

**UNIVERSITATEA NAȚIONALĂ DE ȘTIINȚĂ ȘI TEHNOLOGIE  
POLITEHNICA BUCUREȘTI**

**FACULTATEA DE INGINERIE CHIMICĂ ȘI BIOTEHNOLOGII**

**ȘCOALA DOCTORALĂ: INGINERIE CHIMICĂ ȘI BIOTEHNOLOGII**

**TEZĂ DE DOCTORAT**

***-REZUMAT-***

Conducător de doctorat:

Prof. Dr. Ing. RADU GABRIEL-LUCIAN

Student-doctorand:

PREDA DANIEL

**BUCUREȘTI**

**2025**

**UNIVERSITATEA NAȚIONALĂ DE ȘTIINȚĂ ȘI TEHNOLOGIE  
POLITEHNICA BUCUREȘTI**

**FACULTATEA DE INGINERIE CHIMICĂ ȘI BIOTEHNOLOGII**

**ȘCOALA DOCTORALĂ: INGINERIE CHIMICĂ ȘI BIOTEHNOLOGII**

**TEHNICI ANALITICE AVANSATE DE DETECȚIE A  
MEDICAMENTELOR**

***-REZUMAT-***

Conducător de doctorat:

Prof. Dr. Ing. RADU GABRIEL-LUCIAN

Student-doctorand:

PREDA DANIEL

**BUCUREȘTI**

**2025**

## CUPRINS PE SCURT

|   |    |
|---|----|
| 1. INTRODUCERE .....  | 4  |
| 2. MEDICAMENTE ANTIBIOTICE .....  | 4  |
| 3. MEDICAMENTE ANTITROMBOTICE.....  | 5  |
| 4. TEHNICI ANALITICE FOLOSITE ÎN ANALIZA INSTRUMENTALĂ .....  | 5  |
| 5. POLIMERI IMPRIMAȚI MOLECULAR (MIP).....  | 6  |
| 6. SENZORI ELECTROCHIMICI PE BAZĂ DE MIP-URI.....   | 7  |
| 7. DETERMINAREA ELECTROCHIMICĂ A OXITETRACICLINEI FOLOSIND<br>ELECTRODUL DE GRAFIT TIP MINĂ DE CREION .....                             | 8  |
| 8. DETERMINAREA DIPIRIDAMOLULUI FOLOSIND ELECTROZI TIP MINĂ<br>DE GRAFIT MODIFICAȚI CU FILME POLIMERICE IMPRIMATE MOLECULAR.....        | 9  |
| 8.1. SELECTAREA MONOMERULUI ÎN VEDEREA OBTÎNERII DE FILME<br>POLIMERICE IMPRIMATE MOLECULAR.....  | 9  |
| 8.2. DETERMINAREA DIPIRIDAMOLULUI FOLOSIND PGE MODIFICAT<br>CU MIP PE BAZĂ DE ACID CAFEIC .....   | 10 |
| 8.3. SENZOR ELECTROCHIMIC TIP MINĂ DE GRAFIT PE BAZĂ DE FILM<br>IMPRIMAT MOLECULAR CU CURCUMINĂ PENTRU DETECȚIA<br>DIPIRIDAMOLULUI..... | 13 |
| 9. STUDIUL DEGRADĂRII ENZIMATICE A DIPIRIDAMOLULUI ÎN<br>PREZENȚA LACAZEI ȘI FOLOSIND CA MEDIATOR ACIDUL CAFEIC. ....                   | 16 |
| 10. CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE.....   | 17 |
| 11. LISTA DE PUBLICAȚII .....   | 19 |
| 12. BIBLIOGRAFIE.....   | 20 |

## 1. INTRODUCERE

Medicamentele sunt substanțe chimice utilizate pentru prevenția, tratarea și/sau ameliorarea unei game largi de afecțiuni, acționând ca analgezice (care diminuează durerea) [1], antihipertensive (care reglează tensiunea arterială)[2], sau antidiabetice (care controlează nivelul glicemiei)[3]. Ele acționează prin mecanisme biologice diverse, influențând căile metabolice sau interacționând cu receptori specifici din organism, pentru a restabili echilibrul funcțional al organismului. În acest context, antibioticele și antitromboticele ocupă un rol central datorită impactului lor profund asupra sănătății publice. Din cauza folosirii excesive și inadecvate a medicamentelor, atât din perspectiva efectului asupra organismului uman cât și a implicațiilor asupra mediului înconjurător, se conturează premisa dezvoltării de noi metode și instrumente analitice de detecție, cuantificare, studiere a diferitelor procese în care sunt implicate aceste substanțe și de metode de combatere a poluării generate de traseul necontrolat al acestora.

## 2. MEDICAMENTE ANTIBIOTICE

Antibioticele au devenit categoria cea mai comună de medicamente care a revoluționat medicina în ultimele decenii. O definiție mult mai complexă a antibioticelor cuprinde clase de molecule precum metaboliți secundari ai unor specii bacteriene și fungice [4]–[6], fie compuși semi-sintetici [7]–[9] sau sintetici. Acestea se împart în 2 mari categorii: antibiotice cu efect **bactericid** (aminoglicozide, beta-lactame, fluorochinolone etc.) [10] și cu efect **bacteriostatic** (tetraciclina, macrolide, sulfonamide etc.) [11]. Cu toate acestea, delimitarea nu este foarte strictă, deoarece există și antibiotice bacteriostatice cu activitate bactericidă (de exemplu linezolid) sau invers, unde antibiotice bactericide pot acționa ca bacteriostatice în anumite condiții [12].

Această clasă de substanțe prezintă un rol aparte datorită modului în care ajută organismele vii să lupte împotriva diferitelor infecții bacteriene (gastrointestinale, urinare [13], ale tractului genital [14], cutanate [15], abdominale [16], ale sistemului nervos central [17], ale urechii, ale gâtului, pneumonie, tifos, bronșită, sinuzită [9], artrită, mastită [4], tuberculoză, lepră, malarie [18], etc.), contribuind astfel la îmbunătățirea sănătății și reducerea ratei mortalității.

Din păcate, la fel ca multe alte medicamente, antibioticele pot genera efecte secundare, precum permeabilizarea scăzută a membranei celulare, febră, mialgie, hepatotoxicitate și/sau nefrotoxicitate, erupții cutanate, ruptura tendonului [19], [20], hiperactivitate, inflamație la

locul injectării [16], dinți galbeni, tulburări digestive și cardiovasculare [21], carcinogenitate [22] etc.

### **3. MEDICAMENTE ANTITROMBOTICE**

Medicamentele antitrombotice sunt esențiale în prevenirea formării trombilor arteriali prin inhibarea agregării plachetare. În artere, întreruperea plăcii aterosclerotice declanșează agregarea plachetară și activarea coagulării culminând cu formarea de trombi bogați în trombocite, care obstrucționează fluxul sanguin (aterotromboză) [23]. Acest proces este cauza principală a infarctului miocardic, accidentului vascular cerebral ischemic și a ischemiei acute a membrelor. Fluxul sanguin în vene este mai lent decât cel din artere, astfel încât trombi venoși conțin mai puține trombocite și mai multă fibrină decât trombi arteriali. Blocajul în vene duce la tromboza venoasă profundă și embolia pulmonară, care sunt cunoscute sub numele de tromboembolism venos (TEV) [24].

### **4. TEHNICI ANALITICE FOLOSITE ÎN ANALIZA INSTRUMENTALĂ**

Dintre tehnicile folosite pentru studierea proprietăților substanțelor, cele mai la îndemână sunt cele bazate pe analiză instrumentală, (tehnici electrochimice și spectrometrice). Aceste tehnici au la bază examinarea proprietăților analiților, în vederea stabilirii sau confirmării structurii lor, elucidarea mecanismelor de reacție și echilibrelor implicate sau pentru estimarea anumitor constante fizice (constanta de disociere, coeficient al transferului de sarcină, constante de viteză, viteze inițiale de reacție etc.) și determinarea cantitativă a acestora din matrici complexe și unice [25].

În cadrul tehnicilor și metodelor electrochimice, care au ca instrument central senzorul electrochimic, traductorul folosit cu precădere este electrodul, care în baza unei instrumentații și metode adecvate, poate aduce informații relevante cu privire la mecanismul de acțiune al unei substanțe, cât și la cantitatea în care se găsește într-o probă de interes. S-a pus accent pe electrozii dezvoltati pe bază de carbon, pornind de la electrozi consacrați precum electrodul de cărbune sticlos (GCE), electrodul serigrafat de cărbune (SPCE), electrodul de grafit mină de creion (PGE), etc. și culminând cu materiale cu structuri complexe precum grafena, oxidul de grafenă, nanotuburile de carbon, nanomateriale (nanoparticule, puncte cuantice, nanofire) pentru a evidenția stadiul actual al cunoașterii.

