i β_2 receptore i inducirati antagonistički učinak na obje vrste receptora. Primjeri neselektivnih beta blokatora jesu propranolol, karvedilol, sotalol i labetalol. β_1 selektivni blokatori odnosno kardio selektivni blokatori kao što su atenolol, bisoprolol, metoprolol i esmolol vezat će se samo na β_1 receptore (my.clevelandclinic.org).

Propranolol je prvi klinički odobreni beta blokator i njegovo je otkriće bila prekretnica u liječenju angine pectoris. Od tad je sintetizirano mnogo novih beta blokatora, a svima je zajednički aromatski prsten povezan sa postraničnim alkilnim lancem koji sadrži amino i hidroksilnu skupinu.

Također mora postojati barem jedan kiralni centar gdje je ugljikov atom vezan za hidroksilnu grupu. Zbog spomenute kiralnosti, beta blokatori imaju visoko stereo selektivnu interakciju sa svojim receptorima i veznim džepom (Szentmiklosi i sur., 2015).

1.2. ELEKTROANALITIČKE METODE

Elektroanalitičke metode jesu metode kod kojih se podatak o koncentraciji, aktivitetu ili nekom drugom termodinamičkom svojstvu određivane molekulske vrste dobiva u ovisnosti o električnom naponu, struji ili naboju. Signal pobude dobiva se kao posljedica odvijanja elektrokemijske reakcije na elektrodi. Metode se mogu podijeliti u nekoliko skupina: voltometrija, potenciometrija, kulometrija, elektrogravimetrija, konduktometrija, kronoamperometrija i kronopotenciometrija.

Voltometrija kao elektroanalitička tehnika temelji se na mjerenju struje radne elektrode koja je nastala promjenom njezinog potencijala. Voltamogram pokazuje ovisnost struje o potencijalu. Voltametrijske metode se između ostalog koriste u kvantitativnoj analizi tvari, istraživanju redoks reakcija te određivanje redoks potencijala. (Nigović i Behetić, 2007).

Stripping voltometrija (*engl. Stripping voltammetry, SV*) temelji se na predkoncentraciji analita na ili u radnu elektrodu nakon čega slijedi skeniranje potencijala tijekom kojeg se analit uklanja natrag u otopinu, a trenutni odgovor proporcionalan je njegovoj koncentraciji (Abollino i sur., 2019). Metoda je razvijena za korištenje sa živinim radnim elektrodama, ali se živa postupno zamjenjuje drugim materijalima, uglavnom ugljikom ili plemenitim metalima. Glavne prednosti ove metode jesu niska cijena i visoka osjetljivost.

Ciklička voltometrija (*engl. Cyclic voltammetry, CV*) je metoda u kojoj se potencijal radne elektrode linearno povećava i spušta ciklički dok se mjeri struja na radnoj elektrodi (Rapp, 2018). Jakost struje će rasti kako se potencijal približava redoks potencijalu analita. Promjenom potencijala preko karakterističnog potencijala redoks procesa nastaje strujni vrh, a nakon tog dolazi do pada jakosti struje zbog smanjenja koncentracije analita u blizini elektrode. Povratkom potencijala na početnu vrijednost dolazi do oksidacije/redukcije produkata nastalih u prvoj polovici ciklusa (Nigović i Behetić, 2007).

Pravokutnovalna voltometrija (*engl. Square-wave voltammetry, SWV*) je jedna od najnaprednijih metoda iz skupine pulsnih voltametrijskih tehnika prvenstveno dizajnirane za pružanje visoke osjetljivosti i brzine analitičkog mjerenja (Mirceski i sur., 2019). Valni oblik pobude pravokutne voltametrije varijacija je linearne voltametrije koja kombinira kvadratni val

sa stepenastim prelamanjem potencijala. Prilikom izvođenja pravokutno valne voltametrije potencioštati uzorkuju struju na radnoj elektrodi u dva određena vremena: jednom na kraju prednjeg potencijalnog impulsa i jednom na kraju reverznog potencijalnog impulsa (maciassensors.com).

Diferencijalna pulsna voltametrija (*engl. Differential pulse voltammetry, DPV*) je metoda kod koje se elektrodi daje niz impulsa sa sekvencijalno rastućim osnovnim naponom. Sustav uzorkuje struju neposredno prije primjene sljedećeg impulsa. Mala amplituda i kratki impulsi superponiraju se na linearni nagib, a struja se mjeri i prije i nakon primjene impulsa i utvrđuje se razlika između struja (scienceinfo.com).

1.3. VRSTE UGLJIKOVIH ELEKTRODA

U voltametrijskim mjerenjima koriste se tri vrste elektroda: radna, referentna i pomoćna te se mjeri potencijal između radne i referentne, a struja između radne i pomoćne elektrode. Ključno je upotrebljavati elektrode koje omogućuju dobru osjetljivost i reproducibilnost (Nigović i Behetić, 2007).

Ugljikove elektrode igraju ključnu ulogu u voltametrijskim mjerenjima zbog svojih izvanrednih elektrokemijskih svojstava. One posjeduju visoku električnu provodljivost, mogućnost mjerenja u širokom rasponu potencijala, kemijsku stabilnost i nisku cijenu, što ih čini idealnim izborom za različite elektroanalitičke aplikacije u području analitike lijekova. Površina ugljikove elektrode može se lako kemijski modificirati različitim pristupima kako bi se poboljšala njezina osjetljivost i selektivnost prema specifičnim analitima. U voltametrijskim analizama lijekova, ugljikove elektrode omogućuju praćenje oksidacijskih i redukcijskih reakcija analita, omogućavajući pouzdanu identifikaciju na temelju redoks potencijala i točno kvantitativno određivanje mjerenjem intenziteta nastale struje.

Najčešće korištene ugljikove elektrode su: elektroda od staklastog ugljika (*engl. Glassy carbon electrode, GCE*), elektroda na bazi ugljikove paste (*engl. Carbon paste electrode, CPE*), elektroda od grafitne mine (*engl. Pencil graphite electrode, PGE*) i dijamantna elektroda s primjesama bora (*engl. Boron-doped diamond electrode, BDDE*).

GCE je jedna je od najčešće korištenih elektroda u području analitike lijekova, a napravljena je od posebne vrste ugljika koji ujedinjuje svojstva grafita, stakla i keramike. Staklasti ugljik izrađuje se kontroliranim zagrijavanjem prethodno oblikovane polimerne smole u inertnoj atmosferi, a proces karbonizacije se odvija vrlo sporo uz postepeno povećanje temperature u rasponu između 300 i 1200 °C kako bi se osigurala eliminacija kisika, dušika i vodika dok su svi ugljikovi atomi u njegovoj građi u sp^2 hibridizaciji (Uslu i Ozkan, 2007). Materijal posjeduje iznimnu otpornost na oksidaciju i koroziju, a zbog visoke gustoće i male veličine pora nije potrebna njegova impregnacija. Međutim, prilikom primjene GCE, često se vrši obrada površine poliranjem aluminijskim česticama (veličine manje od 0.05 μm) na posebnoj tkanini za poliranje kako bi se postigla njena dodatna aktivacija te povećala reproducibilnost mjerenja,

a samim time dobili i točniji rezultati analize. Također, aktivacija elektrode, tj. povećanje transfera elektrona se može postići i upotrebom topline ili elektrokemijskom predobradom.

CPE je načinjena od smjese ugljikova praha i prikladnoga veziva (Švancara i sur., 2009). Električki vodljiva površina se osigurava česticama grafita dok se vezivo smatra inertnim te služi za povezivanje čestica grafita. Dobivena ugljikova pasta napuni se u staklenu ili teflonsku cjevčicu, postavi se grafitni štapić čiji se kraj spoji na bakrenu žicu koja izlazi na drugom kraju teflonske cijevi te služi za uspostavljanje električnog kontakta.

Kod PGE se koriste mine za tehničke olovke kao elektrode zbog malih količina metalnih onečišćenja te ostalih elektrokemijskih svojstava koje odlikuju ugljikove elektrode (David i sur., 2017). Grafitne mine su kompozit grafita (oko 65%) i gline (oko 30%) u organskom ili anorganskom matriksu kao što je smola, vosak ili polimeri. Upravo različiti udjeli gline u grafitnim minama uzrokuju različite voltametrijske signale jer one različite tvrdoće imaju drugačija kemijska i strukturna svojstva. Ove elektrode imaju veliku specifičnu površinu zbog porozne strukture koju uzrokuje glina što omogućava analizu niskih koncentracija analita. U usporedbi s drugim elektrodama, površina PGE se jednostavno obnavlja mehaničkim uklanjanjem iskorištene površine nakon mjerenja.

BDDE je napravljena od dijamanta, najpoznatije alotropske modifikacije ugljika, koji ima iznimnu čvrstoću, visoku gustoću, kemijsku inertnost i stabilnost, a poznat je i kao odličan električni izolator zbog čega se sam ne bi mogao koristiti za izradu elektroda. No, dodatkom primjese bora, ovisno o njihovoj količini, dijamant dobiva svojstva u rasponu od poluvodiča do polumetala te postaje vrlo koristan materijal za oblikovanje novih vrsta elektroda i predstavlja veliki iskorak na ovom polju jer se svojim svojstvima značajno razlikuje od dotadašnjih opcija. BDDE se može koristiti u vrlo ekstremnim uvjetima kao što su agresivni kemijski medij (npr. vrlo i niski pH) te rad s iznimno velikim anodnim potencijalima zahvaljujući već spomenutoj kemijskoj inertnosti i stabilnosti (Baluchová i sur., 2019). Osim navedenih svojstava, BDDE ima i čitav niz drugih prednosti poput povoljnog omjera signal-šum, niske pozadinske struje, širokog raspona potencijala, brzog odgovora te niske granice detekcije.

Površine ugljikovih elektroda mogu se lako modificirati u svrhu povećanja osjetljivosti i selektivnosti za određivane molekule lijekova. Nanomaterijali omogućavaju neizmjerne mogućnosti u dizajnu novih elektrokemijskih senzora za određivanje lijekova (Kaya i sur.,

2022). Njihovom uporabom moguće je smanjiti dimenzije senzorskih površina potenciometrijskih, voltametrijskih i konduktometrijskih senzora, čime se može postići minijaturizacija mjernih naprava. Također, modifikacijom već postojećih senzorskih površina moguće je poboljšati parametre metode poput osjetljivosti, reproducibilnosti i selektivnosti. Neki od korištenih nanomaterijala u elektroanalitici uključuju ugljikove nanocjevčice u raznim oblicima, ugljikova nanovlakna, grafen, fuleren te nanočestice metala i metalnih oksida. Nanomaterijali se na površinu ugljikovih elektroda nanose na nekoliko načina, a najčešće su *coating* metode. *Drop casting* metoda se najčešće koristi, a uključuje nanošenje određenog volumena homogene suspenzije nanomaterijala u određenom otapalu/polimeru koji se veže za površinu ugljikove elektrode nakon isparavanja otapala.

2. OBRAZLOŽENJE TEME

Beta blokatori su široko korišteni lijekovi za liječenje hipertenzije i raznih kardiovaskularnih bolesti kao što su aritmije, infarkt miokarda i zatajenje srca, a vrlo je česta i njihova zloupotreba jer djeluju kao doping sredstva. Stoga je razvoj analitičkih metoda za određivanje ovih lijekova značajan u smislu određivanja njihova sadržaja u različitim farmaceutskim oblicima u svrhu kontrole kvalitete i određivanja njihove koncentracije u biološkim uzorcima u svrhu terapijskog praćenja ovih lijekova ili dopinške kontrole.

Elektroanalitičke metode imaju značajno mjesto u analitici lijekova jer su brze, jeftine, osjetljive i selektivne te nisu potrebne posebne pripreme uzoraka, a upotreba nanomaterijala otvara brojne mogućnosti u razvoju elektrokemijskih senzora za voltametrijska određivanja lijekova.

Cilj ovog rada jest dati pregled novijih voltametrijskih metoda upotrebom različitih elektrokemijskih senzora za određivanje beta blokatora uključujući acebutolol, atenolol, betaksolol, bisoprolol, esmolol, karvedilol, labetalol, metoprolol, nebivolol, pindolol, propranolol, sotalol i timolol.

3. MATERIJALI I METODE

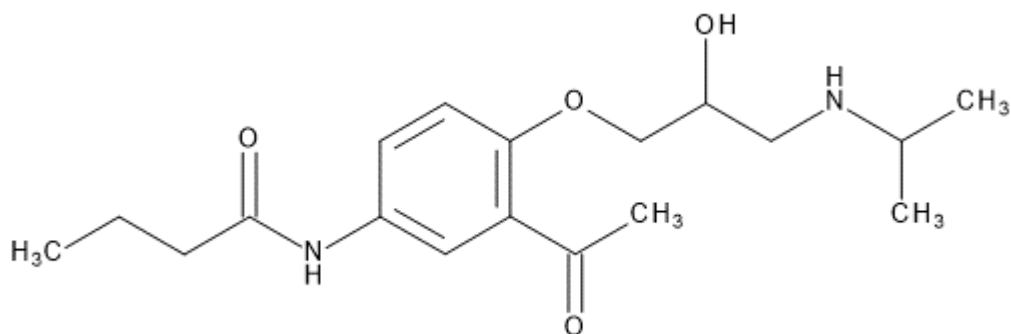
Za izradu diplomskog rada koristi se relevantna znanstvena i stručna literatura koja obrađuje temu kvantitativnog određivanja beta blokatora voltametrijskim metodama korištenjem različitih modificiranih ugljikovih elektroda. Pritom će se pretraživati sljedeće baze podataka: Science Direct, Web of Science i PubMed. Ključne riječi koje će se koristiti pri pretraživanju literature su sljedeće: beta blocker, voltammetry, electroanalytical method, carbon based electrode. Dodatno, pretražit će se mrežne stranice koje obrađuju navedenu problematiku.

