



اندازه گیری استامینوفن با استفاده از الکتروکاتالیست‌های اصلاح شده با مایع یونی و کاتالیزور گرافنی در نمونه های واقعی: بررسی های امیدانس اسپکتروسکوپی و الکتروشیمی

مرتضی مستوفی، محمود ابراهیمی*، صفرعلی بیرم آبادی

گروه شیمی، واحد مشهد، دانشگاه آزاد اسلامی، مشهد، ایران

تاریخ ثبت اولیه: ۱۴۰۳/۰۱/۱۵، تاریخ دریافت نسخه اصلاح شده: ۱۴۰۳/۰۳/۲۵، تاریخ پذیرش قطعی: ۱۴۰۳/۰۴/۱۲

چکیده

در طی مطالعات و تحقیقات انجام شده، یک حسگر الکتروکاتالیستی بسیار رسانا با قدرت گزینش پذیری بالا به عنوان روشی جدید جهت اندازه گیری استامینوفن به عنوان یک داروی ضد درد غیرافیونی در نمونه‌های واقعی انجام شده است. این سنسور الکتروشیمیایی و تحلیلی جدید با استفاده از مایع یونی ۱-هگزیل-۳-متیل ایمیدازولیوم کلرید (HMCl) و اکسید گرافن کاهش یافته (rGO) به عنوان دو الکتروکاتالیزور جهت افزایش حساسیت و قدرت انتخابی بالا حسگر نام برده شده به خمیر کربن (CP) افزوده شد. مقایسه نتایج به دست آمده در سطح الکتروکاتالیست اصلاح شده و اصلاح نشده به وضوح نشان می‌دهد که با استفاده از الکتروکاتالیست‌های مناسب، سیگنال جریان اکسیداسیون استامینوفن ۵/۱۱ برابر بیشتر و پتانسیل اکسیداسیونی آن ۸۰ میلی ولت کاهش یافت و این حساسیت بالا هدفی است که در کل تحقیق دنبال می‌شود. نتایج به دست آمده در طی بهینه سازی الکتروکاتالیست شده و به کار بردن آن در نمونه‌های واقعی کارایی بالایی را برای rGO و HMCl به عنوان الکتروکاتالیست در اصلاح الکتروکاتالیست کربن (CPE) تایید کرد. محدوده دینامیکی خطی بین ۰/۰۱ - ۲۴۰ میکرومولار با حد تشخیص ۵ نانومولار برای سنجش الکتروکاتالیستی استامینوفن در سطح الکتروکاتالیست شده (rGO/HMCl/CPE) بدست آمده است. در پایان، توانایی الکتروکاتالیستی اصلاح شده (rGO/HMCl/CPE) جهت اندازه گیری داروی استامینوفن در نمونه های واقعی قرص و ادرار بررسی شد و با کمک آنالیز آماری و محاسبه درصد مقدار بازیابی شده بین ۹۷/۵٪ - ۱۰۳/۴٪ صحت و دقت داده های به دست آمده تایید شد. بررسی های امیدانس اسپکتروسکوپی بخوبی اصلاح سازی سطح الکتروکاتالیست و افزایش هدایت الکتروکاتالیستی و تاثیر کاتالیست‌ها را ثابت کرده است.

واژه های کلیدی: استامینوفن، الکتروکاتالیستی، گرافن اکسید کاهش یافته، مایع یونی، امیدانس اسپکتروسکوپی

۱. مقدمه

با توجه به رشد و توسعه شهرنشینی و افزایش آلاینده های محیطی، بیماری های مختلفی ایجاد شده است [۱-۴]. از این رو تحقیقات گسترده ای انجام شده و طیف دارویی مختلف و گسترده ای برای درمان این بیماری ها به بیمارانش پیشنهاد شده است [۵-۶].

*عهده دار مکاتبات: محمود ابراهیمی

نشانی: گروه شیمی، واحد مشهد، دانشگاه آزاد اسلامی، مشهد، ایران

پست الکترونیک: ebrachem2007@yahoo.com

تلفن: ۰۲۳۳۲۳۹۴۲۸۹

در طی ایجاد بیماری های گوناگون نیاز به تجویز مناسب و کنترل دوز داروهای تجویزی در بدن نیز از ابتدا بسیار مورد توجه بوده است [۷-۸] البته که گزارش های متعددی از عوارض جانبی و حتی مرگ و میر ناشی از استعمال داروهای مختلف گزارش شده است [۹] زیرا جهت کنترل این مشکل تاکنون روش های تحلیلی مختلفی مانند HPLC، طیف سنجی Uv-Vis و حسگرهای الکتروشیمیایی برای اندازه گیری این داروها در نمونه های واقعی ارائه شده است [۱۰-۱۵]. استامینوفن یک داروی بسیار پر طرفدار برای تسکین دردهای خفیف تا متوسط ناشی از سرماخوردگی، دردهای عضلانی، سردرد، قاعدگی و گلودرد، کمردرد و دندان درد و کاهش تب است [۱۶]. مصرف بیش از حد این دارو تا حدی می تواند خطرناک باشد و کنترل دوز مصرفی آن در بدن بسیار مهم است [۱۷]. بنابراین، در بسیاری از مقالات پژوهشی، پژوهشگران در ساخت حسگرهای الکتروشیمیایی بسیار حساس و پاسخ سریع برای نظارت بر اندازه گیری داروی استامینوفن در مایعات بیولوژیکی متمرکز شدند [۱۸، ۱۹]. در سال های اخیر، طراحی حسگرهای الکتروشیمیایی بیش از سایر روش های آنالیزی برای اندازه گیری ترکیبات دارویی مورد توجه قرار گرفته اند [۲۰-۲۳]. این موضوع را می توان به قابلیت های منحصر به فرد این تکنیک در مقایسه با سایر روش های تحلیلی ارتباط داد [۲۴-۲۵] از جمله ویژگی هایی مانند سرعت اندازه گیری بالا، محدودیت تشخیص مناسب، توانایی اندازه گیری در محیط های بیولوژیکی پیچیده و بهبود انتخاب پذیری با اصلاح سطح الکتروود، حسگرهای الکتروشیمیایی را به ابزارهای پر کاربرد صنعت غذا و دارو تبدیل کرده است [۱۵، ۲۶-۲۹]. توانایی اصلاح همزمان سطح حسگر با کاتالیزورهای متعدد، حسگرهای الکتروشیمیایی را قادر به اندازه گیری مقادیر بسیار کمی از ترکیبات کرده است [۳۰، ۳۱] کاتالیزورهایی مانند گرافن، نانولوله های کربنی، واسطه های معدنی و آلی و عناصر شیمیایی بیولوژیکی و ترکیبات نانو به طور گسترده در راستای رسیدن به این هدف استفاده شده است [۳۲-۳۶]. به طور کلی نانوتکنولوژی پنجره جدیدی از شگفتی ها را برای علم در گرایش های گوناگون باز کرده است [۳۷-۴۰] همچنین استفاده از نانومواد باعث شده است که شاخه های علوم مهندسی بتوانند کاربردهای گسترده تر و مؤثرتری از علم را مخصوصاً در صنعت ایجاد کند [۴۱-۴۳]. الکتروشیمی یکی از شاخه های مهندسی است که نسبت به شاخه های دیگر مهندسی، تحت تأثیر بیشتر فناوری نانو قرار گرفته است [۴۴-۴۶]. در این راستا، کاتالیزورهای مبتنی بر گرافن کاهش یافته به دلیل داشتن نسبت مساحت سطح به حجم بالا، فعالیت الکتریکی خوبی را در سیستم های واکنش ردوکس نشان دادند [۴۷-۴۹] بدین ترتیب، در بسیاری از تحقیقات و پژوهش ها از نانومواد لایه گرافنی برای طراحی و سنتز حسگرهای الکتروشیمیایی تحلیلی استفاده کردند [۵۰]. از سوی دیگر، روغن های نوجول یا پارافین به عنوان عامل پیوند دهنده در ساخت الکترودهای خمیر کربن سنتی استفاده می شدند [۵۱، ۵۲] اما چون این دو مایع روغنی نارسانا هستند و به شدت بر کارایی الکترودهای خمیر کربنی در تجزیه و تحلیل و اندازه گیری آنالیت تأثیر می گذارند، لذا، جایگزینی آنها با مایعات یونی، که یک مایع اتصال دهنده رسانا است، می تواند به شدت تأثیر مثبت بر کارایی الکتروود خمیر کربن و حساست و گزینش پذیری آن بگذارد [۵۳، ۵۴].

