

طراحی و سنتز حسگر الکتروشیمیایی برپایه نانوذرات کبالت آلومینا برای اندازه‌گیری آسیکلور در نمونه های بیولوژیکی

محمدیان آسیابر، بهمن^۱

چکیده

اخیراً پژوهشهای زیادی برپایه روشهای تجزیه‌ای متعددی در اندازه‌گیری داروها در نمونه‌های حقیقی از جمله نمونه سرم خون به‌دلیل اهمیت بالای آن متمرکز شده است. روش‌های الکتروشیمیایی با توجه به مزایایی متعددی که دارند از جمله شامل: ساده‌گی، سرعت پاسخدهی، هزینه کمتر، عدم نیاز به آماده‌سازی نمونه پیچیده و بسیاری از مزایای دیگر، توجه بیشتری را به خود جلب کرده است. در این تحقیق از حسگر الکتروشیمیایی با کارایی خوب و ارزان قیمت برای اندازه‌گیری داروی آسیکلور با استفاده از نانومواد طراحی شد. بدین منظور نانوذرات کبالت آلومینات با روش‌های بسیار آسانی سنتز شد، سپس آنالیز و مشخصه‌یابی نانومواد سنتز شده با استفاده از میکروسکوپ الکترونی روبشی، طیف‌سنج مادون قرمز و طیف سنج پرتو اشعه ایکس انجام شد. سپس حسگرهای الکتروشیمیایی جدید مبتنی بر نانو مواد سنتز شده تهیه گردید. عملکرد سنسور طراحی شده در محلول پروب الکتروشیمیایی سنجیده شد. حسگر الکتروشیمیایی برای اندازه‌گیری آسیکلور با استفاده از کبالت آلومینات که دارای خاصیت رسانایی و هدایتی بسیار خوبی است، تهیه شد. حسگر الکتروشیمیایی مبتنی بر الکتروکد خیمیر کربن اصلاح شده با کبالت آلومینات حد تشخیصی برابر با ۰/۰۲ میکرومولار برای آسیکلور ارائه نمود. از حسگر تهیه شده به منظور اندازه‌گیری دارو مورد نظر در نمونه حقیقی با استفاده از روش افزایش استاندارد نیز استفاده شد و قابلیت بسیار خوبی از خود نشان داد. همچنین حسگر تهیه شده، قادر به اندازه‌گیری دارو مورد نظر در حضور ترکیبات مختلف دارد.

واژگان کلیدی: آسیکلور، کبالت آلومینات

^۱ استادیار شیمی دانشگاه امام علی (ع) امام علی (ع) تهران، ایران

مقدمه

آنالیز کمی دارو در مراحل مختلف از طراحی تا توسعه که شامل فرمولاسیون، مطالعات پایداری کنترل کیفیت، فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک، آزمایش‌های پیش‌بالینی و بالینی می‌باشد، حائز اهمیت است. همگی این تحقیقات نیازمند روش‌هایی حساس و قابل اعتماد به منظور اندازه‌گیری داروها به فرم خالص، فرموله شده و همچنین حد واسطه‌های آنها است. با توجه به شیوع بیماری‌های مختلف مانند سرطان در دنیای مدرن، بیماری‌های ویروسی و میکروبی، بررسی و نظارت بر داروهای مورد استفاده از اهمیت بالایی برخوردار است. اندازه‌گیری داروها عموماً با استفاده از کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا با آشکارسازهای فلورسنت، همچنین کروماتوگرافی مایع جفت شده با طیف سنجی جرمی و رادیومتری انجام میشوند. تکنیک‌های کروماتوگرافی اگرچه بسیار حساس و گزینش‌پذیر هستند، اما به آماده‌سازیهای وقتگیر نمونه و پرسنل ماهر نیاز دارند. در همین حال تکنیک‌های الکتروشیمیایی به دلیل مزایایی از قبیل حساسیت بالا، پایداری خوب، دقت بالا و قابلیت اندازه‌گیری در محل، خصوصاً برای اندازه‌گیری ترکیباتی دارویی مورد توجه هستند (گوپتا و همکاران، ۲۰۱۱).

روش‌هایی الکتروشیمیایی برای آنالیز ترکیبات دارویی و متابولیست آنها با توجه به فرآیند اکسیداسیون و احیایی این ترکیبات استفاده می‌شود، این خصوصیات شامل حساسیت بالا، حد تشخیص پایین، صحت و دقت مناسب، محدوده وسیع خطی، زمان کوتاه آنالیز، حجم کم نمونه برای آنالیز، امکان اندازه‌گیری همزمان، کاهش قیمت و قابلیت حمل‌ونقل هستند (پریمتر و همکاران، ۲۰۰۸).

حسگرهای الکتروشیمیایی دسته‌ای مهم از حسگرهای شیمیایی هستند که ساختار آنها از سه جزء عنصر تشخیص‌دهنده، مبدل و قسمت آشکارساز (واحد الکترونیکی دستگاه) تشکیل شده است. در واحد تشخیص‌دهنده، برهمکنش بین آنالیت و پذیرنده‌های موجود در سطح الکتروود کار (مانند آنزیم‌ها، اسیدهای نوکلئیک، آنتی‌بادی‌ها، پلیمرهای قالب مولکولی و نانو ساختارهای کربنی و ...) رخ داده و در مبدل این برهمکنش‌ها با استفاده از روش‌های الکتروشیمیایی مانند ولتامتری چرخه‌ای، طیف بینی امپدانس الکتروشیمیایی، آمپرومتری و ... به اطلاعات فیزیکی مثل جریان فارادایی، پتانسیل، جریان خازنی و مقاومت انتقال بار تبدیل می‌شود. اطلاعات فیزیکی پس از پردازش به مشخصات شیمیایی نمونه موردنظر ارتباط داده می‌شود. حسگرهای ولتامتری در آنالیز الکتروشیمیایی مدرن معمولاً در یک سیستم سل سه الکتروودی انجام می‌شود. محلول داخل سل شامل آنالیت و یک الکتروولت غلیظ به نام الکتروولت پشتیبان است. عملکرد روش ولتامتری به شدت تحت تأثیر ترکیب مواد الکتروود کار است. همچنانکه روش‌های ولتامتری توسعه می‌یابند، محدوده مواد الکتروود کار گسترش می‌یابد. چالش بزرگ در کیفیت اندازه‌گیری‌های الکتروشیمیایی، تکرارپذیری، کیفیت بالا، قابلیت بازیافت، جریان خازنی پایین، سطح قابل انعطاف و سرعت انتقال سریع برای الکتروود در آنالیز مولکول هدف است. براین اساس کربن از مهم‌ترین موادی است که در ساخت الکتروود کار استفاده می‌شود. این الکتروودها به دلیل مزایای متعدد همچون هزینه کم، سهولت ساخت، استفاده آسان، پنجره پتانسیل گسترده، حساسیت بالا و سهولت فرآیند اصلاح توجه زیادی را به خود جلب کرده‌اند. استفاده از نانو ساختارها در سطح الکتروود از اوایل دهه ۱۹۹۰ آغاز شد. این ساختارها در ابتدا به منظور بهبود سیگنال الکتروشیمیایی به سبب نسبت سطح به حجم بالای آنها مورد استفاده قرار گرفتند. افزایش مساحت سطح الکتروود فعال توسط این ساختارها امکان کاهش حد تشخیص و افزایش حساسیت در مقابل آنالیت را فراهم می‌آورد (باکر و همکاران، ۲۰۰۲ و سیگران و همکاران، ۲۰۱۴).

