

بررسی ویژگی‌های الکتروشیمیایی و آنتی‌اکسیدانی برخی داروهای مسکن (استامینوفن، ملوکسیکام، تنوکسیکام، پرومتازین) به روش‌های محاسبه‌ای و ولتامتری چرخه‌ای

محمد حسین فکری*، سامان فرید

گروه شیمی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آیت الله بروجردی، بروجرد، ایران

بهروز اکبری آدرگانی

مرکز تحقیقات آزمایشگاهی غذا و دارو، سازمان غذا و دارو، وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، تهران، ایران

مریم رضوی مهر

گروه شیمی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آیت الله بروجردی، بروجرد، ایران

چکیده: داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی شایع‌ترین داروهایی هستند که برای درمان دردهای مفصلی، استخوانی و عضلانی به کار برده می‌شوند. از معروف‌ترین آن‌ها می‌توان استامینوفن، ملوکسیکام، تنوکسیکام، پرومتازین و... را نام برد. اثر این داروها به تقریب مانند هم است، البته تفاوت‌های مختصری با هم دارند که موجب می‌شود مصرف برخی از آن‌ها برای بعضی بیماران مناسب‌تر باشد. هدف از انجام این پژوهش بررسی ویژگی‌های الکتروشیمیایی و آنتی‌اکسیدانی برخی داروهای مسکن (استامینوفن، ملوکسیکام، تنوکسیکام، پرومتازین) به روش‌های محاسبه‌ای و ولتامتری چرخه‌ای می‌باشد. در این پژوهش با استفاده از شیمی محاسبه‌ای، ساختار داروهای استامینوفن، ملوکسیکام، تنوکسیکام و پرومتازین با استفاده از نرم‌افزار گوسین ۰۹ طراحی و بهینه‌سازی شد و انرژی آزاد گیبس آن‌ها به دست آمد. سپس با استفاده از رابطه‌های شیمی فیزیکی به طور نظری، به پتانسیل نیم-موج تبدیل شد. سپس به روش ولتامتری چرخه‌ای، مقدار پتانسیل نیم-موج این داروها به دست آمد و با مقدار نظری مقایسه شد و ویژگی‌های آنتی‌اکسیدانی داروها مورد مطالعه قرار گرفت. مقدار پتانسیل نیم-موج برای استامینوفن در روش تجربی 195mV و در روش محاسبه‌ای 213mV ، برای ملوکسیکام در روش تجربی 395mV و در روش محاسبه‌ای 339mV ، برای تنوکسیکام در روش تجربی 355mV و در روش محاسبه‌ای 305mV و برای پرومتازین در روش تجربی 465mV و در روش محاسبه‌ای 423mV به دست آمد. نتیجه‌های این مطالعه نشان داد که هرچه پتانسیل نیم-موج منفی‌تر باشد ویژگی آنتی‌اکسیدانی دارو بیش‌تر است. بر این اساس داروی پرومتازین بیش‌ترین ویژگی آنتی‌اکسیدانی را از بین داروهای مورد مطالعه از خود نشان داد.

واژگان کلیدی: الکتروشیمی، پتانسیل نیم-موج، ویژگی آنتی‌اکسیدانی، داروهای مسکن، شیمی محاسبه‌ای.

KEYWORDS: Electrochemistry, Half-wave potential, Antioxidant properties, Painkillers, Computational chemistry.

مقدمه

داروهای مسکن به طور گسترده و فزاینده‌ای در سراسر جهان مصرف می‌شوند. مسکن‌ها یا دردزداها دسته‌ای از داروهای بسیار پرکاربرد در پزشکی هستند که برای کاهش درد و کنترل آن استفاده می‌شوند که افزون بر ویژگی ضد درد، دارای ویژگی ضد تب نیز هستند [۱،۲]. از مهم‌ترین آن‌ها می‌توان به استامینوفن، ملوکسیکام، تنوکسیکام و پرومتازین اشاره کرد که در این پژوهش مورد نظر می‌باشند [۱۲-۳]. در طی سال‌های اخیر، نظریه‌ی تابعیت چگالی (DFT) به عنوان یک روش محاسبه‌ای مناسب برای برآورد همبستگی الکترونی گسترش داده شده است. مهم‌ترین کمیت در این نظریه، چگالی الکترونی می‌باشد. یکی از مهم‌ترین روش‌های تقریب برای بررسی تأثیر حلال در محاسبه‌ی داده‌های ترمودینامیکی روش CPCM^۱ است که بر پایه‌ی اثر متقابل بارهای ذره‌های اتمی حلال و حل‌شونده از نگاه کوانتوم می‌باشد [۱۶-۱۰].