مایعات یونی به عنوان اتصال دهنده‌های رسانا در ساخت الکترودها به ویژه الکترودهای خمیر کربنی انتخاب خوبی هستند [۵۵] از سوی دیگر، اختلاط گرافن اکسید کاهش یافته و مایع یونی به عنوان واسطه‌های تقویت کننده در ساخت و طراحی حسگرهای الکتروشیمیایی تاثیر بسیار خوبی از خود نشان داده است [۵۶]. پژوهش حاضر، الکترودهای (rGO/HMCl/CPE) را به عنوان یک حسگر الکتروشیمیایی تحلیلی برای سنجش و اندازه گیری استامینوفن در مایعات بیولوژیکی و در شرایط واقعی پیشنهاد می کند. سنسورهای الکتروشیمیایی مزایای بسیاری از جمله ارزان قیمت بودن، حساسیت بالا، گزینش پذیری خوب و کارایی آسان را در این زمینه نشان دادند و در آخر، الکترودهای (rGO/HMCl/CPE) به عنوان یک استراتژی جدید در تعیین استامینوفن در نمونه های واقعی در این پروژه استفاده شد.

۲. مواد و روش تحقیق

۲-۱. دستگاه ها و مواد

تمامی سیگنال های الکتروشیمیایی و امپدانس اسپکتروسکوپی حاصل از واکنش ردوکس استامینوفن توسط دستگاه پتانسیومتری اتولب مدل PGSTAT 302N که حاوی سه الکترودهای الکتروشیمیایی از جمله الکترودهای اصلاح و طراحی شده rGO/HMCl/CPE به عنوان الکترودهای کار، سیم پلاتین به عنوان الکترودهای کمکی و الکترودهای Ag/Ag/Cl sat به عنوان الکترودهای مرجع (شرکت الکترو آذر، ایران) جهت اندازه گیری استامینوفن می باشد. محلول مادر استامینوفن (Merck) با حل کردن ۰/۳۷۷ گرم استامینوفن در ۲۵ میلی لیتر محلول بافر فسفات (pH=7.0) تهیه شد که در طی کل تحقیق به عنوان آنالیت مورد اندازه گیری از آن استفاده شد و مواد هائی از جمله اکسید گرافن کاهش یافته، اسید فسفریک (۸۵٪)، هیدروکسید سدیم ($\leq 99\%$) و ۱-هگزیل-۳-متیل ایمیدازولیوم کلرید از شرکت سیگما آلدریج خریداری شد و بقیه مواد مانند پودر گرافیت، روغن پارافین و ... از شرکت مرک خریداری و در فرآیند اندازه گیری الکتروشیمیایی مورد استفاده قرار گرفت.

۲-۲. تهیه الکترودهای الکتروشیمیایی اصلاح شده

جهت تهیه الکترودهای الکتروشیمیایی اصلاح شده (rGO/HMCl/CPE) با مخلوط کردن ۰/۲ گرم گرافن اکسید کاهش یافته (rGO) و ۰/۸۰ گرم پودر گرافیت در حضور ۵ میلی لیتر دی اتیل اتر به مدت ۱۵ دقیقه در دمای ۳۵ درجه سانتیگراد در یک هاون هم زده شد و در ادامه پودر مخلوط دست آمده را با مایع یونی HMCl و روغن پارافین به نسبت (۲:۸) به عنوان اتصال دهنده مخلوط شد و اختلاط دستی خمیر به مدت ۲ ساعت ادامه داشت و در پایان خمیر با شرایط مناسب حاصل شد. خمیر به دست آمده را به انتهای یک لوله شیشه ای وارد کردن و یک سیم مسی دو سر لخت را نیز جهت اتصال الکترودهای به دستگاه وارد لوله شیشه ای کرده و الکترودهای الکتروشیمیایی به اتولب متصل شد.

۲-۳. آماده سازی نمونه واقعی

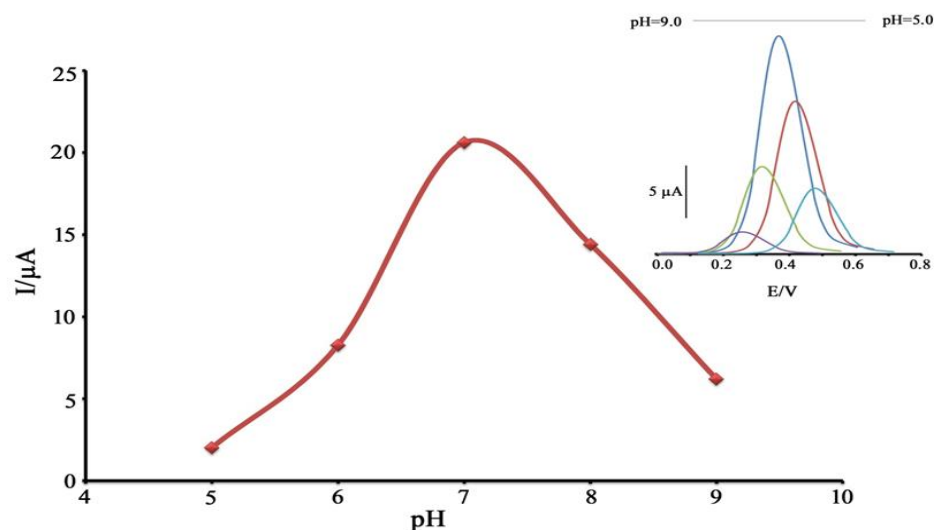
برای آماده سازی ادرار برای اندازه گیری استامینوفن در نمونه بیولوژیکی ابتدا نمونه ادرار جمع آوری و به مدت ۴۵ دقیقه با سرعت ۳۰۰۰ (rpm) سانتریفیوژ و سپس فیلتر شد. نمونه با محلول بافر فسفات pH=7.0 رقیق شد و برای آنالیز آنالیت مورد نظر در نمونه واقعی استفاده شد.

برای آماده سازی نمونه قرص، ابتدا نمونه های قرص آسیاب شده و به پودر تبدیل شدند و پودر به دست آمده در محلول بافر فسفات با (pH=7.0) حل شده و به مدت ۱۵ دقیقه با سرعت ۳۰۰۰ (rpm) سانتریفیوژ و سپس فیلتر شد و در نتیجه از نمونه های آماده شده برای تجزیه و تحلیل و اندازه گیری داروی استامینوفن استفاده شد.

