



ساخت کامپوزیت قالب مولکولی و کاربرد آن در اندازه‌گیری سفت‌ریاکسون در سنسور الکتروشیمیایی

یسنا سلیم‌النفس

گروه مهندسی شیمی، واحد اهر، دانشگاه آزاد اسلامی، اهر، ایران

بهناز معمارماهر*

گروه مهندسی شیمی، واحد اهر، دانشگاه آزاد اسلامی، اهر، ایران

Email: be.maher@iau.ac.ir

لیلا امیرخانی

گروه مهندسی شیمی، واحد اهر، دانشگاه آزاد اسلامی، اهر، ایران

فهیمة درخشانیفرد

گروه مهندسی شیمی، واحد اهر، دانشگاه آزاد اسلامی، اهر، ایران

ارسال: ۱۴۰۱/۰۷/۱۶ بازنگری: ۱۴۰۱/۰۸/۰۵ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۸/۲۱

چکیده

داروی سفت‌ریاکسون یکی از آنتی‌بیوتیک‌ها می‌باشد که برای درمان برخی بیماری‌های عفونی به کار برده می‌شود. گستردگی کاربرد و حساسیت در استفاده درست از این دارو ضرورت اندازه‌گیری این دارو را دوچندان می‌کند. روش‌های بسیاری از جمله کروماتوگرافی برای اندازه‌گیری آن بکار برده شده است. استفاده از روش ولتامتری برای اندازه‌گیری داروها بخاطر دقت و سرعت و قیمت مناسب یک امتیاز محسوب می‌شود. در این کار پژوهشی و در طراحی الکتروود اصلاح شده، از گرافن اکساید کاهش یافته برای افزایش حساسیت الکتروود، از پلیمر قالب مولکولی ساخته شده با متاکرلیک اسید و اتیلن گلیکول دی‌متاکریلات جهت افزایش گزینش‌پذیری و از الکتروپلیمریزاسیون دی‌فنیل آمین جهت تثبیت پلیمر قالب مولکولی روی سطح الکتروود و نیز افزایش حساسیت استفاده گردید. الکتروود طراحی شده بعد از چندین مرحله بهینه‌سازی، برای اندازه‌گیری مقادیر ناچیز سفت‌ریاکسون بکار رفت. محدوده خطی بین ۰/۰۲۵ - ۳/۰۴۷ میکرومولار و حد تشخیص ۰/۰۰۸ میکرومولار بدست آمد. الکتروود طراحی شده با موفقیت برای اندازه‌گیری سفت‌ریاکسون در محیط‌های دارویی و بیولوژیکی بکار برده شد.

کلید واژه: سفت‌ریاکسون، ولتامتری، پلیمر قالب مولکولی، الکتروپلیمریزاسیون، گرافن اکساید کاهش یافته.

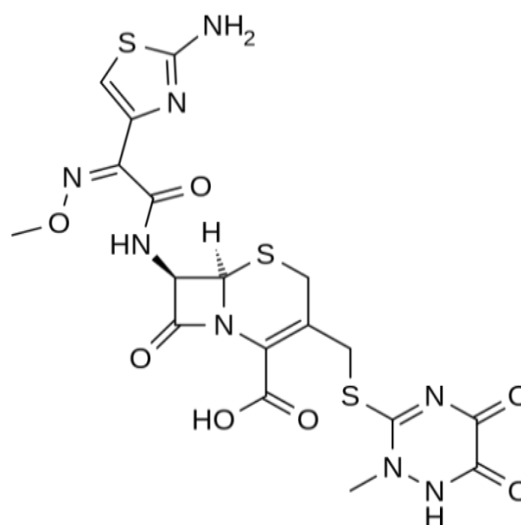
مقدمه

یک پودر کریستالی سفید تا زرد مایل به نارنجی است که به راحتی در آب قابل حل است، به سختی در متانول محلول است و در اتانول بسیار کمی محلول است.

با توجه به گستردگی مصرف این دارو و عوارض جانبی مختلف این دارو اندازه‌گیری این دارو در محیط‌های بیولوژیکی و دارویی اهمیت زیادی دارد. تکنیک‌های مختلفی برای اندازه‌گیری آن بکار برده شده است ولی غالب این روش‌ها براساس تکنیک کروماتوگرافی بوده‌اند. روش‌هایی مانند HPLC [۴]، HPTLC [۵]، کروماتوگرافی مایع [۶] و کروماتوگرافی تعویض یونی [۷] و چند گزارش محدود الکتروشیمیایی [۸-۱۱] اندازه‌گیری و شناسایی آن با روش الکتروشیمیایی کم‌تر گزارش شده و همچنین اندازه‌گیری با پلیمر قالب مولکولی گزارش نشده است. از مزایای روش الکتروشیمیایی هزینه کم‌تر و آماده‌سازی راحت‌تر بدون نیاز به پیش تیمار اولیه و روش غیر تخریبی می‌باشد [۱۲-۱۴]. در روش‌های الکتروشیمیایی اصلاح سطح الکتروود کار برای اهداف مختلف انجام می‌گیرد مخصوصاً در بحث اندازه‌گیری و شیمی تجزیه حساسیت الکتروود و انتخابگری از موضوع‌های مهم می‌باشد.

فناوری Imprinting Molecular (MIT) روشی برای طراحی گیرنده‌های مصنوعی با انتخاب و ویژگی از پیش تعیین شده برای یک آنالیت معین است که می‌تواند به عنوان مواد ایده آل در زمینه‌های مختلف کاربردی مورد استفاده قرار گیرد. پلیمرهای ساخته شده با مولکولی (MIPs)، ماتریس‌های پلیمری بدست آمده با استفاده از فناوری ساختاری، عناصر قدرتمند تشخیص مولکولی هستند که قادر به تقلید موجودات تشخیص طبیعی مانند آنتی بادی‌ها و گیرنده‌های بیولوژیکی هستند که برای جداسازی و تحلیل نمونه‌های پیچیده مانند مایعات بیولوژیکی و نمونه‌های محیطی مفید هستند [۱۵]. MIT مبتنی بر تشکیل مجتمع بین آنالیت (الگوی) و یک مونومر کاربردی است. با حضور یک مقدار اضافی از ماده اتصال دهنده متقاطع، یک

سفتریاکسون نسل سوم سفالوسپورین است. در برابر بتا-لاکتاماز مقاوم است که برای اولین بار در سال ۱۹۷۹ اختراع شد. در درمان عفونت‌های ناشی از باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی حساس به دارو از جمله عفونت استخوان و مفاصل، پنومونیو پنومونی باکتریایی، عفونت‌های پوستی و بافت‌های نرم، اوتیت مدیا و عفونت‌های مجاری ادرار مصرف می‌شود. سفتریاکسون برای درمان تجربی مننژیت باکتریایی نیز مورد استفاده قرار می‌گیرد. زیرا مؤثرترین عامل ضد استرپتوکوک پنومونی هاست. همچنین سفتریاکسون انتخاب بسیار خوبی در درمان سوزاک و سالمونلا است [۳-۱]. دوزهای زیاد سفتریاکسون اغلب باعث تشکیل رسوب‌گذرا در مجاری صفراوی می‌شود و سنگ کلیه بدون علامت کوچک گاهی اوقات با استفاده مداوم شکل می‌گیرد. سفتریاکسون گاهی اوقات باعث ایجاد اریترودرمای شدید در نوزادان (سندرم شیرخوار قرمز) شده است. همولیز شدید، بالقوه کشنده، یکی دیگر از عوارض بسیار نادر است. سفتریاکسون باعث افزایش زمان خونریزی، اسهال و بشورات پوستی می‌شود [۱]. فرمول شیمیایی سفتریاکسون C₁₈H₁₈N₈O₇S₃ است. دارای وزن مولکولی محاسبه شده ۵۵۴/۵۸ و فرمول ساختاری زیر است:



شکل ۱: ساختار سفتریاکسون

مختلف شامل آنیونهای و آنیونهای متوسط تا بزرگ نظیر بنزن PF_6^- ، BF_4^- ، NO_3^- ، ClO_4^- ، Br^- ، Cl^- کوچک نظیر سولفونات، دودسیل سولفونات و پلیوینیل سولفونات [۲۳]، بر روی بسترهای رسانا تهیه کردند. الکتروپلیمریزاسیون به صورت فرآیند سنتز پلیمر با شروع توسط ذراتی که حاصل واکنش الکترودی هستند، تعریف می‌شود. اغلب اوقات نیز الکتروپلیمریزاسیون را به صورت فرآیند سنتز پلیمر با شروع توسط حد واسط‌های فعال از الکترولیز تعریف می‌کنند. پلیمرهای هادی به دلیل رسانایی الکتریکی بالا، خواص الکتروشیمیایی و نوری و همچنین پایداری قابل قبول محیطی، در دهه‌های اخیر توجه گسترده‌ای را به خود جلب کرده‌اند. مشاهده افزایش رسانایی در یک فیلم پلی استیلنی که تقریباً نارسا است پس از قرار گرفتن در معرض گاز هالوژن در سال ۱۹۷۷ تلاش‌ها و انگیزه‌های جدیدی برای تولید پلیمرهای رسانا به وجود آورد [۲۴]. در آن زمان آلن جیگر هرگر، آلن جی. مک دیمید، هیدکی شیراکاوا و همکارانش یک فیلم پلی اتیلن را برای اکسیداسیون بخارات کلر، برم یا ید در معرض دوپینگ پلیمری قرار دادند. در نتیجه، هدایت الکتریکی تا ۱۰۷ برابر افزایش یافت [۲۳]. امروزه فیلم‌های پلی استیلن دوپه شده هنوز در میان پلیمرهای رسانایی هستند که هدایت ویژه آن‌ها تا ۱۰۵ زیمنس بر سانتی‌متر است [۲۵]. با این حال، تجزیه پذیری توسط اکسیژن در هوا مانع از کاربرد تجاری پلی استیلن شد [۲۶]. الکترو پلیمریزاسیون اولین بار به وسیله دیاز (Diaz) در سال ۱۹۸۰ بر روی مونومر پیرویل انجام گرفت [۲۷]. سپس برای پلیمریزاسیون سایر مونومرهای هادی نیز توسعه یافت.