ولتامتری چرخه‌ای یکی از پرکاربردترین روش‌های تجزیه‌ی کیفی است که برای واکنش‌های الکتروشیمی به کار می‌رود. این روش از رایج‌ترین روش‌هایی است که برای مطالعه‌ی گونه‌های الکتروفعال و سینتیک واکنش‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرد. با استفاده از ولتاموگرام، بسیاری از پارامترهای سینتیکی و ترمودینامیکی محاسبه می‌شوند [۱۷،۱۸]. پتانسیل نیم-موج در واقع پتانسیلی است که در آن، جریان نصف جریان حد است. از این پتانسیل برای شناسایی کیفی ترکیب‌ها استفاده می‌شود. در طیف‌های سیکلوولتامتری هرگاه فرایند برگشت‌ناپذیر باشد، به عبارتی تنها یک پیک اکسایش دیده شد، پتانسیل نیم-موج را با $E_{p/2}$ که برابر مقدار پیک اکسایش است، نشان می‌دهند، در صورتی که اکسایش برگشت پذیر باشد به عبارت دیگر پیک کاهش نیز دیده شود، پتانسیل نیم-موج را با $E_{1/2}$ که معادل با $\frac{E_{p1}+E_{p2}}{2}$ است، در نظر گرفته می‌گیرند. به طور کلی برای هر عنصری پتانسیل نیم-موج ویژه‌ای وجود دارد که به هیچ پارامتری جز ضریب‌های انتشار وابسته نیست.

اتم‌ها، مولکول‌ها یا یون‌هایی هستند که الکترون جفت نشده دارند. این ترکیب‌ها بسیار ناپایدار و فعال برای واکنش‌های شیمیایی با مولکول‌های دیگر هستند. اکسیژن، نیتروژن و گوگرد سه عنصر تشکیل دهنده رادیکال‌های آزاد هستند که به ترتیب گونه‌های فعال اکسیژن، ذره‌های فعال نیتروژن و ذره‌های فعال گوگرد را تولید می‌کنند. فعالیت برخی از رادیکال‌های آزاد در بدن منجر به ایجاد انواع سرطان، دیابت، نارسایی قلب، آسیب‌های مغزی، مشکل‌های عضلانی، پیری زودرس، آسیب‌های چشمی و در کل ضعف دستگاه ایمنی بدن می‌شود [۱۹]. از منابع بیرونی اکسیدان‌ها می‌توان به داروها، آلاینده‌های محیطی و پرتو فرابنفش نور خورشید اشاره کرد که موجب افزایش سرطان می‌شود. هر ماده‌ای که با جذب الکترون‌های رادیکال‌های آزاد به‌ویژه رادیکال‌های آزاد اکسیژن، اکسایش مولکول هدف را به تأخیر بیندازد و یا از اکسایش آن جلوگیری کند آنتی‌اکسیدان است. پژوهش‌های اولیه در زمینه‌ی نقش آنتی‌اکسیدان‌ها در علوم زیستی به استفاده آن‌ها در جلوگیری از اکسیدشدن چربی‌های غیراشباع که منجر به فساد آن‌ها می‌شود، متمرکز شد. برخی از آنتی‌اکسیدان‌ها توسط بدن انسان تولید می‌شوند و بقیه از رژیم غذایی تأمین می‌شوند. این‌جا است که اهمیت آنتی‌اکسیدان‌ها مشخص می‌شود. شاهدهای قوی وجود دارد که وقتی آنتی‌اکسیدان‌ها در یک دوره‌ی زمانی طولانی مصرف می‌شوند شاید بیش‌تر می‌توانند مؤثر باشند. این نکته تأکید می‌کند که آنتی‌اکسیدان‌ها باید به اندازه کافی در همه برهه‌های زندگی مصرف شوند. از دهه ۱۹۷۰ میلادی تاکنون پژوهشگران بسیاری در تلاش هستند که کشف کنند چه میزان مکمل آنتی‌اکسیدان برای سلامتی انسان نیاز است. ظرفیت جذب رادیکال اکسیژن یا ORAC^۲ معیاری از میزان ظرفیت آنتی‌اکسیدانی گونه‌های گوناگون مانند انواع داروها می‌باشد [۲۰،۲۱].

