
3. L'ANÀLISI QUÍMICA I LES NOVES TECNOLOGIES: FRONTERES I INTERFÍCIES

Salvador Alegret*

3.1. LA VIA ANALÍTICA

L'examen de les parts constituents d'un tot, separatament o relacionades entre si, és una forma bàsica del coneixement científic. És la via analítica del pensament científic. En grec αναλυσιζ significa 'deslligar o desfer un objecte en les seves parts'. Aquest mot, *anàlisi*, originàriament sense connotacions científiques, ha servit doncs per a designar un procés mental de gran transcendència dins del pensament filosòfic i científic. Així, per exemple, i centrant-nos amb el que ens interessa, la via analítica ha estat fonamental per a l'emancipació de la química. La química com a ciència moderna té el seu origen en l'estudi factual dels sistemes materials, i aquest estudi fou fet bàsicament per mitjà de l'experimentació de naturalesa analítica. En efecte, l'anàlisi química era en un principi una art mecànica, una manera de fer les coses segons unes regles i uns procediments, orientada a l'obtenció d'informació sobre els materials. Era una art de bases totalment empíriques que, gràcies al fet que anava possibilitant anàlisis més acurades dels materials subjectes a curiositat i estudi, donà lloc, durant el segle XVIII (Lavoisier) i principalment durant el segle passat (Berthollet, Proust, Dalton) a descobriments de lleis i teories racionals que explicaven les relacions quantitatives entre les espècies participants de les reaccions.

Aquesta racionalització de la química actuà alhora de *feedback* sobre l'anàlisi química, i la dotà d'uns fonaments teòrics (Faraday,

* Departament de Química. Universitat Autònoma de Barcelona. 08193 Bellaterra.

van't Hoff, Arrhenius, Nernst, Ostwald, Gibbs) que unificaven tot un arsenal de procediments i metodologies experimentals. En aquest sentit és emblemàtic el llibre d'Ostwald *Die wissenschaftlichen Grundlagen der analytischen Chemie* («Els fonaments científics de la química analítica», Leipzig, 1894), on hom posà de manifest una sèrie de coneixements fisicoquímics sobre les solucions que permetien explicar un gran nombre de reaccions i de procediments analítics (volumètrics i gravimètrics).

A partir d'aquesta època, hom comença a referir els aspectes metodològics i de procediment a l'*anàlisi química* i els aspectes fonamentals i teòrics a la *química analítica*. Nogensmenys aquesta distinció és actualment discutida, especialment perquè emfatitza la divisió de la teoria i la pràctica d'una mateixa disciplina científica.

3.1.1. *La termodinàmica i la cinètica químiques*

No cal convèncer a ningú del paper important que ha tingut la *termodinàmica* com a pilar fonamental de la química analítica. I ho continua essent no només per explicar els processos analítics tradicionals, sinó també com a camp de recerca experimental, especialment en l'estudi dels sistemes aquàtics, tant dels naturals com dels pol·luïts, quan les concentracions individuals de les espècies són molt inferiors als límits assequibles per experimentació directa o quan no existeixen mètodes analítics prou discriminants per a distingir-les. És el cas dels models d'equilibri químic que descriuen circumstàncies d'especiació química. De totes maneres hi ha multitud de reaccions químiques que, malgrat no ésser suficientment ràpides, poden ésser aprofitades analíticament si hom fa els mesuraments amb un temps o amb un grau de reacció prefixats. Parlem de les metodologies analítiques fonamentades en la *cinètica* de les reaccions químiques; aquestes metodologies han tingut una eclosió amb l'adveniment dels sistemes computats d'adquisició, processament i tractament de dades experimentals.

3.2. LA QUÍMICA ANALÍTICA

Actualment l'objectiu de la química analítica és l'obtenció de més i millor informació (qualitativa, quantitativa i estructural) so-

bre les substàncies o els sistemes materials, tot utilitzant el mínim possible de temps i de recursos.

3.2.1. *Més informació analítica*

Hom no veu aturador en les exigències de més i millor *informació analítica*, i és lògic que així sigui, car les decisions que cal prendre a partir d'aquesta informació són cada vegada més específiques, abasten a un major nombre de població i són més urgents.

Mai la societat en general no ha estat conscient com ara de la necessitat d'informació analítica de tipus químic. Necessitem informació analítica per a efectuar un diagnòstic mèdic o per a recomanar una teràpia determinada. La preservació i la gestió del medi natural impliquen un seguiment de paràmetres químics en els sòls, les aigües i l'aire. Els processos industrials necessiten un control analític, ultra el procés mateix, de les matèries primeres, dels productes intermediaris, dels productes acabats, dels subproductes i dels residus. I a més cal que la informació analítica no sigui una dada despullada sobre una mostra particular, sinó una informació útil als experts perquè puguin prendre decisions i actuar sobre els sistemes materials d'on prové la mostra, sovint no estàtics, com són els de tipus biomèdics, ambientals o industrials.

3.2.2. *El procés generador de la informació analítica*

La generació experimental d'informació analítica és efectuada per mitjà del *procés analític*. En la seva formulació més general, aquest procés consta de dos passos independents (veg. la fig. 1). En el primer, la informació sobre la composició de la mostra és creada i codificada en forma d'un *senyal*. El senyal és generat a partir de la interacció de la mostra amb la part codificadora del procés (reactiu selector i/o separador, energia, instrument de mesurament, etc.) i és mesurat en últim terme com un senyal analític generalment del domini massic, elèctric o òptic. En el segon, aquest senyal, en forma de *dada*, és descodificat (interpretat) i convertit en un *resultat analític*, el qual ja és útil per a bastir coneixement i, eventualment, prendre decisions.

El resultat analític constitueix un nivell d'informació superior a

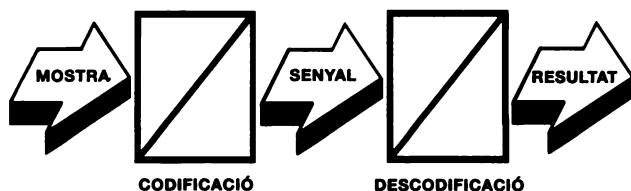


FIGURA 1. Diagrama esquemàtic del procés analític. En la seva formulació més general, el procés analític pot ser descrit per dos passos independents: codificació de la composició de la mostra en un senyal i descodificació d'aquest.

la dada, ja que comprèn aquesta i la seva interpretació. Aquesta interpretació és efectuada a la pràctica en un sistema conceptual o teòric (p. ex., a partir de relacions estequiomètriques conegudes), o bé, més habitualment, en un de real o experimental (p. ex., mitjançant la calibració de la part codificadora; per tant, la funció analítica que genera els resultats a partir dels senyals és la inversa de la funció de calibració).

