



## Porous Nanostructured Compounds in Voltammetric Measurement of Heart Drugs

K. Kateb Dahmardeh<sup>1</sup>, A. Khoobi<sup>2\*</sup>, M. A. Gazory<sup>3</sup>

1- B. Sc. Student of Applied Chemistry, University of Sistan and Baluchestan

2- Assistant Professor of Analytical Chemistry, University of Sistan and Baluchestan

3- B. Sc. Student of Pure Chemistry, University of Sistan and Baluchestan

E-mail: a.khoobi@science.usb.ac.ir

### Abstract

*Heart diseases are one of the most common and important diseases in the world. These diseases kill millions of people every year and impose huge costs on societies. Therefore, accurate and precision diagnosis and measurement of cardiac drugs are of particular importance. Voltammetry is one of the most common techniques for measuring drugs. Also, porous nanostructures have shown a high potential to improve the sensitivity and precision of the measurement of cardiac drugs using the voltammetry techniques. Recently, various types of porous nanostructures have been used to modify the voltammetric electrodes for the measurement of cardiac drugs. In the present paper, firstly, the porous nanostructures that are used to measure various types of drugs are introduced, and then, the ability of the modified electrodes to measure these drugs by the voltammetric techniques has been investigated and discussed.*

Received: 10 September 2023

Accepted: 16 February 2024

Page Number: 23-51

### Keywords:

Heart Drugs,  
Porous Nanostructured  
Compounds,  
Measurement,  
Sensor,  
Voltammetric Techniques

Please Cite this Article Using:

Kateb Dahmardeh, K., Khoobi, A., & Gazory, M. A. (2025). Porous Nanostructured Compounds in Voltammetric Measurement of Heart Drugs. *Iranian Chemical Engineering Journal*, 23(137), 23-51, [In Persian].



## ترکیبات نانوساختار متخلخل مورد استفاده در اندازه‌گیری ولتامتری داروهای قلبی

کیارش کاتب ده‌مرده<sup>۱</sup>، اسماء خوبی<sup>۲\*</sup>، محمدامین گازی<sup>۳</sup>

۱- دانشجوی کارشناسی شیمی کاربردی، دانشگاه سیستان و بلوچستان

۲- استادیار شیمی تجزیه، دانشگاه سیستان و بلوچستان

۳- دانشجوی کارشناسی شیمی محض، دانشگاه سیستان و بلوچستان

پیام نگار: a.khoobi@science.usb.ac.ir

### چکیده

بیماری‌های قلبی، یکی از شایع‌ترین و مهم‌ترین بیماری‌ها در جهان است. این بیماری‌ها سالانه میلیون‌ها نفر را به کام مرگ می‌کشاند و هزینه‌های هنگفتی را بر دوش جوامع تحمیل می‌کند. بنابراین، تشخیص و اندازه‌گیری صحیح و دقیق داروهای قلبی از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. ولتامتری یکی از روش‌های متداول به‌منظور اندازه‌گیری داروهاست. هم‌چنین، نانوساختارهای متخلخل، ظرفیت بالایی برای بهبود حساسیت و دقت اندازه‌گیری داروهای قلبی با استفاده از روش‌های ولتامتری از خود نشان داده‌است. در سال‌های اخیر، انواع مختلفی از نانوساختارهای متخلخل به‌منظور اصلاح الکترودهای ولتامتری برای اندازه‌گیری داروهای قلبی استفاده شده‌است. در مقاله حاضر، ابتدا نانوساختارهای متخلخلی که برای اندازه‌گیری انواع داروهای قلبی به‌کار می‌رود، معرفی شده و در ادامه، توانایی الکترودهای اصلاح‌شده به‌منظور اندازه‌گیری این داروها با استفاده از روش‌های ولتامتری بررسی و بحث شده‌است.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۶/۱۹

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۱۱/۲۷

شماره صفحات: ۲۳ تا ۵۱

### کلیدواژه‌ها:

داروهای قلبی،  
ترکیبات نانوساختار متخلخل،  
اندازه‌گیری،  
حسگر،  
روش‌های ولتامتری

\* زاهدان، دانشگاه سیستان و بلوچستان، دانشکده علوم پایه، گروه شیمی

### استناد به مقاله:

کاتب ده‌مرده، کیارش، خوبی، اسماء، و گازی، محمدامین. (۱۴۰۳). ترکیبات نانوساختار متخلخل مورد استفاده در اندازه‌گیری ولتامتری داروهای قلبی، نشریه مهندسی شیمی ایران، ۲۳(۱۳۷)، ۲۳-۵۱.

اهمیت مواد متخلخل از دوران باستان یعنی زمانی که زغال چوب متخلخل به دلیل خواص دارویی آن استفاده می‌شد، شناخته شده است [۱]. برخلاف مشاهدات با چشم غیرمسلح، ممکن است بیشتر مواد طبیعی مانند سنگ‌ها، بافت‌ها یا گیاهان متخلخل باشد، یعنی چگالی ظاهری آن‌ها کاهش یافته و دارای حفره‌هایی با اندازه‌های مختلف هستند. منافذ ممکن است امکان حمل و نقل انبوه را فراهم سازد، سطح ماده را به میزان قابل توجهی بزرگ کند و منجر به خواص مکانیکی متفاوت با ویژگی‌های مورد نظر شود. بسیاری از مواد کاربردی، دارای ساختار منافذ سه‌بعدی پیچیده است که خواص آن‌ها را تعیین می‌کند و به شدت بر عملکرد کلی آن‌ها تأثیر می‌گذارد. فرسایش، تخریب، رشد یا حتی مقاومت خمشی، تنها چند ویژگی است که به وسیله تخلخل مواد تعریف می‌شوند. این تأثیر ساختار متخلخل، بر عملکرد نیز یافت می‌شود و اغلب در بسیاری از مواد تولیدی مانند الکترودها، کاتالیزورها، فیلترها یا بتن، جداسازی، عایق بندی و غیره به کار می‌رود [۲]. در تولید محصولات دارویی برای استفاده تجاری یا تحقیقات بالینی، این وظیفه اصلی شیمی‌دانان، مهندسان و فرمول‌سازان است که از ایمنی تولید آن‌ها اطمینان حاصل کنند. کیفیت و خلوص مواد خام به کاررفته در فرمول بندی، به ویژه مواد فعال دارویی، در عین تمرکز بر ایمنی، محل توجه ویژه‌ای قرار می‌گیرد [۳]. یک ماده دارویی اغلب حاوی انواع ناخالصی‌های سطح پایین است که از مواد اولیه، معرف‌ها واسطه‌ها یا فرآورده‌های فرعی فرایندهای سنتز یا تخریب منشأ می‌گیرند. این‌ها باید تا حد مجاز قسمت در میلیون (ppm) مطالعه و کنترل شوند [۴]. در سال‌های اخیر مطالعات الکتروشیمیایی، پیشرفت‌های قابل توجهی در آنالیز اغلب ترکیبات مهم دارویی و بیولوژیکی در محیط‌های مختلف آبی و غیرآبی، داشته است. به طوری که روش‌های الکتروشیمیایی بر پایه حسگرهای اصلاح‌شده، پیشرفت بیشتری را نسبت به روش‌های طیف‌بینی و کروماتوگرافی در آنالیزهای ترکیبات مختلف دارویی نشان داده‌اند. دلیل این امر را می‌توان به سهولت، سرعت عمل بالا، آلاینده‌گی پایین و ارزانی روش‌های الکتروشیمیایی نسبت داد [۵-۹]. قابل ذکر است که یکی از مشکلات مهم روش‌های الکتروشیمیایی در آنالیز مقادیر ترکیبات دارویی در مقیاس‌های پایین، اضافه‌ولتاژ بالا و سیگنال ضعیف این

نوع ترکیبات است. بنابراین، اصلاح سطوح الکترودی برای کاهش اضافه‌ولتاژ و هم‌چنین افزایش حساسیت اندازه‌گیری، در این راستا امری ضروری و مهم به نظر می‌رسد. امروزه، ظرفیت بی‌همتای نانو فناوری تا حد بسیار زیادی در سامانه‌های الکتروشیمیایی جلب توجه کرده است. بالابودن نسبت سطح به حجم مواد نانو ساختار، توانایی این دسته ترکیبات را به منظور تقویت میزان رسانایی الکتریکی به طور چشم‌گیری افزایش داده است [۱۰-۱۳]. لذا، این دسته از مواد در تهیه حسگرها و بیوسنسورهای الکتروشیمیایی بیشتر از سایر ترکیبات اصلاحگر طرفدار پیدا کرده‌اند [۱۴-۱۹]. در سال‌های اخیر، استفاده از ترکیبات نانو ساختار متخلخل، رویکردی جدید در ردیابی و آنالیز ترکیبات دارویی، شیمیایی و بیولوژیکی مختلف فراهم کرده است. یکی از ویژگی‌های مهم و اساسی ترکیبات نانو ساختار، سهولت انتقال الکترون در واکنش‌های مختلف الکتروشیمیایی است. از این رو، این ترکیبات به عنوان مواد اصلاحگر در ساخت انواع حسگرهای شیمیایی و زیستی استفاده می‌شود و با افزایش سرعت واکنش‌های الکتروشیمیایی کند، مسیری مناسب به منظور اندازه‌گیری آن‌ها ایجاد می‌کند. نانولوله‌های کربنی (CNTs) ترکیباتی هستند که کشف آن‌ها برای اولین مرتبه به سال ۱۹۹۱ به دست ایچیمای برمی‌گردد. این مواد، از جمله ترکیباتی است که به علت دارا بودن خواص الکترونیکی و مکانیکی منحصر به فرد، به عنوان الکتروکاتالیست‌های مناسب در طراحی انواع حسگرها به منظور اندازه‌گیری حساس آنالیزهای مختلف استفاده شده است [۲۰]. CNTs به دلیل دارا بودن وضعیت ساختاری خاص، طولی کمتر از چند میکرومتر و برخورداری از نسبت طول به قطر در حدود ۱۰۰۰ برابر و هم‌چنین، به دلیل وجود انحنای ساختاری، اوربیتال‌های پای تک‌الکترونی آن‌ها در خارج از دیواره، آزادتر و غیرمستقرتر است و سبب تقویت خصوصیات رسانایی، الکتریکی، مکانیکی و فیزیکی آن‌ها می‌شود. CNTs از توانایی عبور بدون اصطکاک جریان الکتریسته از سطح خود به دلیل انتقال بالستیک الکترون برخوردار است، به طوری که این جریان، به میزان ده‌ها مرتبه بیشتر از جریان عبوری از یک سیم مسی است. از این رو، در صورت استفاده از CNTs به عنوان مواد الکترودی اصلاحگر، حساسیت بالا در روش‌های ولتامتری مشاهده می‌شود [۲۱ و ۲۲]. ویژگی‌هایی مانند مساحت سطحی بالا (نسبت سطح به حجم بالا)، توانایی در تسریع

انتقال بار و مقاومت مکانیکی بالا سبب عملکرد و کارایی مناسب CNTs به‌عنوان مواد اصلاحگر مناسب، برای اصلاح سطح الکترودهای مختلف شده‌است. این امر، سبب افزایش حساسیت حسگرها در آشکارسازی‌های الکتروشیمیایی آنالیت‌های الکتروفعلال می‌شود [۲۰]. هم‌چنین، نانوذرات ژلاتین نیز می‌تواند به‌عنوان یک سامانه حامل ساده و ایمن برای کنترل مواد مخدر استفاده شود. برخلاف نانوذرات مبتنی بر پلیمر مصنوعی که ممکن است دارای عوارض جانبی مانند سمیت سلولی و تجمع در بدن انسان باشد، نانوذرات ژلاتین می‌تواند برای تحویل هدفمند دارو با عوارض جانبی ناچیز استفاده شود [۲۳]. علاوه‌بر آن، چارچوب‌های فلز-آلی (MOFs) هترومتالیک مختلف با ادغام یک یا چند فلز سنتز می‌شود. فابل ذکر است که فعالیت الکتروکاتالیستی MOFs با ورق‌های نازک در مقایسه با همتایان عمده آن‌ها بهتر است. اتصال یون‌های فلزی با پیونددهنده‌های آلی دوبعدی، نانوصفحات بسیار نازک را تشکیل می‌دهد. اتم‌های فلزی موجود در ساختار MOFs معمولاً روی سطح قرار می‌گیرد. مراکز فلزی در MOF به‌وسیله یک فعل و انفعال قوی تحت تأثیر لیگاند‌های آلی قرار می‌گیرد. چنین ویژگی‌های قابل‌تحسین با طراحی الکترونیکی قابل‌کنترل، ظرفیت بالایی را برای تجزیه و تحلیل الکتروشیمیایی تشکیل می‌دهد؛ چراکه MOFs دسته‌ای از مواد متخلخل با قابلیت تنظیم شیمیایی و ساختاری بی‌سابقه به‌شمار می‌رود. تطبیق‌پذیری مصنوعی، سفارش دوربرد و شیمی غنی میزبان-مهمان، MOFs را به پلتفرم‌های آرمانی به‌منظور شناسایی ویژگی‌های طراحی برای مواد کاربردی پیشرفته تبدیل می‌کند [۲۴-۲۶]. اصلاح سطح الکترودها با اصلاح‌کننده‌های متنوع باعث افزایش انتقال الکترونیکی می‌شود که آن‌ها را به ابزارهای الکتروتحلیلی قدرتمند با حساسیت بالا تبدیل ساخته‌است [۲۷-۲۹]. دستیابی به حد تشخیص پایین (LOD) و کاهش ظرفیت حسگرهای الکتروشیمیایی را می‌توان با اصلاح سطح الکترودها با گونه‌های الکتروفعلال مناسب تا حد زیادی بهبود بخشید [۳۰]. عملکرد نانومواد از نظر الکتروشیمیایی متفاوت است و رفتارهای کاتالیزوری آن‌ها بر اساس ریخت‌شناسی سطح، اشکال و اندازه متفاوت است. حسگرهای اصلاح‌شده نانوساختار، کاربردهای متنوعی را در صنایع مختلف از جمله ارتباطات، حمل و نقل، ساخت و ساز و تسهیلات رفاهی، انرژی، سلامتی، پزشکی و دفاعی

از خود نشان داده‌است [۳۱]. روش‌های آنالیزی برمبنای ولتامتری و آمپرومتری به‌علت عدم استفاده از حلال‌های سمی و هم‌چنین سرعت آنالیز بالا به‌عنوان یک گزینه مناسب به‌جای روش‌های پیشین کروماتوگرافی پیشنهاد شده‌است. امروزه باتوجه‌به تمرکز دانشمندان و محققان در این حوزه و ازطرف دیگر ورود فناوری نانو به دنیای حسگرهای الکتروشیمیایی تا حد بسیار زیادی قابلیت این نوع روش‌ها افزایش یافته‌است [۳۲].

مطالعه و آنالیز ترکیبات دارویی در طی مراحل مختلف تولید، مانند کنترل کیفیت، مطالعات سم‌شناسی، فرمول‌بندی دارویی و مطالعه پایداری این ترکیبات در انسان و حیوان امری بسیار ضروری است، به‌طوری‌که دستیابی به تمامی این اطلاعات به یک روش تجزیه‌ای صحیح، دقیق و قابل اتکا به‌منظور ردیابی داروها در محیط‌های پیچیده مانند سیالات زیستی، نیازمند است [۳۳ و ۳۴]. اندازه‌گیری ترکیبات دارویی در نمونه‌های پیچیده بیولوژیکی معمولاً با هدف مطالعه باقی‌مانده دارو در بدن انجام می‌گیرد؛ چراکه اغلب ترکیبات دارویی پس از مصرف در بافت‌های بدن باقی می‌ماند و به‌طور کامل از بدن دفع نمی‌شود. بنابراین، با مطالعه بر روی باقی‌مانده داروها در نمونه‌های زیستی می‌توان به‌میزان دوز مناسب برای مصرف داروها پی برد. یکی دیگر از عوامل مهم و مؤثر در زمینه آنالیز داروها، اثرات جانبی ترکیبات دارویی است، به‌طوری‌که می‌تواند مشکلات مهم دیگری را مانند ایجاد بیماری جدید برای فرد به‌همراه داشته‌باشد. از این‌رو، با استفاده از روش‌های مختلف الکتروشیمیایی می‌توان مواد مختلف را به‌طور گزینش‌پذیر شناسایی کرد و از آن به‌عنوان روشی مناسب در آنالیز و ردیابی نمونه‌های دارویی در سیالات پیچیده بیولوژیکی بهره برد. شوریختانه، یکی از مهم‌ترین علل مرگ‌ومیر انسان‌ها در سال‌های اخیر در سراسر جهان، بیماری‌های قلبی-عروقی است و علت عمده آن به عوارض عروق کرونر بازمی‌گردد. قابل ذکر است که، ظهور این عارضه همراه با انسداد ناگهانی شریان کرونر و در نتیجه قطع شدن جریان خون این شریان و محدود شدن اکسیژن‌رسانی به قلب رخ می‌دهد [۳۵].

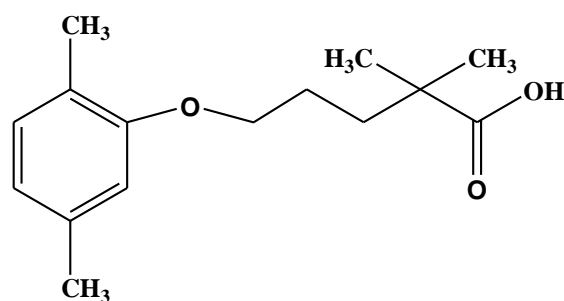
در مقاله حاضر، باتوجه‌به توانایی ترکیبات نانوساختار متخلخل، این ترکیبات به‌عنوان اصلاحگرهای مورد استفاده برای الکترودهای ولتامتری به‌کار رفته در اندازه‌گیری داروهای قلبی معرفی می‌شود. باتوجه‌به اهمیت آنالیز داروهای قلبی و تعیین میزان آن‌ها در

با استفاده از روش‌های مختلف تجزیه‌ای مانند کروماتوگرافی مایع عملکرد بالا [۴۲-۴۰]، کروماتوگرافی گازی [۴۳ و ۴۴]، اسپکتروفلوریمتری [۴۷-۴۵]، کروماتوگرافی لایه‌نازک [۴۸] و پلاروگرافی [۴۹] در نمونه‌های پلاسمای خون، ادرار، دارو و نمونه‌های کلینیکی مطالعه شده است. اگرچه این روش‌ها، از گزینش پذیری بالایی برخوردارند، اما از کاستی‌هایی نظیر پیچیدگی و گرانی دستگاه‌ها، زمان‌بر بودن و مصرف بالای حلال و مواد شیمیایی رنج می‌برند. از آنجایی که مشاهده پاسخ تجزیه‌ای در روش‌های مختلف الکتروشیمیایی به حضور ترکیبات الکتروفعال در محیط آزمایش وابسته است، این روش‌ها نسبت به دیگر روش‌های تجزیه‌ای مانند طیف‌بینی و کروماتوگرافی انتخاب‌پذیری بهتری دارند. در واقع، در روش‌های الکتروشیمیایی، ترکیبات غیرالکتروفعال قادر به ایجاد تداخل و مزاحمت در اندازه‌گیری آنالیت نیست و بنابراین، گزینش‌پذیری افزایش می‌یابد [۵۲-۵۰]. قابل ذکر است که، نوع و سطح الکتروود بهبود کارایی روش الکتروشیمیایی به کاررفته نقش تعیین‌کننده‌ای برعهده دارد. تاکنون گزارش‌های زیادی شامل اندازه‌گیری‌های الکتروشیمیایی ترکیبات مختلف در سطح حسگرهای اصلاح‌نشده ارائه شده است [۵۵-۵۳]، به طوری که در اغلب این موارد، الکتروودهای اصلاح‌نشده حساسیت و گزینش‌پذیری مناسبی را نشان نداده‌اند. بنابراین، توسعه حسگرهایی مبتنی بر الکتروودهای اصلاح‌شده شیمیایی در شیمی تجزیه بسیار محبوب شده است [۵۸-۵۶]. تنها یک مطالعه الکتروشیمیایی به منظور اندازه‌گیری جم‌فیروزیل با الکتروود اصلاح‌شده شیمیایی در سال ۲۰۱۳ گزارش شده که در آن سطح الکتروود کربن شیشه‌ای (GC) با استفاده از فیلمی از نانولوله کربنی چنددیواره عامل دار و دی‌هگزادسیل هیدروژن فسفات اصلاح شده و به منظور اندازه‌گیری ولتامتری جم‌فیروزیل استفاده شده است [۵۹]. اگرچه این حسگر از حد تشخیص و گستره خطی مناسبی برخوردار است، اما همواره به تهیه و ساخت حسگر ولتامتری پایدار و ساده نیاز بوده است. در سال‌های اخیر، از ترکیب کردن CNTs و پلیمرهای هادی به منظور تهیه کامپوزیت نانولوله کربنی-پلیمر برای توسعه حسگرهای الکتروشیمیایی در آنالیز ترکیبات مختلف استفاده شده است [۶۲-۶۰]. البته،

نمونه‌های دارویی و بیولوژیکی، امکان استفاده از نانوحسگرهای الکتروشیمیایی اصلاح‌شده برای آنالیز سریع این ترکیبات، بررسی می‌شود. در مرحله بعد، توانایی هریک از حسگرهای اصلاح‌شده پیشنهادی ولتاموگرام‌های پالس تفاضلی و ولتامتری چرخه‌ای ارزیابی می‌شود.