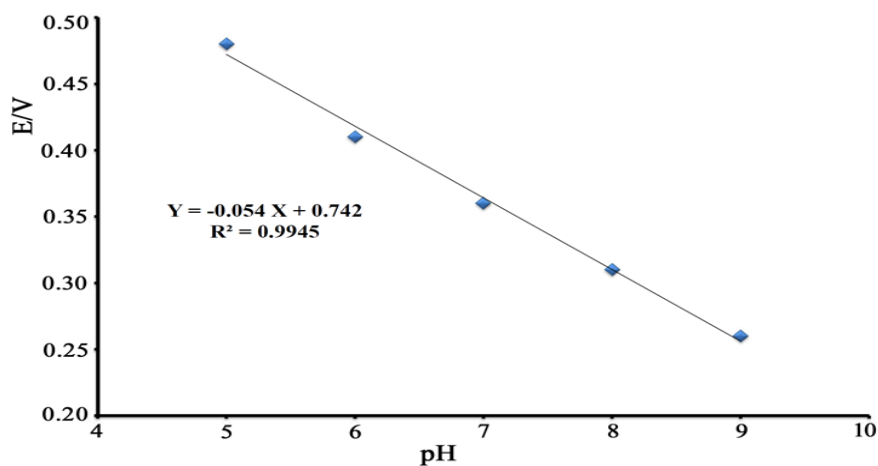
۳. نتایج و بحث

۳-۱. بررسی رفتار الکتروشیمیایی استامینوفن

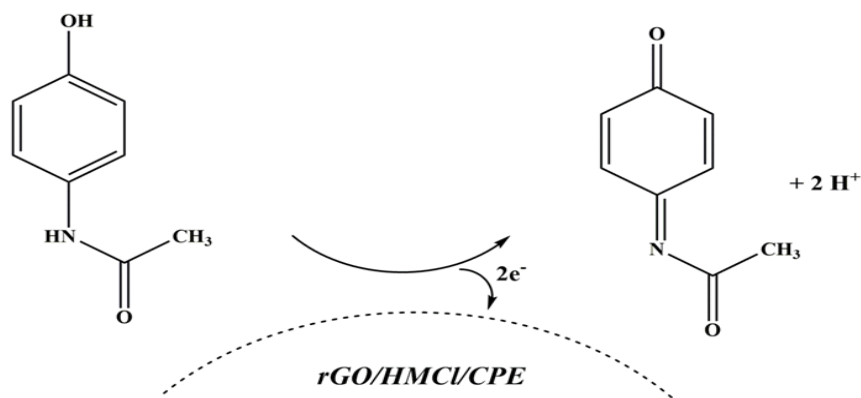
ولتاموگرام های پالس تفاضلی استامینوفن در محلول بافر فسفات از pH = 5.0 تا pH = 9.0 در شرایط محیطی یکسان و حضور ۶۰ میکرومولار استامینوفن ثبت شد. سیگنال ها در شکل داخلی شماره ۱ نمایش داده شد و با توجه به داده های به دست آمده از ولتاموگرام پالس تفاضلی، منحنی جریان اکسایشی بر حسب pH نیز در شکل ۱ ترسیم شده است. نتایج نشان داد که با تغییر شرایط اسیدی به حالت خنثی، حساسیت سنسور الکتروشیمیایی برای اندازه گیری استامینوفن افزایش می یابد. از سوی دیگر، منحنی پتانسیل اکسیداسیون استامینوفن نسبت به pH با شیب منفی طبق معادله $E = 0.054 - pH + 0.742$ ($R^2 = 0.9945$) در شکل ۲ نشان داده شده است. با توجه به این بررسی، یک مکانیسم ردوکس برای استامینوفن در سطح الکتروود اصلاح شده (rGO/HMCl/CPE) پیشنهاد شد (به شکل ۱ مراجعه کنید) [۵۷].



شکل ۱. منحنی تغییرات جریان اکسیداسیون بر حسب pH در حضور ۶۰ میکرومولار استامینوفن در سطح الکتروود اصلاح شده rGO/HMCl/CPE. شکل داخلی: تغییرات جریان آنودی بر حسب پتانسیل اکسایشی در pH های مختلف به ترتیب: ۵-۹



شکل ۲. تغییرات پتانسیل اکسایشی بر حسب pH های مختلف از ۵ تا ۹ در حضور ۶۰ میکرومولار استامینوفن در سطح الکتروود اصلاح شده

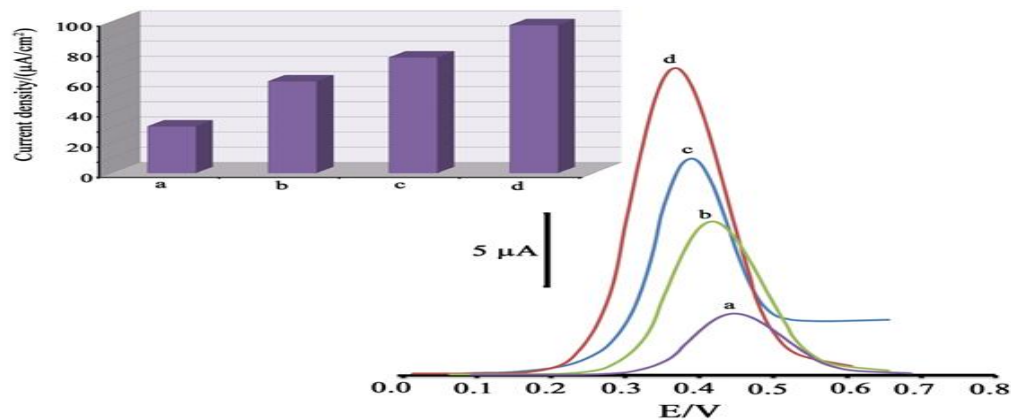


طرح ۱. مکانیسم الکترو-اکسیداسیون استامینوفن

۲-۳. بررسی اثر کاتالیتیکی

ولتاموگرام های پالس تفاضلی در حضور ۶۰ میکرومولار استامینوفن در سطح الکتروود اصلاح شده خمیر کربن و rGO/HMCl/CPE (منحنی d)، الکتروود خمیر کربن اصلاح شده با مایع یونی HMCl/CPE (منحنی c)، الکتروود خمیر کربن اصلاح شده با نانومواد گرافن اکسید کاهش یافته rGO/CPE (منحنی b)، و الکتروود خمیر کربن ساده CPE (منحنی a) در شکل ۳ نشان داده شده است. در ادامه نیز جریان های اکسایشی استامینوفن در سطح الکتروود های گوناگون rGO/HMCl/CPE، HMCl/CPE، rGO/CPE و CPE به ترتیب ۲۰/۵، ۱۴/۵، ۱۰/۳ و ۴/۰۱ میکروآمپر ثبت گردید. در گام بعدی پتانسیل های اکسایشی استامینوفن نیز بررسی شد و پتانسیل های اکسایشی ۳۷۰، ۳۹۰، ۴۱۰ و ۴۵۰ میلی ولت در سطح الکتروود های گوناگون rGO/HMCl/CPE، HMCl/CPE، rGO/CPE و CPE به ترتیب ثبت شد. این تغییرات فعالیت کاتالیزوری قدرتمند rGO و HMCl را به عنوان واسطه رسانا در سطح سنسور اصلاح شده تحلیلی را نشان داد.