Les dades i els resultats analítics, en format numèric, gràfic o textual, són guardats d'una manera jerarquitzada, en bases de dades, i configurats en sistemes d'informació. Amb aquesta informació, com ja hem dit, hom crearà coneixement sobre els sistemes materials objecte d'estudi, és a dir, d'anàlisi. Així, doncs, a la contínua generació de coneixement analític li cal el suport constant d'ingents quantitats d'informació ben estructurada.

3.2.3. Informació analítica i incertesa

La teoria de la informació defineix aquesta com una disminució en la incertesa del nostre coneixement sobre un objecte (o un esdeveniment o una acció). Tota informació reposa, d'una banda, en aquells aspectes que tenen rellevància per al reconeixement d'un fet (informació qualitativa) i, de l'altra, en la magnitud de la disminució de la incertesa del nostre coneixement (informació quantitativa). Així, doncs, *informació* i *incertesa* són termes complementaris, i les eines matemàtiques i estadístiques per a l'estudi de la incertesa esdevenen fonamentals per a l'estudi de la informació analítica.

Els senyals analítics, analògics o digitals, unidimensionals o multidimensionals, presenten en la pràctica una part determinística

i una d'estocàstica. La part determinística és el que hom considera el senyal vertader, el qual es troba sempre emmascarat per la part estocàstica o *soroll* del senyal. El soroll és el principal responsable de l'error aleatori inherent a qualsevol mesurament experimental. Aquest error mai no pot ser corregit del tot i, per tant, és una limitació sempre present en el mesurament analític. Això fa que la natura del senyal sigui la d'una variable aleatòria, i, per tant, que la descodificació del senyal produeixi també un resultat de la mateixa natura, amb una determinada distribució de probabilitat expressada sovint com una distribució gaussiana.

3.2.4. *Evolució constant del procediment analític*

Els aspectes metodològics de la producció d'informació mitjançant el procés analític es troben en una evolució constant. L'anàlisi química, que en un primer moment tenia unes bases totalment empíriques i que utilitzava la reacció química com a única font de generació de senyals, cap a final del segle passat, tal com ja hem vist, gràcies a la termodinàmica i més tard a la cinètica, agafà una formulació teòrica que permeté d'explicar les reaccions utilitzades fins aleshores i predir-ne de noves.

Com a conseqüència de la Segona Guerra Mundial foren posats a l'abast avenços substancials en el camp de la *instrumentació* i, en particular, de l'electrònica. Això repercutí en una anàlisi química que utilitzava l'instrument com a generador de senyals, en una química analítica que desenvolupava la detecció o el mesurament de qualsevol propietat fisicoquímica útil per a la determinació qualitativa, quantitativa o estructural dels sistemes materials o per a la separació de llurs components, i en un analista atent al perfeccionament constant dels instruments de mesurament, especialment els de fonament electroquímic i espectrofotomètric, i de les tècniques d'aprofitament de la informació continguda i transportada pels senyals.

Conceptualment el procés generador d'informació analítica és sempre el mateix, el que ja hem descrit anteriorment (veg. la fig. 1). Ara bé, les exigències constants de més i millor informació han fet que la forma de dur a terme el procés analític, és a dir, el *procediment*, canviï constantment. Hom ha hagut de fonamentar els procediments en diferents camps de coneixement, tot fent ús de diver-

ses tècniques i metodologies, i de reactius de diferent naturalesa. Tot això sovint manllevat de disciplines científiques diferents de la química, amb un enfocament multidisciplinar. El subjecte de la informació demanada també ha anat canviant, així com el tipus d'informació i la freqüència amb què aquesta és necessitada, o el nombre d'analits per mostra que són objecte d'interès i els nivells i la distribució d'aquests (veg. la taula 1).

TAULA I

La demanda de més i millor informació analítica ha provocat una evolució constant del procés analític

Fonaments:

químics → físics → biològics

Metodologia:

manual → instrumental → automàtica → cibernètica

Informació:

qualitativa → quantitativa → estructural

Dimensió de la informació:

puntual → bidimensional → multidimensional

Seqüenciació de la informació:

discreta → periòdica → contínua

Subjecte de la informació:

analit → mostra → objecte → procés → sistema → problema

Natura de l'analit i dels reactius:

inorgànica → orgànica → biològica

Quantitat d'analit o de reactiu:

molar o gram → mil·li- → micro- → nano- → femto- →

Composició:

contingut total → especiació → distribució espacial

Nombre d'analits:

un → diversos → molts

3.3. FRONTERES O INTERFÍCIES?

Després de la consolidació de les metodologies manuals i instrumentals, considerades ja avui com a clàssiques, les anàlisis químiques estan rebent actualment l'impacte de les noves tecnologies (veg. la fig. 2). Per donar compliment a les exigències de més i millor informació analítica, la química analítica va incorporant tots els coneixements científics i tecnològics que en cada moment hom va posant a l'abast. Això fa que en química analítica potser no calgui parlar de *fronteres* del coneixement, és a dir, d'aquells aspectes últims i fonamentals fins on hom ha arribat a comprendre, més enllà dels quals no és capaç de bastir-hi un coneixement racional. Potser és més adient de parlar d'*interfícies* de coneixement, de coneixement multidisciplinar, de zones de contacte entre ciències. En efecte, la química analítica és una ciència que per a dur a terme la producció i la interpretació dels senyals adients per a la caracterització dels sistemes materials, per a la consecució de més i millor informació, reconsidera i reformula unes eines metodològiques i conceptuals que sovint tenen un origen extern al coneixement químic convencional, provinents de diversos camps teòrics i aplicats, principalment de la física, les matemàtiques i la biologia. Alhora aquestes ciències i les tecnologies que en deriven necessiten per a desenvolupar-se una informació analítica progressivament més estricta, en condicions més extremes i en un temps cada vegada més breu.

Telecomunicacions
 Electrònica
 Computadors
 Nous materials
 Optoelectrònica
 Biotecnologia
 Energia
 Robòtica
 Genètica
 eSpai

FIGURA 2. «Tecnobergs» és un acrònim mnemotècnic que fa referència a les noves tecnologies. El desenvolupament de la química analítica està cada vegada més condicionada a aquestes tecnologies. Alhora, aquestes necessiten, per a desenvolupar-se, més i millor informació analítica sobre els materials i els processos.

Anem a analitzar algunes d'aquestes interfícies, especialment en aquells aspectes més generals, on hom pot més fàcilment entreveure les zones de contacte, actuals o que ho seran en un futur immediat, de la química analítica amb altres branques de la química i d'altres ciències i tecnologies.