## ۲. داروی جم‌فیروزیل

جم‌فیروزیل یک مشتق بنزن از اسید والریک بوده که متعلق به گروه داروهای به نام فیبرات می‌باشد. این دارو با نام شیمیایی آن ۵-(۵-دی متیل فنوکسی)-۲،۲-دی متیل پنتانوئیک اسید معرفی می‌گردد (شکل (۱) [۳۶]).



شکل ۱. ساختار شیمیایی جم‌فیروزیل.

Figure 1. The chemical structure of gem fibrosil.

جم‌فیروزیل، داروی تنظیم‌کننده کلسترول و چربی خون است؛ به طوری که غلظت‌های بالاتر لیپوپروتئین پرچگال در خون منجر به کاهش ریسک بیماری‌های قلبی می‌شود. از سوی دیگر، جم‌فیروزیل منجر به کاهش لیپوپروتئین کم‌چگال (کلسترول بد) می‌شود [۳۷ و ۳۸]. جم‌فیروزیل همراه با رژیم غذایی مناسب برای معالجه سطح بالای کلسترول و تری‌گلسیرید در خون استفاده می‌شود. این دارو از تجزیه چربی در بافت چربی جلوگیری می‌کند و منجر به کاهش ساخت تری‌گلسیرید می‌شود [۳۹]. از این‌رو، اندازه‌گیری دقیق همراه با حساسیت بالای جم‌فیروزیل در نمونه‌های دارویی و مایعات بیولوژیکی مانند پلاسمای خون به منظور کنترل کیفیت در صنعت داروسازی و مطالعات فیزیولوژیک دارویی امری ضروری به نظر می‌رسد. اندازه‌گیری جم‌فیروزیل

حلالیت پایین CNTs در بسیاری از حلال‌های متداول به‌عنوان یک نقطه ضعف شناخته می‌شود. برای غلبه بر این نقطه ضعف و افزایش کاربرد CNTs، بهبود میزان حلالیت این ترکیبات نانوساختار از اهمیت بالایی برخوردار است. یکی از روش‌های مؤثر برای تغییر خواص فیزیکی و شیمیایی نانولوله‌های کربنی، عامل‌دار کردن زنجیره جانبی آن‌ها با استفاده از گروه‌های عاملی مناسب است. این فرایند با استفاده از تشکیل پیوند کووالانسی یا جذب سطحی فیزیکی گروه عاملی روی CNTs ممکن می‌شود [۶۵-۶۳]. از بین این روش‌ها، جذب سطحی فیزیکی که از راه برهم‌کنش‌های واندروالس و پیوندهای پای صورت می‌گیرد ارجح است؛ چرا که این روش، ساختار اولیه نانولوله‌ها را تغییر نمی‌دهد. لازم به ذکر است که CNT یک لوله ساخته شده از کربن با قطری در محدوده نانومتر (مقیاس نانو) است؛ این ترکیبات یکی از آلوتروپ‌های کربن به‌شمار می‌رود. هم‌چنین، نانولوله‌های کربنی چنددیواره (MWCNTs) از نانولوله‌های کربنی تک‌دیواره تودرتو در ساختار لوله‌در لوله تشکیل شده است [۶۵]. Wu و همکاران گزارش کردند که مولکول‌های آلیزارین قرمز (ARS) از راه برهم‌کنش‌های غیر کووالانسی منجر به حل شدن MWCNTs در محیط آبی می‌شود [۶۶]. علاوه بر این، آن‌ها ترسیب موفق فیلم پلی‌میری پلی‌آلیزارین قرمز/ نانولوله کربنی چنددیواره (ARS/MWCNTs) را روی سطح الکتروود کربن شیشه با استفاده از روش الکتروشیمیایی گزارش کردند. این فیلم نازک، یک نواخت و هموار باعث بهبود خواص الکتریکی، افزایش سطح مقطع و تقویت مقاومت مکانیکی CNTs از راه خاصیت انتقال بار ذاتی پلی‌آلیزارین قرمز می‌شود و از این رو توانایی بالقوه‌ای برای ساخت الکتروودهای اصلاح‌شده شیمیایی با اهداف الکتروآنالیتیکی به‌همراه دارد. تاکنون چندین گزارش کمی مبنی بر استفاده الکتروکاتالیزوری از این فیلم‌های نازک و مسطح ارائه شده است [۶۸-۶۶]. در سال ۱۳۹۵ احمدی رسکتی و همکاران، با توجه به توانایی ARS برای برهم‌کنش با MWCNTs با تشکیل پیوندهای غیر کووالانسی و در نتیجه حل کردن آن در محیط آبی، به اصلاح سطح الکتروود کربن شیشه‌ای از راه پلیمریزاسیون الکتروشیمیایی ARS در محلولی حاوی ARS و MWCNTs پرداختند. سپس، از حسگر اصلاح‌شده نانوساختار،

برای اندازه‌گیری ولتامتری جم‌فیروزیل استفاده کردند [۳۶].

## ۱-۲ مشخصه‌های تجزیه‌ای الکتروود اصلاح‌شده در اندازه‌گیری جم‌فیروزیل

رسم منحنی کالیبراسیون (واسنجی) و تعیین دامنه دینامیکی خطی جم‌فیروزیل با استفاده از حسگر اصلاح‌شده به روش ولتامتری پالس تفاضلی انجام شده است [۳۶]. در شکل (۲) ولتاموگرام پالس تفاضلی در غلظت‌های مختلف از این دارو در سطح الکتروود کربن شیشه‌ای اصلاح‌شده با PARS-MWCNTs، نشان داده شده است. همان‌گونه که در این شکل مشاهده می‌شود، در سطح الکتروود فوق، یک دامنه خطی در محدوده  $0.1-1.0 \mu\text{mol L}^{-1}$  پیدا است (شکل (۳)). معادله منحنی کالیبراسیون برای این اندازه‌گیری با استفاده از معادله (۱) قابل توصیف است:

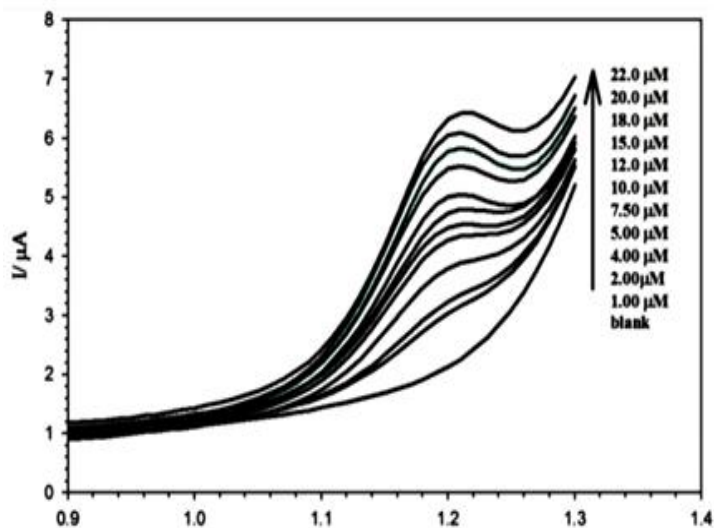
$$IP (\mu\text{A}) = 0.145 \text{ CGEM} (\mu\text{mol. L}^{-1}) + 1.09 \quad R^2=0.9906 \quad (1)$$

در این مطالعه، حد تشخیص جم‌فیروزیل براساس سه برابر انحراف استاندارد سیگنال محلول شاهد برابر با  $0.240 \mu\text{mol L}^{-1}$  گزارش شده است [۳۶].

هم‌چنین، رفتار الکتروشیمیایی داروی جم‌فیروزیل در سطح الکتروود کربن شیشه‌ای اصلاح‌شده مذکور به وسیله روش‌های ولتامتری پالس تفاضلی و ولتامتری چرخه‌ای مطالعه شد. نتایج حاصل از این مطالعات نشان داد که جریان پیک اکسایش این دارو در سطح حسگر اصلاح‌شده با PARS-MWCNTs، نسبت به حسگر اصلاح‌شده با PARS و نیز حسگر اصلاح‌نشده افزایش یافته است. هم‌چنین، مطالعات مربوط به تکنیک پذیری و تکرارپذیری حسگر اصلاح‌شده نانوساختار نیز با استفاده از روش تحلیل واریانس و در سطح اطمینان ۹۵٪ انجام شده است. بنابر نتایج، مشخص شد که الکتروود اصلاح‌شده از تکرارپذیری و دقت بالایی برخوردار است. علاوه بر این، مطالعات مربوط به گزینش پذیری الکتروود اصلاح‌شده برای اندازه‌گیری جم‌فیروزیل در حضور سایر گونه‌های آنیونی، کاتیونی و ترکیبات دارویی نشان داد که حضور اکثر یون‌ها مزاحمتی در اندازه‌گیری این دارو ندارد. برتری‌های فوق همراه با سهولت ساخت

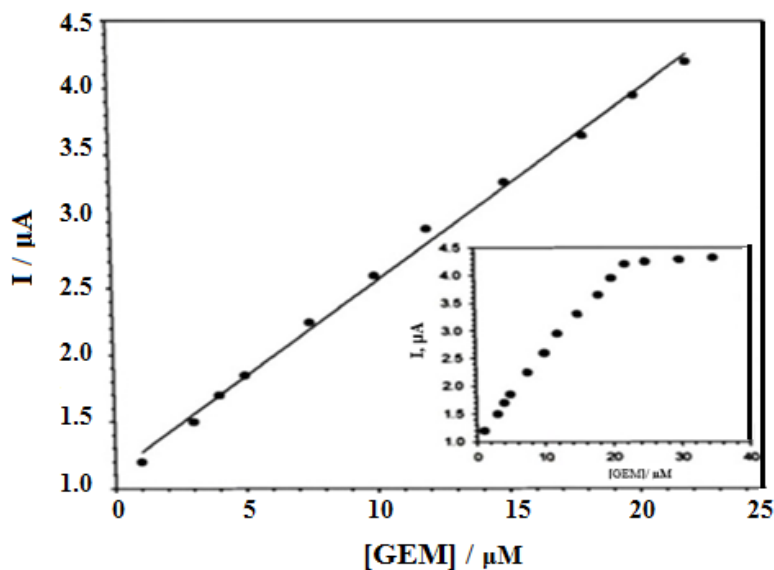
پیچیده حقیقی استفاده شد. نتایج حاصل از این اندازه‌گیری، کارایی روش پیشنهادی را به‌منظور آنالیز این دارو در نمونه‌های حقیقی مختلف تأیید کرد [۳۶].

الکتروود و عدم نیاز به پاک‌سازی سطح، امکان کاربرد این روش را به‌عنوان یک حسگر الکتروشیمیایی مناسب فراهم ساخت. همچنین، حسگر نانوساختار اصلاح‌شده پیشنهادی به‌منظور ردیابی جم‌فیبروزیل با استفاده از روش ولتامتری در نمونه‌های



شکل ۲. ولتاموگرام‌های پالس تفاضلی جم‌فیبروزیل در بافر استات با pH=4.5 در سطح الکتروود MWCNTs-GC/PARS در غلظت‌های مختلف [۳۶].

Figure 2. Differential pulse voltammograms of gem fibrosil in acetate buffer with pH=4.5 at the surface of GC/PARS-MWCNTs electrode at different concentrations [36].



شکل ۳. منحنی کالیبراسیون جم‌فیبروزیل در دامنه ۰/۲۲-۱/۰۰ μmol L-1 با استفاده از روش ولتامتری پالس تفاضلی، سرعت روبش ۵۰ mV s-1، ارتفاع پالس ۷۰ mV و مدت زمان پالس ۲۰ ms [۳۶].

Figure 3. The calibration curve of gem fibrosil in the range of 0.22 to 1.00 μmol L-1 using differential pulse voltammetry, scan rate 50 mV s-1, pulse height 70 mV and pulse duration 20 ms [36].

### ۳. دوپامین

بسیاری از موجودات زنده به‌طور طبیعی دارای انتقال‌دهنده عصبی دوپامین- که به خانواده کاتکول‌آمین‌ها در مغز تعلق دارد- هستند. بخش‌هایی از مغز که حرکت، عواطف و احساسات را کنترل می‌کند به مناطقی که دوپامین در آن‌ها فراوان است، مرتبط است [۶۹]. دوپامین دارویی است که اغلب برای درمان فشار خون بسیار پایین و ضربان قلب آهسته که علائم خاصی در پی دارد و هم‌چنین، در زمان ایست قلبی چنانچه اپی‌نفرین در دسترس نباشد، تجویز می‌شود. این دارو با نام تجاری اینتروپین و نام‌های دیگر نیز وجود دارد و هنوز هم به‌عنوان درمانی برای فشار خون بسیار پایین، محل توجه است [۷۵-۷۰]. در مطالعه Bhat و همکاران، از یک حسگر خمیر کربن اصلاح‌شده با MWCNT و آکریدین‌اورانژ و در حضور نفیون، برای مطالعه رفتار الکتروشیمیایی دو آنالیت شامل آسکوربیک اسید و دوپامین با روش ولتامتری چرخه‌ای استفاده شده‌است. نتایج نشان داد که با استفاده از مخلوط MWCNTs و نفیون تثبیت آکریدین‌اورانژ در بافت خمیر کربن صورت می‌گیرد. در واقع، نفیون سبب افزایش پایداری آکریدین‌اورانژ روی MWCNTs می‌شود و در نتیجه تکرارپذیری حسگر اصلاح‌شده نانوساختار نسبت به حسگر اصلاح‌نشده بهبود می‌یابد. نتایج ولتامتری پالس تفاضلی و ولتامتری چرخه‌ای این مطالعه نشان داد که الکتروکاتالیزور نانوساختار اصلاح‌شده فعالیت کاتالیزی معنی‌داری را در اکسایش الکتروشیمیایی این دو آنالیت فراهم ساخته؛ به طوری که جدایی ولتاموگرام برای این دو ترکیب حدود  $368 \text{ mV}$  به دست آمده‌است. هم‌چنین، در این مطالعه رفتار الکتروشیمیایی آسکوربیک‌اسید و دوپامین در الکترودهای مختلف مورد مطالعه با استفاده از روش ولتامتری چرخه‌ای بررسی شد. نتایج نشان داد که حضور آکریدین‌اورانژ در ساختار الکتروکاتالیزور اصلاح‌شده، سبب تقویت قابل توجه در جریان اکسایش شده و در نتیجه الکتروکاتالیزور با سطح اصلاح‌شده نتایج بهتری را نسبت به الکتروکاتالیزور اصلاح‌نشده به همراه داشته‌است [۷۶].

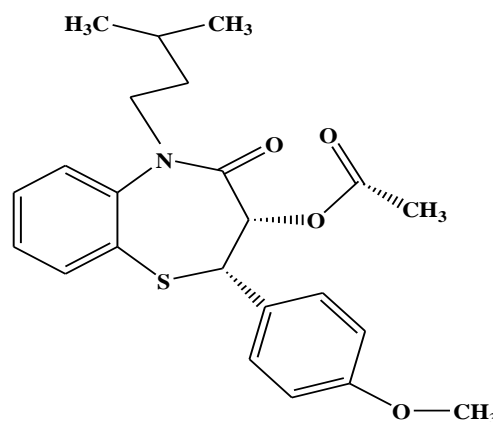
### ۴. کاپتوپریل

کاپتوپریل ۱- (۳- مرکاپتو-۲- دی‌متیل-۱- اکسوپروپیل) پرولین به‌عنوان یک ترکیب مهارکننده فعال آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE) معرفی شده‌است. این دارو، به‌طور گسترده به‌منظور درمان

بیماری‌های فشار خون تجویز می‌شود. کاپتوپریل در اثر کاهش فشار خون به تنظیم هیجان‌ات و نارسایی‌های قلبی می‌پردازد. این دارو، از یک گروه عاملی تیول (SH) برخوردار است و در نتیجه در اثر جذب رادیکال‌های آزاد موجود در بافت‌های زنده، باعث ایجاد خواص آنتی‌اکسیدانی می‌شود. کاپتوپریل پس از گذشت ۱۵ دقیقه از زمان مصرف، در بدن جذب می‌شود، بین ۲ الی ۱۲ ساعت در بافت‌های بدن باقی می‌ماند، سپس در کبد متابولیزه و سرانجام از راه کبد به صورت یک ترکیب دی‌سولفید، دفع می‌شود. بنابراین، طراحی روش‌های سریع به‌منظور آنالیز این داروی مهم، حائز اهمیت است [۷۷]. براساس گزارش عربعلی در سال ۱۳۹۴ با توجه به اهمیت آنالیز این دارو و تعیین میزان آن در نمونه‌های بیولوژیکی و دارویی، امکان استفاده از نانوحسگرهای الکتروشیمیایی اصلاح‌شده با نانوذرات نیکل اکساید (NiO) و استیل‌فروسن به‌منظور آنالیز سریع این ترکیب فراهم شده‌است. در این مطالعه نانوذرات NiO با واکنش نیکل کلراید با هیدرازین در دمای اتاق و در اثر تجزیه حرارتی نانوذرات پیش‌ساز نیکل هیدروکسید (Ni(OH)<sub>2</sub>) سنتز شد. نانوذرات NiO خواص ضدباکتریایی، آنتی‌اکسیدانی، ضد التهابی و ضد سرطانی قابل توجهی را از خود نشان داد و از این‌رو، این نانومواد را به ابزارهای امیدوارکننده‌ای به‌منظور کاربردهای زیست‌پزشکی تبدیل کرده‌است. هم‌چنین، مطالعات نشان داده‌است که نانوذرات NiO از فعالیت ضدقارچ در برابر بسیاری از گونه‌های قارچی نیز برخوردار است [۷۸ و ۷۹]. در این پژوهش، حسگر اصلاح‌شده با نانوذرات NiO و حد واسط استیل‌فروسن به‌منظور مطالعه و اندازه‌گیری الکتروشیمیایی کاپتوپریل استفاده شده‌است. در ابتدا، نانوذرات NiO با استفاده از روش رسوب‌دهی مستقیم سنتز شد. سپس، این نانوذرات با روش‌های مختلف طیف‌بینی و میکروسکوپی شناسایی شد. نتایج نشان داد که حسگر پیشنهادی از توانایی بالایی نسبت به الکتروکاتالیزور اصلاح‌نشده در اندازه‌گیری الکتروشیمیایی کاپتوپریل برخوردار است. هم‌چنین، حسگر نانوساختار پیشنهادی دامنه خطی بین ۰/۳ الی ۴۰۰ و با حد تشخیص ۰/۹ میکرومولار را برای این آنالیت نشان داده‌است. افزون بر این، از حسگر پیشنهادی فوق به‌منظور ردیابی کاپتوپریل در نمونه‌های بیولوژیکی و دارویی نیز استفاده شده‌است [۸۰].