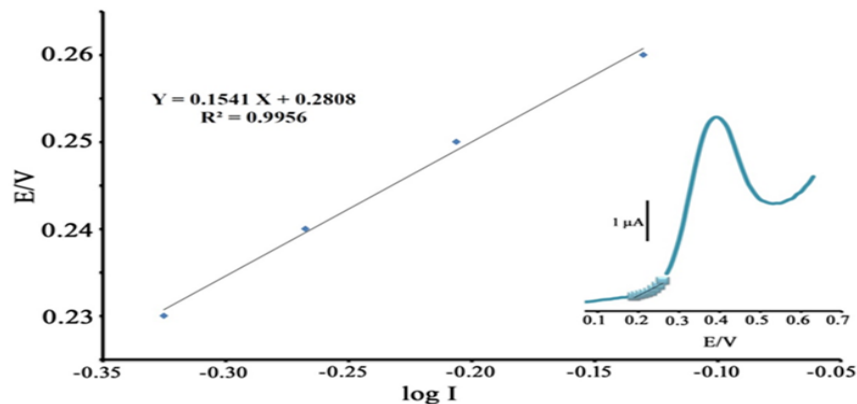
در ادامه سطح فعال الکترودهای مختلف نیز مورد بررسی قرار گرفت و مقدار ۰/۲۱، ۰/۱۹، ۰/۱۷ و ۰/۱۳ سانتی متر مربع برای الکترودهای تهیه شده به ترتیب rGO/HMCl/CPE، HMCl/CPE، rGO/CPE و CPE بر اساس معادله راندلس- سوچیک و در حضور محلول استاندارد ۱۰ میلی مولار $[Fe(CN)_6]^{3-4}$ و ۱ مولار KCl اندازه گیری و محاسبه شد و افزایش میزان سطح فعال توانست اثر کاتالیزوری واسطه های مورد استفاده جهت اصلاح سازی الکترودها را تایید کند. شکل داخلی شماره ۳ منحنی چگالی جریان الکترودهای مختلف می باشد و اصلاح موفقیت آمیز CPE با rGO و HMCl به عنوان کاتالیزور را نشان داده شد.



شکل ۳. ولتاموگرام های پالس تفاضلی ۶۰ میکرومولار استامینوفن با استفاده از الکترودهای CPE (منحنی a)، rGO/CPE (منحنی b)، HMCl/CPE (منحنی c) و O/HMCl/CPE (منحنی d) در pH=۷/۰. شکل داخلی: تغییرات چگالی جریان مربوط به الکترودهای مختلف CPE (منحنی a)، rGO/CPE (منحنی b)، HMCl/CPE (منحنی c) و O/HMCl/CPE (منحنی d) در pH=۷/۰

۳-۳. بررسی سرعت روبش پتانسیل

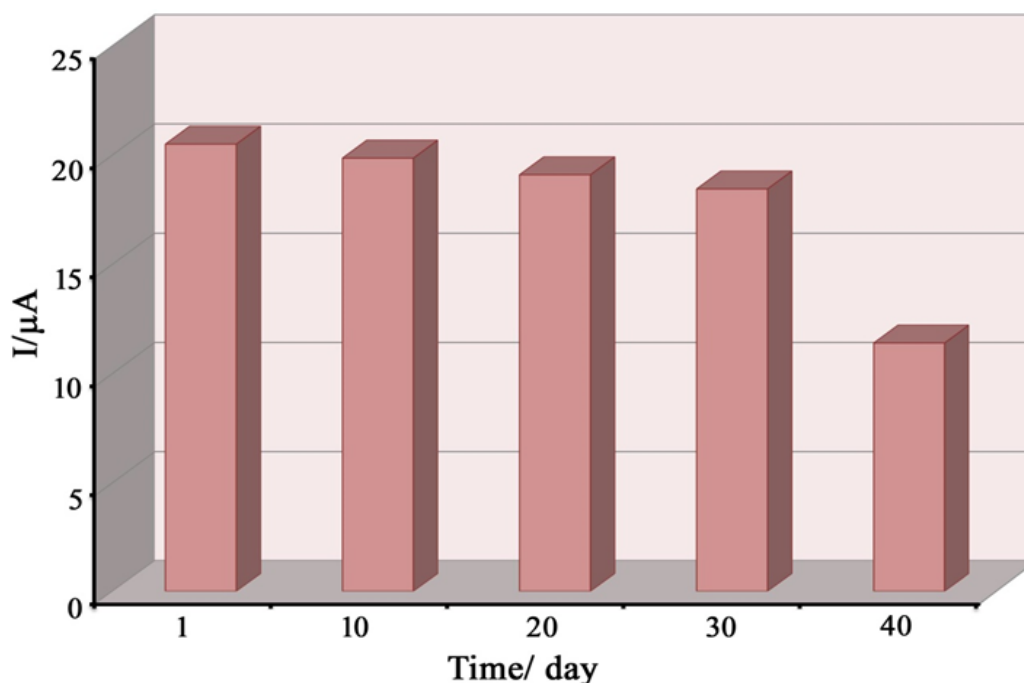
نمودار تافل مربوط به اکسیداسیون ۵۰۰ میکرومولار استامینوفن روی سطح الکترودها اصلاح شده rGO/HMCl/CPE در شکل ۴ نشان داده شده است. مقدار ضریب انتقال الکترون استامینوفن در سطح الکترودها خمیر کربن اصلاح شده rGO/HMCl/CPE حدود ۰/۸ محاسبه شد که نشان دهنده یک رفتار شبه برگشت پذیر و یا برگشت ناپذیر با محدودیت جنبشی به واکنش ردوکس استامینوفن بود [۵۸].



شکل ۴. نمودار تافل برای اکسیداسیون ۵۰۰ میکرومولار استامینوفن در سطح الکترودها اصلاح شده است. شکل داخلی ولتاموگرام های روبش خطی ۵۰۰ میکرومولار استامینوفن

۳-۴. بررسی پایداری الکتروود

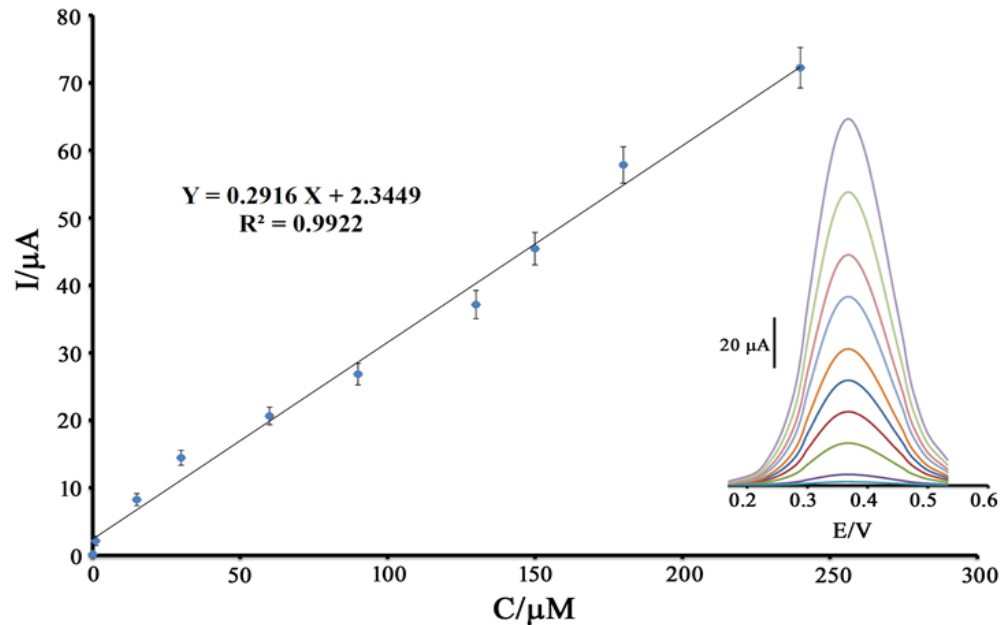
شکل ۵ نمودار مربوط به سیگنال های اکسایشی استامینوفن در زمان فعلی را نسبت به سیگنال های اکسایشی ثبت شده در یک دوره زمانی ۴۰ روزه نشان می دهد. همانطور که مشاهده می شود، الکتروود اصلاح شده rGO/HMCl/CPE به مدت یک ماه ثبات خوبی در اندازه گیری استامینوفن نشان داد و سپس جریان اکسیداسیون استامینوفن به طور ناگهانی بعد از ۳۰ روز کاهش یافت. بنابراین، سنسور پیشنهادی با قطعیت به عنوان یک ابزار تحلیلی پایدار برای نظارت بر استامینوفن به مدت ۳۰ روز توصیه می شود.



