

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه آزاد اسلامی

واحد تهران مرکزی

دانشکده علوم پایه، گروه شیمی

پایان نامه برای دریافت درجه کارشناسی ارشد (M.Sc)

گرایش: شیمی تجزیه

عنوان:

استفاده از روش های میکرو استخراج فاز مایع بر اساس فیبر توخالی برای اندازه گیری دارو در نمونه های بیولوژیکی

استاد راهنما:

دکتر هایده باقری صادقی

استاد مشاور:

دکتر همایون احمدپناهی

پژوهشگر:

اعظم ولی نیا

زمستان ۱۳۹۰

تشکر و قدردانی :

این که این مرحله از زندگی تحصیل خود را به پایان بردم، بر خود لازم می دانم شکرگذار نعمات خداوند بی همتا باشم. چرا که می دانم "لا مانع لما اعطیت و لا معطى لما منعت" و نیز از منظر "لم یشکر المخلوق، لم یشکر الخالق". بر خود لازم می دانم از زحمات عزیزانی که در این مسیر یاری گر من بوده اند تقدیر و تشکر نمایم.

از سرکار خانم دکتر هایده باقری صادقی که راهنمایی این پایان نامه را تقبل نمودند و در این مسیر همواره یاری گر من بوده و اساسی ترین نقش را در انجام این تحقیق داشته‌اند.

از جناب آقای دکتر همایون احمد پناهی که علاوه بر تقبل زحمت مشاوره این پایان نامه، در طول تحصیل از وجودشان بهره فراوان بردم.

از تمامی اساتیدم، مخصوصاً سرکار خانم دکتر الهه کنوز که زحمت داوری را عهده دار بودند.

از تمامی دوستان و عزیزانی که در طی این مسیر یاری گر و مشوق من بوده اند، نهایت تقدیر و تشکر را داشته و برای تمامی عزیزان آرزوی سربلندی و توفیق روزافزون دارم.

تشکر و قدردانی فراوان خدمت پدر و مادر عزیزم به خاطر تمامی زحماتی که در دوران پر فراز و نشیب زندگی ام متحمل شدند .

تقدیم به ...

تقدیم به

پدر و مادرم که به من چگونه زیستن را آموختند

تقدیم به

آنان که دعای خیرشان بدرقه ی راهم بود.

تقدیم به

آنان که در راه کسب علم و معرفت برای من آنچه در توان داشتند انجام دادند.

تقدیم به

آنان که مشوق راه دانشم بودند.

تقدیم به

آنان که دوری مرا تحمل کردند و تقدیم به آنان که در رهگذر عمر یاری گر و دلگرمی من بودند.

امیدوارم بتوانم ادای دین کنم و به خواسته آنان جامه عمل بپوشانم.

خدایا عاقبت به خیری و عافیت و طول عمر را برای آنان از درگاهت مسئلت دارم.

بسمه تعالی

تعهدنامه اصالت پایان‌نامه کارشناسی ارشد

اینجانب اعظم ولی نیا دانشجوی کارشناسی ارشد رشته شیمی تجزیه با شماره دانشجویی

۸۸۰۸۳۸۴۰۱۰۰ اعلام می‌نمایم که کلیه مطالب مندرج در این پایان‌نامه با عنوان: استفاده از روش های

میکرو استخراج فاز مایع بر اساس فیبر توخالی برای اندازه گیری دارو در نمونه های بیولوژیکی

حاصل کار پژوهشی خود بوده و چنانچه دستاوردهای پژوهشی دیگران را مورد استفاده قرار داده باشم، طبق ضوابط و رویه‌های جاری، آنرا ارجاع داده و در فهرست منابع و مآخذ ذکر نموده‌ام. علاوه بر آن تاکید می‌نمایم که این پایان‌نامه قبلاً برای احراز هیچ مدرک هم سطح، پایین‌تر یا بالاتر ارائه نشده و چنانچه در هر زمان خلاف آن ثابت شود، بدینوسیله متعهد می‌شوم، در صورت ابطال مدرک تحصیلی‌ام توسط دانشگاه، بدون کوچکترین اعتراض آن را بپذیرم.

تاریخ و امضاء

بسمه تعالی

در تاریخ: ۱۳۹۰/۱۲/۲۳

دانشجوی کارشناسی ارشد **خانم اعظم ولی نیا** از پایان نامه خود دفاع نموده و با نمره **۲۰**
بحروف **بیست** و با درجه **عالی** مورد تصویب قرار گرفت.