## ۵. دیلتیازم

دیلتیازم (DTZ) دارویی است که معمولاً در بیماران مبتلا به فیبریلاسیون دهلیزی (AF) با پتانسیل تداخل دارویی (DDI) همراه با داروهای ضد انعقاد مستقیم خوراکی (DOACs) استفاده می‌شود [۸۱] و ساختار شیمیایی آن مطابق با شکل (۴) است [۸۲].



شکل ۴. ساختار شیمیایی دیلتیازم.

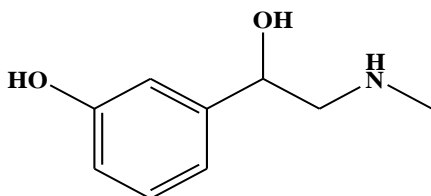
Figure 4. The chemical structure of diltiazem.

DTZ که با نام تجاری کاردیزم و نام‌های دیگر شناخته می‌شود، یک داروی مسدودکننده کانال کلسیم است که برای درمان آنژین صدری، فشار خون بالا و برخی از آریتمی‌های قلبی استفاده می‌شود. DTZ با روش‌های مختلفی اندازه‌گیری می‌شود. یکی از روش‌های مناسب به منظور آنالیز و تعیین کمی این دارو روش‌های ولتامتری است. عوارضی مانند تورم، سفتی گردن، تب در استفاده بیش از حد این دارو، اندازه‌گیری آن را بسیار مهم کرده‌است. بنابراین، در این بخش شرحی از اصلاح الکتروکدکس کربن با نانوکامپوزیت سه‌تایی شامل گرافن اکسید کاهش‌یافته (rGO)، کادمیوم اکسید و ۱-اتیل ۳-متیل ایمیدازول کلرید به عنوان مایع یونی به منظور تعیین DTZ در نمونه‌های بیولوژیکی ارائه می‌شود. در این مطالعه، (rGO) سنتزی، کادمیوم اکسید و الکتروده‌های اصلاح‌شده و عملکرد الکتروشیمیایی آن‌ها با میکروسکوپ الکترونی روبشی، پراش پرتو ایکس، طیف‌بینی امپدانس الکتروشیمیایی (EIS) و ولتامتری مطالعه شده‌است. بهبود جریان اکسایش DTZ به وسیله الکتروده اصلاح‌شده از افزایش سطح الکتروده ناشی می‌شود. در این مطالعه، روش بهینه، اعتبارسنجی شده و نتایج،  $LOD = 3 \text{ nM}$  را نشان داده‌است [۸۳-۹۴].

در کار استوار و همکاران، به منظور مطالعه داروی دیلتیازم در نمونه‌های مختلف، از روش ولتامتری چرخه‌ای در سطح GC استفاده شد. این اصلاح شامل پوشش یک‌لایه MWCNTs روی الکتروده GC است که با الکتروپلیمریزاسیون پیرول در حضور فنیل بورونیک اسید (PBA) دنبال می‌شود. از روش طراحی آزمایشی به منظور دستیابی به شرایط آزمایشی بهینه در ساخت الکتروده و سپس تعیین میزان دیلتیازم استفاده شد. در شرایط بهینه، منحنی کالیبراسیون دیلتیازم در محدوده‌های  $0.025\text{--}2.00 \mu\text{mol L}^{-1}$  و  $80.00\text{--}200.00 \mu\text{mol L}^{-1}$  خطی بود و حد تشخیص (LOD)  $7/1 \times 10^{-8} \text{ mol L}^{-1}$  به دست آمد [۹۵].

## ۶. فنیل‌افرین

فنیل‌افرین هیدروکلراید (R)-۲-متیل آمینو-۱-۳-هیدروکسی فنیل (فنیل) اتانول هیدروکلراید با ساختار شیمیایی نشان داده‌شده در شکل (۵)، دارویی است که به منظور احتقان بینی سینوزیت و ورم غشای مخاطی بینی و هم‌چنین در معاینات پزشکی برای گشادی مردمک چشم استفاده می‌شود [۹۷].



شکل ۵. ساختار شیمیایی فنیل‌افرین.

Figure 5. The chemical structure of phenylephrine.

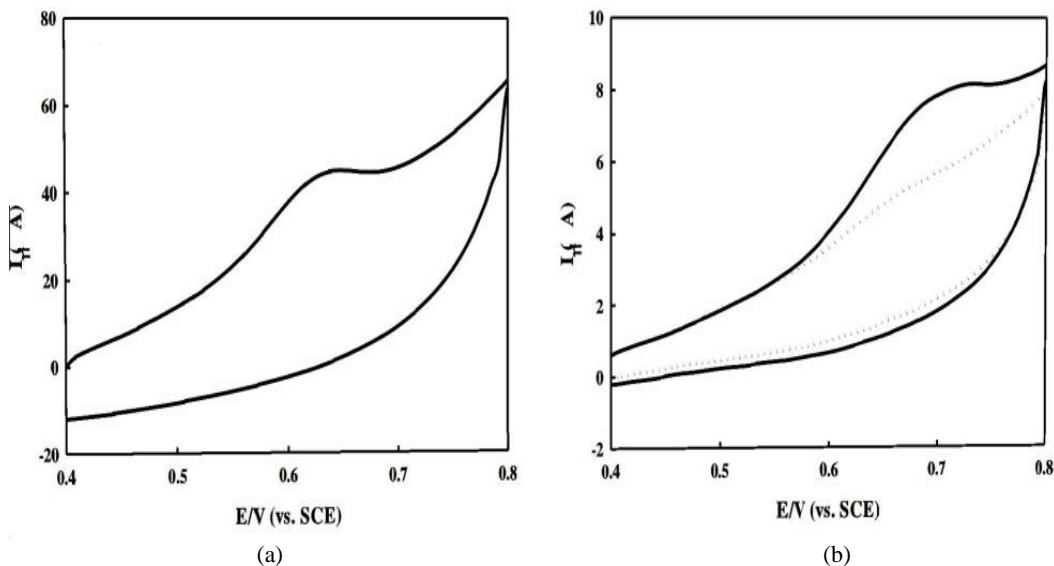
فنیل‌افرین هم‌چنین قدرت تنگ‌کنندگی عروق قلبی را دارا است. این دارو عامل یک اضطراب آلفا-۱ با اثر مستقیم است که با افزایش مقاومت عروقی سیستماتیک باعث افزایش فشار خون می‌شود. این دارو هم به صورت قطعات کوچک (قرص) به صورت متناوب و هم با اسپری کردن مداوم تجویز و استفاده می‌شود. این دارو، برای درمان افت فشار خون ناشی از بیهوشی و بی‌حسی نیز کاربرد دارد. فنیل‌افرین یک انتخاب بسیار رایج در ایالات متحده است [۹۸ و ۹۹]. تاکنون، روش‌های مختلفی از جمله روش‌های طیف‌بینی مرئی-ماورای بنفش [۱۰۰ و ۱۰۱]، روش‌های کروماتوگرافی [۱۰۱] و روش‌های الکتروشیمیایی [۱۰۲-۱۰۴] به منظور اندازه‌گیری کمی و

## ۶-۱ مطالعه رفتار ولتامتری فنیل‌افرین

شکل (۶) نمودارهای ولتامتری چرخه‌ای محلول ۰/۱ میلی‌مولار فنیل‌افرین را در سطح الکتروود اصلاح‌شده با نانوذرات کربنی سولفوناته و اصلاح‌نشده در بافر فسفات با  $\text{pH} = 7.0$  ارائه می‌کند. باتوجه به شکل (۶-b خط پر) در سطح الکتروود خمیر کربن اصلاح‌نشده (CPE) پیک بسیار پهنی با جریان  $1.53 \times 10^{-7}$  آمپر در پتانسیل  $0.685 \text{ V}$  برای الکترواکسایش فنیل‌افرین مشاهده می‌شود، اما اکسایش فنیل‌افرین در سطح الکتروود اصلاح‌شده جریانی برابر با  $9.11 \times 10^{-6}$  آمپر و در پتانسیل  $0.636 \text{ V}$  را برای فنیل‌افرین ارائه می‌دهد (شکل (۶-a) [۹۶]).

در این پژوهش، الکتروود اصلاح‌شده به‌عنوان جدیدترین و مؤثرترین روش به‌منظور شناسایی و اندازه‌گیری فنیل‌افرین معرفی شد. سرعت انتقال الکترون بالا در سطح این الکتروود سبب کاهش اضافه‌ولتاژ و افزایش حساسیت روش شد. حساسیت بالا و آشکارسازی مناسب به‌وسیله این الکتروود اصلاح‌شده برای اندازه‌گیری این ترکیب در مقادیر کم نمونه‌های واقعی نتایج رضایت بخشی را ارائه کرده است [۹۶].

کیفی فنیل‌افرین در فرم‌های دارویی گزارش شده است. به‌تازگی الکتروود اصلاح‌شده با نانوذرات کربنی به‌منظور شناسایی و اندازه‌گیری ترکیباتی هم‌چون پیروکسیکام [۱۰۵] و مشتقات دی‌هیدروکسی بنزن استفاده شده است [۱۰۶]. الکتروودهای خمیر کربن از مخلوط کردن پودر گرافیت همراه با انواع مواد آلی نامحلول در آب و نارسانا تشکیل می‌شود. بعد از گذشت ۵۰ سال، خمیر کربن به یکی از مهم‌ترین مواد برای تهیه الکتروود و آشکارساز تحول پیدا کرده، به‌طوری که دارای سطوح با قابلیت تجدید آسان است. اصلاح‌گرهایی مانند کمپلکس‌های فلزی نانوساختار، ژئولیت‌ها و ترکیبات آلی به‌منظور اصلاح الکتروود خمیر کربن کاربرد دارد [۱۰۶]. در تحقیق امیری و همکاران، ابتدا سوسپانسیون نانوذرات کربنی با گروه عاملی سولفونات تهیه و سپس روی الکتروود خمیر کربن قرار داده شد. در پژوهش آن‌ها، از یک الکتروود اصلاح‌شده به‌منظور استخراج فنیل‌افرین، استفاده و رفتار فنیل‌افرین استخراجی با روش ولتامتری چرخه‌ای مطالعه شد. در این تحقیق، تعیین کمی فنیل‌افرین با استفاده از روش ولتامتری پالس تفاضلی انجام شده است [۹۶].



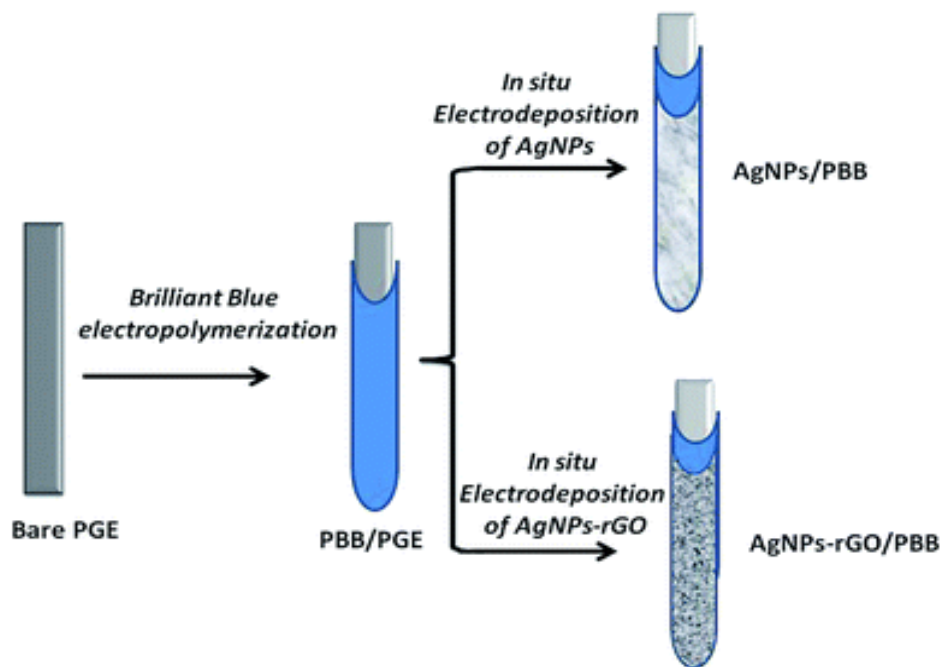
شکل ۶. ولتاموگرام‌های چرخه‌ای بافر فسفات  $\text{pH} = 7.0$  (a) در سطح الکتروود خمیر کربن اصلاح‌شده و در حضور فنیل‌افرین، (b) در سطح الکتروود خمیر کربن اصلاح‌نشده و در حضور فنیل‌افرین (خط پر)، در غیاب فنیل‌افرین (نقطه‌چین) [۹۶].

Figure 6. Cyclic voltammograms of phosphate buffer  $\text{pH} = 7.0$  (a) at the surface of modified carbon paste electrode and in the presence of phenylephrine, (b) at the surface of unmodified carbon paste electrode (solid line), in the absence of phenylephrine (dotted line) [96].

یکی از عوارض جانبی روزوواستاتین، دردهای عضلانی است که باعث می‌شود بیماران مصرف دارو را قطع کنند. ABCG2 ژنی است که مسئول کدگذاری ABCG2 است و یک ناقل مهم محسوب می‌شود که در نحوه تعامل بدن با بسیاری از داروها از جمله روزوواستاتین نقش دارد. تغییرات ژنتیکی در ABCG2 منجر به یک انتقال دهنده عملکردی یا غیرعملکردی می‌شود [۱۱۱]. از این رو اندازه‌گیری آن در نمونه‌های آبی مانند خون و مایعات بدن حائز اهمیت است. در مطالعات سال ۲۰۱۹ El-Zahry و همکاران، به طراحی یک الکتروود بر پایه گرافن اکسید کاهش‌یافته (rGO) همراه با نانوکامپوزیت نقره بر روی پلی‌بریلیانت بلو (PBB) دست زدند (شکل (۷)). سپس، از الکتروود اصلاح‌شده به منظور آنالیز روزوواستاتین (RS) در پلاسما خون انسان استفاده و نتایج رضایت‌بخشی را در اندازه‌گیری حساس این دارو حاصل کردند [۱۱۳ و ۱۱۲].

## ۷. روزوواستاتین

روزوواستاتین به منظور کاهش سطح کلسترول به طور گسترده استفاده می‌شود. این دارو، اثرات ضد التهابی دارد، آنابولیسیم ماتریکس را ترویج و کاتابولیسیم را در پاسخ به تحریک  $TNF-\alpha$  سرکوب می‌کند. علاوه بر این، روزوواستاتین پیروپتوز سلولی و پیری ناشی از  $TNF-\alpha$  را مهار می‌کند [۱۰۷]. استاتین‌ها مهارکننده‌های HMG-CoA ردوکتاز هستند و از پرمصرف‌ترین داروها به شمار می‌روند. استاتین‌ها به منظور کاهش سطح لیپوپروتئین-کلسترول با چگالی کم (LDL-C) برای پیش‌گیری و درمان بیماری‌های قلبی عروقی تجویز می‌شوند [۱۰۸]. روزوواستاتین می‌تواند سبب بهبود علائم بالینی بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونر قلب عارضه‌دار با چربی خون شود و نیز سطح چربی خون، عملکرد قلب و سطح عوامل التهابی را در بدن بهبود بخشد؛ اما اثر بالینی با افزایش آن به طور قابل توجهی بهبود نمی‌یابد. دوز کاربرد این دارو نشان می‌دهد که میزان مصرف روزانه باید ۱۰ میلی‌گرم باشد [۱۰۹ و ۱۱۰].



شکل ۷. طرحواره مراحل مربوط به ساخت الکتروود اصلاح‌شده دو لایه  $AgNPs/PBB$  و  $AgNPs-rGO/PBB$  [۱۱۲].

Figure 7. Schematic steps of of the fabrication of  $AgNPs-rGO/PBB$  and  $AgNPs/PBB$  bi-layered modified electrode [112].

گرافن منبع اکثر مواد گرافیتی و حاوی یک لایه اتم کربن است. جالب‌ترین خواص گرافن، استحکام مکانیکی بالا و خواص نوری قابل تنظیم آن است. در میان روش‌های مختلف سنتز گرافن، اکسایش گرافیت با استفاده از عوامل اکسیدکننده قوی تشکیل‌دهنده اکسید گرافن (GO)، یک ماده آب‌دوست غیررسانا، توجه بسیاری جلب کرده است. در این میان، روش هامر<sup>۱</sup> معمولاً برای اکسایش گرافیت و تهیه ساختارهای گرافنی بیشتر استفاده می‌شود [۱۱۴]. به‌منظور حفظ خصلت آروماتیک بودن، GO به‌صورت شیمیایی با استفاده از معرف‌های مختلف و یا با روش الکتروشیمیایی با اعمال پتانسیل منفی بیشتر برای کاهش گروه عاملی اکسیژن موجود در سطح GO سنتز می‌شود [۱۱۵]. قابل ذکر است که گرافن اکسید کاهش‌یافته با روش الکتروشیمیایی، رسانایی بیشتری نسبت به گرافن اکسید حاصل از احیای شیمیایی خواهد داشت [۱۱۶]. ادغام نانوساختارهای فلزی با گرافن یا rGO تا حد زیادی بر حسگرهای زیستی الکتروشیمیایی تأثیر می‌گذارد؛ به‌طوری‌که با بهبود حساسیت حسگر زیستی - به دلیل اثر هم‌افزایی بین rGO و نانوساختارهای فلزی - همراه است. در مطالعه El-Zahry و همکاران، نانوذرات نقره (AgNPs) به دلیل رسانایی بالا، فعالیت واکنش سطحی بالا، راندمان کاتالیزوری بالا، توانایی جذب قوی، خواص طیفی بالا و سهولت آماده‌سازی انتخاب شد [۱۱۷ و ۱۱۸]. بریلینت بلو (BB)، یک رنگ تری‌فنیل متان است که به‌طور گسترده برای رنگ‌آمیزی پروتئین‌ها در زمینه بیوشیمی استفاده می‌شود. BB به‌عنوان ترکیبی که از راه الکتروپلیمریزاسیون بر روی سطح الکتروکاتود عمل می‌شود، انتخاب می‌شود و لایه‌های الکتروفعال PBB را تشکیل می‌دهد. لایه‌های PBB به‌خوبی سازماندهی می‌شود و بر روی سطح الکتروکاتود گرافیتی مدادی (PGE) به‌عنوان یک تختگاه (پلتفرم) برای پراکندگی نانوکامپوزیت‌های هیبریدی AgNPs-rGO در محل عمل می‌کند.