شکل ۵. تغییرات جریان های اکسایشی استامینوفن در سطح الکتروود اصلاح شده rGO/HMCl/CPE در فاصله زمانی ۱۰، ۲۰، ۳۰ و ۴۰ روزه

۳-۵. محدوده رنج خطی دینامیکی و حد تشخیص

سایر پارامترهای تحلیلی rGO/HMCl/CPE به عنوان یک حسگر الکتروآنالیتیکی جدید برای آنالیز داروی استامینوفن در این مرحله بررسی شد. بدین منظور، ولتاموگرام های پالس تفاضلی استامینوفن در محدوده غلظت ۰/۰۱ تا ۲۴۰ میکرومولار با استفاده از rGO/HMCl/CPE به عنوان الکتروود کار ثبت شد. بر اساس داده های به دست آمده (نمایش داده نشده)، یک رابطه خطی بین غلظت استامینوفن و جریان با معادله $I = 0.2916 C + 2.3449$ ($R^2 = 0.9922$) رسم گردیده شد. بنابراین محدوده غلظت ۰/۰۱ تا ۲۴۰ میکرومولار را به عنوان محدوده رنج خطی در شکل ۶ نمایش داده شد. حد تشخیص الکتروود اصلاح شده rGO/HMCl/CPE جهت اندازه گیری استامینوفن ۰/۵ نانومولار محاسبه گردید. محدوده رنج خطی و حد تشخیص حسگرهای الکتروشیمیایی قبلی در جدول ۱ برای استامینوفن طی سال های گذشته نسبت به الکتروود اصلاح شده کنونی قابل مقایسه است.



شکل ۶. منحنی تغییرات جریان آندی استامینوفن بر حسب غلظت آن در سطح الکترود خمیر کربن اصلاح شده rGO/HMCl/CPE در محدوده غلظتی به ترتیب از ۰/۰۱ تا ۲۴۰ میکرومولار استامینوفن، منحنی داخلی مربوط به ولتاموگرام‌های پالس تفضلی الکترود خمیر کربن اصلاح شده rGO/HMCl/CPE در غلظت‌های مختلف استامینوفن در محلول بافر فسفات ۰/۱ مولار. pH=۷/۰

جدول ۱. مقایسه داده‌های تحلیلی برای حسگرهای الکتروشیمیایی گوناگون برای اندازه‌گیری استامینوفن

الکتروود	اصلاح کننده	LOD (μM)	LDR (μM)	Ref.
کربن شیشه ای	نانولوله کربنی تک دیواره-لایه دیستیل فسفات	۰/۰۴	۰/۱-۲۰	[۵۹]
خمیر کربن	زئولیت	۰/۰۴	۰/۱-۱۹۰	[۶۰]
کربن شیشه ای	نانو ذره طلا/پلی کامپوزیت	۰/۰۱۴	۰/۲-۱۰۰۰	[۶۱]
خمیر کربن	نانو ذره طلا مغناطیسی	۰/۰۰۴	۰/۱-۷۰	[۶۲]
خمیر کربن	نانو ذره $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2$	۰/۰۱۷	۰/۰۶-۲۰۰	[۶۳]
کربن شیشه ای	اکسید آهن/کامپوزیت گرافن	۰/۰۲۱	۰/۱-۷۴	[۶۴]
خمیر کربن	گرافن کاهش یافته/مایع یونی ۱-هگزیل-۳-متیل ایمیدازولیوم کلرید	۰/۰۱۵	۰/۰۱-۲۴۰	در این تحقیق

۳-۶. بررسی مزاحمت‌ها

ثبت و بررسی سیگنال‌های ترکیبات دیگر موجود در ادرار و قرص در حضور ۱۵ میکرومولار استامینوفن نشان داد که اگر تا ۱۰۰۰ برابر استامینوفن Na^+ ، Br^- ، Cl^- ، Ca^{2+} و ۵۰۰ برابر استامینوفن ترکیباتی مانند متیونین، والین، آلانین، فنیل آلانین و تا ۳۰۰ برابر استامینوفن، ویتامین ب ۲ در نمونه وجود داشته باشد، تداخلی در سیگنال‌ها ایجاد نمیشود و ایجاد مزاحمت نمی‌کنند. این نشان دهنده قدرت گزینش پذیری بالای الکترود طراحی شده می‌باشد.

۳-۷. نمونه واقعی

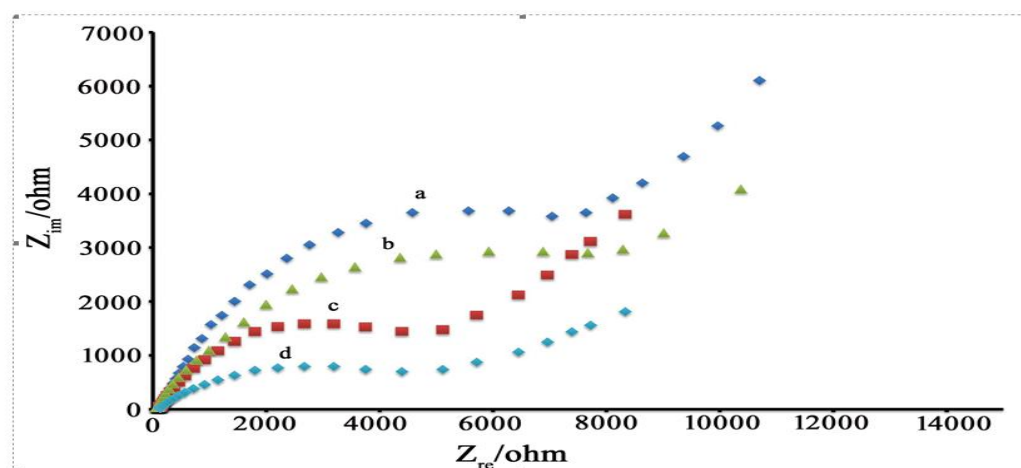
در پایان نیز بعد از آماده سازی نمونه های واقعی که در بالا توضیح داده شد، مقدار استامینوفن با کمک الکترواد اصلاح شده پیشنهادی rGO/HMCl/CPE اندازه گیری شده و با روش افزودن استاندارد به عنوان روش دوم، مقدر به دست آمده کنترل شد. نتایج به دست آمده پنج بار تکرار شد و داده ها در جدول ۲ گزارش شد. همانطور که مشاهده می شود، الکترواد اصلاح شده rGO/HMCl/CPE توانایی بسیار بالایی در اندازه گیری استامینوفن در نمونه های واقعی مختلف دارد و در نهایت نیز با کمک آنالیز آماری و محاسبه درصد بازیابی شده دقت و صحت کارایی سنسور الکتروشیمیایی اصلاح شده تایید شد.

جدول ۲. اندازه گیری استامینوفن در نمونه های واقعی (n=5)

نمونه	مقدار اضافه شده (میکرومولار)	مقدار قابل انتظار (میکرومولار)	مقدار اندازه گیری شده با استفاده از الکترواد پیشنهادی (میکرومولار)	درصد بازیابی شده
ادرار	کمتر از حد تشخیص <
قرص	۵/۰۰	۹/۷۵±۰/۳۱	۹۷/۵
	۱۰/۰۰	۱۵/۰۰	۱۵/۵۲±۰/۸۲	۱۰۳/۴

۳-۸. بررسی امپدانس اسپکتروسکوپی برای اصلاح سازی الکترواد

طیف بینی امپدانس اسپکتروسکوپی به عنوان یک روش توانمند و دقیق برای بررسی تغییرات رخ داده در سطح سطوح با استفاده از منحنی های نایکوئیست بکار گرفته می شود. شکل ۷ منحنی نایکوئیست الکتروادهای تهیه شده به ترتیب rGO/HMCl/CPE، HMCl/CPE، rGO/CPE و CPE را نشان می دهد. مقایسه مقاومت انتقال اکترن بخوبی نشان میدهد که با اصلاح سازی الکترواد با نانوکامپوزیت و یا مایع یونی، مقاومت اهمی کاهش یافته و بهترین شرایط در سطح الکترواد rGO/HMCl/CPE مشاهده شده است که تاثیر تقویت کنندگی دو اصلاح کننده را نشان میدهد.