4. REZULTATI I RASPRAVA

Elektrokemijske metode su jedne od najpoželjnijih vrsta analitičkih metoda zbog svojih brojnih prednosti kao što su veća osjetljivost, troškovno i vremenski učinkovit postupak analize koji zahtijeva malu količina uzorka. Jedna od glavnih prednosti je i to što nema potrebe za bilo kakvim odvajanjem ili postupkom ekstrakcije, odnosno predobrade uzorka. U svrhu poboljšanja osjetljivosti korišteni su različiti modifikatori ugljikovih elektroda uključujući nanomaterijale poput nanocjevčica ugljika, vodljivih polimera, metalnih oksida (Yıldırım i sur., 2022). U radu će se dati pregled odabranih voltametrijskih metoda za određivanje beta blokatora.

4.1. VOLTAMETRIJSKE METODE ZA ODREĐIVANJE ACEBUTOLOLA

Acebutolol je kardioselektivni, lipofilni blokator β -adrenoreceptora te je prikladniji od nekardioselektivnih beta blokatora kod primjerice pacijenata s astmom (Slika 1.). Postoje različite analitičke tehnike kojima se acebutolol može dokazivati i određivati, a između ostalih značajno mjesto imaju elektrokemijske tehnike, posebice voltametrija.



Slika 1. Kemijska struktura molekule acebutolola

Za određivanje acebutolola u biološkim tekućinama i farmaceutskim oblicima razvijena je pravokutnovalna adsorpcijska *stripping* voltametrijska metoda (Al-Ghamdi i sur., 2012) kojoj je prethodilo ispitivanje cikličkom voltametrijom $5,0 \times 10^{-6}$ M otopine acebutolola u Britton-

Robinsonovom (BR) puferu pH 7,5 na elektrodi s visećom živinom kapi (*engl. Hanging mercury drop electrode*, HMDE). Praćenje elektrokemijskog signala uslijed redukcije acebutolola na HMDE pri -0,7 V ukazalo je na značajno smanjenje struje vrha vala u ponovljenom elektrokemijskom mjerenju što pokazuje brzu adsorpciju lijeka na površinu radna elektroda. Osim toga, opaženi pomak vršnog potencijala na negativnije vrijednosti pri povećanju brzine promjene potencijala potvrdio je ireverzibilnu prirodu proučavanog procesa katodne redukcije lijeka. Uočena jaka adsorpcija acebutolola može se koristiti kao učinkovit korak predkoncentriranja prije stvarne voltametrijske kvantifikacije analita. Nakon adsorpcije lijeka tijekom akumulacije od 30 sekundi dobivena je linearnost metode u rasponu koncentracija od $5,0 \times 10^{-7} - 6,0 \times 10^{-6}$ M.

Bagoji i Nandibewoor (2016) u svom su radu koristili elektrodu od staklastog ugljika modificiranu grafenom te ju uspješno primijenili za voltametrijsko određivanje acebutolola pri fiziološkom pH 7,0. Provedena je diferencijalna pulsna i ciklička voltametrijska tehnika te se promatralo kako određeni čimbenici, kao što su pH i koncentracija, utječu na detekciju lijeka. Grafen je dobar materijal za dizajn elektrokemijskih senzora jer ima svojstva izvrsne vodljivosti elektrona i visoka elektrokatalitička svojstva. Grafen je pripremljen od grafitnog praha pomoću Hummerove metode, praha grafita oksidiranog kalijevim kloratom u prisutnosti koncentrirane sumporne kiseline i dušične kiseline. Dispergiranjem grafena i grafita u etanolu te daljnjim istraživanjem njihovog utjecaja na voltametrijski signal acebutolola otkriveno je da grafen osigurava veću aktivnu površinu za elektrokatalitičku oksidaciju lijeka od grafitnog praha. Pokazalo se da pri oksidaciji molekule acebutolola dolazi do prijenosa četiri elektrona. Također je potvrđeno da grafenski film poboljšava svojstvo prijenosa elektrona što povećava strujni vrh oksidacije lijeka pa je razvijenom metodom postignuta niska granica detekcije od 0,131 ng/mL.

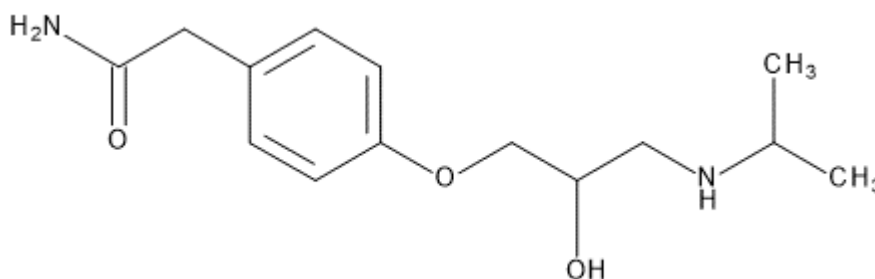
Pomoću elektrode od grafitne mine moguće je provesti elektrokemijsko istraživanje acebutolola (Levent, 2017). Korištenjem pravokutnovalne anodne *stripping* voltametrije vršna struja oksidacije promatrana na + 0.78 V pokazala je linearni odnos s koncentracijom u intervalu $4,0 \times 10^{-10} - 7,0 \times 10^{-9}$ M u BR puferu (pH 10.0) i granicu detekcije od $9,0 \times 10^{-11}$ M. Korištenjem ove metode acebutolol se određuje u farmaceutskim oblicima i urinu.

Funkcionalizacija površine elektrode od staklastog ugljika provedena je pomoću molibden disulfida (MoS_2) uz dodatak natrijevog alginata i dopamina kroz istovremenu eksfolijaciju MoS_2 i samopolimerizaciju dopamina (Lee i sur., 2021). Dobivena nanokompozitna

modificirana elektroda korištena je za detekciju acebutolola i pokazuje izvrsnu elektrokatalitičku aktivnost sa širokim linearnim rasponom odgovora ($9,0 \times 10^{-9}$ do $5,2 \times 10^{-4}$ M), niskom granicom detekcije ($5,0 \times 10^{-9}$ M) i visokom osjetljivošću ($0,354 \mu\text{A} \mu\text{M}^{-1} \text{cm}^{-2}$) mjerenu u uvjetima pH 7 u 0,1 M fosfatnom puferu. Elektrokemijsko određivanje acebutolola provedeno je diferencijalnom pulsnom voltametrijom.

4.2. VOLTAMETRIJSKE METODE ZA ODREĐIVANJE ATENOLOLA

Atenolol je jedan od najšire korištenih beta blokatora te ima veliku terapijski značaj u liječenju raznih kardiovaskularnih bolesti kao što su angina pectoris, aritmija i hipertenzija (Slika 2.). Pomoću plinske i tekućinske kromatografije spregnute s masenom spektrometrijom moguće je određivati atenolol, no elektrokemijske metode su prikladnije zbog svoje jednostavnosti, osjetljivosti i cijene analize.



Slika 2. Kemijska struktura molekule atenolola

Elektrokemijska oksidacija atenolola može se pratiti na elektrodi na bazi ugljikove paste metodom diferencijalne pulsne voltametrije (Patil i sur., 2009). Najbolji rezultati analize dobiveni su pri pH 10,4 u fosfatnom puferu, a limit detekcije iznosi $5,9 \times 10^{-7}$ M. Metoda je primijenjena za detekciju lijeka u urinu.

Goyal i Singh (2006) su u svom radu opisali jednostavnu i osjetljivu metodu za kvantificiranje atenolola u različitim uzorcima korištenjem GCE modificirane fulerenom. Uočen je dobro definiran oksidacijski vrh dobiven metodom DPV na 1,04 V naspram Ag/AgCl elektrode pri pH 7,2. Strujni vrh može se pripisati oksidaciji sekundarne alkoholne skupine. pH pri kojem je vrh oksidacije atenolola izražen jest u području 6-11. Utvrđivala se i interferencija sličnih lijekova kao što su propranolol, metoprolol, amlodipin i nifedipin na voltametrijski odgovor atenolola.

Pokazalo se da propranolol i nifedipin interferiraju kada su u istoj koncentraciji kao atenolol, dok se u prisutnosti amlodipina i propranolola oksidacijski vrh atenolola ne mijenja tako da se atenolol može pouzdano određivati u prisutnosti ta dva lijeka razvijenom voltametrijskom metodom.

Međutim, i drugi radovi pokazali su da različite nanostrukturirane modificirane elektrode također pokazuju izvrstan elektrokatalitički učinak za određivanje atenolola pomoću voltametrijskih tehnika. Tako primjerice, rezultati Valian i sur. (2020) otkrivaju da nanokompozit disprozij manganova oksida i cinkova oksida ($\text{DyMnO}_3\text{-ZnO}$) korišten u pripremi modificirane CPE ima potencijalnu primjenu kao osjetljiv materijal u analizi lijeka u biološkom uzorku. Nanokompozit $\text{DyMnO}_3\text{-ZnO}$ sintetiziran je prema ekološki prihvatljivoj i učinkovitoj zelenoj metodi u kojoj je sok od grožđa korišten kao sredstvo za keliranje i kao sredstvo za umrežavanje. Elektrokatalitička aktivnost nanokompozita proučavana je cikličkom voltametrijom u 0,1 M fosfatnom puferu ($\text{pH} = 7,0$). Primijenjen za određivanje atenolola u 0,1 M fosfatnom puferu pri $\text{pH} 9$ razvijena je nova DPV metoda koja pokazuje široko područje linearnosti od $1,1 \times 10^{-7}$ do $1,26 \times 10^{-4}$ M.

Modifikacija GCE filmom dobivenim polimerizacijom dopamina može pružiti novu strategiju za određivanje koncentracije atenolola. Amiri i sur. (2015) pokazali su jednostavan pristup za pripremu polimernog dopaminskog sloja na površini elektrode elektrokemijskom metodom. Dopamin daje reakciju oksidativne polimerizacije u alkalnim uvjetima. Nastali tanki film karakteriziran je pomoću skenirajuće elektronske mikroskopije i elektrokemijskih tehnika te pokazuje visoku selektivnost i osjetljivost s granicom detekcije od $2,7 \times 10^{-8}$ M. U optimalnim uvjetima, gdje su pH , vrijeme adsorpcije i brzina miješanja regulirani, različite koncentracije atenolola su adsorbirane na površini modificirane elektrode, a za njihovo kvantitativno određivanje korištena je diferencijalna pulsna voltimetrija u uvjetima 0,1 M acetatnog pufera ($\text{pH} 5$) mjerenjem voltametrijskog odgovora modificirane elektrode.

Pomoću elektrode na bazi ugljikove paste modificirane mordenit zeolitom može se provesti ispitivanje elektrokemijskog ponašanja atenolola (Arvand i sur., 2010). Elektrode na bazi ugljikove paste pripreme se miješanjem grafitnog praha s mineralnim uljem te zeolitom, a smjesa se pakira u elektrodu. Atenolol selektivno ulazi u interakciju s modificiranom površinom elektrode zbog elektrostatskih privlačnih sila u kiselom mediju jer molekula lijeka u tim uvjetima ima pozitivan naboj. Mehanizam oksidacije atenolola na površini tako modificirane

elektrode istražen je metodom cikličkom i diferencijalnom pulsnom voltametrijom pri pH 5 u acetatnom puferu. Linearni voltametrijski odgovor za atenolol dobiven je u rasponu koncentracija od $4,0 \times 10^{-7}$ do $8,0 \times 10^{-5}$ M, a limit detekcije iznosi od $1,0 \times 10^{-7}$ M.

Razvijene su metode i za simultano određivanje atenolola i nifedipina, atenolola i amlodipina te atenolola i propranolola pomoću dijamantne elektrode s primjesama bora (BDDE) (Tablica 1). Modifikacijom BDDE metalnim nanočesticama omogućuje se poboljšanje njezinih izvedbenih značajki (Luong i sur., 2009).

Tablica 1. Analitičke značajke voltametrijskih metoda namijenjenih za simultano određivanje atenolola, nifedipina, amlodipina i propranolola upotrebom BDDE.

