

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 :

اندازه گیری مقادیر کم داروی دیکلوفناک در نمونه های حقیقی پس از پیش تغلیظ توسط نانوذرات

استاد راهنما :

دکتر امیرحسین محسن صرافی

استاد مشاور :

دکتر الهه کنوز

پژوهشگر :

فریده واحدی گرده

تابستان ۱۳۹۱

بسمه تعالی

در تاریخ : ۱۳۹۱/۰۶/۲۸

دانشجوی کارشناسی ارشد خانم فریده واحدی گرده از پایان نامه خود دفاع نموده و با نمره ۲۰ بحروف بیست و با درجه عالی مورد تصویب قرار گرفت.

امضاء استاد راهنما

بسمه تعالی

تعهدنامه اصالت پایان‌نامه کارشناسی ارشد

اینجانب فریده واحدی گرده دانشجوی کارشناسی ارشد رشته شیمی-شیمی تجزیه با شماره دانشجویی ۸۸۰۸۳۸۴۰۰۰۰ اعلام می‌نمایم که کلیه مطالب مندرج در این پایان‌نامه با عنوان :

اندازه گیری مقادیر کم داروی دیکلوفناک سدیم در نمونه های حقیقی پس از پیش تغلیظ توسط نانوذرات حاصل کار پژوهشی خود بوده و چنانچه دستاوردهای پژوهشی دیگران را مورد استفاده قرار داده باشم، طبق ضوابط و رویه‌های جاری، آن را ارجاع داده و در فهرست منابع و مآخذ ذکر نموده‌ام. علاوه بر آن تاکید می‌نمایم که این پایان‌نامه قبلاً برای احراز هیچ مدرک هم‌سطح، 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 می‌پذیرم.

تاریخ و امضاء

تقدیم به ...

پدرو مادر عزیزم

که وجودشان روشنی بخش حیاتم،

کلامشان راه‌گشای طریقتم و

مهرشان تسلای وجودم است

تقدیم به

آنان که دعای خیرشان به‌مبارک بدرقه‌ی راهم بوده

تقدیم به

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

تقدیم به

آنان که مشوق راه دانشم بودند. و

آنان که در هکذر عمریاری کرد و دلگرمی من بودند. خدا یا عاقبت به خیری و عافیت و طول عمر را برای آنان از درگاهت مسئلت دارم.

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 استاد ارجمند، آقای دکتر امیرحسین محسن صرافی 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 داشته اند.

از خانم دکتر الهه کنوز که علاوه بر تقبل زحمت مشاوره این پایان نامه، در طول تحصیل از وجودشان بهره فراوان بردم.

از آقای دکتر حمید احمدی که زحمت داوری این کار را تقبل نمودند.

از تمامی اساتیدم، که در مسیر علم و تحقیق راهنما و یاریگرم بودند کمال تشکر را دارم.

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.

فهرست مطالب

صفحه

عنوان

فصل اول مقدمه و تئوری

- ۱-۱ معرفی داروی دیکلوفناک و دیکلوفناک سدیم ۲
- ۲-۱ مکانیسم اثر ۳
- ۳-۱ ساختار و خواص فیزیکی دارو ۳
- ۴-۱ تاریخچه اندازه گیری دیکلوفناک ۵

فصل دوم استخراج فاز جامد با استفاده از نانوذرات

- ۱-۲ مقدمه ای بر استخراج فاز جامد ۱۲
- ۲-۲ مراحل استخراج فاز جامد ۱۳
- ۱-۲-۲ مراحل فرآیند اندازه گیری ۱۴
- ۲-۲-۲ مراحل آماده سازی نمونه ۱۵
- ۳-۲ مزایای SPE ۱۵