شکل ۷. منحنی نایکوئیست الکترواد های CPE (منحنی a)، rGO/CPE (منحنی b)، HMCl/CPE (منحنی c) و rGO/HMCl/CPE (منحنی d) در pH=۷/۰

۳-۹. نتیجه گیری

در این کار تحقیقاتی ارائه روشی برای اندازه گیری داروی استامینوفن به عنوان یک مسکن پر کاربرد مورد بحث و بررسی قرار گرفت. برای این منظور، حساسیت الکتروود خمیر کربن اصلاح شده با مایع یونی ۱-هگزیل-۳-متیل ایمیدازولیوم کلراید و اکسید گرافن کاهش یافته به عنوان دو واسطه رسانا تقویت شد و حسگر ساخته شده با موفقیت توانست مقدار استامینوفن را در محدوده رینج خطی در غلظت های بین ۰/۰۱ تا ۲۴۰ میکرومولار اندازه گیری کند. در ادامه نیز برای الکتروود پیشنهادی اصلاح شده rGO/HMCl/CPE حد تشخیص ۰/۵ نانومولار گزارش شد که می تواند به عنوان یک ابزار تحلیلی قدرتمند برای سنجش و آنالیز استامینوفن در نمونه های واقعی استفاده شود. علاوه بر این، rGO/HMCl/CPE پایداری خوبی (حدود یک ماه) در اندازه گیری استامینوفن در محلول آبی نشان داد. در پایان نیز از این سنسور الکتروشیمیایی برای اندازه گیری استامینوفن در نمونه های واقعی استفاده شد و داده های به دست آمده توسط روش دوم که روش افزایش استاندارد بود کنترل شد و در نتیجه با محاسبه درصد بازیابی شده دقت و صحت کارایی الکتروود خمیر کربن اصلاح شده پیشنهادی تایید شد.

۳-۱۰. مراجع

- [1] F. Karimi, A. Ayati, B. Tanhaei, A.L. Sanati, S. Afshar, A. Kardan, Z. Dabirifar, C. Karaman, Removal of atment, *Environmental Research*, 203 (2022) 111753.
- [2] M. Al Sharabati, R. Abokwiek, A. Al-Othman, M. Tawalbeh, C. Karaman, Y. Orooji, F. Karimi, Biodegradable polymers and their nano-composites for the removal of endocrine-disrupting chemicals (EDCs) from wastewater: a review, *Environmental Research*, 202 (2021) 111694.
- [3] M. Alidadykhoh, H. Pyman, H. Roshanfekar, Application of a new polymer AgCl nanoparticles coated polyethylene terephthalat [PET] as adsorbent for removal and electrochemical determination of methylene blue dye, *Chemical Methodologies*, 5 (2021) 96-106.
- [4] F. Ameen, R. Mostafazadeh, Y. Hamidian, N. Erk, A.L. Sanati, C. Karaman, A. Ayati, Modeling of adsorptive removal of azithromycin from aquatic media by CoFe₂O₄/NiO anchored microalgae-derived nitrogen-doped porous activated carbon adsorbent and colorimetric quantifying of azithromycin in pharmaceutical products, *Chemosphere*, 329 (2023) 138635.
- [5] G. Janani, A. Girigoswami, K. Girigoswami, Supremacy of nanoparticles in the therapy of chronic myelogenous leukemia, *ADMET and DMPK*, (2023).
- [6] S. Nussbaumer, P. Bonnabry, J.-L. Veuthey, S. Fleury-Souverain, Analysis of anticancer drugs: a review, *Talanta*, 85 (2011) 2265-2289.
- [7] S. Vožch, J.-L. Steimer, Feedback control methods for drug dosage optimisation: concepts, classification and clinical application, *Clinical Pharmacokinetics*, 10 (1985) 457-476.
- [8] J.M. Bailey, W.M. Haddad, Drug dosing control in clinical pharmacology, *IEEE Control Systems Magazine*, 25 (2005) 35-51.
- [9] D.L. Zvosec, S.W. Smith, B.J. Hall, Three deaths associated with use of Xyrem®, *Sleep medicine*, 10 (2009) 490-493.
- [10] R. Mostafazadeh, Y. Hamidian, N. Erk, E.N. Dragoi, A novel and reusable sensing platform for electrochemical detection of norepinephrine based on nitrogen-doped porous carbon anchored CoFe₂O₄@ NiO nanocomposite, *Carbon Letters*, (2023) 1-11.
- [11] R. Sabourian, S.Z. Mirjalili, N. Namini, F. Chavoshy, M. Hajimahmoodi, M. Safavi, HPLC methods for quantifying anticancer drugs in human samples: A systematic review, *Analytical biochemistry*, 610 (2020) 113891.
- [12] H.-H. Perkampus, *UV-VIS Spectroscopy and its Applications*, Springer Science & Business Media 2013.
- [13] F. Mabood, Z. Hussain, H. Haq, M. Arian, R. Boqué, K. Khan, K. Hussain, F. Jabeen, J. Hussain, M. Ahmed, Development of new UV-vis spectroscopic microwave-assisted method for determination of glucose in