Analit	Elektroda	Metoda	Linearni raspon (10^{-6} M)	LOD (10^{-6} M)	Pufer	Literatura
Atenolol/nifedipin	anodno prethodno obrađena BDDE	DPV	1,99–7,2/ 3,98–107	0,999/0,612	TRIS pufer (pH 8)	Scremini i Sartori, 2018
Atenolol/amlodipin	katodno prethodno obrađena BDDE	SWV DPV	9,8-190/2,9-33 1,4-14/0,98-33	0,22/0,17 0,19/0,16	fosfatni pufer (pH 7)	Moraes i sur., 2016
Atenolol/propranolol	katodno prethodno obrađena BDDE	SWV DPV	2,0–41/0,20–9,0 2,0–41/0,20–11,0	0,93/0,18 1,3/0,19	0,5 M NaNO ₃ , pH 1,0 / 0,1 M H ₂ SO ₄	Sartori i sur., 2010

Hasanzadeh i sur. (2014) predložili su kemijski modificiranu CPE korištenjem magnetiziranog Fe₂O₃, u ionskom tekućem mediju cijepljenom s 3-aminopropilnim skupinama, kojom se simultano mogu određivati amiodaron i atenolol, ali i pojedinačno. Ove vrste magnetskih nanokompozita imaju brojne prednosti poroznog materijala, a magnetizirane nanočestice mogu

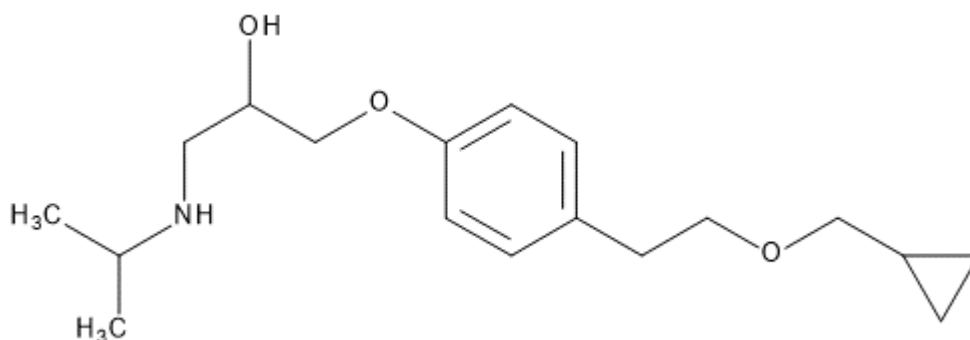
se vrlo lako odvojiti odgovarajućim magnetom. Mjerenja su provedena metodom diferencijalne pulsne voltametrije u otopini BR pufera pH 4, a granica detekcije te metode iznosi za atenolol $2,1 \times 10^{-6}$ M.

Razvijen je elektrokemijski senzor korištenjem kalcion karboksilne kiseline koja je elektropolimerizirana na površini elektrode od grafitne mine za selektivno i osjetljivo određivanje atenolola (Purushothama i sur., 2019). Pod optimalnim eksperimentalnim uvjetima kalibracijska krivulja pokazuje linearni raspon koncentracije od $1,0 \times 10^{-7}$ do $1,8 \times 10^{-6}$ M. Kalcion karbonska kiselina je kompleksometrijski indikator koji se koristi za određivanje kalcija. On se najprije taloži na PGE i oksidira kako bi se dobila benzokinon diiminska struktura, a u povratnom skenu cikličke voltametrije se zatim ponovo reducira. Nastali polimerni film na površini elektrode djeluje kao dobar posrednik za lakši prijenos elektrona u oksidaciji molekule lijeka. Elektrokemijsko ponašanje atenolola na nemodificiranoj i modificiranoj PGE proučavano je korištenjem cikličke voltametrije u $1,0 \times 10^{-3}$ M otopini atenolola u 0,1 M fosfatnom puferu pri pH 7, a za kvantitativno određivanje atenolola korištena je diferencijalna pulsna voltametrija pri čemu je postignuta granica detekcije od $4,9 \times 10^{-8}$ M.

Broli i sur. (2021) opisali su jednostavnu voltametrijsku metodu neovisnog određivanja propranolola i atenolola u farmaceutskim oblicima pomoću elektrode na bazi ugljikove paste modificirane prirodnim mineralom ilmenitom ($\text{FeO} \cdot \text{TiO}_2$). Novi senzor imao je dobru ponovljivost i obnovljivost (RSD = 3,2%) i visoku osjetljivost za detekciju oba lijeka, a odlikuje ga sposobnost brzog prijenosa elektrona i dobra biokompatibilnost. Analiza je provedena metodom pravokutnovalne i cikličke voltametrije u 0,1 M otopini sumporne kiseline. Dobivene su linearne kalibracijske krivulje u rasponu od $2,0 \times 10^{-4}$ do $8,9 \times 10^{-3}$ M za propranolol i $2,0 \times 10^{-6}$ do $9,9 \times 10^{-6}$ M za atenolol, s granicama detekcije od $8,0 \times 10^{-5}$ odnosno $3,1 \times 10^{-7}$ M.

4.3. VOLTAMETRIJSKE METODE ZA ODREĐIVANJE BETAKSOLOLA

Betaksolol je kardioselektivni beta adrenergički blokator koji uzrokuje vazodilataciju i učinkovit je za liječenje arterijske hipertenzije, intraokularne hipertenzije, koronarne arterijske bolesti i kronične kardiovaskularne bolesti (Slika 3.). Ghoreishi i sur. (2012) razvili su metodu kojom se navedeni lijek može određivati u prisutnosti paracetamola. Korištena je CPE modificirana nanočesticama zlata metodom diferencijalne pulsne voltametrije u 0,2 M BR puferskoj otopini pri pH 9,5. U razvoju metode optimizirani su parametri: brzina promjene potencijala, amplituda pulsa, sadržaj nanočestica zlata i pH vrijednost otopine elektrolita. Dokazano je da je osjetljivost modificirane elektrode prema betaksololu u odsutnosti i prisutnosti paracetamola približno ista, odnosno utvrđeno je da je granica detekcije za betaksolol u prisutnosti paracetamola $4,6 \times 10^{-8}$ M što je približno vrijednosti dobivenoj u odsutnosti paracetamola ($4,1 \times 10^{-8}$ M). Metoda je uspješno primijenjena za određivanje betaksolola u farmaceutskim oblicima i uzorcima plazme.



Slika 3. Kemijska struktura molekule betaksolola

4.4. VOLTAMETRIJSKE METODE ZA ODREĐIVANJE BISOPROLOLA

Bisoprolol je selektivni beta adrenoreceptorski antagonist, široko korišten u kardiološkoj praksi za liječenje arterijske hipertenzije, zatajenja srca, ishemijske bolesti srca i srčane aritmije (Slika 4.). Istraživana je modifikacija GCE polimernim filmom arilen ftalida (Zil'berg i sur., 2016). Ovisnost analitičkog signala o koncentraciji bisoprolola je linearna u rasponu od $2,5 \times 10^{-6}$ do $4,1 \times 10^{-5}$ M. Za razliku od cikličke voltametrije, metodom pravokutnovalne voltametrije bisoprolol se može u lijekovitim pripravcima odrediti s granicom detekcije jednog ili dva reda veličine niže ($3,4 \times 10^{-8}$ M).

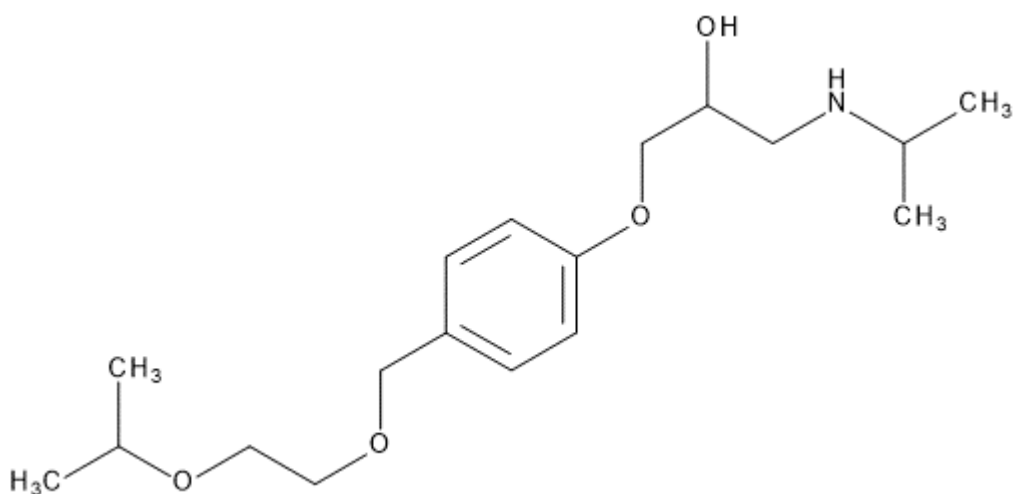
Elektrokemijski odgovor bisoprolol fumarata i propranolol hidroklorida značajno je pojačan imobilizacijom polimernog filma Nafiona na površinu GCE (Nigović i sur., 2011). Oksidacija oba lijeka na tako modificiranoj elektrodi događa se na manje pozitivnim vrijednostima potencijala, što ukazuje na brži prijenos elektrona između molekula lijekova i površine elektrode te pojačana elektrokatalitička svojstva kod premaza filmom. Hidrofilne negativno nabijene sulfonatne skupine u strukturi Nafiona omogućuju selektivnu predkoncentraciju pozitivno nabijenih kationa ispitivanih lijekova putem elektrostatskih interakcija, dok hidrofobna fluorougljikova mreža polimera daje selektivnost za hidrofobne dijelove molekula lijekova hidrofobnom interakcijom. Ova značajka daje Nafionu visoku selektivnost i osjetljivost za ispitivane lijekove koji su po strukturi baze pa u kiselim uvjetima osnovnih elektrolita korištenih u voltametrijskim mjerenjima nose pozitivan naboj koji elektrostatskim interakcijama s Nafionom povećava voltametrijski odgovor. Modificirana elektroda se može koristiti i za određivanje drugih beta blokatora koji bi u kiselim uvjetima bili protonirani. Elektrooksidacija bisoprolola i propranolola proučavana je u 0,1 M otopini sumporne kiseline. Pri potencijalu +0,6 V događa se akumulacija ispitivanih lijekova na površini modificirane elektrode, a maksimalna struja vrhova oksidacije oba lijeka postiže se tijekom 120 s adsorpcije. Linearnost novorazvijenih metoda za oba lijeka utvrđena je pravokutnovalnom voltametrijom.

Bisoprolol fumarat može se određivati i diferencijalnom pulsnom voltametrijom na GCE modificiranoj s jednostjenčanim nanocjevčicama ugljika (*engl. Single-wall carbon nanotubes, SWNTs*). Pripremljena elektroda pokazala je izvrsnu elektrokatalitičku aktivnost prema oksidaciji bisoprolol fumarata te ima značajno bolju osjetljivost (Goyal i sur., 2008). U

optimalnim uvjetima dobivena je linearna kalibracijska krivulja u rasponu koncentracije bisoprolola $1,0 \times 10^{-5}$ do $1,0 \times 10^{-4}$ M u 0,5 M otopini fosfatnog pufera (pH 7,2) s koeficijentom korelacije od 0,9789 i granicom detekcije od $8,27 \times 10^{-7}$ M.

Salemi i sur. (2024) razvili su novu elektrokemijsku senzorsku platformu temeljenu na bimetalnom nanokatalizatoru Cu-Co u kombinaciji s elektrodom od ugljikove paste za određivanje bisoprolola. Prisutnost metala povećala je osjetljivost metode, a pod optimiziranim uvjetima odgovor je bio linearan u rasponu koncentracija od $3,0 \times 10^{-6}$ do $1,2 \times 10^{-4}$ M. Ispitivanje je provedeno metodom CV, a granica detekcije iznosi $4,0 \times 10^{-7}$ M.

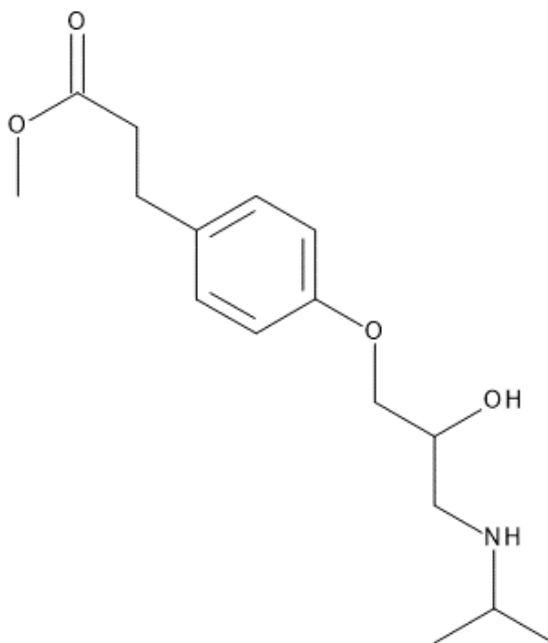
Za elektrokemijsko određivanje bisoprolol fumarata Koçak i Ipek (2023) opisali su korištenje nanokompozita Nafion-titan(IV) oksida u kombinaciji s grafenom na površini GCE metodom diferencijalne pulsne voltametrije i pravokutnovalne voltametrije. Linearni radni raspon bisoprolol fumarata korištenjem DPV iznosi od $3,0 \times 10^{-7}$ do $5,0 \times 10^{-6}$ M, a granica detekcije bila je $1,0 \times 10^{-7}$ M. Ovom je metodom uspješno provedeno određivanje bisoprolol fumarata u tabletama s iskorištenjem od 98,7%.



Slika 4. Kemijska struktura molekule bisoprolola

4.5. VOLTAMETRIJSKE METODE ZA ODREĐIVANJE ESMOLOLA

Esmolol je beta blokator čije predoziranje može uzrokovati nuspojave kao što su bradikardija, srčani zastoj, respiratorna depresija, poremećaj raspoloženja i koma te je stoga važno razviti osjetljive analitičke metode za njegovo kvantitativno određivanje (Slika 5).



Slika 5. Kemijska struktura molekule esmolola

Alarfaj i El-Tohamy (2016) u svom su radu katodno ponašanje $5,0 \times 10^{-5}$ M otopine esmolola istraživali pravokutnovalnom adsorpcijskom *stripping* voltametrijom (*engl. Square-wave adsorptive stripping voltammetry, SW-AdSV*) u fosfatnom puferu pH 7,2 na elektrodi s višecom živinom kapi. Dobro definiran katodni vrh zabilježen je pri potencijalu -1,43 V što su pripisali redukciji karbonilne skupine u molekuli lijeka. Anodni vrh nije postignut što upućuje na ireverzibilnu prirodu elektrodne reakcije. Visoka osjetljivost i selektivnost metode dokazana je statističkom obradom rezultata koji su uspoređeni s drugim rezultatima analiza dobivenim iz prethodnih radova.