3.4. SELECTIVITAT

La limitada selectivitat de la major part de les reaccions clàssiques utilitzades com a generadores d'informació en anàlisi qualitativa i quantitativa ha obligat, per tal de poder efectuar una determinació lliure d'interferències, a desenvolupar uns procediments analítics complexos, sovint passant per processos previs de separació (normalment de tipus cromatogràfic). D'altra banda, les tècniques instrumentals d'anàlisi —bàsicament espectroscòpiques o electroquímiques—, orientades en principi cap a l'etapa final de detecció o mesurament, han augmentat llur *selectivitat instrumental* a costa d'implementar noves propietats analítiques més selectives, que comporten un disseny instrumental altament sofisticat i costós. Una manera de millorar en general la implementació de qualsevol procediment analític i simplificar la instrumentació implicada és la utilització de reactius altament selectius, que estalviïn els processos de separació d'interferències previs a la determinació de l'analit.

A la dècada passada, i especialment a partir dels treballs que culminaren amb l'atorgament del Premi Nobel a Pedersen, Cram i Lehn (1988), s'obriren unes grans expectatives per a la química analítica gràcies a la selectivitat i la simplificació dels procediments analítics que representaven el *reconeixement iònic i molecular* per mètodes químics. D'una manera molt elegant, amb uns procediments sintètics d'arquitectura molecular, hom ha anat obtenint uns reactius molt innovadors formadors selectius de complexos receptor-substrat (*host-guest*), quan les espècies implicades es complementen alhora en forma i dimensions (geometria) i en grups enllaçants (energia). Des d'aleshores han estat sintetitzats un gran nombre de molècules receptores de cations (ions metàl·lics, amoni, bipyridini, etc.) i, en menor extensió, d'anions (ions halur, sulfat, fosfat, carboxilat, etc.) o de molècules neutres (diòxid de sofre o de carboni, halometans, hidrocarburs aromàtics, etc.). Aquest és el camp d'unes molècules receptores (reconeixedores d'altres molè-

cules), amb unes topologies especials, amb unes cavitats hidrofíliques bidimensionals (com els polièters macrocíclics) o tridimensionals (ligands macrobíclics com els criptands o els esferands), o amb cavitats lipofíliques (com els ciclofans, els calixerens, els cavitands, els criptofans o les ciclodextrines). Tot i així, aquest ingent esforç ha tingut només una aplicació molt parcial encara en química analítica.

D'altra banda, com és sabut, el reconeixement molecular és la base de l'organització i la comunicació biològiques. La comunicació química entre cèl·lules i òrgans, per mitjà de sistemes moleculars complementaris, és un procés d'importància vital, responsable de l'organització i protecció dels organismes i de la regulació de llur metabolisme. Aquest tipus de reconeixement, optimitzat per l'evolució biològica, és utilitzat a bastament en moltes metodologies analítiques, especialment en les anàlisis clíniques. En efecte, interaccions entre enzims i substrats o inhibidors, entre anticossos i antígens, entre receptors diversos i hormones, fàrmacs o neurotransmissors, entre fragments de DNA, etc., han donat peu a sistemes analítics diversos, alguns dels quals tenen implementacions instrumentals comercials, especialment en forma d'assaigs enzimàtics, immunològics o gènics.

Al costat d'aquesta química molecular de reconeixement, sintètica o biològica, actualment hom està posant els fonaments d'una química supramolecular, que aproximadament és, en els aspectes de reconeixement, la intersecció de la física, la química i la biologia. Hom pretén dissenyar unes molècules, vertaders dispositius moleculars generadors de senyals (fotònics, electrònics o iònics), amb comportament supramolecular, és a dir, capaces, per exemple, d'organitzar-se, reconèixer, comunicar-se, replicar-se o regular-se talment com ho fan els sistemes biològics. Tot això apunta cap a una ciència de la informació i la comunicació supramoleculars, que pren per base la química de la generació, el processament, la conversió i la transmissió de senyals moleculars, la qual fonamentarà encara més el que entenem per química analítica.

3.5. INFORMATITZACIÓ

La introducció de l'ordinador ha estat qualificada de vertadera revolució en molts camps de l'activitat humana. Actualment hom

pot dir que l'*automatització* (o *automació* quan els sistemes estan autoregulats) dels procediments analítics i l'ús de la informàtica són dos fets indestriables que configuren una nova categoria dins de les metodologies analítiques.

L'analista i l'ordinador poden dur a terme el procediment analític cooperativament o, fins i tot, l'ordinador pot aconduir-lo tot sol. De fet, d'una manera global o parcial, l'ordinador intervé cada vegada més en la realització de les anàlisis químiques. Intervé en la gestió i el control dels instruments, cosa que possibilita procediments i metodologies inimaginables sense la seva presència. Proporciona mitjans automàtics —barats, ràpids i fiables— per a l'adquisició, la transmissió, el processament i l'emmagatzemament de senyals i dades, la qual cosa repercuteix favorablement en el cost, la rapidesa i la qualitat i quantitat dels resultats analítics.

La introducció de la informàtica en el laboratori ha permès també la construcció fàcil de *sistemes d'informació*, amb una estructuració jerarquitzada des d'elements individuals fins a bases de dades, els quals permeten l'anàlisi, l'organització, la recerca, la recuperació i la disseminació de la informació analítica. Aquests sistemes d'informació cada vegada més estan interconnectats entre si d'una manera remota mitjançant xarxes telemàtiques, moltes vegades d'àmbit internacional. Mai com ara no hi hagut tanta informació analítica disponible, fàcilment accessible i ben gestionada en termes de rapidesa, fiabilitat, seguretat, integritat o privacitat.

A poc a poc, l'experiència adquirida en la *robotització* de les plantes industrials es va estenent també als laboratoris. La integració de la mecànica i la informàtica va posant a l'abast manipuladors multifuncionals programables, que, en el cas dels laboratoris d'anàlisi, troben de moment aplicació en aquelles tasques més difícils d'automatitzar, com són ara les relatives al tractament de la mostra.

L'aplicació de la informàtica en problemes d'ordre científic, com els de tipus analític, requereix cada vegada un grau més elevat d'abstracció conceptual. En certs casos calen mètodes basats en tractaments simbòlics de l'àmbit de la intel·ligència artificial i de la semiòtica, que, mitjançant uns programes informàtics (*sistemes experts*) emulen d'alguna manera certes característiques del pensament humà. Així, per exemple, la selecció d'un mètode d'anàlisi determinat és efectuada per l'analista basant-se en la seva experiència i intuïció. Un sistema expert analític ho fa tenint en compte una

base de dades adequada (experiència) i un programa de recerca heurística, que simula la intuïció.