دیفنیل آمین یک ترکیب شیمیایی آلی با فرمول شیمیایی $(C_6H_5)_2NH$ می‌باشد. این ترکیب از مشتقات آنیلین بوده و دارای یک گروه آمین متصل به دو حلقه فنیلی می‌باشد. دیفنیل آمین جامد و بدون رنگ بوده و در بسیاری از حلال‌های آلی قابل حل بوده و همچنین در آب نیز

شبکه پلیمری سه بعدی تشکیل می‌شود [۱۶]. پس از فرآیند پلیمریزاسیون، قالب از پلیمر خارج می‌شود و مکان‌های شناسایی خاص را که از نظر شکل، اندازه و عملکرد شیمیایی در مولکول قالب مکمل هستند. معمولاً، فعل و انفعالات بین مولکولی مانند پیوندهای هیدروژن، دو قطب دو قطبی و فعل و انفعالات یونی بین مولکول قالب و گروه‌های عملکردی موجود در ماتریس پلیمر پدیده‌های تشخیص مولکولی را هدایت می‌کند. بنابراین، پلیمر حاصل فقط مولکول‌های قالب را به رسمیت می‌شناسد و به آن متصل می‌کند [۱۶].

مفهوم نظریه قالب مولکولی اولین بار توسط دیکی (Dickey) در سال ۱۹۴۹ مورد بررسی قرار گرفت. کار او متمرکز بر رسوب سیلیکا ژل در حضور رنگ‌های آلی بود. او متوجه شد که سیلیس حک شده دارای یک انتخابگری قابل توجه نسبت به رنگ قالب است. اما استفاده از پلیمر در قالب‌های مولکولی در سال ۱۹۷۲ توسط دو گروه از محققان گزارش شد که از پیوندهای کوالانسی بین مونومر و مولکول هدف بهره بردند [۱۷]. مدتی بعد مسباک (Mosbach) نشان داد که با پیوندهای غیر کوالانسی نیز برای ایجاد پیوند و تجمع بین مولکول هدف و مونومر، می‌توان به تولید پلیمر قالب مولکولی رسید که به روش تجمعی غیر کوالانسی معروف شد که بعدها پایه بسیاری از روش‌های تولید پلیمرهای قالب مولکولی شد [۱۸]. در حال حاضر توجه ویژه‌ای برای استفاده از پلیمرهای قالب مولکولی برای اهداف گوناگون از جمله در زمینه جداسازی شیمیایی و تجزیه‌ای [۱۹]، دارورسانی [۲۰] و سنسورها [۲۱] شده است. [۲۲]

پلیمرهای هادی دسته مهمی از انواع اصلاح‌گرهایی هستند که به طور گسترده در فرآیند اصلاح شیمیایی سطح الکترودها مورد استفاده قرار می‌گیرند. پلیمرهای هادی الکتریکی می‌توانند به آسانی به وسیله الکتروپلیمریزاسیون از محلول‌های آبی و آلی در حضور یون‌های کمکی

برده شده است [۱۰،۱۱]. ولی همه آنها دارای حد تشخیص بالا و حساسیت کمتری هستند و تلاشی برای گزینش پذیری و اختصاصی بودن و حذف مزاحمت‌ها برای اندازه گیری این دارو دیده نمی‌شود.

به همین خاطر در این کار پژوهشی از الکتروُد گلسی کربن به عنوان الکتروُد کار و پلیمر قالب مولکولی متاآکرلیک اسید برای اصلاح الکتروُد برای اولین بار برای اندازه‌گیری اختصاصی و گزینش پذیری مقدار ناچیز داروی سفتریاکسون استفاده شد. برای افزایش حساسیت از گرافن اکساید کاهش یافته به عنوان زیر لایه استفاده شد همچنین از دی فنیل آمین برای الکتروپلیمریزاسیون و درگیری لایه‌های مختلف و تثبیت قالب های مولکولی روی الکتروُد و افزایش حساسیت استفاده شد. الکتروُد اصلاح شده برای تعیین و اندازه‌گیری داروی سفتریاکسون در نمونه بیولوژیکی و دارویی به کار برده شد.

مواد و روش‌ها

اندازه‌گیری‌های الکتروشیمیایی با استفاده از دستگاه Autolab مدل PGSTATE 30 با نرم‌افزار NOVA صورت گرفت که در این دستگاه از مجموعه ۳ الکتروُد شامل الکتروُد کربن شیشه‌ای اصلاح شده، به عنوان الکتروُد کار، الکتروُد مخالف از جنس پلاتین و الکتروُد مرجع (sat'd) Ag/AgCl/KCl استفاده شده است. جهت تعیین pH بافرها، دستگاه pH متر Metrohm مدل PMT 1003 به کار گرفته شد. همچنین از دستگاه اولتراسونیک (Ultrasonic) مدل Parasonic ۲۶۰۰s ساخت شرکت پارس نهند در مواقع لزوم استفاده شده است. برای گرفتن تصاویر میکروسکوپ الکترونی روبشی (Field Emission - Scanning Electron Microscope (FE-SEM) از میکروسکوپ Zeiss-EM10c-80 KV، استفاده شده است.

الکتروُد های کربن شیشه‌ای از شرکت آذر الکتروُد تهیه شده که قطر این الکتروُد ها ۲ میلی‌متر می‌باشد. تمامی اندازه‌گیری‌ها در دمای اتاق انجام گرفته است.

تا حدودی قابل حل می‌باشد. این ترکیب به راحتی از طریق فرایند الکتروپلیمریزاسیون قابلیت پلیمر شدن بر روی یک سطح رسانا را دارد. همانطور که ذکر شد دیفنیل آمین از مشتقات آنیلین می‌باشد و پلی آنیلین و مشتقات آن از پلیمرهای هادی آلی که بسیار مورد توجه محققان قرار گرفته، به شمار می‌آیند. دلیل این امر را می‌توان در خصوصیات الکتروشیمیایی خوب [۲۸] پایداری بالای آن در شرایط محیطی [۲۹] الکتروکرومیسم [۳۰] دوپه شدن راحت [۳۱] و تهیه آسان آن‌ها دانست.

از دیگر اصلاحگرهای پر کار برد و جالب در الکترو شیمی و سنسورها، ترکیبات کربنی مانند نانو لوله‌های کربنی و گرافن با ساختار و گروه‌های عاملی مختلف می‌باشند. در سال‌های اخیر استفاده از گرافن و مشتقات آن مانند گرافن اکسید و گرافن اکسید کاهش یافته بخاطر ویژگی‌های منحصر به فرد مانند افزایش سطح موثر، قابلیت استفاده در حلال‌های مختلف، اتصال الکتریکی به سطوح و گونه‌های الکتروفعال، سنتز سریع، آسان و کم هزینه، هدایت بالا، خواص الکتروکاتالیستی عالی و سرعت انتقال الکترون در سطح الکتروودها، افزایش یافته است [۱۲-۳۲-۳۳]. گرافن از لحاظ ظرفیت و پایداری الکتریکی، نسبت به نانولوله‌های کربنی بهتر می‌باشد و همچنین به علت حضور گروه‌های عاملی متشکل از اتم‌های اکسیژن و بار منفی و نقص شبکه، فعالیت الکتروشیمیایی گرافن اکسید و گرافن اکسید کاهش یافته، بیش تر از گرافن است [۳۴-۱۲].