در این کار حسگرهای الکتروشیمیایی به منظور اندازه‌گیری تعدادی از داروهای بیهوشی و ضد سرطانی و ویروسی طراحی و ساخته می‌شود. در این راستا سطح الکتروود کربنی به وسیله‌ی نانوذرات مختلف و ایجاد حساسیت و گزینش پذیری نسبت به داروهای مورد اندازه‌گیری، اصلاح خواهد شد. در نهایت از این حسگر برای اندازه‌گیری دارو در نمونه‌های حقیقی و بیولوژیکی استفاده خواهد شد.

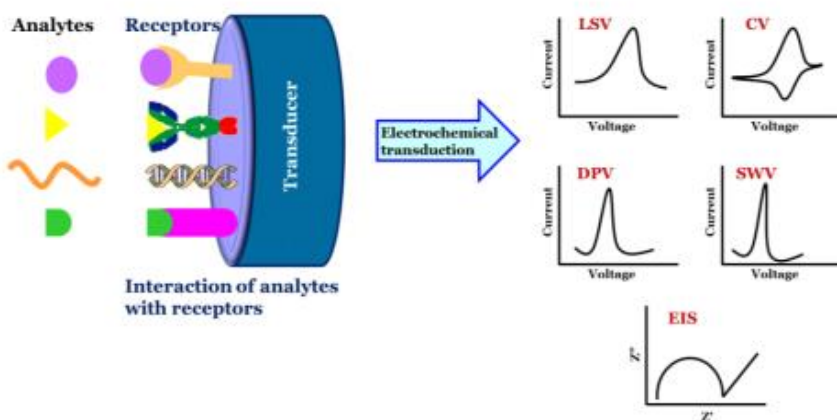
حسگر شیمیایی

حسگر الکتروشیمیایی یک ابزار برای اندازه‌گیری ترکیبات مختلف است که با توجه به غلظت نمونه مورد نظر عمل می‌کند، حسگر شیمیایی یک دستگاه تحلیلی است دو قسمت اصلی تشکیل دهنده یک حسگر، عنصر بازشناسی (گیرنده) و مبدل هستند. گیرنده عنصری است که با یک آنالیت خاص تعامل دارد تا با درجه بالایی از گزینش پذیری که در آن تعامل یک تغییر شیمیایی ایجاد می‌کند، شناسایی شود. مبدل یک تشخیص فیزیکی و شیمیایی است که پاسخ شیمیایی را به یک سیگنال فیزیکی قابل‌سنجش تبدیل می‌کند. سنسورها را می‌توان با توجه به عناصر تشخیص آن‌ها و روش‌های انتقال طبقه‌بندی کرد. در زمانی که گیرنده حسگر یک عنصر سنجش بیولوژیکی (بیوحسگر) مانند سلول‌ها، آنزیم‌ها، آنتی‌بادی، میکروارگانیسم، نوکلئیک اسید، بافت‌ها و غیره است آن را حسگر زیستی شیمیایی می‌نامند. تاکنون انواع مختلفی از بیوحسگرها شامل، ایمونوحسگر (گیرنده آنتی‌بادی)، حسگر ژنی (گیرنده، نوکلئیک اسید)، بیوحسگر مبتنی بر DNA ارائه شده‌اند. این انتقال را می‌توان در حالت‌های مختلفی انجام داد که حسگرها و بیوحسگرها را به سه گروه اصلی تبدیل کرده است: الکتروشیمیایی، نوری و تغییر جرم. در توسعه حسگر، اولین چیزی که باید انتخاب شود یک مولکول گیرنده مناسب، روش تثبیت کردن مناسب و مبدل است (سیگران و همکاران، ۲۰۱۴).

حسگرهای الکتروشیمیایی

حسگرها و بیوحسگرهای الکتروشیمیایی توجه بسیاری از محققان را به دلیل ساده‌گی، هزینه پایین جلب کرده‌اند. آن‌ها در طیف وسیعی از کاربردهای مهم در زمینه‌های بالینی، صنعتی، زیست - محیطی و کشاورزی مورد استفاده قرار گرفته‌اند. آنالیت می‌تواند ترکیبات الی، معدنی و بیولوژیکی را از هم تشخیص دهد. در حسگرهای الکتروشیمیایی، الکتروود به عنوان عنصر انتقال دهنده بکار می‌رود. این حسگر بر اندازه‌گیری جریان و یا ولتاژها وابسته است که به وسیله یک رویداد بازشناسی بین گیرنده تغییر یافته و یا گیرنده تغییر یافته شیمیایی روی الکتروود و هدف مورد استفاده قرار می‌گیرد (اس چمیکلر، ۱۹۹۶).

مبدل‌های الکتروشیمیایی عمدتاً از طریق ولتامتری چرخه، امپرومتری، ولتامتری روبش خطی، ولتامتری موج مربعی اسپکتروسکوپی امپدانس الکترو شیمیایی کار می‌کنند. شکل ۱ حسگرها و بیوحسگرهای الکتروشیمیایی را با روش‌های مختلف که سیگنال الکتروشیمیایی با آن قابل اندازه‌گیری است، نشان می‌دهد.