- pharmaceutical samples, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 153 (2016) 212-215.
- [14] F. Ameen, Y. Hamidian, R. Mostafazadeh, R. Darabi, N. Erk, M.A. Islam, R. Orfali, A novel atropine electrochemical sensor based on silver nano particle-coated *Spirulina platensis* multicellular blue-green microalga, *Chemosphere*, 324 (2023) 138180.
- [15] Y. Chen, W. Dai, S. Zhou, X. Liu, W. Chen, Y. Zheng, X. Chen, G. Sun, An electrochemical biosensor based on graphene oxide for determination of sertraline hydrochloride as an antidepressant drug, *Alexandria Engineering Journal*, 78 (2023) 213-223.
- [16] B. Ameer, D.J. Greenblatt, Acetaminophen, *Annals of internal Medicine*, 87 (1977) 202-209.
- [17] E.S. Fisher, S.C. Curry, Evaluation and treatment of acetaminophen toxicity, *Advances in pharmacology*, 85 (2019) 263-272.
- [18] H. Medetalibeyoğlu, An investigation on development of a molecular imprinted sensor with graphitic carbon nitride (g-C₃N₄) quantum dots for detection of acetaminophen, *Carbon Letters*, 31 (2021) 1237-1248.
- [19] H. Montaseri, P.B. Forbes, Analytical techniques for the determination of acetaminophen: A review, *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 108 (2018) 122-134.
- [20] W.H. Danial, N.A. Norhisham, A.F. Ahmad Noorden, Z. Abdul Majid, K. Matsumura, A. Iqbal, A short review on electrochemical exfoliation of graphene and graphene quantum dots, *Carbon Letters*, 31 (2021) 371-388.
- [21] M. Yang, L. Wang, H. Lu, Q. Dong, H. Li, S. Liu, Graphene and graphene-like carbon nanomaterials-based electrochemical biosensors for phytohormone detection, *Carbon Letters*, (2022) 1-16.
- [22] B.B. Mulik, A.V. Munde, R.P. Dighole, B.R. Sathe, Electrochemical determination of semicarbazide on cobalt oxide nanoparticles: Implication towards environmental monitoring, *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*, 93 (2021) 259-266.
- [23] B. Muthukutty, J. Ganesamurthi, T.-W. Chen, S.-M. Chen, J. Yu, X. Liu, A novel high-performance electrocatalytic determination platform for voltammetric sensing of eugenol in acidic media using pyrochlore structured lanthanum stannate nanoparticles, *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*, 106 (2022) 103-112.
- [24] M. Ghalkhani, N. Zare, F. Karimi, C. Karaman, M. Alizadeh, Y. Vasseghian, Recent advances in Ponceau dyes monitoring as food colorant substances by electrochemical sensors and developed procedures for their removal from real samples, *Food and Chemical Toxicology*, (2022) 112830.
- [25] N. Ermis, N. Zare, R. Darabi, M. Alizadeh, F. Karimi, J. Singh, S.-A. Shahidi, E.N. Dragoi, M.B. Camarada, M. Baghayeri, Recent advantage in electrochemical monitoring of gallic acid and kojic acid: a new perspective in food science, *Journal of Food Measurement and Characterization*, (2023) 1-10.
- [26] A. John, L. Benny, A.R. Cherian, S.Y. Narahari, A. Varghese, G. Hegde, Electrochemical sensors using conducting polymer/noble metal nanoparticle nanocomposites for the detection of various analytes: a review, *Journal of Nanostructure in Chemistry*, (2021) 1-31.
- [27] A.M. Babu, R. Rajeev, D.A. Thadathil, A. Varghese, G. Hegde, Surface modulation and structural engineering of graphitic carbon nitride for electrochemical sensing applications, *Journal of Nanostructure in Chemistry*, (2021) 1-43.
- [28] R.T. Hussain, A.S. Islam, M. Khairuddean, F.B.M. Suah, A polypyrrole/GO/ZnO nanocomposite modified pencil graphite electrode for the determination of andrographolide in aqueous samples, *Alexandria Engineering Journal*, 61 (2022) 4209-4218.
- [29] V. Arul, N. Sampathkumar, S. Kotteeswaran, P. Arul, A.M. Aljuwayid, M.A. Habila, M. Govindasamy, Biomass derived nitrogen functionalized carbon nanodots for nanomolar determination of levofloxacin in pharmaceutical and water samples, *Microchimica Acta*, 190 (2023) 242.
- [30] P. Wang, S. Chen, Y. Guan, Y. Li, A. Jiamali, An electrochemical sensing platform based on gold nanostars for the detection of Alzheimer's disease marker A β oligomers (A β o), *Alexandria Engineering Journal*, 81 (2023) 1-6.
- [31] X. Ren, Q. Jiang, J. Dou, Electrochemical detection of oxaliplatin as an anti-cancer drug for treatment of breast cancer using TiO₂ nanoparticles incorporated graphitic carbon nitride, *Alexandria Engineering Journal*, 82 (2023) 349-357.

- [32] H. Karimi-Maleh, R. Darabi, M. Baghayeri, F. Karimi, L. Fu, J. Rouhi, D.E. Niculina, E.S. Gündüz, E. Dragoi, Recent developments in carbon nanomaterials-based electrochemical sensors for methyl parathion detection, *Journal of Food Measurement and Characterization*, (2023) 1-19.
- [33] M.-H. Karimi-Harandi, M. Shabani-Nooshabadi, R. Darabi, Cu-BTC metal-organic frameworks as catalytic modifier for ultrasensitive electrochemical determination of methocarbamol in the presence of methadone, *Journal of The Electrochemical Society*, 168 (2021) 097507.
- [34] S. Saghiri, M. Ebrahimi, M.R. Bozorgmehr, Electrochemical amplified sensor with MgO nanoparticle and ionic liquid: A powerful strategy for methyl dopa analysis, *Chemical Methodologies*, 5 (2021) 234-239.
- [35] H. Sadeghi, S.-A. Shahidi, S. Naghizadeh Raeisi, A. Ghorbani-HasanSaraei, F. Karimi, Electrochemical Determination of Folic Acid in Fruit Juices Samples Using Electroanalytical Sensor Amplified with CuO/SWCNTs and 1-Butyl-2, 3-dimethylimidazolium Hexafluorophosphate, *Chemical Methodologies*, 4 (2020) 743-753.
- [36] Z. Zhang, H. Karimi-Maleh, Label-free electrochemical aptasensor based on gold nanoparticles/titanium carbide MXene for lead detection with its reduction peak as index signal, *Advanced Composites and Hybrid Materials*, 6 (2023) 68.
- [37] S. Kumbhar, R. Khairate, M. Bhatia, P. Choudhari, V. Gaikwad, Evaluation of curcumin-loaded chitosan nanoparticles for wound healing activity, *ADMET and DMPK*, (2023).
- [38] A.E.-S. Abdelhamid, A. El-Sayed, S.A. Swelam, A.M. Soliman, A.M. Khalil, Encapsulated polycaprolactone with triazole derivatives and selenium nanoparticles as promising antiproliferative and anticancer agents, *ADMET and DMPK*, (2023).
- [39] E.C. Umejuru, T. Mashifana, V. Kandjou, M. Amani-Beni, H. Sadeghifar, M. Fayazi, H. Karimi-Maleh, N.T. Sithole, Application of zeolite based nanocomposites for wastewater remediation: Evaluating newer and environmentally benign approaches, *Environmental Research*, 231 (2023) 116073.
- [40] M.J.F. Jasni, P. Sathishkumar, S. Sornambikai, A.R.M. Yusoff, F. Ameen, N.A. Buang, M.R.A. Kadir, Z. Yusop, Fabrication, characterization and application of laccase-nylon 6, 6/Fe 3+ composite nanofibrous membrane for 3, 3'-dimethoxybenzidine detoxification, *Bioprocess and biosystems engineering*, 40 (2017) 191-200.
- [41] F. Ameen, S.A. AlYahya, M.A. Bakhrebah, M.S. Nassar, A. Aljuraifani, Flavonoid dihydromyricetin-mediated silver nanoparticles as potential nanomedicine for biomedical treatment of infections caused by opportunistic fungal pathogens, *Research on Chemical Intermediates*, 44 (2018) 5063-5073.
- [42] N. Jasem, M. Al-Quzweny, A. Alsammarraie, Spectroscopic investigation of carbon nanostructures, *Chemical Methodologies*, 6 (2022) 237-245.
- [43] V. Khakyzadeh, H. Rezaei-Vahidian, S. Sediqi, S.B. Azimi, R. Karimi-Nami, Programming Adsorptive removal of organic azo dye from aqueous media using magnetic carbon nano-composite, *Chemical Methodologies*, 5 (2021) 324-330.
- [44] M. Govindasamy, V. Mani, S.-M. Chen, B. Subramani, R. Devasenathipathy, S. Tamilarasan, Highly sensitive amperometric sensor for nitrobenzene detection using functionalized multiwalled-carbon nanotubes modified screen printed carbon electrode, *Int. J. Electrochem. Sci*, 11 (2016) 10837-10846.
- [45] U. Rajaji, S. Chinnapaiyan, S.-M. Chen, M. Govindasamy, J.I.d. Oliveira Filho, W. Khushaim, V. Mani, Design and fabrication of yttrium ferrite garnet-embedded graphitic carbon nitride: a sensitive electrocatalyst for smartphone-enabled point-of-care pesticide (mesotrione) analysis in food samples, *ACS Applied Materials & Interfaces*, 13 (2021) 24865-24876.
- [46] U. Rajaji, T.-W. Chen, S. Chinnapaiyan, S.-M. Chen, M. Govindasamy, Two-dimensional binary nanosheets (Bi₂Te₃@ g-C₃N₄): application toward the electrochemical detection of food toxic chemical, *Analytica Chimica Acta*, 1125 (2020) 220-230.
- [47] W. Zhang, R. Lu, X. Fan, Y. Weng, An electrochemical sensor based on graphene nanoribbon nano-catalyst for determination of etoposide as an approved drug in lung cancer, *Alexandria Engineering Journal*, 77 (2023) 247-254.
- [48] R. Darabi, M. Shabani-Nooshabadi, Determination of Acid Green 25 in the presence of Brilliant Blue in hair dye and wastewater using voltammetric sensor amplified with reduced graphene oxide/CoFe₂O₄-ionic liquid nanocomposite, *Environmental Technology & Innovation*, 19 (2020) 101020.