به جهت استفاده فراگیر داروهای آنتی بیوتیک که سفتریاکسون نیز یکی از شناخته شده ترین این دسته از داروهاست و در بعضی موارد بخاطر بروز عوارض جانبی که به دلیل استفاده نابجای این دارو بوجود می‌آید، اندازه گیری این دارو در نمونه‌های دارویی و بیولوژیکی اهمیت فراوانی دارد. روش الکتروشیمیایی یکی از گزینه‌های دقیق و مقرون به صرفه برای این منظور است که تاکنون چندین روش الکتروشیمیایی نیز برای اندازه‌گیری این دارو بکار

- نحوه تهیه گرافن اکسید

برای تهیه گرافن اکسید ابتدا محلول سوسپانسیون شده گرافن اکسید از روش هامر تهیه شد، بدین صورت که: ۱/۰۰۰۰ گرم پودر گرافیت با ۵/۰۰۰۰ گرم نمک NaCl در هاون چینی به مدت ۱۰ دقیقه ساییده شد تا مخلوط یکنواختی حاصل گردد، سپس نمک NaCl با آب مقطر شست و شو داده شد و با صاف کردن به وسیله کاغذ صافی خارج شد، باقیمانده گرافیت در ۲۳/۰ میلی لیتر از H₂SO₄ ۹۸٪ به مدت ۸ ساعت هم زده شد. ۰/۳ گرم KMnO₄ به تدریج افزوده شد، در حالی که دما به کمک حمام یخ پایین تر از ۲۰ درجه سانتی گراد نگه داشته شده بود. مخلوط حاصل در دمای ۸۰ درجه سانتی گراد به مدت ۴۵ دقیقه هم زده شد، سپس ۰/۴۵ میلی لیتر آب مقطر شده اضافه گردید و مخلوط در دمای ۱۰۵ درجه سانتی گراد به مدت ۳۰ دقیقه حرارت داده شد. واکنش با اضافه کردن ۱۴۰ میلی لیتر آب مقطر و ۱۰ میلی لیتر H₂O₂ ۳۰٪ کامل شد. به منظور خالص سازی مخلوط حاصل، چند بار با محلول HCl ۵٪ و آب مقطر، شستشو داده شد و در آن خلاء خشک گردید [۳۵].

- ساخت پلیمر قالب مولکولی

پلیمر قالب مولکولی به وسیله روش توده ای سنتز شد. ابتدا سفتریاکسون در استونیتریل حل گردید سپس نسبت های مختلف از کراس لینکر (ethylene glycoldimethacrylate) و مونومر (MAA متا اکریلیک اسید) اضافه شده ۵ (98%) و دقیقه سونیکیت می شود و سپس در حمام آب یخ آغازگر (AIBN) اضافه شد. مخلوط فوق به مدت ۱۰ دقیقه سونیکیت شد سپس ۵ دقیقه نیتروژن دهی شد و درش قفل شد. سپس در حمام آب ۶۰ درجه به مدت ۱۸ ساعت قرار گرفت پس از خرد کردن و ریز کردن برای شستشو از محلول ۱ به ۹ متانول- استیک اسید با استفاده از حمام التراسونیک شستشو می شد. (NIP یا پلیمر قالب نشده

مولکولی به صورت موازی و هم زمان با روش یکسان ولی بدون آنالیت ساخته شد).

- روش اصلاح سطح الکتروود

سطح الکتروود کربن شیشه ای با آلومینای ۰/۳ تا ۰/۵ میکرومتر بر روی پارچه مرطوب به مدت ۱۵ دقیقه به دقت پولیش شده و پس از آن ۱۰ دقیقه درون دستگاه اولتراسونیک، در محلول حاوی اسید نیتریک و آب به نسبت یک به یک به قرار گرفت. پس به مدت ۵ دقیقه در استونیتریل و ۱۰ دقیقه در آب دوبار تقطیر، درون دستگاه اولتراسونیک قرار گرفت. آنگاه الکتروود در دمای اتاق خشک گردید.

برای تهیه مواد اولیه جهت اصلاح سطح الکتروود ابتدا گرافن اکسید به غلظت ۱ میلی گرم بر میلی لیتر تهیه شد، سپس محلول در التراسونیک با استفاده از امواج تکان دهنده فراصوت جهت هموژن شدن به مدت ۱۰ دقیقه قرار داده شد. الکتروود گلسی کربن برهنه به قطر ۲ میلی متر در محلول سیاه رنگ هموژن شده گرافن اکسید قرار داده شد و به مدت ۲۰۰ ثانیه به آن پتانسیل ۱- ولت اعمال شد. با اعمال پتانسیل گرافن اکسید بر روی سطح الکتروود به شکل گرافن اکسید کاهش یافته قرار گرفت.

مقدار ۵ میلی گرم از MIP در ۲ میلی لیتر DMF تحت امواج التراسونیک به مدت ۵ دقیقه قرار میگیرد و مقدار ۴ میکرولیتر از این سوسپانسیون یکنواخت بر روی سطح الکتروود قرار داده می شود. سپس به حلال اجازه داده شد تا در دمای محیط تبخیر شود و الکتروود خشک گردد. آنگاه الکتروود درون محلول محتوی دیفنیل آمین و سولفوریک اسید در طول ۱۵ چرخه متوالی در محدوده پتانسیلی ۰ تا ۱ ولت با سرعت روبش ۱۰۰ میلی ولت بر ثانیه تحت ولتاژتری چرخه ای قرار گرفت و به این ترتیب الکتروود پلیمر دار شد و فیلمی از پلیمر روی سطح آن تشکیل گردید.

گردید. شکل ۲ نشان دهنده اسپکترا GO و RGO می باشد. پیک های مشاهده شده در 1100CM^{-1} مربوط به پیوند C-O، 1600 مربوط به C=C، 1750 مربوط به C=O و 3500 مربوط H-O می باشد.

همانطور که مشاهده می شود پیک های مربوط به 1100 و 1750 تقریباً ناپدید شده اند که نشان دهنده کاهش پیوندهای مربوط به کربن با اکسیژن و در نتیجه کاهش GO به RGO می باشد. همچنین از آنالیز XRD برای تایید تغییر ماهیت گرافن به گرافن اکساید استفاده شد. شکل ۳ اسپکترا GO را قبل از کاهش و بعد از کاهش نشان می دهد. با توجه به شکل سه و اسپکتروم GO یک پیک قوی در ناحیه 11 درجه مشاهده می شود ولی در اسپکتروم مربوط به RGO این پیک بطور کامل محو شده و فقط یک پیک پهن در ناحیه حدوداً 15 تا 35 درجه مشهود است و این این آنالیز نیز تایید دیگری بر تغییر GO به RGO می باشد و نشاندهنده تشکل موفقیت آمیز RGO در سطح الکتروود اصلاح شده می باشد برای بررسی بیش تر مورفولوژی سطح الکتروود از عکسبرداری SEM استفاده شد. این عکسبرداری شامل سه الکتروود خالی، RGO و RGO/MIP/PDPA موجود در شکل ۴ می باشد. شکل a۴ نشاندهنده سطح صاف الکتروود خالی گلسی کربن می باشد مقایسه آن با شکل b۴ که مربوط به الکتروود اصلاح شده با RGO است. نشان می دهد که در بر روی سطح صاف الکتروود سطوح گرافن اکساید کاهش یافته تشکیل یافته است که این سطوح خشن و چروکیده باعث افزایش سطح و افزایش رسانایی الکتروود شده است. در شکل c۴ نیز SEM مربوط به الکتروود اصلاح شده با RGO/MIP/PDPA را می بینیم. همانطوریکه ملاحظه می شود، در این شکل MIP به صورت ذرات کروی شکل در بستری از پلیمر دی فنیل آمین قرار گرفته است و این نشاندهنده لایه نشانی موفقیت آمیز الکتروود با RGO/MIP/PDPA می باشد.

– روش اندازه گیری جریان به وسیله الکتروود اصلاح شده

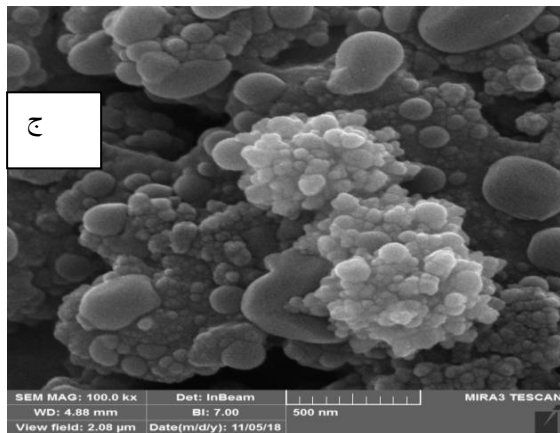
محلول نمونه شامل بافر بریتون رابینسون $0/1$ مولار به همراه سفتریاکسون در محدوده 20 تا 4000 نانو مولار تهیه شد و به سل ولتامتری منتقل گردید، سپس روبش پتانسیل به روش پالسی تفاضلی از $0/6$ تا $1/1$ ولت با سرعت روبش 30 میلی ولت بر ثانیه انجام گردید و اندازه جریان در $0/9$ ولت ثبت شد. جریان برای محلول شاهد هم به همین ترتیب اندازه گیری شد با این تفاوت که سفتریاکسون در محلول وجود نداشت. اختلاف شدت جریان محلول نمونه و محلول شاهد بعنوان سیگنال تجزیه ای در نظر گرفته شد.

