بسم الله الرحمن الرحیم

دانشگاه صنعتی اصفهان
دانشکدهٔ شیمی

ساخت دو حسگر پتانسیومتری جدید بر پایه PVC جهت اندازه‌گیری داروهای ونلافاکسین و مرفین در نمونه‌های بیولوژیکی

پایان نامهٔ کارشناسی ارشد شیمی تجزیه

روشنک فریدفر

استاد راهنما
پروفسور علی اصغر انصافی

۱۳۹۰

دانشـگاه صنـعتـی اصـفـهان
دانشکده شیمی

پایان نامه کارشناسی ارشد رشته شیمی تجزیه خانم روشنک فریدفر

تحت عنوان

ساخت دو حسگر پتانسیومتری جدید بر پایه PVC جهت اندازه‌گیری داروهای ونلافاکسین و مرفین در نمونه‌های بیولوژیکی

در تاریخ ۱۳۹۰/۱/۲۹ توسط کمیته تخصصی زیر مورد بررسی و تصویب نهایی قرار گرفت.

۱- استاد راهنمای پایان‌نامه	دکتر علی‌اصغر انصافی
۲- استاد مشاور پایان‌نامه	دکتر بهزاد رضایی
۳- استاد داور	دکتر محمد سراجی
۴- استاد داور	دکتر محمدتقی جعفری
۵- سرپرست تحصیلات تکمیلی دانشکده	دکتر بیژن نجفی

به نام خدایی که جان آفرید　　سخن گفتن اندر زبان آفرید

خداوند بخشنده دستگیر　　کریم خطابخش پوزش‌پذیر

عزیزی که هر کز درش سر بتافت　　به هر در که شد هیچ عزت نیافت

سپاس و ستایش کردگار یکتایی که ذات بیکرانش آکنده از علم و دانش است و چه با سخاوت از این خوان بی‌همتا، بشر را موهبتی شگرف ارزانی داشت و دریای کمالات خود را بر روی او گشود. اکنون که در سایه لطف و عنایت پروردگار مهربان توانستم مرحله دیگری از تحصیلات خود را با موفقیت به اتمام رسانم، به رسم ادب و سنت حسنه سپاس، لازم می‌دانم از تمام کسانی که مرا در این مسیر یاری نمودند، تشکر و قدردانی نمایم.

ابتدا از **پدر و مادر** عزیز و **خواهر و برادر** مهربانم به خاطر حمایت‌های مستمر و بی‌دریغشان و اینکه در رسیدن من به این فراز تمام تلاششان را برای برداشتن کلیهٔ موانع از سر راهم سخاوتمندانه به‌کار گرفتند، صمیمانه سپاسگزارم باشد که بتوانم ذره ای از دریای لطفشان را جبران کنم. همچنین از **همسر** عزیزم بخاطر همه صبوری ها و فداکاریها و عشق بی مثالش صمیمانه سپاسگزارم و این هدیه کوچک و ناقابل را در نخستین روزهای زندگی مشترکمان به امید پذیرا بودن به او تقدیم می‌کنم. از خانواده محترم همسرم نیز صمیمانه سپاسگزارم و از درگاه خداوند متعال آرزوی توفیق و سلامتی برایشان دارم.

از استاد راهنمای بزرگوارم جناب آقای **دکتر انصافی**، به خاطر راهنماییهای ارزنده، احساس مسئولیت و حمایت های بی دریغ در انجام این پروژه صمیمانه تشکر و قدردانی می نمایم. از استاد مشاور عزیزم جناب آقای دکتر **رضایی** به خاطر کمک ها و الطافشان نسبت به اینجانب صمیمانه تشکر می کنم. از جناب آقای دکتر **جعفری** و جناب آقای دکتر **سراجی** که زحمت مطالعه، داوری و تصحیح این پایان نامه را تقبل نمودند، صمیمانه سپاسگزارم همچنین از جنای آقای دکتر **نجفی** ریاست محترم تحصیلات تکمیلی دانشکده شیمی سپاسگزارم. از **پلیس محترم مبارزه با مواد مخدر نیروی انتظامی جمهوری اسلامی ایران** بخاطر حمایت‌های مالی و تشویقی در انجام این پروژه صمیمانه سپاسگزارم و از خداوند متعال آرزوی توفیق روزافزون برای کارکنان زحمتکش ناجا در خدمت رسانی به کشور عزیزم ایران را دارم.

از همه دوستان خوبم در دانشکده شیمی که در طول تحصیل در مقطع کارشناسی ارشد از دوستی و همفکریشان بهره‌مند شدم، به خصوص خواهران مهربانم خانم‌ها **رسولی، آبیار و لطفی** سپاسگزارم.

روشنک فریدفر

(اردیبهشت ۹۰)

با تقدیم احترام

اگر شایسته باشد....

تقدیم به گوهرهای گرانبهای زندگانیم

پدرم، سرورم، اسوه‌ی صبر

مادرم ، هستی‌ام ، اسوه‌ی ایثار و...

یگانه عشق جاودانه‌ی تمام زندگانیم،

همسفر همیشه همراهم، همسر عزیزتر از جانم

کلیهٔ حقوق مادی مترتب بر نتایج مطالعات، ابتکارات و
نوآوریهای ناشی از تحقیق موضوع این پایان نامه متعلق
به دانشگاه صنعتی اصفهان است.

فهرست مطالب

عنوان **صفحه**

فهرست مطالب ..... هشت

فهرست جداول ..... دوازده

فهرست شکل‌ها ..... سیزده

چکیده ۱

فصل اول: تاریخچه و اهمیت اندازه‌گیری دارو های ونلافاکسین و مورفین

۱-۱-مقدمه ۲

۱-۲- تاریخچه ۲

۱-۳- معرفی داروی ونلافاکسین ۴

۱-۳-۱- فارماکولوژی ۵

۱-۳-۲- کارائی درمانی ۵

۱-۳-۳- احتیاط‌ها و عوارض جانبی ۵

۱-۳-۴- تداخل دارویی ۶

۱-۴- روش‌های گزارش شده برای اندازه گیری داروی ونلافاکسین ۶

۱-۴-۱- مروری بر برخی روش‌های کروماتوگرافی و اسپکتروسکپی اندازه‌گیری داروی ونلافاکسین ۶