باتوجه به اهمیت روزوواستاتین، چندین روش به‌منظور اندازه‌گیری آن استفاده شده است؛ این روش‌ها، شامل طیف‌سنجی، الکتروفورز موینه‌ای، طیف‌نورسنجی، HPTLC و روش‌های الکتروشیمیایی است. اخیراً از روش‌های الکتروشیمیایی بیشتر از دیگر روش‌ها استقبال شده و علت آن حساسیت بالا، گزینش‌پذیری خوب، تکرارپذیری و سرعت بالا در مقایسه با سایر روش‌ها است.

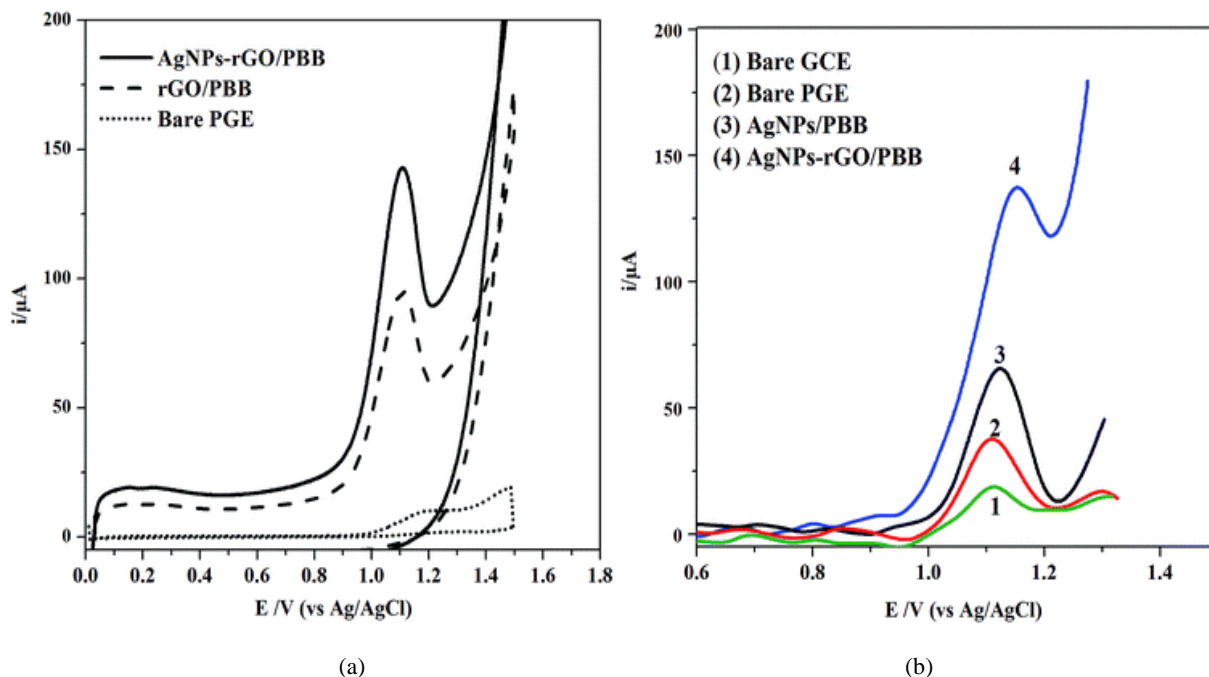
1. Hummer's Method

## ۷-۱ رفتار الکتروشیمیایی AgNPs-rGO/PBB نسبت به

### الکترواکسایش RS

به‌منظور نشان دادن عملکرد الکترودهای اصلاح‌شده، ولتاموگرام‌های چرخه‌ای RS با استفاده از الکترودهای PGE، rGO/PBB و AgNPs-rGO/PBB مطالعه شده است (شکل ۸-ا). در مقایسه با rGO/PBB و PGE اصلاح‌نشده، اثر افزایشی الکتروکاتود اصلاح‌شده AgNPs-rGO/PBB بر پیک اکسایش RS بررسی شد. علاوه بر این، روش ولتامتری موج‌مربعی (SWV) به‌منظور بررسی اکسایش الکتروشیمیایی RS با استفاده از PGE اصلاح‌نشده و الکتروکاتود کربن شیشه‌ای (GCE) استفاده شد. در این مطالعه مشخص شد که rGO خواص الکتروکاتالیزی الکتروکاتودی را افزایش می‌دهد. این رفتار ممکن است به اثر هم‌افزایی rGO به‌صورت ترکیب با نانوکامپوزیت‌های نقره نسبت داده شود. عملکرد بهبودیافته، مبتنی بر تسهیل انتقال الکترون بین لایه خارجی AgNPs-rGO و لایه‌های PBB داخلی از راه ماده رسانا rGO است. به‌علاوه، افزایش سطح فعال سطح الکتروکاتود مورد مطالعه ناشی از حضور AgNPs می‌تواند دلیل دیگری برای بهبود خواص الکتروکاتالیزی باشد. برای نشان دادن اهمیت rGO بر عملکرد اندازه‌گیری، الکتروکاتود دیگری حاوی AgNPs/PBB بدون استفاده از rGO، طراحی و رفتار الکتروشیمیایی آن با AgNPs-rGO/PBB در الکترواکسایش RS مقایسه شد (شکل ۸-ب). مطالعات نشان داد که AgNPs/PB از اثر اصلاحی کمتری نسبت به اکسایش RS برخوردار است. این کاهش در پاسخ الکتروکاتودی، اهمیت rGO را به‌عنوان یک عنصر ماده رسانا که از قابلیت بالای انتقال بار بین لایه‌ها برخوردار است، تأیید می‌کند.

حسگر دولایه AgNPs-rGO/PBB با استفاده از ترسیب الکتروکاتودی محلولی حاوی rGO و AgNPs طراحی و به‌وسیله روش‌های مختلف مطالعه شد. در این پژوهش، روش‌های مختلف شامل CV، SWV، SEM، EIS، LSV، طیف‌بینی FT-IR و رامان مطالعه شد. نتایج نشان داد که ترسیب الکتروشیمیایی در محل AgNPs-rGO بر روی تختگاه (پلتفرم) PBB، عملکرد الکتروکاتود مورد مطالعه را نسبت به الکتروکاتود اصلاح‌نشده افزایش می‌دهد. این رفتار ممکن است به اثر هم‌افزایی خواص رسانایی rGO و افزایش سطح فعال الکتروکاتود در نتیجه ترکیب نانوکامپوزیت‌های نقره نسبت داده شود. افزایش سطح تماس آنالیت مورد مطالعه بر روی سطح الکتروکاتود با محاسبه



شکل ۸. (a) منحنی‌های CV ترکیب RS در سطح الکترود اصلاح‌نشده، rGO/PBB و AgNPs-rGO/PBB، (b) منحنی‌های SWV ترکیب RS در سطح الکترودهای مختلف [۱۱۳].

Figure 8. (a) CV curves of RS at the surface of unmodified PGE, rGO/PBB and AgNPs-rGO/PBB, (b) SWV curves of RS at the surface of different electrodes [113].

(HMG-CoA reductase)، با وجود افزایش ترانس آمیناز کبدی، تجویز می‌شوند. طبق تحقیقات، پیش‌درمانی با استاتین‌ها ممکن است که پرفیوژن میوکارد میکروواسکولار را در بیماران مبتلا به سندرم حاد کرونری (ACS) حتی در شرایط تجویز کوتاه‌مدت قبل از عمل بهبود بخشد. آتورواستاتین (شکل ۹) و روزوواستاتین، استاتین‌هایی با شدت بالا هستند که معمولاً برای بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونر تجویز می‌شوند و دارای اثرات پلی‌تروپیک فراتر از اثر کاهش چربی هستند.

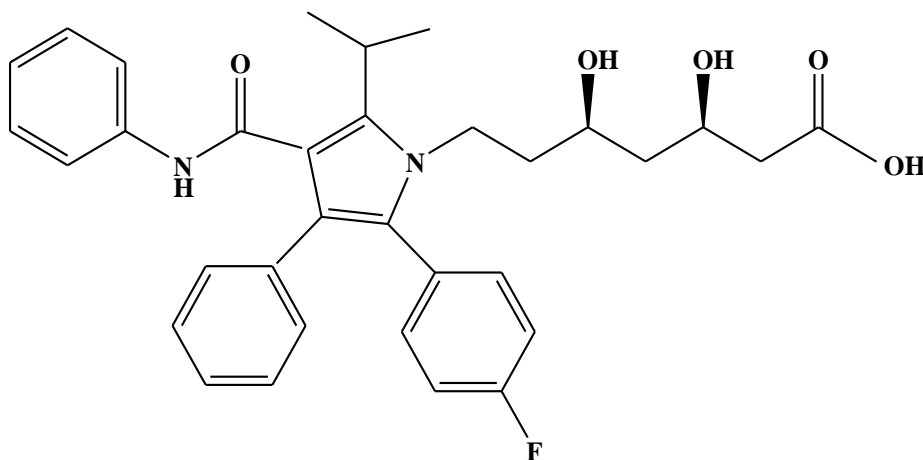
در یک مطالعه، راهال<sup>۱</sup> و همکاران [۱۲۰] گزارش دادند که آتورواستاتین یک اثر محافظتی قلبی مشابه با روزوواستاتین در بیماران مبتلا به ACS نشان داده است [۱۲۱]. در برخی از مطالعات، به تأثیر مثبت استاتین‌ها بر روی انواع سرطان‌ها مانند مالنوم و لنفوم توجه شده است. استاتین‌ها در اثر کاهش محتوای کلسترول سلول‌های کبدی توان گیرنده‌های LDL در سطح سلول را افزایش می‌دهد که این امر، سبب جذب LDL به وسیله این گیرنده‌ها به درون سلول‌ها می‌شود [۱۲۲]. استاتین‌ها یا مهارکننده‌های ردوکتاز HMGCoA در نحوه برقراری پیوند با پروتئین پلازما، حلالیت،

سطح فعال با استفاده از معادله Randles-Sevcik تأیید شد. در نهایت، روش الکتروشیمیایی پیشنهادی با موفقیت به منظور اندازه‌گیری حساس RS در ترکیبات مختلف دارویی و پلاسمای انسانی با حد تشخیص  $2/17 \times 10^{-9} \text{ mol L}^{-1}$  به کار گرفته شد [۱۱۳].

## ۸. آتورواستاتین

مطالعات نشان داده است که لیپوپروتئین با چگالی کم (LDL) بیشترین سهم ایجاد کلسترول را در خون عهده دار است؛ به طوری که پس از اکسایش، مهم‌ترین وظیفه را در ایجاد آترواسکلروز (تصلب شریان) برعهده دارد. ایجاد اختلال در چربی خون، یکی از عوامل بیماری‌زا و بسیار خطرناک در ایجاد بیماری عروق کرونر و آترواسکلروز قلمداد می‌شود [۱۱۹]. با افزایش حتی یک درصد LDL در خون، به بیماری عروق کرونر نیز به اندازه یک درصد افزوده می‌شود و از طرفی در اثر افزایش یک درصد HDL در خون، این بیماری به میزان دو تا سه درصدی کاهش می‌یابد. استاتین‌ها و مشتقات آن به منظور پیش‌گیری و یا کاهش خطرات ناشی از بیماری‌های قلبی-عروقی به عنوان یک ترکیب مهارکننده رقابتی

1. Rahhal



شکل ۹. ساختار شیمیایی آتورواستاتین.

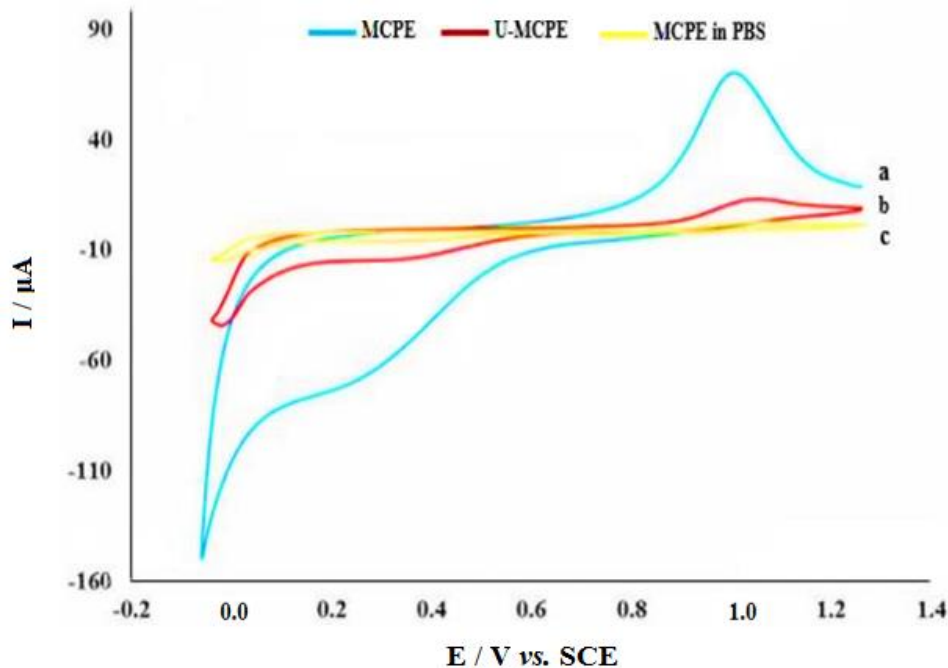
Figure 9. The chemical structure of atorvastatin.

پراکسیدشدن لیپیدها جلوگیری می‌کند و نیز سبب افزایش مهارکننده فعال‌کننده پالسمینوزن یک PAI-1 می‌شود [۱۳۰ و ۱۲۹]. آتورواستاتین در مقایسه با داروهای دیگر خانواده استاتین‌ها، اثرات منفی کمتری از خود نشان داده‌است؛ اما مصرف آن برای مدت طولانی و با مصرف دوزهای نامناسب از آن می‌تواند سبب عوارضی از جمله افزایش آپوپتوز در سلول‌های قلبی و عدم مویرگ‌زایی و همچنین عوارض کبدی شود [۱۳۲ و ۱۳۱]. تاکنون این دارو به کمک روش‌های طیف‌سنجی مشتقی [۱۳۳]، کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا [۱۳۵ و ۱۳۴]، طیف‌نورسنجی [۱۳۶]، کروماتوگرافی مایع جفت‌شده با طیف‌سنج جرمی [۱۳۷]، الکتروفورز موینه‌ای [۱۳۸] و روش‌های الکتروشیمیایی [۱۳۹] اندازه‌گیری شده‌است. بسیاری از روش‌های فوق، گران‌قیمت است، نیازمند به متصدی با تخصص زیاد دارد و وقت‌گیر است. اهمیت تعیین غلظت داروی آتورواستاتین، سختی و هزینه آنالیز زیاد روش‌های اندازه‌گیری، کلاته بجدی و همکاری را بر آن داشت تا روش ساده و ارزان را به‌منظور اندازه‌گیری آتورواستاتین - که از پرکاربردترین داروها است - معرفی کنند [۱۳۲].

#### ۸-۱ بررسی عملکرد الکتروود اصلاح‌شده

کاربرد یک حسگر جدید به‌منظور اکسایش الکتروشیمیایی و آنالیز آتورواستاتین (ATV) مطابق با شکل (۱۰) مطالعه شده‌است. برای این منظور، ابتدا با استفاده از روش ولتامتری چرخه‌ای، مطالعات الکتروشیمیایی ATV در سطح الکتروود اصلاح‌شده، انجام شد. همان‌گونه که در شکل (۱۰) نشان داده می‌شود، ولتاموگرام‌های

جذب، ترشح و همچنین توانایی در کاهش LDL متفاوت عمل می‌کند. این ترکیبات می‌تواند سبب افزایش پنج تا ده درصدی HDL شود و به همان اندازه از میزان تری‌گلیسیرید می‌کاهد. اگرچه تمامی استاتین‌ها سبب کاهش میزان تری‌گلیسیرید و در نتیجه کاهش آسیب‌دیدگی عروق کرونری می‌شود، اما اثرات متفاوتی روی کاهش میزان کلسترول و کاهش پیشرفت تصلب شریان و رویدادهای قلبی-عروقی نشان می‌دهد [۱۲۵-۱۲۳]. لازم به ذکر است که عوامل غیرلیپیدی یا اثرات غیروابسته به کلسترول، باعث بروز چنین تفاوت‌هایی می‌شود [۱۲۶]. مطالعات اندکی، پیش‌آگهی بیماران مبتلا به STEMI عملکرد میکروواسکولار عروق کرونر و عوارض جانبی آن‌ها تحت درمان با استاتین‌های مختلف را مقایسه کرده‌است. از نظر فارماکوکینتیک، زمان رسیدن به حداکثر غلظت پلاسمایی آتورواستاتین حدود ۱ ساعت و زمان روزواستاتین در عرض ۳ تا ۵ ساعت است. هدف از درمان با این داروها بازبایی سریع میکروسیرکولاسیون عروق کرونر است [۱۲۳]. آتورواستاتین از جمله تأثیرگذارترین داروها در کاهش میزان LDL محسوب می‌شود [۱۲۷]؛ اما، داروی سیمواستاتین در مقایسه با آتورواستاتین با دوز ۴۱-۸۱ mg نسبت به آتورواستاتین با دوز ۴۱-۲۱ mg اثرات بیشتری بر افزایش میزان HDL نشان داده‌است، در حالی که همان‌گونه که اشاره شد آتورواستاتین در کاستن میزان تری‌گلیسیرید مؤثرتر واقع می‌شود. با این حال، روزواستاتین نیز می‌تواند میزان HDL را به اندازه ۱۰٪ افزایش دهد [۱۲۸]. آتورواستاتین به دلیل دارا بودن اثرات آنتی‌اکسیدانی قوی از



شکل ۱۰. ولتاموگرام‌های چرخه‌ای یک محلول ۵۰/۰ nM نانومولار ATV در سطح (a) NF@Ch-mCPE (نمودار آبی)، (b) u-CPE (نمودار قرمز) در ۰/۱ مولار بافر فسفات، (c) NF@Ch-MCPE (C) در حضور بافر فسفات و در غیاب ATV [۱۳۲].  
**Figure 10. Cyclic voltammograms of 50.0 nM ATV at the surface of (a) NF@Ch-mCPE (blue plot), (b) u-CPE (red line) in 0.1 M phosphate buffer, (c) NF@Ch-MCPE (C) in the presence of phosphate buffer and in the absence of ATV [132].**

### ۹. اپینین

N-متیل دوپامین، دئوکسی اپی‌نفرین یا اپینین دارای ساختار کاتکول آمین‌استو بوده، به‌عنوان یک داروی ارگانیک طبیعی عمل می‌کند. در حیوانات، گیاهان و حشرات وجود دارد و دارای مشخصات دارویی مشابه با اپی‌نفرین است [۱۴۲]. این دارو محصولی از هیدرولیز آنزیمی ایبوپامین است که به‌عنوان یک داروی قلبی عروقی در درمان نارسایی احتقانی قلب مورد استفاده قرار می‌گیرد [۱۴۳-۱۴۶]. با وجود برتری‌های فراوان اپینین، استفاده بیش‌ازحد از این دارو اثرات مضر بر سلامت انسان دارد؛ بنابراین باید تحت نظارت استفاده شود. غلظت این دارو در ادرار و سرم خون انسان باید کنترل شود و از نظر بالینی برای ارزیابی سمیت، عوارض، تداخلات و اثربخشی درمانی مدیریت بالینی برخی از بیماران به‌طور هم‌زمان از داروهای متنوعی استفاده می‌کنند. بنابراین، بر لزوم اندازه‌گیری هم‌زمان این داروها تأکید می‌شود. ضربان قلب و فشار خون می‌تواند تحت تأثیر اپینین افزایش یابد و از این رو، تأکید بر لزوم کنترل غلظت این داروها در مایعات بدن بیماران ضروری است. تاکنون روش‌های مختلفی برای تعیین وجود اپینین در نمونه‌های

چرخه‌ای یک محلول ۵۰/۰ nM ATV در سطح الکترودهای NF@Ch-mCPE (a) و u-CPE (b) در حضور ۰/۱ M بافر فسفات (PBS)، انجام شد. جریان اکسیدی زمانی که از الکترودهای کربن اصلاح‌شده (MCPE) به‌عنوان حسگر استفاده شد، افزایش یافته که نشان‌دهنده کارایی بهتر و مؤثرتر الکترودهای اصلاح‌شده نسبت به الکترودهای اصلاح نشده است [۱۳۲].  
 در این مطالعه، یک حسگر اصلاح‌شده به‌منظور اندازه‌گیری الکتروشیمیایی آتورواستاتین با استفاده از کامپوزیت نیکل فریت اصلاح‌شده با کیتوسان پلیمری به‌عنوان ماده الکترودی جدید استفاده شد. رفتار الکتروشیمیایی ATV نشان می‌دهد که الکترودهای اصلاح‌شده پیشنهادی از حساسیت بالایی برخوردار است. در این پژوهش یک دامنه دینامیکی خطی وسیع، برای الکترودهای پیشنهادی، با حد تشخیص کمی مناسب نسبت به مطالعات گذشته نشان داده شده است. این حسگر، بیانگر یک نمونه از کاربرد ترکیبات کربنی مزوپروس به‌عنوان حسگرهای الکتروشیمیایی است [۱۴۱-۱۳۲].