– اندازه گیری سفتریاکسون در نمونه های حقیقی

دو ویال پودری سفتریاکسون (هر ویال حاوی 500 میلی گرم سفتریاکسون) وزن شد و سپس بصورت همگن مخلوط شد و 400 میلی گرم از این محلول در بالون 100 میلی لیتری به حجم رسانده شد. برای ساخت محلول های رقیق تر از این محلول استفاده شد. محلول نهایی شامل بافر بریتون رابینسون $\text{pH}=2$ با غلظت $0/2$ مولار و غلظت های مختلف از سفتریاکسون بود که با استفاده از تکنیک DPV و روش افزایش استاندارد با سه بار تکرار انجام گرفت. برای اندازه گیری در نمونه ادرار و خون، مقدار یک میلی لیتر از یورین و سرم خون را با غلظت های مختلف از نمونه استاندارد سفتریاکسون و بافر بریتون رابینسون $\text{pH}=2$ به میزان 9 میلی لیتر مخلوط کرده و در نهایت محلول حاوی سرم و یورین با 10 برابر رقیقتر و بافر $0/02$ مولار و غلظت های مختلف از سفتریاکسون شد. اندازه گیری نیز با استفاده از تکنیک DPV و روش افزایش استاندارد با سه بار تکرار انجام گرفت.

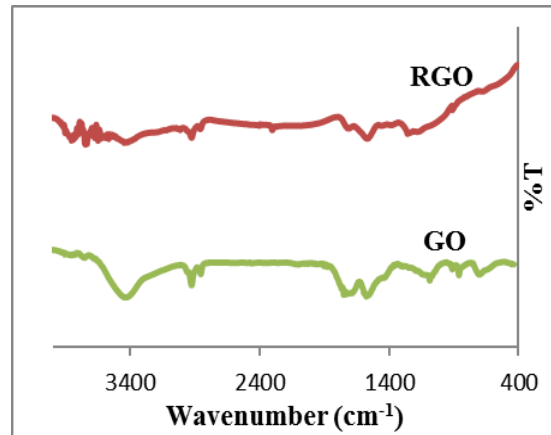
نتایج و بحث

روش FTIR برای بررسی گروه های عاملی در ترکیبات آلی ابزار مناسبی می باشد پس برای بررسی تبدیل گرافن اکساید به گرافن اکساید کاهش یافته از آنالیز FTIR استفاده

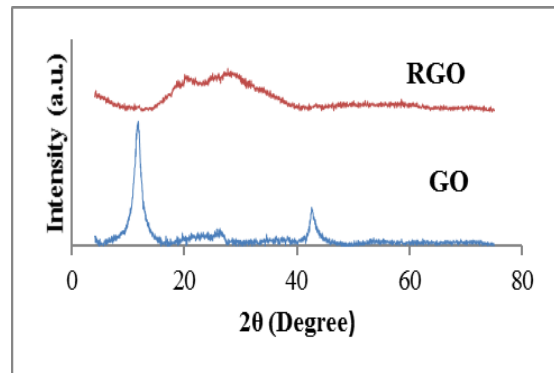


شکل ۴: شکل FESEM الف) الکتروود خالی، ب) RGO و ج)

RGO/MIP/PDPA



شکل ۲: اسپکتروم FTIR RGO و GO

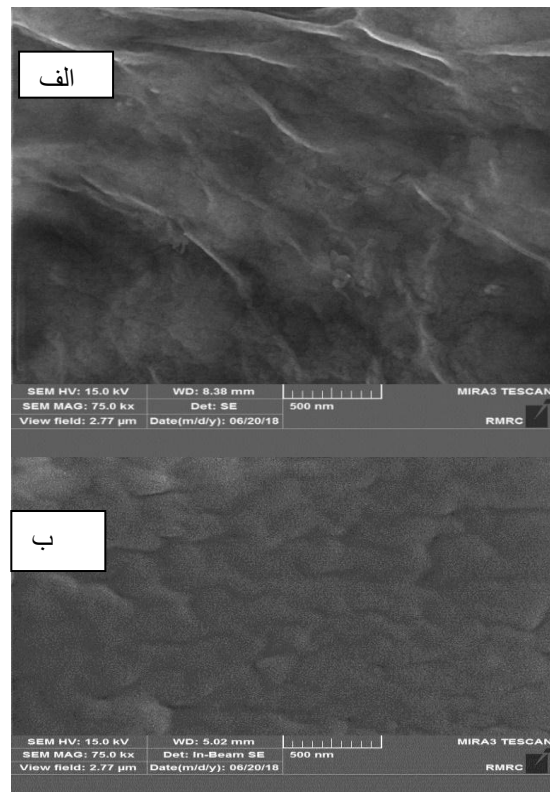


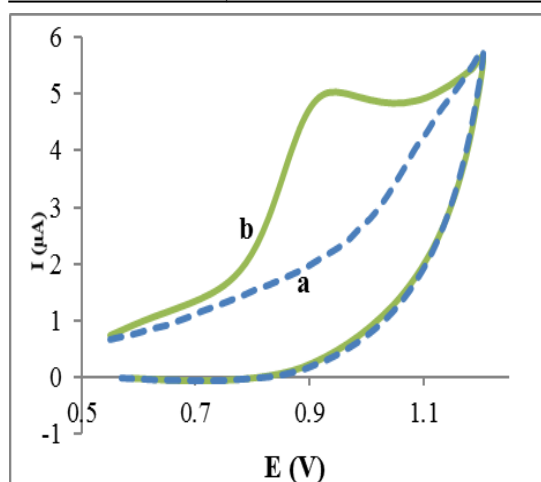
شکل ۳: XRD اسپکتروم RGO و GO

- مقایسه پاسخ الکتروودهای مختلف به اکسیداسیون سفتریاکسون

الکتروود خالی، اصلاح شده با MIP/PDPA، RGO/MIP/PDPA، NIP/PDPA، RGO/NIP/PDPA، اصلاح الکتروود با لایه‌های مختلف در راستای افزایش حساسیت و گزینش پذیری الکتروود برای داروی سفتریاکسون صورت گرفت. در شکل ۵ ولتاموگرام‌های به دست آمده با تکنیک DPV برای الکتروودهای مختلف نشان داده شده است. در این قسمت از پژوهش الکتروود خالی گلسی کرین با استفاده از MIP و PDPA با هدف افزایش انتخابگری و افزایش اختصاصی بودن این الکتروود نسبت سفتریاکسون انجام گرفت ولی حساسیت الکتروود و اندازه پیک فقط ۳۵٪ افزایش پیدا کرد. همچنین در شرایط یکسان ولتاموگرام الکتروود NIP/PDPA نیز ثبت شد و نسبت جریان الکتروود حاوی MIP به الکتروود حاوی NIP با نسبت جریان ۲/۸۵ برابر شد.

در مرحله بعد یک زیر لایه از RGO روی سطح الکتروود گلسی کرین نشانده شد. این زیر لایه دو ویژگی مهم دیگر برای الکتروود قبلی افزود. همانطور که در شکل ۵ مشاهده می‌شود هم ارتفاع پیک الکتروود RGO/MIP/PDPA به اندازه دو برابر نسبت به MIP/PDPA و سه برابر نسبت به الکتروود خالی افزایش یافت و هم پتانسیل پیک به اندازه ۴۱





شکل ۶: ولتاموگرام چرخه ای الکتروود RGO/MIP/PDPA در a محلول بافر بریتون رابینسون ۰/۱ مولار pH=۳ و b محلول بافر بریتون رابینسون ۰/۱ مولار pH=۳ و سفتریاسون ۲ میکرومولار

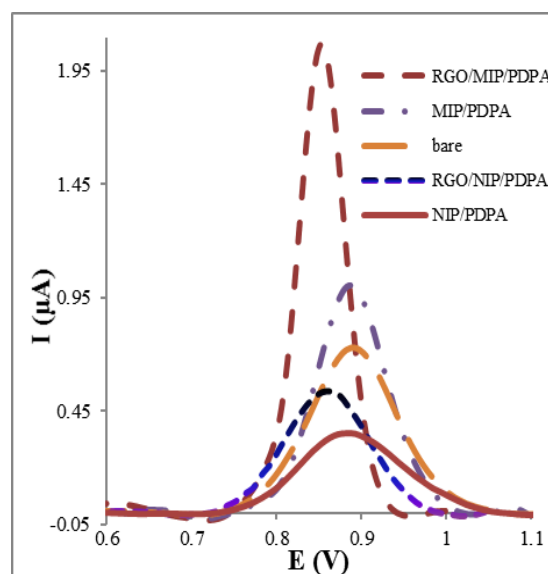
- بررسی تاثیر فاکتورهای مختلف در اصلاح الکتروود و تعیین شرایط بهینه

- تاثیر نسبت های مولی کراس لینکر و مونومر و آنالیت برای افزایش حساسیت و راندمان قالب مولکولی ساخته شده نسبت های مولی کراس لینکر و مونومر و آنالیت بررسی شد برای این منظور طی سه مرحله نسبت های مختلف از این جزء را مورد آزمایش قرار گرفت. در هر مرحله نسبت های مولی یک جزء را بررسی شد و سایر شرایط را ثابت نگهداشته شد. در هر سه مرحله ابتدا RGO روی سطح الکتروود گلسی کربن در غلظت GO یک میلی گرم بر میلی لیتر و در پتانسیل ثابت -۱ به مدت ۳۰۰ ثانیه الکتروودیپوز شد. در مرحله اول نسبت مونومر آنالیت ثابت و نسبت های کراس لینکر تغییر یافت. در مرحله دوم نسبت بهینه کراس لینکر انتخاب شد و ثابت نگهداشته شد و نسبت مونومر تغییر داده شد. و در مرحله سوم نسبت های بهینه مونومر و کراس لینکر در مراحل یک و دو ثابت نگهداشته شد و تغییرات نسبت آنالیت بررسی شد. در این مراحل الکترو پلیمریزاسیون نیز شرایط ثابتی داشت یعنی در هر مورد در پتانسیل ۰ تا ۱ ولت با تعداد سیکل های ۱۰ در محلولی از اسید سولفوریک ۵ مولار و غلظت مونومر دی

میلی ولت به سمت پتانسیل کم تر جابجا شد که نشان می دهد الکتروکاتالیزاسیون در اکسایش سفتریاسون با افزودن RGO اتفاق افتاده است.