۱-۴-۲- روش‌های الکتروشیمیایی اندازه‌گیری داروی ونلافاکسین ۸

۱-۵- داروی مرفین ۸

۱-۵-۱- اثرات مرفین بر سلسله اعصاب مرکزی ۹

۱-۵-۲- اثر ضد درد مرفین ۱۰

۱-۵-۳- دیگر اثرات مرفین ۱۰

۱-۵-۴- تجویز ۱۱

۱-۶- روش‌های گزارش شده جهت اندازه گیری داروی مرفین ۱۱

۱-۶-۱- مروری بر برخی روش‌های کروماتوگرافی و اسپکتروسکپی اندازه‌گیری داروی مرفین ۱۱

۱-۶-۲- مروری بر روش‌های الکتروشیمیایی اندازه‌گیری داروی مرفین ۱۳

فصل دوم : تئوری الکترودهای یون‌گزین

۲-۱-مقدمه ۱۵

۲-۱-۱- انوع روشهای الکتروتجزیه‌ای ۱۵

۲-۲-پتانسیومتری ۱۶

۲-۳- الکترودهای یون‌گزین ۱۷

۲-۳-۱- خواص عمومی غشاهای یون‌گزین ۱۹

۲-۳-۲- طبقه‌بندی الکترودهای یون‌گزین ۱۹

۲-۳-۲ الف) الکترودهای غشایی مایع ۲۰

۲-۳-۲ ب) الکترودهای سیم پوشش داده شده ۲۱

۲-۳-۳- اجزاء تشکیل‌دهنده بافت غشاء در الکترودهای یون‌گزین ۲۳

۲-۳-۳ الف) حلال غشاء (نرم‌کننده) ۲۳

۲-۳-۳ب) بافت پلیمری ۲۵

۲-۳-۳ ج) افزودنی یونی ۲۶

۲-۳-۳ د) یون‌پذیر (حامل یونی) ۲۶

۲-۴- مکانیسم پاسخ‌دهی الکترودهای یون‌گزین ۲۷

۲-۴-۱- انواع روش‌های اندازه‌گیری پتانسیومتری ۲۸

۲-۴-۱-الف) پتانسیومتری مستقیم ۲۸

۲-۴-۱ب) روش افزایش استاندارد ۲۸

۲-۴-۱ج) تیتراسیون‌های پتانسیومتری ۲۸

۲-۴-۲- گزینش‌پذیری و روش‌های تعیین ضریب گزینش‌پذیری ۲۹

۲-۴-۲ الف) روش‌های محلول مجزا(SSM) ۳۰

۲-۴-۲ ب) روش‌های محلول مخلوط (MSM) ۳۱

۲-۴-۳- حد تشخیص و گستره‌ی اندازه‌گیری ۳۴

۲-۴-۴- زمان پاسخ ۳۵

۲-۴-۵- پایداری الکترود ۳۸

۲-۴-۶- سایر ویژگی‌های الکترودهای یون‌گزین ۳۸

فصل سوم: بخش تجربی

۳-۱- دستگاه‌های مورد استفاده ۳۹

۳-۲- محلول‌ها و مواد مورد نیاز ۳۹

۳-۳- ساخت الکترود یون‌گزین ونلافاکسین و کاربرد آن در آنالیزدارویی ۴۰

۳-۳-۱- تعیین نسبت استوکیومتری ونلافاکسین و سدیم تترافنیل‌بورات در ساختار جفت یون سنتز شده ۴۰

۳-۳-۲- تهیه الکترود ۴۱

۳-۳-۳- اندازه‌گیری پتانسیل ۴۲

۳-۳-۴- بهینه‌سازی ترکیب درصد اجزاء سازنده غشاء ۴۳

۳-۳-۵- اثر pH ۴۴

۳-۳-۶- زمان پاسخ ۴۵

۳-۳-۷- منحنی پاسخ الکترود ۴۶

۳-۳-۸- دقت و حدتشخیص ۴۷

۳-۳-۹- طول عمر الکترود ۴۸

۳-۲-۱۰- گزینش‌پذیری الکترود ۴۸

۳-۲-۱۱- کاربردهای تجزیه‌ای ۴۹

۳-۴- ساخت الکترود یون‌گزین مرفین و کاربرد آن در آنالیزدارویی ۵۱

۳-۴-۱- تعیین نسبت استوکیومتری مرفین و سدیم تترافنیل‌بورات در ساختار جفت یون سنتز شده ۵۱

۳-۴-۲- تهیه الکترود ۵۳

۳-۴-۳- اندازه‌گیری پتانسیل ۵۳

۳-۴-۴- بهینه‌سازی ترکیب درصد اجزاء سازنده غشاء ۵۳

۳-۴-۵- اثر pH ۵۴

۳-۴-۶- زمان پاسخ ۵۵

۳-۴-۷- منحنی پاسخ الکترود ۵۶

۳-۴-۸- دقت و حدتشخیص ۵۸

۳-۴-۹- طول‌عمر الکترود ۵۸

۳-۴-۱۰- گزینش‌پذیری الکترود ۵۹
۳-۴-۱۱- کاربردهای تجزیه‌ای ۶۰
۳-۵- بحث و نتیجه‌گیری ۶۲
۳- ۵-۱- خصوصیات الکترودهای ساخته شده ۶۳
۳-۵-۲- نتیجه‌گیری و پیشنهادات ۶۴
مراجع ۶۵
چکیده انگلیسی ۷۲

فهرست جداول

عنوان **صفحه**

جدول (۳-۱) تعیین نسبت برهمکنش ونلافاکسین با تترافنیل‌بورات با استفاده از روش جاب ۴۱

جدول (۳-۲) بهینه‌سازی ترکیب درصد اجزاء غشاء در الکترود سیم پوشش داده شده ونلافاکسین بر پایه‌ی جفت یون ... ۴۳

جدول (۳-۳) بررسی اثر pH بر روی پاسخ پتانسیلی الکترود سیم پوشش داده شده ونلافاکسین ۴۴

جدول (۳-۴) بررسی زمان پاسخ الکترود سیم پوشش داده شده ونلافاکسین بر پایه جفت یون ۴۵

جدول (۳-۵) پاسخ پتانسیلی الکترود سیم پوشش داده شده ونلافاکسین با ترکیب غشاء بهینه ۴۶

جدول (۳-۶) محاسبه انحراف استاندارد الکترود حاصل از ۸ اندازه‌گیری تکراری برای محلول ونلافاکسین با غلظت‌های $۱/۰ \times ۱۰^{-۳}$ و $۱/۰ \times ۱۰^{-٤}$ مولار ۴۷