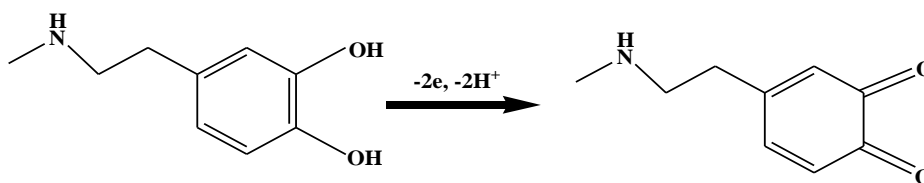
انجام دادند. ساختار منحصر به فرد نانوصفحه مانند NiCo-MOF مکان‌های الکتروفعلال بیشتر و مسیر کوتاه‌تری برای انتقال الکترون و انتشار الکتروولت فراهم می‌کند که منجر به عملکرد الکتروشیمیایی عالی می‌شود [۱۶۵]. نیز، فعالیت نانوصفحات دوفلزی NiCo-MOF در طول تعیین اپینین منجر به افزایش قابل توجه سیگنال ولتامتری آنالیت‌های مورد مطالعه شد. در این مطالعه، کاربرد حسگر توسعه یافته به منظور ردیابی اپینین در نمونه‌های واقعی نیز بررسی شد [۱۴۲].

#### ۹-۱ بررسی عملکرد الکتروود اصلاح شده

الکترواکسایش اپینین با تبادل الکترون و پروتون ارتباط دارد (شکل (۱۱)). بنابراین، اثر pH بر پاسخ الکتروشیمیایی اپینین بر روی حسگر NiCo-MOF/SPGE باید مطالعه شود. بدین منظور، در آزمایش‌های ۰/۱ مولار PB در محدوده pH برابر با ۹/۰-۲/۲۰ از DPV استفاده شد. نتایج بیشتر نشان داد که جریان اکسایش اپینین بر روی سطح NiCo-MOF/SPGE در pH خنثی نسبت به شرایط اسیدی یا قلیایی مناسب‌تر بوده و بنابراین، به عنوان مقدار بهینه در نظر گرفته شد (شکل (۱۲)).

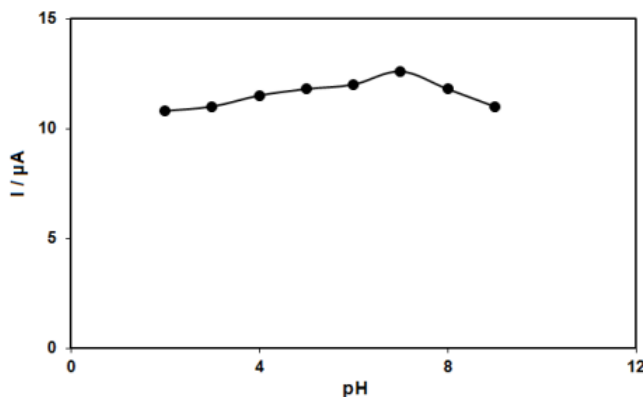
مختلف بحث و بررسی شده است. از جمله این روش‌ها، می‌توان به روش‌های کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا [۱۴۸ و ۱۴۷]، طیف‌نورسنجی [۱۴۹]، الکتروفورز موینه‌ای [۱۵۱ و ۱۵۰] و لومینسانس شیمیایی [۱۵۲] اشاره کرد. در همین حال، توجه زیادی برای تجزیه و تحلیل داروها، افزودنی‌های غذایی و سایر نمونه‌های بیولوژیکی و محیطی در محیط‌های واقعی به حسگرهای الکتروشیمیایی معطوف می‌شود [۱۵۷-۱۵۲]؛ زیرا این الکترودها به آسانی قابل حمل است و آنالیز نمونه را به سرعت امکان‌پذیر می‌سازد [۱۶۴-۱۵۸]. مواد تشکیل‌دهنده الکتروود، پیکر است بر اندازه‌گیری الکتروشیمیایی نمونه تأثیر می‌گذارد. آنالیت‌ها اهمیت انتخاب الکتروود را برای اندازه‌گیری مولکولی روشن می‌کنند. الکترودهای اصلاح شده با ترکیبات نانومتخلخل، به عنوان ابزاری توانا معمولاً در سل‌های الکتروشیمیایی قابل استفاده است. این الکترودها نامزدهای مؤثری برای تولید حسگرهای دقیق، همه‌کاره و مقرون به صرفه در اندازه‌های کوچک نمونه در سطح میکروولتر و تکرارپذیر به شمار می‌روند [۱۴۲].

در سال ۲۰۲۳ دوران‌دیش و همکاران تلاشی برای توسعه یک شیوه آسان برای ساخت نانوصفحات MOF دوفلزی (NiCo-MOF) به عنوان ماده الکتروودی قوی برای آنالیز الکتروشیمیایی اپینین



شکل ۱۱. الکترواکسایش اپینین در محیط غیرخنثی.

Figure 11. Electrooxidation of epinine in non-neutral environment.



شکل ۱۲. جریان پیک اپینین در مقابل pH در سطح NiCo-MOF/SPGE [۱۴۲].

Figure 12. Peak current of epinine vs. pH at the surface of NiCo-MOF/SPGE [142].

الکتروشیمیایی نیاز دارد. از دیگر سو، روش‌های الکتروشیمیایی دارای برتری‌های فوق‌العاده‌ای مانند سهولت استفاده، توانایی دستیابی به نتایج سریع، قابلیت کوچک‌سازی و ظرفیت اصلاح سطوح الکتروود با نانومواد مختلف هستند. به همین دلیل، روش‌های الکتروشیمیایی برای تجزیه و تحلیل بسیاری از داروها از گذشته تا به امروز ترجیح داده می‌شود. در آنالیز الکتروشیمیایی داروها، الکتروودهای کربن شیشه‌ای (GCE) [۱۷۴ و ۱۷۵]، الکتروودهای گرافیتی، الکتروودهای کربن چاپ‌شده با صفحه‌نمایش (SPCE) و الکتروودهای اصلاح‌شده خمیر کربن به‌طور گسترده استفاده شده‌است [۱۷۶]. CPE به‌دلیل کاربرد آسان، استفاده طولانی مدت، امکان اصلاح با مواد مختلف، دامنه پتانسیل گسترده و افزایش حساسیت در آنالیز الکتروشیمیایی نسبت به سایر الکتروودها ترجیح داده می‌شود. در تهیه CPE اصلاح‌شده، به‌طور گسترده از نانولوله‌ها، نانوغرافیت‌ها، پلیمرها و نانومواد مختلف و نانوساختارهای اکسید فلز [۱۶۶] در حوزه الکتروشیمی استفاده می‌شود. مطالعات زیادی با استفاده از الکتروودهای خمیر کربن اصلاح‌شده با نانوذرات مختلف، مانند نانوذرات نیکل اکسید، کبالت اکسید، تیتانیوم اکسید مخلوط و نانوذرات تنگستن تری‌اکسید و غیره در مقالات وجود دارد. ZnO در علم مواد به‌عنوان یک نیمه‌رسانا در گروه‌های II-VI در مرز بین نیمه‌هادی‌های یونی و کووالانسی درگیر است. این ماده، یکی از اکسیدهای فلزی با بیشترین اندازه ذرات در بین اکسیدهای فلزی به‌شمار می‌رود. تشکیل ZnO در یک بعد، دو بعد و سه بعد با روش‌های مختلف سنتز مشاهده می‌شود. به‌ویژه در حسگرهای الکتروشیمیایی، نانوسیم‌های روی اکسید، نانومیله‌ها و نانولوله‌ها اغلب به‌دلایلی مانند نسبت سطح به حجم و مسیر انتقال الکترون استفاده می‌شوند. در ساخت حسگر الکتروشیمیایی، تخلخل بالای ذرات ZnO، سطح مؤثر بالای آن و ریخت‌شناسی ZnO برای ظرفیت تشخیص حسگر بسیار مهم است. نانوساختارهای ZnO دارای ویژگی‌های قابل توجهی است (به‌عنوان مثال، سمی نبودن، زیست‌سازگاری، انرژی اتصال تحریکی زیاد، فاصله پیوند گسترده، ارتباط الکترونی، خواص پایداری شیمیایی و فتوشیمیایی) که سبب شده گزینه مناسبی برای تولید حسگرها و حسگرهای زیستی باشد. در مطالعات الکتروشیمیایی، ZnO در تهیه CPE همراه با نانومواد مختلف، مانند نانولوله‌های کربنی و مایعات یونی استفاده شده‌است.

توسعه حسگرهای الکتروشیمیایی نانوصفحات MOF یک شیوه آسان برای طراحی‌های سامانه‌های الکتروودی، به‌منظور اندازه‌گیری‌های الکتروشیمیایی است. یک ماده الکتروود مؤثر برای اصلاح سطح NiCo-MOF براساس مساحت سطح، تخلخل و نانوآشکال آن‌ها کاهش قابل توجهی در اضافه‌ولتاژ و NiCo-MOF شناسایی شد. ویژگی‌های قابل توجه نانوصفحات NiCo-MOF براساس مساحت سطح، تخلخل و ریخت‌شناسی آن‌ها، کاهش قابل توجهی در اضافه‌ولتاژ و افزایش حساسیت ایجاد کرد و از این‌رو، این ترکیبات را به گزینه‌ای مناسب در اندازه‌گیری اپنین تبدیل کرد. با توجه به یافته‌ها، محدوده دینامیکی خطی برابر با ۰/۳۳۵-۰/۰۷ میکرومولار و حد تشخیص معادل با ۰/۰۲ میکرومولار به‌دست آمد. تکرارپذیری و پایداری الکتروود اصلاح‌شده با نانوصفحات با چارچوب فلز-آلی و آلی با انحرافات استاندارد نسبی بررسی شد. نتایج نشان داد که NiCo-MOF/SPGE تکرارپذیری و پایداری بالایی دارد و بدین ترتیب NiCo-MOF/SPGE به‌عنوان یک الکتروود حساس نسبت به الکتروود اصلاح‌نشده برای سنجش این دارو مناسب است [۱۴۲].

#### ۱۰. میلرینون

تعداد زیادی دارو به‌منظور پیش‌گیری یا درمان بیماری‌ها و تضمین سلامت عمومی استفاده می‌شود. اغلب بیماری‌های قلبی ناشی از نارسایی احتقانی قلب است؛ جایی که تجمع پلاک در شریان کرونر باعث نکرور غیرقابل برگشت قلبی می‌شود، به‌طوری‌که جریان خون‌رسانی را به قلب مسدود می‌سازد. عوامل اینوتروپیک که انقباض میوکارد را بهبود می‌بخشد، سال‌ها است که در درمان نارسایی قلبی استفاده می‌شود. مهارکننده‌های فسفودی استراز-۳، دسته‌ای از داروهای اینوتروپیک، در درمان نارسایی قلبی استفاده می‌شود [۱۶۶]. میلرینون<sup>۱</sup> (MIL) یک مهارکننده انتخابی آنزیم فسفودی استراز-۳ است که برای درمان نارسایی قلبی استفاده می‌شود. MIL با مهار تخریب cAMP یک اثر اینوتروپیک و گشادکننده عروق نشان می‌دهد [۱۶۶]. تاکنون چندین روش تجزیه‌ای [۱۷۳-۱۶۷] به‌منظور تشخیص MIL در اشکال دارویی و مواد بیولوژیکی به‌کار رفته‌است. از میان این روش‌ها، روش‌های کروماتوگرافی به معرف‌ها و تجهیزات گرانتری نسبت به روش‌های

1. Milrinone

به طوری که در کاربردهای حساس، سازگار با محیط زیست و عملی برای آنالیز الکتروشیمیایی داروهای مختلف و مولکول‌های زیستی ترجیح داده می‌شود. در مطالعه سال ۲۰۲۲ Selcuk و همکاران، آنالیز الکتروشیمیایی MIL، به عنوان یک داروی اینوتروپ قلبی برای اولین مرتبه گزارش شد. در تعیین الکتروشیمیایی MIL، یک نانوحسگر با استفاده از CPE اصلاح شده با ZnO (nD@CPE/ZnO) ساخته شد. nD@CPE/ZnO که سیگنال‌های اکسایش و حساسیت MIL را افزایش می‌دهد، به عنوان مناسب‌ترین سطح برای تعیین MIL ترجیح داده می‌شود. علاوه بر این، nD@CPE/ZnO هم‌چنین به منظور آنالیز نمونه تزریق MIL، سرم خون و ادرار استفاده شد. در این پژوهش هم‌چنین، روش‌های مختلفی برای بررسی خواص nD@CPE/ZnO، مانند روش‌های میکروسکوپی و الکتروشیمی استفاده شد [۱۶۶]. روش الکتروشیمیایی پیشنهادی، روشی دقیق و به‌ویژه سریع و ارزان است و تنها به مقدار کمی نمونه نیاز دارد. اصلاح الکترودهای برهنه با یک نانوحسگر مناسب، برتری‌های مهمی در طراحی حسگرهای الکتروشیمیایی دارد. برتری دیگر الکترودهای اصلاح شده عموماً آلودگی سطحی کمتر نسبت به الکترودهای برهنه است. علاوه بر این، الکترودهای اصلاح شده نانو ساختار می‌توانند منجر به ایجاد پیک‌های الکتروشیمیایی مجزا در مخلوطی از گونه‌های فعال الکتروشیمیایی شوند [۱۵۰].

### ۱۱. ایزوپروتونول

ایزوپرنالین (INN) یا ایزوپروتونول یک داروی کاتکول‌آمین است. این دارو یک آگونیست غیرانتخابی بتا آدرنرژیک و از نظر ساختاری شبیه آدرنالین (اپی‌نفرین) است. گروه آمینو ایزوپروپیل موجود در ایزوپروتونول آن را برای گیرنده‌های  $\beta$  انتخابی می‌کند. گروه‌های هیدروکسی کاتکول آزاد آن را مستعد متابولیسم آنزیمی نگه می‌دارد. ایزوپروتونول برای درمان برادی‌کاردی (ضربان قلب کند)، بلوک قلبی، به‌ندرت برای آسم، گلوکوم و به عنوان استیپتیک استفاده می‌شود. با این وجود، مصرف بیش از حد دارو ممکن است باعث نارسایی قلبی و آریتمی شود. از این رو، تعیین انتخابی و حساس این دارو در نمونه‌های دارویی و بیولوژیکی بسیار حائز اهمیت است [۱۷۷]. از آنجایی که ایزوپروتونول یک مولکول الکتروفعال است، برای تشخیص الکتروشیمیایی گزینه مناسبی

به شمار می‌رود [۱۸۱-۱۷۸]. یکی از زمینه‌های مهم در الکتروشیمی مدرن، اصلاح سطح الکتروده است؛ امروزه استفاده از روش‌های ولتامتری- که اساس آن الکترودهای اصلاح شده برای تعیین مقادیر کمی از گونه‌های مهم در نمونه‌های واقعی است- توصیه می‌شود [۱۸۵-۱۸۲].

گرافن به عنوان شکل جدیدی از نانومواد کربنی، یک صفحه دوبعدی با ضخامت تک‌اتم از اتم‌های کربن با پیوند شش‌ضلعی و هیبریداسیون  $sp^2$  است. اخیراً گرافن به عنوان یک ماده الکتروده جذاب توجه زیادی را به خود جلب کرده است، زیرا به دلیل مساحت سطح ویژه بزرگش، خواص الکترونیکی غیرمعمول مانند تحرک بالای حامل‌های بار و ارتقای بسیار زیاد سرعت انتقال الکترون، خواص کاتالیزوری عالی و پایداری بالا را از خود نشان می‌دهد [۱۸۹-۱۸۳].

### ۱۱-۱ بررسی عملکرد الکتروده اصلاح شده در اندازه‌گیری

#### ایزوپروتونول

در یک مطالعه، خواص الکتروده خمیر کربن اصلاح شده با کمپلکس مولیبدن-نانولوله‌های کربنی (MC-CNPE) نسبت به اکسایش ایزوپروتونول و محصولات اکسایش آن با ثبت نمودارهای CV الکتروده اصلاح شده قبل و بعد از اصلاح سطح در حضور ایزوپروتونول بررسی شده است. نمودارهای CV در حضور ایزوپروتونول پس از ۱۵ چرخه پتانسیل با سرعت اسکن  $10 \text{ mV/s}$  ثبت شد. در این حالت، پتانسیل‌های پیک بدون تغییر بوده و جریان پیک به میزان کمتر از  $2/3\%$  کاهش یافته است. بنابراین، در سطح الکتروده اصلاح شده نه تنها حساسیت افزایش می‌یابد، بلکه از اثر آلودگی سطح الکتروده نیز کاسته می‌شود. هم‌چنین، قابلیت الکتروده برای تولید یک سطح قابل تکرار به وسیله داده‌های CV به دست آمده در شرایط بهینه در سطح الکتروده اصلاح شده فوق به طور جداگانه بررسی شد. میزان انحراف استاندارد نسبی، برای مشخصه‌های مختلف به عنوان معیاری برای تکرارپذیری سطح، رضایت‌بخش (حدود ۱-۴٪) است که تقریباً همان چیزی است که برای تجدید سطح خمیر کربن معمولی انتظار می‌رود [۱۷۸].

در یک مطالعه دیگر، مشخص شد که رفتار الکتروشیمیایی ایزوپروتونول به مقدار pH محلول آبی بستگی دارد. بنابراین،

جدول ۱. داده‌های ولتامتری چرخه‌ای حاصل از [۱۸۹]3,4'-AAGCPEs

Table 1. Cyclic voltammetric data obtained for 3,4'-AAGCPEs[189].