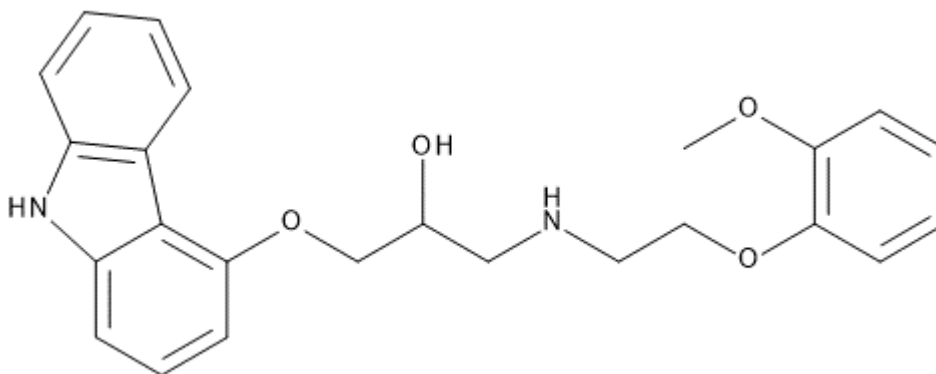
Međutim, glavni problem kod katodnih voltametrijskih tehnika koji komplicira postupak analize jest potreba za otplinjavanjem radnih otopina kako bi se uklonio otopljeni kisik prije faze voltametrijskih mjerenja. Stoga se u novije vrijeme razvijaju voltametrijske tehnike temeljene na oksidaciji beta blokatora.

Elektrooksidativno ponašanje esmolola istraženo je korištenjem GCE modificirane nanočesticama platine na bazi natrijevog dodecil sulfata (SDS) te se navedeni nanosenzor može primijeniti na uzorak seruma bez daljnjih složenih koraka obrade uzorka (Zahid i sur., 2019). SDS je korišten kao modifikator za detekciju esmolola budući da sadrži funkcionalne skupine koje osiguravaju više veznih mjesta za esmolol i stoga olakšavaju brzinu prijenosa elektrona, a nanočestice platine povećavaju svojstva akumulacije surfaktanta. Zajedno djeluju sinergistički na adsorpciju ispitivanog analita na površini modificirane elektrode čime se omogućuje oksidacija više molekula analita te posljedično viši strujni vrh oksidacije. Kao pomoćni elektrolit u analizi izabran je BR pufer pH 6. Linearna kalibracijska krivulja dobivena je u rasponu koncentracija $1,0 \times 10^{-9}$ i $5,0 \times 10^{-7}$ M s limitom detekcije $6,0 \times 10^{-11}$ M metodom SW-AdSV.

4.6. VOLTAMETRIJSKE METODE ZA ODREĐIVANJE KARVEDILOLA

Karvedilol je neselektivni beta blokator koji se koristi za liječenje hipertenzije, angine pektoris i kongestivnog zatajenja srca (Slika 6.). Potreba za kontroliranjem koncentracija karvedilola dovela je do razvoja različitih metoda ispitivanja, najčešće spektrofotometrijskih i kromatografskih, no one su vrlo dugotrajne i zahtijevaju skupu opremu (Soleymanpour i Ghasemian, 2015).

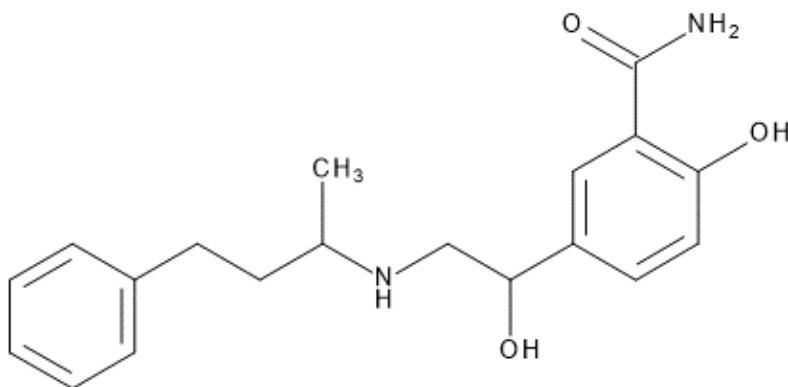
Karvedilol se može određivati pomoću GCE cikličkom i diferencijalnom pulsnom voltametrijom. Staklasti ugljik je negrafitizirajući ugljik koji ima svojstva stakla, keramike i grafita te izvanredne značajke poput jednostavnosti, snažnog prijanjanja polimernog tankog filma na površinu elektrode, kemijske stabilnosti i sposobnost pružanja veće površine formiranjem homogenog filma. U radu je proučavana elektrokemijska oksidacija karvedilola u pH rasponu 2,0 – 11,0. Najveći voltametrijski strujni vrh uslijed oksidacije karvedilola dobiven je u BR puferu pri pH 8,0 na 0,55 V korištenjem diferencijalne pulsne tehnike (Radi i Elmogy, 2004). Voltametrijska metoda je primijenjena za analizu tableta karvedilola s analitičkim prinosom (*engl. Recovery*) 100,8% što ukazuje na veliku točnost metode.



Slika 6. Kemijska struktura molekule karvedilola

4.7. VOLTAMETRIJSKE METODE ZA ODREĐIVANJE LABETOLOLA

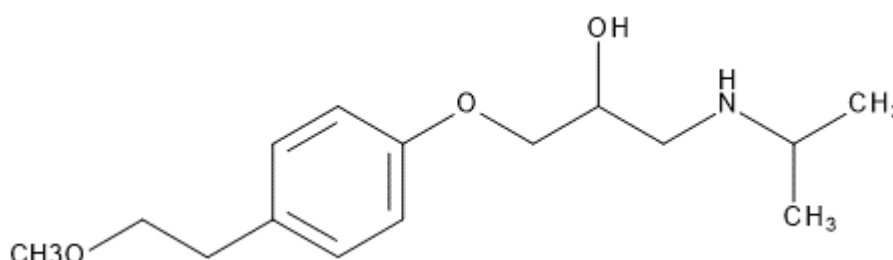
Labetalol se koristi se u liječenju hipertenzije, a najčešće se propisuje u prvoj liniji liječenja hipertenzivnih poremećaja u trudnoći (Zhang i sur., 2013) (Slika 7.). U svrhu određivanja labetalola modificirana CPE dizajnirana je korištenjem 1-benzil-3-metilimidazol heksafluorofosfata kao modifikatora koji pripada ionskim tekućinama, odnosno ionskim spojevima koji se sastoje od organskih kationa i raznih vrsta aniona. U voltametriji se koriste se kao modifikatori ili veziva za izradu elektroda. Elektrokemijsko ponašanje i voltametrijsko određivanje labetalola proučavano je na nemodificiranoj i na modificiranoj elektrodi od ugljikove paste pomoću CV i SWV. Vršna struja oksidacije lijeka na modificiranoj elektrodi znatno se povećala, a vršni se potencijal oksidacije pomaknuo prema negativnim vrijednostima. Elektrokemijsko ponašanje labetalola na modificiranoj CPE je proces elektrodne reakcije kontrolirane difuzijom koji uključuje jedan prijenos elektrona praćen sudjelovanjem jednog protona. Prilikom ispitivanja korišten je BR pufer pri pH 2, a dobivena granica detekcije iznosi $4,81 \times 10^{-8}$ M pa je predložena metoda uspješno primijenjena za određivanju sadržaja labetalola u komercijalnim uzorcima tableta.



Slika 7. Kemijska struktura molekule labetalola

4.8. VOLTAMETRIJSKE METODE ZA ODREĐIVANJE METOPROLOLA

Metoprolol tartarat jedan je od najpropisivanijih antihipertenzivnih lijekova iz skupine selektivnih beta blokatora (Slika 8.). Koristi se u liječenju različitih kardiovaskularnih bolesti kao što su hipertenzija, angina pectoris, srčane aritmije i infarkt miokarda. Također, u sportu se koristi kao sredstvo za doping. Predoziranje ovim lijekom može dovesti do bradikardije, bronhospazma, hipoglikemije, hipotenzije i zatajenja srca. Iz tog je razloga razvoj osjetljivih i selektivnih metoda za određivanje metoprolola vrlo važan aspekt u analitici lijekova.



Slika 8. Kemijska struktura molekule metoprolola

Tako je razvijena metoda za određivanje metoprolola modifikacijom GCE jednostavnim nanokompozitnim filmom Nafiona i nanocjevčicama ugljika (Desai i Srivastava, 2013). Nanocjevčice ugljika mogu biti homogeno dispergirane u otopini Nafion zbog hidrofobnih bočnih lanaca i polarnih karboksilnih skupina nakon njihove obrade u jako kiselim uvjetima, a ističu se svojim strukturnim, mehaničkim, fizikalnim svojstvima i učinkovitim katalitičkom aktivnošću za poticanje procesa prijenosa elektrona dok se Nafion kao polimer opsežno koristio u elektrokemiji zbog svoje kemijske inertnosti, toplinske stabilnosti, mehaničke čvrstoće i visoke propusnosti. Povećana osjetljivost je posljedica sinergetskog učinka Nafiona i nanocjevčica ugljika. Napravljena je usporedna studija elektrokemijskog ponašanja metoprolola na nemođificiranoj GCE, modifikiranoj GCE Nafionom ili nanocjevčicama ugljika te GCE modifikiranoj i Nafionom i nanocjevčicama ugljika korištenjem adsorpcijske *stripping* diferencijalne pulsne voltametrije (*engl. Adsorptive stripping differential pulse voltammetry, AdsDPV*). Pokazalo se da su najbolji rezultati dobiveni kada je korišten za modifikaciju

korišten nanokompozit Nafiona i nanocjevčica ugljika. Ispitivanje metoprolola provedeno je u fosfatnom puferu pri pH 7 uz dobivenu granicu detekcije od $5,1 \times 10^{-8}$ M.

Elektrokemijsko ponašanje metoprolola i uvjeti određivanja ispitivani su i na GCE modificiranoj nanokompozitom grafena, nanočestica platine i Nafiona primjenom CV i AdsDPV (Er i sur., 2017). Grafen je dvodimenzionalni oblik ugljika s debljinom jednog atoma te se pokazao kao obećavajuća nanosenzorska platforma zbog izvanrednih svojstava uključujući veliku površinu, izvrsnu električnu vodljivost, veliku brzinu prijenosa elektrona te toplinsku i mehaničku stabilnost. Među metalnim nanokatalizatorima ističu se nanočestice platine za analizu elektroaktivnih molekula zbog njihove visoke elektrokatalitičke aktivnosti, izvrsne električne vodljivosti i adsorpcijske sposobnosti te omogućuju mjerenja u velikom rasponu potencijala u procesu elektrokemijske reakcije. Kao što je već ranije spomenuto, Nafion je negativno nabijen kopolimer te se koristi za poboljšanje disperzije grafena i adsorpciju elektroaktivnih molekula na površine elektroda. Elektrokemijski modificirane elektrode pojačavaju elektrokatalitičku aktivnost prema mnogim elektroaktivnim molekulama. Pokazalo se da je strujni vrh oksidacije metoprolola na 1,33 V dobiven na tako modificiranoj elektrodi značajno poboljšan u usporedbi s nemodificiranom GCE i drugim modificiranim elektrodama. Granica detekcije iznosi $4,3 \times 10^{-9}$ M u optimalnim uvjetima određivanja (BR pufer, pH 7) metodom AdsDPV. Mehanizam elektrooksidacije metoprolola uključuje dva elektrona i dva protona u koraku prijenosa elektrona. Sličan mehanizam oksidacije na hidroksilnoj skupini u strukturi molekula lijeka zabilježen je kod elektrooksidacije atenolola i propranolola.

Nezhadali i Mojarrab (2016) opisuju razvoj elektrokemijskog senzora temeljenog na novom molekularno utisnutom polimeru (*engl. Molecularly imprinted polymer, MIP*) za detekciju lijeka na razini tragova. MIP se priprema tako da se sredstva za umrežavanje i funkcionalni monomeri polimeriziraju sa šablonskim molekulama, a nakon polimerizacije molekule predloška se uklanjaju, osiguravajući idealno komplementarna mjesta vezivanja.

Ovdje korišteni polimer jest polipirol elektrokemijski sintetiziran na vrhu PGE koja je modificirana funkcionaliziranim višestjenčanim nanocjevčicama ugljika (*engl. Multi-walled carbon nanotubes, MWCNT*). Proces izrade senzora bio je karakteriziran uz pomoć cikličke voltametrije, a proces mjerenja različitih koncentracija lijeka proveden je uz diferencijalnu pulsnu voltametriju. Elektroda je pripremljena u BR puferu pri pH 2,7, a elektrokemijski

odgovor metoprolola na modificiranoj elektrodi ispitan je u istom puferu pri pH 3. Pod odabranim optimalnim uvjetima, MIP senzor pokazao je linearni raspon od $6,0 \times 10^{-8}$ do $4,9 \times 10^{-4}$ M te granicu detekcije od $2,9 \times 10^{-9}$ M. Za pripremu MIP-a korišten je računalni pristup kao alat za probir monomera i polimerizacijskog otapala.