جدول (۳-۷)بررسی پاسخ الکترود سیم پوشش داده شده در طول دو ماه ۴۸

جدول (۳-۸) ضرایب گزینش‌پذیری برای الکترود غشایی ونلافاکسین با روش SSM در غلظت $۱/۰ \times ۱۰^{-۳}$ مولار ۴۹

جدول (۳-۹) اندازه گیری ونلافاکسین در نمونه های ادرار و پلاسمای خون به روش پتانسیومتری مستقیم ۵۰

جدول (۳-۱۰) تیتراسیون پتانسیومتری ۲۵ mL ونلافاکسین $۱/۰ \times ۱۰^{-۳}$ M با $۱/۰ \times ۱۰^{-۲}$ M سدیم تترافنیل‌بورات ۵۰

جدول (۳-۱۱) تعیین نسبت برهمکنش مرفین با تترافنیل‌بورات با استفاده از روش جاب ۵۲

جدول (۳-۱۲) بهینه سازی ترکیب درصد اجزا غشاء در الکترود سیم پوشش داده شده مرفین بر پایه جفت‌یون ۵۴

جدول (۳-۱۳) بررسی اثر pH بر روی پاسخ پتانسیلی الکترود سیم پوشش داده شده مرفین ۵۵

جدول (۳-۱۴) بررسی زمان پاسخ الکترود سیم پوشش داده شده مرفین ۵۶

جدول (۳-۱۵) پاسخ پتانسیلی الکترود سیم پوشش داده شده مرفین ۵۷

جدول (۳-۱۶) محاسبه انحراف استاندارد الکترود حاصل از ۹ اندازه‌گیری تکراری برای محلول مرفین با غلظت‌های $۱/۰ \times ۱۰^{-۳}$ و $۱/۰ \times ۱۰^{-۴}$ مولار ۵۸

جدول (۳-۱۷) بررسی پاسخ الکترود سیم پوشش داده شده مرفین در طول دوره ۶۰ روزه ۵۹

جدول (۳-۱۸) گزینش پذیری برای الکترود غشایی مرفین ۶۰

جدول (۳-۱۹) اندازه‌گیری مرفین در نمونه ادرار و پلاسمای خون به روش پتانسیومتری مستقیم ۶۱

جدول (۳-۲۰) تیتراسیون پتانسیومتری ۲۵ mL مرفین $۱/۰ \times ۱۰^{-۳}$ M با $۱/۰ \times ۱۰^{-۲}$ M با سدیم تترافنیل‌بورات ۶۱

فهرست شکل‌ها

عنوان **صفحه**

شکل (۱-۱) ساختار داروی ونلافاکسین هیدروکلراید ۵

شکل (۱-۲) ساختار داروی مرفین سولفات ۹

شکل(۲-۱) خلاصه‌ای از روش‌های الکتروشیمیایی معمول ۱۷

شکل (۲-۲) شمایی از الکترود سیم پوشش داده شده ۲۲

شکل (۲-۳)تصویری از سل به‌کار گرفته‌شده برای اندازه‌گیری اختلاف پتانسیل ۲۲

شکل (۲-۴) اندازه‌گیری ضریب گزینش‌پذیری براساس روش محلول مجزا بر اساس پیشنهاد آیوپاک ۳۱

شکل (۲-۵) اندازه‌گیری ضریب گزینش‌پذیری به روش MPM ۳۳

شکل (۲-۶) اندازه‌گیری $K^{I,J}_{pot}$ با استفاده از روش FIM ۳۴

شکل (۲-۷) تعریف حدتشخیص بالا و پائین یک الکترود یون‌گزین طبق تعریف آیوپاک ۳۵

شکل (۲-۸) حدتشخیص از محل تقاطع دو ناحیه خطی منحنی کالیبراسیون ۳۵

شکل (۲-۹) مفهوم زمان پاسخ الکترود یون‌گزین ۳۸

شکل (۳-۱) تعیین نسبت برهمکنش ونلافاکسین با تترافنیل بورات توسط روش تغییر مداوم (جاب) ۴۱

شکل (۳-۲) اثر pH بر روی پاسخ پتانسیلی الکترود سیم پوشش داده شده ونلافاکسین بر پایه‌ی جفت یون با ترکیب غشاء بهینه در محلول $۱/۰ \times ۱۰^{-۳}$ مولار ونلافاکسین ۴۴

شکل (۳-۳) زمان پاسخ الکترود بر پایه‌ی جفت یون در محدوده غلظت محلول ونلافاکسین از $۱/۰ \times ۱۰^{-۱}$ به $۱/۰ \times ۱۰^{-۵}$ مولار ۴۵

شکل (۳-۴) پاسخ پتانسیلی الکترود سیم پوشش داده شده ونلافاکسین با ترکیب غشاء بهینه ۴۶

شکل (۳-۵) تیتراسیون پتانسیومتری ۲۵ mL ونلافاکسین با $۱/۰ \times ۱۰^{-۳}$ M با $۱/۰ \times ۱۰^{-۲}$ M سدیم تترافنیل بورات ۵۱

شکل (۳-۶) بررسی تعیین نسبت برهمکنش مرفین با تترافنیل‌بورات با استفاده از روش جاب ۵۲

شکل (۳-۷) بررسی اثر pH بر روی پاسخ پتانسیلی الکترود سیم پوشش داده شده مرفین ۵۵

شکل (۳-۸) بررسی زمان پاسخ الکترود سیم پوشش داده شده مرفین هنگامی که غلظت مرفین از $۱/۰ \times ۱۰^{-۲}$ تا $۵/۰ \times ۱۰^{-۶}$ تغییر می‌کند ۵۶

شکل (۳-۹) پاسخ پتانسیلی الکترود سیم پوشش داده شده مرفین ۵۷

شکل (۳-۱۰)تیتراسیون پتانسیومتری ۲۵ mL مرفین $۱/۰ \times ۱۰^{-۳}$ با $۱/۰ \times ۱۰^{-۲}$ M سدیم تترافنیل بورات ۶۲

فصل اول
تاریخچه و اهمیت اندازه‌گیری داروهای ونلافاکسین و مرفین

۱-۱- مقدمه

شیمی تجزیه، شاخه‌ای از علم شیمی است که در آن یک نمونه به صورت کیفی و کمی مورد مطالعه قرار می‌گیرد. امروزه علم شیمی اندازه‌گیری مقادیر کم انواع گونه‌های آلی و غیرآلی را با دقت و صحت مناسب و در مدت زمان کوتاه امکان پذیر ساخته است. استفاده از این روش‌ها در نمونه‌های مختلف اعم از طبیعی و مصنوعی و همچنین بدن جانداران و گیاهان و به‌خصوص انسان‌ها از اهمیت به‌سزایی برخوردار است. این امر موجب پیشرفت زیادی در زمینه‌های طراحی وساخت تجهیزات، ابزارها و وسایل اندازه‌گیری و همچنین روش‌های تجزیه‌ای شده است که از این شیوه‌های تجزیه‌ای می‌توان به کروماتوگرافی کاغذی، کروماتوگرافی گازی (GC)، کروماتوگرافی مایع با عملکرد بالا (HPLC)، فلورسانس، اسپکترومتری نشر و جذب اتمی، استخراج در فاز جامد، طیف‌سنجی جرمی و پتانسیومتری با استفاده از الکترودهای یون‌گزین اشاره نمود.