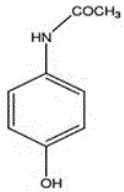
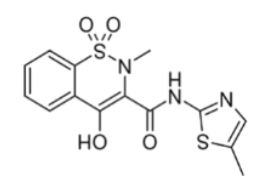
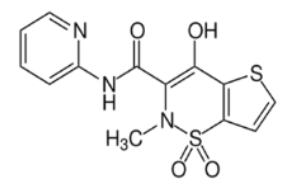
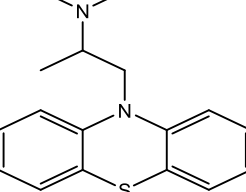
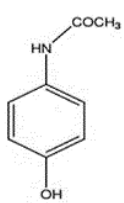
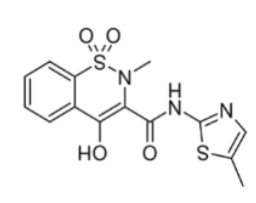
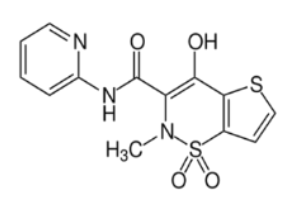
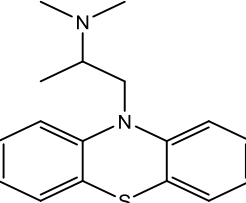
روش‌های تجزیه و تحلیلی بسیاری در کتاب‌ها و مقاله‌ها برای تعیین میزان ویژگی آنتی‌اکسیدانی در حلال‌های گوناگون گزارش شده است. یکی از روش‌های تجزیه و تحلیل معمول بر اساس تحلیل نمودارهای جریان-ولتاژ برای نمونه‌های گوناگون دارویی یا عصاره گیاهان با استفاده از طیف‌های ولتامتری چرخه‌ای است. با تعیین پتانسیل نیم موج

ولتامتری چرخه‌ای یکی از پرکاربردترین روش‌های تجزیه‌ی کیفی است که برای واکنش‌های الکتروشیمی به کار می‌رود. این روش از رایج‌ترین روش‌هایی است که برای مطالعه‌ی گونه‌های الکتروفعال و سینتیک واکنش‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرد. با استفاده از ولتاموگرام، بسیاری از پارامترهای سینتیکی و ترمودینامیکی محاسبه می‌شوند [۱۷،۱۸]. پتانسیل نیم-موج در واقع پتانسیلی است که در آن، جریان نصف جریان حد است. از این پتانسیل برای شناسایی کیفی ترکیب‌ها استفاده می‌شود. در طیف‌های سیکلوولتامتری هرگاه فرایند برگشت‌ناپذیر باشد، به عبارتی تنها یک پیک اکسایش دیده شد، پتانسیل نیم-موج را با $E_{p/2}$ که برابر مقدار پیک اکسایش است، نشان می‌دهند، در صورتی که اکسایش برگشت پذیر باشد به عبارت دیگر پیک کاهش نیز دیده شود، پتانسیل نیم-موج را با $E_{1/2}$ که معادل با $\frac{E_{p1}+E_{p2}}{2}$ است، در نظر گرفته می‌گیرند. به طور کلی برای هر عنصری پتانسیل نیم-موج ویژه‌ای وجود دارد که به هیچ پارامتری جز ضریب‌های انتشار وابسته نیست.

اکسیدان‌ها به شکل‌های گوناگونی وجود دارند که معروف‌ترین و خطرناک‌ترین آن‌ها رادیکال‌های آزاد هستند. رادیکال‌های آزاد شامل

(۱) Conductor Polarizable Continuum Model

(۲) Oxygen Radical Absorbent Capacity

نام دارو	استامینوفن	ملوکسیکام	تنوکسیکام	پرومتازین
حالت اکسایش				
حالت کاهش				

شکل ۱ - ساختار شیمیایی داروهای مورد مطالعه در حالت‌های اکسایش و کاهش

محاسبه‌ای و تجربی به دست آمد. شکل ۱ ساختار داروهای مورد مطالعه را در حالت‌های اکسایش و کاهش نشان می‌دهد.