همچنین مقایسه شدت پیک RGO/MIP/PDPA و RGO/NIP/PDPA اختلاف ۳/۷۵ برابری را نشان می دهد که نسبت به مرحله قبل که اختلاف شدت پیک MIP و NIP ۲/۸۵ بود بهبود یافته است.

شکل ۶ ولتاموگرام چرخه ای الکتروود RGO/MIP/PDPA را برای زمانیکه سل بدون سفتریاسون و حاوی سفتریاسون است را نشان می دهد. همانطوریکه مشاهده می شود این الکتروود برای بلانک در پتانسیل ۰/۵۵ تا ۱/۲ ولت هیچ پیکی نشان نمی دهد ولی زمانیکه محلول سل حاوی ۲ میکرو مولار سفتریاسون است در حدود ۰/۹ ولت یک پیک اکسایشی برای سفتریاسون مشاهده می شود.



شکل ۵: ولتاموگرام پالس تفاضلی برای اکسیداسیون سفتریاسون ۲ میکرومولار در بافر بریتون رابینسون ۰/۱ مولار pH=۳ بر روی الکتروود های گلسی کربن خالی و گلسی کربن با لایه های مختلف.

فنیل آمین ۱ میلی مولار الکترو پلیمریزاسیون انجام گرفت. و سپس اکسیداسیون سفتریاکسون با غلظت ۲ میکرو مولار در بافر ۰/۱ مولار بریتون رابینسون با pH ۳ انجام شد و نتایج

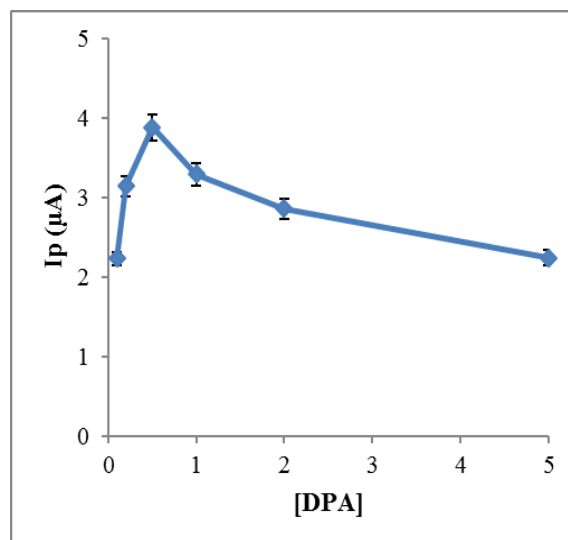
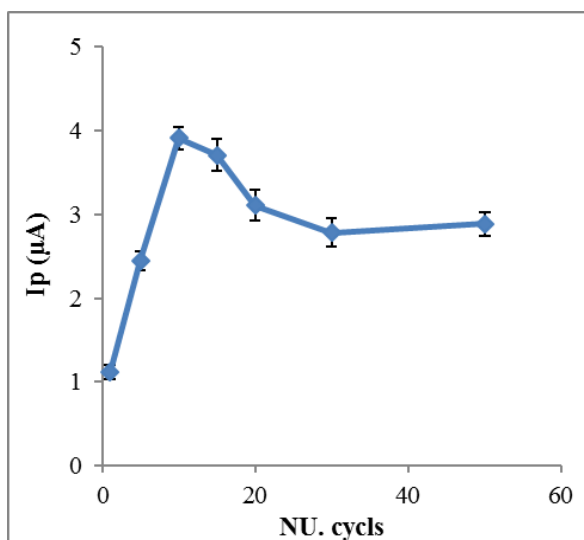
این بررسی در جدول یک آورده شد. با توجه به نتایج به دست آمده نسب نهایی مولی ۲۰۰:۸۰:۳ برای کراس لینکر: مونومر: آنالیت انتخاب شد.

جدول ۱- نتایج بررسی تاثیر نسبت های مولی کراس لینکر و مونومر و آنالیت

	نسبت های مولی کراس لینکر: مونومر: آنالیت	جریان پیک برای ۲ میکرو مولار سفتریاکسون در بافر ۰,۱ مولار بریتون رابینسون با pH ۳
مرحله اول نسبت آنالیت و مونومر ثابت ، نسبت مولی کراس لینکر متغیر	۱:۵۰:۵۰	۰/۰۷±۲/۱۱
	۱:۵۰:۱۰۰	۰/۰۹±۲/۲۳
	۱:۵۰:۲۰۰	۰/۱±۲/۶۲
	۱:۵۰:۳۰۰	۰/۰۸±۲/۰۷
	۱:۵۰:۴۰۰	۰/۰۷±۲/۰۱
مرحله دوم نسبت آنالیت و کراس لینکر ثابت، نسبت مونومر مولی متغیر	۱:۲۰:۲۰۰	۰/۰۶±۱/۸۹
	۱:۸۰:۲۰۰	۰/۱۱±۲/۸۴
	۱:۱۵۰:۲۰۰	۰/۰۸±۲/۱۸
	۱:۲۰۰:۲۰۰	۰/۰۷±۲/۲۳
مرحله سوم نسبت مولی کراس لینکر و مونومر ثابت و نسبت آنالیت متغیر	۲:۸۰:۲۰۰	۰/۱±۲/۵۵
	۳:۸۰:۲۰۰	۰/۱۴±۳/۲۵
	۵:۸۰:۲۰۰	۰/۱۳±۳/۰۶۰
	۷:۸۰:۲۰۰	۰/۰۹±۲/۴۳

پیک سفتریاکسون افزایش می یابد. ولی از غلظت مونومر ۰/۵ میلی مول و تعداد سیکل های ۱۰ به بعد به نظر می رسد که سطح MIP اشکال می شود و مانع رسیدن آنالیت به جایگاه ای فعال MIP می شود به همین خاطر شدت جریان پیک اکسیداسیون سفتریاکسون کاهش می یابد.

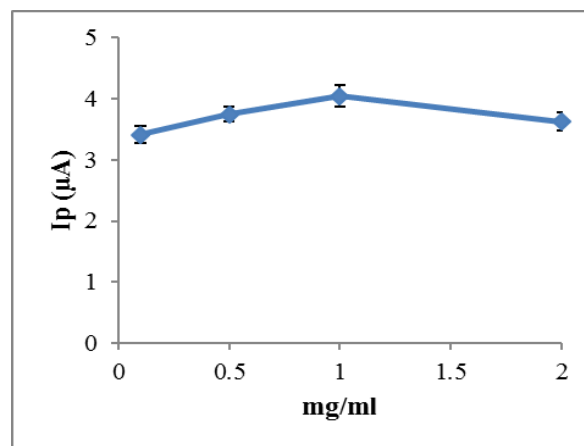
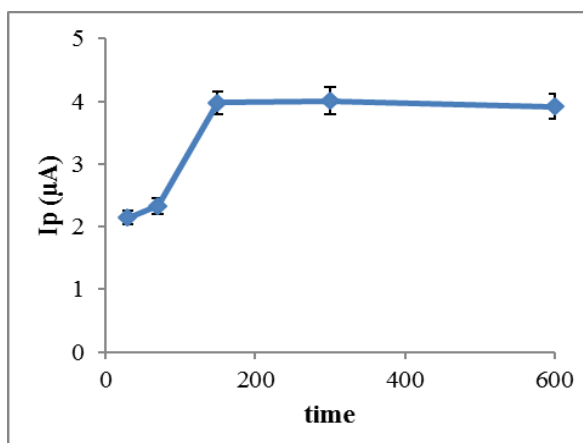
شرایط بهینه الکترو پلیمریزاسیون در این مرحله غلظت مونومر دی فنیل آمین و تعداد سیکل های الکترو پلیمریزاسیون و تاثیر ان در اصلاح الکتروود و اکسیداسیون سفتریاکسون مورد بررسی قرار گرفت. ابتدا غلظت های مختلف از مونومر بررسی شد و با توجه به شکل ۷ الف غلظت ۰/۵ میلی مولار برای مونومر انتخاب شد. سپس در غلظت به دست آمده تعداد سیکل ها در الکتروپلیمریزاسیون دی فنیل آمین بررسی شد و نتیجه این بررسی در شکل ۷ ب آورده شد و تعداد سیکل های ۱۰ برای این مرحله انتخاب شد. با توجه به نتایج این مرحله ابتدا با افزایش غلظت مونومر و تعداد چرخه ها، شدت



شکل ۷: الف. تاثیر غلظت مونومر و ب. تاثیر تعداد چرخه های الکتروپلیمریزاسیون DPA بر روی جریان پیک اکسیداسیون سفتریاکسون ۲ میکرو مولار در بافر ۰/۱ مولار بریتون راینسون با pH ۳

پاسخ را داشت و همچنین زمان اعمال پتانسیل ثابت در غلظت ۱ میلی گرم بر میلی لیتر بررسی شد و نتایج در شکل ۷ ب آورده شد. با توجه به شکل تا زمان ۲۰۰ ثانیه روند صعودی بوده و بعد از آن رون نسبتاً ثابتی برای خود گرفت. در نتیجه زمان اعمال پتانسیل ۲۰۰ ثانیه برای ادامه آزمایش‌ها انتخاب شد.