الکترودهای یون‌گزین [1](ISE)، و تکنیک‌های جداسازی بر پایه‌ی غشاها در سال‌های اخیر مورد توجه ویژه‌ای قرار گرفته‌اند. توسعه این روش‌های تجزیه‌ای و همچنین کاربرد آن‌ها به اصول تئوری حاکم بر مدل‌های غشایی وابسته است.

۱-۲- تاریخچه

امروزه استفاده از الکترودهای یون‌گزین در زمینه‌های مختلف، اعم از پزشکی، صنعت، کشاورزی، داروسازی و غیره به عنوان یک ابزار تجزیه‌ای مفید ساده و با ارزش مورد توجه خاص قرار گرفته است، ونقش آن در زمینه‌های یاد شده بر کسی پوشیده نیست. به‌طوری‌که بیشتر آزمایش‌های انجام شده در آزمایشگاه‌های دارویی، تشخیص طبی و پزشکی، شیمیایی، زیست محیطی و تحقیقاتی دانشگاهی با استفاده از این الکترودها انجام می‌شود. به‌طوری‌که تخمین زده می‌شود سالانه بیش از یک میلیارد اندازه‌گیری به‌وسیله‌ی این الکترودها انجام می‌شود [۱].

[1] Ion Selective Electrode (ISE)

فیزیولوژیست‌ها در اواسط قرن نوزدهم میلادی به بررسی و مطالعه‌ی جریان‌ها و اختلاف پتانسیل‌های ایجاد شده بین قسمت‌های مختلف سالم و آسیب‌دیده‌ی ارگانیسم‌ها پرداختند. در سال ۱۸۴۸ میلادی بیوس ریموند[۱] پس از تحقیقات خود در این زمینه بیان کرد که غشاهای بیولوژیکی ایجاد شده با خواص مشابه یک الکترود در یک پیل گالوانیک منشأ این پدیدهای بیوالکتریک است [۲].

زمانی که روابط ترمودینامیکی برای تعادل غشاها در سال ۱۸۷۵ میلادی توسط گیبس بیان شد، خصوصیات غشاهای بیولوژیکی مورد مطالعه قرار گرفت که مدل‌های ساده‌ای بر پایه‌ی مبانی شیمی فیزیکی برای آن‌ها ارائه شد. هنگامی که گیبس روابط خود را ارائه کرد، هنوز تئوری محلول‌های الکترولیت توسط آرنیوس بیان نشده بود، به همین دلیل تلاش‌های وی در توجیه یون‌ها و پتانسیل الکتریکی چندان موثر واقع نبود. با ورود دانشمندانی نظیر نرنست[۲] و پلانک[۳] در این زمینه، مطالعه و بررسی بر روی فرایندهای انتقال یون در الکترولیت‌ها شروع شد و برای اولین بار مفاهیم انتشار و پتانسیل الکتریکی در سطح مشترک مایع- مایع، بر پایه‌ی تفاوت در سرعت انتقال بیان شد که نقش مهمی در پیشبرد تحقیقات بعدی ایفا نمود. الکتروشیمی واقعی غشاهادر سال ۱۸۹۰ میلادی توسط دانشمندی بنام استوالد[۴] بیان شد. الکترودهای غشایی برای اولین بار توسط کرمر[۵] در سال ۱۹۰۶ میلادی کشف شد. کرمر مشاهده نمود که وقتی یک غشای شیشه‌ای از دو طرف در تماس با محلولی حاوی غلظت‌های مختلفی از یون H^+ قرار گیرد، اختلاف پتانسیلی در طول آن بوجود می‌آید، این کشف منجر به ساخت الکترود شیشه شد[۳].

در اوایل دهه‌ی اول قرن بیستم هابر[۶] وکلمن سویتز[۷]، پدیده‌ی پاسخ الکترود شیشه به تفاوت غلظت یون H^+ در دو طرف غشاء پی بردند. آن‌ها دریافتند که پاسخ پتانسیلی ایجاد شده تنها بوسیله‌ی الکترومتر دارای مقاومت درونی بالا قابل اندازه‌گیری است. همچنین الکترود حساس به کلسیم در سال ۱۹۳۶ میلادی طراحی وساخته شد [۴].

کولتوف[۸] و ساندرز[۹] در سال ۱۹۳۷ نخستین کسانی بودند که تلاش کردند نقره‌کلرید را روی سیم پلاتینی بنشانند. این امر منجر به تولید الکترودهای سیم پوشش داده شد، که از آن برای اندازه‌گیری یون نقره استفاده شد. غشاهای تبادل‌کننده‌ی یونی در ابتدا توسط سولنر[۱۰] و شیم[۱۱] مورد مطالعه و بررسی قرارگرفت. در فاصله‌ی سال‌های ۱۹۴۳ تا ۱۹۵۴ سولنر و همکارانش یون‌های زیادی نظیر، سدیم، پتاسیم، آمونیوم، لیتیم، منیزیم، فلورید، کلرید، نیترات، پرکلرات و یدات را توسط تهیه‌ی الکترودهای غشایی مربوط به آن‌ها اندازه‌گیری کردند و این در حالی بود که غشاهای ساخته شده توسط آن‌ها فاقد گزینش پذیری مناسب برای گونه‌های یونی خاص بود. در سال ۱۹۶۰ الکترود کلسیم برای اندازه‌گیری این یون در نمونه‌های بیولوژیکی (خون) به‌کار گرفته شد [۵و۶].

از سال ۱۹۶۰ میلادی تا کنون، الکترودهای یون‌گزین یکی از محورهای تحقیقات الکتروشیمی را تشکیل داده‌اند و استفاده از آنها در زمینه‌های مختلف علم و تکنولوژی در حال رشد روز افزون می‌باشد. کتاب ها و مقالات متعددی راجع به ساخت الکترودهای یون‌گزین منتشر شده، که کاربرد آن ها را مختلف در زمینه‌های متعدد صنعتی و علوم از جمله پزشکی، بیولوژی و محیط زیست و غیره توضیح می‌دهند [۷].