امضاء استاد راهنما

فهرست مطالب

صفحه

عنوان

فصل اول

مقدمه ای بر میکرواستخراج از فاز مایع

- ۱-۱-۱ مقدمه ۱
- ۱-۱-۱-۱ میکرواستخراج مایع - مایع بر پایه استفاده از قطره ۵
- ۱-۱-۱-۲ میکرو استخراج مایع - مایع بر پایه استفاده از حلال پخش شونده ۱۰
- ۱-۱-۱-۳ میکرو استخراج با استفاده از فیبرهای تو خالی (HF-LPME) ۱۳
- ۱-۱-۳-۱-۱ تقسیم بندی میکرواستخراج بر پایه استفاده از فیبرهای متخلخل توخالی ۱۳
- ۱-۱-۳-۱-۲ میکرو استخراج دوفازی بر پایه فیبر تو خالی ۱۳
- ۱-۱-۳-۱-۳ میکرواستخراج سه فازی بر اساس فیبر تو خالی ۱۵
- ۱-۱-۳-۱-۴ دیگر روش های میکرو استخراج بر پایه فیبر تو خالی ۱۸
- ۱-۱-۳-۱-۵ استخراج سه فازی مایع - گاز - مایع با استفاده از فیبر بدون استفاده از حلال ۱۸
- ۱-۱-۲ روابط در میکرواستخراج سه فازی بر پایه استفاده از فیبر تو خالی ۱۹

۲۰	۱-۲-۱ خصوصیات ویژه روش LPME
۲۱	۲-۲-۱ خواص داروی مورد مطالعه
۲۲	۱-۲-۲-۱ فارماکوکینتیک
۲۲	۲-۲-۲-۱ مکانیسم اثر داروی امپرازول
۲۳	۳-۲-۲-۱ عوارض جانبی
۲۳	۴-۲-۲-۱ تداخل های دارویی
۲۴	۵-۲-۲-۱ سنتز داروی امپرازول
۲۴	۶-۲-۲-۱ مقدار مصرف
۲۵	۳-۲-۱ اهمیت اندازه گیری داروی انتخاب شده و کارهای انجام شده در این زمینه

فصل دوم

کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا

۲۷	۱-۲ مقدمه‌ای بر جداسازیهای کروماتوگرافی
۲۷	۲-۲ توصیف کلی کروماتوگرافی
۲۸	۳-۲ دسته‌بندی روشهای کروماتوگرافی
۲۹	۴-۲ کروماتوگرافی مایع
۲۹	۱-۴-۲ کروماتوگرافی مایع-مایع (LLC)
۲۹	۲-۴-۲ کروماتوگرافی مایع - فاز پیوندی (BP)
۲۹	۳-۴-۲ کروماتوگرافی جامد-مایع (LSC)
۳۰	۴-۴-۲ کروماتوگرافی تبادل یونی (IE)
۳۰	۵-۴-۲ کروماتوگرافی اندازه طردی (غربالی)
۳۰	۵-۲ کروماتوگرافی گازی (GC)

۳۰	۱-۵-۲ کروماتوگرافی گاز - مایع (GLC).....
۳۰	۲-۵-۲ کروماتوگرافی گاز - فاز پیوندی (BP).....
۳۰	۶-۲ کروماتوگرافی سیال فوق بحرانی (SFC).....
۳۱	۷-۲ شویش.....
۳۱	۱-۷-۲ انواع شویش.....
۳۱	۸-۲ تئوری کروماتوگرافی.....
۳۱	۱-۸-۲ فاکتور بازداری.....
۳۲	۲-۸-۲ اندازه گیری کمی کارایی ستون.....
۳۲	۳-۸-۲ قدرت تفکیک ستون.....
۳۳	۹-۲ کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا.....
۳۴	۱۰-۲ تجهیزات کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا (HPLC).....
۳۴	۱-۱۰-۲ فاز متحرک در (HPLC).....

انتخاب فاز ساکن مناسب	۲-۱۰-۲	۳۵
پمپ	۳-۱۰-۲	۳۷
سیستم تزریق نمونه	۴-۱۰-۲	۳۸
ستون	۵-۱۰-۲	۳۸
انواع ستون	۶-۱۰-۲	۳۹
مشخصات ستون	۷-۱۰-۲	۴۰
آشکارسازی	۸-۱۰-۲	۴۱
کاربرد کروماتوگرافی مایع	۱۱-۲	۴۲
مزایای روش‌های کروماتوگرافی	۱-۱۱-۲	۴۳

فصل سوم

استخراج داروی امپرازول به روش میکرو استخراج سه فازی با فیبر تو خالی و آنالیز آن

به کمک کروماتوگرافی مایع

۴۵	۱-۳ مقدمه
۴۵	۲-۳ معرفی روش میکرواستخراج سه فازی با فیبرهای توخالی با استفاده از دو حلال آلی امتزاج ناپذیر
۴۸	۳-۳ بخش تجربی
۴۸	۱-۳-۳ ابزار و مواد شیمیایی
۴۸	۱-۱-۳-۳ ابزار
۴۹	۲-۱-۳-۳ مواد شیمیایی
۵۰	۲-۲-۳ مراحل انجام تحقیق
۵۰	۱-۲-۳-۳ تهیه محلولها
۵۰	۲-۲-۳-۳ روش کار

۱-۳-۳-۳-۳ بهینه‌سازی شرایط استخراج	۵۲
۲-۳-۳-۳-۳ بهینه‌سازی شرایط جداسازی	۵۳
۲-۲-۳-۳-۳ انتخاب غشاء و فاز گیرنده آلی مناسب	۵۳
۳-۲-۳-۳-۳ تنظیم pH فاز دهنده	۵۶
۳-۲-۳-۳-۳ بررسی اثر افزایش نمک	۵۹
۴-۲-۳-۳-۳ بررسی اثر سرعت همزدن	۶۲