Razvijen je još jedan senzor za određivanje metoprolola s molekularno utisnutim polimerom, a određivanje metoprolola provedeno je metodom pravokutnovalne voltametrije (Güngör i sur., 2022). p-toluen sulfonska kiselina i anilin ko-elektropolimerizirani su na elektrodi od staklastog ugljika u prisutnosti metoprolola koji služi kao predložna molekula, a zatim je ona desorbirana s vodljive strukture nastalog filma na GCE površini pomoću klorovodične kiseline. Dobivene modificirane elektrode pokazale su odlično vrijeme odziva, visoku ponovljivost, dobru stabilnost i visoku selektivnost za određivanje metoprolola. Utvrđivanjem linearnosti metode dobiven je koeficijent korelacije 0,9995, a granica detekcije i granica kvantifikacije iznosile su $3,79 \times 10^{-5}$ M odnosno $1,26 \times 10^{-4}$ M.

Suchanek i sur. (2023) razvili su novi voltametrijski senzor koji se temelji na kompozitu nanopraha itrija, cirkonija i neodimija, crnog ugljika i Nafiona na GCE za detekciju metoprolola. Crni ugljik nastaje kao rezultat nepotpunog izgaranja naftnih derivata te ga karakterizira visok reverzibilni kapacitet i velika površina. Korištenjem crnog ugljika kao modifikatora elektroda postignute su niže granice detekcije te visoka preciznost i ponovljivost mjerenja, a prednost njegovog miješanja s Nafionom kao modificirajućim slojem je postizanje velike radne površine i snižavanje granica detekcije. Modifikacija GCE dovodi do poboljšanja mehaničkih i optičkih svojstava, a kombinacija ugljikovog nanomaterijala, nanopraha itrija, cirkonija i neodimija te Nafiona povećava radnu površinu elektrode i posljedično voltametrijski odgovor metoprolola. Modificirana radna elektroda za voltametrijsko mjerenje priprema se kratko vrijeme jednostavnim nanošenjem 5 μ L suspenzije nanomaterijala u polimernom matriksu.

Elektrokemijsko ponašanje modificirane GCE istraženo je cikličkom voltametrijom koja je pokazala veću osjetljivost u usporedbi s nemođificiranom elektrodom, dok je elektrokemijska oksidacija metoprolola ispitana pomoću diferencijalne pulsne *stripping* voltametrije u 0,1 M acetatnom puferu (pH 4,0). Vrijednosti LOD i LOQ su $2,9 \times 10^{-9}$ M odnosno $6,6 \times 10^{-9}$ M. Predložena metoda korištena je za određivanje metoprolola u farmaceutskim oblicima, uzorcima urina i plazme.

4.9. VOLTAMETRIJSKE METODE ZA ODREĐIVANJE NEBIVOLOLA

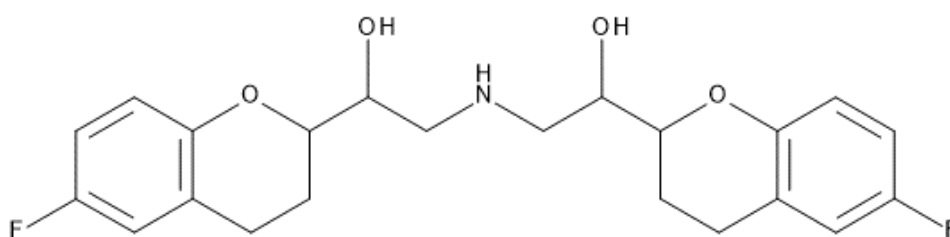
Nebivolol je kompetitivni i visoko selektivni antagonist β_1 receptora s blagim vazodilatacijskim svojstvima koji ima povoljan učinak zbog izravnog djelovanja na endotel s mogućim oslobađanjem dušikovog oksida (Slika 9.). Nebivolol se klinički koristi za liječenje hipertenzije i kroničnog zatajenja srca (Er i sur., 2016).

Elektrokemijsko ponašanje i kvantitativna analiza nebivolola je ispitana na modificiranoj GCE nanokompozitom grafen i Nafion korištenjem AdsDPV u 0,1 M BR (pH 8,0) s granicom detekcije od $4,6 \times 10^{-8}$ M. Vršna struja oksidacije nebivolola bila je 3,7 puta veća na modificiranoj GCE. Također, oksidacijski potencijal lijeka pomaknuo se prema manje pozitivnim vrijednostima (tj. s 1,37 na 1,32 V) u usporedbi s nemodificiranom GCE. Ovo ponašanje ukazuje na značajan elektrokatalitički učinak nakon modifikacije elektrode, a dodavanje polimernog filma Nafiona nanostrukтури grafena uzrokovalo je 1,9 puta povećanje voltametrijskog odgovora nebivolola.

Sadiković i Nigović (2017) opisuju razvoj GCE modificirane nanocjevčicama ugljika i nanočesticama cirkonijevog oksida za određivanje nebivolola. Cirkonijev oksid ima veliku površinu, kemijski je inertan, toplinski stabilan, prirodno dostupan i ekološki prihvatljiv. Nanomaterijali su dispergirani u anionskom polimeru i nanoseni na površinu jednostavnim metodom nanošenja u jednom koraku. Prilikom analize nebivolol se adsorbira na nanokompozit i ispituje diferencijalnom pulsnom *stripping* voltametrijom. Nakon modifikacije površine elektrode nanocjevčicama ugljika intenzitet vršne struje oksidacije lijeka je oko 7,8 puta veći od onog na samoj GCE. Međutim, značajno povećanje voltametrijskog odgovora nebivolola dobiva se kombiniranim učincima oba nanomaterijala. Analizirajući voltametrijski odgovor, 0,1 M sumporna kiselina je odabrana kao optimalni osnovni elektrolit za analitička mjerenja, a DPV i AdsDPV korištene su za ispitivanje osjetljivosti modificirane elektrode na molekulu lijeka oksidiranu na 1,03 V. LOD prilikom uporabe DPV iznosi $5,5 \times 10^{-7}$ M, a kod AdsDPV iznosi $1,8 \times 10^{-8}$ M.

Dijamantna elektroda s primjesama bora omogućila je osjetljivu senzorsku platformu za dokazivanje i određivanje nebivolola (Nigović i sur., 2015). Visoko osjetljivo određivanje lijeka

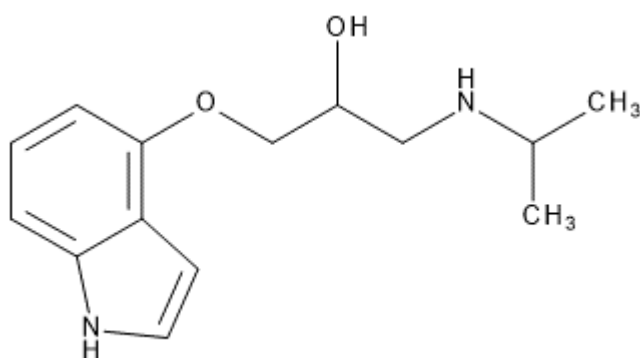
postiže se s BDDE-om bez korištenja bilo kakve kemijske modifikacije površine elektrode ili elektrokemijske prethodne obrade elektrode prije analize. Najbolji voltametrijski odgovor opažen pri 1,31 V povezan je s oksidacijom nebivolola dobiven je u BR puferu pri pH 8 uz pravokutnovalnu voltametriju, a postignuti LOD bio je $3,2 \times 10^{-8}$ M. Reverznofazna visokoučinkovita tekućinska kromatografija (*engl. Reverse Phase High Performance Liquid Chromatography, RP-HPLC*) odabrana je kao usporedna metoda za procjenu predložene elektroanalitičke metode te se pokazalo da je novorazvijena metoda na nemodificiranoj površini elektrode bila brža i jednostavnija u usporedbi s HPLC metodom.



Slika 9. Kemijska struktura molekule nebivolola

4.10. VOLTAMETRIJSKE METODE ZA ODREĐIVANJE PINDOLOLA

Pindolol je neselektivni beta blokator s djelomičnim antagonističkim djelovanjem na beta adrenergičke receptore 5HT1A (Slika 10.). U visokim dozama uzrokuje ubrzanje pulsa i bronhodilataciju, također pokazujući stabilizirajući membranski i antiaritmijski učinak. Pindolol je također učinkovito sredstvo za liječenje hipertenzije u trudnoći.



Slika 10. Kemijska struktura molekule pindolola

Smarzewska i Ciesielskia (2014) u svom radu za ispitivanje pindolola koriste GCE modificiranu s reduciranim grafen oksidom te pravokutnovalnu *stripping* voltametriju za kvantitativno određivanje. Grafen se zbog svojih izvrsnih svojstava sve više koristi u ispitivanjima, a dimetilfuran je odabran kao optimalno otapalo za pripremu reduciranog grafen oksida. Utvrđeno je da se oksidacija lijeka događa na indolnoj skupini. Najbolji rezultati u pogledu oblika i intenziteta voltametrijskog signala zabilježeni su u BR puferu pri pH 5, a utvrđeno je da su granice detekcije i kvantifikacije $2,6 \times 10^{-8}$ odnosno $8,6 \times 10^{-8}$ M.

Pindolol se može određivati korištenjem prethodno katodno obrađene BDDE, a elektrokemijski odgovor lijeka na površini BDDE proučavan je metodom cikličke voltametrije te pokazuje ireverzibilan proces oksidacije u 0,2 M otopini fosfatnog pufera pH 6 (Pereira i sur., 2018).

Za određivanje lijeka korištena je diferencijalna pulsna voltametrija te je dobivena granica detekcije od $2,6 \times 10^{-8}$ M, a linearni raspon koncentracija iznosi od $4,0 \times 10^{-8}$ do $1,0 \times 10^{-5}$ M.

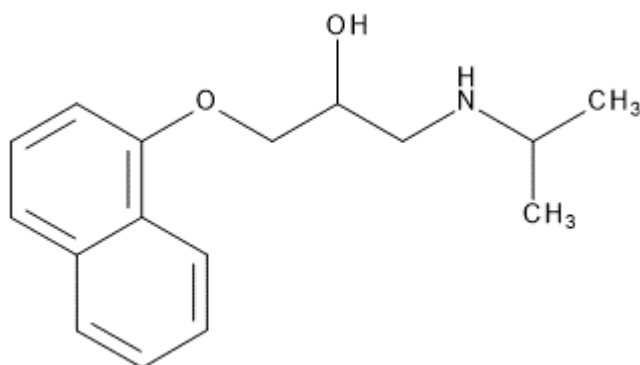
Prethodna obrada BDDE ima minimalan utjecaj na ireverzibilnu oksidaciju lijeka, a predloženi postupak primijenjen je u uzorcima farmaceutskih oblika i biološkim uzorcima.

Elektroanalitičko određivanje pindolola može se provesti na nemodificiranim grafitnim *screen-printed* elektrodama pri pH 2 pomoću pravokutnovalne voltametrije (Cumba i sur., 2015). Utvrđeno je da je moguć linearni raspon koncentracije između $1,0 \times 10^{-7}$ M i $1,0 \times 10^{-5}$ M, dok je izmjerena granica detekcije $9,7 \times 10^{-8}$ M. Također se pokazalo da nemodificirana elektroda daje bolje rezultate mjerenja u odnosu na elektrode modificirane reduciranim grafen oksidom. Korištene grafitne *screen-printed* elektrode sastoje se od grafitne radne elektrode, grafitne protuelektrode i Ag/AgCl referentne elektrode.

Silva i sur. (2019) pripremili su elektrodu od ugljikove paste modificiranu heksagonalnim mezoporoznim silicijem i amino-funkcionaliziranim heksagonalnim mezoporoznim silicijem za simultanu detekciju pindolola, acebutolola i metoprolola metodom DPV. Mezostrukturirani silicij jest napredni materijal koji se sve više koristi za izradu modificiranih elektroda zbog svoje velike specifične površine i mehaničke stabilnosti što omogućuje učinkovito ukoncentriranje analita na površini elektrode, povećanu selektivnost i osjetljivost. Najbolji radni uvjeti za istovremeno određivanje ovih lijekova jesu u 0,1 M fosfatnom puferu pri pH 4. Granice detekcije za pindolol, acebutolol i metoprolol iznose redom $1,0 \times 10^{-7}$ M, $4,6 \times 10^{-8}$ M i $2,3 \times 10^{-7}$ M. U usporedbi s drugim elektrodama predložena modifikacija CPE s amino-funkcionaliziranim heksagonalnim mezoporoznim silicijem pokazala je poboljšanje u linearnom rasponu koncentracija i niže ili slične LOD vrijednosti od nekih modificiranih elektroda. Također se pokazalo da je korištenje navedene elektrode izvrsna opcija za istovremeno određivanje ovih spojeva u uzorcima vode.

4.11. VOLTAMETRIJSKE METODE ZA ODREĐIVANJE PROPRANOLOLA

Propranolol je beta adrenergički blokator koji se najčešće propisuje za liječenje povišenog krvnog tlaka, kronične angine pektoris te kao profilaksa, a može uzrokovati nuspojave poput kongestije zatajenje srca, bronhospazma, tešku bradikardiju i hipotenziju (Santos i sur., 2018) (Slika 11.).



Slika 11. Kemijska struktura molekule propranolola

Elektroda od staklastog ugljika modificirana s kompozitom živinim sulfidom i grafenom dizajnirana je za selektivnu detekciju propranolola metodom DPV (Ahmadi-Kashani i Dehghani, 2020). Kompozit je pripremljen jednostavnim i jeftinom metodom u kojoj dolazi do taloženja živina sulfida na reducirani grafen oksid te je pokazao bolju elektrokemijsku sposobnost detekcije lijeka u usporedbi sa samim živinim sulfidom, ali i izvrsnu selektivnost, dobru ponovljivost i vrhunsku stabilnost. Učinak pH vrijednosti ispitan je korištenjem 0,1 M otopine fosfatnog pufera te se pokazalo da vršna struja oksidacije propranolola postiže maksimalnu vrijednost pri pH vrijednosti 7. Izračunate vrijednosti granice detekcije i kvantifikacije granice su bile $5,0 \times 10^{-8}$ i $1,6 \times 10^{-7}$ M.