---

[1] Bios Reymond
[2] Nernst
[3] Plank
[4] Ostwald
[5] Cremer
[6] Haber
[7] Clemen Siewitz
[8] Collthof
[9] Sanders
[10] Sollner
[11] Sheam

با گذشت زمان تهیه‌ی و ساخت الکترودهای یون‌گزین برای فلزات قلیایی و قلیایی خاکی و سایر کاتیون‌ها توسعه یافت، اما توسعه در زمینه ساخت الکترودهای یون‌گزین از زمان استفاده از غشاهای پلیمری و بویژه پلی وینیل کلراید (PVC)، به عنوان یک بستر مناسب صورت گرفت. امروزه الکترودهایی ساخته شده که دارای حامل‌های یونی یا همان عامل‌های یون‌دوست هستند برای اندازه‌گیری انواع کاتیون‌ها و آنیون‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرند [۸]. در واقع پس از تهیه‌ی اولین حامل خنثی حامل‌هایی برای انواع کاتیون‌های قلیایی و قلیایی خاکی توسعه یافت. و این در حالی است که نگاهی به کاربردهای الکترودهای یون‌گزین نشان می دهد که روند توسعه‌ی حامل‌های آنیونی، بسیار کندتر از حامل‌های کاتیونی بوده است. در سال‌های اخیر استفاده از حسگرهای غشایی پتانسیومتری به خاطر انتخاب‌گری مناسب‌اشان نسبت به داروها توجه محققین را بیش از پیش به خود معطوف ساخته است [۹و۱۰]. از زمان ساخت نخستین الکترودهای یون‌گزین تا کنون، الکترودهای بسیار زیادی ساخته شده‌اند که شیب نرنستی، گزینش پذیری، کارایی و حدتشخیص پایین‌تری داشته و کاربردهای وسیع‌تر در زمینه‌های متعدد دارند.

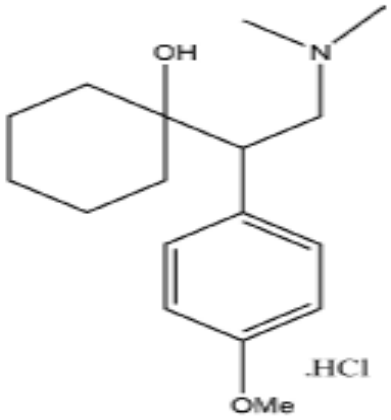
الکترودهای سیم پوشش داده شده[1] (CWE) دسته‌ی دیگری از الکترودهای غشایی می‌باشند که برای اولین بار بار در سال ۱۹۷۰ میلادی و به‌صورت لایه‌ای از پلی وینیل کلراید (پوشش داده شده بر روی یک میله‌ی فلزی) ساخته شدند، این الکترودها مزایای زیادی نسبت به الکترودهای یون‌گزین متداول دارند که می‌توان به سادگی ساخت، قیمت پایین، استحکام و قابل اعتماد بودن نتایج آن‌ها اشاره نمود. این امر موجب کاربرد وسیع و روز افزون این نوع الکترودها در زمینه‌های مختلف صنعت و علوم مختلف شده است [۱۱].

۱-۳- معرفی داروی ونلافاکسین

ونلافاکسین هیدروکلراید[2]، با نام ایوپاک ۱- [(۲- دی متیل آمینو)۱- (۴- متوکسی فنیل) اتیل][3] سیکلوهگزانول سیکلوهگزانول هیدروکلراید، و فرمول شیمیایی $C_{17}H_{22}NO_2$. HCl و با نام تجاری افکسور[4] با وزن مولکولی ۳۱۳/۹۰۹، یک داروی ضدافسردگی جدید است که ساختمان شیمیایی آن با دیگر داروهای ضدافسردگی تفاوت دارد. این دارو بدون آنکه عوارض نامطلوب آنتی‌کولینرژیکی ایجاد کند، خواص درمانی هر دو ضدافسردگی‌های سه‌حلقه‌ایی و بازدارنده‌های بازجذب انتخابی سروتونین[5] (SSRIs) را دارا می‌باشد و مانند ضدافسردگی‌های دیگر، روحیه را تقویت می‌کند، فعالیت جسمی را افزایش می‌دهد و علاقه به زندگی روزمره را به فرد باز می‌گرداند. اخیراً ونلافاکسین در درمان گرگرفتگی نیز مصرف و نتیجه‌ی قابل قبولی گرفته شده و برای درمان این مورد توصیه شده است [۱۲-۱۴]. شکل(۱-۱) ساختار داروی ونلافاکسین هیدروکلراید را نشان می‌دهد.

---

[1] Coated Wire Electrode (CWE)
[2] Venlafaxine.HCl
[3] (*RS*)-1-[2-dimethylamino-1-(4-methoxyphenyl)-ethyl]cyclohexanol Hydrochloride
[4] Effexor
[5] Selective-Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs)



شکل ۱-۱ ساختار داروی ونلافاکسین هیدروکلراید

۱-۳-۱- فارماکولوژی

ونلافاکسین به‌خوبی جذب می‌شود و در عرض ۲/۵ ساعت به بیشترین غلظت پلاسمائی می‌رسد. نیمه‌عمر آن حدود ۳/۵ ساعت است و تنها متابولیت فعال آن، اُکسی- دسمتیل ونلافاکسین[1]، نیمه‌عمر حدود ۹ ساعت دارد. بنابراین ونلافاکسین باید ۲ تا ۳ بار در روز مصرف شود [۱۴].

۱-۳-۲- کارآئی درمانی

ونلافاکسین برای درمان اختلال افسردگی ماژور و اختلال اضطراب فراگیر تأیید شده است. بسیاری از افراد شدیداً افسرده با دوز ۲۰۰ میلی‌گرم در روز و در مدت ۲ هفته به ونلافاکسین پاسخ می‌دهند، که این دوره زمانی تا حدودی کوتاه‌تر از ۲ تا ۴ هفته است که معمولاً برای شروع اثر SSRIها لازم می‌باشد. بنابراین دوزهای بالای ونلافاکسین برای درمان افراد مبتلا به بیماری شدیدی که نیاز به پاسخ سریع دارند ترجیح داده می‌شود. ونلافاکسین در مقایسه مستقیم با فلوکستین[2] برای درمان افراد شدیداً افسرده دارای خصوصیات درمانی مؤثرتری می‌باشد. مقایسه مستقیم ونلافاکسین و سرتلالین، که مؤثرترین **SSRI** برای درمان افسردگی‌های شدید و روانگسیختگی می‌باشد، هنوز گزارش نشده است [۱۴].