Tehnicile analitice spectrometrice sunt cele mai folosite tehnici în laboratoarele de analiză, tehnici ce pun accent pe absorbția/emisia luminii pentru a aduce informații relevante

cu privire la mecanismele de reacție în care sunt implicate diverse substanțe cât și la cantitățile în care se regăsesc în probe. Spectrometria de absorbție moleculară în domeniul vizibil și ultraviolet este folosită pentru studierea proceselor în care sunt implicate substanțe cu molecule de dimensiuni mai mari cum sunt medicamentele. Totodată se poate studia și cinetica de degradare a acestora cu rol în deslușirea mecanismului de acțiune pentru reacțiile catalizate/biocatalizate. [26].

## 5. POLIMERI IMPRIMAȚI MOLECULAR (MIP)

Polimerii imprimați molecular sunt sintetizați dintr-o moleculă template (moleculă țintă sau moleculă șablon) și un monomer funcțional, iar în funcție de metoda de polimerizare sunt prezenți în proces și agenți de reticulare (cross-linker), solvent porogen și/sau inițiatori de reacție. Monomerii funcționali pot fi legați de molecula template prin interacțiuni necovalente (legături de hidrogen, ionice sau hidrofobe) sau covalente (prin formarea unor structuri denumite pre-complecși în etapa antemergătoare reticulării în solvent porogen [4]. Principalul avantaj al acestei clase de polimeri este sensibilitatea ridicată, conferită prin interacțiunea specifică analit- MIP.

Senzorii pe bază de polimeri imprimați molecular (figura 5.1) au fost utilizați în dezvoltarea diferitelor metode de detecție (electrochimice [27], optice [28], fluorescențe [29], (electro)chemiluminescente [30], de rezonanță plasmonică de suprafață [31], ELISA [32]).

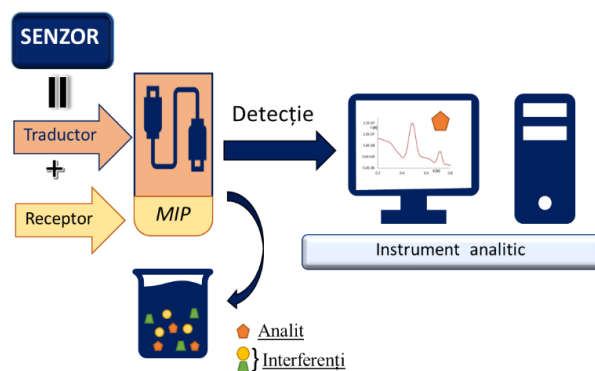


Figura 5.1. Instrument de analiză electrochimică și părțile sale componente: receptor, traductor și dispozitiv analitic.

Procedura generală pentru sinteza MIP-urilor implică 3 etape (Figura 5.2):

- 1) formarea complexului de pre-polimerizare (pre-complex). Acest proces are la bază combinarea moleculelor template cu monomerul funcțional în solventul de reacție, cu scopul formării de legături covalente sau necovalente;

- 2) inițierea și propagarea procesului de polimerizare în mediul de reacție, în condiții foto/termice și într-un solvent adecvat, în vederea obținerii unui polimer 3D care să includă molecule țintă.
- 3) îndepărtarea moleculelor țintă din polimerul nou format, prin extracție, eluție sau prin aplicarea unui potențial electric.

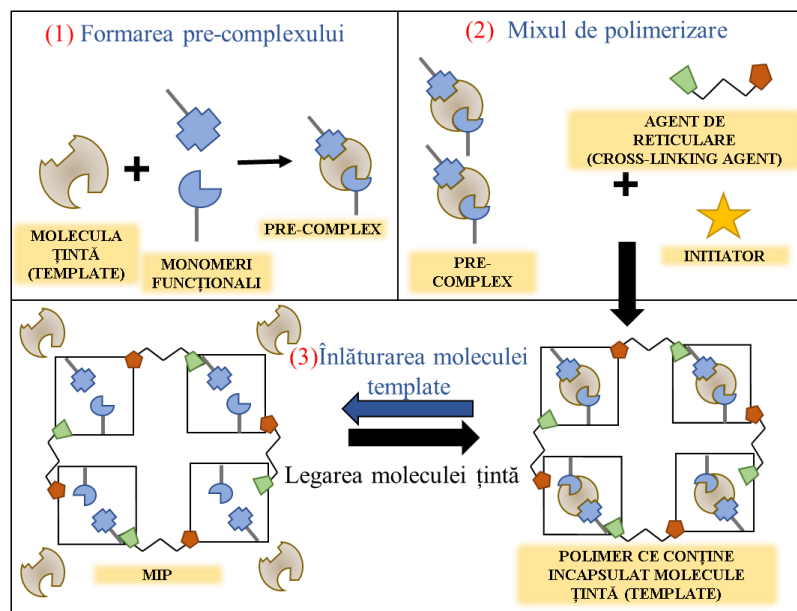


Figura 5.2. Reprezentarea schematică a principalelor etape implicate în sinteza MIP.

În structura MIP-ului se formează microcavități, capabile de recunoaștere specifică a moleculei țintă, obținându-se un semnal analitic care să permită astfel determinări sensibile și selective utilizând un dispozitiv de detecție adecvat [33].

## 6. SENZORI ELECTROCHIMICI PE BAZĂ DE MIP-URI

Senzorii electrochimici au căpătat o importanță remarcabilă în tehnicile de analiză chimică datorită sensibilității lor ridicate, costului scăzut, răspunsului rapid și posibilității de a fi ușor modificați și miniaturizați. Aceștia, împreună cu MIP-urile, își combină avantajele rezultând unelte cu selectivitate și sensibilitate ridicate, stabilitate chimică/mecanică crescută cu grad de reutilizare ridicat și limite de detecție scăzute (LOD) [34], [35]. Aceste caracteristici sunt influențate atât de tipul substratului (fiind luați în considerare doar electrozii pe bază de carbon), cât și de modificatori, care acționează ca receptor, fiind nucleul de detecție al senzorului.

## 7. DETERMINAREA ELECTROCHIMICĂ A OXITETRACICLINEI FOLOSIND ELECTRODUL DE GRAFIT TIP MINĂ DE CREION

A fost investigat comportamentul voltametric al oxitetraciclinei la electrodul de grafit de tip mină de creion HB întrucât la acesta s-a obținut cel mai mare semnal de oxidare al OTC comparativ cu alți electrozi de lucru studiați (PGE de diferite durități (2B, B, HB, H, 2H), GCE sau electrod de Pt).

În cadrul dezvoltării metodei s-a studiat influența pH-ului și naturii electrolitului suport asupra procesului voltametric al OTC, rezultând că oxidarea antibioticului este caracterizată de un proces de electrod ireversibil, dar dependent de pH. Rezultatele obținute prin voltametrie ciclică voltametrie diferențială cu pulsuri au evidențiat faptul că la oxidarea OTC numărul electronilor implicați în proces este egal cu cel al protonilor.

Domeniul de liniaritate al metodei DPV dezvoltate pentru cuantificarea OTC în BRB pH = 4,56 folosind PGE, a fost de la  $1,0 \times 10^{-6}$  până la  $3,6 \times 10^{-4}$  mol/L OTC (figura 7.1.). Valoarea limitei de detecție (LOD) a fost  $6,8 \times 10^{-7}$  mol/L OTC, iar a limitei de cuantificare (LOQ)  $2,3 \times 10^{-6}$  mol/L OTC.

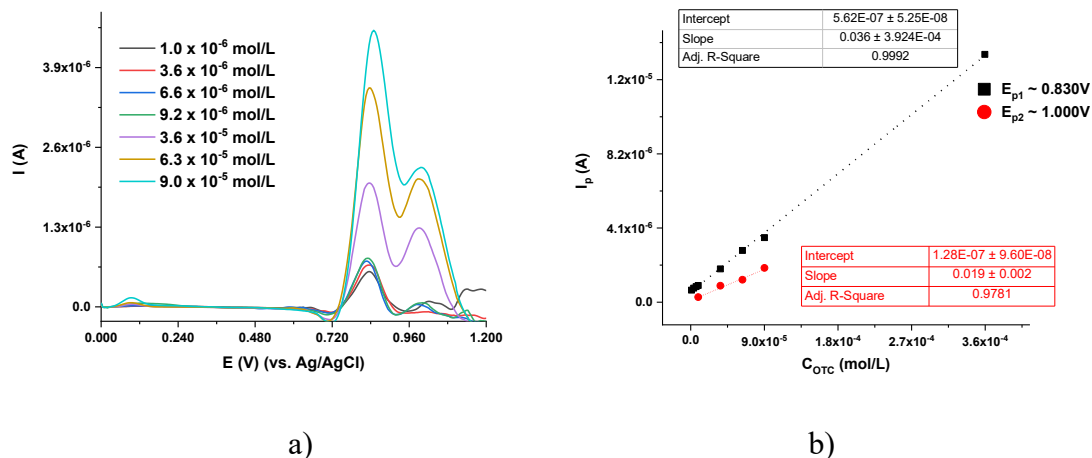


Figura 7.1.a) Voltamograme diferențiale cu pulsuri înregistrate pe HB PGE pentru soluții de OTC de concentrații diferite în soluție de BRB pH = 4,56, b) variația intensității curentului de peak pentru diferite concentrații de OTC în soluție de tampon BRB pH = 4,56.