شکل ۱- نمونه‌ای از حسگر الکتروشیمیایی همراه با روش‌های مرسوم اندازه‌گیری‌های الکتروشیمیایی (فال، ۲۰۱۹)

روش سنتز سل-ژل

روش سنتز سل-ژل به طور کلی شامل استفاده از محلول های آلکوکسید فلزی، که تحت واکنش های هیدرولیز و پلیمریزاسیون چگالشی قرار میگیرند و در دمای اتاق ژل ایجاد میکنند. بعلاوه، برای از بین بردن فرآورده های فرعی فرار به منظور دستیابی به حالت کریستالی نهایی، به عملیات حرارتی بیشتری نیاز است. برخی از مزایای روش سنتز سل-ژل شامل این واقعیت است که در دمای پایین کار میکند، کمهزینه و نیازی به ابزار خاصی ندارد. دمای واکنش در سل-ژل بین ۲۵ تا ۲۰۰ درجه سانتیگراد متغیر است و برای سنتز FNPs با توزیع اندازه باریک و شکل کنترل شده این امکان وجود دارد. این مزایا همراه با سادگی آن از نظر روش سنتز FNP ها روش سل-ژل را بسیار جذاب میکند. بعلاوه، این یکی از روشهای سنتز ترجیحی برای کنترل ترکیب، ریزساختار، خلوص و شکل نانوذرات توسط تنظیم پارامترهای مختلف مانند غلظت سل، میزان هم زدن و دمای بازپخت است. FNP ها با ترکیب متفاوت میتوان با استفاده از روش سل-ژل مانند $\text{Co/MnxFe}_2\text{O}_4$ ، $\text{Ni}_{0.4}\text{Zn}_{0.6}\text{Co}$ و CoFe_2O_4 و یک مخلوط سنتز کرد که از $\text{V-Fe}_2\text{O}_3$ و نانوذرات Fe_3O_4 تشکیل شده است. CoFe_2O_4 خاص با استفاده از این روش در حضور اتیلن گلیکول (EG) و اتیلن دیآمین تترا استیک اسید (EDTA) پیش ماده در نسبت EDTA: یونهای فلزی ۱: ۱،۱:۳۳:۱ و ۱:۶۷:۱ با ۲ EG: EDTA = ۲ منجر به شکل کروی CoFe_2O_4 میشود. علاوهبر سنتز FNP ها، فیلمها و پوششها اولین کاربردهای تجاری فرآیند سل-ژل هستند. بطور کلی، از روش سنتز سل-ژل میتوان برای تهیه یک نوع از FNP در محدوده دما معین استفاده کرد. نکته اصلی در این روش این است که FNP ها به دلیل عدم خلوص از آلودگی حاصل از محصولات جانبی واکنش تولید میشوند (مسوف و همکاران، ۲۰۱۴). پور و همکاران (۲۰۱۵).

نانوذرات کبات آلومینا

رنگدانه ها، یک نوع از ساختار اسپینلی با فرمول $A^{2+}B^{3+}O_4$ می باشند، که در کاربردهای مختلفی مانند تهیه ظروف چینی، سرامیک، سایر رنگ ها، پلاستیک، شیشه و سیمان مورد استفاده قرار می گیرد. چنین ترکیباتی دارای پایداری حرارتی بالایی هستند و در دمای پایین به صورت کامل به مرز پختگی می رسند و دارای مقاومت مکانیکی بسیار خوبی نیز هستند. کبات آلومینات یک نوع از رنگدانه های آبی با ساختار اسپینل می باشد که در برابر اسیدها مقاوم می باشد، همچنین از نظر رنگ، ترکیب شیمیایی و حرارت مقاومت قابل ملاحظه ای را دارد، این ترکیب دارای ضریب شکست بسیار خوبی نیاز می باشد، چنین برجستگی هایی باعث شده است که کبات آلومینات در صنعت شیشه، رنگ و سرامیک بسیار مورد استفاده قرار گیرد. روش های زیادی برای سنتز کبات آلومینا وجود دارد که می توان به روش های سونوشیمیایی، سل-ژل، هم رسوبی و هیدروترمال اشاره کرد (۱۰).^۱ کاربردهای زیاد ترکیبات آلومینات این امکان را به ما می دهد که از آنها در حسگرهای الکتروشیمیایی نیز از آنها استفاده شود. بنابراین در این کار از کبات آلومینات به عنوان حسگر الکتروشیمیایی استفاده خواهد شد.

آسیکلور^۳

نام شیمیایی آسیکلور ۹- [۲-هیدروکسی اتوکسی) متیل] گوانین است، با فرمول شیمیایی $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_3$ و وزن مولکولی ۲۲۵/۲۱ گرم بر مول است. ساختار آسیکلور را میتوان در شکل ۱ مشاهده کرد. آسیکلور پودر کریستالی است، با رنگ سفید تا تقریباً سفید، از نظر حلالیت قابل انحلال در اسید کلریدریک رقیق، به سختی در آب حل میشود، و در اتانول نامحلول است (مونچا و همکاران، ۲۰۲۰).

مقدار ضریب تفکیک آن در ان-اوکتانول در ۲۲ درجه سانتیگراد $-1/57$ ، در ۲۵ درجه سانتیگراد با $pH 6/8$ ، 1.8 و مقدار pKa آسیکلویر در دمای اتاق $2/16$ و $9/04$ در دمای ۳۷ درجه سانتیگراد است. آسیکلویر به عنوان یک ماده ضد ویروسی، به ویژه در درمان تبخال، دارای اثرات دارویی (درمانی) است. مکانیسم عمل آن مشابه نوکلئوزید است که به ویروس DNA پلیمرز متصل میشود.

