

## تعیین لوزارتان با استفاده از الکتروکد خمیر کربن اصلاح شده با چارچوب آلی-فلزی MIL-101 و روش آمپرولت سنجی تپ تفاضلی

مهزاد فیروزی<sup>۱</sup>، مسعود گیاهی<sup>۲\*</sup>، مصطفی نجفی<sup>۳\*</sup>، سید سعید همای<sup>۴</sup> و سید حسین هاشمی موسوی<sup>۵</sup>

۱. دانشجوی دکتری شیمی تجزیه، گروه شیمی، واحد تهران جنوب، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.
۲. دانشیار شیمی فیزیک، گروه شیمی، واحد تهران جنوب، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.
۳. استاد شیمی تجزیه، دانشگاه جامع امام حسین (ع)، دانشکده و پژوهشکده علوم پایه، گروه شیمی، تهران، ایران.
۴. استادیار شیمی آلی، گروه شیمی، واحد تهران جنوب، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.
۵. استادیار شیمی تجزیه، گروه شیمی، واحد تهران جنوب، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.

دریافت: دی ۹۹ بازنگری: بهمن ۹۹ پذیرش: بهمن ۹۹

### چکیده

در این پژوهش، ابتدا چارچوب آلی-فلزی MIL-101 تهیه و با طیف‌شناسی فرسرخ تبدیل فوریه، پراش پرتو ایکس و میکروسکوپ الکترونی پوشی شناسایی شد. سپس یک حسگر الکتروشیمیایی حساس برپایه الکتروکد خمیر کربن اصلاح شده با چارچوب آلی-فلزی برای تعیین لوزارتان ساخته شد. بررسی رفتار الکتروشیمیایی لوزارتان در سطح الکتروکد خمیر کربن اصلاح شده با روش‌های آمپرولت سنجی چرخه‌ای و آمپرمان سنجی انجام گرفت. الکتروکد اصلاح شده فعالیت الکتروکاتالیستی خوبی برای اکسایش لوزارتان در بافر فسفات (pH=8) نشان داد. تعیین غلظت لوزارتان با روش آمپرولت سنجی تپ تفاضلی نشان داد که بین غلظت لوزارتان و جریان پیک اکسایش آن دو رابطه خطی در بازه‌های ۱ تا ۱۰ و ۱۰ تا ۲۰۰ میکرومولار وجود دارد. همچنین، حد تشخیص معادل با ۰/۷ میکرومولار برای لوزارتان به دست آمد. اثر مزاحمت احتمالی برخی ترکیب‌ها بر پاسخ آمپرولت سنجی لوزارتان بررسی شد. در نهایت الکتروکد اصلاح شده برای تعیین لوزارتان در نمونه‌های زیستی و داروها به صورت موفقیت‌آمیز به کار برده شد.

**واژه‌های کلیدی:** لوزارتان، الکتروکد خمیر کربن، الکتروکد اصلاح شده، چارچوب آلی-فلزی، MIL-101، و آمپرولت سنجی تپ

تفاضلی

## مقدمه

وجود نارسا بودن چارچوب‌های آلی-فلزی، به دلیل مساحت سطح بالا و وجود یون‌های فلزی که گاهی به صورت کاتالیست عمل می‌کنند، گزارش‌های متعددی از کاربرد آن‌ها در ساخت حسگرهای الکتروشیمیایی برای تعیین برخی ترکیب‌های شیمیایی منتشر شده است. ژانگ و همکارانش از چارچوب‌های آلی-فلزی MIL-101<sup>۳</sup> برای اصلاح سطح الکتروود کربن شیشه‌ای، برای تعیین کلرامفیکل [۲۱]، گائو و همکارانش از چارچوب‌های آلی-فلزی MIL-101 برای اصلاح سطح الکتروود کربن شیشه‌ای، برای تعیین مترونیدازول [۲۲]، حاتم‌لوئی و همکارانش از نانوجندسازه CQDs@HBNS و چارچوب‌های آلی-فلزی NH<sub>2</sub>-Uio-66<sup>۴</sup> برای اصلاح سطح الکتروود کربن شیشه‌ای، برای تعیین اگزالی‌پلاتین<sup>۵</sup> [۲۳]، نقیان و همکارانش از الکتروود خمیر گرافن اصلاح‌شده با چارچوب‌های آلی-فلزی TMU-۲۲<sup>۶</sup> برای تعیین لوودوپا [۲۴] استفاده کرده‌اند. بررسی منابع علمی نشان می‌دهد تاکنون تعداد محدودی گزارش علمی در حوزه حسگرهای الکتروشیمیایی برای تعیین لوزارتان به تنهایی یا در کنار داروهای دیگر منتشر شده‌اند. سانتوس و همکارانش یک الکتروود الماس دوپه‌شده با برم را برای اندازه‌گیری هم‌زمان الکتروشیمیایی لوزارتان و هیدروکلروتیازید با روش آمپرولت‌سنجی<sup>۷</sup> مورد بررسی قرار دادند [۲۵]. انصافی و حاجیان از الکتروود قطره چکنده جیوه برای اندازه‌گیری داروهای لوزارتان و تریامترن<sup>۸</sup> در نمونه‌های زیستی و داروها استفاده کردند [۲۶]. در سال ۲۰۰۸ استفاده از الکتروود قطره چکنده جیوه با روش آمپرولت‌سنجی عاری سازی کاتدی برای اندازه‌گیری داروی لوزارتان در توده و ترکیب‌های دارویی گزارش شد [۲۷].