Kun i sur. (2012) proveli su elektrokemijsko određivanje propranolola korištenjem modificirane GCE nanočesticama platine u kombinaciji s višestjenčanim nanocjevčicama ugljika te Nafionom koji se adhezivno s nanomaterijalom veže uz površinu elektrode stvarajući stabilankompozitni sloj.

Nanočestice platine su najčešće korišteni nanometalni materijali zahvaljujući svojim izvrsnim fizičkim i katalitičkim svojstvima, a nanocjevčice ugljika se odlikuju izvanrednim fizičkim svojstvima poput velikog omjera površine i mase, visoke električne vodljivosti i izuzetne mehaničke čvrstoće. Analiza je provedena u otopini neutralnog fosfatnog pufera pomoću cikličke i diferencijalne pulsne voltametrije pri čemu je postignut koeficijentom linearne korelacije $R = 0,9965$, a granica detekcije iznosi $8,5 \times 10^{-8}$ M.

Kemijski modificirana GCE koja se temelji na višestjenčanim nanocjevčicama ugljika i Nafionskoj membrani s elektrodeponiranim nanočesticama paladija uspješno je karakterizirana u 0,05 M otopini sumporne kiseline te predstavlja vrstu modificirane elektrode koja uspješno katalizira elektrooksidaciju propranolola (Gioia i Casella, 2016). Kako bi se dobila stabilna konfiguracija elektrode nanočestice paladija i nanocjevčice ugljika moraju biti dispergirane u stabilnim polimernim matricama kao što je Nafion. Elektroanalitička svojstva elektrode za oksidaciju propranolola procijenjena su primjenom CV i DPV. Pod optimiziranim DPV uvjetima modificirana elektroda pokazuje nisku granicu detekcije od $2,0 \times 10^{-6}$ M.

Modificirana GCE na bazi višestjenčanih nanocjevčica ugljika i 8-hidroksi-8-propoksi-kaliksarena korištena je za određivanje propranolola u farmaceutskim pripravcima metodom diferencijalne pulsne voltametrije (Kun i sur., 2013). Kao treća generacija supermolekula, kaliksaren posjeduje posebnu strukturu šupljina i može formirati inkluzijske komplekse domaćin-gost s različitim selektivnim molekulama. Mehanizam kompleksiranja između propranolola i 8-hidroksi-8-propoksi-kaliksarena jest stvaranje vodikove veze između fenolnih atoma vodika kaliksarena i atoma kisika ili dušika na alifatskom lancu propranolola. Ispitivanje je provedeno pri pH 7 u fosfatnom puferu, a postignuta je granica detekcije od $1,35 \times 10^{-7}$ M.

Propranolol se može odrediti istovremeno s njegovim glavnim metabolitima (4'-hidroksipropanol i 4'-hidroksipropanol sulfat) na GCE primjenom diferencijalne pulsne voltametrije (Baranowska i Koper, 2011). 4'-hidroksipropanol ima β -adrenergička svojstva, dok je 4'-hidroksipropanol sulfat metabolit propranolola s najvećom koncentracijom u urinu bolesnika pa je vrlo važna mogućnost simultanog određivanja ovih spojeva. Propranolol i njegovi metaboliti se elektrokemijski oksidiraju, a ispitivanja su provedena u BR puferu pri pH 3. Potencijali oksidacije propranolola i navedenih metabolita razlikovali su se za 0,4 V na GCE što je omogućilo istovremenu kvantifikaciju svih analita.

Araújo i sur. (2019) opisuju upotrebu polidimetilsiloksana kao vezivnog sredstva za pripremu elektroda na bazi ugljikove paste. Polidimetilsiloksan je najšire korišteni polimer u komercijalnim silikonskim elastomerima. LOD u ovoj metodi iznosi $3,0 \times 10^{-6}$ M što je niže nego kod uporabe Nujola kao najčešćeg vezivnog sredstva za pripremu elektroda na bazi ugljikove paste. Određivanje lijeka provedeno je diferencijalnom pulsnom voltametrijom korištenjem 0,04 M BR pufera pH 2,0, a ovisno o pH oksidacija propranolola se odvija na dvije skupine: hidroksilnoj skupini i sekundarnom aminu.

Za određivanje propranolol hidroklorida razvijena je CPE temeljena na kompozitu γ -ciklodekstrina i ugljikovih nanocjevčica (Gaichore i Srivastava, 2013). Ciklodekstrini su ciklički oligomeri α -D-glukoze karakterizirani polarnom vanjštinom i relativno nepolarnom šupljinom. Elektrokemijsko ponašanje propranolola ispitano je metodom cikličke voltetrije i diferencijalne pulsne *stripping* voltetrije pod optimiziranim uvjetima u BR puferu pri pH 1,5, a granica detekcije iznosi $4,0 \times 10^{-8}$ M. Predložena metoda korištena je za određivanje propranolola u farmaceutskim oblicima, uzorcima urina i krvnog seruma.

Konstruiran je senzor za određivanje propranolola temeljen na nanokompozitnoj modifikaciji elektrode s grafitnom minom. Nanokompozit je uključivao nanočestice titanovog oksida i nanocjevčice ugljika za voltetrijsko mjerenje propranolola u (Dehnavi i Soleymanpour, 2020). Morfologija površine modificirane elektrode ispitivana je skenirajućom elektronskom mikroskopijom, spektroskopijom energetski disperzivnih rendgenskih zraka i infracrvenom spektroskopijom Fourierove transformacije. Za određivanje je korištena diferencijalna pulsna voltetrija u 0,1 M otopini sumporne kiseline pH 1,4 koja je pokazala dobar analitički odgovor u linearnom rasponu od $8,5 \times 10^{-8}$ - $6,5 \times 10^{-6}$ M s granicom detekcije od $2,1 \times 10^{-8}$ M.

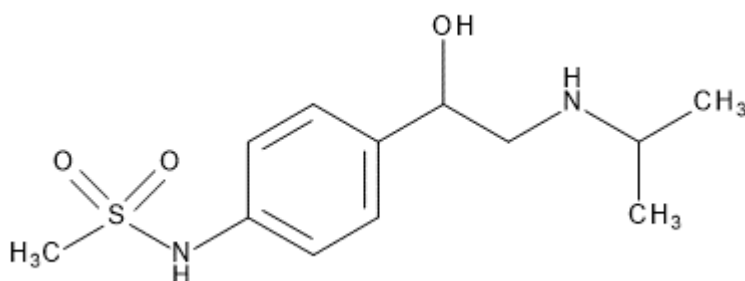
PGE modificirana filmom dobivenim polimerizacijom nikotinamida korištena je za elektrokemijsku detekciju propranolola pomoću diferencijalne pulsne voltetrije (Santhy i sur., 2020). Elektropolimerizacija nikotinamida na PGE provedena je pomoću cikličke voltetrije u potencijalnom prozoru od -0,8 V do 1,8 V pri brzini skeniranja od 100 mV/s tijekom 10 uzastopnih ciklusa. Senzor je pokazao linearni raspon u području koncentracija od $1,0 \times 10^{-6}$ M do $2,0 \times 10^{-5}$ M u fosfatnom puferu pH 7.

Nova voltametrijska metoda za visoko osjetljivo određivanje propranolola koristi GCE modificiranu hibridnim materijalom od crnog ugljika i Nafiona (Bargiel i sur., 2021). Kao pomoćni elektrolit izabrana je 0.1 M sumporna kiselina, a analiza je provedena pomoću diferencijalne pulsne voltametrije. Za vrijeme predkoncentriranja od 15 s postignuta je linearnost u rasponu $5,0 \times 10^{-7} - 3,5 \times 10^{-6}$ M, a za 120 s u rasponu $2,0 \times 10^{-8} - 1,4 \times 10^{-7}$ M. Provedena je kalibracija (vrijeme predkoncentracije 120 s) te je izračunata granica detekcije koja iznosi $7,0 \times 10^{-9}$ M. Određivanje propranolola provedeno je u tabletama i liofiliziranom urinu s analitičkim povratima u rasponu 92-102%.

4.12. VOLTAMETRIJSKE METODE ZA ODREĐIVANJE SOTALOLA

Sotalol je kiralni antagonist β -adrenoreceptora koji se koristi za liječenje hipertenzije, angine pectoris i srčane aritmije (Slika 12.). Gotovo se potpuno apsorbira nakon oralne primjene i gotovo se u cijelosti izlučuje mokraćom kao nepromijenjeni lijek (Mohamed i sur., 2017). Elektrokemijska oksidacija sotalola na CPE modificiranoj s tetrazolin plavim i nanočesticama zlata proučavana je u prisutnosti natrijevog lauril sulfata (SLS) pomoću cikličke voltametrije i diferencijalne pulsne voltametrije s izmjerenim limitom detekcije $2,5 \times 10^{-8}$ M, a korišten je BR pufer pH 2. U uzorku urina limit detekcije iznosi $2,2 \times 10^{-6}$ M. Osjetljivost za određivanje sotalola pomoću modificirane elektrode i u prisutnosti SLS-a bila je više od dva puta veća od one za CPE. Nanočestice zlata imaju veliku površinu, dobru biokompatibilnost i visoku vodljivost te povećavaju osjetljivost metode, a tetrazolin plavo je snažan redoks indikator s dobrom elektrokemijskom aktivnošću u vodenoj otopini.

Ugljikova *screen-printed* elektroda modificirana s tiol-grafenskim kvantnim točkama i nanočesticama zlata korištena je za određivanje sotalola (Roushani i sur., 2019). Grafenske kvantne točke su jednoslojni ili višeslojni grafenski listovi bočne veličine manje od 100 nm. Nanočestice zlata su imobilizirane na SH skupine takvih kvantnih točaka stvaranjem veze Au–S te je ova formacija vezivanja rezultirala ubrzanjem kinetike prijenosa elektrona i poboljšanjem elektrokemijskog signala. Mjerenja DPV i CV provedena su u 0,04 M BR puferu pri pH 10, a granica detekcije iznosila je $3,5 \times 10^{-8}$ M. Pripremljena elektroda uspješno je primijenjena za mjerenje sotalola u različitim uzorcima uključujući tablete i ljudski krvni serum.



Slika 12. Kemijska struktura molekule sotalola

4.13. VOLTAMETRIJSKE METODE ZA ODREĐIVANJE TIMOLOLA

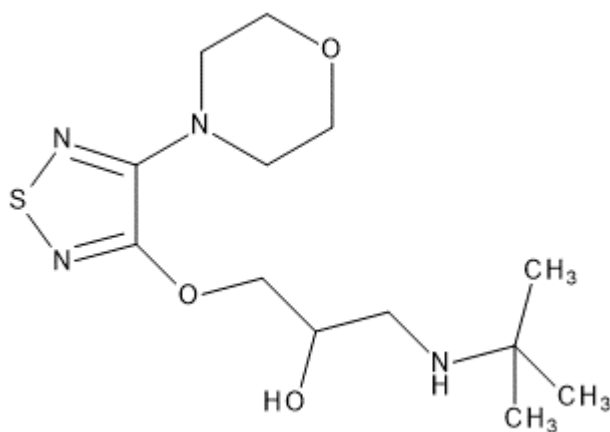
Timolol je beta blokator koji se koristi u liječenju arterijske hipertenzije, a prije svega se vrlo učinkovito koristi kao sredstvo protiv glaukoma (Slika 13.). Razlika između toksičnih i terapijskih učinaka lijeka tako je mala da su potrebne vrlo osjetljive metode za određivanje niskih koncentracijskih razina lijeka. Elektroanalitičke metode su vrlo osjetljive pa su Diez-Caballero i Valentin objavili još 1990. godine prvi rad o određivanju beta blokatora sa živinom elektrodom.

Zatim, predstavljen je voltametrijski senzor za detekciju timolola koji se temelji na CPE modificirane s molekularno utisnutim polimerom nanodimenzija (Alizadeh i sur., 2017). Navedeni polimeri s timololom sintetizirani su ultrazvučno potpomognutom polimerizacijom suspenzije u silikonskom ulju, a MIP nanočestice su zatim ugrađene u CPE. Analiza je provedena pravokutnovalnom voltametrijom. MIP je obično sintetiziran polimerizacijom smjese monomera i rezultira stvaranjem visoko umreženog polimera. Prepoznavanje s ciljnim molekulama analita se događa na temelju komplementarnosti s aktivnim mjestom u polimernoj strukturi. Optimalna pH vrijednost za postizanje najvišeg strujnog odgovora je 6, a limit detekcije iznosi $2,3 \times 10^{-8}$ M.

Raspršenjem nanočestica paladija i zlata na višestjenčane nanocjevčice ugljika dobiven je nanokompozit koji je primijenjen kao modifikator površine CPE za elektrooksidaciju timolola (Nekoueiian i sur., 2017). Metalne nanočestice poboljšavaju proces prijenosa elektrona, a mješavina nanočestica zlata i paladija pokazuje visoku aktivnost prema oksidaciji timolola. Diferencijalna pulsna voltometrija primijenjena je kao osjetljiva i pouzdana tehnika za analizu timolola korištenjem dizajniranog elektrokemijskog senzora s niskom granicom detekcije od $5,8 \times 10^{-11}$ M za analizu timolola u 0,1 M otopini BR pufera pH 2.