فعالیت آسیکلویر در برابر تبخال ۱ و تبخال ۲ بیشتر، در برابر واریس لازوستر کمتر، در برابر اپستین-بار هنوز کمتر، و در برابر سیتومگالوویروس بسیار کم است. آسیکلویر فقط پس از آنکه با تیمیدین کیناز ناشی از ویروس در سلولهای آلوده (عفونی) فسفردار میشود، یک عامل ضد ویروسی است. آسیکلویر مونوفسفات با آنزیمهای سلولی در سلول عفونی میزبان که در آن دارو متمرکز (غلیظ) است، به صورت دی فسفات و تری فسفات، فسفردار میشود. آسیکلویر تری فسفات، دیاکسی ریبونوکلیئیک اسید پلیمرز ویروسی را غیرفعال میکند. مداخله آسیکلویر در زنجیره رشد دیاکسی ریبونوکلیئیک اسید ویروسی باعث از بین بردن آن میشود. فرآیند ضد ویروسی تأثیر نسبتاً کمی روی سلولهای طبیعی و غیرآلوده دارد. یک اثر سمی مهم آسیکلویر، پتانسیل آن در ایجاد نفروپاتی انسدادی (اختلال در جریان طبیعی ادرار) است (سل بیگلو و همکاران، ۲۰۲۱). این دارو عمدتاً از طریق کلیه دفع میشود، که ممکن است در بیماران دارای اختلال عملکرد کلیه به دوزهای کمتری نیاز داشته باشد. دوزهای خوراکی آسیکلویر که برای تبخال ساده توصیه میشود احتمالاً برای عفونتهای واریسلا زوستر کافی نیست. چندین روش مربوط به آنالیز آسیکلویر هم در ترکیبات خالص و آمادهمسازی دارویی و هم در مایعات بیولوژیکی گزارش شده است. تا به امروز، روشهای تجزیه‌ای زیادی برای تعیین کمی مربوط به مقادیر آسیکلویر ایجاد شده است (مولا باگل و همکاران، ۲۰۲۰).

پیشینه تحقیق

در سال ۲۰۰۶ چن و همکارانش الکتروود کربن شیشه‌ای را با نانولوله کربنی اصلاح کرده و از آن جهت اندازه‌گیری آسیکلویر استفاده کردند. حد تشخیص بهدست آمده در محدوده $50-0.08$ میکرومولار، برابر با 0.03 میکرومولار بهدست آمد (وینگ و همکاران، ۲۰۰۶).

در سال ۲۰۱۰ موسوی و همکارانش از الکتروود خمیر کربن اصلاح شده با نانوذرات مس جهت اندازه‌گیری آسیکلویر استفاده کردند. حد تشخیص گزارش شده توسط آنها 0.1 میکرومولار می‌باشد (هیلی و همکاران، ۲۰۱۰).

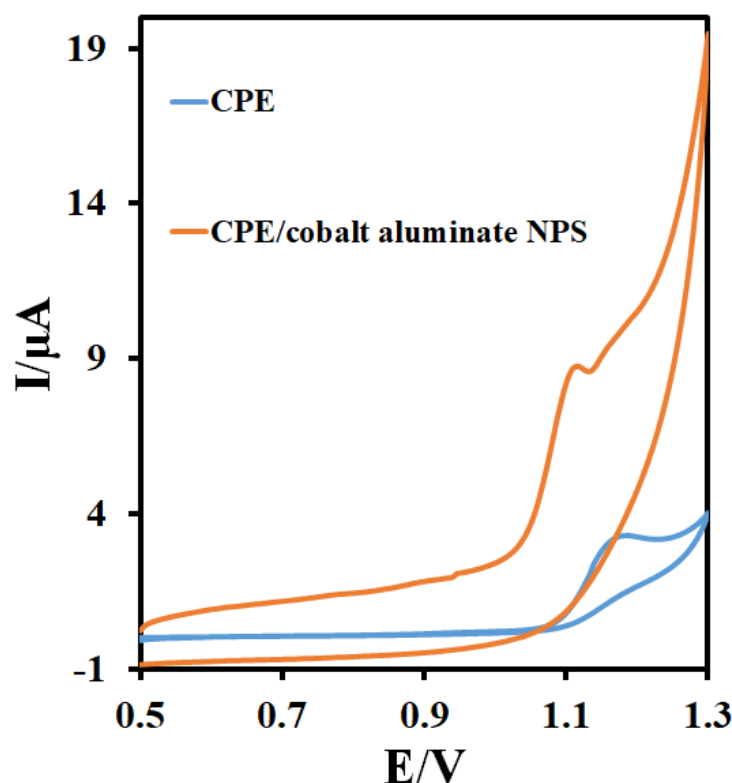
در سال ۲۰۱۳ شتی و همکارانش رفتار الکتروشیمیایی آسیکلویر را در سطح الکتروود کربن شیشه‌ای اصلاح شده با فولورن بررسی کردند. رابطه جریان اکسایشی و غلظت این دارو در محدوده غلظتی $6-0.09$ میکرومولار با حد تشخیص 0.014 میکرومولار بهدست آمد (الانسو و همکاران، ۲۰۰۹).

هدف از پژوهش

در این کار حسگر الکتروشیمیایی به منظور اندازه‌گیری داروی ویروسی طراحی و ساخته می‌شود. در این راستا سطح الکتروود کربنی به وسیله‌ی نانوذرات کبالت آلومینا و ایجاد حساسیت و گزینش پذیری نسبت به داروی مورد اندازه‌گیری، اصلاح خواهد شد. در نهایت از این حسگر برای اندازه‌گیری دارو در نمونه‌های حقیقی و بیولوژیکی استفاده خواهد شد.

تهیه حسگر الکتروشیمیایی آسیکلویر با استفاده از الکتروود خمیر کربن اصلاح شده با کبالت آلومینات
بررسی رفتار الکتروشیمیایی آسیکلویر

اندازه‌گیری داروی آسیکلویر در سطح CPE و CPE/cobalt aluminate NPs در محلول بافر فسفات ۰/۱ مولار با $\text{pH}=3$ در محدوده پنجره پتانسیل ۰/۵ - ۱/۳ ولت با روش ولتامتری چرخه‌ای بررسی شد. نتایج در شکل ۲-۱۸ آورده شده است. شکل ۲ ولتاموگرام چرخه‌ای آسیکلویر با غلظت ۱۰ میکرومولار در سطح CPE و CPE/cobalt aluminate NPs در محلول بافر فسفات با $\text{pH}=3$ را نشان می‌دهد. پیک اکسایشی آسیکلویر در سطح CPE در پتانسیل ۱/۲ ولت ظاهر می‌شود، اما پتانسیل پیک اکسایشی در سطح الکتروود اصلاح شده با اندکی تغییرات در پتانسیل ۱/۱ ولت است. همچنین جریان در سطح الکتروود اصلاح شده تقریباً ۲ برابر جریان در سطح الکتروود اصلاح نشده است، همچنین شروع اکسایش آسیکلویر در سطح الکتروود اصلاح نشده در پتانسیل ۱/۱ ولت، و در سطح الکتروود اصلاح شده با کبالت آلومینا در پتانسیل کمتر از ۱ ولت اتفاق افتاده است. چنین رفتاری نشان از یک فرآیند الکتروکاتالیستی برای اندازه‌گیری آسیکلویر در سطح الکتروود خمیر کربن اصلاح شده با کبالت آلومینا می‌باشد، بنابراین الکتروود اصلاح شده کارایی خوبی جهت اندازه‌گیری این دارو دارد.