نمک پتاسیم لوزارتان (شکل ۱)، یک مسدودکننده محل پیوند آنژیوتانسین II، نخستین مورد از گروه ترکیب‌های معرفی شده برای درمان فشارخون بالا است [۱]. رنین-آنژیوتانسین-آلدوسترون یک سامانه هورمونی است که فشارخون و تعادل آب (مایع‌های بدن) را تنظیم می‌کند. در این سامانه آنژیوتانسین II که یک ترکیب هشت پپتیدی است و طی فرایندی در بدن تولید می‌شود مسئول افزایش فشارخون است. لوزارتان با مسدودکردن محل گیرنده آن مانع پیوند آنژیوتانسین II به مکان فعال شده و از عملکرد آن برای افزایش فشارخون جلوگیری می‌نماید [۲]. روش‌های متعددی برای اندازه‌گیری لوزارتان در نمونه‌های زیستی و داروها شامل سوانگاری [۳]، الکتروفورز مویین [۴]، طیف‌شناسی [۵] و هدایت‌سنجی [۶] گزارش شده است. روش رسمی که فارماکوپه آمریکا برای اندازه‌گیری جداگانه لوزارتان پیشنهاد کرده است به کارگیری روش سوانگاری مایع با کارایی بالا است [۷]. بیشتر این روش‌ها نیاز به حلال‌های آلی و آماده‌سازی اولیه نمونه دارند که موجب زمان‌بر بودن و هزینه بالای روش می‌شود. براین‌پایه، توسعه یک روش ساده، کم‌هزینه و قابل اعتماد می‌تواند مفید باشد [۸ تا ۱۱]. روش‌های الکتروشیمیایی می‌توانند به‌عنوان یک روش ساده، سریع، حساسیت بالا و اقتصادی برای اندازه‌گیری جداگانه و هم‌زمان ترکیب‌های گوناگون به‌کار گرفته شوند [۱۲ تا ۱۴]. چارچوب‌های آلی-فلزی<sup>۱</sup> (MOFs) توسط هاسکینز<sup>۲</sup> در سال ۱۹۹۰ معرفی شدند [۱۵]. این ترکیب‌ها به‌علت مساحت سطحی زیاد، تخلخل و دوام شیمیایی بالا، از دهه گذشته بسیار موردتوجه قرار گرفته و در حوزه‌های متفاوتی مانند ذخیره و جداسازی گاز [۱۶]، فناوری حسگر [۱۷]، تبادل یون [۱۸]، کاتالیست [۱۹] و ابرخازن [۲۰] کاربرد پیدا کرده‌اند. با

1. Metal-organic frameworks

4. Zr(IV)-based MOF

7. Voltammetry

2. Hoskins

5. Oxaliplatin

8. Triamterene

3. Cr<sub>3</sub>X(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>-O(bdc)<sub>3</sub>; bdc = benzene-1,4-dicarboxylate

6. [Zn<sub>2</sub>(oba)<sub>2</sub>(BPT)]. (DMF)<sub>3</sub>

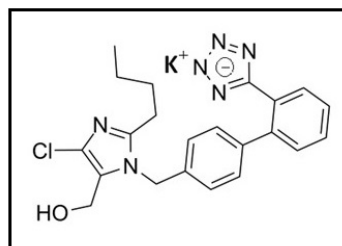
#### دستگاه‌ها

اندازه‌گیری‌های آمپرولت‌سنجی با یک سامانه سه الکترودی متشکل از الکترود Ag/AgCl به‌عنوان الکترود مرجع، میله پلاتین به‌عنوان الکترود کمکی و یک الکترود اصلاح‌شده خمیر کربن به‌عنوان الکترود کار انجام پذیرفت. برای تمام اندازه‌گیری‌های آمپرولت‌سنجی از دستگاه پتانسیواستا/گالوانواستا، مدل ۳۰۲N ساخت شرکت Metrohm از کشور سوئیس استفاده شد. ثبت نمودارهای آمپرولت‌سنجی و بررسی آن‌ها در نرم‌افزار NOVA نسخه ۲.۱.۲ به کمک رایانه انجام شد. رسم نمودارها با نرم‌افزار اکسل صورت گرفت. ریخت‌شناسی MIL-۱۰۱ با میکروسکوپ الکترونی پویشی (SEM) مدل LEO-۴۴۰i ساخت شرکت Oxford انگلستان و تشخیص ساختار بلوری آن با طیف‌سنج پراش پرتو ایکس (XRD) مدل X-pert pro ساخت شرکت Panalytical هلند انجام شد. برای تعیین میانگین قطر ذره‌های بلوری MIL-۱۰۱ از معادله دبای-شرر استفاده شد. همچنین، برای طیف‌شناسی فروسرخ از طیف‌سنج تبدیل فوریه فروسرخ (FTIR) مدل Vertex ۸۰ ساخت شرکت Bruker آلمان به‌کارگرفته شد. برای تنظیم pH، دستگاه pH متر مدل ۸۲۷ ساخت شرکت Metrohm استفاده شد. دستگاه گریزانه مدل Z ۲۰۶ A ساخت شرکت Wehingen و دستگاه آب خالص‌ساز مدل Crysta ۵۰۰ ساخت شرکت Aurora بود.

#### تهیه MIL-۱۰۱

تهیه MIL-۱۰۱ برپایه روش پیشنهادشده در مراجع انجام گرفت [۲۸]. به‌طور خلاصه ابتدا، ۱/۶۰۱۱ گرم از کروم نیترات ۹ آبه، ۰/۶۶۵۲ گرم از ترفتالیک اسید و ۰/۲ میلی‌لیتر از هیدروفلوئوریک اسید با هم مخلوط، سپس با ۱۹/۲ میلی‌لیتر آب فوق خالص حل و ۸ ساعت در دمای  $C^{\circ} 220$  در دم‌فشار قرار داده شدند. پس از آن، فراورده به دست آمده به آهستگی در دمای اتاق در مدت ۱۲ ساعت سرد و یک جامد

در کار حاضر، الکترود خمیر کربن اصلاح‌شده با چارچوب آلی-فلزی MIL-۱۰۱ به‌عنوان حسگری برای تعیین لوزارتان معرفی شده است. حسگر تهیه شده بهبود قابل‌توجهی در پاسخ الکتروشیمیایی به اکسایش الکتروشیمیایی لوزارتان، نشان داد و به خوبی برای تعیین آن در نمونه‌های زیستی و داروها مورد استفاده قرار گرفت.