- ۴-۲ پارامترهای موثر در بازداري گونه ها در فازهای جامد ۱۶
- ۱-۴-۲ تاثیر pH ۱۷
- ۲-۴-۲ تاثیر قدرت یونی ۱۷
- ۳-۴-۲ تاثیر سرعت جریان نمونه های آبی ۱۷
- ۴-۴-۲ تاثیر ظرفیت فاز جامد ۱۸
- ۵-۲ سورفاکتانت: عامل فعال سطحی ۱۸
- ۱-۵-۲ دسته بندی سورفاکتانت ها ۱۹
- ۲-۵-۲ انواع سورفاکتانت های متداول ۲۰
- ۶-۲ خواص مطلوب جاذب مورد استفاده در استخراج فاز جامد ۲۱
- ۷-۲ انواع جاذب های مورد استفاده در استخراج فاز جامد ۲۲
- ۱-۷-۲ جاذب های فاز پیوندی با پایه سیلیکا ۲۳
- ۲-۷-۲ جاذب نانوذرات مغناطیسی در استخراج فاز جامد ۲۵
- ۱-۲-۷-۲ مقدمه ای بر نانوذرات ۲۵
- ۲-۲-۷-۲ نانوذرات مغناطیسی (MNPs) ۲۷

۲۸.....	۳-۷-۲ روش سنتز نانوذرات مغناطیسی.....
۲۹.....	۱-۳-۷-۲ روش های سنتز در فاز مایع.....
۳۳.....	۲-۳-۷-۲ روش سنتز فاز گازی.....
۳۴.....	۳-۳-۷-۲ روش های سنتز فاز جامد.....
۳۴.....	۴-۷-۲ روش های محافظت نانوذرات مغناطیسی.....
۳۵.....	۱-۴-۷-۲ پوشش های آلی.....
۳۵.....	۲-۴-۷-۲ پوشش دهی سورفکتانت ها.....
۳۶.....	۳-۴-۷-۲ پوشش های معدنی.....
۳۶.....	۵-۷-۲ کاربردهای نانوذرات مغناطیسی.....
۴۷.....	۸-۲ ساخت نانوذرات مگنتیت (Fe_3O_4).....

فصل سوم بخش تجربی

۵۰.....	۱-۳ مواد و تجهیزات مورد استفاده.....
۵۱.....	۱-۱-۳ مواد مورد استفاده.....
۵۰.....	۲-۱-۳ تجهیزات مورد استفاده.....

۲-۳ روش کار.....	۵۱
۱-۲-۳ مطالعه و بررسی سطح جاذب.....	۵۱
۲-۲-۳ روش کار بهینه سازی پارامترهای موثر در کارایی استخراج.....	۵۴
۱-۲-۲-۳ بهینه سازی pH.....	۵۵
۲-۲-۲-۳ بهینه سازی زمان تماس.....	۵۵
۳-۲-۲-۳ بهینه سازی حجم CTAB.....	۵۶
۴-۲-۲-۳ بهینه سازی زمان واجذب.....	۵۷
۵-۲-۲-۳ بهینه سازی نوع حلال.....	۵۷
۶-۲-۲-۳ بهینه سازی حجم حلال.....	۵۸
۷-۲-۲-۳ بهینه سازی مقدار جاذب (نانوذره Fe_3O_4).....	۵۸
۸-۲-۲-۳ اثر حجم محلول نمونه.....	۵۹
۴-۲-۳ منحنی کالیبراسیون.....	۵۹
۵-۲-۳ اندازه گیری مقادیر کم داروی دیکلوفناک در نمونه های حقیقی.....	۶۰

فصل چهارم بحث و نتیجه گیری

- ۱-۴ طیف UV-Vis داروی دیکلوفناک سدیم..... ۶۲
- ۲-۴ منحنی کالیبراسیون..... ۶۳
- ۳-۴ بررسی نتایج انتخاب حلال مناسب..... ۶۳
- ۴-۴ نتایج مطالعه و بررسی اثر pH..... ۶۵
- ۵-۴ بررسی اثر زمان تماس نمونه و جذب..... ۶۸
- ۶-۴ بررسی اثر حجم سورفاکتانت (CTAB)..... ۷۰
- ۷-۴ بررسی اثر زمان زمان واجذب..... ۷۳
- ۸-۴ بررسی اثر حجم متانول..... ۷۴
- ۹-۴ بررسی اثر مقدار جاذب (نانوذره Fe_3O_4)..... ۷۶
- ۱۰-۴ فاکتور پیش تغلیظ..... ۷۷
- ۱۱-۴ مشخصات تجزیه ای..... ۷۹
- ۱۲-۴ نتایج نمونه های حقیقی..... ۸۱