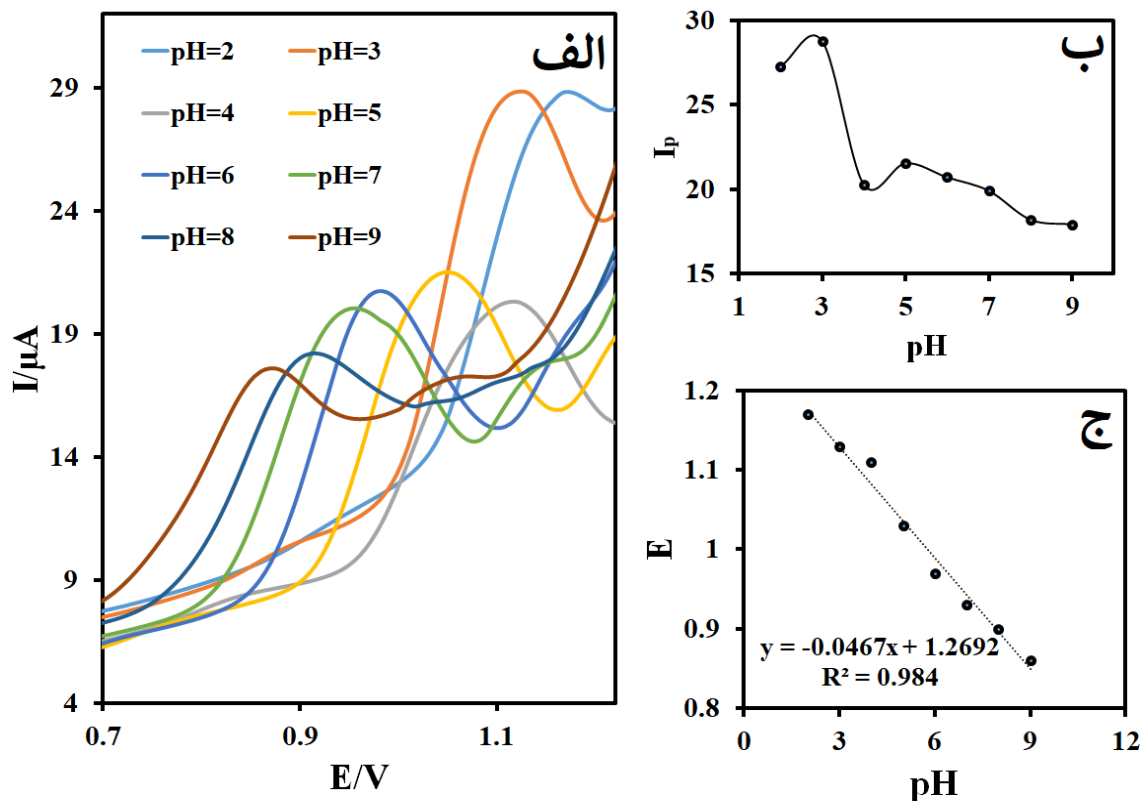
شکل ۲- ولتاموگرام چرخه‌ای ۱۰ میکرومولار از آسیکلویر در سطح CPE و CPE/cobalt aluminate NPs در محلول بافر فسفات ۰/۱ مولار با $\text{pH}=3$ و سرعت روبش ۵۰ میلیولت بر ثانیه

اثر pH در اندازه‌گیری آسیکلویر

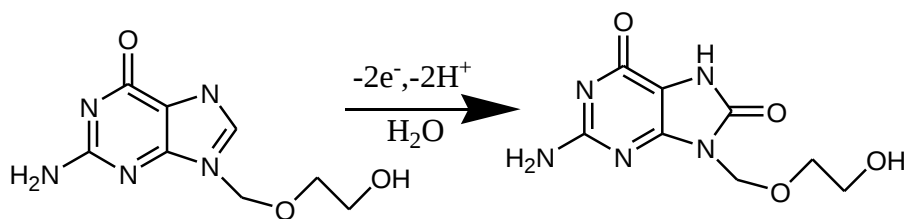
اثر pH در اندازه‌گیری داروی آسیکلویر در سطح CPE/cobalt aluminate NPs با اندازه‌گیری ولتاموگرام‌های پالس تفاضلی محلول ۱۰ میکرومولار از آسیکلویر در pH های مختلف بررسی شد. این تغییرات در شکل ۳ آورده شده است. همانطور که در شکل مشخص است بیشترین جریان در $\text{pH}=3$ است، بنابراین این pH به عنوان pH بهینه انتخاب شد (شکل ۳ ب). همچنین نمودار پتانسیل پیک اکسایشی بر حسب pH شیبی (شکل ۳ ج) معادل با رابطه ۱ دارد، که نشان می‌دهد

تعداد الکترون و پروتون انتقالی در اکسایش آسیکلوویر برابر است. مکانیسم اکسایش آسیکلوویر در سطح CPE/cobalt aluminate NPs در شکل ۴ آورده شده است.

$$E_{pa} (V) = -0.0467 \text{ pH} + 1.2692 \quad (R^2 = 0.984)$$



شکل ۳ الف) ولتاموگرام های پالس تفاضلی ۱۰ میکرومولار از آسیکلوویر در pH های مختلف، ب) نمودار جریان بر حسب pH و ج) نمودار پتانسیل پیک اکسایش آسیکلوویر بر حسب pH