Parameter	Value (vs. Ag/AgCl/KCl, 3.0 M)
$E_{Pa}$ , V	0.27 (1.1)
$E_{Pc}$ , V	0.13 (1.3)
$E_{1/2}$ , V	0.20 (1.2)
$\Delta E_p$ , V	0.14 (1.2)
$I_{Pa}$ , $\mu A$	1.05 (1.3)
$I_{Pc}$ , $\mu A$	-0.90 (1.5)

## ۱۲. نتیجه‌گیری

هدف اصلی پژوهش حاضر، بررسی حسگرهای اصلاح‌شده به‌وسیله ترکیبات متخلخل نانوساختار به‌منظور اندازه‌گیری حساس داروهای قلبی در نمونه‌های پیچیده حقیقی است. برای این منظور، ابتدا نانوساختارهای مختلف مطالعه و بررسی شد. سپس، به‌هیک از آنها به‌تفصیل پرداخته و حسگرهای نانوساختار الکتروشیمیایی استفاده‌شده، بررسی شد. نتایج نشان داد که الکترودهای اصلاح‌شده نانوساختار، نسبت به الکترودهای اصلاح‌نشده از افزایش حساسیت اندازه‌گیری قابل توجهی در مطالعات مربوطه برخوردار بوده‌است. درنهایت، توانایی الکترودهای اصلاح‌شده نانوساختار در نمونه‌های مختلف دارویی بررسی شد و نتایج قابل قبولی به‌دست آمد. براساس مطالعات، مشخص شد که نانوساختارهای مورد بررسی نامزد مناسبی برای طراحی حسگرهای الکتروشیمیایی حساس در آنالیز نمونه‌های دارویی و بیولوژیکی به‌عنوان نمونه‌های حقیقی پیچیده به‌شمار می‌رود. همچنین، در جدول (۲) فهرست نتایج مربوط به داروها و الکترودهای اصلاح‌شده مورد مطالعه برای اندازه‌گیری آنها، خلاصه شده‌است.

بهینه‌سازی pH محلول برای به‌دست‌آوردن اکسایش الکتروکاتالیستی ایزوپروترونول ضروری به‌نظر می‌رسد. از این‌رو، رفتار الکتروشیمیایی ایزوپروترونول در محلول ۰/۱ مولار بافر فسفات با مقادیر pH مختلف ( $2.0 < pH < 9.0$ ) در سطح الکترودهای اصلاح‌شده با ۳-۴- آمینو-۳- هیدروکسی-بی-فنیل-۴-یل-اکریلیک اسید<sup>۱</sup> و با روش CV مطالعه و مشخص شد که اکسایش الکتروکاتالیستی ایزوپروترونول در سطح الکترودهای اصلاح‌شده در محیط خنثی نسبت به یک محیط اسیدی یا بازی مطلوب‌تر است. این پدیده به‌عنوان یک رشد تدریجی در جریان پیک آندی و کاهش هم‌زمان در پیک جریان کاتدی در ولتاموگرام‌های الکترودهای اصلاح‌شده ظاهر می‌شود. بنابراین،  $pH = 7.0$  به‌عنوان pH بهینه، به‌منظور الکتروکاتالیز اکسایش ایزوپروترونول با استفاده از روش پیشنهادی انتخاب شد [۱۸۹]. درحالی‌که پتانسیل پیک آندی برای اکسایش ایزوپروترونول در سطح الکترودهای اصلاح‌شده با گرافن اکساید (GCPE) و الکترودهای اصلاح‌نشده (CPE) به‌ترتیب برابر با ۵۰۰ و ۵۴۰ میلی‌ولت است، پتانسیل مربوطه در سطح 3,4'-AAGCPE و 3,4'-AACPE تقریباً برابر با ۲۷۰ میلی‌ولت است. این نتایج نشان می‌دهد که 3,4'-AA می‌تواند به‌عنوان یک واسطه خوب عمل کند و پتانسیل پیک برای اکسایش ایزوپروترونول در 3,4'-AAGCPE و 3,4'-AACPE به‌ترتیب برابر با ۲۳۰ و ۲۷۰ میلی‌ولت به‌سمت مقادیر منفی در مقایسه با الکترودهای اصلاح‌نشده GPE و CPE به‌دست آمد. با این حال، 3,4'-AAGCPE پیک جریان آندی بسیار بالاتری را برای اکسایش ایزوپروترونول در مقایسه با 3,4'-AACPE نشان می‌دهد که این امر بیان می‌کند که ترکیب نانو ورق‌های گرافن اکساید و واسطه 3,4'-AA به‌طور قابل توجهی عملکرد الکترودها را نسبت به الکترودهای بدون پوشش برای اندازه‌گیری ایزوپروترونول بهبود بخشیده‌است (جدول (۱)). براساس این مطالعه، 3,4'-AAGCPE فعالیت الکتروکاتالیستی بسیار خوبی را برای ایزوپروترونول نشان داد. جریان SWV ایزوپروترونول در سطح 3,4'-AAGCPE به‌صورت خطی با غلظت ایزوپروترونول در محدوده  $1.0 \times 10^{-8}$  تا  $2.5 \times 10^{-5}$  مولار افزایش یافته و حد تشخیص ۱۲ nM به‌دست آمده‌است. همچنین، این روش برای تعیین ایزوپروترونول در برخی از نمونه‌های حقیقی نیز استفاده شده‌است [۱۸۹].

1. 3-(4'-Amino-3'-hydroxy-biphenyl-4-yl)-acrylic acid, (3,4'-AA)

جدول ۲. فهرست داروهای مورد مطالعه.

Table 2. The list of the studies drugs.

Number	Drug name	Electrode	Modifier	Properties	Reference
1	Gemfibrozil	Glassy carbon	Multi-walled carbon nanotubes.(MWCNTs)	High repeatability and accuracy	29
2	Dopamine	Carbon paste	Acridine orange stabilized on MWC.	High sensitivity	62
3	Captopril	Carbon paste	The interface between acetylferrocene and nickel oxide nanoparticles.	High sensitivity and accuracy	73
4	Diltiazem	Glassy carbon	Multi-walled carbon nanotubes	High surface area, Low detection limit	75
5	Phenylephrine	Carbon paste	Carbon nanoparticles	High electron transfer rate, low overvoltage, electrocatalytic effect, high sensitivity	89
6	Rosuvastatin	Pencil graphite	rGO and silver nanocomposites	High electron transfere, high sensitivity, good selectivity, high reproducibility	106
7	Atorvastatin	Carbon paste	NF@Ch-mCPE and u-CPE	High sensitivity	125
8	Opinin	Pencil graphite	NiCo-MOF nanosheets	High reproducibility and stability, low detection limit	135
9	Milrinone	Carbon paste	ZnO (nD@CPE/ZnO)	Low cost, high accuracy, fast electron transfere, less surface pollution, low in overlapping peaks	166
10	Isoproterenol	Carbon paste & Pencil graphite	Graphene	Excellent electrocatalytic activity, low detection limit	178

## مراجع

- [1] Zdravkov, B., Čermák, J., Šefara, M., & Janků, J. (2007). Pore classification in the characterization of porous materials: *A perspective. Open Chemistry*, 5(2), 385-395.
- [2] Osenberg, M., Hilger, A., Neumann, M., Wagner, A., Bohn, N., Binder, J. R., & Manke, I. (2023). Classification of FIB/SEM-tomography images for highly porous multiphase materials using random forest classifiers. *Journal of Power Sources*, 570, 233030.
- [3] Sangshetti, J. N., Deshpande, M., Zaheer, Z., Shinde, D. B., & Arote, R. (2017). Quality by design approach: Regulatory need. *Arabian Journal of chemistry*, 10, S3412-S3425.
- [4] Chittireddy, H. N. P. R., Kumar, J. S., Bhimireddy, A., Shaik, M. R., Hatshan, M. R., Khan, M., & Shaik, B. (2023). Development and Validation for Quantitative Determination of Genotoxic Impurity in Gemfibrozil by Gas Chromatography with Mass Spectrometry. *Separations*, 10(3), 145.
- [5] Sanghavi, B. J., Kalambate, P. K., Karna, S. P., & Srivastava, A. K. (2014). Voltammetric determination of sumatriptan based on a graphene/gold nanoparticles/Nafion composite modified glassy carbon electrode. *Talanta*, 120, 1-9.
- [6] Yola, M. L., Atar, N., Üstündağ, Z., & Solak, A. O. (2013). A novel voltammetric sensor based on p-aminothiophenol functionalized graphene oxide/gold nanoparticles for determining quercetin in the presence of ascorbic acid. *Journal of Electroanalytical Chemistry*, 698, 9-16.
- [7] Yola, M. L., Atar, N., Qureshi, M. S., Üstündağ, Z., & Solak, A. O. (2012). Electrochemically grafted etodolac film on glassy carbon for Pb (II)

- determination. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 171, 1207-1215.
- [8] Yaldagard, M. (2023). Electrochemical Fundamentals of Polymer Fuel Cells and Factors Affecting its Performance. *Iranian Chemical Engineering Journal*, 21(125), 22-56, [In Persian].
- [9] Zargham, A., Moghaddam, J., Keramati, N. (2020). Investigation of Methods and Affecting Factors on the Synthesis of Copper (I) Oxide Nanoparticles in Stable Form. *Iranian Chemical Engineering Journal*, 19(111), 81-91, [In Persian].
- [10] Brahman, P. K., Dar, R. A., Tiwari, S., & Pitre, K. S. (2012). Electrochemical behavior of gatifloxacin at multi-walled carbon nanotube paste electrode and its interaction with DNA. *Reviews in Analytical Chemistry*, 31(2), 83-92.
- [11] Zinatloo-Ajabshir, S., & Salavati-Niasari, M. (2019). Preparation of magnetically retrievable CoFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>@ SiO<sub>2</sub>@ Dy<sub>2</sub>Ce<sub>2</sub>O<sub>7</sub> nanocomposites as novel photocatalyst for highly efficient degradation of organic contaminants. *Composites Part B: Engineering*, 174, 106930.
- [12] Zinatloo-Ajabshir, Z., & Zinatloo-Ajabshir, S. (2019). Preparation and characterization of curcumin niosomal nanoparticles via a simple and eco-friendly route. *Journal of Nanostructures*, 9(4), 784-790.
- [13] Zinatloo-Ajabshir, S., & Taheri Qazvini, N. (2015). Effect of some synthetic parameters on size and polydispersity index of gelatin nanoparticles cross-linked by CDI/NHS system. *Journal of Nanostructures*, 5, 137-144.
- [14] Zhang, D., Ouyang, X., Ma, J., Li, L., & Zhang, Y. (2016). Electrochemical behavior and voltammetric determination of curcumin at electrochemically reduced graphene oxide modified glassy carbon electrode. *Electroanalysis*, 28(4), 749-756.
- [15] Wang, J., Wang, Z., Liu, J., Li, H., Li, Q. X., Li, J., & Xu, T. (2013). Nanocolloidal gold-based immuno-dip strip assay for rapid detection of Sudan red I in food samples. *Food Chemistry*, 136(3-4), 1478-1483.
- [16] Kim, B. K., Kim, J. Y., Kim, D. H., Choi, H. N., & Lee, W. Y. (2013). Electrochemical determination of bisphenol A at carbon nanotube-doped titania-nafion composite modified electrode. *Bulletin of the Korean Chemical Society*, 34(4), 1065-1069.
- [17] Keyvanfard, M., Shakeri, R., Karimi-Maleh, H., & Alizad, K. (2013). Highly selective and sensitive voltammetric sensor based on modified multiwall carbon nanotube paste electrode for simultaneous determination of ascorbic acid, acetaminophen and tryptophan. *Materials Science and Engineering: C*, 33(2), 811-816.
- [18] Amirabedi, P., Akbari, A., Yegani, R., Raveshiyani S. (2020). Effect of methyl and fluorine grafted silica nanoparticles on the performance of polypropylene membrane contactors. *Iranian Chemical Engineering Journal*, 19 (108), 89-100, [In Persian].
- [19] Zinatloo-Ajabshir, S., & Taheri, Q. N. (2014). Inverse miniemulsion method for synthesis of gelatin nanoparticles in presence of CDI/NHS as a non-toxic cross-linking system. *Journal of Nanostructures*, 4, 267-275.
- [20] Habibi, B. Ayazi, Rostami, Jalal. (2018). Measurement of simultaneous electrolysis of morphine and phenylephrine using ceramic carbon electrode modified with ionic liquid and carbon nanotubes. *Applied Chemistry*, 13(46), 28-9, 9-10, [In Persian].
- [21] Habibi, B., & Pournaghi-Azar, M. H. (2010). Simultaneous determination of ascorbic acid, dopamine and uric acid by use of a MWCNT modified carbon-ceramic electrode and differential pulse voltammetry. *Electrochimica Acta*, 55(19), 5492-5498.
- [22] Habibi, B., Jahanbakhshi, M., & Pournaghi-Azar, M. H. (2011). Differential pulse voltammetric simultaneous determination of acetaminophen and ascorbic acid using single-walled carbon nanotube-modified carbon-ceramic electrode. *Analytical Biochemistry*, 411(2), 167-175.
- [23] Taheri Qazvini, N., & Zinatloo-Ajabshir, S., (2011). Synthesis and characterization of gelatin nanoparticles using CDI/NHS as a non-toxic cross-linking system. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 22, 63-69.
- [24] Wang, X., Liu, B., Li, J., Zhai, Y., Liu, H., Li, L., & Wen, H. (2021). Conductive 2D Metal-organic Framework (Co, NiCo, Ni) Nanosheets for Enhanced Non-enzymatic Detection of Urea. *Electroanalysis*, 33(6), 1484-1490.
- [25] Ezzati, M., Shahrokhian, S., & Hosseini, H. (2020). In situ two-step preparation of 3D NiCo-BTC MOFs on a glassy carbon electrode and a graphitic screen printed electrode as nonenzymatic glucose-sensing platforms. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, 8(38), 14340-14352.
- [26] Baumann, A. E., Burns, D. A., Liu, B., & Thoi, V. S. (2019). Metal-organic framework functionalization and design strategies for advanced electrochemical energy storage devices. *Communications Chemistry*, 2(1), 86.
- [27] Beitollahi, H., Mohammadi, S. Z., Safaei, M., & Tajik, S. (2020). Applications of electrochemical sensors and biosensors based on modified screen-printed electrodes: a review. *Analytical Methods*, 12(12), 1547-1560.
- [28] Mustafa, Y. F., Chehardoli, G., Habibzadeh, S., & Arzehgar, Z. (2022). Electrochemical detection of

- sulfite in food samples. *Journal of Electrochemical Science and Engineering*, 12(6), 1061-1079.
- [29] Mohabis, R. M., Fazeli, F., Amini, I., & Azizkhani, V. (2022). An overview of recent advances in the detection of ascorbic acid by electrochemical techniques. *Journal of Electrochemical Science and Engineering*, 12(6), 1081-1098.
- [30] Hajializadeh, A. (2022). An electrochemical sensor for detection of vanillin in food samples using CuFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> nanoparticles/ionic liquids modified carbon paste electrode. *Journal of Electrochemical Science and Engineering*, 12(6), 1193-1203.
- [31] Ghasemzadeh, K., Valibak Nejad, M., Aghaeinejad-Meybodi, A. (2018). A Review of Membrane Technology Application in Novel Drug Delivery Systems. *Iranian Chemical Engineering Journal*, 17(92), 18-31, [In Persian].
- [32] Mohammadian, A., Ebrahimi, M. (2020). Voltammetric measurement of tert-butyl hydroquinone in food samples using carbon paste modified with gold nanoparticles and ionic liquid as sensors. *Applied Chemistry*, 15(55), 289-298. [In Persian].
- [33] Ghafouri Taleghani, H. R., Salimi Kenari, H. Cheraghi, M. (2023). Investigation of the controlled release behavior of amoxicillin from dextran hydrogels, *Iranian Chemical Engineering Journal*, doi: 10.22034/ijche.2023.401459.1320, [In Persian].
- [34] Porrang, S., Rahemi, N., Davaran, S., Mahdavi, M., Hassanzadeh, B. (2021). Synthesis of High Biocompatible Mesoporous Silica Nanocarriers with Regular and Uniform Pore Distribution for Doxorubicin Drug Delivery. *Iranian Chemical Engineering Journal*, 20(115), 31-42. [In Persian].
- [35] Garza, M. A., Wason, E. A., & Zhang, J. Q. (2015). Cardiac remodeling and physical training post myocardial infarction. *World journal of cardiology*, 7(2), 52.
- [36] Ahmadi Reskety, A., Arab Chamjangali, M., Goudarzi, N., Bagherian, G., & Salami, M. (2017). Glassy carbon electrode modified with multi-walled carbon nanotubes and polyalizarin red S as a novel voltammetric sensor for measuring Gemfibrosil, [In Persian].
- [37] Todd, P. A., & Ward, A. (1988). Gemfibrozil: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in dyslipidaemia. *Drugs*, 36, 314-339.
- [38] Vashist, S. K., & Luong, J. H. (2015). Recent advances in electrochemical biosensing schemes using graphene and graphene-based nanocomposites. *Carbon*, 84, 519-550.
- [39] Craig, C. R., & Stitzel, R. E. (Eds.). (2004). Modern pharmacology with clinical applications. *Lippincott Williams & Wilkins*.
- [40] Hussein, R. F., & Hammami, M. M. (2014). Determination of gemfibrozil level and its stability in human plasma by fully validated rapaid HPLC analysis. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 3(10), 174-185.
- [41] Ahmad, P. H., Feizbakhsh, A., Karimpour, M., & Moniri, E. (2013). Determination of gemfibrozil in drug matrix and human biological fluid by dispersive liquid-liquid microextraction with high performance liquid chromatography. *Journal of Food and Drug Analysis*, 21(1), 15.
- [42] Kublin, E., Kaczmarek-Graczyk, B., Malanowicz, E., & Mazurek, A. P. (2010). Methods of chromatographic determination of medicines decreasing the level of cholesterol. *Acta Poloniae Pharmaceutica n Drug Research*, 67, 455-461.
- [43] Naing, N. N., Li, S. F. Y., & Lee, H. K. (2015). Graphene oxide-based dispersive solid-phase extraction combined with in situ derivatization and gas chromatography-mass spectrometry for the determination of acidic pharmaceuticals in water. *Journal of Chromatography A*, 1426, 69-76.
- [44] Huang, S., Zhu, F., Jiang, R., Zhou, S., Zhu, D., Liu, H., & Ouyang, G. (2015). Determination of eight pharmaceuticals in an aqueous sample using automated derivatization solid-phase microextraction combined with gas chromatography-mass spectrometry. *Talanta*, 136, 198-203.
- [45] Manzoori, J. L., & Amjadi, M. (2003). Spectrofluorimetric and micelle-enhanced spectrofluorimetric methods for the determination of gemfibrozil in pharmaceutical preparations. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 31(3), 507-513.
- [46] El-Din, M. M. S., Attia, K. A., Nassar, M. W., & Kaddah, M. M. (2010). Two different spectrofluorimetric methods for simultaneous determination of gemfibrozil and rosiglitazone in human plasma. *Talanta*, 82(5), 1708-1716.
- [47] Villar, A. M. S., Campmany, A. C. C., Bellowa, L. H., Trenchs, M. A., & Naveros, B. C. (2013). Validated spectrofluorometric method for determination of gemfibrozil in self nanoemulsifying drug delivery systems (SNEDDS). *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 113, 22-27.
- [48] Elsherif, Z. A., Abas, S. S., Abdelwahab, M. H., & El-Weshahy, S. O. H. E. R. (2013). Determination of gemfibrozil and fenofibrate in pharmaceuticals in presence of their degradation products. *Int. J. Pharm. Sci*, 5(3), 886-896.
- [49] Xu, M., Song, J., Guo, W., & Li, N. (2004). Polarographic behavior of gemfibrozil in the presence of dissolved oxygen and its analytical application. *Electroanalysis: An International Journal Devoted to*