A més a més, la introducció de l'ordinador al laboratori d'anàlisis químiques va de bracet amb la informàtica de gestió, on la funció del laboratori és considerada com a part d'un procés industrial, mercantil o administratiu.

L'ordinador ha esdevingut un centre neural del procediment analític i del laboratori d'anàlisis, que regula, ajuda, calcula, coordina, controla, avalua, comunica o decideix, cada vegada més, des d'aspectes puntuals (p. ex., l'estoc romanent de reactius) fins a altres de més repercussió (p. ex., la detecció remota d'un abocament delictiu a un punt determinat d'un riu). De fet, la informàtica no tan sols assisteix l'home en multitud de feines, sinó que el substitueix en un gran nombre de tasques d'una manera que fins fa ben poc era inimaginable. No és estrany, doncs, que a causa de la cada vegada més gran interrelació del procés analític amb el laboratori, l'analista i la societat circumdant, gràcies principalment a la informàtica i a les xarxes telemàtiques de comunicació, hom parli de la *cibernetització* del procés analític.

3.6. OPTIMITZACIÓ

De manera contínua hem anat fent referència a la necessitat de més informació i a com els sistemes analítics s'han hagut d'adaptar a aquesta necessitat i amb quina rapidesa són capaços de furnir dades analítiques; tot això mercès a l'impacte de l'ordinador en la gestió i el control del procés analític.

Disposar de més dades no implica necessàriament disposar de més o de millor informació. I aquest és precisament el punt d'arrencada de la *quimiometria*, una nova disciplina incardinada en la química analítica, que té per objecte la millora de la producció i de la gestió d'informació dels procediments analítics.

Els mètodes d'optimització, de selecció, de planificació i de simulació d'experiments són utilitzats des de fa temps en diferents camps de la ciència i de la tecnologia, però la quimiometria els ha reconsiderat i està donant pautes per a llur millor utilització en l'anàlisi química. Aquesta disciplina col·loca l'aparent heterogeneïtat conceptual i metodològica dels procediments analítics o de l'anàlisi química (presa i processament de la mostra, adquisició i

processament dels senyals, tractament de les dades, calibració, optimització del procediment, selecció de metodologies, etc.) dins de models matematicoestadístics, els quals tenen una rigorosa descripció teòrica, tant d'una manera individual com en el seu conjunt. Això implica que per primera vegada hom consideri que la química analítica tingui o vagi en la direcció adequada per a tenir unes bases teòriques unitàries on sustentar-se, amb la participació fonamental de les matemàtiques i l'estadística.

3.7. INTEGRACIÓ

Encara avui les diverses estratègies manuals i instrumentals dels procediments analítics requereixen un disseny sofisticat i d'alt cost. Això, entre d'altres coses, ha condicionat el procediment en el sentit que aquest necessita un entorn de suport, és a dir, un laboratori i un personal especialitzat. Malgrat això, hi ha una necessitat creixent d'instrumentació analítica que pugui generar informació fora de les parets del laboratori, per exemple en el camp, al costat d'un reactor industrial o en una visita mèdica domiciliària. Hi ha una necessitat d'instrumentació que configuri el procés analític en un dispositiu petit, robust, portàtil, fàcil d'utilitzar, que subministri informació fiable i de manera contínua. Hi ha una necessitat també d'instrumentació que confini el procés analític en una petita porció d'espai. En fi, hi ha una demanda que els procediments analítics simplifiquin, compactin, redueixin, en definitiva, integrin llurs etapes experimentals.

3.7.1. *Sensors*

En aquest context hom ha redescobert uns dispositius petits i simples que són capaços de subministrar de manera contínua als «cervells electrònics» informació del món exterior, i els ha dotat d'una mena de «sentits», d'uns anàlegs de la vista, l'oïda, el tacte, el gust o l'olfacte. Aquests dispositius, alguns d'ells coneguts des de fa temps en llur versió analògica, són anomenats *sensors*. Com és sabut, hi ha sensors de temperatura, de pressió, d'acceleració, de radioactivitat, de llum, de so, etc. (*sensors físics*). També hi ha sensors d'alguns dels components sòlids, líquids o gasosos de molts

dels sistemes materials d'interès biomèdic, ambiental o industrial (*sensors químics*). I sense deixar aquest context, hom pot parlar també dels *actuadors*, uns dispositius d'acció mecànica (vàlvules, motors, bombes, pinces, braços, articulacions, etc.) que permeten a l'ordinador d'intervenir en el seu entorn exterior, tot fent el paper d'unes «extremitats».

De *sensors químics*, n'hi ha des de fa molt temps. Són ben coneguts els elèctrodes redox, els elèctrodes selectius d'ions, especialment l'elèctrode de pH, i els diversos tipus de detectors associats a la instrumentació analítica o d'altra classe. El que passa és que des de l'adveniment i la popularització dels ordinadors hom ha impulsat de manera sistemàtica la recerca i el desenvolupament en el camp dels sensors, tant físics com químics; atesa l'extraordinària innovació que representa el seguiment en continu per un ordinador de paràmetres físics i químics d'un procés complex i, com a conseqüència d'això, poder intervenir-hi de manera profitosa, és a dir, controlant-lo.

D'altra banda, el redescobriment dels sensors, especialment dels sensors químics, de la mà dels sistemes informàtics, ha fet que en comptes d'integrar-se més i més uns i altres, la realitat ha estat que els sensors són objecte d'interès pel seu compte, pel que representen de concepte nou dins del camp de la instrumentació, atès que són uns instruments analítics ideals per a fer mesuraments *in situ*, fora del laboratori, a peu d'un procés. Hi ha qui veu, anàlogament al que ha passat amb els ordinadors personals, el futur d'aquests instruments lligat als productes de consum i d'utilització individual, per exemple, per al diagnòstic i control de certes malalties (sensor de glucosa per a diabètics) o de paràmetres clínics (sensors d'alcohol, de colesterol, etc.), per a la seguretat i el confort domèstics (sensors de fums, de fuites de gas, etc.) o per al control de la qualitat i de l'estat dels aliments.

Un sensor químic està format per dues parts integrades. Un element de reconeixement molecular, que interacciona selectivament amb un determinat component de la mostra, i un element instrumental, format bàsicament per un *transductor* del senyal produït en l'esdeveniment de reconeixement (veg. la fig. 3). Ambdues parts poden trobar-se físicament separades o integrades en el transductor pròpiament dit, el qual, segons el cas, converteix els senyals primaris de reconeixement (electroquímics, òptics, tèrmics o màssics) en senyals secundaris normalment del domini elèctric.