Metoda dezvoltată este simplă și rapidă, optimizată pentru determinarea OTC în produsele farmaceutice veterinare.



## 8. DETERMINAREA DIPIRIDAMOLULUI FOLOSIND ELECTROZI TIP MINĂ DE GRAFIT MODIFICAȚI CU FILME POLIMERICE IMPRIMATE MOLECULAR

### 8.1. SELECTAREA MONOMERULUI ÎN VEDEREA OBȚINERII DE FILME POLIMERICE IMPRIMATE MOLECULAR

- *Naringin ca monomer funcțional*

S-a studiat posibilitatea realizării unui film polimeric imprimat molecular folosind drept moleculă template dipiridamolul. În acest caz s-a folosit ca monomer funcțional naringinul, un bioflavonoid natural a cărui structură chimică este prezentată în figura figura 8.1.

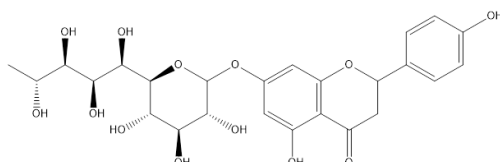


Figura 8.1. Formula structurală a naringinului.

Luând în considerare datele prezente în literatură, referitoare la posibilitatea dimerizării/ polimerizării flavonoidelor la pH-uri scăzute cu posibilitatea pierderii unui proton și producerii unui radical semichinonă [36], s-a încercat folosirea unei metode potențiodinamice pentru obținerea unui film de polinaringin (pNGN). În urma optimizării condițiilor de polimerizare pentru MIP și NIP și a folosirii senzorilor noi formați pentru măsurarea intensităților de peak asociate DIP dintr-o soluție ce conținea  $1,00 \times 10^{-5}$  mol/L analit, răspunsul senzorului nu a fost mulțumitor, astfel încât au fost considerați alți monomeri.

- *Acidul galic ca monomer funcțional*

Alt monomer funcțional testat pentru capacitatea de formare a unui film polimeric impregnat molecular a fost acidul galic (GA), care este un compus trifenolic (figura 8.2) cu importanță biologică și farmacologică având proprietăți antibacteriene, anticanceroase și antiinflamatorii.

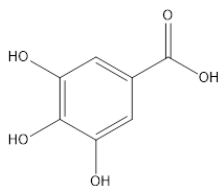


Figura 8.2. Formula structurală a acidului galic

Pornind de la faptul că există în literatură electrozi de carbon modificați cu acid poligalic (pGA), s-a propus modificarea unui electrod cu acid galic, în 2 soluții electrolitice diferite: PBS pH = 7,00 și BRB pH = 9,00. Senzorii obținuți nu au prezentat calități superioare electrozilor nemodificați, astfel încât a fost schimbat monomerul de lucru.

- ***Proflavina ca monomer funcțional***

Alt monomer folosit pentru generarea de filme polimerice imprimate molecular pentru detecția DIP a fost proflavina (PFV), unul dintre cei mai folosiți agenți antibacterieni. Activitatea biologică este dată de structura planară a acesteia (figura 8.3), putând foarte ușor să se intercaleze între cele 2 helixuri de ADN, blocând astfel anumite funcții date de acesta [37].

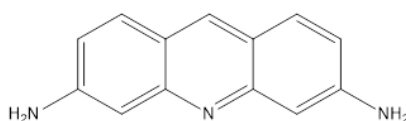


Figura 8.3. Formula structurală a proflavinei.

S-au generat două un mix-uri de polimerizare, primul conținând PFV  $2,00 \times 10^{-4}$  mol/L, în scopul formării NIP-ului și cel de al 2-lea conținând PFV  $2,00 \times 10^{-4}$  mol/L și DIP  $2,00 \times 10^{-5}$  mol/L, pentru formarea MIP-ului. Au fost aplicate 5 cicluri de potențial, în care acesta varia de la – 0,300V până la 1,300 V, iar viteza de scanare era 0,100V/. Nici în cazul folosirii proflavinei, răspunsul senzorului nu a fost superior electrodului nemodificat.

## **8.2.DETERMINAREA DIPIRIDAMOLULUI FOLOSIND PGE MODIFICAT CU MIP PE BAZĂ DE ACID CAFEIC**

În vederea obținerii electrodului modificat MIP\_PGE, s-a folosit o metodă de polimerizare potențiodinamică ce a constat în aplicarea a 5 cicluri de potențial între 0,000 și 2,000V, soluția de lucru conținând CA (monomer), DIP (template) și PBS pH = 7,00 (electrolit suport). Același tratament electrochimic a fost aplicat electrolitului suport, electrodului modificat doar cu CA și electrodului modificat cu DIP. Pentru electrodul MIP\_PGE pot fi observate în primul ciclu de scanare al voltamogramelor un semnal corespunzător CA (a) și un semnal corespunzător DIP (b), peak-urile anodice putând fi observate la cca. 0,300 V și cca. 0,500 V. În timpul scanării inverse a primului ciclu de potențial a apărut un peak catodic la cca. 0,150 V. Începând cu cel de-al 2 lea ciclu, aceste două semnale au scăzut dramatic, semnalul DIP (b) dispărând complet începând cu cel de-al 3 lea ciclu, în timp ce semnalul corespunzător CA (a) s-a deplasat spre potențiale mai puțin pozitive. Potrivit lui Nian Bing Le et al. [38] acest semnal (de la cca. 0,230 V) poate fi atribuit formării filmului poli(acid cafeic) (pCA). Cuplul

redox semnalului anodic cu cel catodic care corespundea perechii de o-chinonă/o-hidrochinonă reprezintă o dovadă a formării filmului pCA [39], [40]. Îmbunătățirea curenților de peak cu creșterea numărului de cicluri de polimerizare a sugerat faptul că polimerul generat la suprafața electrodului este conductiv. Voltamogramele aferente polimerizării DIP+CA pot fi observate în figura 8.4.

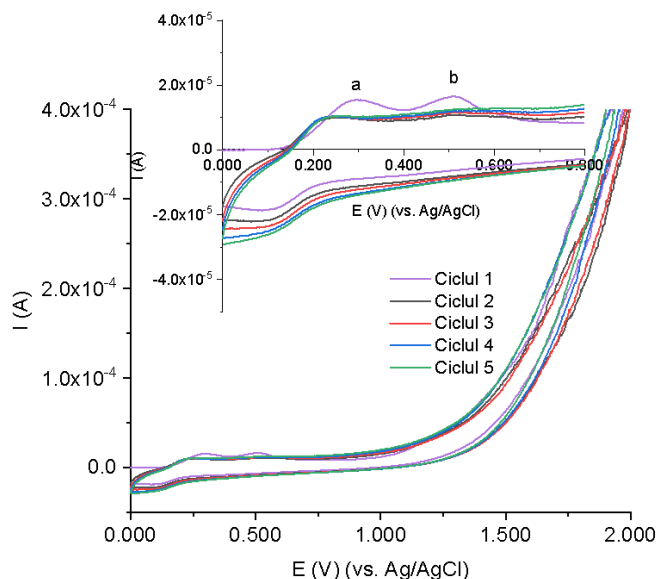


Figura 8.4. Voltamograme ciclice înregistrate pe PGE în timpul procesului de electropolimerizare având în mixul de reacție  $2,00 \times 10^{-4}$  mol/L și  $4,00 \times 10^{-5}$  mol/L DIP în PBS pH = 7,00, cu o valoare a vitezei de scanare de 0,100 V/s. Inset: secțiune extinsă a regiunii în care au fost observate semnalele CA și DIP.

S-au optimizat condițiile experimentale pentru dezvoltarea electrodului modificat prin studiul influenței concentrației monomerului funcțional și a moleculei șablon, obținându-se concentrațiile optime  $2,00 \times 10^{-4}$  mol/L CA și  $4,00 \times 10^{-5}$  mol/L DIP. S-a determinat că 5 cicluri voltametrice reprezintă numărul optim de cicluri de electropolimerizare aplicate, s-a stabilit valoarea vitezei de baleiaj și anume 0,100 V/s, a condițiilor de eliminare a moleculei șablon și s-a caracterizat electrodul prin spectroscopie de impedanță electrochimică.