- بررسی شرایط بهینه کاهش گرافن اکساید
برای بررسی شرایط بهینه کاهش گرافن اکساید تاثیر غلظت گرافن اکساید و زمان اعمال پتانسیل ثابت برای کاهش و الکتروپوزیشن بر روی سطح الکتروود، مورد بررسی قرار گرفت. نتیجه بررسی تاثیر غلظت گرافن اکساید در پیک اکسایشی سفتریاکسون در شکل ۷ الف آورده شد، در بین غلظت‌های بررسی شده غلظت ۱ میلی گرم بر میلی لیتر بهترین

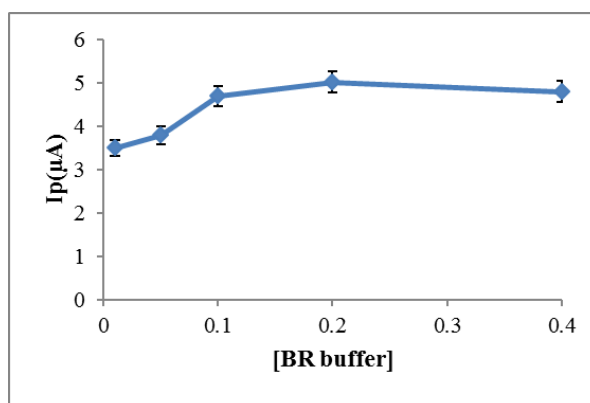
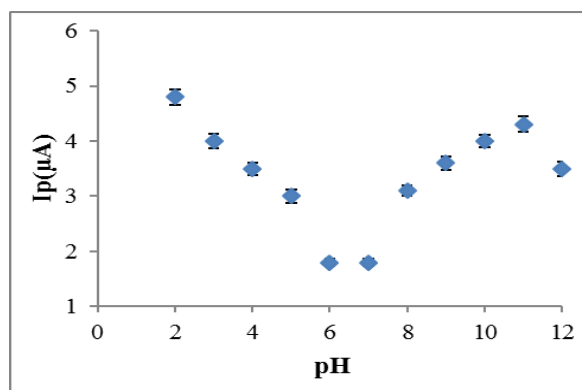
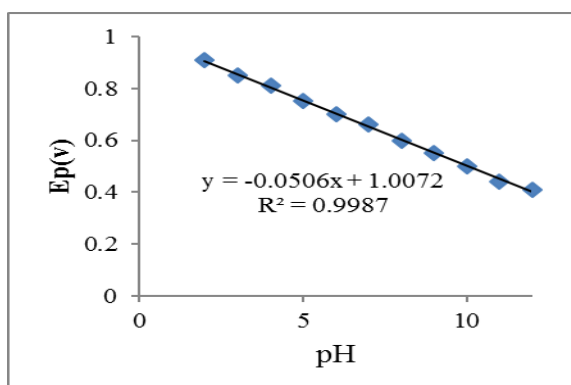


شکل ۸: تاثیر الف. غلظت گرافن اکساید و ب. زمان اعمال پتانسیل ثابت برای کاهش گرافن اکساید بر روی جریان پیک اکسیداسیون سفتریاکسون ۲ میکرو مولار در بافر ۰/۱ مولار بریتون راینسون با pH ۳- تاثیر pH

- بررسی تاثیر pH

به عنوان یک فاکتور مهم در اکسیداسیون سفتریاکسون انجام گرفت. بازه تغییر pH برای این منظور بین ۲ تا ۱۲ از بافر عمومی بریتون رابینسون بود. با توجه به شکل ۹ الف در pH اسیدی تر شدت پیک اکسایش برای سفتریاکسون بزرگ تر است. بنابراین برای ادامه آزمایش از pH=۲ بافر بریتون رابینسون استفاده شد. با توجه به نمودار شکل ۹ ب با تغییر pH از ۲ به ۱۲ پتانسیل اکسایش سفتریاکسون به پتانسیال‌های کوچک‌تر جابجا شد. تغییر محل پیک نشاندهنده تاثیر پرتون در اکسیداسیون سفتریاکسون می‌باشد. معادله خط نمودار پتانسیل و pH در شکل الف ۹، $y = -0.0506x + 1.0072$ می‌باشد که به شیب نرستی که ۵۹ میلی ولت است نزدیک می‌باشد که نشاندهنده تعداد برابر از

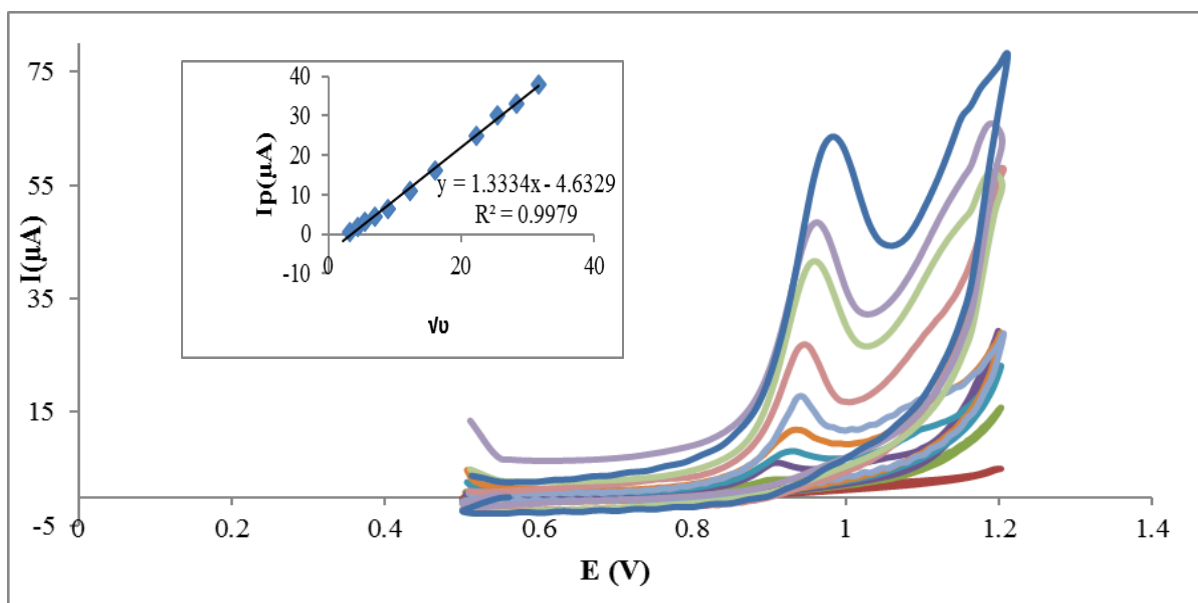
پروتون و الکترون‌های شرکت کننده در اکسیداسیون سفتریاکسون می‌باشد. در ادامه بررسی برای بافر، غلظت بافر بریتون رابینسون با pH=۲ مورد بررسی قرار گرفت که نتیجه این بررسی در شکل ۹ ج مشاهده می‌شود. با توجه به نتایج بدست آمده غلظت ۰/۲ M بافر به عنوان غلظت بهینه برای انجام ادامه آزمایش‌ها انتخاب شد. در تمام مراحل بهینه‌سازی، نسبت جریان پیک RGO/MIP/PDPA و RGO/NIP/PDPA رسد شد که در پایان مراحل بهینه‌سازی این نسبت برای اندازه‌گیری ۲ میکرو مولار سفتریاکسون در شرایط بهینه برابر شد با ۴/۱۱ که با توجه به مقدار ۳/۷۵ قبل از مراحل بهینه‌سازی، این فاکتور نیز رشد مناسبی داشت.



شکل ۹: الف تاثیر pH های مختلف بافر بریتون رابینسون ۰/۱ مولار بر جریان پیک اکسیداسیون سفتریاکسون ۲ میکرو مولار، ب. تاثیر pH های مختلف بافر بریتون رابینسون ۰/۱ مولار بر پتانسیل پیک اکسیداسیون سفتریاکسون ۲ میکرو مولار و ج. تاثیر غلظت‌های مختلف بافر بریتون رابینسون با pH=۲ بر جریان پیک اکسیداسیون سفتریاکسون ۲ میکرو مولار

برگشت ناپذیر می‌باشد همچنین با افزایش سرعت اسکن، پیک اکسایش به سمت پتانسیل‌های بزرگ‌تر شیف‌ت می‌کند که نشان‌دهنده محدودیت سنتیکی این واکنش است. با توجه به نمودار الصافی شکل ۱۰ افزایش جریان پیک با $v^{1/2}$ خطی می‌باشد که نشان‌دهنده ماهیت انتشاری واکنش اکسیداسیون سفتریاسون در الکتروود اصلاح شده می‌باشد.