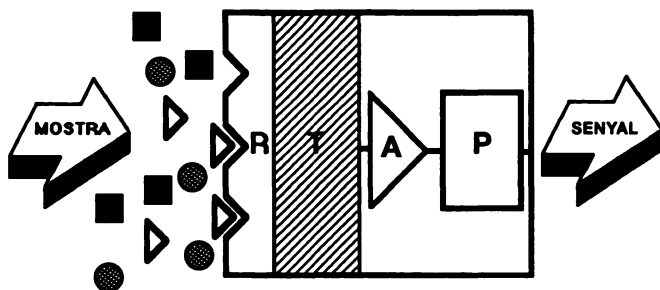


FIGURA 3. Diagrama esquemàtic del funcionament d'un sensor químic. Només un component de la mostra és reconegut pel sistema de reconeixement (R). El senyal primari associat al procés de reconeixement és convertit en un senyal elèctric pel transductor (T); aquest senyal és amplificat i condicionat (A), i posteriorment és processat i presentat en forma de dada (P). El sensor químic simplifica i integra en un espai reduït les diverses etapes experimentals de la part codificadora del procediment analític.

És, doncs, aquesta configuració tan simple de reconeixement + transducció la que ha permès el disseny d'una instrumentació de característiques pràctiques tan innovadores en el camp de l'anàlisi química com són els sensors químics. És clar que l'aspecte més fonamental d'aquest disseny és la generació amb una intensitat suficient d'un senyal entre un substrat (analit) i un *receptor* selectiu d'aquest (element de reconeixement del sensor). Com més simple i fiable (més selectiu) sigui el procés de reconeixement així ho serà també el dispositiu resultant. Els altres aspectes associats al procés sensor, com la conversió (transducció) dels senyals primaris en altres senyals més idonis per a llur processament, transmissió o emmagatzemament, són igualment importants, però ja tenen un tractament molt més desenvolupat i efectiu, mercès als avenços constants i continuats de la microelectrònica i de l'optoelectrònica.

La recerca i el desenvolupament en sensors químics estan, doncs, principalment dirigits cap a l'obtenció de receptors d'ions i, especialment, de molècules, cada vegada més i més selectius. També cal implementar (immobilitzar) els receptors sobre els transductors més adients, sense que uns i altres perdin llurs característiques de funcionament. Cal fer esforços en el desenvolupament de nous transductors de les cada vegada més sofisticades senyals produïdes pels nous materials receptors. De totes maneres, la clau és el poder disposar de materials de reconeixement prou selectius: lligands

macrocíclics, ionòfors, polímers, ceràmiques, compòsits, etc., amb modificacions estructurals, o bé de superfície o de matriu; de materials que reconguin determinats substrats per a un mecanisme (sorció, difusió, complexació, bescanvi, catàlisi, etc.) que produeixi un senyal fàcilment transduïble.

Ara bé, tal com acabem de veure i com ja ho hem esmentat en parlar de la selectivitat, els receptors sintètics fins al moment, en general, presenten un grau de reconeixement limitat. Tot i així, cada vegada més hom aconsegueix materials molt reeixits per al desenvolupament de sensors per a aplicacions molt concretes. Aquesta limitació va fer que hom considerés la possibilitat d'implementar sobre els transductors materials biològics de reconeixement molecular (*bioreceptors*), molt més selectius que els de tipus sintètic. Aquests sensors químics que incorporen material biològic en llur construcció són coneguts com *biosensors*. Per tant, *biosensor* no vol dir un sensor de substàncies biològiques sinó un sensor constituït per elements biològics, com ara enzims o anticossos. Això darrer, els biosensors enzimàtics o els immunosensors, ha significat un concepte molt innovador, tant dins del camp dels sensors químics com de la instrumentació analítica en general.

Els biosensors són les peces clau del que ja es coneix com *bioinstrumentació analítica*. Constitueixen un camp multidisciplinar de R + D i un mercat molt atractiu. El biosensor va ésser pensat per acaparar el mercat de les anàlisis o proves clíniques efectuades fora del laboratori, realitzades a la consulta mèdica o pel pacient mateix, com el conegut biosensor de glucosa en sang, per a l'autocontrol de diabètics —ja comentat—, el qual des de fa poc es distribueix al nostre país. Hom pot assegurar que els biosensors, gràcies a llur connexió natural amb el potent mercat que els és propi, han aconseguit un estadi de R + D molt més madur que el dels sensors químics convencionals, les inversions en el desenvolupament dels quals tenen un retorn molt més lent.

Actualment, els biosensors no són patrimoni exclusiu de la recerca biomèdica. La indústria alimentària demana mètodes ràpids per a l'estimació de la caducitat, el deteriorament o la contaminació dels aliments. A la indústria en general, i a la biotecnològica en particular, li cal controlar d'una manera fiable productes en medis molt complexos. Les polítiques de control ambiental generen necessitats analítiques molt particulars sobre uns contaminants d'una gran dispersitat estructural. En definitiva, hi ha una gran necessitat

d'informació analítica sobre uns sistemes materials molt complexos i en unes condicions molt particulars, que els biosensors, dins del context d'integració dels procediments analítics que representen els sensors químics, poden ajudar a pal·liar en termes d'immediatesa, continuïtat, processament, fiabilitat, ubiqüitat, cost, qualitat, compatibilitat, simplicitat, robustesa, petitesa, esterilitat, etc.

3.7.2. *Miniatrització*

En els mètodes clàssics d'anàlisi basats en l'ús de les reaccions analítiques, la *miniatrització* anava lligada a la manipulació de mostres petites i a algunes tècniques de microanàlisi que requerien un utillatge especial. En general, no sempre hi havia una relació entre la grandària de la mostra i la dels instruments analítics ideats per a processar-la. Actualment s'està entreveient una possibilitat tecnològica inimaginable fa pocs anys: la integració del procés analític en un *microinstrument*. Un microinstrument possibilita el processament de mostres petites i l'accés al mesurament en zones determinades, tot preservant la identitat de la mostra i permetent la determinació *in situ*, per exemple, a l'interior d'un microorganisme o de microsistemes. Una micromatriu de sensors permet la diferenciació espacial (superficial o en profunditat) d'una mostra. La reducció de pes o de volum d'un instrument aporta normalment una reducció del consum d'energia o de reactius i també dels costos de fabricació, una major estabilitat i velocitat de resposta, i, evidentment, una més gran portabilitat.