شکل ۴-- مکانیسم اکسایش آسیکلوویر در سطح CPE/cobalt aluminate NPs

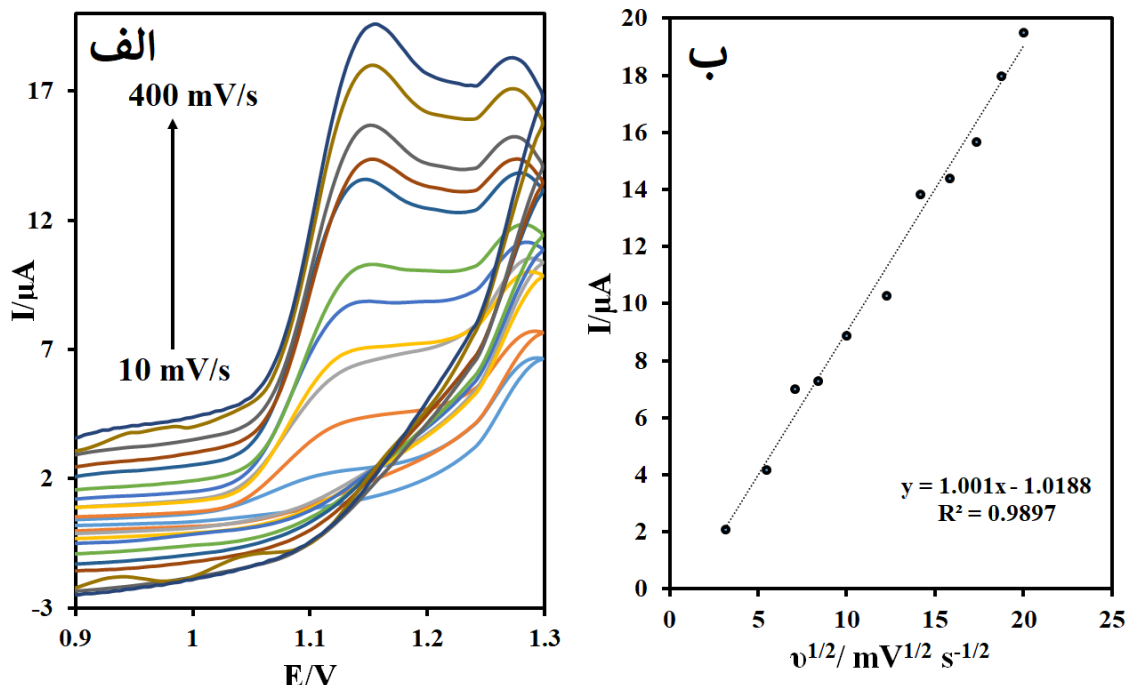
بررسی اثر سرعت روبش در اکسایش آسیکلوویر

اثر سرعت روبش بر روی پیک اکسایشی آسیکلوویر در سطح CPE/cobalt aluminate NPs در بافر فسفات با $pH=3$ بررسی شد. ولتاموگرام های چرخه های در سرعت روبشهای مختلف در شکل ۵ الف) آورده شده است. با افزایش سرعت روبش جریان پیک اکسایشی آسیکلوویر نیز زیاد میشود. همانطور که مشاهده میشود نمودار جریان بر حسب مجذور سرعت روبش یک

نمودار خطی است با شیب ۱/۰۰۱ که با معادله (۲) مطابقت دارد و نشان می‌دهد که اکسایش آسیکلور در سطح CPE/cobalt aluminate NPs یک فرآیند تحت کنترل نفوذ است (شکل ۵ ب).

$$I_{pa} = 1.001 v^{1/2} - 1.0188 \quad (R^2 = 0.9897)$$

(۲)



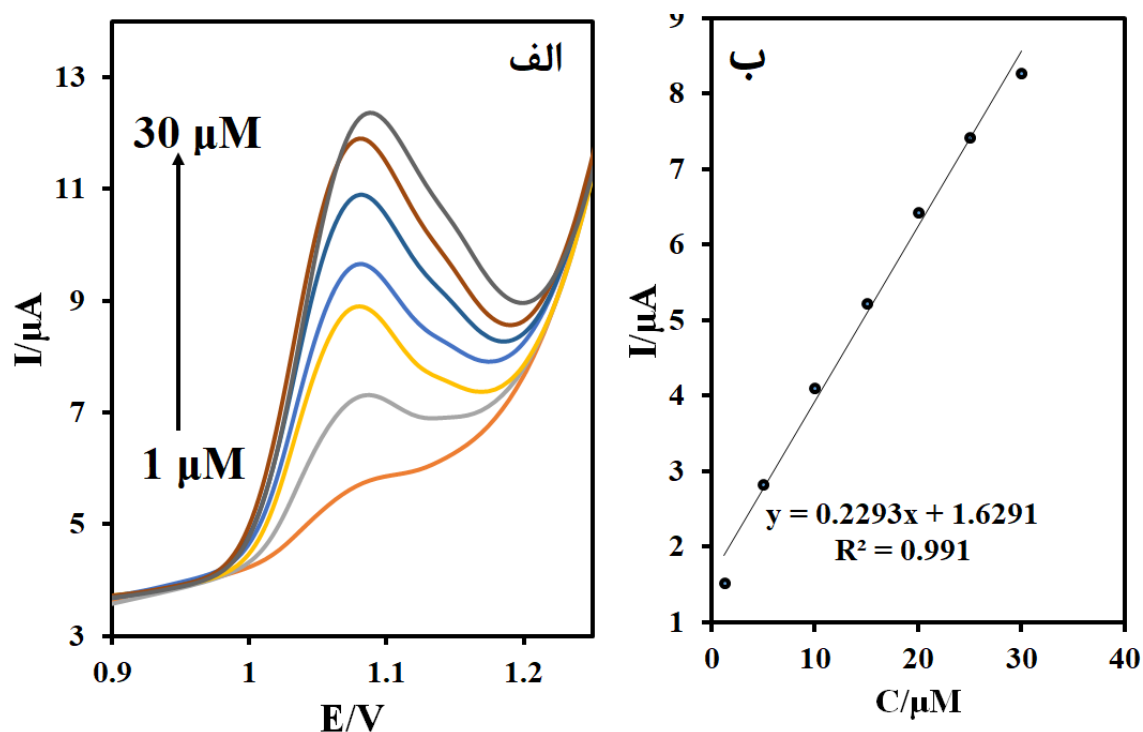
شکل ۵- الف) ولتاموگرام‌های چرخه‌ای آسیکلور در سرعت روبش‌های مختلف در سطح CPE/cobalt aluminate NPs، ب) نمودار جریان پیک اکسایشی آسیکلور بر حسب مجذور سرعت روبش