۱-۳-۳- احتیاط‌ها و عوارض جانبی

ونلافاکسین عموماً به‌خوبی تحمل می‌شود. موارد زیر شایع‌ترین عوارض جانبی هستند که در مطالعات شاهددار به شکل قابل‌ملاحظه‌ای در ونلافاکسین دیده شده است: تهوع (٪۳۷ تمام افراد درمان‌شده)، خواب‌آلودگی (٪۲۳)، خشکی دهان (٪۲۲)، گیجی (٪۱۹)، عصبی شدن (٪۱۳)، یبوست (٪۱۵) اضطراب (٪۶)، بی‌اشتهائی (٪۱۱)، تاری دید (٪۶)، انزال یا ارگاسم غیرطبیعی (٪۱۲) و ناتوانی جنسی (٪۶). با استفاده از کپسول‌ها بروز تهوع تا حدودی کاهش می‌یابد. عوارض جانبی جنسی ونلافاکسین را می‌توان همانند عوارض جانبی جنسی **SSRI**ها درمان کرد. به‌علت متابولیسم سریع و فقدان نسبی اتصال به پروتئین، قطع ناگهانی ونلافاکسین ممکن است باعث به‌وجود آمدن

[1] O-Desmethyl Venlafaxine
[2] Fluxetine

تهوع، خواب‌آلودگی و بی‌خوابی شود. بنابراین دوز ونلافاکسین باید به‌تدریج و در عرض ۲ تا ۴ هفته کاهش داده شود [۱۴و۱۵].

نگران‌کننده‌ترین عارضه جانبی مربوط به ونلافاکسین، افزایش فشار خون در برخی افراد است. به‌خصوص در اشخاصی که با بیش از ۳۰۰ میلی‌گرم در روز درمان می‌شوند. در کارآزمائی‌های بالینی در افرادی که ۳۷۵ میلی‌گرم ونلافاکسین در روز دریافت می‌کردند، افزایش متوسطی به اندازه ۲/۷ میلی‌متر جیوه در فشار خون مشاهده شد. در مقابل هیچ تغییر قابل‌توجهی در افرادی که ۷۵ تا ۲۲۵ میلی‌گرم در روز دریافت می‌کردند، مشاهده نگردید. بنابراین در افرادی که قبلاً فشار خون داشته‌اند باید از این دارو با احتیاط و تنها در دوزهای کمتر استفاده کرد. در حال حاضر اطلاعاتی در مورد استفاده از ونلافاکسین توسط زنان حامله و شیرده در دسترس نمی‌باشد. البته پزشکان باید تا زمان کسب تجربیات بالینی بیشتر از تجویز تمام داروهایی که به تازگی معرفی شده‌اند برای زنان حامله و شیرده خودداری کنند [۱۵و۱۴].

۱-۳-۴- تداخل دارویی

برخی از داروهایی که مصرف ونلافاکسین می‌تواند با آن‌ها تداخل ایجاد کند عبارت‌اند از [۱۴و۱۵]:

۱-بازدارنده‌های مونوآمین اکسیداز[1] (MAOIs): ونلافاکسین می‌تواند با این داروها تداخل کند و فشار خون را به‌طور خطرناکی بالا ببرد. بنابراین، حداقل ۱۴ روز باید بین قطع MAOIs و شروع مصرف ونلافاکسین فاصله باشد.

۲-تسکین دهنده‌ها: تمام داروهایی که اثر تسکینی دارند، احتمالاً اثرات تسکینی ونلافاکسین را افزایش می‌دهند.

۳-داروهای ضدفشارخون بالا: درمان با ونلافاکسین می‌تواند اثر این داروها را کاهش دهد.

۱-۴- روش‌های گزارش شده برای اندازه گیری داروی ونلافاکسین

تا کنون روش‌های مختلفی برای اندازه‌گیری داروی ونلافاکسین گزارش شده است که در ادامه به بررسی برخی از مهم‌ترین روش‌های اندازه‌گیری این دارو می پردازیم.

۱-۴-۱- مروری بر برخی روش‌های کروماتوگرافی و اسپکترومتری اندازگیری داروی ونلافاکسین

کلمنت[2] و همکارانش در سال ۱۹۹۸ روش کروماتوگرافی مایع با عملکرد بالای فاز معکوس به همراه آشکارساز کولومتری و روش استخراج در فاز جامد را برای اندازه‌گیری داروی ونلافاکسین و بیشترین متابولیت آن اکسی- دسمتیل ونلافاکسین در نمونه‌های سرم خون به‌کار بردند. در این روش از پاروکسیتین[3] به عنوان استاندارد داخلی استفاده شد. پتانسیل مناسب برای آشکارسازها و سل پشتیبان به ترتیب ۰/۶۵، ۰/۹۵و ۰/۹۸ ولت انتخاب شد . ولتاموگرام به‌دست آمده نشان داد که داروی ونلافاکسین نسبت به پاروکسیتین و اکسی-دسمتیل ونلافاکسین پاسخ کمتری به اکسایش الکتروشیمیایی نشان می‌دهد. گستره‌ی خطی به‌دست آمده ۲۰۰ng/mL-۰ و حساسیت ۰/۵ ng/mL برای هر دو آنالیت گزارش شد [۱۶].

روداز[4]وهمکارانش در سال ۲۰۰۰ روش الکتروفورز موئینه با استفاده از سیکلودکسترین[5] باردار به‌همراه استخراج مایع- مایع را برای اندازه‌گیری فضاگزین هم‌زمان انانتیومرهای ونلافاکسین و اکسی-دسمتیل ونلافاکسین

---

[1] Monoamine Oxidase Inhibitors (MAOIs)
[2] Clement
[3] Paroxetine
[4] Rudaz
[5] Cyclodextrine

در نمونه‌های کلینیکی به‌کار بردند. در این تحقیق از ترامادول[1] به عنوان استاندارد داخلی استفاده شد. پتانسیل مورد استفاده برای عملیات الکتروفورزی ۲۰kV انتخاب شد. گستره‌ی خطی به‌دست آمده برای روش ۵۰۰-۲۵ng/mL و حدتشخیص ۲۵ ng/mL گزارش شد [۱۷].