Una de les tendències de la tecnologia moderna és la miniatrització. Un exemple paradigmàtic n'és la indústria microelectrònica, on la reducció i la integració dels components electrònics és un fet conegut i en evolució constant. Precisament, la mateixa tecnologia que ens ha fornït transistors i circuits integrats, ara comença a interessar-se pels *microsensors* i els microinstruments, amb l'avantatge addicional que en el mateix xip hom pot integrar la generació i el processament dels senyals; és a dir, hom pot desenvolupar veritables microinstruments analítics.

La *microfabricació*, amb tècniques de deposició controlada de capes, tant primes com gruixudes, com les tècniques microlitogràfiques o serigràfiques, que possibiliten geometries entorn del micrometre, o amb tècniques que permeten geometries de l'ordre del

nanometre (*nanofabricació*), estan posant les bases per a la construcció de microactuadors, com vàlvules, rotors, bombes, etc., i de microestructures, com microsensors, guies òptiques, conduccions, columnes cromatogràfiques, etc., amb la qual cosa s'albira en un futur immediat l'aparició de microinstrumentació analítica molt integrada, on, per exemple, un procés analític cromatogràfic convencional (transport + separació + detecció + tractament del senyal) estarà confinat en un espai de pocs mil·límetres quadrats.

3.7.3. *Multideterminació*

Sovint el procés analític està materialitzat en un procediment concret per a determinar un únic analit. Aquesta estratègia és la que demana que els reactius analítics de reconeixement i de separació siguin cada vegada més i més selectius, tot evitant la complicació que representa la detecció no desitjada d'altres components de la mostra.

Una altra estratègia és la detecció simultània de diversos analits d'una mostra. Això també representa una integració del procés analític, en el sentit que desenvolupa en un sol procediment el que d'una manera clàssica es feia per mitjà de diverses determinacions i mostres. Les tècniques analítiques cromatogràfiques d'alta eficàcia no caurien dins d'aquesta estratègia, car la multideterminació que forneixen és seqüencial i, per la pròpia naturalesa temporal del procés cromatogràfic, mai podrà ser simultània. En canvi, gràcies a la rapidesa i capacitat d'adquisició i de processament de dades dels sistemes informàtics, hom ha pogut explotar amb fins analítics la reactivitat diferencial entre un únic reactiu i diversos analits, tant des del punt de vista termodinàmic com cinètic, i possibilitar la multidetecció quasi simultània de diferents components de la mostra.

La detecció simultània de diversos analits pot ser duta a terme també per mitjà d'un instrument (òptic o electroquímic) que forneixi un espectre de senyals, produït per una matriu de detectors o sensors que presentin sensibilitats entrecruades entre ells. Amb tècniques de processament de senyals és possible reduir els entrecruaments de sensibilitats entre els elements sensors i, a més a més, amb la utilització de mètodes de reconeixement de models, és possible identificar qualitativament i quantitativament, i d'una ma-

nera simultània, un nombre d'analits superior al nombre de sensors que forma la matriu.

Aquesta situació és similar a la que s'esdevé en els sentits de l'olfacte i del gust. En efecte, en els animals aquests sentits no presenten una selectivitat especial cap a uns estímuls determinats; la identificació d'aquests, dels diferents gustos o olors, és feta en el cervell, probablement a partir del reconeixement d'un espectre o model de senyals provinent de les diverses classes de cèl·lules sensibles que presenten llurs sensibilitats entrecreuades, amb una resposta determinada per a cada olor o gust. Actualment ja existeixen prototipus de sensors multidimensionals per al reconeixement d'olors i gustos, coneguts vulgarment com «nasos i llengües electròniques».

3.8. IMMOBILITZACIÓ

Catalitzador suportat, superfície modificada, material encapsulat, reactiu atrapat, enzim immobilitzat, etc., són termes cada vegada més emprats en anàlisi química i en altres disciplines científiques. Aquests termes impliquen un concepte en comú: la fixació per mitjans físics o químics d'un material (químic o biològic) sobre un suport insoluble; aquest procés és conegut de manera general com *immobilització*.

La immobilització de reactius permet la reutilització d'aquests, possibilita una millora de llurs característiques fisicoquímiques i de llur estabilitat —a causa, entre altres coses, del microambient creat a la interfície suport-solució—, facilita un millor control sobre la formació del producte o sobre l'obtenció d'aquest sense la presència del reactant o el catalitzador (és a dir, sense el reactiu immobilitzat), ambdós aspectes molt convenients quan es tracta de processos en continu; en definitiva, la immobilització és sempre que es pugui fer una millora del procediment analític i un estalvi.

Les tècniques de cromatografia líquida d'alta eficàcia no tindrien una aplicació tan àmplia com tenen si hom no hagués posat a punt mètodes de funcionalització superficial dels materials de reblliment cromatogràfic, mitjançant l'enllaçament químic sobre aquests de compostos alifàtics de cadena més o menys llarga i de natura més o menys polar. Els aspectes pràctics del reconeixement molecular utilitzant materials biològics que presenten afinitat, que han permès el desenvolupament de la cromatografia d'afinitat, no

haguessin estat possibles sense les metodologies d'immobilització de materials biològics.

Una de les maneres més adients d'interaccionar un reactiu amb la mostra en un sistema de flux, que en simplifica enormement el disseny, és la immobilització del reactiu en un microreactor, ja sigui a l'efecte de preconcentració, separació, catàlisi, bescanvi iònic, de-tecció, etc. El reactiu s'immobilitza sobre el reblliment de microesferes o les parets del reactor, i aquest és inserit en el sistema de flux.

La manera de localitzar els elements de reconeixement iònic o molecular, químics o biològics, sobre els transductors, en el desenvolupament dels sensors, és per mitjà de procediments d'immobilització. Aquests elements, en alguns casos, es troben confinats en l'interior d'unes capes permeables, ja que han de facilitar la circulació de l'analit i, si hi ha reacció, la del producte. Aquestes capes, que habitualment són anomenades *membranes*, hom les fixa sobre dels transductors, per mitjans físics o químics. De vegades hom fixa químicament l'element de reconeixement directament sobre el transductor. No cal dir que això és molt delicat, ja que ambdós components han de mantenir llur integritat. Així, per exemple, gràcies a la química organosilícia, hom ha pogut modificar, mitjançant organosilans, superfícies silícies de components electrònics actius (transistors, termistors, guies òptiques, etc.), sobre les quals hom ha immobilitzat posteriorment materials químics o biològics de reconeixement, amb la qual cosa hom ha convertit els components electrònics en vertaders sensors.