شکل ۱ ساختار شیمیایی لوزارتان پتاسیم

#### بخش تجربی

##### مواد شیمیایی

ستیل‌تری‌متیل‌آمونیم برومید با درجه خلوص ۹۸/۰٪، کروم نیترات ۹ آبه با درجه خلوص ۹۸/۰٪، متانول با درجه خلوص ۹۹/۹٪، استن با درجه خلوص ۹۹/۹٪، هیدروفلوئوریک اسید با درجه خلوص ۴۸/۰٪، دی‌متیل‌فرمامید و ترفتالیک اسید به‌ترتیب با درجه خلوص‌های ۹۹/۸٪ و ۹۸/۰٪، پودر گرافیت با خلوص بالا و روغن معدنی برای ساخت الکترود خمیر کربن از شرکت مرک، دی‌سدیم هیدروژن فسفات ۲ آبه و سدیم‌دی‌هیدروژن فسفات ۱ آبه به‌ترتیب با درجه خلوص‌های ۹۹/۰٪ و ۹۹/۵٪، از شرکت سیگما آلدريج برای تهیه بافر فسفات خریداری شدند. برای تنظیم pH بافر از سدیم هیدروکسید و هیدروکلریک اسید رقیق به‌ترتیب با درجه خلوص‌های ۹۸/۰٪ و ۳۷/۰٪، تهیه شده از شرکت مرک استفاده شد.

صافی صاف و با متانول در بالن‌های حجم‌سنجی ۵ میلی‌لیتری رقیق شدند. در هر مورد اندازه‌گیری، مقادیر مشخصی از این محلول‌ها به یک بالن حجم‌سنجی ۱۰ میلی‌لیتری منتقل و با بافر فسفات (pH=۸) به حجم رسانده و با آمپرولت‌سنجی تپ تفاضلی، نمودارهای آمپرولت‌سنجی مربوط گرفته شد.

### نتیجه‌ها و بحث

بررسی و تعیین ویژگی‌های MIL-۱۰۱ تهیه شده طیف فروسرخ نمونه MIL-۱۰۱ تهیه شده در شکل ۲-الف ارائه شده است. پیک پهن مشاهده شده در گستره ۳۰۰۰ تا  $3500\text{ cm}^{-1}$ ، مربوط به ارتعاش‌های کششی گروه هیدروکسیل و پیک حوالی  $1659\text{ cm}^{-1}$ ، مربوط به ارتعاش کششی C=C است. پیک‌هایی که در ناحیه‌های  $1400$  و  $1600\text{ cm}^{-1}$  دیده می‌شود مربوط به ارتعاش‌های کششی O-C-O و C=O هستند. همچنین، پیک مشاهده شده در ناحیه  $581\text{ cm}^{-1}$  به پیوند Cr-O نسبت داده می‌شود. الگوی پراش پرتو ایکس مربوط به MIL-۱۰۱ تهیه شده در شکل ۲-ب ارائه شده است که با نمونه‌های مشابه در پژوهش‌ها [۲۹] همخوانی بسیار خوبی دارد. به کارگیری معادله دبای-شرر میانگین قطر نانوذره‌های بلوری،  $38/6$  نانومتر محاسبه شد. تصویر SEM نمونه در شکل ۲-ج نشان می‌دهد که نانوذره‌ها شبه کروی تجمع‌یافته و تا حدودی با ریخت منظم هستند.

#### مشخصه‌یابی الکتروشیمیایی الکترواد اصلاح‌شده

رفتار الکتروشیمیایی الکترواد خیمیر کربن اصلاح‌شده با چارچوب آلی-فلزی (MOF/CPE) و الکترواد خیمیر کربن اصلاح‌نشده (CPE) با روش آمپرولت‌سنجی چرخه‌ای در حضور محلول ۵ میلی‌مولار  $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-4-}$  بررسی شد.

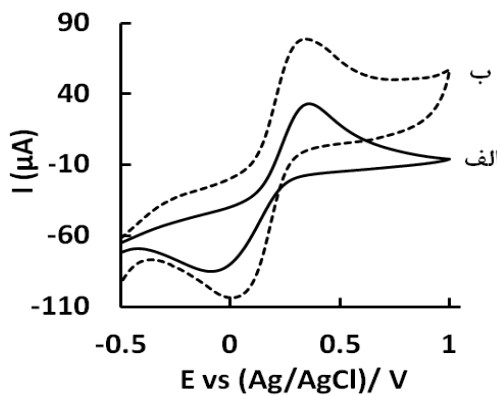
بلوری سبز رنگ ایجاد شد. جامد بلوری سبز رنگ با دی‌متیل‌فرمامید و اتانول شسته شد و با استخراج سوکسله، اتانول و ترفتالیک اسید جدا شدند. در نهایت جامد بلوری سبز رنگ را در آون خلأ به مدت ۲ ساعت در دمای  $150^\circ\text{C}$  خشک شد.

#### آماده‌سازی الکترواد خیمیر کربن اصلاح‌شده با MIL-۱۰۱

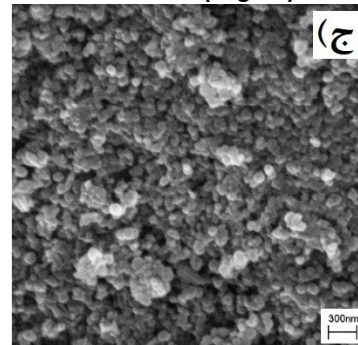
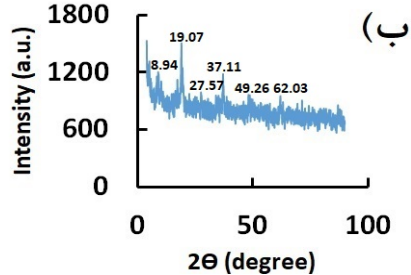
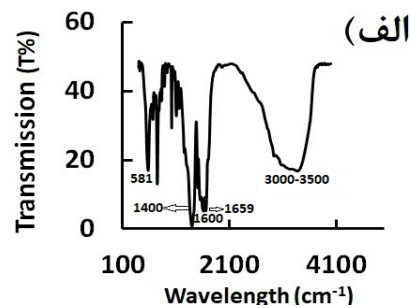
برای تهیه ۰/۵ گرم خیمیر کربن اصلاح‌شده، ۰/۳۷ گرم پودر گرافیت و ۰/۰۳ گرم MIL-۱۰۱ در یک هاون دستی ریخته و با ساییدن، مخلوط شد. به پودر تهیه‌شده، ۰/۱ گرم روغن معدنی افزوده و به مدت چندین دقیقه مخلوط شد تا خیمیری به‌طور کامل یکنواخت به‌دست آمد. خیمیر به‌دست آمده در انتهای یک لوله پلی‌اتیلنی با قطر  $2/1$  میلی‌متر به‌صورت دستی فشرده شد. پیوند الکتربیکی خیمیر کربن اصلاح‌شده با الکترواد از راه یک سیم مسی متصل به خیمیر کربن درون لوله پلی‌اتیلنی برقرار شد. پیش از هر بار استفاده، سطح الکترواد خیمیر کربن با کشیدن روی یک کاغذ توزین صاف شد. الکترواد خیمیر کربن اصلاح‌نشده نیز به همین صورت تهیه و مورد استفاده قرار گرفت.