Influența concentrației DIP asupra curentului de peak anodic obținut prin DPV pentru MIP\_PGE în PBS pH = 7,00 a fost studiată în intervalul de concentrație  $1,00 \times 10^{-7}$  –  $1,00 \times 10^{-5}$  mol/L DIP și au fost exprimate intensitățile curenților de peak din DPV în funcție de concentrația de DIP din soluție, în PBS, pH = 7,00 (Figura 8.5).

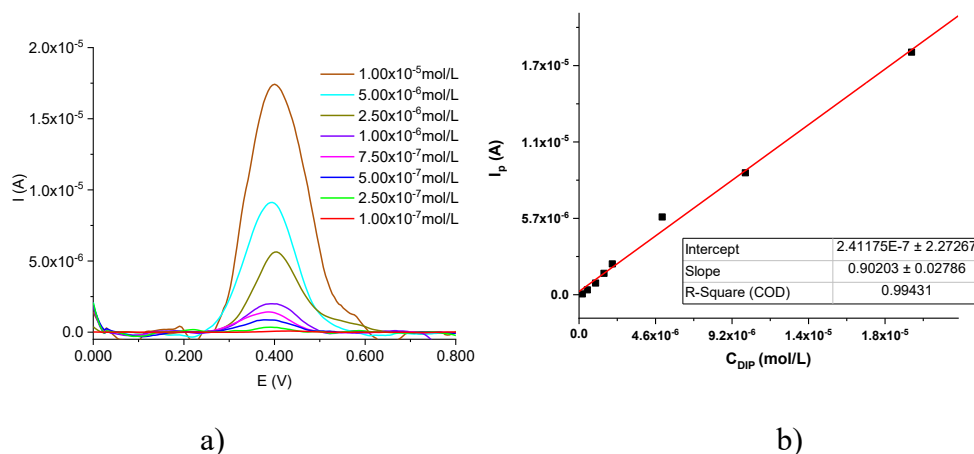


Figura 8.5. a) Voltamogramă obținută prin DPV pe MIP\_PGE pentru diferite concentrații de DIP în PBS pH = 7,00; b) reprezentarea a intensităților curentilor de peak din DPV în funcție de concentrația de DIP din soluție, în PBS, pH = 7,00 folosind viteza de scanare de 0,100 V/s

Variația liniară a curentului de peak de oxidare cu concentrație DIP a fost descrisă de ecuația de regresie  $I_p \text{ (A)} = 0,902 \times C_{DIP} \text{ (mol/L)} + 2,412 \times 10^{-7}$  ( $R^2 = 0,9943$ ), care a fost valabilă pentru întregul interval de concentrație investigat.

Pentru a reduce limita inferioară a intervalului liniar obținut pentru determinarea prin DPV a DIP pe MIP\_PGE, s-a studiat influența cumularii DIP la suprafața electrodului prin aplicarea unui timp de acumulare ( $t_{acc}$ ) de 10 s și baleierea potențialului de acumulare ( $E_{acc}$ ) de la  $-0,200$  V la  $0,200$  V. Ținând cont de faptul că cel mai mare curent oxidare al DIP a fost înregistrat la un  $E_{acc}$  de  $0,200$  V, în etapa următoare, acest potențial de acumulare a fost menținut constant și  $t_{acc}$  a fost crescut treptat până la 45 s. Semnalul de oxidare DIP a crescut cu creșterea  $t_{acc}$  până la 30 s și ușor a scăzut pentru perioade mai lungi de acumulare, cel mai probabil datorită saturației suprafeței electrodului cu moleculele de analit. S-au înregistrat voltamograme DPV-Ads pentru mai multe concentrații de analit. (figura 8.6).

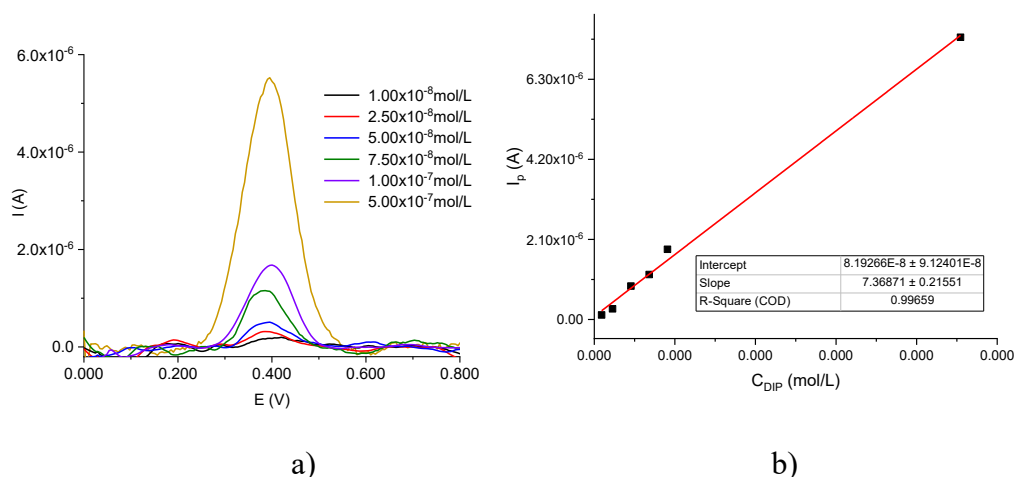


Figura 8.6. a) Voltamogramă obținută prin Ads-DPV pe MIP\_PGE pentru diferite concentrații de DIP în PBS pH = 7,00,  $t_{acc}$  30 s;  $E_{acc}$  0,200 V; b) reprezentarea a intensităților curenților de peak din tehnica AdS-DPV în funcție de concentrația de DIP din soluție, în PBS, pH 7,00 folosind viteza de scanare de 0,100 V/s

Datorită efectului electrocatalitic al pCA și acumulării analitului în cavitățile selective ale MIP-ului, semnalul anodic ireversibil, dependent de pH al DIP a fost de 28% mai mare la MIP\_PGE în comparație cu cel nemodificat.

Determinarea concentrației de DIP s-a efectuat prin DPV, tehnică mai sensibilă pentru PGE modificat față de PGE nemodificat și nu prin AdS-DPV a cărei sensibilitate era mai slabă comparativ cu ale altor senzori raportați în literatură. Cu toate acestea, intervalele liniare de aproape două ordine de mărime și limitele de detecție situate la nivelul de zeci de nanomolar prin DPV și AdS-DPV pentru MIP\_PGE au demonstrat faptul că sunt potrivite pentru cuantificarea DIP din probele farmaceutice și în plasma sanguină umană atunci când se iau în considerare nivelurile plasmatice ale DIP între 0,800 și 2,32  $\mu\text{g/mL}$  ( $1,58 \times 10^{-6}$  până la  $4,60 \times 10^{-6}$  mol/L) [41].

### **8.3.SENZOR ELECTROCHIMIC TIP MINĂ DE GRAFIT PE BAZĂ DE FILM IMPRIMAT MOLECULAR CU CURCUMINĂ PENTRU DETECȚIA DIPIRIDAMOLULUI**

Influența electrolitului suport utilizat în etapa de electro-polimerizare asupra amplitudinii semnalului de oxidare DIP înregistrat la PGE modificat cu MIP electropolimerizat în mediul corespunzător, a fost investigat utilizând HCl 0,1 mol/L, soluție tampon de fosfat (PBS) pH = 7,00 și, respectiv, NaOH 0,2 mol/L (Tabelul 8.1). În acest sens, potențialul aplicat PGE a fost ciclat de cinci ori între 0,000 și 1,000 V. Semnalul cel mai intens a fost obținut

atunci când suprafața PGE a fost acoperită cu MIP pe bază de curcumină electropolimerizat în NaOH 0,2 mol/L. În continuare, acest mediu a fost selectat pentru experimentele ulterioare.