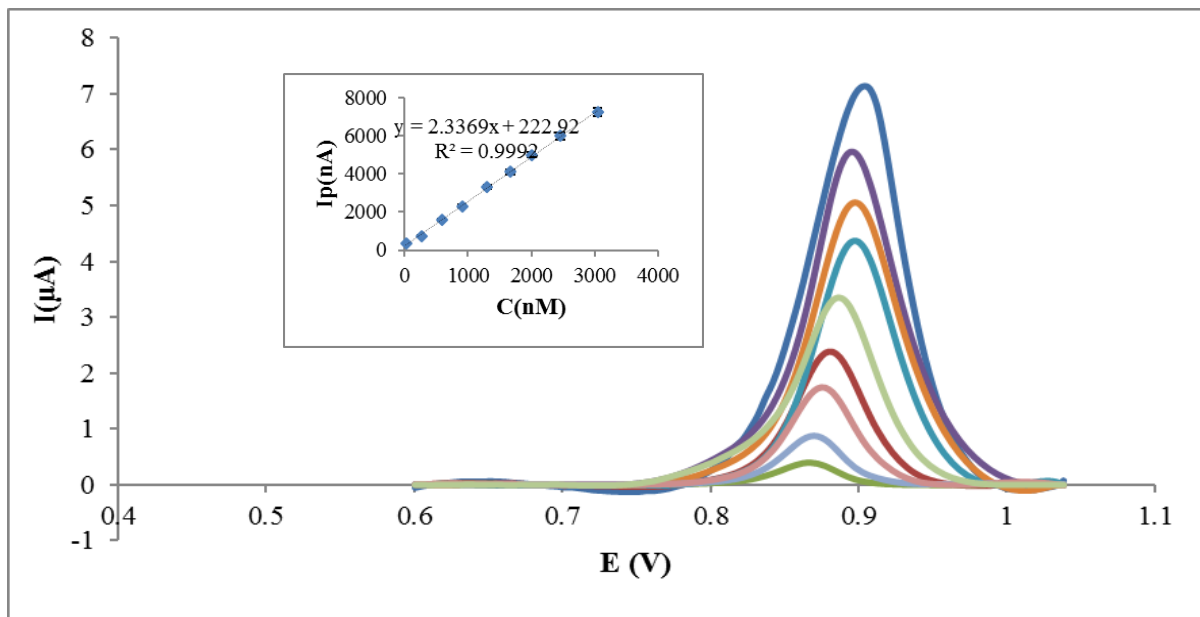
- بررسی رفتار الکتروشیمیایی اکسیداسیون سفتریاسون رفتار الکتروشیمیایی سفتریاسون بر روی الکتروود اصلاح شده RGO/MIP/PDPA با استفاده از تکنیک ولتامتری چرخه‌ای بررسی شد. شکل ۱۰ ولتاموگرام‌های چرخه‌ای سفتریاسون در پتانسیل ۰/۵ تا ۱/۲ ولت در سرعت اسکن-های مختلف را نشان می‌دهد. با توجه به شکل ۹ واکنش تنها شامل پیک اکسایش می‌باشد و نشان‌دهنده واکنش



شکل ۱۰: ولتاموگرام چرخه‌ای اکسیداسیون سفتریاسون ۲ میکرو مولار در بافر بریتون رابینسون ۰/۲ مولار با $\text{pH}=2$ در اسکن‌های مختلف (۵، ۱۰، ۲۰، ۳۰، ۵۰، ۸۰، ۱۵۰، ۲۶۰، ۳۸۰، ۵۰۰، ۶۵۰، ۸۰۰، ۱۰۰۰ میلی ولت بر ثانیه)، الحاقی: نمودار جریان پیک حاصل از ولتاموگرام چرخه‌ای شکل ۱۰ نسبت به ریشه دوم سرعت اسکن بر حسب میلی ولت بر ثانیه.

نشان داده شد. مطابق نمودار الصافی شکل ۱۱ رنج خطی اندازه‌گیری برای سفتریاسون بین ۰/۰۲۵ تا ۳/۰۴۳ میکرومولار بدست آمد. حد تشخیص با روش $3sb/slope$ برای ۹ اندازه‌گیری برای بلانک ۰/۰۰۸ میکرومولار بدست آمد.

- نمودار کالیبراسیون و تحلیل‌های تجزیه‌ای برای به دست آوردن نمودار کالیبراسیون به بررسی جریان با غلظت با تکنیک ولتامتری پالس تفاضلی و با استفاده از الکتروود گلسی کربن اصلاح شده با RGO/MIP/PDPA در شرایط بهینه پرداخته شد. نتایج این بررسی در شکل ۱۱



شکل ۱۱: ولتاموگرام های پالس تفاضلی غلظت های ۲۵ تا ۳۰۴۳ نانومولار سفتریاکسون در در بافر بریتون رابینسون ۰٫۲ مولار با pH=2، الحاقی: نمودار کالیبراسیون مربوط به جریان پیک اکسیداسیون نسبت به غلظت های مختلف سفتریاکسون

- بررسی مزاحمت
به منظور بررسی تاثیر مزاحمت سایر گونه های و ترکیبات یکسری یون ها و گونه های دارویی مانند چندین آنتی بیوتیک مورد بررسی قرار گرفت. غلظت ۰/۵ میکرو مولار از سفتریاکسون انتخاب شد و حد تحمل غلظت که نشان دهنده حداکثر غلظت گونه مزاحم که خطای کم تر از ۵ درصد ایجاد می کند، ثبت شد. گونه های یونی مانند Na^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , K^+ , Fe^{3+} , Al^{3+} , NH_4^+ , Cl^- , F^- , NO_3^- , PO_4^{3-} , CO_3^{2-} همچنین گونه های بیولوژیکی مانند اسکوربیک اسید، اسید اوریک و گلوکوز تا نسبت غلظتی ۴۰۰ برابر و سایر داروهای آنتی بیوتیک مانند آموکسی سیلین و آمپی سیلین و پنسیلین تا غلظت ۳۰۰ برابر هیچگونه تداخل قابل توجهی در این زمینه نداشتند. که نشان دهنده انتخابی بودن مناسب سنسور ساخته شده در محیط های مختلف دارویی و بیولوژیکی و شیمیایی می باشد.

- کاربرد سنسور در نمونه های حقیقی
کاربرد الکتروود گلس کربن اصلاح شده با RGO/MIP/PDPA در نمونه های بیولوژیکی و دارویی مانند یورین و سرم خون و پودر ویال داروی سفتریاکسون مورد بررسی قرار گرفت و نتایج در جدول ۲ قرار گرفت. روش افزایش استاندارد برای این منظور بکار برده شد. با توجه به جدول ۲ درصد باز یافت بین ۹۶/۱ تا ۱۰۴/۲ و انحراف استاندارد نسبی ۱/۳ تا ۲/۹ بدست آمده است. این نتایج نشان دهنده دقت بالای این سنسور در اندازه گیری این دارو در بافت های پیچیده بیولوژیکی و دارویی می باشد.

- پایداری و تکرار پذیری
پایداری و تکرار پذیری الکتروود اصلاح شده نیز مورد آزمایش قرار گرفت. برای بررسی تکرار پذیری، از ۶ الکتروود تهیه شده در همان روز برای اندازه گیری

جدول ۲- تعیین سفتریاکسون در نمونه های حقیقی

Sample	Added (nM)	Found (nM) ^a	Recovery (%)	RSD ^b
powder	0.0 ^c	148.0± 3.1	98.67	2.1
	200.0 ^c	356 ± 4.5	101.71	1.3
Urine	100.0	104.2±2.9	104.2	2.9
	250.0	253.6±5.7	101.44	2.3
Serum	100.0	96.1±2.0	96.1	2.0
	250	258.6±4.6	103.44	1.8

^a Average of three repeated measurements^b relative standard deviation^cThe real concentration was 150 nM.^eThe real concentration was 350 nM.

بررسی ما به کمترین حد تشخیص برای اندازه گیری این دارو در مقادیر بسیار ناچیز در فاصله رنج خطی بیش از صد برابر و حساسیت ۲/۳۳۷ دست یافته شد که در هر سه مورد الکتروود اصلاح شده در این بررسی برتری قابل ملاحظه دارد.

- جدول مقایسه

مقایسه نتایج به دست آمده برای اندازه گیری سفتریاکسون با استفاده از الکتروود اصلاح شده با سایر الکتروودها در گزارش های دیگر برای سه فاکتور مهم رنج خطی و حد تشخیص و حساسیت در جدول ۲ آورده شده است. در این

جدول ۳- مقایسه نتایج بدست آمده با الکتروود اصلاح شده RGO/MIP/PDPA با سایر سنسور های الکتروشیمیایی گزارش شده

Electrode/Modifier	LR ^a (μM)	DL ^b (μM)	Sensitivity (μA/μM)	Ref.
GC-CNT ^c	20-1000	4.03	0.013	k
HMDE ^d	99-810	29	0.011	l
PGE-CuHCF ^e	2-72	0.54	0.476	y
GCE/RGO/MIP/PDPA	0.025-3.04	0.008	2.337	This work

^a Linear range^b Detection limit^c glassy carbon electrode – carbon nanotube^d hanging mercury drop electrode^e pencil graphite electrode-copper hexacyanoferrate

sodium antibiotic in pharmaceutical samples on a copper hexacyanoferrate nanostructure. *Anal Methods*. 3(3).