#### آماده‌سازی نمونه‌های حقیقی

۱۰ میلی‌لیتر نمونه ادرار یک انسان سالم در یخچال نگه‌داری شد. هنگام اندازه‌گیری‌ها ۵ میلی‌لیتر از محلول ادرار در دستگاه گریزانه قرار داده شد (۱۰ دقیقه با سرعت  $1500\text{rpm}$ ). سپس محلول فوقانی با بافر فسفات (pH = ۸) با نسبت ۱:۲ رقیق و با روش افزایش استاندارد لوزارتان موجود در نمونه اندازه‌گیری شد. برای نشان‌دادن کارایی روش برای تجزیه نمونه‌های دارویی، دو نمونه قرص لوزارتان با نشان تجاری داروپخش از داروخانه محلی خریداری شد. ۱۰ عدد قرص لوزارتان با مقدار اسمی ۰/۰۲۵ و ۰/۰۵۰ گرم، به‌طور جداگانه در یک هاون چینی به‌طور کامل ساییده و همگن شدند. به اندازه وزن یک قرص از هر کدام از نمونه‌ها در ۳ تا ۴ میلی‌لیتر متانول حل شدند. سپس نمونه‌ها با کاغذ



شکل ۳ نمودارهای آمپرولتسنجی چرخه‌ای محلول ۵ میلی‌مولار  $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-/4-}$  بر الکترودهای خمیر کربن (الف) و خمیر کربن اصلاح‌شده (ب)



شکل ۲ طیف فرورسرخ تبدیل فوریه (الف)، الگوی XRD (ب) و تصویر SEM (ج) نمونه MIL-101

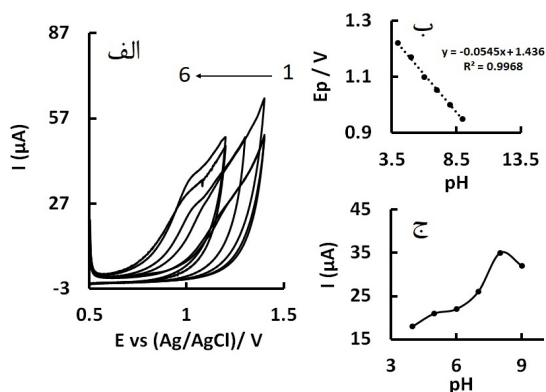
برای تعیین سطح موثر حسگر تهیه شده نمودار آمپرولتسنجی CPE و MOF/CPE در محلول ۵ میلی‌مولار  $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-/4-}$  در سرعت‌های پوشش متفاوت رسم و سطح موثر هر الکترودها با معادله راندلس-سویک (۱) محاسبه شد. مساحت سطح برای CPE و MOF/CPE به ترتیب ۰/۰۸ و ۰/۳۲ سانتی‌مترمربع به‌دست آمد. همان‌گونه که مشاهده می‌شود سطح موثر الکترودها اصلاح‌شده با چارچوب آلی فلزی چهار برابر الکترودهای خمیر کربن اصلاح نشده است.

$$I_p = (2/69 \times 10^5) n^{2/3} A D^{1/2} v^{1/2} C \quad (1)$$

رفتار الکتروشیمیایی لوزارتان بر روی الکترودهای CPE و MOF/CPE در بافر فسفات ۰/۱ مولار با آمپرولتسنجی چرخه‌ای در سرعت پوشش ۵۰ میلی‌ولت بر ثانیه مورد بررسی قرار گرفت. شکل‌های ۴-الف و ب به ترتیب نشان‌دهنده رفتار الکترودهای CPE و MOF/CPE در حضور محلول ۱۰۰ میکرومولار از لوزارتان است. همان‌گونه که در نمودارهای آمپرولتسنجی مربوط به CPE و MOF/CPE می‌توان مشاهده کرد، پیک اکسایش لوزارتان به ترتیب در

مقدار  $\Delta E_p$  برای  $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-/4-}$  در سطح الکترودهای MOF/CPE و CPE به ترتیب ۲۶۰ و ۴۳۰ میلی‌ولت به‌دست آمد. همچنین، مقدار جریان‌های پیک اکسایش و کاهش  $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-/4-}$  در سطح الکترودهای MOF/CPE بیشتر از الکترودهای CPE مشاهده شد. نتیجه‌های به‌دست آمده نشان می‌دهد سرعت انتقال الکترون در سطح MOF/CPE در مقایسه با CPE بهبود خوبی پیدا کرده است (شکل ۳).

پتانسیل ( $E_{pa}$ ) را بر حسب تغییرهای pH و رابطه حاکم بر آن نشان می‌دهند.