لاماس[2] و همکارانش در سال ۲۰۰۴ روش ریز استخراج در فاز جامد[3] (SPME) جفت شده با کروماتوگرافی گازی- اسپکترومتری جرمی را برای اندازه‌گیری ۵ داروی ضد افسردگی ونلافاکسین، فلوکستین، فلووکسامین، سیتالوپرام و سرتالین در نمونه‌های آبی استفاده کردند. گستره‌ی خطی به‌دست آمده ۱-۰/۱ ng/mL و میزان حد تشخیص برای داروی ونلافاکسین ۰/۰۲۷ ng/mL گزارش شد [۱۸].

سالگادو[4] و همکارانش در سال ۲۰۰۵ روش ریزاستخراج در فاز جامد (SPME) جفت شده با کروماتوگرافی گازی اسپکترومتر جرمی را برای اندازه‌گیری برخی از داروهای ضدافسردگی شامل، ونلافاکسین، میرتازاپین، سیتالوپرام، فلوکستین وفلووکسامین در نمونه‌های ادرار استفاده کردند. حدتشخیص برای تمامی داروها ۰/۴ ng/mL> و برای داروی ونلافاکسین ۰/۲۱ ng/mL گزارش شد [۱۹].

در سال ۲۰۰۵ جوآن[5] و همکارانش روش کروماتوگرافی مایع با عملکرد بالا-اسپکتروسکوپی جرمی با منبع یونیزاسیون الکترواسپری (HPLC-MS/ESI) را برای اندازه‌گیری هم‌زمان ۴ داروی ضد افسردگی شامل فلوکستین، سیتالوپرام، پاروکسیتین و ونلافاکسین در نمونه‌های پلاسما به‌کار بردند. جداسازی بر روی ستون C_{18}، (۲۵۰ mm× ۴/۶ mm i.d) و با اندازه‌ی ذرات ۵ µm انجام و از اسپکترومتر جرمی با منبع الکترواسپری در مد SIR[6] برای آنالیز نمونه‌ها استفاده شد. گستره‌ی خطی روش ۱۰۰۰-۰/۵ ng/mL و حدتشخیص ۰/۱ ng/mL برای ونلافاکسین گزارش شد [۲۰].

در سال ۲۰۰۷ وی[7] و همکارانش روش حساس و گزینش‌پذیر کروماتوگرافی مایع- اسپکترومتری جرمی (LC-Mass) را برای اندازه‌گیری داروی ونلافاکسین در نمونه‌های سرم خون به‌کار بردند. نمونه‌ها با استفاده از استخراج مایع-مایع به‌دست آمدند و روی ستون C_{18} متصل به اسپکترومتر جرمی چهار قطبی سه تایی[8] آنالیز شدند. کلوزاپین[9] نیز به عنوان استاندارد داخلی مورد استفاده قرار گرفت. گستره‌ی خطی به‌دست آمده ۲۰۰-۱ ng/mL و حدتشخیص نیز ۱ ng/mL گزارش شد [۲۱].

در سال ۲۰۰۹ شاه[10] و همکارانش روش کروماتوگرافی مایع اسپکترومتری جرمی دوتایی (LC-MS/MS) را برای اندازه‌گیری ونلافاکسین و اصلی‌ترین متابولیت فعال آن، اکسی- دسمتیل ونلافاکسین در نمونه‌های پلاسمای موش صحرایی به‌کار بردند. در این تحقیق از کاربامازپین[11] به عنوان استاندارد داخلی استفاده شد. گستره‌ی غلظتی منحنی کالیبراسیون ۸۰۰۰-۱۰/۱۰ ng/mL و حدتشخیص برای ونلافاکسین ۳/۳۵ ng/mL گزارش شد [۲۲]

---

[1] Tramadol
[2] Lamas
[3] Solid -Phase Microextraction (SPME)
[4] Salgado
[5] Juan
[6] Selected recoeding mode
[7] Wei
[8] Triple quadrupole
[9] Clozapine
[10] Shah
[11] Carbamazepine

سواناگا[1] و همکارانش در سال ۲۰۰۹ روش استخراج در فاز جامد-کروماتوگرافی مایع اسپکترومتری جرمی را برای اندازه‌گیری خودکار ونلافاکسین در نمونه‌های سرم خون به‌کار بردند. همچنین از فلوکستین به عنوان استاندارد داخلی استفاده شد.گستره‌ی خطی روش ng/mL ۲۰۰- ۰/۲۵گزارش شد [۲۳].

شیخ شهنواز[2] و همکارانش در سال ۲۰۱۰ روش حساس اسپکتروفلورومتری را برای اندازه‌گیری سریع ونلافاکسین در پلاسمای موش و اشکال دارویی به‌کار بردند. طول موج تهییج و نشر به ترتیب ۲۷۳و ۳۰۱ نانومتر انتخاب شد. گستره‌ی خطی به‌دست آمده در این روش برای نمونه‌های دارویی ng/mL ۶۵۰-۲۰ و برای نمونه‌های پلاسما ng/mL ۶۰۰-۱۵ به‌دست آمد .همچنین حدتشخیص روش برای نمونه‌های دارویی ng/mL ۴ و برای نمونه‌های پلاسماng/mL ۶ گزارش شد [۲۴].

کار[3] و همکارانش در سال ۲۰۱۰ میلادی روش کروماتوگرافی مایع با عملکرد بالای فاز معکوس[4] (RP-HPLC) را برای اندازه‌گیری داروی ونلافاکسین هیدروکلراید در نمونه‌های قرص به‌کار بردند. آشکارساز مورد استفاده، آشکارساز UV در طول‌موج ۲۲۵ نانومتر بود.گستره‌ی خطی به‌دست آمده µg/mL ۷۸-۴ و حدتشخیص روش µg/mL ۰/۰۷۵ گزارش شد [۲۵].

۱-۴-۲- روش‌های الکتروشیمیایی اندازه‌گیری داروی ونلافاکسین

در سال ۱۹۹۹ لیما[5] و همکارانش روش ولتامتری موج مربعی را برای بررسی رفتار الکتروشیمیایی و اندازه‌گیری ونلافاکسین به‌کار بردند. در این تحقیق اکسیداسیون الکتروشیمیایی ونلافاکسین بر روی الکترود قطره جیوه‌ی آویزان توسط محلول‌های بافری شده در محدوده‌ی pH، ۱/۹ تا ۱۰ و تکنیک روبش پتانسیل‌های مختلف انجام شد. نتایج به‌دست آمده نشان داد که بهترین سیگنال تجزیه‌ای در بافر بوریک اسید- پتاسیم تتراهیدروکسوبورات در pH=۸/۷ با استفاده از ولتامتری موج مربعی عریان‌سازی آندی به‌دست می‌آید. حدتشخیص روش mg/L ۱۲۴ و مقدار انحراف استاندارد نسبی اندازه‌گیری دارو در نمونه‌های حقیقی کمتر از ۰/۲ درصد گزارش شد [۲۶].