۱۳-۴ نتیجه گیری ۸۲

۱۴-۴ پیشنهادهای ۸۴

منابع و مراجع ۸۵

چکیده انگلیسی ۹۰

فهرست جداول

صفحه

عنوان

- جدول (۱-۱) خواص فیزیکی داروی دیکلوفناک سدیم..... ۴
- جدول (۱-۲) نمونه هایی از جاذب های فاز معکوس، فاز نرمال و تبادل یونی در استخراج فاز جامد ۲۵
- جدول (۲-۲) فهرستی از کاربردهای اخیر نانوذرات مغناطیسی برای حذف رنگهای آلی ۳۹
- جدول (۳-۲) فهرست کاربردهای اخیر نانوذرات مغناطیسی برای جداسازی و حذف انواع یونهای فلزی... ۴۱
- جدول (۴-۲) بعضی از کاربردهای اخیر نانوذرات مغناطیسی به عنوان جاذب در SPE ۴۳
- جدول (۱-۴) نتایج تجربی منحنی کالیبراسیون..... ۶۳
- جدول (۲-۴) نتایج حاصل از بررسی اثر pH ۶۶
- جدول (۳-۴) نتایج بررسی اثر زمان تماس نمونه و جاذب..... ۶۹
- جدول (۴-۴) نتایج اثر حجم سورفاکتانت..... ۷۱
- جدول (۵-۴) نتایج جذب بر حسب زمان واجذب..... ۷۳
- جدول (۶-۴) نتایج اثر حجم حلال (متانول)..... ۷۵
- جدول (۷-۴) نتایج بررسی اثر جرم جاذب..... ۷۶
- جدول (۸-۴) نتایج بررسی اثر حجم محلول (فاکتور پیش تغلیظ)..... ۷۶

جدول (۴-۹) نتایج حاصل از بررسی مشخصات تجزیه ای تحقیق انجام شده بر روی دیکلوفناک سدیم..... ۸۰