کاربرد تجزیه‌ای آسیکلور در سطح CPE/cobalt aluminate NPs

کاربرد تجزیه‌ای CPE/cobalt aluminate NPs به‌منظور اندازه‌گیری داروی آسیکلور در غلظت‌های مختلف این دارو با روش بسیار حساس ولتامتری پالس تفاضلی انجام شد و ولتاموگرام‌های مربوطه در شکل ۶ الف) در محدوده غلظتی ۳۰-۱ میکرومولار در بافر فسفات ۰/۱ مولار با pH=۳ آورده شده است. نمودار کالیبراسیون در شکل ۶ ب) نشان داده شده است. در سطح الکتروود اصلاح‌شده حد تشخیصی که برای اندازه‌گیری داروی آسیکلور به‌دست آمد ۰/۴ میکرومولار می‌باشد. همچنین رابطه خطی بین جریان پیک اکسایشی آسیکلور و غلظت آن در معادله (۳) آورده شده است.

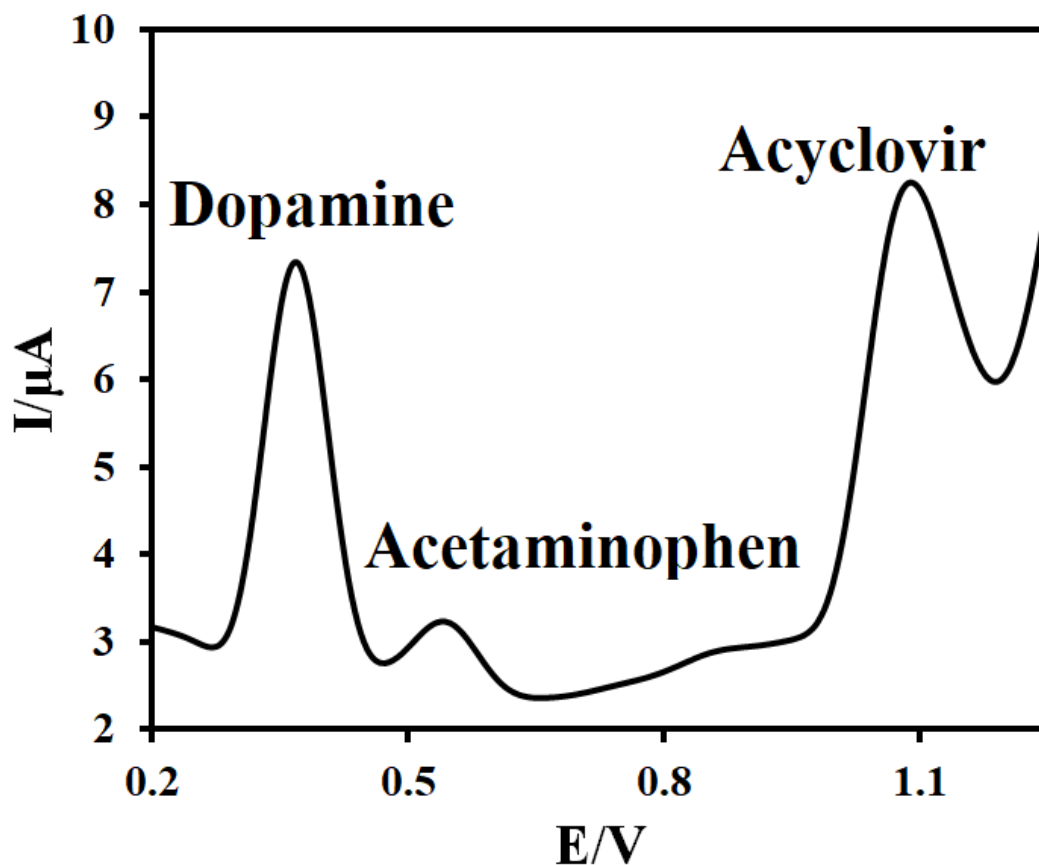
$$I_{pa} (\mu A) = 0.2293 C (\mu M) + 1.6291 \quad (R^2 = 0.9910)$$

(۳)



شکل ۶- الف) ولتاموگرام‌های پالس تفاضلی آسیکلوویر با غلظت‌های مختلف در سطح CPE/cobalt aluminate NPs، ب) نمودار کالیبراسیون آسیکلوویر

اندازه‌گیری آسیکلوویر در حضور داروهای استامینوفن و دوپامین بررسی در سطح CPE/cobalt aluminate NPs شد (شکل ۷). نتایج نشان دادند که حضور این دو دارو در اندازه‌گیری آسیکلوویر در سطح الکتروود اصلاح شده مزاحمتی ایجاد نمی‌کند.



شکل ۷- بررسی اثر مزاحمت در اندازه‌گیری آسیکلوویر در سطح CPE/cobalt aluminate NPs

اندازه‌گیری آسیکلوویر در نمونه سرم خون

به منظور بررسی کارایی CPE/cobalt aluminate NPs در اندازه‌گیری آسیکلوویر در نمونه‌های حقیقی از سرم خون انسانی که دارای بافت پیچیده‌ای است، به‌عنوان نمونه حقیقی استفاده گردید و با کمک روش افزایش استاندارد آزمایشات انجام شد. غلظت‌های ۵، ۱۰ و ۱۵ میکرومولار به نمونه سرم خون رقیق شده اضافه شده و اندازه‌گیری ولتامتری پالس تفاضلی با استفاده از CPE/cobalt aluminate NPs انجام شد. مقادیر بازیابی آسیکلوویر اضافه شده به سرم خون در جدول ۱ آورده شده است که در محدوده ۹۳/۶ تا ۱۰۸/۴ درصد می‌باشند. نتایج نشان می‌دهند که این الکترود توانایی اندازه‌گیری آسیکلوویر در نمونه‌های حقیقی را نیز دارد.