**Tabelul 8.1.** Curenți de peak anodic,  $I_p$  (A), înregistrați pentru DIP  $1,00 \times 10^{-5}$  mol/L în BRB pH = 3,29 prin DPV cu electrodul

| Electrolitul suport folosit pentru formarea filmului MIP pe PGE | $I_p$ (A)             |
|---|-----------------------|
| HCl 0,1 mol/L   | $5,76 \times 10^{-6}$ |
| PBS pH = 7,00   | $6,98 \times 10^{-6}$ |
| NaOH 0,2 mol/L  | $7,51 \times 10^{-6}$ |

Pentru polimerizarea în NaOH 0,2 mol/L, la baleiajul anodic al primului ciclu de potențiale, voltamograma ciclică înregistrată în mediu puternic bazic pentru amestecul de CU și DIP (Figura 8.7) a prezentat un semnal intens cu potențialul de peak de aproximativ 0,330 V, care a prezentat și o pre-undă slab

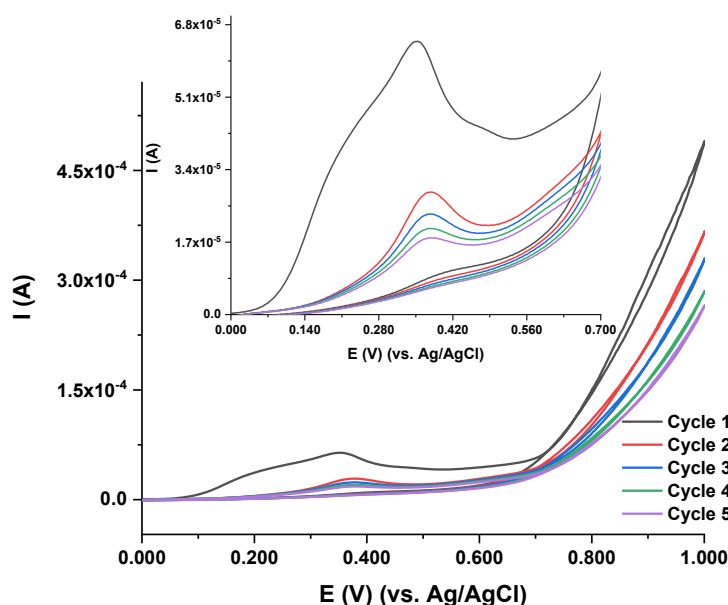


Figure 8.7. Voltamograme ciclice înregistrate cu electrodul PGE pentru (a)  $5,00 \times 10^{-4}$  mol/L CU și (b)  $5,00 \times 10^{-4}$  mol/L CU în prezența a  $2,50 \times 10^{-5}$  mol/L DIP în NaOH 0,2 mol/L, viteza de scanare 0,100 V/s. Inset: zonă mărită a potențialelor unde CU și DIP prezintă semnale.

În cadrul dezvoltării senzorului au fost optimizați o serie de parametri relevanți precum raportul dintre monomer și template ( $2,00 \times 10^{-5}$  mol/L și respectiv  $4,00 \times 10^{-5}$  mol/L), numărul de cicluri de potențial aplicate în cadrul electropolimerizării potențiodinamice (7 cicluri), viteza

de baleiaj a electropolimerizării (0,100 V/s) și timpul de înlăturare a moleculei șablon din filmul polimeric format (120 minute). Ulterior, au fost caracterizate filmele polimerice imprimate molecular prin spectroscopie de impedanță electrochimică și caracterizate din punct de vedere al suprafeței active

Influența curentului de peak anodic al DIP obținut prin DPV s-a studiat la MIP\_PGE în soluția de BRB pH = 3,29 în intervalul de concentrație  $5,00 \times 10^{-8} - 1,00 \times 10^{-4}$  mol/L DIP (figura 8.8).

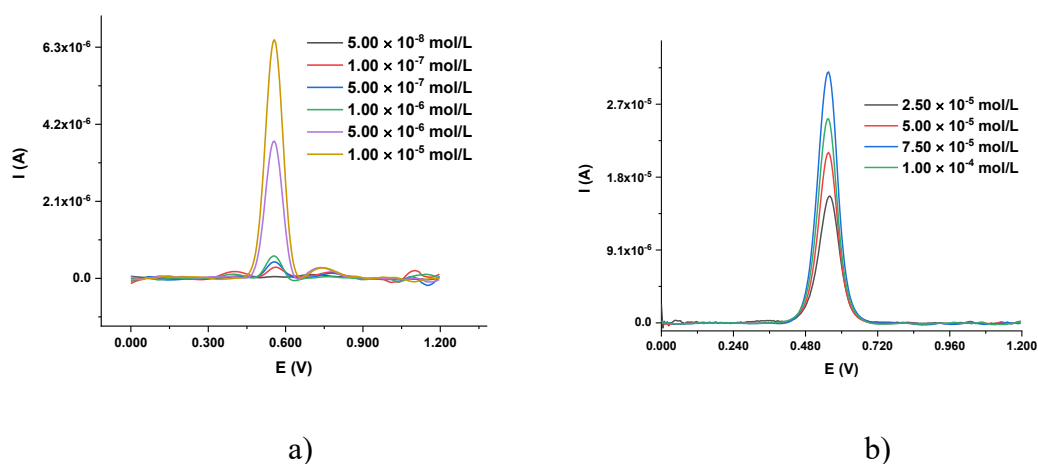


Figura 10.2. a) Voltamograme diferențiale cu pulsuri de potențial înregistrate pe MIP\_PGE pentru soluții de DIP de concentrații care variază între  $5,00 \times 10^{-8} - 1,00 \times 10^{-5}$  și b)  $2,50 \times 10^{-5} - 1,00 \times 10^{-4}$  în soluție BRB pH = 3,29 cu rol de electrolit suport

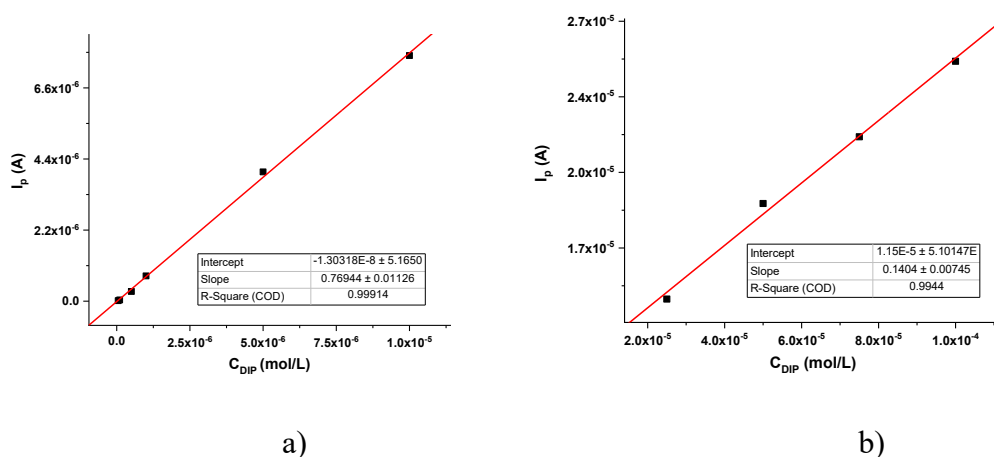


Figura 10.3. a) Reprezentarea a intensităților curenților de peak din DPV în funcție de concentrația de DIP din soluție, pentru domeniul liniar  $5,00 \times 10^{-8} - 1,00 \times 10^{-5}$  și b)  $2,50 \times 10^{-5} - 1,00 \times 10^{-4}$  mol/L, în BRB, pH = 3,29 folosind viteza de scanare de 0,100 V/s

Variația liniară a curentului peak de oxidare cu concentrația de DIP este descrisă de ecuațiile de regresie  $I_p \text{ (A)} = 0,7341 \times C_{\text{DIP}} \text{ (mol/L)} + 2,000 \times 10^{-8}$  ( $R^2 = 0,9994$ ) pentru intervalul de concentrație  $5,00 \times 10^{-8} - 1,00 \times 10^{-5}$  și  $I_p \text{ (A)} = 0,2016 \times C_{\text{DIP}} \text{ (mol/L)} + 1,000 \times 10^{-5}$  ( $R^2 = 0,9997$ ) pentru intervalul de concentrație  $2,50 \times 10^{-5} - 1,00 \times 10^{-4}$  mol/L.

A fost dezvoltat un nou senzor electrochimic bazat pe MIP pentru identificarea DIP, folosind CU, ca monomer și DIP ca moleculă șablon. Polimerizarea s-a bazat pe o metodă potențiodinamică, obținând un senzor eficient și selectiv pentru detectarea DIP.

Tehnicile electrochimice DPV și AdS-DPV au fost utilizate pentru identificarea conținutului de DIP în tabletele farmaceutice și apa de la robinet, rezultând o LOD de  $1,47 \times 10^{-8}$  mol/L pentru DPV și respectiv  $3,96 \times 10^{-9}$  mol/L pentru AdS-DPV și domenii liniare de aproape două ordine de mărime  $5,00 \times 10^{-8} - 1,00 \times 10^{-5}$  mol/L și  $5,00 \times 10^{-9} - 1,00 \times 10^{-7}$  mol/L.