[12] Švancara, I., Vytras, K., Kalcher, K., Walcarus, A., Wang, J., 2009, 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. Vol. 21, *Electroanalysis*.

[13] Wang, J., Zhang, K., Xu, H., Yan, B., Gao, F., Shi, Y., et al., 2018, Engineered photoelectrochemical platform for the ultrasensitive detection of caffeic acid based on flower-like MoS₂ and PANI nanotubes nanohybrid. *Sensors Actuators, B Chem*. 276.

[14] Oghli, AH., Alipour, E., Asadzadeh, M., 2015, Development of a novel voltammetric sensor for the determination of methamphetamine in biological samples on the pretreated pencil graphite electrode. *RSC Adv*. 5(13).

[15] Vasapollo, G., Sole R Del., Mergola, L., Lazzoi, MR., Scardino, A., Scorrano, S., et al., 2011, Molecularly imprinted polymers: Present and future prospective. Vol. 12, *International Journal of Molecular Sciences*.

[16] Ramström, O., Mosbach, K., 1999, Synthesis and catalysis by molecularly imprinted materials. Vol. 3, *Current Opinion in Chemical Biology*.

[17] Takagishi, T., Klotz, IM., 1972, Macromolecule-small molecule interactions; introduction of additional binding sites in polyethyleneimine by disulfide cross-linkages. *Biopolymers*. 11(2).

[18] Sellergren, B., 1997, Noncovalent molecular imprinting: Antibody-like molecular recognition in polymeric network materials. *TrAC - Trends Anal Chem*. 16(6).

[19] Bunina, ZY., Bryleva, K., Yurchenko, O., Belikov, K., 2017, Sorption materials based on ethylene glycol dimethacrylate and methacrylic acid copolymers for rare earth elements extraction from aqueous solutions. *Adsorpt Sci Technol*. 35(5-6).

[20] Sellergren, B., Allender, CJ., 2005, Molecularly imprinted polymers: A bridge to advanced drug delivery. Vol. 57, *Advanced Drug Delivery Reviews*.

[21] Uzun, L., Turner, APF., 2016, Molecularly-imprinted polymer sensors: Realising their potential. *Biosens Bioelectron*. 76.

[22] Adumitrăchioaie, A., Tertiş, M., Cernat, A., Săndulescu, R., Cristea, C., 2018, Electrochemical methods based on molecularly imprinted polymers for drug detection. A review. Vol. 13, *International Journal of Electrochemical Science*.

[23] Gerard, M., Chaubey, A., Malhotra, BD., 2002, Application of conducting polymers to biosensors. Vol. 17, *Biosensors and Bioelectronics*.

[24] Waltman, RJ., Bargon, J., 1986, Electrically conducting polymers: A review of the electropolymerization reaction, of the effects of chemical structure on polymer film properties, and of applications towards technology. *Can J Chem*. 64(1).

[25] Naarmann, H., Theophilou, N., 1987, New process for the production of metal-like, stable polyacetylene. *Synth Met*. 22(1).

[26] Kirchmeyer, S., Reuter, K., 2005, Scientific importance, properties and growing applications of poly(3,4-ethylenedioxythiophene). *J Mater Chem*. 15(21).

[27] Keiji Kanazawa, K., Diaz, AF., Gill, WD., Grant, PM., Street, GB., Piero Gardini, G., et al., 1980, Polypyrrole: An electrochemically synthesized conducting organic polymer. *Synth Met*. 1(3).

[28] Sariciftci, NS., Kuzmany, H., Neugebauer, H., Neckel, A., 1990, Structural and electronic transitions in polyaniline: A Fourier transform infrared spectroscopic study. *J Chem Phys*. 92(7).

[29] Camalet, JL., Lacroix, JC., Aeiych, S., Chane-Ching, K., Lacaze, PC., 1998, Electrosynthesis of adherent polyaniline films on iron and mild steel in aqueous oxalic acid medium. *Synth Met*. 93(2).

[30] Salaneck, WR., Lundström, I., Huang, WS., Macdiarmid, AG., 1986, A two-dimensional-surface "state diagram" for

نتیجه گیری

روش بسیار ساده و سریع ولتامتری و الکتروود اصلاح شده برای اندازه گیری سفتریاکسون به کار برده شد. این الکتروود شامل لایه های گرافن اکساید کاهش یافته و پلیمر قالب مولکولی در بستری از پلیمردی فنیل آمین بود. کامپوزیت قالب مولکولی ساخته شده بر روی الکتروود گلسی کربن باعث ایجا سنسوری با حساسیت بسیار مناسب و حد تشخیص خیلی پایین و رنج خطی گسترده و همچنین انتخاب پذیری عالی برای اندازه گیری این دارو شد. قابلیت این الکتروود در محیط دارویی و بیولوژیکی برای اندازه گیری این دارو امتحان شد که پاسخ الکتروود خیلی دقیق و با با درصد بازیافت مناسب همراه بود.

منابع

- [1] Pacifici, GM., Marchini, G., 2017, Clinical pharmacology of ceftriaxone in neonates and infants: Effects and pharmacokinetics. Vol. 5, *International Journal of Pediatrics*. p. 5751-77.
- [2] Raveh, D., Muallem-Zilcha, E., Greenberg, A., Wiener-Well, Y., Schlesinger, Y., Yinnon, AM., 2006, Prospective drug utilization evaluation of three broad-spectrum antimicrobials: Cefepime, piperacillin-tazobactam and meropenem. *QJM*. 99(6).
- [3] Geresu, GD., Yadesa, TM., Deresa, B., 2018, Drug Use Evaluation of Ceftriaxone in Medical Ward of Mizan Aman General Hospital, Bench Maji Zone, South Western Ethiopia. *J Bioanal Biomed*. 10(6).
- [4] Akl, MA., Ahmed, MA., Ramadan, A., 2011, Validation of an HPLC-UV method for the determination of ceftriaxone sodium residues on stainless steel surface of pharmaceutical manufacturing equipments. *J Pharm Biomed Anal*. 55(2).
- [5] Eric-Jovanovic, S., Agbaba, D., Zivanov-Stakic, D., Vladimirov, S., 1998, HPTLC determination of ceftriaxone, cefixime and cefotaxime in dosage forms. *J Pharm Biomed Anal*. 18(4-5).
- [6] Wongchang, T., Winterberg, M., Tarning, J., Sriboonvorakul, N., Muangnoicharoen, S., Blessborn, D., 2021, Determination of ceftriaxone in human plasma using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Wellcome Open Res*. 4.
- [7] Khasanov, VV., Sokolovich, EG., Dychko, KA., 2006, Determination of ceftriaxone in blood and tissues using ion-exchange chromatography. *Pharm Chem J*. 40(2).
- [8] Majdi, S., Jabbari, A., Heli, H., Yadegari, H., Moosavi-Movahedi, AA., Haghgoo, S., 2009, Electrochemical oxidation and determination of ceftriaxone on a glassy carbon and carbon-nanotube-modified glassy carbon electrodes. *J Solid State Electrochem*. 13(3).
- [9] Aleksic, M., Lijeskic, N., Pantic, J., Kapetanovic, V., 2013, Electrochemical behavior and differential pulse voltammetric determination of ceftazidime, cefuroxime-axetil and ceftriaxone. *Facta Univ - Ser Physics, Chem Technol*. 11(1).
- [10] Altinoz, S., Temizer, A., Beksac, S., 1990, Determination of ceftriaxone in biological material by differential-pulse adsorptive stripping voltammetry. *Analyst*. 115(6).
- [11] Majidi, MR., Asadpour-Zeynali, K., Hafezi, B., 2011, Electrocatalytic oxidation and determination of ceftriaxone

polyaniline. Synth Met. 13(4).

[31] Paul, EW., Ricco, AJ., Wrighton, MS., 1985, Resistance of polyaniline films as a function of electrochemical potential and the fabrication of polyaniline-based microelectronic devices. J Phys Chem. 89(8).

[32] Zuo, X., He, S., Li, D., Peng, C., Huang, Q., Song, S., et al., 2010, Graphene oxide-facilitated electron transfer of metalloproteins at electrode surfaces. Langmuir. 26(3).

[33] Oghli, AH., Soleymanpour, A., 2020, Polyoxometalate /reduced graphene oxide modified pencil graphite sensor for the electrochemical trace determination of paroxetine in biological and pharmaceutical media. Mater Sci Eng C. 108.

[34] Shao, Y., Wang, J., Engelhard, M., Wang, C., Lin, Y., 2010, Facile and controllable electrochemical reduction of graphene oxide and its applications. J Mater Chem. 20(4).

[35] Hummers, WS., Offeman, RE., 1958, Preparation of Graphitic Oxide. J Am Chem Soc. 80(6).