در در سال ۲۰۰۳ مورایس[6] و همکارانش روش ولتامتری عریان‌سازی جذبی با استفاده از میکرو الکترودهای فیلم جیوه را برای اندازگیری ونلافاکسین در نمونه‌های ادرار به‌کار بردند. این روش بر پایه‌ی جذب‌سطحی دارو در پتانسیل V ۱/۰- و در حضور بافر بورات با pH=۸/۷ استوار بود. همچنین نمونه‌های ادرار بطور مستقیم پس از ده‌مرتبه رقیق‌سازی توسط الکترولیت پشتیبان و بدون هیچ مرحله‌ی پیش آماده‌سازی آنالیز شدند. حد تشخیص اندازه‌گیری در زمان جمع‌آوری ۳۰ ثانیه، µM ۰/۶۹۳ به‌دست آمد [۲۷].

۱-۵- داروی مرفین

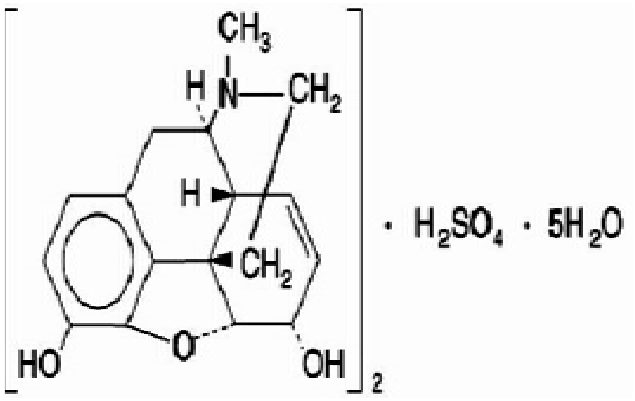
در سال ۱۸۰۴ میلادی اولین آلکالوئید تریاک که شناخته شد مرفین نامگذاری کردند که از کلمه مورفئوس[7] (خدای رویای یونان) باستان مشتق شده بود. از سال ۱۸۵۰ میلادی که سرنگ‌های تزریقی زیرجلدی به بازار آمد

---

[1] Suenaga
[2] Sheikh Shahnawaz
[3] Kaur
[4] Reverse Phase –High Performance Liquid Chromatoghraphy (RP-HPLC)
[5] Lima
[6] Morais
[7] Morpheuse

استفاده از آن گسترش بیشتری پیدا کرد. مرفین از تریاک استخراج می‌شود و یا مستقیماً از ساقه خشخاش به‌دست می‌آید و به صورت پودری کریستالی به رنگ قهوه‌ای روشن می‌باشد. طعم آن تلخ و بویی تند و زننده دارد. درصد مرفین موجود در تریاک خشک شده ممکن است بین ٪۴ تا ٪۲۱ باشد. مرفین به اشکال قرص، کپسول، پودر یا محلول عرضه می‌شود و از طریق خوراکی، کشیدن از راه مجاری تنفسی و تزریق زیر پوستی و داخل سیاه‌رگی مورد استفاده قرار می‌گیرد. مرفین تمام احساسها را تغییر می‌دهد و به تجربه‌های ادارکی، خلقی و حسی و اساساً ارتباطات شخص با دنیای خارج، ظاهر دلنشینی می‌بخشد. این لذت در ابتدا در مورد احساسات داخلی نامشخص، بسیار شدید است [۲۸و۲۹].

فرمول شیمیایی داروی مرفین سولفات $(C_{17}H_{19}NO_3)_2.\ H_2SO_4.5H_2O$ و نام ایوپاک آن ۷و۸- دی‌هیدرو- ۴و۵- اپوکسی- ۱۷- متیل‌مرفینن- ۳و۶- دی‌اُل- سولفات، پنتاهیدرات[1] و نام‌های تجاری آن کانتینوس، اورامورف، سوردول، روتاردو و وزن مولکولی آن ۷۵۸/۸۳ می‌باشد. درصد چسبندگی مرفین به پروتئین پلاسما ۳۰ تا ۴۰ درصد است. ۹۰ درصد آن در کبد متابولیزه شده و از مسیر کلیه و از طریق ادرار از بدن خارج می‌شود. نیمه عمر آن حدود ۲ تا ۳ ساعت است. از نظر خواص فارماکولوژی مرفین نیز مانند سایر ترکیبات تریاک ماده تضعیف کننده سیستم عصبی مرکزی می‌باشد و مصرف عمده‌ی آن برای اهداف پزشکی است. همچنین مرفین دارویی به شدت اعتیادآور به‌شمار می‌آید و تحمل دارویی و وابستگی جسمی و روحی به آن به سرعت ایجاد می‌شود. با این وجود مرفین از داروهای محبوب پزشکان برای دردهای شدید و حاد است و در فهرست داروهای ضروری سازمان بهداشت جهانی قرار دارد [۲۸]. در شکل ۱-۲ ساختار داروی مرفین سولفات نشان داده شده است.



شکل ۱-۲ ساختار داروی مرفین سولفات

۱-۵-۱- اثرات مرفین بر سلسله اعصاب مرکزی

مغز انسان که مرکز پیچیده‌ترین واکنش‌ها است، تدریجاً آکنده از تجربیاتی می‌گردد که وی را قادر به زیستن می‌کند، ورود مرفین کار دستگاه اعصاب را در سطوح گوناگون تغییر می‌دهد و در صورتی که این تغییر تداوم یابد، عملکرد آن دستگاه را به صورت دائم به سمت بدکاری سوق خواهد داد که نتیجه آن در زندگی فردی، خانوادگی و اجتماعی شخص منعکس خواهد شد. مرفین بر دستگاه عصبی اثری پیچیده گذاشته و بعضی نقاط را تحریک و عمل بعضی دیگر را متوقف می‌کند. به‌طورکلی می‌توان گفت مرفین اثر متوقف کننده و فرو نشاننده بر

[1] 7,8-Didehydro-4,5-epoxy-17-methyl morphinan-3,6-diol sulfate (2:1)(salt), pentahydrate