## 9. STUDIUL DEGRADĂRII ENZIMATICE A DIPIRIDAMOLULUI ÎN PREZENȚA LACAZEI ȘI FOLOSIND CA MEDIATOR ACIDUL CAFEIC.

Acest capitol a presupus folosirea polifenolilor, anterior utilizați ca monomeri funcționali ca mediatori enzimatici în scopul degradării DIP. Prin acest studiu a fost evaluat efectul posibil poluant al medicamentelor în scopul dezvoltării unei metode enzimatic de degradare a dipiridamolului din mediu.

Prima etapă a fost studierea influenței unei cantități fixe de lacază 0.20 mg/mL asupra decolorării unei soluții de DIP =  $1,00 \times 10^{-4}$  mol/L, în soluție tampon ABS pH = 4,40. Spectrele rezultate la intervale de timp variate pot fi observate în figura 9.1.

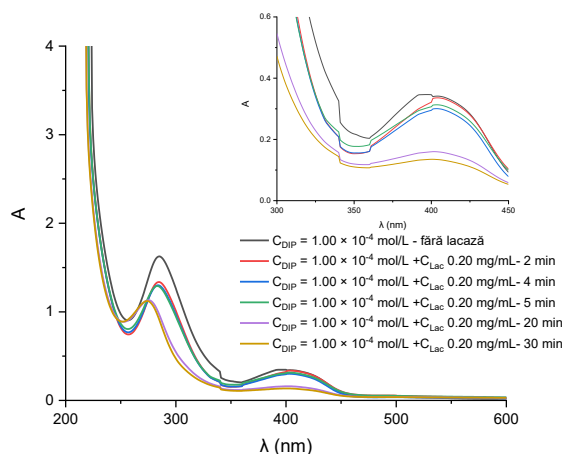




Figura 9.1. Degradarea dipiridamolului ( $DIP = 1,00 \times 10^{-4}$  mol/L) în prezența a 0,20 mg/mL lacază înregistrată la diferite perioade de timp.

Din spectrele inițiale  $A = f(t)$  s-a putut determina maximul de absorbție în domeniul Viz al DIP și anume 404 nm și ulterior din interacția cu enzima s-a observat decolorarea acestuia în timp. S-a determinat pH-ul optim de acțiune al enzimei, se suprapune pe datele din literatură ( $pH = 4,40$ ).

Au fost determinate vitezele inițiale de reacție  $V_{R0}$  ca fiind panta dependenței liniare pe porțiunea inițială (aproximativ 200 secunde). Reprezentarea vitezelor inițiale în funcție de concentrația inițială de DIP este redată în figura 9.2.

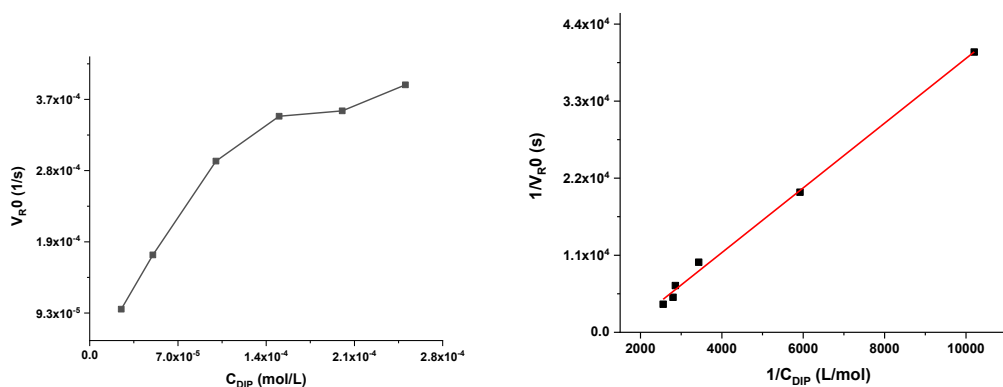


Figura 11.2. Reprezentarea vitezelor inițiale de reacție în funcție de concentrația de DIP și liniarizarea Lineweaver-Burk care exprimă relația  $1/V_{R0} = f(1/C_{DIP})$

Din alura hiperbolică a graficului se poate observa faptul că enzima posedă un comportament tipic unui mecanism Michaelis-Menten, parametrii cinetici fiind estimați din reprezentarea grafică Lineweaver-Burk.

S-a studiat influența concentrației de substrat asupra degradării enzimaticice și s-au estimat parametrii  $K_M = 1,41 \times 10^{-4}$  s<sup>-1</sup>, iar  $K_M = 6,50 \times 10^{-5}$  mol/L. Totodată s-a studiat influența concentrației de enzimă în contextul degradării enzimaticice, observându-se o bună liniaritate pe domeniul studiat. S-a studiat și influența mediatorului CAF asupra reacției enzimaticice, observându-se o activare a acesteia la cantități mici de mediator și o concurență de substrat pentru concentrații mai mari de acid cafeic.

## 10.CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE

Au fost urmărite tehnicile electrochimice pe bază de electrozi de carbon nemodificați și modificați cu filme polimerice imprimate molecular, bazate cu precădere pe detecția de

medicamente antibiotice și antitrombotice din diverse matrici de probă. Pentru a obține metode rapide de analiză, filmul polimeric a fost obținut printr-o metodă electrochimică dintr-un template (dipiridamolul) și monomer funcțional (compuși polifenolici). Au fost dezvoltate 2 senzori electrochimici de carbon tip mină de grafit modificați cu filme polimerice imprimate molecular pe bază de acidul cafeic și curcumina. Au fost optimizați parametrii aferenți sintezei noilor filme polimerice și au fost caracterizate prin spectroscopie de impedanță electrochimică și a fost determinată suprafeța electroactivă. În final, a fost studiat comportamentul voltametric al senzorilor (influența pH-ului, a vitezei de scanare, concentrația de analit, timp și potențial de acumulare etc.).

**În capitolul 7** a fost studiat comportamentul voltametric al OTC. După stabilirea electrodului de lucru, s-a studiat influența electrolitului suport, a pH-ului rezultând faptul că OTC este oxidat într-un proces de electrod ireversibil, dependent de pH. Domeniul de liniaritate al metodei este  $1,0 \times 10^{-6} - 3,6 \times 10^{-4}$  mol/L OTC în pH BRB = 4,56. S-a obținut o limită de detecție de  $6,8 \times 10^{-7}$  mol/L OTC, valoare potrivită pentru determinarea OTC în produsele farmaceutice veterinare.

**În capitolul 8** rezultatele se împart în 3 părți. **În prima parte** au fost studiați compuși potriviți pentru a fi folosiți ca monomeri funcționali în procesul de polimerizare. Dintre aceștia, naringinul și acidul galic nu au adus nici o îmbunătățire electrodului modificat, iar proflavina a adus o îmbunătățire a intensității peak-ului de oxidare al unei soluții de DIP  $1,00 \times 10^{-5}$  mol/L de  $I_{pMIP} = 5,30 \times 10^{-6}$  A, față de  $I_{pPGE} = 3,80 \times 10^{-6}$  A. Cu toate acestea cele mai bune rezultate sunt prezentate în celelalte părți ale capitolului. **În a 2-a parte** a fost studiat comportamentul DIP și utilizând un electrod modificat cu un film imprimat molecular de unică folosință. Tehnica de obținere a filmului a fost electropolimerizarea potențiodinamică a acidului cafeic, împreună cu molecula template. Determinarea concentrației de DIP s-a efectuat prin DPV, obținându-se un domeniu liniar care variază între  $1,00 \times 10^{-7} - 1,00 \times 10^{-5}$  mol/L cu o limită de detecție de  $2,04 \times 10^{-8}$  mol/L. Folosindu-se o tehnică adsorbtivă de stripping s-a obținut un domeniu liniar care variază între  $1,00 \times 10^{-8} - 5,00 \times 10^{-7}$  și prezintă o limită de detecție de  $8,67 \times 10^{-9}$  mol/L. În cea de-a **3 a parte** a fost prezentat un nou senzor electrochimic bazat pe MIP pe bază de curcumină pentru identificarea dipiridamolului. Condițiile electropolimerizării au fost optimizate pentru a obține cel mai bun semnal analitic. Extracția moleculei șablon a fost realizată prin imersarea electrodului în EtOH timp de 2 ore. Tehnicile DPV și AdS-DPV au fost utilizate pentru identificarea conținutului de DIP, obținându-se pentru fiecare domeniu liniar care se întinde pe aproape 2 ordine de mărime  $5,00 \times 10^{-8} - 1,00 \times 10^{-5}$  mol/L și  $5,00 \times 10^{-9} -$

$1,00 \times 10^{-7}$  mol/L, prezentând limitele de detecție de  $1,47 \times 10^{-8}$  mol/L pentru DPV și respectiv  $3,96 \times 10^{-9}$  mol/L pentru AdS-DPV. Metoda a fost aplicată pentru detecția dipiridamolului din preparate farmaceutice și din probe de apă de robinet.