- Fundamental and Practical Aspects of Electroanalysis*, 16(12), 1038-1043.
- [50] Luo, J., Jiang, S., Zhang, H., Jiang, J., & Liu, X. (2012). A novel non-enzymatic glucose sensor based on Cu nanoparticle modified graphene sheets electrode. *Analytica chimica acta*, 709, 47-53.
- [51] Thota, R., & Ganesh, V. (2016). Selective and sensitive electrochemical detection of methyl parathion using chemically modified overhead projector sheets as flexible electrodes. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 227, 169-177.
- [52] Yu, X., Chen, Y., Chang, L., Zhou, L., Tang, F., & Wu, X. (2013).  $\beta$ -cyclodextrin non-covalently modified ionic liquid-based carbon paste electrode as a novel voltammetric sensor for specific detection of bisphenol A. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 186, 648-656.
- [53] Janíková-Bandžuchová, L., Šelešovská, R., Schwarzová-Pecková, K., & Chýlková, J. (2015). Sensitive voltammetric method for rapid determination of pyridine herbicide triclopyr on bare boron-doped diamond electrode. *Electrochimica Acta*, 154, 421-429.
- [54] Tyszczyk-Rotko, K., Bęczkowska, I., & Nosal-Wiercińska, A. (2014). Simple, selective and sensitive voltammetric method for the determination of herbicide (paraquat) using a bare boron-doped diamond electrode. *Diamond and related materials*, 50, 86-90.
- [55] Velmurugan, M., Thirumalraj, B., Chen, S. M., Al-Hemaid, F. M., Ali, M. A., & Elshikh, M. S. (2017). Development of electrochemical sensor for the determination of palladium ions ( $Pd^{2+}$ ) using flexible screen printed un-modified carbon electrode. *Journal of Colloid and Interface Science*, 485, 123-128.
- [56] Piovesan, J. V., de Lima, C. A., Santana, E. R., & Spinelli, A. (2017). Voltammetric determination of condensed tannins with a glassy carbon electrode chemically modified with gold nanoparticles stabilized in carboxymethylcellulose. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 240, 838-847.
- [57] Vashist, S. K., & Luong, J. H. (2015). Recent advances in electrochemical biosensing schemes using graphene and graphene-based nanocomposites. *Carbon*, 84, 519-550.
- [58] Salehzadeh, H., Ebrahimi, M., Nematollahi, D., & Salarian, A. A. (2016). Electrochemical study of fenitrothion and bifenox and their simultaneous determination using multiwalled carbon nanotube modified glassy carbon electrode. *Journal of Electroanalytical Chemistry*, 767, 188-194.
- [59] Ardila, J. A., Oliveira, G. G., Medeiros, R. A., & Fatibello-Filho, O. (2013). Determination of gemfibrozil in pharmaceutical and urine samples by square-wave adsorptive stripping voltammetry using a glassy carbon electrode modified with multi-walled carbon nanotubes within a dihexadecyl hydrogen phosphate film. *Journal of Electroanalytical Chemistry*, 690, 32-37.
- [60] Barsan, M. M., Ghica, M. E., & Brett, C. M. (2015). Electrochemical sensors and biosensors based on redox polymer/carbon nanotube modified electrodes: a review. *Analytica chimica acta*, 881, 1-23.
- [61] Tran, H. V., Piro, B., Reisberg, S., Tran, L. D., Duc, H. T., & Pham, M. C. (2013). Label-free and reagentless electrochemical detection of microRNAs using a conducting polymer nanostructured by carbon nanotubes: Application to prostate cancer biomarker miR-141. *Biosensors and Bioelectronics*, 49, 164-169.
- [62] Liu, H. J., Yang, D. W., & Liu, H. H. (2012). A hydrogen peroxide sensor based on the nanocomposites of poly (brilliant cresyl blue) and single walled-carbon nanotubes. *Analytical Methods*, 4(5), 1421-1426.
- [63] Stevens, J. L., Huang, A. Y., Peng, H., Chiang, I. W., Khabashesku, V. N., & Margrave, J. L. (2003). Sidewall amino-functionalization of single-walled carbon nanotubes through fluorination and subsequent reactions with terminal diamines. *Nano Letters*, 3(3), 331-336.
- [64] Chen, R. J., Zhang, Y., Wang, D., & Dai, H. (2001). Noncovalent sidewall functionalization of single-walled carbon nanotubes for protein immobilization. *Journal of the American Chemical Society*, 123(16), 3838-3839.
- [65] Star, A., Liu, Y., Grant, K., Ridvan, L., Stoddart, J. F., Steuerman, D. W., & Heath, J. R. (2003). Noncovalent side-wall functionalization of single-walled carbon nanotubes. *Macromolecules*, 36(3), 553-560.
- [66] Wu, K., & Hu, S. (2004). Deposition of a thin film of carbon nanotubes onto a glassy carbon electrode by electropolymerization. *Carbon*, 42(15), 3237-3242.
- [67] Liu, J., Zhou, D., Liu, X., Wu, K., & Wan, C. (2009). Determination of kojic acid based on the interface enhancement effects of carbon nanotube/alizarin red S modified electrode. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 70(1), 20-24.
- [68] Oberlin, A., Endo, M., & Koyama, T. (1976). Filamentous growth of carbon through benzene decomposition. *Journal of crystal growth*, 32(3), 335-349.
- [69] Alipour, E., Majidi, M. R., Saadatirad, A., Mahdi Golabi, S., & Alizadeh, A. M. (2013). Simultaneous determination of dopamine and uric acid in biological samples on the pretreated pencil graphite electrode. *Electrochimica Acta*, 91, 36-42.

- [70] Bhayat, S. I., Gowda, H. M., & Eisenhut, M. (2016). Should dopamine be the first line inotrope in the treatment of neonatal hypotension? Review of the evidence. *World journal of clinical pediatrics*, 5(2), 212.
- [71] Beitollahi, H., Tajik, S. (2020). Fabrication of an electrochemical sensor using a printed plate electrode modified with MnO<sub>2</sub> nanorods for measuring dopamine. *Iranian Journal of Chemistry and Chemical Engineering*, 39(1), 119-127, [In Persian].
- [72] Demir, E., Göktug, Ö., İnam, R., & Doyduk, D. (2021). Development and characterization of iron (III) phthalocyanine modified carbon nanotube paste electrodes and application for determination of fluometuron herbicide as an electrochemical sensor. *Journal of Electroanalytical Chemistry*, 895, 115389.
- [73] Santana, E. R., Martins, E. C., & Spinelli, A. (2021). Electrode modified with nitrogen-doped graphene quantum dots supported in chitosan for triclocarban monitoring. *Microchemical Journal*, 167, 106297.
- [74] Kumaravel, A., & Murugananthan, M. (2021). Electrochemical detection of fenitrothion using nanosilver/dodecane modified glassy carbon electrode. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 331, 129467.
- [75] Silah, H., Erkmen, C., Demir, E., & Uslu, B. (2021). Modified indium tin oxide electrodes: Electrochemical applications in pharmaceutical, biological, environmental and food analysis. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 141, 116289.
- [76] Zare-Mehrjardi, H. R. (2021). Preparation of acridine orange-MWCNT modified electrode for voltammetric detection of dopamine in the presence of ascorbic acid. *Iranian Journal of Analytical Chemistry*, 8(1), 102-109.
- [77] Bagheri, H., Karimi-Maleh, H., Karimi, F., Mallakpour, S., & Keyvanfard, M. (2014). Square wave voltammetric determination of captopril in liquid phase using N-(4-hydroxyphenyl)-3, 5-dinitrobenzamide modified ZnO/CNT carbon paste electrode as a novel electrochemical sensor. *Journal of Molecular Liquids*, 198, 193-199.
- [78] El-Kemary, M., Nagy, N., & El-Mehasseb, I. (2013). Nickel oxide nanoparticles: Synthesis and spectral studies of interactions with glucose. *Materials Science in Semiconductor Processing*, 16(6), 1747-1752.
- [79] Iqbal, J., Abbasi, B. A., Mahmood, T., Hameed, S., Munir, A., & Kanwal, S. (2019). Green synthesis and characterizations of Nickel oxide nanoparticles using leaf extract of *Rhamnus virgata* and their potential biological applications. *Applied Organometallic Chemistry*, 33(8), e4950.
- [80] Arabali, V. (2016). Captopril electrocatalytic measurement using modified electrode with nickel oxide nanoparticles and acetyl ferrocene intermediate in pharmaceutical and biological samples. *Applied Chemistry*, 9-22, [In Persian].
- [81] Shurrab, M., Jackevicius, C. A., Austin, P. C., Tu, K., Qiu, F., Caswell, J., & Ko, D. T. (2023). Association between concurrent use of diltiazem and DOACs and risk of bleeding in atrial fibrillation patients. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*, 66(3), 629-635.
- [82] Alluri, R., Kilari, E. K., Pasala, P. K., Kopalli, S. R., & Koppula, S. (2023). Repurposing Diltiazem for Its Neuroprotective Anti-Dementia Role against Intra-Cerebroventricular Streptozotocin-Induced Sporadic Alzheimer's Disease-Type Rat Model. *Life*, 13(8), 1688.
- [83] Imani, R., Shabani-Nooshabadi, M., & Ziaie, N. (2022). Fabrication of a sensitive sensor for electrochemical detection of diltiazem in presence of methyl dopa. *Chemosphere*, 297, 134170.
- [84] Ibrahim, M., Ibrahim, H., Almandil, N., & Kawde, A. N. (2018). Gold nanoparticles/f-MWCNT nanocomposites modified glassy carbon paste electrode as a novel voltammetric sensor for the determination of cyproterone acetate in pharmaceutical and human body fluids. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 274, 123-132.
- [85] Isaac, A., Davis, J., Livingstone, C., Wain, A. J., & Compton, R. G. (2006). Electroanalytical methods for the determination of sulfite in food and beverages. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 25(6), 589-598.
- [86] Wang, S., & Du, D. (2004). Differential pulse voltammetry determination of ascorbic acid with ferrocene-L-cysteine self-assembled supramolecular film modified electrode. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 97(2-3), 373-378.
- [87] Salimi, A., Compton, R. G., & Hallaj, R. (2004). Glucose biosensor prepared by glucose oxidase encapsulated sol-gel and carbon-nanotube-modified basal plane pyrolytic graphite electrode. *Analytical biochemistry*, 333(1), 49-56.
- [88] Radinović, K., Milikić, J., Stamenović, U., Vodnik, V., Otoničar, M., Škapin, S., & Šljukić, B. (2021). Tailoring gold-conducting polymer nanocomposites for sensors applications: Proof of concept for As (III) sensing in aqueous media. *Synthetic Metals*, 278, 116834.
- [89] Maghsoudi, S., & Mohammadi, A. (2020). Reduced graphene oxide nanosheets decorated with cobalt oxide nanoparticles: A nonenzymatic electrochemical approach for glucose detection. *Synthetic Metals*, 269, 116543.
- [90] Li, F., Ni, B., Zheng, Y., Huang, Y., & Li, G. (2021).

- A simple and efficient voltammetric sensor for dopamine determination based on ZnO nanorods/electro-reduced graphene oxide composite. *Surfaces and Interfaces*, 26, 101375.
- [91] Li, Q., Wu, J. T., Liu, Y., Qi, X. M., Jin, H. G., Yang, C., & He, Q. G. (2021). Recent advances in black phosphorus-based electrochemical sensors: A review. *Analytica Chimica Acta*, 1170, 338480.
- [92] Ibrahim, H., & Temerk, Y. (2020). Synergistic electrocatalytic activity of In<sub>2</sub>O<sub>3</sub>@ FMWCNTs nanocomposite for electrochemical quantification of dobutamine in clinical patient blood and in injection dosage form. *Talanta*, 208, 120362.
- [93] Li, Q., Xia, Y., Wan, X., Yang, S., Cai, Z., Ye, Y., & Li, G. (2020). Morphology-dependent MnO<sub>2</sub>/nitrogen-doped graphene nanocomposites for simultaneous detection of trace dopamine and uric acid. *Materials Science and Engineering: C*, 109, 110615.
- [94] Ameer, Q., & Adeloju, S. B. (2005). Polypyrrole-based electronic noses for environmental and industrial analysis. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 106(2), 541-552.
- [95] Ostovar, S., Maghsoudi, S., & Mousavi, M. (2021). Development of a sensitive voltammetric sensor for diltiazem determination in biological samples using MWCNT/PPy-PBA modified glassy carbon electrode. *Synthetic Metals*, 281, 116928.
- [96] Amiri, H., Rezapour, F., Bagatpour A. (2014). Extraction and voltammetric measurement of phenylephrine using functionalized carbon nanoparticles. *Journal of Applied Chemistry*, 93-101, [In Persian].
- [97] Knochen, M., & Giglio, J. (2004). Flow-injection determination of phenylephrine hydrochloride in pharmaceutical dosage forms with on-line solid-phase extraction and spectrophotometric detection. *Talanta*, 64(5), 1226-1232.
- [98] Khanna, A. K., Saha, A. K., & Segal, S. (2023). Association of the exclusive use of intraoperative phenylephrine for treatment of hypotension with the risk of acute kidney injury after noncardiac surgery. *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine*, 42(5), 101224.
- [99] Ahmed, I. S., & Amin, A. S. (2007). Spectrophotometric microdetermination of phenylephrine hydrochloride in pure and in pharmaceutical formulations using haematoxylin. *Journal of molecular liquids*, 130(1-3), 84-87.
- [100] Arancibia, J. A., Nepote, A. J., Escandar, G. M., & Olivieri, A. C. (2000). Spectrofluorimetric determination of phenylephrine in the presence of a large excess of paracetamol. *Analytica chimica acta*, 419(2), 159-168.
- [101] Ptáček, P., Klíma, J., & Macek, J. (2007). Development and validation of a liquid chromatography–tandem mass spectrometry method for the determination of phenylephrine in human plasma and its application to a pharmacokinetic study. *Journal of Chromatography B*, 858(1-2), 263-268.
- [102] Gholivand, M. B., Malekzadeh, G., & Torkashvand, M. (2013). Enhancement effect of sodium-dodecyl sulfate on the anodic stripping voltammetric signal of phenylephrine hydrochloride at carbon paste electrode. *Journal of Electroanalytical Chemistry*, 704, 50-56.
- [103] Perlado, J. C., Zapardiel, A., Bermejo, E., Perez, J. A., & Hernandez, L. (1995). Determination of phenylephrine with a modified carbon paste electrode. *Analytica chimica acta*, 305(1-3), 83-90.
- [104] Zhu, Y. H., Zhang, Z. L., Zhao, W., & Pang, D. W. (2006). Voltammetric behavior and determination of phenylephrine at a glassy carbon electrode modified with multi-wall carbon nanotubes. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 119(1), 308-314.
- [105] Shahrokhian, S., Jokar, E., & Ghalkhani, M. (2010). Electrochemical determination of piroxicam on the surface of pyrolytic graphite electrode modified with a film of carbon nanoparticle-chitosan. *Microchimica Acta*, 170, 141-146.
- [106] Amiri, M., Ghaffari, S., Bezaatpour, A., & Marken, F. (2012). Carbon nanoparticle–chitosan composite electrode with anion, cation, and neutral binding sites: Dihydroxybenzene selectivity. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 162(1), 194-200.
- [107] Chen, W., Deng, Z., Zhu, J., Yuan, L., Li, S., Zhang, Y., & Ye, W. (2023). Rosuvastatin suppresses TNF- $\alpha$ -induced matrix catabolism, pyroptosis and senescence via the HMGB1/NF- $\kappa$ B signaling pathway in nucleus pulposus cells: Role of rosuvastatin in alleviating intervertebral disc degeneration. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, 55(5), 795.
- [108] Alam, S., Gierden, K., Ghaffarejad, S., Dixit, M., Sanchez, P., Thio, M., & Zemljic-Harpe, A. (2023). Male and female mice display sex differences in lipid metabolism: Long-term atorvastatin or rosuvastatin administration impaired locomotive activity and cardiac relaxation in both sexes. *Physiology*, 38(S1), 5731964.
- [109] Zhang, J., Gong, Y., Peng, J., Han, J., Li, F., Song, L., & Qiao, C. (2023). Therapeutic evaluation of rosuvastatin on lipids and endothelial cell functionalities in coronary artery lesions coinciding with hyperlipidemia. *American Journal of Translational Research*, 15(5):3152.
- [110] Zhang, J., Gong, Y., Peng, J., Han, J., Li, F., Song, L., & Qiao, C. (2023). Dose study of rosuvastatin calcium in the treatment of coronary heart disease and

- hyperlipidemia. *American Journal of Translational Research*, 15(5), 3403.
- [111] Alazzeh, O., & M Roman, Y. (2023). The frequency of rs2231142 in ABCG2 among Native Hawaiian and Pacific Islander subgroups: implications for personalized rosuvastatin dosing. *Pharmacogenomics*, 24(3), 173-182.
- [112] El-Zahry, M. R., & Ali, M. F. (2019). Enhancement effect of reduced graphene oxide and silver nanocomposite supported on poly brilliant blue platform for ultra-trace voltammetric analysis of rosuvastatin in tablets and human plasma. *RSC advances*, 9(13), 7136-7146.
- [113] Decher, G., & Hong, J. D. (1991, June). Buildup of ultrathin multilayer films by a self-assembly process, 1 consecutive adsorption of anionic and cationic bipolar amphiphiles on charged surfaces. In *Makromolekulare Chemie. Macromolecular Symposia* (Vol. 46, No. 1, pp. 321-327). Basel: Hüthig & Wepf Verlag.
- [114] Zaaba, N. I., Foo, K. L., Hashim, U., Tan, S. J., Liu, W. W., & Voon, C. H. (2017). Synthesis of graphene oxide using modified hummers method: solvent influence. *Procedia engineering*, 184, 469-477.
- [115] Zidan, M., Zawawi, R. M., Erhayem, M., & Salhin, A. (2014). Electrochemical detection of paracetamol using graphene oxide-modified glassy carbon electrode. *Int. J. Electrochem. Sci*, 9, 7605-7613.
- [116] Zhou, M., Wang, Y., Zhai, Y., Zhai, J., Ren, W., Wang, F., & Dong, S. (2009). Controlled synthesis of large-area and patterned electrochemically reduced graphene oxide films. *Chemistry—A European Journal*, 15(25), 6116-6120.
- [117] Tiwari, P., Kumar, A., & Prakash, R. (2015). Electrochemical detection of azidothymidine on modified probes based on chitosan stabilised silver nanoparticles hybrid material. *RSC advances*, 5(109), 90089-90097.
- [118] M. R. El-Zahry, A comparative study of sterically and electro-statically stabilized silver nanoparticles for the determination of muscle relaxant tizanidine: Insights of localized surface plasmon resonance, surface enhanced Raman spectroscopy and electrocatalytic activity, *Talanta*, 2018, 186, 229.
- [119] Zipes, D. P. (2018). Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. *BMJ Medical Journal-ISSN 2348-392X*, 5(2), 63-63.
- [120] Rahhal, A., Khir, F., Orabi, B., Chbib, S., Al-Khalaila, O., Abdelghani, M. S., & Arabi, A. R. (2022). A comparative study of high-intensity rosuvastatin versus atorvastatin therapy post-acute coronary syndrome using real-world data. *Current Problems in Cardiology*, 47(7), 100956.
- [121] Zhou, L., Hu, X., Zhang, H., Lu, H., Lin, Y., Wang, W., & Dong, H. (2023). Effects of atorvastatin and rosuvastatin on dysfunctional coronary circulation in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Journal of International Medical Research*, 51(6), 03000605231182547.
- [122] Pinal-Fernandez, I., Casal-Dominguez, M., & Mammen, A. L. (2018). Statins: pros and cons. *Medicina Clínica (English Edition)*, 150(10), 398-402.
- [123] Kolly, P., & Dufour, J. F. (2016). Surveillance for hepatocellular carcinoma in patients with NASH. *Diagnostics*, 6(2), 22.
- [124] Sumida, Y., Seko, Y., Yoneda, M., & Japan Study Group of NAFLD (JSG-NAFLD). (2017). Novel antidiabetic medications for non-alcoholic fatty liver disease with type 2 diabetes mellitus. *Hepatology research*, 47(4), 266-280.
- [125] Giallourakis, C. C., Rosenberg, P. M., & Friedman, L. S. (2002). The liver in heart failure. *Clinics in liver disease*, 6(4), 947-967.
- [126] Forner, A., & Reig, M. (2018). Carcinoma Bruix JHepatocellular. *Lancet*, 391(10127), 1301-14.
- [127] El-Ganainy, S. O., El-Mallah, A., Abdallah, D., Khattab, M. M., El-Khatib, A. S., & El-Din, M. M. (2019). A novel investigation of statins myotoxic mechanism: effect of atorvastatin on respiratory muscles in hypoxic environment. *Toxicology Letters*, 305, 58-64.
- [128] El-Serag, H. B., Hampel, H., & Javadi, F. (2006). The association between diabetes and hepatocellular carcinoma: a systematic review of epidemiologic evidence. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 4(3), 369-380.
- [129] Vaughan, C. J., Gotto, A. M., & Basson, C. T. (2000). The evolving role of statins in the management of atherosclerosis. *Journal of the American College of Cardiology*, 35(1), 1-10.
- [130] Kostner, G. M., Gavish, D., Leopold, B., Bolzano, K., Weintraub, M. S., & Breslow, J. L. (1989). HMG CoA reductase inhibitors lower LDL cholesterol without reducing Lp (a) levels. *Circulation*, 80(5), 1313-1319.
- [131] Pitt, B., Mancini, G. J., Ellis, S. G., Rosman, H. S., Park, J. S., Mcgovern, M. E., & PLAC I Investigators. (1995). Pravastatin limitation of atherosclerosis in the coronary arteries (PLAC I): reduction in atherosclerosis progression and clinical events. *Journal of the American College of Cardiology*, 26(5), 1133-1139.
- [132] Kalate Bojdi, M., Behbahani, M., Ranjbari Koloyi, S. (2022). Application of a new electrochemical sensor based on carbon paste electrode with NiFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> and cross-linked chitosan composite for trace detection of atorvastatin. *Applied Chemistry*, 17(64), 169-188, In Pesian.