جدول (۴-۱۰) نتایج محاسبات درصد بازیابی نمونه های حقیقی..... ۸۱

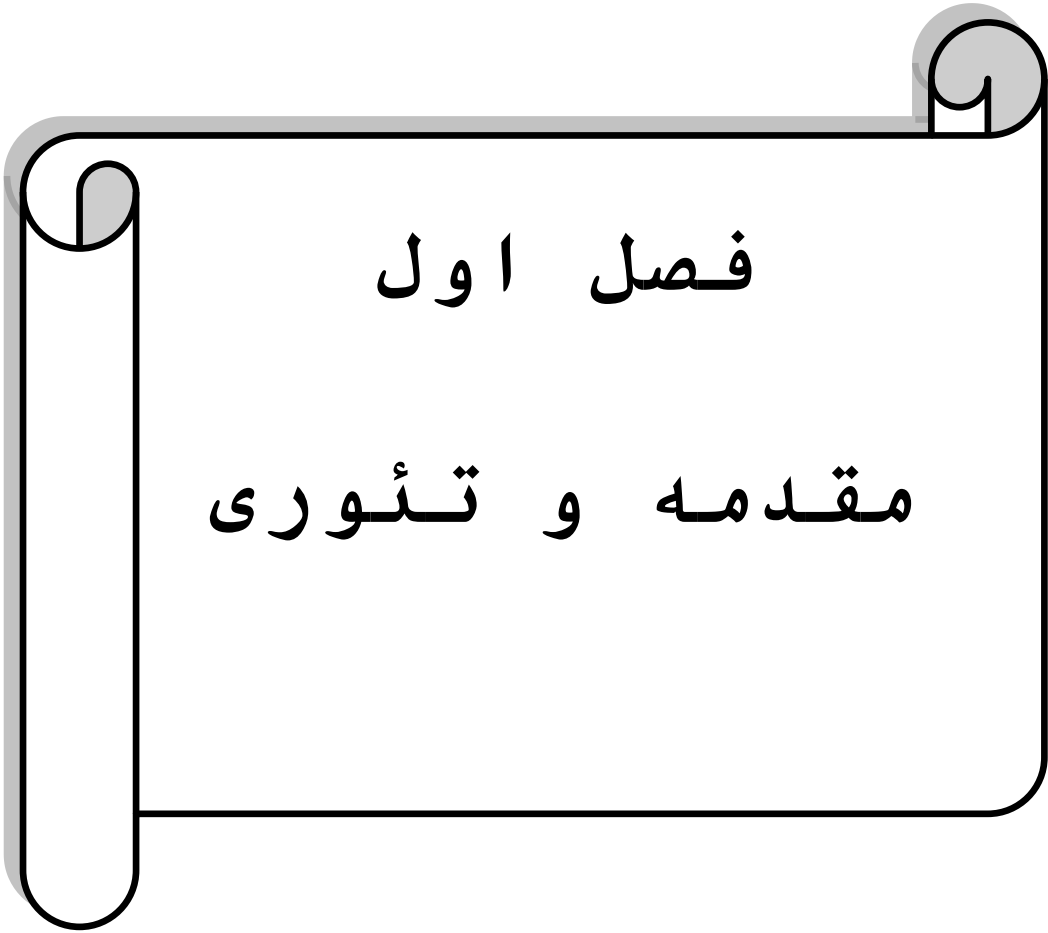
جدول (۴-۱۱) نتایج بهینه سازی..... ۸۳

فهرست نمودارها

عنوان	صفحه
نمودار (۱-۴) طیف جذب محلول متانولی دیکلوفناک سدیم.....	۶۲.....
نمودار (۲-۴) منحنی کالیبراسیون داروی دیکلوفناک سدیم.....	۶۴.....
نمودار (۳-۴) مقایسه طیف UV-Visible سه حلال متانول، اتانول و اتیل استات.....	۶۵.....
نمودار (۴-۴) مقدار جذب بر حسب pH.....	۶۷.....
نمودار (۵-۴) مقدار جذب بر حسب زمان تماس نمونه و جذب.....	۷۰.....
نمودار (۶-۴) مقدار جذب بر حسب حجم سورفاکتانت CTAB.....	۷۱.....
نمودار (۷-۴) تغییرات جذب بر حسب زمان واجذب.....	۷۴.....
نمودار (۸-۴) میزان جذب بر حسب حجم متانول.....	۷۵.....
نمودار (۹-۴) جذب بر حسب مقدار جذب.....	۷۷.....
نمودار (۱۱-۴) جذب بر حسب حجم محلول نمونه.....	۷۸.....

فهرست اشکال

عنوان	صفحه
شکل (۱-۱) فرمول ساختاری دیکلوفتاک سدیم.....	۴
شکل (۲-۱) فرمول ساختاری دیکلوفناک.....	۴
شکل (۱-۲) مراحل استخراج فاز جامد.....	۱۴
شکل (۳-۲) دو جزء هیدروفیل و هیدروفوب یک سورفاکتانت.....	۱۹
شکل (۴-۲) فرمول ساختاری CTAB.....	۲۰
شکل (۵-۲) مراحل حذف رنگ توسط نانوذرات Fe_3O_4 داده شده با CTAB (a) محلول رنگ قبل از افزایش نانوذره، (b) محلول رنگ بعد از افزایش نانوذره و CTAB و (c) محلول رنگ پس از قرار گرفتن در معرض آهنربای بسیار قوی.....	۲۱
شکل (۶-۲) شمای آرایش مولکولهای سورفاکتانت روی یک سطح با بار مخالف.....	۴۴
شکل (۷-۲) نانوذره Fe_3O_4 پوشش داده شده با CTAB در حضور داروی دیکلوفناک سدیم.....	۴۷
شکل (۱-۳) تصویر SEM نانوذرات Fe_3O_4	۵۲
شکل (۲-۳) تصویر XRD نانوذرات Fe_3O_4	۵۳
شکل (۳-۳) تصویر طیف IR نانوذرات Fe_3O_4 قبل و بعد از اصلاح شدن با سورفاکتانت CTAB.....	۵۴