În **capitolul 9** sunt prezentate rezultatele capacității de folosire ca mediatori enzimatici a compuşilor din categoria polifenolilor pentru înlăturarea eficientă a dipiridamolului din ape uzate. S-a determinat maximul de absorbție al DIP (404 nm), din spectrele inițiale  $A = f(t)$  și ulterior s-a testat acțiunea enzimei asupra substratului în timp. pH -ul optim al enzimei s-a determinat (4,40), observându-se o bună corelație cu cel definit în literatură). S-au determinat parametrii  $V_{\max} = 1,41 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ , iar  $K_M = 6,50 \times 10^{-5} \text{ mol/L}$ , ca rezultat studiat influenței concentrației de substrat asupra degradării enzimactice. S-a studiat posibilitatea inactivării enzimei pe un domeniu de concentrații stabilit (0,10 – 0,50 mg/mL), observându-se un grad de liniaritate bună a vitezelor inițiale de reacție în funcție de concentrația de enzimă, fapt din care rezultă că enzima rămâne activă. S-a studiat și posibilitatea folosirii CA ca mediator în reacția de degradare enzimatică, observându-se o creștere a vitezei de reacție la cantități mici de mediator și o concurență de substrat pentru concentrații mai mari de acid cafeic.

## 11.LISTA DE PUBLICAȚII

### ARTICOLE PUBLIFICATE ÎN TEMATICA TEZEI

1. **D. Preda**, I. G. David, D. E. Popa, M. Buleandra, and G. L. Radu, “Recent Trends in the Development of Carbon-Based Electrodes Modified with Molecularly Imprinted Polymers for Antibiotic Electroanalysis,” *Chemosens.* 2022, Vol. 10, Page 243, vol. 10, no. 7, p. 243, Jun. 2022, doi: 10.3390/CHEMOSENSORS10070243. (FI = 3.7)

2. **D. Preda**, M. L. Jinga, I. G. David, and G. L. Radu, “Determination of Dipyrindamole Using a MIP-Modified Disposable Pencil Graphite Electrode,” *Chemosensors*, vol. 11, no. 7, 2023, doi: 10.3390/chemosensors11070400.(FI = 3.7)

3. **D. Preda**, G. L. Radu, I. G. David, “Curcumin based MIP Electropolymerized on Single-Use Graphite Electrode for Dipyrindamole Analysis” *Molecules*. 2024. Vol.29 , vol. 19, page 4630, <https://doi.org/10.3390/molecules29194630> (FI= 4.6)

4. **D. Preda**, A.Matei, M-C. Cheregi, E-E. Iorgulescu, G. L. Radu, I. G. David Oxytetracycline electrochemical determination at disposable pencil graphite electrode, 2025, U.P.B. Sci. Bull., Seria B, Vol. 87, Iss. 1 (FI = 0.3)

***FI cumulată (1+2+3+4) = 12.3***

## **COMUNICĂRI ȘTIINȚIFICE INTERNAȚIONALE ÎN TEMATICA TEZEI DE DOCTORAT**

**D. Preda**, M. L. Jinga, G. L. Radu, I. G. David „Disposable MIP-based electrochemical sensor for sensitive determination of dypiridamole” - 10<sup>th</sup> conference „CHIMIA” 2024 Constanța, România, poster

**D. Preda**, A.Matei, M-C. Cheregi, E-E. Iorgulescu, G. L. Radu, I. G. David „Oxytetracycline analysis at disposable pencil graphite electrode” - 10<sup>th</sup> conference „CHIMIA” 2024 Constanța, România, poster

**D. Preda**, M. L. Jinga, G. L. Radu, G. I. David „Determination of dipyrindamole by disposable MIP-based electrochemical sensor” – 23<sup>rd</sup> Romanian International Conference on Chemistry and Chemical Engineering, poster

M. L. Jinga, **D. Preda**, G. L. Radu, P. Oancea, A. Răducan „The influence of caffeic acid in laccase-dipyrindamole system” - 10<sup>th</sup> conference „CHIMIA” 2024 Constanța, România, poster

## **12.BIBLIOGRAFIE**

- [1] M. Fáberová, I. Bodík, L. Ivanová, R. Grabic, and T. Mackuľák, “Frequency and use of pharmaceuticals in selected Slovakian town via wastewater analysis,” *Monatshefte fur Chemie*, vol. 148, no. 3, pp. 441–448, 2017, doi: 10.1007/s00706-016-1853-0.
- [2] T. Grosser, S. Fries, and G. A. FitzGerald, “Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: Therapeutic challenges and opportunities,” *J. Clin. Invest.*, vol. 116, no. 1, pp. 4–15, 2006, doi: 10.1172/JCI27291.
- [3] K. Ganesan, M. B. M. Rana, and S. Sultan, “Oral Hypoglycemic Medications,” *StatPearls*, May 2023, Accessed: Aug. 18, 2024. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482386/>.
- [4] B. D. Abera *et al.*, “Laser-induced graphene electrodes modified with a molecularly imprinted polymer for detection of tetracycline in milk and meat,” *Sensors*, vol. 22, no. 1, pp. 1–17, 2022, doi: 10.3390/s22010269.
- [5] F. Long, Z. Zhang, Z. Yang, J. Zeng, and Y. Jiang, “Imprinted electrochemical sensor based on magnetic multi-walled carbon nanotube for sensitive determination of kanamycin,” *J. Electroanal. Chem.*, vol. 755, pp. 7–14, 2015, doi: 10.1016/j.jelechem.2015.07.018.
- [6] S. Haghdoust, U. Arshad, A. Mujahid, L. Schranzhofer, and P. A. Lieberzeit, “Development of a MIP-based QCM sensor for selective detection of penicillins in aqueous media,” *Chemosensors*, vol. 9, no. 12, 2021, doi: 10.3390/chemosensors9120362.
- [7] R. López, S. Khan, A. Wong, M. del P. T. Sotomayor, and G. Picasso, “Development of a New Electrochemical Sensor Based on Mag-MIP Selective Toward Amoxicillin in Different Samples,” *Front. Chem.*, vol. 9, no. March, pp. 1–9, 2021, doi: 10.3389/fchem.2021.615602.
- [8] C. R. Rawool and A. K. Srivastava, “A dual template imprinted polymer modified electrochemical sensor based on Cu metal organic framework/mesoporous carbon for highly sensitive and selective recognition of rifampicin and