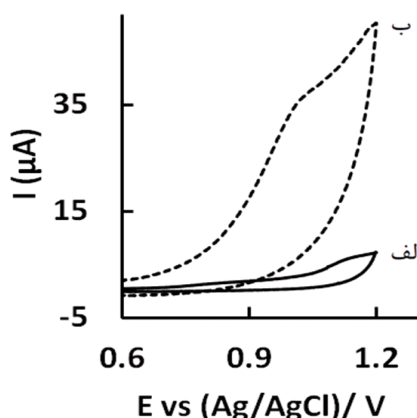
شکل ۵ نمودارهای آمپرولت‌سنجی چرخه‌ای محلول‌های ۱۰۰ میکرومولار از لوزارتان در سطح MOF/CPE (سرعت پویش پتانسیل ۵۰ میلی‌ولت بر ثانیه و بافر فسفات ۰/۱ مولار با pHهای متفاوت (شماره ۱ تا ۶ به ترتیب pHهای ۴، ۵، ۶، ۷، ۹، ۸) (الف)، نمودار تغییرهای پتانسیل پیک اکسایش بر حسب pH (ب) و نمودار تغییرهای جریان پیک اکسایش بر حسب pH (ج)

$$E_{pa} = -0.0545X + 1.436 \quad (R^2 = 0.9968) \quad (2)$$

شیب  $54.5 \text{ mV/pH}$  برای اکسایش لوزارتان نشان می‌دهد که تعداد الکترون‌ها و پرتون‌های درگیر در سازوکار واکنش برابر است که با توجه به مطالعه‌های صورت گرفته و داده‌های به‌دست آمده، واکنش اکسایش لوزارتان را می‌توان در شکل ۶ مشاهده کرد.

خود می‌رسد. پس از آن، مقدار جریان با افزایش بیشتر pH کاهش می‌یابد. این تغییرها را می‌توان به عواملی مانند برهم‌کنش‌های الکترواستاتیک ناشی از افزایش قدرت یونی مربوط دانست. برپایه، نتیجه‌های به‌دست آمده pH برابر با ۸ به عنوان pH بهینه انتخاب شد.

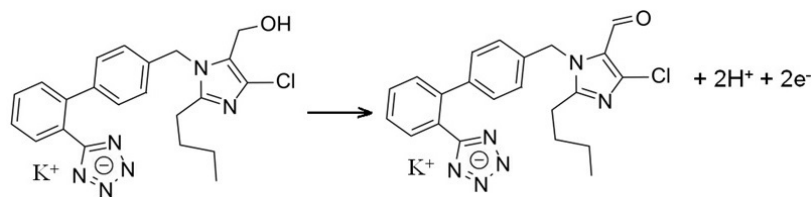
پتانسیل‌های ۱/۱ و ۱/۰ ولت ظاهر شده‌اند. جریان آندی در سطح الکتروود اصلاح‌شده به مقدار زیادی افزایش یافته است که نشان‌دهنده بهبود کاتالیست این دارو بر سطح الکتروود اصلاح‌شده با MIL-۱۰۱ است. چنین افزایشی در جریان اکسایش لوزارتان موجب افزایش حساسیت اندازه‌گیری در مقادیر غلظتی پایین‌تر در شرایط مشابه در الکتروود اصلاح شده می‌شود.



شکل ۴ نمودارهای آمپرولت‌سنجی چرخه‌ای محلول ۱۰۰ میکرومولار از لوزارتان بر الکترودهای خمیر کربن (الف) و خمیر کربن اصلاح‌شده (ب) در بافر فسفات ۰/۱ مولار (pH = ۸) و در سرعت پویش ۵۰ میلی‌ولت بر ثانیه

#### تأثیر pH

pH یکی از متغیرهایی است که جریان پیک، شکل نمودار آمپرولت‌سنجی و فرایندهای انتقال الکترون را تحت تأثیر خود قرار می‌دهد. شکل ۵-الف نمودار آمپرولت‌سنجی چرخه‌ای لوزارتان در سطح MOF/CPE در pHهای متفاوت نشان می‌دهد. همان‌طور که مشاهده می‌شود با تغییر pH دماغه آندی لوزارتان از نظر پتانسیل و شدت جریان دچار تغییرهایی می‌شوند. با افزایش pH محیط، دماغه آندی لوزارتان به سمت پتانسیل‌های کم مثبت جابه‌جا می‌شود. شکل ۵-ب و معادله (۲) به ترتیب تغییرات



شکل ۶ طرحواره پیشنهادی برای اکسایش لوزارتان

ریشه دوم سرعت پویش پتانسیل ( $v^{1/2}$ ) در گستره پتانسیل ۱۰ تا ۲۰۰ میلی‌ولت بر ثانیه افزایش می‌یابد. بنابراین، می‌توان نتیجه گرفت که فرایند اکسایش الکتروکاتالیستی لوزارتان در سطح MOF/CPE، تحت کنترل فرایند نفوذ است. برای تعیین ضریب انتقال الکترون لوزارتان در سطح الکتروود اصلاح‌شده از منحنی تافل استفاده شد. برپایه شکل ۷-ج، شیب  $0.1872$  به دست آمد و با فرض مقدار ۱ برای تعداد الکترون‌های شرکت‌کننده در مرحله تعیین‌کننده سرعت واکنش، مقدار ضریب انتقال ( $\alpha$ ) معادل با  $0.51$  تعیین شد.

#### مطالعه آمپرزمان‌سنجی

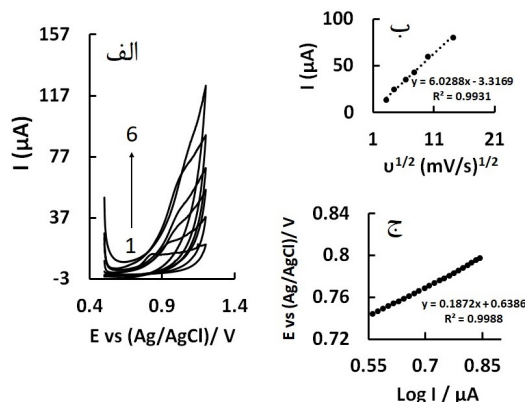
اکسایش لوزارتان در سطح MOF/CPE با روش آمپرزمان‌سنجی نیز مطالعه شد. نمودارهای آمپرزمان‌سنجی به دست آمده از اعمال پله پتانسیل  $1/4$  ولت به الکتروود اصلاح‌شده در محلول بافر فسفات  $0.1$  مولار ( $\text{pH} = 8$ ) با غلظت‌های متفاوت از لوزارتان در شکل ۸-الف نشان داده شده است. داده‌های نمودارهای آمپرزمان‌سنجی به دست آمده نشان می‌دهند که با افزایش غلظت لوزارتان، جریان آمپرزمان‌سنجی نیز افزایش می‌یابد. در صورتی که فرایند موردنظر تحت کنترل نفوذ باشد، مقادیر جریان بر حسب زمان برپایه معادله کاترل (۳) به دست می‌آید.

$$I_{pa} = n F A C D^{1/2} \pi^{-1/2} t^{-1/2} \quad (3)$$

شکل ۸-ب تغییرات  $I-t^{-1/2}$  را برای غلظت‌های متفاوت از لوزارتان نشان می‌دهد. همان‌گونه که مشاهده می‌شود، این

#### اثر سرعت پویش پتانسیل

شکل ۷-الف اثر سرعت پویش بر نمودار آمپروولت‌سنجی اکسایش لوزارتان را در سطح الکتروود اصلاح‌شده نشان داده شده است.