جدول ۱- اندازه‌گیری آسیکلوویر در سطح CPE/cobalt aluminate NPs در نمونه سرم خونی انسان

Added (μM)	Found (μM)	Recovery (%)	RSD % (n=3)
۵	۴.۶۸	۹۳.۶	۳.۵۷
۱۰	۱۰.۸۴	۱۰۸.۴	۳.۶۱
۱۵	۱۴.۷۹	۹۸.۶	۳.۲۲

نتیجه‌گیری

در این کار حسگر الکتروشیمیایی بر پایه الکتروود خمیر کربن با نانو مورد نظر تهیه شد. نتایج حاصل از این کار به صورت خلاصه در زیر آورده شده است:

تهیه حسگر الکتروشیمیایی مبتنی بر الکتروود خمیر کربن اصلاح شده با کبالت آلومینات یک حسگر الکتروشیمیایی جدید و ارزان قیمت می‌باشد که با توجه به خواص هدایت خوب، تخلخل بسیار بالای کبالت آلومینات و مساحت سطح مناسب این نانو ذره می‌باشد. در نتیجه حد تشخیص بهدست آمده از این کار $0.2/\mu\text{M}$ میکرومولار بهدست آمد.

فهرست منابع

- Gupta, V. K., Jain, R., Agarwal, S., Mishra, R., & Dwivedi, A. (2011). "Electrochemical determination of antihypertensive drug irbesartan in pharmaceuticals." *Analytical biochemistry*, 410(2), 266-271.
- Permentier, H. P., Bruins, A. P., & Bischoff, R. (2008). "Electrochemistry-mass spectrometry in drug metabolism and protein research." *Mini reviews in medicinal chemistry*, 8(1), 46-56.
- Bakker, E., & Telting-Diaz, M. (2002). "Electrochemical sensors." *Analytical chemistry*, 74(12), 2781-2800.
- Thiyagarajan, N., Chang, J. L., Senthilkumar, K., & Zen, J. M. (2014). "Disposable electrochemical sensors." A mini review. *Electrochemistry communications*, 38, 86-90.
- Mandelis, A., & Christofides, C. (1993). "Physics, chemistry and technology of solid state gas sensor devices." (Vol. 174). John Wiley & Sons.
- Schmickler, W. (1996). *Grundlagen der Elektrochemie*, Friedr. Vieweg & Sohn Verlagsgesellschaft mbH, Braunschweig-Wiesbaden.
- Phal, S. (2019). "Development of electrochemical sensor and biosensor platforms: detection of therapeutic drugs and heavy metal ions." (Doctoral dissertation, Umea University).
- Masthoff, I. C., Kraken, M., Mauch, D., Menzel, D., Munevar, J. A., Saitovitch, E. B. & Garnweitner, G. (2014). "Study of the growth process of magnetic nanoparticles obtained via the non-aqueous sol-gel method." *Journal of materials science*, 49(14), 4705-4714.
- Avazpour, L., Toroghinejad, M. R., & Shokrollahi, H. (2015). "Synthesis of single-phase cobalt ferrite nanoparticles via a novel EDTA/EG precursor-based route and their magnetic properties." *Journal of Alloys and Compounds*, 637, 497-503.
- Foyet, A. (2007). "Electrochemical deposition of Cobalt, Nickel-Cobalt, Nickel-Copper and Zinc-Nickel nanostructured materials on aluminium by template self-organization."
- Monicha, E., Andayani, R., & Rivai, H. (2020). REVIEW OF ACYCLOVIR ANALYSIS IN PHARMACEUTICAL PREPARATIONS AND BIOLOGICAL MATRICES.
- Celebioglu, A., & Uyar, T. (2021). "Electrospun formulation of acyclovir/cyclodextrin nanofibers for fast-dissolving antiviral drug delivery." *Materials Science and Engineering, C*, 118, 111514.
- Mulabagal, V., Annaji, M., Kurapati, S., Dash, R. P., Srinivas, N. R., Tiwari, A. K., & Babu, R. J. (2020). "Stability-indicating HPLC method for acyclovir and lidocaine in topical formulations." *Biomedical Chromatography*, 34(3), e4751.
- Wang, F., Chen, L., Chen, X., & Hu, S. (2006). "Studies on electrochemical behaviors of acyclovir and its voltammetric determination with nano-structured film electrode." *Analytica chimica acta*, 576(1), 17-22.
- Heli, H., Zarghan, M., Jabbari, A., Parsaei, A., & Moosavi-Movahedi, A. A. (2010). "Electrocatalytic oxidation of the antiviral drug acyclovir on a copper nanoparticles-modified carbon paste electrode." *Journal of Solid State Electrochemistry*, 14(5), 787-795.
- Alonso-Lomillo, M. A., Domínguez-Renedo, O., Matos, P., & Arcos-Martínez, M. J. (2009). "Electrochemical determination of levetiracetam by screen-printed based biosensors." *Bioelectrochemistry*, 74(2), 306-309.

Design and Synthesis of Electrochemical Sensor Based on Cobalt Alumina Nanoparticles for Measuring Acyclovir in Biological Samples

Mohammadian Asyabar, Bahman

Abstract:

Recently, many researches have been focused on the measurement of drugs in real samples, including blood serum, due to its high importance. Electrochemical methods have attracted more attention due to their many advantages, including: simplicity, response speed, lower cost, no need for complex sample preparation, etc. In this research, an electrochemical sensor with good performance and low cost was designed to measure acyclovir using nanomaterials. For this purpose, cobalt aluminate nanoparticles were synthesized by very simple methods, then analysis and characterization of the synthesized nanomaterials were performed using scanning electron microscopy, infrared spectroscopy and X-ray spectrometer. Then new electrochemical sensors based on synthesized nanomaterials were prepared. The performance of the designed sensor was measured in electrochemical probe solution. An electrochemical sensor for measuring acyclovir was prepared using cobalt aluminate, which has excellent conductivity. An electrochemical sensor based on cobalt alumina modified carbon paste electrode provided a diagnostic limit of 0.4 μM for acyclovir. The prepared sensor was used to measure the desired drug in the real sample using the standard augmentation method and showed a very good capability. The prepared sensor is also able to measure the desired drug in the presence of various compounds.

Key Words: Acyclovir, Cobalt, Aluminate