Ostaci lijekova u vodi jedan su od najozbiljnijih ekoloških problema pa su Mohammed i sur. (2018) razvili jeftinu strategiju za brzu i preciznu analizu timolol maleata metodom diferencijalne pulsne *stripping* voltometrije na GCE pri optimalnom pH od 7,2 koristeći fosfatni pufer. Razvijeni test daje zadovoljavajuće rezultate kod određivanja tragova ostataka timolola u biološkim tekućinama (urin), uzorcima vode iz okoline i kapima za oči. Analitički prinos u

uzorcima vode iznosi od 97 do 103 %, u uzorcima urina od 90,5 do 99,5 %, a u kapima za oči 97 do 106 % što ukazuje na dobru učinkovitost utvrđene metode.



Slika 13. Kemijska struktura molekule timolola

5. ZAKLJUČAK

Elektroanalitičke metode vrlo su važne i često korištene metode u analitici lijekova.

U ovom radu dan je pregled izabranih voltametrijskih metoda i razvijenih elektrokemijskih senzora modifikacijom različitih elektroda korištenih prilikom određivanja beta blokatora.

Najčešće upotrijebljena elektroda u analizama beta blokatora jest ugljikova staklasta elektroda čija se površina često modificira s ciljem poboljšanja parametra poput osjetljivosti, selektivnosti i reproducibilnosti.

Za modifikaciju površina različitih elektroda najčešće se koriste raznovrsni nanomaterijali koji se nanose zasebno ili u kombinacijama na površinu elektroda s ciljem poboljšanja svojstava elektroaktivnih površina i izvedbenih značajki razvijenih elektroanalitičkih metoda za određivanje beta blokatora. Nanocjevčice ugljika u najviše se radova spominju kao modifikatori površina elektroda u svrhu razvoja novih senzora, a rezultat njihove upotrebe jest niža granica detekcije odnosno veća osjetljivost te selektivnost voltametrijskih metoda.

Najviše korištene elektrokemijske tehnike za određivanje beta blokatora uključuju diferencijalnu pulsnu voltametriju te pravokutnovalnu voltametriju koja je ujedno i najnaprednija iz skupine pulsnih voltametrijskih tehnika zbog pružanja visoke osjetljivosti i brzine analitičkog mjerenja.

Zbog sve veće učestalosti kardiovaskularnih bolesti te prednosti elektroanalitičkih metoda, uključujući kratko vrijeme analize, ekološku prihvatljivost, niske troškove i jednostavnost analize te visoku osjetljivost, predvidivo je da će se u budućnosti razvijati nove voltametrijske metode i dizajnirati različiti nanosenzori za analizu beta blokatora.

6. POPIS KRATICA, OZNAKA I SIMBOLA

AdsDPV - adsorpcijska *stripping* diferencijalna pulsna voltometrija

BDDE – dijamantna elektroda s primjesama bora

BR – Britton-Robinson pufer

CPE – elektroda na bazi ugljikove paste

CV – ciklička voltometrija

DPV – diferencijalna pulsna voltometrija

GCE – ugljikova staklasta elektroda

HMDE – elektroda s visećom živinom kapi

HPLC - tekućinska kromatografija visoke učinkovitosti

LOD – limit detekcije

M – mol/L

MIP - molekularno utisnuti polimer

MWCNT - višestjenčane nanocjevčice ugljika

NAF – Nafion

PGE - elektroda s grafitnom minom

SV – *stripping* voltometrija

SW-AdSV - pravokutnovalna adsorpcijska *stripping* voltometrija

SWNT - jednostjenčane nanocjevčice ugljika

SWV – pravokutnovalna voltometrija

SWSV - pravokutnovalna *stripping* voltometrija

7. LITERATURA

Farzam K, Jan A. Beta Blockers. StatPearls Publishing, 2024.

Abollino O, Giacomino A, Malandrino M. Voltammetry | Stripping Voltammetry. Encyclopedia of Analytical Science (Third Edition), Amsterdam, Elsevier, 2019, str. 238-257.

A Comprehensive Guide On Square Wave Voltammetry, 2023., <https://maciassensors.com> , pristupljeno 3.4.2024.

Ahmadi-Kashani M, Dehghani H. A new electrochemical sensing platform based on HgS/graphene composite deposited on the glassy carbon electrode for selective and sensitive determination of propranolol. *J Pharm Biomed Anal*, 2020, 194, 113653.

Alarfaj NA, El-Tohamy MF. Electrochemical System for Determination of Esmolol Hydrochloride Using Square Wave Adsorptive Stripping Voltammetry. *Int J Electrochem Sci*, 2016, 11, 2709–2720.

Al-Ghamdi AF, Hefnawy MM, Al-Majed AA, Belal FF, Development of square-wave adsorptive stripping voltammetric method for determination of acebutolol in pharmaceutical formulations and biological fluids. *Chem Cent J*, 2012, 6, 1–8.

Alizadeh T, Ganjali MR, Rafiei F, Akhoundian M. Synthesis of nano-sized timolol-imprinted polymer via ultrasonication assisted suspension polymerization in silicon oil and its use for the fabrication of timolol voltammetric sensor, *Mater Sci Eng C*, 2017, 77, 300–307.

Amiri M, Amali E, Nematollahzadeh A. Poly-dopamine thin film for voltammetric sensing of atenolol. *Sens Actuat B Chem*, 2015, 216, 551–557.

Araújo D, Pradela-Filho L, Santos A, Faria A, Takeuchi R, Karimi-Maleh H, Santos A. Uncured Polydimethylsiloxane as Binder Agent for Carbon Paste Electrodes: Application to the Quantification of Propranolol. *J Braz Chem Soc*, 2019, 30, 1988-1998.

Arvand M, Vaziri M, Vejdani M. Electrochemical study of atenolol at a carbon paste electrode modified with mordenite type zeolite. *Mater Sci Eng C*, 2010, 30, 709–714.

Bagoji AM, Nandibewoor ST. Electrocatalytic redox behavior of graphene films towards acebutolol hydrochloride determination in real samples. *New J Chem*, 2016, 40, 3763–3772.

Baluchová S, Daňhel A, Dejmková H, Ostatná V, Fojta M, Schwarzová-Pecková K. Recent progress in the applications of boron doped diamond electrodes in electroanalysis of organic compounds and biomolecules - A review. *Anal Chim Acta*, 2019, 1077, 30-66.

Baranowska I, Koper M. Electrochemical behavior of Propranolol and its major metabolites, 4'-hydroxypropranolol and 4'-hydroxypropranolol Sulfate, on glassy carbon electrode. *J Braz Chem Soc*, 2011, 22, 1601–1609.

Bargiel I, Smajdor J, Górska A, Paczosa-Bator B, Piech R. A Novel Voltametric Measurements of Beta Blocker Drug Propranolol on Glassy Carbon Electrode Modified with Carbon Black Nanoparticles. *Materials (Basel)*, 2021, 14, 7582.

Bathinapatla A, Gorle G, Kanchi S, Puthalapattu RP, Ling YC. An ultra-sensitive laccase/polyaziridine-bismuth selenide nanoplates modified GCE for detection of atenolol in pharmaceuticals and urine samples. *Bioelectrochemistry*, 2022, 147, 108212.

Beta blockers, 2022, . <https://my.clevelandclinic.org>, pristupljeno 8.4.2024.

Broli N, Vasjari M, Vallja L, Duka S, Shehu A, Cenolli S. Electrochemical determination of atenolol and propranolol using a carbon paste sensor modified with natural ilmenite. *Open Chem*, 2021, 19, 875-883.

Cumba LR, Smith JP, Brownson DAC, Iniesta J, Metters JP, do Carmo DR, Banks CE. Electroanalytical detection of pindolol: comparison of unmodified and reduced graphene oxide modified screen-printed graphite electrodes. *Analyst*, 2015, 140, 1543–1550.

David IG, Popa DE, Buleandra M. Pencil Graphite Electrodes: A Versatile Tool in Electroanalysis. *J Anal Chem*, 2017, 2017, 1–22.

Dehnavi A, Soleymanpour A. Titanium Dioxide/Multi-Walled Carbon Nanotubes Composite Modified Pencil Graphite Sensor for Sensitive Voltammetric Determination of Propranolol in Real Samples. *Electroanalysis*, 2020, 33, 355-364

Desai PB, Srivastava AK. Adsorptive stripping differential pulse voltammetric determination of metoprolol at Nafion-CNT-nano-composite film sensor. *Sens Actuat B Chem*, 2013, 176, 632–638.

Diez-Caballero RB, Valentin JA. The Determination of Timolol in Biological Fluids by Adsorptive Stripping Voltammetry. *Contemporary Electroanalytical Chemistry*, Berlin, Springer, 1990, 387–393.

Dimeski G, Badrick T, John AS. Ion Selective Electrodes (ISEs) and interferences—A review. *Clinica Chimica Acta*, 2010, 309–317

Er E, Çelikkan H, & Erk N. Highly sensitive and selective electrochemical sensor based on high-quality graphene/nafion nanocomposite for voltammetric determination of nebivolol. *Sens Actuat B Chem*, 2016, 224, 170–177.

Er E, Çelikkan H, & Erk N. A novel electrochemical nano-platform based on graphene/platinum nanoparticles/nafion composites for the electrochemical sensing of metoprolol. *Sens Actuat B Chem*, 2017, 238, 779–787.

Gaichore RR, Srivastava AK. Electrocatalytic determination of propranolol hydrochloride at carbon paste electrode based on multiwalled carbon-nanotubes and γ -cyclodextrin. *J Inc Phenom Macrocycl Chem*, 2013, 78, 195–206.

Ghoreishi SM, Behpour M, Khoobi A. Central composite rotatable design in the development of a new method for optimization, voltammetric determination and electrochemical behavior of betaxolol in the presence of acetaminophen based on a gold nanoparticle modified electrode. *Anal Methods*, 2012, 4, 2475–2485.

Gioia D, Casella IG. Pulsed electrodeposition of palladium nano-particles on coated multi-walled carbon nanotubes/nafion composite substrates: Electrocatalytic oxidation of hydrazine and propranolol in acid conditions. *Sens Actuat B Chem*, 2016, 237, 400–407.

Goyal RN, Singh SP. Voltammetric determination of atenolol at C60-modified glassy carbon electrodes. *Talanta*, 2006, 69, 932–937.

Goyal RN, Tyagi A, Bachheti N, Bishnoi S. Voltammetric determination of bisoprolol fumarate in pharmaceutical formulations and urine using single-wall carbon nanotubes modified glassy carbon electrode. *Electrochim Acta*, 2008, 53, 2802–2808.

Güngör Ö, Hassine CB, Burç M, Köytepe S, Duran ST. Preparation of Molecularly Imprinted Metoprolol Sensor from Poly(aniline-co-p-toluene sulfonic acid). *ABEC*, 2022, 14, 290-302.

Hasanzadeh M, Pournaghi-Azar MH, Shadjou N, Jouyban A. Magnetic nanoparticles incorporated on functionalized mesoporous silica: an advanced electrochemical sensor for simultaneous determination of amiodarone and atenolol. *RSC Adv*, 2014, 4, 4710–4717.

Kaya SI, Cetinkaya A, Ozkan S. Carbon Nanomaterial-Based Drug Sensing Platforms Using State-of-the-Art Electroanalytical Techniques. *Curr Anal Chem*, 2022, 18, 79-101.

Koçak B, Ipek Y. Nafion-Titanium (IV) Oxide-Graphene Modified Glassy Carbon Electrode (GCE) Based Electrochemical Sensor for the Voltammetric Determination of the β -blocker Bisoprolol Fumarate. *Anal Lett*, 2023, 56, 1619-1631.

Kun Z, Shuai Y, Dongmei T, Yuyang Z. Electrochemical behavior of propranolol hydrochloride in neutral solution on calixarene/multi-walled carbon nanotubes modified glassy carbon electrode. *J Electroanal Chem*, 2013, 709, 99–105.

Kun Z, Yi H, Chengyun Z, Yue Y, Shuliang Z, Yuyang Z. Electrochemical behavior of propranolol hydrochloride in neutral solution on platinum nanoparticles doped multi-walled carbon nanotubes modified glassy carbon electrode. *Electrochim Acta*, 2012, 80, 405–412.

Lee CY, Prasanna A, Lincy V, Vetri Selvi S, Chen S, Hong PD. Highly exfoliated functionalized MoS₂ with sodium alginate-polydopamine conjugates for electrochemical sensing of cardio-selective β -blocker by voltammetric methods. *Microchim Acta*, 2021, 188, 103.

Levent A. Voltammetric behavior of acebutolol on pencil graphite electrode: highly sensitive determination in real samples by square-wave anodic stripping voltammetry. *J Iran Chem Soc*, 2017, 14, 2495–2502.

Luong JHT, Male KB, Glennon JD. Boron-doped diamond electrode: synthesis, characterization, functionalization and analytical applications. *Analyst*, 2009, 134, 1965–1979.

Mirceski V, Guziejewski D, Stojanov L, Gulaboski R. Differential Square-Wave Voltammetry. *Anal Chem*, 2019, 91, 14904-14910.

Mohammed GI, Khraibah NH, Bashammakh AS, El-Shahawi MS. Analysis of β blocker timolol maleate drug residues in wastewater and biological fluids using differential pulse – anodic stripping voltammetry. *J Environ Anal Chem*, 2018, 143, 474-483.

Mohamed MA, Fekry AM, El-Shal MA, Banks CE. Incorporation of Tetrazolium Blue (TB)/Gold Nanoparticles (GNPs) into Carbon Paste Electrode: Application as an Electrochemical Sensor for the Sensitive and Selective Determination of Sotalol in Micellar Medium. *Electroanalysis*, 2017, 29, 2551–2558.