- [49] M. Govindasamy, C.-R. Jian, C.-F. Kuo, A.-H. Hsieh, J.-L. Sie, C.-H. Huang, A chemiresistive biosensor for detection of cancer biomarker in biological fluids using CVD-grown bilayer graphene, *Microchimica Acta*, 189 (2022) 374.
- [50] S. Cheraghi, M.A. Taher, H. Karimi-Maleh, F. Karimi, M. Shabani-Nooshabadi, M. Alizadeh, A. Al-Othman, N. Erk, P.K.Y. Raman, C. Karaman, Novel enzymatic graphene oxide based biosensor for the detection of glutathione in biological body fluids, *Chemosphere*, 287 (2022) 132187.
- [51] I. Švancara, K. Vytrás, K. Kalcher, A. Walcarius, J. Wang, Carbon paste electrodes in facts, numbers, and notes: a review on the occasion of the 50-years jubilee of carbon paste in electrochemistry and electroanalysis, *Electroanalysis: An International Journal Devoted to Fundamental and Practical Aspects of Electroanalysis*, 21 (2009) 7-28.
- [52] I. Švancara, K. Vytrás, J. Barek, J. Zima, Carbon paste electrodes in modern electroanalysis, *Critical Reviews in Analytical Chemistry*, 31 (2001) 311-345.
- [53] M. Opallo, A. Lesniewski, A review on electrodes modified with ionic liquids, *Journal of Electroanalytical Chemistry*, 656 (2011) 2-16.
- [54] H. Liu, P. He, Z. Li, C. Sun, L. Shi, Y. Liu, G. Zhu, J. Li, An ionic liquid-type carbon paste electrode and its polyoxometalate-modified properties, *Electrochemistry communications*, 7 (2005) 1357-1363.
- [55] R. Darabi, M. Shabani-Nooshabadi, A. Khoobi, A potential strategy for simultaneous determination of deferoxamine and vitamin C using MCR-ALS with nanostructured electrochemical sensor in serum and urine of thalassemia and diabetic patients, *Journal of The Electrochemical Society*, 168 (2021) 046514.
- [56] H. Bagheri, A. Afkhami, H. Khoshshafar, M. Rezaei, S.J. Sabounchei, M. Sarlakifar, Simultaneous electrochemical sensing of thallium, lead and mercury using a novel ionic liquid/graphene modified electrode, *Analytica chimica acta*, 870 (2015) 56-66.
- [57] G. Rodrigues Filho, F. Almeida, S.D. Ribeiro, T.F. Tormin, R.A. Muñoz, R.M. Assunção, H. Barud, Controlled release of drugs from cellulose acetate matrices produced from sugarcane bagasse: monitoring by square-wave voltammetry, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 42 (2016) 1066-1072.
- [58] P. Ebrahimi, S.-A. Shahidi, M. Bijad, A rapid voltammetric strategy for determination of ferulic acid using electrochemical nanostructure tool in food samples, *Journal of Food Measurement and Characterization*, 14 (2020) 3389-3396.
- [59] D. Sun, H. Zhang, Electrochemical determination of acetaminophen using a glassy carbon electrode coated with a single-wall carbon nanotube-dicetyl phosphate film, *Microchimica Acta*, 158 (2007) 131-136.
- [60] L. Ahmadpour-Mobarakeh, A. Nezamzadeh-Ejehieh, A zeolite modified carbon paste electrode as useful sensor for voltammetric determination of acetaminophen, *Materials Science and Engineering: C*, 49 (2015) 493-499.
- [61] T. Li, J. Xu, L. Zhao, S. Shen, M. Yuan, W. Liu, Q. Tu, R. Yu, J. Wang, Au nanoparticles/poly (caffeic acid) composite modified glassy carbon electrode for voltammetric determination of acetaminophen, *Talanta*, 159 (2016) 356-364.
- [62] E. Haghshenas, T. Madrakian, A. Afkhami, A novel electrochemical sensor based on magneto Au nanoparticles/carbon paste electrode for voltammetric determination of acetaminophen in real samples, *Materials Science and Engineering: C*, 57 (2015) 205-214.
- [63] C. Su, Z. Li, D. Zhang, Z. Wang, X. Zhou, L. Liao, X. Xiao, A highly sensitive sensor based on a computer-designed magnetic molecularly imprinted membrane for the determination of acetaminophen, *Biosensors and Bioelectronics*, 148 (2020) 111819.
- [64] V.N. Palakollu, T.E. Chiwunze, C. Liu, R. Karpoornath, Electrochemical sensitive determination of acetaminophen in pharmaceutical formulations at iron oxide/graphene composite modified electrode, *Arabian Journal of Chemistry*, 13 (2020) 4350-4357.

Measurement of acetaminophen using electrochemical electrode modified with ionic liquid and graphene catalyst in real samples: impedance spectroscopic and electrochemical investigations

Morteza Mostofi^{1*}, Mahmood Ebrahimi¹, SafarAli Biromabadi¹

¹Department of Chemistry, Mashhad Branch, Islamic Azad University, Mashhad, Iran

Submitted: 03 April 2024, Revised: 14 June 2024, Accepted: 02 July 2024

Abstract

During the studies and researches, a highly conductive electrocatalytic sensor with high selectivity power has been developed as a new method to measure acetaminophen as a non-opioid analgesic drug in real samples. This new electrochemical and analytical sensor uses 1-hexyl-3-methylimidazolium chloride (HMCl) ionic liquid and reduced graphene oxide (rGO) as two electrocatalysts to increase the sensitivity and high selectivity of the sensor named carbon paste (CP) was added. Comparing the results obtained on the surface of the modified and unmodified electrode clearly shows that with the use of suitable electrocatalysts, the oxidation current signal of acetaminophen was 11.5 times higher and its oxidation potential was reduced by 80 mV, and this high sensitivity is a target. which is followed throughout the research. The results obtained during the optimization of the designed electrode and its application in real samples confirmed the high efficiency of HMCl and rGO as electrocatalysts in the modification of carbon paste electrode (CPE). A linear dynamic range between 0.01-240 μ M with a detection limit of 5 nM has been obtained for the electrical measurement of acetaminophen on the surface of the modified electrode (rGO/HMCl/CPE). In the end, the ability of the modified electrochemical electrode (rGO/HMCl/CPE) to measure acetaminophen drug in real tablet and urine samples was investigated and with the help of statistical analysis and calculating the percentage of recovered value between 97.5% - 103.4% The accuracy of the obtained data was confirmed. Spectroscopic impedance studies have proven the improvement of the electrode surface and the increase of electrical conductivity and the effect of catalysts.

Keywords: Acetaminophen, electrochemical electrode, reduced graphene oxide, ionic liquid, impedance spectroscopy

*Corresponding author : Mahmood Ebrahimi

Address: Department of Chemistry, Mashhad Branch, Islamic Azad University, Mashhad, Iran

Tel: 02332394289

E-mail: ebrachem2007@yahoo.com