L'augment addicional de sensibilitat i de selectivitat de les tècniques voltamperomètriques ha estat possible gràcies a la modificació química o biològica de la superfície dels elèctrodes sòlids tradicionals. És ben conegut que el recobriment d'aquests per capes primes o per pel·lícules polimèriques amb materials modificadors que incrementen la preconcentració o permeten l'electrocatalisi és una manera d'intensificar o de selectivitzar el senyal. La immobilització de proteïnes enzimàtiques (enzims, microorganismes, teixits) sobre materials electròdics (platí, carboni, pastes de carboni) ha obert la possibilitat de «connectar» i intensificar la transferència electrònica des dels centres redox dels biocatalitzadors als elèctrodes, a través d'uns mediadors redox o fins i tot directament. La recerca actual en biosensors amperomètrics va en aquesta direcció.

Les membranes potenciomètriques de portador mòbil (anomenat també *ionòfor*), carregat o neutre, d'alguns elèctrodes selectius

d'ions són anàlogues a les membranes líquides suportades emprades en la separació d'ions. Són membranes actives que mimetitzen en certa manera les membranes biològiques en aquells aspectes relatius al transport d'ions. Aquestes membranes faciliten i discriminen el transport d'ions a través d'elles, tot adquirint un potencial (de membrana). Aquests fenòmens són deguts principalment a l'element selectiu de reconeixement (el portador mòbil), el qual es troba dissolt en el si d'un solvent mediador (plastificant); ambdós components estan confinats (immobilitzats) en l'interior d'una matriu polimèrica (membrana).

Finalment, l'ús més antic d'immobilització en l'anàlisi química continua essent ben actual. L'ús del paper de tornassol per inspeccionar l'alcalinitat de l'orina era una pràctica habitual al segle XVIII. Els *papers reactius* per al mesurament aproximat del pH són ben vigents en els laboratoris actuals. La immobilització de reactius sobre tires de paper per a determinacions semiquantitatives de paràmetres clínics, especialment en orina (cossos cetònics, urea, àcid úric, creatinina, etc.), per a l'autocontrol dels pacients, és una pràctica mèdica habitual i un mercat ben establert per a aquests tipus de proves, que de mica en mica es van sofisticant, amb dispositius de mesurament addicionals als simplement visuals (proves d'embaràs).

En aquesta mateixa direcció, la indústria fotogràfica del processament en sec del color (conegut com procés Polaroid) ha reconsiderat els principis tradicionals de la via seca (sense dissolucions) de l'anàlisi química i ha posat a punt uns reactius multicapa immobilitzats i emmarcats en uns petits suports estàndard (p. ex., Kodak Ektachem), apilables en diferents configuracions, que permeten el revelat (la determinació quantitativa) de manera automàtica de més d'una trentena de paràmetres clínics, mitjançant la generació i la detecció de senyals òptics o electroquímics provinents de reaccions analítiques convencionals, on l'única part líquida és la mostra (sang, orina, saliva, suor).

Amb el que acabem de veure, doncs, podem dir que la immobilització confereix noves propietats superficials o de volum als materials, els modifica físicament, químicament i biològicament; possibilita el desenvolupament de nous materials i millora l'estabilitat, la selectivitat i la sensibilitat dels sistemes que els incorporen. Redueix el consum de reactius, ja que permet llur reutilització o llur utilització més racional. Simplifica el disseny de les metodologies analítiques ja que confina el reactiu en un lloc adient, i en pos-

sibilita l'automatització, tant dels procediments humits (analitzadors de flux continu) com dels secs (analitzadors Kodak Ektachem).

3.9. TEMPORITZACIÓ

Un procés és una successió d'etapes que es repeteixen més o menys regularment. El procés analític és dut a terme per mitjà d'una sèrie d'operacions, que van des de la presa i el tractament de la mostra, passant per la separació i la reacció, fins a la detecció, el processament i la descodificació del senyal o la producció d'un resultat. El concepte de procés comporta el de temps com un paràmetre real que permet individualitzar un fet dins d'una successió d'esdeveniments.

Són familiars al químic analític fenòmens fisicoquímics dependents del temps, començant per la pròpia reacció analítica que, en les seves etapes d'evolució cap a l'equilibri, ha donat lloc als mètodes cinètics d'anàlisi. També són de natura cinètica els senyals d'algunes tècniques analítiques instrumentals, com la voltamperometria o les tècniques luminescents. A més a més, una gran part dels procediments quantitius actuals impliquen el registre de senyals transitoris, els quals són de naturalesa cinètica (p. ex., els perfils concentració-temps de les separacions cromatogràfiques o els pics dels sistemes de flux no segmentat).

A part d'aquest «temps intern» del procés analític utilitzat com a senyal, interessa cada vegada més el temps associat a la duració total del procés (*temps d'anàlisi*). La utilització de les noves tecnologies en l'anàlisi química ha disminuït considerablement el lapse de temps entre la presa de mostra i l'obtenció del resultat analític. Aquest fet, gràcies a l'automatització del procés analític ja comentat, ens ha portat a plantejar l'anàlisi química en termes de freqüència d'adquisició d'informació (*freqüència d'anàlisi*), que perd la dada analítica aquell sentit eminentment discret —associat a una qualitat i quantitat d'analit de naturalesa persistent— i adquireix un caràcter continu que canvia amb el temps. Això ha anat empenyent els sistemes analítics perquè fossin més i més ràpids i poguessin informar sobre l'evolució dels sistemes materials canviants, amb la condició que la freqüència de generació de la informació fos més elevada que la freqüència de l'esveniment més ràpid detectable.

D'altra banda, mai com ara hi ha hagut la necessitat de generar dades de manera contínua perquè els sistemes informàtics puguin construir els seus propis sistemes d'informació i de coneixement, i puguin intervenir en un sistema exterior de manera immediata i eficient. Atesa l'alta velocitat de processament de les dades que presenten els ordinadors actuals, un dels pasos limitants, per tal que aquests ginyos puguin prendre més o menys ràpidament les decisions més oportunes, és la manera en què prèviament l'ordinador adquireix les dades o els senyals des de l'exterior, els quals li permetran de reaccionar. Aquesta tasca d'adquisició de dades sovint era feta de la mà de l'home, d'una manera més aviat lenta, que impossibilitava, doncs, reaccions immediates. Actualment, els sensors i els analitzadors automàtics s'han convertit en els instruments ideals per a submistrar informació més o menys en continu als ordinadors.

Tot això ha anat canviant gradualment el paper de la química analítica en els processos biomèdics, ambientals i industrials. Ha passat d'auxiliar passivament a intervenir activament en els processos tecnològics, i ha possibilitat determinacions en temps real i ha modificat (controlat) per retroalimentació els paràmetres bàsics del procés. D'aquesta manera, el procés analític i la instrumentació que l'implementa han passat a formar part del procés controlat. La relació entre ambdós processos és l'objecte de la denominada *química analítica dels processos*, la qual no s'ha de circumscriure únicament als de tipus industrial sinó també als ambientals i biomèdics.