از برنامه‌ی گوسین ۰۹ و خط دستور DFT/6-31G و روش حلال پوشی CPCM به منظور مطالعه‌ی ساختار الکترونی، انرژی حلال-پوشی، انرژی آزاد گیبس برای واکنش اکسایش داروهای مسکن استفاده شد. برای انجام محاسبه‌ها نخست باید شکل بهینه‌ی مولکول مشخص شود سپس با استفاده از شکل بهینه‌ی مولکول، انرژی‌های مورد نیاز به دست آید. در این کار چهار داروی مسکن مورد مطالعه در حالت گازی و محلول مورد بررسی قرار گرفت و پتانسیل نیم-موج آن‌ها با استفاده از انرژی آزاد گیبس به دست آمد [۲۶-۲۹].

دانستن شکل اکسایش و کاهش یک مولکول برای به دست آوردن مقدار انرژی آزاد گیبس ضروری می‌باشد. برای شروع کار محاسبه، مولکول در حالت اکسایش و کاهش را در نرم‌افزار گوسو طراحی و شکل بهینه‌ی آنها به دست آمد.

از شکل‌های بهینه می‌توان مقدار G^0 مولکول‌ها را در حالت گازی و در حالت محلول به دست آورد. با توجه به معادله (۱) به دست آوردن مقدار ΔG^0_{total} لازم می‌باشد تا بتوان به کمک آن، پتانسیل نیم-موج ($E_{\frac{1}{2}}$) هر یک از ترکیب‌ها را مشخص کرد:

$$\Delta G^0_{total} = nF (E_{\frac{1}{2}} - E_{ref}) \quad (1)$$

در معادله (۱)، n تعداد الکترون‌های مبادله شده، F ثابت فارادی (۹۶۴۸۴ کولن بر مول) و E_{ref} نیز پتانسیل استاندارد الکتروود مرجع (کالومل) است، که مقدار آن برابر با ۰/۱۹۷ ولت می‌باشد.

برای به دست آوردن مقدار ΔG^0_{total} لازم است که طبق معادله‌های (۲) تا (۶) عمل کرد. با مشخص شدن شکل اکسید و احیا

($E_{1/2}$) که معیاری از سادگی از دست دادن الکترون می‌باشد می‌توان ویژگی‌های آنتی‌اکسیدانی گونه‌ها را مقایسه کرد. برای اندازه‌گیری ظرفیت آنتی‌اکسیدانی در داروها، غذا و حتی پوست میوه‌ها، می‌توان از این روش استفاده کرد [۲۲-۲۴]. آنتی‌اکسیدان‌ها به سرعت در الکترودهای بی‌اثر اکسید می‌شوند. پتانسیل نیم-موج می‌تواند برای تعیین ظرفیت آنتی‌اکسیدان‌ها مورد استفاده قرار گیرد. بنابراین نمونه‌هایی که در پتانسیل‌های منفی تری اکسید شده‌اند ظرفیت آنتی‌اکسیدانی بیش‌تری دارند. به عبارت دیگر در یک فرایند اکسایش هرچه پتانسیل نیم-موج مثبت‌تر باشد، مولکول آسان‌تر احیاء شده و اکسایش سخت‌تر شده و در نتیجه ویژگی آنتی‌اکسیدانی کم‌تر می‌شود. پس می‌توان گفت که هرچه پتانسیل نیم-موج منفی تر باشد، ویژگی آنتی‌اکسیدانی ترکیب بیش‌تر است [۲۵].

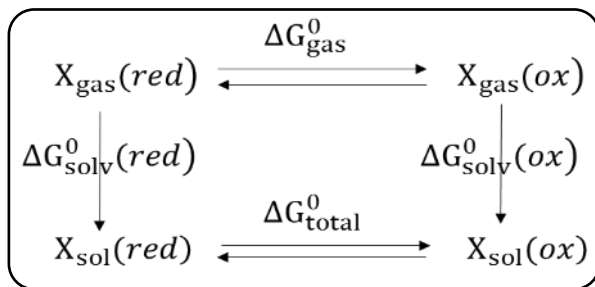
بخش تجربی

مواد و تجهیزات

داروهای استامینوفن، ملوکسیکام، تنوکسیکام و پرومتازین با درجه‌ی خلوص بالا از سازمان غذا و دارو ایران تهیه شد. پتاسیم دی‌هیدروژن فسفات از شرکت مرک تهیه شد. برای انجام بررسی‌های ولتامتری از دستگاه ولتامتری چرخه‌ای سه الکتروودی ساخت شرکت اورینگامستر فرانسه استفاده شد. الکترودهای مورد استفاده از شرکت آذرالکتروود ارومیه خریداری شد.