فصل چهارم

بحث و نتیجه گیری

۱-۴ تعیین ارقام شایستگی	۶۶
۱-۴-۱ رسم منحنی درجه بندی	۶۶
۲-۱-۴ حد تشخیص (LOD)	۶۷
۴-۲ کاربرد روش HF-LPME در آنالیز نمونه های حقیقی	۶۹

۶۹.....	۱-۲-۴ آنالیز نمونه ادرار
۶۹.....	۲-۲-۴ آنالیز نمونه پلاسما
۷۳.....	۴-۴ نتیجه گیری
۷۵.....	فهرست منابع و مراجع
۷۷.....	چکیده انگلیسی

فهرست اشکال

صفحه	عنوان
۶.....	۱-۱ نمایی از سیستم LPME دو فازي بر مبنای قطره.....
۷.....	۲-۱ نمایی از سیستم LPME سه فازي بر مبنای قطره.....
۹.....	۳-۱ نمایی از سیستم HS-LPME.....
۱۲.....	۴-۱ شمایی از سیستم HS-LPME.....
۱۴.....	۵-۱ شمایی از روش میکرو استخراج دو فازي با استفاده از فیبر توخالی.....
۱۶.....	۶-۱ شمایی از روش میکرو استخراج سه فازي با استفاده از فیبر تو خالی.....
۲۴.....	۷-۱ نمایی از روش سنتز داروی امپرازول.....
۲۹.....	۲-۱ نمودار درختی تقسیمات کروماتوگرافی گازی و مایع.....
۵۲.....	۳-۱ شمایی از سیستم استخراج.....
۵۶.....	۳-۲ تاثیر حلال فاز گیرنده بر راندمان استخراج.....
۵۷.....	۳-۳ تاثیر pH فاز دهنده بر کارایی استخراج دارو.....
۶۰.....	۳-۴ تاثیر قدرت یونی محلول بر کارایی استخراج دارو.....

۳-۵ تاثیر سرعت همزدن بر فرایند استخراج..... ۶۲

۳-۶ تاثیر زمان بر کارایی استخراج دارو..... ۶۴

فهرست جداول

صفحه

عنوان

۲۲.....	۱-۱ ساختار ، $\log K$ ، pK_a
۴۰.....	۲-۲ پارامترهای ستون.....
۶۸.....	۳-۴ تعیین ارقام شایستگی بدست آمده برای داروی امپرازول.....
۷۰.....	۴-۴ نتایج اندازه گیری امپرازول در نمونه های حقیقی.....

فهرست نمودارها

عنوان	صفحه
۱-۳ مقایسه طیف دو حلال آلی متانول و استونیتریل	۵۵
۲-۳ طیف تأثیر اثر pH	۵۸
۳-۳ طیف تأثیر اثر نمک	۵۹
۴-۳ طیف تأثیر سرعت هم زدن محلول	۶۱
۵-۳ طیف تأثیر زمان استخراج	۶۳
نمودار ۱-۴ منحنی کالیبراسیون داروی امپرازول توسط دستگاه HPLC	۶۷
۱-۴ طیف آنالیز نمونه ادرار	۷۱
۲-۴ طیف آنالیز نمونه پلاسما	۷۲

فصل اول

مقدمه و تئوری

۱-۱ مقدمه

در روش های جداسازی و اندازه گیری مواد، آماده سازی نمونه مهمترین و ضروری ترین مرحله می باشد. امروزه ابداع روش های جدید جداسازی و اندازه گیری مواد اگر روش های آماده سازی نمونه به درستی انتخاب و انجام نشود باعث شده تمام پیشرفت های ایجاد شده بی ثمر باشد و نتایج قابل قبولی بدست نمی آید. روش های شیمی تجزیه برای آنالیز کمی و کیفی نمونه های مختلف بکار می رود. گاهی مطلوب است که این آنالیز در یک محیط پیچیده صورت گیرد که به دلیل تداخل های اساسی بافت با گونه، نمی توان از آنالیز مستقیم این نمونه ها با دستگاه های موجود استفاده کرد. در طی سال های اخیر تلاش های بسیاری در جهت ابداع روش های نوین آماده سازی نمونه انجام پذیرفته و در این زمینه پیشرفت های چشمگیری حاصل شده است. بطور کلی آماده سازی نمونه به منظور تحقق اهداف زیر صورت می گیرد [۱].

که این اهداف عبارتند از:

۱- حذف مزاحمتها از محیط نمونه (در مرحله جداسازی و یا آشکارسازی) به منظور افزایش گزینش

پذیری روش

۲- پیش تغلیظ گونه مورد نظر به نحوی که بتوان آنرا با دستگاه های تجزیه ای اندازه گیری کرد.

۳- تبدیل گونه به فرمی که برای جداسازی و یا شناسایی با دستگاه تجزیه ای مناسب باشد.

۴- فراهم نمودن روشی تکرارپذیر و توانمند که مستقل از تغییرات در بافت نمونه باشد.