۱-۱-پیش درآمد

دیکلوفناک^۱ به دسته داروهای ضدالتهابی^۲ و غیر استروئیدی^۳ تعلق دارد. این دارو در جهت کاهش درد، تحریک، تورم و خشکی مفصل در آرتریت، نقرس و سایر بیماری های روماتیسمی استفاده می شود. از دیکلوفناک در درمان دیگر موارد درد مثل سردرد، درد عضلانی، درد قاعدگی، درد پس از جراحی و زایمان نیز استفاده می شود. دیکلوفناک در اشکال دارویی قرص، شیاف، آمپول، ژل موضعی و کپسول ارائه می شود.

¹ Diclofenac

² Anti-inflammatory

³ Non-steroidal

۱-۱-۱ معرفی داروی سدیم دیکلوفناک

طبقه بندی فارماکولوژیک: ضدالتهابی غیراستروئیدی از مشتقات اسید فنیل استیک

طبقه بندی درمانی: ضدآرتريت، ضدالتهاب

نام آیوپاک: 2-[(2,6-Dichlorophenyl)amino]benzeneacetic Acid, Sodium

نام های تجاری: Alfen-XI, Dicotard, Diclen, Dicloren, Modafenac SR, Voltaren

فرمول مولکولی: $C_{14}H_{10}Cl_2NO_2 \dots Na$

جرم مولکولی: 318.1 g.mol^{-1}

۱-۲ مکانیسم اثر

دیکلوفناک از مهارکننده های قوی آنزیم سیکلواکسیژناز است. آنزیم سیکلواکسیژناز باعث تبدیل اسید

آراشیدونیک به پروستاگلاندینها می شود. حداقل دو ایزوفرم سیکلواکسیژناز وجود دارد: Cox-1 و Cox-2

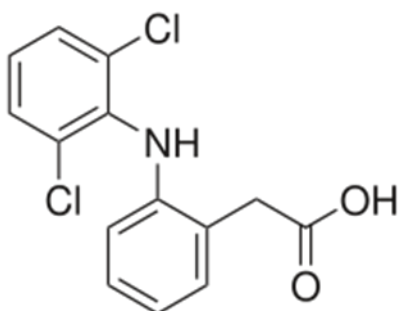
این دارو با مهار سیکلواکسیژناز تولید پروستاگلاندین ها و ترومبوکسان را کاهش می دهد و به این روش اثر

ضد درد و التهاب خود را نشان می دهد. [۱]

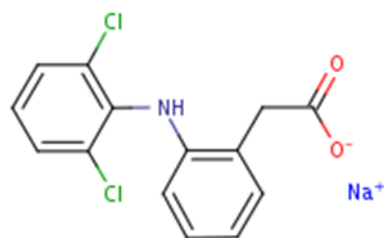
۱-۳ ساختار و خواص فیزیکی دارو

فرمول های ساختاری دیکلوفناک و سدیم دیکلوفناک به ترتیب در شکل های (۱-۲) و (۱-۳) نشان داده

شده است. همچنین جدول (۱-۱) خواص فیزیکی دیکلوفناک سدیم را نشان می دهد. [۲]



شکل (۲-۱) فرمول ساختاری دیکلوفناک



شکل (۱-۱) فرمول ساختاری دیکلوفناک سدیم

جدول (۱-۱) خواص فیزیکی داروی دیکلوفناک سدیم [۲]

خواص فیزیکی	مقدار	واحد	دما (deg C)
نقطه ذوب	۲۸۳-۲۸۵	deg C	
log P (اکتانول-آب)	۰/۷	(none)	
قابلیت انحلال در آب	۲۴۳۰	mg/L	۲۵