شکل ۷ نمودارهای آمپروولت‌سنجی چرخه‌ای برای اکسایش  $100$  میکرومولار از لوزارتان در سطح MOF/CPE در سرعت پویش‌های متفاوت (شماره ۱ تا ۶ به ترتیب سرعت‌های پویش  $10$ ،  $20$ ،  $40$ ،  $60$  و  $100$  میلی‌ولت بر ثانیه و در بافر فسفات  $0.1$  مولار ( $\text{pH} = 8$ )) (الف)، نمودار تغییرهای جریان بر حسب جذر سرعت پویش (ب) و نمودار تغییرهای پتانسیل نسبت لگاریتم جریان (ج)

همان‌گونه که مشاهده می‌شود با افزایش سرعت پویش، جریان پیک آندی به سمت پتانسیل‌های مثبت‌تر جابه‌جا می‌شود که بیانگر ایجاد محدودیت سینتیکی در واکنش الکتروشیمیایی هست. شکل ۷-ب نشان می‌دهد که نمودار تغییرهای جریان پیک آندی مربوط به اکسایش لوزارتان به‌طور خطی متناسب با

نشریه پژوهش‌های کاربردی در شیمی (JARC)

شکل ۹ نمودار آمپرولتسنجی تپ تفاضلی به همراه نمودار تغییرهای غلظت برای اکسایش لوزارتان در سطح MOF/CPE را نشان می‌دهد. در شرایط بهینه، پیک اکسایش لوزارتان در گستره‌های ۱ تا ۱۰ و ۱۰ تا ۲۰۰ میکرومولار به صورت خطی افزایش می‌یابد. شیب نمودارهای واسنجی که نشان دهنده حساسیت روش است به ترتیب ۰/۲۹۹۷ و ۰/۰۹۴۹  $\mu\text{A}/\mu\text{M}$  تعیین شدند. همچنین، حد تشخیص روش ۰/۷ میکرومولار ( $S/N=5$ ) تعیین شد. برای تعیین پایداری بلندمدت الکتروود اصلاح‌شده وقتی در شرایط محیطی نگهداری شد، فعالیت اولیه‌اش را برای بیش از دو ماه حفظ کرد. دقت روش برای ۵ اندازه‌گیری مکرر و پیوسته محلول ۱۰۰ میکرومولار لوزارتان و اندازه‌گیری غلظت در روزهای متوالی (۷ روز) محاسبه شد. نتیجه‌ها بیانگر تکرارپذیری بسیار خوب الکتروود اصلاح‌شده، هم در روش تهیه الکتروود و هم برای اندازه‌گیری‌های آمپرولتسنجی با پایداری طولانی مدت، است (جدول ۱).

جدول ۱ ارقام شایستگی بررسی شده برای اندازه‌گیری لوزارتان

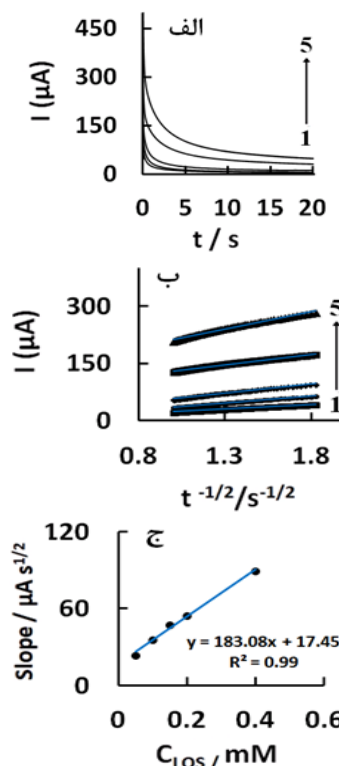
۱ تا ۱۰ $\mu\text{A}/\mu\text{M}$	گستره غلظت خطی اول
۱۰ تا ۲۰۰ $\mu\text{A}/\mu\text{M}$	گستره غلظت خطی دوم
۰/۲۹۹۷ $\mu\text{A}/\mu\text{M}$	حساسیت گستره خطی اول
۰/۰۹۴۹ $\mu\text{A}/\mu\text{M}$	حساسیت گستره خطی دوم
۰/۷ $\mu\text{M}$	حد تشخیص
۰/۱٪	دقت درون روزی
۰/۵٪	دقت بین روزی
بیش از ۶۰	پایداری (روز)

#### مطالعه مزاحمت‌ها

تأثیر برخی مواد مانند آسکوربیک اسید و اوریک اسید به عنوان تداخل‌کننده احتمالی در تعیین لوزارتان بررسی شد. حد مزاحمت به صورت غلظتی از گونه‌های مزاحم در نظر گرفته شد که بیش از ۵٪ خطا در اندازه‌گیری لوزارتان ایجاد کند.

سال پانزدهم، شماره ۴، تابستان ۱۴۰۰

تغییرها خطی هستند که بیانگر کنترل فرایند نفوذ است. در شکل ۸-ج تغییرهای شیب خطوط  $I-t^{-1/2}$  بر حسب غلظت لوزارتان رسم شده است. از روی شیب نمودار به دست آمده و با معادله کاترل، مقدار میانگین ضریب نفوذ لوزارتان برابر با  $10^{-5} \times 2,7$  سانتی‌مترمربع بر ثانیه به دست آمد.