El punt crucial per a una alta freqüència de generació d'informació analítica és el sistema de presa de mostra. Les metodologies i la instrumentació *at line* associades al monitoratge i al control de processos malden per aproximar l'aparell analític al procés i les *on line* per connectar d'alguna manera l'aparell i el procés. Hom està considerant també les metodologies *in line*, en les quals l'anàlisi és efectuada *in situ* de manera contínua, directament en la línia del procés. En aquest sentit són ideals instruments com els sensors, especialment els sensors òptics a través de fibres òptiques, per la possibilitat de guiar informació a llargues distàncies, fent factible el control remot del procés. Les possibles limitacions tècniques de la instrumentació *in line*, derivades del contacte físic entre la superfície activa del sensor i el procés, podran ser negligides en un futur pròxim per mitjà de metodologies *out line* o no invasives.

3.10. SEGURETAT

Hom parla de procediments analítics segurs quan aquests són fiables i robustos, és a dir, que encara que canviïn lleugerament les condicions experimentals establertes per a dur a terme el procediment analític o les condicions ambientals del laboratori o del lloc d'anàlisi, els resultats analítics finals se'n ressenten molt poc. No cal dir que hi ha una gran demanda d'instrumentació analítica segura, especialment d'aquella que ha d'ésser emprada fora del laboratori.

En un altre ordre de coses ben diferent, hom demana que els procediments analítics siguin segurs per a la salut del personal del laboratori i que aquest hagi de prendre unes precaucions de manipulació normals, com menys sofisticades millor. D'altra banda, els procediments analítics han d'ésser compatibles amb el medi ambient, han d'ésser dissenyats perquè forneixin com menys residus millor i que aquests siguin fàcilment eliminables.

Aquesta triple perspectiva, analítica, laboral i ambiental, conjuntament o per separat, fa que actualment hom vagi reconsiderant totes les metodologies analítiques i la instrumentació associada per tal d'adequar-les a les demandes científiques, d'una banda, i socials, de l'altra, de més seguretat en els procediments analítics. Una tasca gegantina que ja estan duent a terme associacions oficials de químics analítics d'alguns països.

3.11. QUALITAT

La *qualitat* és un factor clau en una societat desenvolupada. Cada vegada hom demana més qualitat en les productes, els processos i els serveis. Les organitzacions industrials produeixen productes les especificacions de qualitat dels quals són les esperades pels consumidors. Si no és així, l'ens productor tindrà dificultats de mercat.

La informació analítica tampoc s'escapa d'aquesta exigència de qualitat. En una societat avançada cada vegada més es prenen decisions de gran importància col·lectiva a partir de dades analítiques. Hom necessita informació analítica de qualitat, en particular: per a intervenir en qüestions de salut pública, per a utilitzar productes de manera segura, en defensa del consumidor, per a protegir el medi natural, per a fomentar una economia sobre la base de la lleialtat en les

transaccions comercials, etc., i, en general: per a confeccionar models científics, tècnics o socials que serveixin per a mantenir la qualitat d'un producte, procés o servei dins d'uns límits prefixats.

Un *sistema de qualitat* és aplicable a un laboratori d'anàlisi, com a procés i servei que és. La qualitat d'un laboratori ha d'ésser gestionada d'acord amb una política de qualitat i amb una organització ben estructurada i funcional dels recursos humans i materials, que tingui per objecte fer les coses bé la primera vegada i cada vegada, satisfer les necessitats dels clients i millorar contínuament les diferents àrees funcionals i de suport (incloent-hi la financera) del laboratori.

Els criteris de control i d'avaluació de la qualitat d'un laboratori són molt diversos. Alguns de natura quantificable, com l'exactitud, la precisió, la selectivitat, la sensibilitat, el límit de detecció, l'interval operacional, la linealitat, el temps d'anàlisi, el cost, etc. Alguns d'aquests paràmetres són de tipus eliminadori, és a dir, qualsevol desviació important respecte a uns criteris de qualitat invalida el resultat analític. Altres criteris són més difícilment quantificables, almenys de manera sistemàtica: el personal, els procediments, les instal·lacions, els instruments, els reactius, els patrons, la seguretat o la gestió.

ENDREÇA

Aquestes notes han estat redactades tenint present els materials que he utilitzat aquests darrers anys per a impartir l'assignatura d'anàlisi especial i aplicada, de la llicenciatura en química, a la Universitat Autònoma de Barcelona. Agraeixo als meus alumnes de Bellaterra les discussions tingudes sobre quin paper tindran en el futur l'anàlisi química i l'analista. Ha estat un repte estimulant i un plaer gratificant haver intentat portar amb unes altres paraules aquesta mateixa discussió a Prada de Conflent, a la Universitat Catalana d'Estiu, en el vint-i-cinquè aniversari de la seva fundació.

LECTURES RECOMANADES

ALEGRET, S. «Biosensores: Su utilización en los campos biomédico, ambiental e industrial». *Industria Farmacéutica*, 5 (1991), núm. 6, p. 33-44.

- Sobre senyals, sensors i altres aspectes de l'anàlisi química*. Barcelona: Institut d'Estudis Catalans, 1992.
- «Els sensors químics. Un nou concepte en instrumentació analítica». A: AMAT, J.; CASASSAS, E. [ed.]. *Trenta-dos aspectes de ciència i tecnologia*. Barcelona: Institut d'Estudis Catalans, 1995 (Arxius de les Seccions de Ciències; 100).
- BARD, A. J. *Integrated chemical systems: A chemical approach to nanotechnology*. Nova York: John Wiley, 1994.
- CASASSAS, E. «Els fonaments canviants de la química analítica». *Butlletí de les Societats Catalanes de Ciències*, 4 (1985), p. 27-48.
- ECKSCHLAGER, K.; DANZER, K. *Information theory and other chemometric methods in analytical chemistry*. Amsterdam: Elsevier, 1994.
- KORYTA, J. *Ions, electrodes and membranes*. 3a. ed. Chichester [UK]: John Wiley, 1993.
- LEHN, J.-M. «Perspectives in supramolecular chemistry: From molecular recognition towards molecular information processing and self-organization». *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 29 (1990), p. 1304-1319.
- MALISSA, H. «Some philosophical fundamentals of analytical chemistry». *Fresenius J. Anal. Chem.*, 337 (1990), p. 159-165.
- MASSART, D. L. [et al.]. *Chemometrics: A text book*. Amsterdam: Elsevier, 1988.
- PRICHARD, E. [ed.]. *Quality in the analytical chemistry laboratory*. Chichester [UK]: Acol: John Wiley, 1995.