Moraes JT, Eisele AP, Salamanca-Neto CA, Scremin J, Sartori ER. Simultaneous voltammetric determination of antihypertensive drugs amlodipine and atenolol in pharmaceuticals using a cathodically pretreated boron-doped diamond electrode. *J Braz Chem Soc*, 2016, 27, 1264–1272.

Nekoueian K, Amiri M, Sillanpaa M. Carbon paste electrode with Au/Pd/ MWCNT nanocomposite for nanomolar determination of timolol. *Inter J Electrochem Sci*, 2017, 12, 1612–1624.

Nezhadali A, Mojarrab M. Computational design and multivariate optimization of an electrochemical metoprolol sensor based on molecular imprinting in combination with carbon nanotubes. *Anal Chim Acta*, 2016, 924, 86–98.

Nigović B, Behetić S. Elektroanalitika u farmaciji. *Farm glas*, 2007, 63, 163 – 175.

Nigović B, Marušić M, Jurić S. A highly sensitive method for determination of β -blocker drugs using a Nafion-coated glassy carbon electrode. *J Electroanal Chem*, 2011, 663, 72–78.

Nigović B, Mornar A, Završki M. Rapid Electroanalytical Method for Determination of Nebivolol at a Boron-Doped Diamond Electrode. *J AOAC Int*, 2015, 98, 1535–1541.

Patil RH, Hegde RN, Nandibewoor ST, Voltammetric Oxidation and Determination of Atenolol Using a Carbon Paste Electrode. *Ind Eng Chem R*, 2009, 38, 10206–10210.

Pereira GF, Deroco PB, Silva TA, Ferreira HS, Fatibello-Filho O, Eguiluz KIB, Salazar-Banda GR. Study of electrooxidation and enhanced voltammetric determination of β -blocker pindolol using a boron-doped diamond electrode. *Diam Relate Mater*, 2018, 82, 109–114.

Purushothama HT, Nayaka YA, Basavarajappa KV, Yathisha RO, Manjunatha P, Vinay MM. An electrochemical study of Atenolol using Patton and Reeder's modified pencil graphite electrode as an electrochemical sensor. *Inter J of Environ Anal Chem*, 2019, 101, 450–463.

Rapp BE. Electrochemical Methods for Biomass and Biocorrosion Monitoring. U: Encyclopedia of Interfacial Chemistry, urednik, Amsterdam, Elsevier, Wandelt K, 2018, str. 166-172.

Roushani M, Jalilian Z, Nezhadali A. Screen printed carbon electrode sensor with thiol graphene quantum dots and gold nanoparticles for voltammetric determination of solatol. *Heliyon*, 2019, 5, 01984.

Sadiković M, Nigović B. Development of electrochemical platform based on carbon nanotubes decorated with zirconium oxide nanoparticles for determination of nebivolol. *Int J Electrochem Sci*, 2017, 12, 9675–9688.

Salemi MR, Fathi S, Chekin F, Norouzi B. Cu-Co Bimetallic Catalyst-based Electrochemical Sensing Platform for Determination of Bisoprolol in Clinical Samples. *Comb Chem High Throughput Screen*, 2024, u tisku.

Santhy A, Beena S, Krishnanunni Namboothiri US, Anupriya S, Sreeranjini CV. A pencil graphite electrode modified with poly nicotinamide as a framework for the electrochemical detection of propranolol hydrochloride. *IOP Conf Ser Mater Sci Eng*, 2020, 872, 012125.

Santos AM, Wong A, Fatibello-Filho O. Simultaneous determination of salbutamol and propranolol in biological fluid samples using an electrochemical sensor based on functionalized-graphene, ionic liquid and silver nanoparticles. *J Electroanal Chem*, 2018, 824, 1–8.

Sartori ER, Medeiros RA, Rocha-Filho RC, Fatibello-Filho O. Square-wave voltammetric determination of propranolol and atenolol in pharmaceuticals using a boron-doped diamond electrode. *Talanta*, 2010, 81, 1418–1424.

Silva M, Morante-Zarcero S, Pérez-Quintanilla D, Sierra I. Simultaneous determination of pindolol, acebutolol and metoprolol in waters by differential-pulse voltammetry using an efficient sensor based on carbon paste electrode modified with amino-functionalized mesostructured silica. *Sens Actuators B Chem*, 2019, 283, 434–442.

Smarzewska S, Ciesielski W. Electroanalysis of pindolol on a GCE modified with reduced graphene oxide. *Anal Methods*, 2014, 6, 5038–5046.

Soleymanpour A, Ghasemian M. Chemically modified carbon paste sensor for the potentiometric determination of carvedilol in pharmaceutical and biological media. *Measurement*, 2015, 59, 14–20.

Suchanek M, Paczosa-Bator B, Piech R. A Novel Composite Voltammetric Sensor Based on Yttria-Stabilized Zirconia Doped with Neodymium-Carbon Black-Nafion Glassy Carbon Electrode for Metoprolol Determination. *Membranes*, 2023, 13, 890.

Szentmiklosi J, Szentandrassy N, Hegyi B, Horvath B, Magyar J, Banyasz T, Nanasi PP. Chemistry, Physiology, and Pharmacology of β -Adrenergic Mechanisms in the Heart. Why are β -Blocker Antiarrhythmics Superior? *Curr Pharm Des*, 2015, 21, 1030-1041.

Švancara I, Walcarius A, Kalcher K, Vytřas K. Carbon paste electrodes in the new millennium. *Cent Eur J Chem*, 2009, 7, 598-656.

Uslu B, Ozkan SA. Solid electrodes in electroanalytical chemistry: present applications and prospects for high throughput screening of drug compounds. *Comb Chem High Throughput Screen*, 2007, 10, 495-513.

Valian M, Khoobi A, Salavati-Niasari M. Green synthesis and characterization of DyMnO₃-ZnO ceramic nanocomposites for the electrochemical ultratrace detection of atenolol. *Mater Sci Eng C*, 2020, 111, 110854.

Voltammetry: Definition, Types, Applications, 2023., <https://scienceinfo.com>, pristupljeno 4.4.2024.

Yıldırım S, Erkmén C, Uslu B. Novel Trends in Analytical Methods for β -Blockers: An Overview of Applications in the Last Decade. *Crit Rev Anal Chem*, 2020, 52, 1–39.

Zahid A, Bakirhan NK, Karadurmuş L, Shah A, Ozkan SA. Development of a Surfactant/Platinum Composite for Sensitive Cardio-selective Beta Blocker Detection and their Theoretical Studies. *Electroanalysis*, 2019, 31, 1598–1607.

Zhang YM, Duan CQ, Gao AN. Electrochemical behavior of labetalol at an ionic liquid modified carbon paste electrode and its electrochemical determination. *J Serb Chem Soc*, 2013, 78, 281–294.

Zil'berg R, Yarkaeva YA, Sidel'nikov A, Maistrenko VN, Kraikin VA, Gileva NG. Voltammetric determination of bisoprolol on a glassy carbon electrode modified by poly (arylene phthalide). *J Anal Chem*, 2016, 71, 926-931

8. SAŽETAK

Beta blokatori su skupina lijekova koji se propisuju kod različitih kardiovaskularnih bolesti, no često se koriste i kao doping sredstva u raznim sportovima pa je iz tog razloga vrlo važno razviti jednostavne, precizne i osjetljive metode za njihovo određivanje. Elektroanalitičke metode imaju značajnu ulogu i često su korištene metode u svrhu određivanja ove vrste lijekova.

U ovom radu dan je pregled radova odabranih različitih voltametrijskih metoda i razvijenih elektrokemijskih senzora dobivenih modifikacijom ugljikovih elektroda za određivanje beta blokatora. Pritom su u ispitivanjima najčešće korištene diferencijalna pulsna voltametrija te pravokutnovalna voltametrija, a od elektroda upotrebljavaju se ugljikova staklasta elektroda, elektroda od ugljikove paste, elektroda od grafitne mine te dijamantna elektroda s primjesama bora. Za modifikaciju površina elektroda najčešće se koriste raznovrsni nanomaterijali, koji se nanose zasebno ili u kombinacijama, s ciljem poboljšanja svojstava elektroaktivnih površina i izvedbenih značajki razvijenih elektroanalitičkih metoda za određivanje beta blokatora. Nanocjevčice ugljika često se koriste kao modifikatori površina ugljikovih elektroda, a njihova upotreba omogućuje nižu granicu detekcije odnosno veću osjetljivost zbog povećanja elektroaktivne površine i njihove elektrokatalitičke aktivnosti. Najčešće upotrijebljena elektroda u analizama beta blokatora jest ugljikova staklasta elektroda čija se površina često modificira s ciljem poboljšanja parametra poput osjetljivosti, selektivnosti i reproducibilnosti.

8. SUMMARY

Beta blockers are a group of drugs that are prescribed for various cardiovascular diseases, but they are also often used as doping agents in some sports, so for this reason it is very important to develop a simple, precise and sensitive method for their determination. Electroanalytical methods play a significant role and are often used for determining this type of drugs.

This paper provides an overview of selected different voltammetric methods and developed electrochemical sensors obtained by modifying carbon electrodes for the determination of beta blockers. Differential pulse voltammetry and square wave voltammetry were mostly used in the tests, and the electrodes used were glassy carbon electrode, carbon paste electrode, pencil graphite electrode and boron-doped diamond electrode. Various nanomaterials are most often used to modify electrode surfaces, which are applied separately or in combinations, with the aim of improving the properties of electroactive surfaces and the performance characteristics of developed electroanalytical methods for determining beta blockers. Carbon nanotubes are often used as surface modifiers of carbon electrodes, their use enables a lower detection limit and greater sensitivity due to the increase of the electroactive surface and their electrocatalytic activity. The most commonly used electrode in beta blocker analyzes is glassy carbon electrode whose surface is often modified in order to improve parameters such as sensitivity, selectivity and reproducibility.

9. PRILOZI

Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Studij: Farmacija
Zavod za analitiku i kontrolu lijekova
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

Voltametrijske metode za analizu beta blokatora

Lana Puljko

SAŽETAK

Beta blokatori su skupina lijekova koji se propisuju kod različitih kardiovaskularnih bolesti, no često se koriste i kao doping sredstva u raznim sportovima pa je iz tog razloga vrlo važno razviti jednostavne, precizne i osjetljive metode za njihovo određivanje. Elektroanalitičke metode imaju značajnu ulogu i često su korištene metode u svrhu određivanja ove vrste lijekova.

U ovom radu dan je pregled radova odabranih različitih voltametrijskih metoda i razvijenih elektrokemijskih senzora dobivenih modifikacijom ugljikovih elektroda za određivanje beta blokatora. Pritom su u ispitivanjima najčešće korištene diferencijalna pulsna voltametrija te pravokutnovalna voltametrija, a od elektroda upotrebljavaju se ugljikova staklasta elektroda, elektroda od ugljikove paste, elektroda od grafitne mine te dijamantna elektroda s primjesama bora. Za modifikaciju površina elektroda najčešće se koriste raznovrsni nanomaterijali, koji se nanose zasebno ili u kombinacijama, s ciljem poboljšanja svojstava elektroaktivnih površina i izvedbenih značajki razvijenih elektroanalitičkih metoda za određivanje beta blokatora. Nanocjevčice ugljika često se koriste kao modifikatori površina ugljikovih elektroda, a njihova upotreba omogućuje nižu granicu detekcije odnosno veću osjetljivost zbog povećanja elektroaktivne površine i njihove elektrokatalitičke aktivnosti. Najčešće upotrijebljena elektroda u analizama beta blokatora jest ugljikova staklasta elektroda čija se površina često modificira s ciljem poboljšanja parametra poput osjetljivosti, selektivnosti i reproducibilnosti.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 50 stranica, 13 grafičkih prikaza, 1 tablica i 71 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: beta blokatori, voltametrija, ugljikova elektroda

Mentor: **Dr. sc. Biljana Nigović**, redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Ocjenjivači: **Dr. sc. Biljana Nigović**, redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Dr. sc. Željko Maleš, redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Izv. prof. dr. sc. Sandra Jurić, izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad prihvaćen: srpanj 2024.

Basic documentation card

University of Zagreb
Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Study: Pharmacy
Department of Pharmaceutical Analysis
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

Voltammetric methods for the analysis of beta blockers

Lana Puljko

SUMMARY

Beta blockers are a group of drugs that are prescribed for various cardiovascular diseases, but they are also often used as doping agents in some sports, so for this reason it is very important to develop a simple, precise and sensitive method for their determination. Electroanalytical methods play a significant role and are often used for determining this type of drugs.

This paper provides an overview of selected different voltammetric methods and developed electrochemical sensors obtained by modifying carbon electrodes for the determination of beta blockers. Differential pulse voltammetry and square wave voltammetry were mostly used in the tests, and the electrodes used were glassy carbon electrode, carbon paste electrode, pencil graphite electrode and boron-doped diamond electrode. Various nanomaterials are most often used to modify electrode surfaces, which are applied separately or in combinations, with the aim of improving the properties of electroactive surfaces and the performance characteristics of developed electroanalytical methods for determining beta blockers. Carbon nanotubes are often used as surface modifiers of carbon electrodes, their use enables a lower detection limit and greater sensitivity due to the increase of the electroactive surface and their electrocatalytic activity. The most commonly used electrode in beta blocker analyzes is glassy carbon electrode whose surface is often modified in order to improve parameters such as sensitivity, selectivity and reproducibility.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 50 pages, 13 figures, 1 tables and 71 references. Original is in Croatian language.

Keywords: beta blockers, voltammetry, carbon based electrode

Mentor: **Biljana Nigović, Ph.D.** *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Biljana Nigović, Ph.D.** *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Željko Maleš, Ph.D. *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Sandra Jurić, Ph.D. *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: July 2024