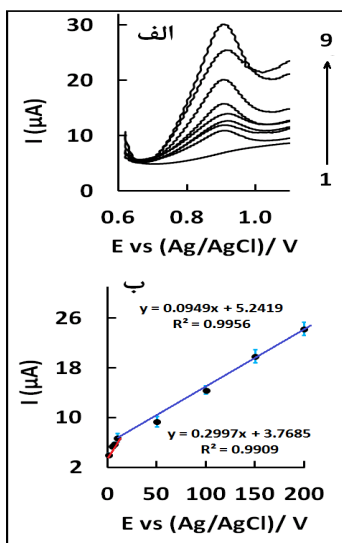


شکل ۸ نمودار آمپرزمان سنجی به دست آمده در سطح MOF/CPE در غلظت‌های متفاوت (شماره ۱ تا ۵ به ترتیب غلظت‌های ۰/۰۵، ۰/۱، ۰/۱۵، ۰/۲ و ۰/۴ میلی‌مولار و در بافر فسفات ۰/۱ مولار (pH = ۸)) (الف)، نمودارهای کاترل به دست آمده از نمودارهای آمپرزمان سنجی شماره ۱ تا ۵ (ب) و نمودار شیب خطوط رسم شده در شکل ۹-ب بر حسب غلظت لوزارتان (ج)

اندازه‌گیری لوزارتان با روش آمپرولتسنجی تپ تفاضلی توانمندی تجزیه لوزارتان در سطح حسگر طراحی شده با روش آمپرولتسنجی تپ تفاضلی مورد ارزیابی قرار گرفت.

نشریه پژوهش‌های کاربردی در شیمی (JARC)





شکل ۹ نمودارهای آمپروالت سنجی تپ تفاضلی محلول‌های حاوی غلظت‌های متفاوت از لوزارتان (شماره ۱ تا ۹ به ترتیب غلظت‌های ۰، ۰/۱، ۰/۷، ۱۰، ۵۰، ۱۰۰، ۱۵۰ و ۲۰۰ میکرومولار در بافر فسفات ۰/۱ مولار (pH = ۸)) (الف)، نمودار واسنجی خطی جریان پیک آندی بر حسب غلظت لوزارتان در گستره ۱ تا ۲۰۰ میکرومولار (ب)

نتیجه‌ها نشان داد این دو ترکیب در تعیین لوزارتان تداخل ندارند. از طرف دیگر دو داروی کلرودیازپوکساید و آلپرازولام که برای برطرف کردن ترس و اضطراب در بیماران با فشارخون بالا همراه با لوزارتان تجویز می‌شوند، به‌عنوان دیگر ترکیب‌های مداخله‌کننده احتمالی بررسی شدند. نتیجه‌ها نشان داد که در حضور ترکیب‌های بالا، پیک اکسایش لوزارتان تغییر مشهودی نکرد و تداخل قابل تشخیصی برای تعیین لوزارتان دیده نشد.

#### تعیین لوزارتان در نمونه‌های حقیقی

برای بررسی کاربرد عملی الکتروود اصلاح‌شده در تعیین الکتروشیمیایی لوزارتان نمونه‌های حقیقی ادرار و قرص‌های حاوی لوزارتان انتخاب شدند. روش افزایش استاندارد برای تعیین لوزارتان در این نمونه‌ها استفاده شد. جدول ۲ نتیجه‌های به‌دست آمده را نشان می‌دهد که تأییدکننده کارایی الکتروود اصلاح‌شده برای اندازه‌گیری لوزارتان در نمونه‌های حقیقی است.

جدول ۲ اندازه‌گیری لوزارتان در نمونه‌های حقیقی

نمونه	غلظت نمونه (μM)	غلظت اضافه‌شده (μM)	غلظت کل (μM)	غلظت اندازه‌گیری شده (μM)	درصد بازیابی
ادرار	۰	۵	۵	۵	۱۰۰ ± ۰/۱
	۰	۱۰	۱۰	۱۰	۱۰۱/۴ ± ۰/۲
لوزارتان ۲۵ میلی‌گرم	۱۰۰	۰	۱۰۰	۹۷	۹۷ ± ۲
	۱۰۰	۵	۱۰۵	۱۰۳	۹۸ ± ۳
	۱۰۰	۱۰	۱۱۰	۱۱۳/۷	۱۰۳/۳ ± ۰/۴
لوزارتان ۵۰ میلی‌گرم	۱۰۰	۰	۱۰۰	۱۰۱/۴	۱۰۱/۴ ± ۰/۲
	۱۰۰	۵	۱۰۵	۱۰۴	۹۹ ± ۲
	۱۰۰	۱۰	۱۱۰	۱۱۳/۷	۱۰۳/۳ ± ۰/۵

#### نتیجه‌گیری

بازیابی سطح راحت بر سطح الکتروود اصلاح‌شده از مزایای اصلی این حسگر است. کاربرد MIL-۱۰۱ در ساختار حسگر، پاسخ‌گزینش‌پذیر آن را برای تعیین مقدار آنالیت به‌طور قابل‌توجهی افزایش داد. حسگر اصلاح‌شده منجر به

رفتار الکتروشیمیایی لوزارتان بر حسگر الکتروشیمیایی اصلاح‌شده با MIL-۱۰۱ بررسی شد. حساسیت بالا و حد تشخیص کم ۰/۷ میکرومولار، همچنین، تهیه آسان حسگر و

مؤثری برای اکسایش و تعیین لوزارتان در نمونه‌های زیستی و داروها استفاده شد. الکتروود ساخته‌شده از پایداری و قابلیت بازیابی بالا همراه با عملکرد تجزیه‌ای بسیار عالی برخوردار است.