- isoniazid,” *Sensors Actuators, B Chem.*, vol. 288, no. January, pp. 493–506, 2019, doi: 10.1016/j.snb.2019.03.032.
- [9] S. Jafari, M. Dehghani, N. Nasirizadeh, and M. Azimzadeh, “An azithromycin electrochemical sensor based on an aniline MIP film electropolymerized on a gold nano urchins/graphene oxide modified glassy carbon electrode,” *J. Electroanal. Chem.*, vol. 829, no. June, pp. 27–34, 2018, doi: 10.1016/j.jelechem.2018.09.053.
- [10] M. Dehghani, N. Nasirizadeh, and M. E. Yazdanshenas, “Determination of cefixime using a novel electrochemical sensor produced with gold nanowires/graphene oxide/electropolymerized molecular imprinted polymer,” *Mater. Sci. Eng. C*, vol. 96, no. June 2018, pp. 654–660, 2019, doi: 10.1016/j.msec.2018.12.002.
- [11] C. Zhou, H. Zou, C. Sun, and Y. Li, “Recent advances in biosensors for antibiotic detection: Selectivity and signal amplification with nanomaterials,” *Food Chem.*, vol. 361, no. November 2020, p. 130109, 2021, doi: 10.1016/j.foodchem.2021.130109.
- [12] Chara Calhoun<sup>1</sup>; Harrison R. Wermuth<sup>2</sup>; Gregory A. Hall<sup>3</sup>., *Antibiotics*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL), 2022.
- [13] N. Drabińska *et al.*, “Application of a solid-phase microextraction-gas chromatography-mass spectrometry/metal oxide sensor system for detection of antibiotic susceptibility in urinary tract infection-causing *Escherichia coli* – A proof of principle study,” *Adv. Med. Sci.*, vol. 67, no. 1, pp. 1–9, 2022, doi: 10.1016/j.advms.2021.09.001.
- [14] A. G. Ayankojo, J. Reut, V. Ciocan, A. Öpik, and V. Syritski, “Molecularly imprinted polymer-based sensor for electrochemical detection of erythromycin,” *Talanta*, vol. 209, no. July 2019, p. 120502, 2020, doi: 10.1016/j.talanta.2019.120502.
- [15] C. Foti, A. Piperno, and A. Scala, “Oxazolidinone Antibiotics: Chemical, Biological and Analytical Aspects,” *Molecules*, vol. 26, no. 14, pp. 4280–4293, 2021, doi: <https://doi.org/10.3390/molecules26144280>.
- [16] M. Torkashvand, M. B. Gholivand, and G. Malekzadeh, “Construction of a new electrochemical sensor based on molecular imprinting recognition sites on multiwall carbon nanotube surface for analysis of ceftazidime in real samples,” *Sensors Actuators, B Chem.*, vol. 231, pp. 759–767, 2016, doi: 10.1016/j.snb.2016.03.061.
- [17] F. Schneider, A. Gessner, and N. El-Najjar, “Efficacy of Vancomycin and Meropenem in Central Nervous System Infections in Children and Adults: Current Update,” *Antibiotics*, vol. 11, no. 2, pp. 173–195, 2022, doi: 10.3390/antibiotics11020173.
- [18] W. da Silva, A. C. Queiroz, and C. M. A. Brett, “Poly(methylene green) – Ethaline deep eutectic solvent / Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> nanoparticle modified electrode electrochemical sensor for the antibiotic dapsone,” *Sensors Actuators, B Chem.*, vol. 325, no. June, p. 128747, 2020, doi: 10.1016/j.snb.2020.128747.
- [19] R. Ding *et al.*, “Recent advances in quantum dots-based biosensors for antibiotic detection,” *J. Pharm. Anal.*, no. xxxx, 2021, doi: 10.1016/j.jpha.2021.08.002.
- [20] S. G. Surya *et al.*, “A chitosan gold nanoparticles molecularly imprinted polymer based ciprofloxacin sensor,” *RSC Adv.*, vol. 10, no. 22, pp. 12823–12832, 2020, doi: 10.1039/d0ra01838d.
- [21] I. A. Stoian *et al.*, “Biomimetic electrochemical sensor for the highly selective detection of azithromycin in biological samples,” *Biosens. Bioelectron.*, vol. 155, no. November 2019, p. 112098, 2020, doi: 10.1016/j.bios.2020.112098.
- [22] P. Rebelo, J. G. Pacheco, I. V. Voroshylova, A. Melo, M. N. D. S. Cordeiro, and C. Delerue-Matos, “Rational development of molecular imprinted carbon paste electrode for Furazolidone detection: theoretical and experimental approach,” *Sensors Actuators, B Chem.*, vol. 329, no. July 2020, 2021, doi: 10.1016/j.snb.2020.129112.
- [23] K. K. Wu and N. Matijevic-Aleksic, “Molecular aspects of thrombosis and antithrombotic drugs,” *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.*, vol. 42, no. 3, pp. 249–277, 2005, doi: 10.1080/10408360590951171.
- [24] M. Thangaraj and R. Kuber, “UPLC-Q-TOF-MS method development and validation for simultaneous analysis of

- dipyridamole and its related impurities,” *J. Appl. Pharm. Sci.*, vol. 13, no. 1, pp. 201–211, Jan. 2023, doi: 10.7324/JAPS.2023.130120.
- [25] “Electrochemical Sensors Based on Carbon Composite Materials,” *Electrochem. Sensors Based Carbon Compos. Mater.*, Sep. 2022, doi: 10.1088/978-0-7503-5127-0.
- [26] E. Vacalie, D. Preda, P. Oancea, A. R. Leonties, L. Aricov, and A. Raducan, “Effective degradation of azo dyes by ABTS (2,2’-azino-bis (3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid)) mediated laccase. Kinetic studies,” *Process Biochem.*, vol. 145, pp. 311–319, Oct. 2024, doi: 10.1016/J.PROCBIO.2024.07.011.
- [27] Ž. Z. Tasić, M. B. Petrović Mihajlović, A. T. Simonović, M. B. Radovanović, and M. M. Antonijević, “Review of applied surface modifications of pencil graphite electrodes for paracetamol sensing,” *Results Phys.*, vol. 22, p. 103911, Mar. 2021, doi: 10.1016/J.RINP.2021.103911.
- [28] X. Liu *et al.*, “Recent advances in sensors for tetracycline antibiotics and their applications,” *TrAC Trends Anal. Chem.*, vol. 109, pp. 260–274, Dec. 2018, doi: 10.1016/J.TRAC.2018.10.011.
- [29] Z. Long Ma, M. Chen Wang, L. Tian, and L. Cheng, “A multi-responsive luminescent indicator based on a Zn(II) metal-organic framework with ‘Turn on’ sensing of pyridine and ‘Turn off’ sensing of Fe<sup>3+</sup>, CrO<sub>7</sub><sup>2-</sup> and antibiotics in aqueous media,” *Inorganica Chim. Acta*, vol. 526, no. July, p. 120513, 2021, doi: 10.1016/j.ica.2021.120513.
- [30] L. Wang and Y. Tang, “Determination of dipyridamole using TCPO-H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> chemiluminescence in the presence of silver nanoparticles,” *Luminescence*, vol. 26, no. 6, pp. 703–709, 2011, doi: 10.1002/bio.1301.
- [31] R. I. Boysen, L. J. Schwarz, D. V Nicolau, and M. T. W. Hearn, “Molecularly imprinted polymer membranes and thin films for the separation and sensing of biomacromolecules,” *J. Sep. Sci.*, vol. 40, no. 1, pp. 314–335, Jan. 2017, doi: <https://doi.org/10.1002/jssc.201600849>.
- [32] Y. Zhang, Z. Liu, Y. Wang, X. Kuang, H. Ma, and Q. Wei, “Directly assembled electrochemical sensor by combining self-supported CoN nanoarray platform grown on carbon cloth with molecularly imprinted polymers for the detection of Tylosin,” *J. Hazard. Mater.*, vol. 398, no. April, p. 122778, 2020, doi: 10.1016/j.jhazmat.2020.122778.
- [33] L. Xie, N. Xiao, L. Li, X. Xie, and Y. Li, “Theoretical insight into the interaction between chloramphenicol and functional monomer (Methacrylic acid) in molecularly imprinted polymers,” *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 21, no. 11, pp. 1–14, 2020, doi: 10.3390/ijms21114139.
- [34] A. N. Hasanah, N. Safitri, A. Zulfa, N. Neli, and D. Rahayu, “Factors affecting preparation of molecularly imprinted polymer and methods on finding template-monomer interaction as the key of selective properties of the materials,” *Molecules*, vol. 26, no. 18, pp. 5612–5634, 2021, doi: 10.3390/molecules26185612.
- [35] N. Leibl, K. Haupt, C. Gonzato, and L. Duma, “Molecularly imprinted polymers for chemical sensing: A tutorial review,” *Chemosensors*, vol. 9, no. 6, pp. 1–19, 2021, doi: 10.3390/chemosensors9060123.
- [36] G. Ziyatdinova, E. Yakupova, E. Ziganshina, and H. Budnikov, “First Order Derivative Voltammetry on the in situ Surfactant Modified Electrode for Naringin Quantification,” *Electroanalysis*, vol. 31, no. 11, pp. 2130–2137, 2019, doi: 10.1002/elan.201900257.
- [37] A. Porfireva and G. Evtugyn, “Electrochemical DNA sensor based on the copolymer of proflavine and Azure B for doxorubicin determination,” *Nanomaterials*, vol. 10, no. 5, p. 924, May 2020, doi: 10.3390/nano10050924.
- [38] B. L. Nian, W. Ren, and Q. L. Hong, “Caffeic Acid-Modified Glassy Carbon Electrode for the Simultaneous Determination of Epinephrine and Dopamine,” *Electroanalysis*, vol. 19, no. 14, pp. 1496–1502, Jul. 2007, doi: 10.1002/ELAN.200703871.
- [39] P. T. Lee, K. R. Ward, K. Tschulik, G. Chapman, and R. G. Compton, “Electrochemical Detection of Glutathione Using a Poly(caffeic acid) Nanocarbon Composite Modified Electrode,” *Electroanalysis*, vol. 26, no. 2, pp. 366–373,

Feb. 2014, doi: 10.1002/ELAN.201300486.

- [40] A. Rohanifar, A. M. Devasurendra, J. A. Young, and J. R. Kirchhoff, "Determination of L-DOPA at an optimized poly(caffeic acid) modified glassy carbon electrode," *Anal. Methods*, vol. 8, no. 44, pp. 7891–7897, Nov. 2016, doi: 10.1039/C6AY01873D.
- [41] A. Dresse *et al.*, "Pharmacokinetics of oral dipyridamole (Persantine®) and its effect on platelet adenosine uptake in man," *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 23, no. 3, pp. 229–234, May 1982, doi: 10.1007/BF00547559/METRICS.