- [133] Liu, Z., Zhong, F., Wu, Z., Pang, W., He, J., Deng, M., Huang, S., Cao, J., Yan, Z., Jin, M. & Shui, L. (2025). Disposable electrochemical aptasensor with mesoporous carbon spheres modified screen-printed dual-working electrodes for Pb<sup>2+</sup> and Hg<sup>2+</sup> detection. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 422, 136558.
- [134] Altuntas, T. G., & Erk, N. (2004). Liquid chromatographic determination of atorvastatin in bulk drug, tablets, and human plasma. *Journal of liquid chromatography & related technologies*, 27(1), 83-93.
- [135] Farahani, H., Norouzi, P., Beheshti, A., Sobhi, H. R., Dinarvand, R., & Ganjali, M. R. (2009). Quantitation of atorvastatin in human plasma using directly suspended acceptor droplet in liquid-liquid-liquid microextraction and high-performance liquid chromatography-ultraviolet detection. *Talanta*, 80(2), 1001-1006.
- [136] Baghdady, Y. Z., Al-Ghobashy, M. A., Abdel-Aleem, A. A. E., & Weshahy, S. A. (2013). Spectrophotometric and TLC-densitometric methods for the simultaneous determination of Ezetimibe and Atorvastatin calcium. *Journal of advanced research*, 4(1), 51-59.
- [137] Polagani, S. R., Pilli, N. R., Gajula, R., & Gandu, V. (2013). Simultaneous determination of atorvastatin, metformin and glimepiride in human plasma by LC-MS/MS and its application to a human pharmacokinetic study. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 3(1), 9-19.
- [138] Hermann, M., Christensen, H., & Reubsæet, J. L. E. (2005). Determination of atorvastatin and metabolites in human plasma with solid-phase extraction followed by LC-tandem MS. *Analytical and bioanalytical chemistry*, 382, 1242-1249.
- [139] AlShehri, M. M. (2012). A validated capillary electrophoresis method for simultaneous determination of ezetimibe and atorvastatin in pharmaceutical formulations. *Saudi pharmaceutical journal*, 20(2), 143-148.
- [140] Dogan-Topal, B., Uslu, B., & Ozkan, S. A. (2007). Investigation of electrochemical behavior of lipid lowering agent atorvastatin calcium in aqueous media and its determination from pharmaceutical dosage forms and biological fluids using boron-doped diamond and glassy carbon electrodes. *Combinatorial chemistry & high throughput screening*, 10(7), 571-582.
- [141] Saber, A. L. (2013). A PVC membrane sensor for potentiometric determination of atorvastatin in biological samples and pharmaceutical preparations. *Electroanalysis*, 25(12), 2707-2714.
- [142] Dourandish, Z., Beitollahi, H., & Sheikhshoae, I. (2023). Simultaneous voltammetric determination of epinine and venlafaxine using disposable screen-printed graphite electrode modified by bimetallic Ni-Co-metal-organic-framework nanosheets. *Molecules*, 28(5), 2128.
- [143] Martínez-Mir, I., Palop, V., Morales-Olivas, F. J., Estañ, L., & Rubio, E. (1998). The effects of epinine on arterial blood pressure and regional vascular resistances in anesthetized rats. *General Pharmacology: The Vascular System*, 31(1), 75-79.
- [144] Docci, D., Pistocchi, E., Turci, F., & Baldrati, L. (1986). Effect of ibopamine on the progression of chronic renal failure. *Clinical nephrology*, 26(3), 121-124.
- [145] Carpenter, J. F. (1993). An improved synthesis of 5, 6-diacetoxy-N-methylindole and of epinine. *The Journal of Organic Chemistry*, 58(6), 1607-1609.
- [146] Hua, C., Lee, H. K., & Hsieh, A. K. (1994). Determination of epinine in human urine by high-performance liquid chromatography coupled with electrochemical detection using carbon fiber microelectrodes. *Electroanalysis*, 6(11-12), 1147-1149.
- [147] Boomsma, F., Alberts, G., Van Der Hoorn, F. A. J., in't Veld, A. M., & Schalekamp, M. A. D. H. (1992). Simultaneous determination of free catecholamines and epinine and estimation of total epinine and dopamine in plasma and urine by high-performance liquid chromatography with fluorimetric detection. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*, 574(1), 109-117.
- [148] Hicks, D. R., Wolaniuk, D., Russell, A., Cavanaugh, N., & Kraml, M. (1994). A high-performance liquid chromatographic method for the simultaneous determination of venlafaxine and O-desmethylvenlafaxine in biological fluids. *Therapeutic drug monitoring*, 16(1), 100-107.
- [149] Raghubabu, K., Swarup, L. S., Kalyanaramu, B., Rao, M. N., & Ramdas, C. (2012). Simple and inexpensive methods development for determination of venlafaxine hydrochloride from its solid dosage forms by visible spectrophotometry. *E-Journal of Chemistry*, 9(3), 1645-1654.
- [150] Wu, H., Yuan, B., & Liu, Y. M. (2011). Chiral capillary electrophoresis-mass spectrometry of tetrahydroisoquinoline-derived neurotoxins: Observation of complex stereoisomerism. *Journal of chromatography A*, 1218(20), 3118-3123.
- [151] Rudaz, S., Stella, C., Balant-Gorgia, A. E., Fanali, S., & Veuthey, J. L. (2000). Simultaneous stereoselective analysis of venlafaxine and O-desmethylvenlafaxine enantiomers in clinical samples by capillary electrophoresis using charged cyclodextrins. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 23(1), 107-115.

- [152] Al Lawati, H. A., Varma, G. B., & Suliman, F. E. O. (2013). High-throughput method for the analysis of venlafaxine in pharmaceutical formulations and biological fluids, using a tris (2, 2'-bipyridyl) ruthenium (II)-peroxydisulphate chemiluminescence system in a two-chip device. *Luminescence*, 28(1), 44-49.
- [153] Mazloum-Ardakani, M., Beitollahi, H., Ganjipour, B., & Naeimi, H. (2010). Novel carbon nanotube paste electrode for simultaneous determination of norepinephrine, uric acid and d-penicillamine. *International Journal of Electrochemical Science*, 5(4), 531-546.
- [154] Alavi-Tabari, S. A., Khalilzadeh, M. A., & Karimi-Maleh, H. (2018). Simultaneous determination of doxorubicin and dasatinib as two breast anticancer drugs uses an amplified sensor with ionic liquid and ZnO nanoparticle. *Journal of electroanalytical chemistry*, 811, 84-88.
- [155] Hosseini Fakhrabad, A., Sanavi Khoshnood, R., Abedi, M. R., & Ebrahimi, M. (2021). Fabrication a composite carbon paste electrodes (CPEs) modified with multi-wall carbon nano-tubes (MWCNTs/N, N-Bis (salicyliden)-1, 3-propandiamine) for determination of lanthanum (III). *Eurasian Chem. Commun*, 3, 627-634.
- [156] Joshi, P., Mehtab, S., Zaidi, M. G. H., Tyagi, T., & Bisht, A. (2020). Development of polyindole/tungsten carbide nanocomposite-modified electrodes for electrochemical quantification of chlorpyrifos. *Journal of Nanostructure in Chemistry*, 10, 33-45.
- [157] Mohammadi, S., Beitollahi, H., & Mohadesi, A. (2013). Electrochemical behaviour of a modified carbon nanotube paste electrode and its application for simultaneous determination of epinephrine, uric acid and folic acid. *Sensor Letters*, 11(2), 388-394.
- [158] Karimi-Maleh, H., Karimi, F., Orooji, Y., Mansouri, G., Razmjou, A., Aygun, A., & Sen, F. (2020). A new nickel-based co-crystal complex electrocatalyst amplified by NiO dope Pt nanostructure hybrid; a highly sensitive approach for determination of cysteamine in the presence of serotonin. *Scientific reports*, 10(1), 11699.
- [159] Shamsi, A., & Ahour, F. (2021). Electrochemical sensing of thioridazine in human serum samples using modified glassy carbon electrode. *Advanced Journal of Chemistry-Section A*, 4(1), 22-31.
- [160] John, A., Benny, L., Cherian, A. R., Narahari, S. Y., Varghese, A., & Hegde, G. (2021). Electrochemical sensors using conducting polymer/noble metal nanoparticle nanocomposites for the detection of various analytes: A review. *Journal of Nanostructure in Chemistry*, 11, 1-31.
- [161] Mohanraj, J., Durgalakshmi, D., Rakkesh, R. A., Balakumar, S., Rajendran, S., & Karimi-Maleh, H. (2020). Facile synthesis of paper based graphene electrodes for point of care devices: A double stranded DNA (dsDNA) biosensor. *Journal of Colloid and Interface Science*, 566, 463-472.
- [162] Bijad, M., Hojjati-Najafabadi, A., Asari-Bami, H., Habibzadeh, S., Amini, I., & Fazeli, F. J. E. C. C. (2021). An overview of modified sensors with focus on electrochemical sensing of sulfite in food samples. *Eurasian Chemical Communications*, 3(2), 116-138.
- [163] Lohrasbi-Nejad, A. (2022). Electrochemical strategies for detection of diazinon. *Journal of Electrochemical Science and Engineering*, 12(6), 1041-1059.
- [164] Beitollahi, H., Dourandish, Z., Tajik, S., Sharifi, F., & Jahani, P. M. (2022). Electrochemical sensor based on Ni-Co layered double hydroxide hollow nanostructures for ultrasensitive detection of sumatriptan and naproxen. *Biosensors*, 12(10), 872.
- [165] Wang, Y., Liu, Y., Wang, H., Liu, W., Li, Y., Zhang, J., & Yang, J. (2019). Ultrathin NiCo-MOF nanosheets for high-performance supercapacitor electrodes. *ACS Applied Energy Materials*, 2(3), 2063-2071.
- [166] Selcuk, O., Unal, D. N., Dindar, Ç. K., Süslü, İ., & Uslu, B. (2022). Electrochemical determination of phosphodiesterase-3 enzyme inhibitor drug Milrinone with nanodiamond modified paste electrode. *Microchemical Journal*, 181, 107720.
- [167] Arumugam, B., Muthukutty, B., Chen, S. M., Subramanian, B. T., Biju, V. M. N., & Ramaraj, S. K. (2020). Electrochemical reduction of Procardia drug with aid of silver phosphate/strontium phosphate nanoparticles (AgP/SrP NPs) modified glassy carbon electrode. *Microchemical Journal*, 159, 105565.
- [168] Dehnavi, A., & Soleymanpour, A. (2020). Highly sensitive voltammetric electrode for the trace measurement of methyl dopa based on a pencil graphite modified with phosphomolibdate/graphene oxide. *Microchemical Journal*, 157, 104969.
- [169] Hareesha, N., & Manjunatha, J. G. (2020). Fast and enhanced electrochemical sensing of dopamine at cost-effective poly (DL-phenylalanine) based graphite electrode. *Journal of Electroanalytical Chemistry*, 878, 114533.
- [170] Stanković, D. M., Milanović, Z., Švorc, E., Stanković, V., Janković, D., Mirković, M., & Đurić, S. V. (2021). Screen printed diamond electrode as efficient "point-of-care" platform for submicromolar determination of cytostatic drug in biological fluids and pharmaceutical product. *Diamond and Related Materials*, 113, 108277.
- [171] Asran, A. M., Mohamed, M. A., Eldin, G. M., Mishra, R. K., & Errachid, A. (2021). Self-assembled ruthenium decorated electrochemical platform for sensitive and selective determination of amisulpride

- in presence of co-administered drugs using safranin as a mediator. *Microchemical Journal*, 164, 106061.
- [172] Li, Y., Li, Y., Wang, Y., Ma, G., Liu, X., Li, Y., & Soar, J. (2020). Application of zeolitic imidazolate frameworks (ZIF-8)/ionic liquid composites modified nano-carbon paste electrode as sensor for electroanalytical sensing of 1-hydroxypyrene. *Microchemical Journal*, 159, 105433.
- [173] Raeisi-Kheirabadi, N., Nezamzadeh-Ejhih, A., & Aghaei, H. (2021). A brief study on the kinetic of the voltammetric behavior of the modified carbon paste electrode with NiO nanoparticles towards loratadine as a carboxylate-amidic drug compound. *Microchemical Journal*, 162, 105869.
- [174] Chikere, C. O., Hobben, E., Faisal, N. H., Kong-Thoo-Lin, P., & Fernandez, C. (2021). Electroanalytical determination of gallic acid in red and white wine samples using cobalt oxide nanoparticles-modified carbon-paste electrodes. *Microchemical journal*, 160, 105668.
- [175] Zoubir, J., Radaa, C., Bougdour, N., Idlahcen, A., Bakas, I., & Assabbane, A. (2021). Electro-detection of the antibacterial metronidazole using zinc oxide nanoparticles formed on graphitic carbon sheets. Analytical application: Human serum and urine. *Materials Science for Energy Technologies*, 4, 177-188.
- [176] Yildirim, S., Erkmen, C., & Uslu, B. (2022). Novel trends in analytical methods for  $\beta$ -blockers: An overview of applications in the last decade. *Critical reviews in analytical chemistry*, 52(1), 131-169.
- [177] Goodman, L. S. (1996). *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics* (Vol. 1549, 1361-1373). New York: McGraw-Hill.
- [178] Beitollahi, H., & Sheikhshoaie, I. (2011). Electrocatalytic and simultaneous determination of isoproterenol, uric acid and folic acid at molybdenum (VI) complex-carbon nanotube paste electrode. *Electrochimica Acta*, 56(27), 10259-10263.
- [179] Mazloun-Ardakani, M., Naser-Sadrabadi, A., Sheikh-Mohseni, M. A., Naeimi, H., Benvidi, A., & Khoshroo, A. (2013). Oxidized multiwalled carbon nanotubes for improving the electrocatalytic activity of a Schiff base modified electrode in determination of isoprenaline. *Journal of Electroanalytical Chemistry*, 705, 75-80.
- [180] Beitollahi, H., Mohadesi, A., Mohammadi, S., & Akbari, A. (2012). Electrochemical behavior of a carbon paste electrode modified with 5-amino-3', 4'-dimethyl-biphenyl-2-ol/carbon nanotube and its application for simultaneous determination of isoproterenol, acetaminophen and N-acetylcysteine. *Electrochimica Acta*, 68, 220-226.
- [181] Beitollahi, H., & Sheikhshoaie, I. (2011). Electrocatalytic oxidation and determination of epinephrine in the presence of uric acid and folic acid at multiwalled carbon nanotubes/molybdenum (VI) complex modified carbon paste electrode. *Analytical Methods*, 3(8), 1810-1814.
- [182] Shi, P., Miao, X., Yao, H., Lin, S., Wei, B., Chen, J., & Tang, Y. (2013). Characterization of poly (5-hydroxytryptamine)-modified glassy carbon electrode and applications to sensing of norepinephrine and uric acid in preparations and human urines. *Electrochimica Acta*, 92, 341-348.
- [183] Beitollahi, H., & Mostafavi, M. (2014). Nanostructured base electrochemical sensor for simultaneous quantification and voltammetric studies of levodopa and carbidopa in pharmaceutical products and biological samples. *Electroanalysis*, 26(5), 1090-1098.
- [184] Kazemipour, M., Ansari, M., Mohammadi, A., Beitollahi, H., & Ahmadi, R. (2009). Use of adsorptive square-wave anodic stripping voltammetry at carbon paste electrode for the determination of amlodipine besylate in pharmaceutical preparations. *Journal of analytical chemistry*, 64, 65-70.
- [185] Novoselov, K. S., Geim, A. K., Morozov, S. V., Jiang, D. E., Zhang, Y., Dubonos, S. V., & Firsov, A. A. (2004). Electric field effect in atomically thin carbon films. *Science*, 306(5696), 666-669.
- [186] Gómez-Navarro, C., Weitz, R. T., Bittner, A. M., Scolari, M., Mews, A., Burghard, M., & Kern, K. (2007). Electronic transport properties of individual chemically reduced graphene oxide sheets. *Nano letters*, 7(11), 3499-3503.
- [187] Deng, D., Yu, L., Pan, X., Wang, S., Chen, X., Hu, P., & Bao, X. (2011). Size effect of graphene on electrocatalytic activation of oxygen. *Chemical communications*, 47(36), 10016-10018.
- [188] Casero, E., Parra-Alfambra, A. M., Petit-Domínguez, M. D., Pariente, F., Lorenzo, E., & Alonso, C. (2012). Differentiation between graphene oxide and reduced graphene by electrochemical impedance spectroscopy (EIS). *Electrochemistry Communications*, 20, 63-66.
- [189] Mohammadi, S. Z., Beitollahi, H., & Fadaeian, H. (2018). Voltammetric determination of isoproterenol using a graphene oxide nano sheets paste electrode. *Journal of Analytical Chemistry*, 73, 705-712.