نشانه‌های بهتر یا شدت جریان‌های بالاتری می‌شوند که به دلیل افزایش سطح از کاربرد MIL-۱۰۱ و نیز بهبود انتقال الکترونی بین الکتروود و الکتروولیت حامل هست. الکتروود خمیر کربن اصلاح‌شده با MIL-۱۰۱ به عنوان حسگر به‌طور

## مراجع

- [1] Inagami, T.; Iwai, N.; Sasaki, K.; Yamamo, Y.; Bardhan, S.; Chaki, S.; Guo D.; Furuta, H.; J. Hypertens. 10, 713-716, 1992.
- [2] Trigg, D. J.; Clin. Ther. 17, 1005-1030, 1995.
- [3] Wadie, M.A.; Kishk, S.M.; Darwish, K.M.; Mostafa, S.M.; Elgawish, M.S.; Brooks, M.A.; Chromatographia 83, 1477-1494, 2020.
- [4] Zhang, M.; Wei, F.; Zhang, Y.F.; Nie, J.; Feng, Y.Q.; J. Chromatogr. A. 1102, 294-301, 2006.
- [5] Bakr, N.A.; Saad, S.; Elshabrawy, Y.; Eid, M.; Luminescence 35, 561-571, 2020.
- [6] Rossini, P.O.; Felix, F S.; Angnes, L.; Cent. Eur. J. Chem. 10, 1842-1849, 2012.
- [7] Hertzog, D.L.; McCafferty, J.F.; Fang, X.; Tyrrell, R.J.; Reed, R A.; J. Pharm. Biomed. 30, 747-760, 2002.
- [8] Sharifi, K.; Pirs, S.; Chemical Review and Letters 3, 192-201, 2020.
- [9] Alizadeh, N.; Pirs, S.; Mani-Varnosfaderani, A.; Alizadeh, M.S.; IEEE Sens. J. 15, 4130-4136, 2015.
- [10] Sheikh-Mohseni, M.A.; Pirs, S.; Electroanalysis. 28, 2075-2080, 2016.
- [11] Pirs, S.; Nejad, F.M.; Sens. Rev. 37, 155-164, 2017.
- [12] Mohammadi, N.; Najafi, M.; Bahrami Adeg, N.; Sens. Actuators. B Chem. 243, 838-846, 2017.
- [13] Pirs, S.; Heidari, H.; Lotfi, J.; IEEE Sens. J. 16, 2922-2928, 2016.
- [14] Pirs, S.; Zandi, M.; Almasi, H.; Hasanlu, S.; Sens. Lett. 13, 578-583, 2015.
- [15] Hoskins, B.F.; Robson, R.; J. Am. Chem. Soc. 112, 1546-1554, 1990.
- [16] Li, J. R.; Kuppler, R. J.; Zhou, H. C.; Chem, Soc. Rev. 38, 1477-1504, 2009.
- [17] Lu, G.; Hupp, J.T.; J. Am. Chem. Soc. 132, 7832-7833, 2010.
- [18] Min, K.S.; Suh, M.P.; J. Am. Chem. Soc. 122, 6834-6840, 2000.
- [19] Lee, J.; Farha, O.K.; Roberts, J.; Scheidt, K A.; Nguyen, S.T.; Hupp, J T.; Chem. Soc. Rev. 38, 1450-1459, 2009.
- [20] Diaz, R.; Gisela Orcajo, M.; Botas, J. A.; Calleja, G; Palma, J.; Mater. Lett. 68, 126-128, 2012.
- [21] Zhanga, W.; Zhang, Z.; Li, Y.; Chenb, J.; Li, X.; Zhanga, Y.; Zhang, Y.; Sens. Actuators. B 247, 756-764, 2017.
- [22] Gu, J.; Yin, X.; Bo, X.; Guo, L.; ChemElectroChem 5, 2893-2901, 2018.
- [23] Hatamluyi, B.; Hashemzadeh, A.; Darroudi, M.; Sens. Actuators B 307, 127614, 2019.
- [24] Naghian, E.; Shahdost-fard, F.; Sohoul, E.; Safarifard, V.; Najafi, M.; Rahimi-Nasrabadi, M.; Sobhani-Nasab, A.; Microchem. J. 156, 104888, 2020.
- [25] Santos, M.C.G.; Tarley, C.R.T.; Dall'Antonia, L.H.; Sartori, E.R.; Sens. Actuators B Chem. 188, 263-270, 2013.
- [26] Ensafi, A.A.; Hajian, R.; Anal. Sci. 24, 1449-1454, 2008.
- [27] Habib, I.H.I.; Weshahy, S.A.; Toubar, S.; El-Alamin, M.M.A.; Port. Electrochim. Acta. 26, 315-324, 2008.
- [28] Yuzhi, L.; Chao, H.; Haijun, D.; Wenbin, L.; Yingwei, L.; Jianshan, Y.; J. Electroanal. Chem. 709, 65-69, 2013.
- [29] Jianxia, G.; Xiangdang, Y.; Xiangjie, B.; Liping, G.; ChemElectroChem 5, 2893-2901, 2018.

## Determination of losartan using carbon paste electrode modified metal-organic framework MIL-101 by differential pulse voltammetry

Mahzad Firouzi<sup>1</sup>, Masoud Giahi<sup>2,\*</sup>, Mostafa Najafi<sup>3,\*</sup>, Seyed Saied Homami<sup>4</sup>, Seyed Husain Hashemi Mousavi<sup>5</sup>

1. PhD student of Department of Chemistry, South Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.
2. Associate Prof. of Physical Chemistry, Department of Chemistry, South Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.
3. Professor of Analytical Chemistry, Department of Chemistry, Faculty of Science, Imam Hossein University, Tehran, Iran.
4. Assistant Prof. of Organic Chemistry, Department of Chemistry, South Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.
5. Assistant Prof. of Analytical Chemistry, Department of Chemistry, South Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

**Abstract:** In this research, at first, the metal organic framework (MIL-101) was synthesized and characterized by Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR), X-ray diffraction (XRD), and scanning electron microscopy (SEM). A highly sensitive electrochemical sensor was fabricated based on MIL-101 (a metal-organic framework) modified carbon paste electrode and used for determination of losartan. The electrochemical behavior of losartan was studied by cyclic voltammetry and chronoamperometry techniques. The modified electrode exhibited excellent electrocatalytic activity towards the oxidation losartan in phosphate buffer (pH = 8). Determination of losartan by differential pulse voltammetry method showed that there were two linear relationships between losartan concentration and anodic peak current in the range of 1 to 10 and 10 to 200  $\mu\text{M}$  with a detection limit of 0.7  $\mu\text{M}$ . The effect of possible interferences on the voltammetric response of losartan was investigated. Finally, the modified electrode was used for determination of losartan in pharmaceutical and biological samples. The results showed the high ability for analysis of this drug in real samples.

**Keywords:** Losartan, Carbon paste electrode, Modified electrode, Metal-organic framework, MIL-101, Differential pulse voltammetry