روش‌های محاسبه‌ای و آزمایشگاهی

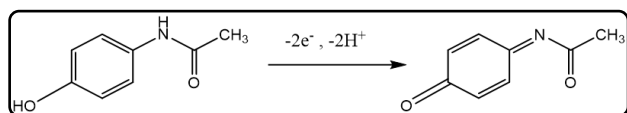
در این پژوهش پتانسیل نیم-موج داروهای استامینوفن، ملوکسیکام، تنوکسیکام و پرومتازین جداگانه به وسیله‌ی روش‌های



شکل ۲ - چرخه‌ی ردوکس انرژی آزاد گیسیس

نام دارو	استامینوفن	ملوکسیکام	تنوکسیکام	پرومتازین
حالت اکسایش				
حالت کاهش				

شکل ۳ - ساختار بهینه داروهای در حالت اکسایش و کاهش



شکل ۴ - مکانیسم اکسایش الکتروشیمیایی استامینوفن

گوسین بهینه شدند (شکل ۳) و سپس مقدار G^0 حالت‌های اکسایش و کاهش آن‌ها در حالت گازی و محلول در آب و نیز مقدار ΔG_{total}^0 برای هر مولکول به دست آمد و سرانجام مقدار پتانسیل نیم-موج محاسبه شد (جدول ۱) که در ادامه به چگونگی محاسبه‌ی این پتانسیل برای هر یک از داروها و نتایج به دست آمده پرداخته می‌شود.

با توجه به این نکته که دانستن شکل اکسید و احیای مولکول استامینوفن ضروری است و برای به دست آوردن مقدار انرژی آزاد گیسیس لازم می‌باشد. روند اکسایش برای مولکول استامینوفن به صورت شکل ۴ می‌باشد. در حالت کلی می‌توان فرایند اکسایش مولکول استامینوفن را بر روی نمودار ولتامتری چرخه‌ای دید (شکل ۵) و به روند اکسایش و کاهش مولکول استامینوفن و ایجاد پیک‌های ولتامتری چرخه‌ای پی برد [۳۳]. نمودار زیر جریان بر حسب پتانسیل الکتروود استاندارد کالومل (SCE) می‌باشد.

مکانیسم اکسایش اکسیکام‌ها (ملوکسیکام و تنوکسیکام) در دو مرحله انجام می‌شود (شکل ۶). در مرحله اول OH انولی به شکل رادیکال آزاد تبدیل می‌شود که یک پروتون از دست می‌دهد

ترکیب‌ها و محاسبه‌ی ΔG_{total}^0 و جایگزینی آن در معادله (۱) می‌توان پتانسیل نیم-موج ترکیب‌ها را به دست آورد.

$$\Delta G_{gas}^0 = G_{gas}^0(red) - G_{gas}^0(ox) \quad (2)$$

$$\Delta G_{solv}^0(red) = G_{solv}^0(red) - G_{gas}^0(red) \quad (3)$$

$$\Delta G_{solv}^0(ox) = G_{solv}^0(ox) - G_{gas}^0(ox) \quad (4)$$

$$\Delta \Delta G_{solv}^0 = \Delta G_{solv}^0(red) - \Delta G_{solv}^0(ox) \quad (5)$$

$$\Delta G_{total}^0 = \Delta \Delta G_{solv}^0 + \Delta G_{gas}^0 \quad (6)$$

چرخه ردوکس انرژی آزاد گیسیس برای فرایند اکسایش ترکیب‌های مورد مطالعه در حالت‌های گازی و محلول به صورت شکل ۲ می‌باشد. همان‌گونه که در چرخه ردوکس (شکل ۲) که برای ترکیب‌های مورد مطالعه در حالت‌های گازی و محلول در نظر گرفته شده است، با تغییر در حالت‌های گازی و محلول، این ترکیب‌ها دچار تغییر انرژی آزاد گیسیس در فرایند اکسایش می‌شوند [۳۰، ۳۱].

نتیجه‌ها و بحث

محاسبه $E_{1/2}$ داروها به روش محاسبه‌ای

برای به دست آوردن پتانسیل نیم-موج داروهای مورد مطالعه، نخست مولکول‌ها در حالت اکسایش و کاهش با استفاده از نرم‌افزار

و در مرحله دوم با اکسایش بیش‌تر، تبدیل به گونه‌ای شامل یک کربونیل و یک کربن با بار مثبت می‌شود [۳۱، ۳۲].

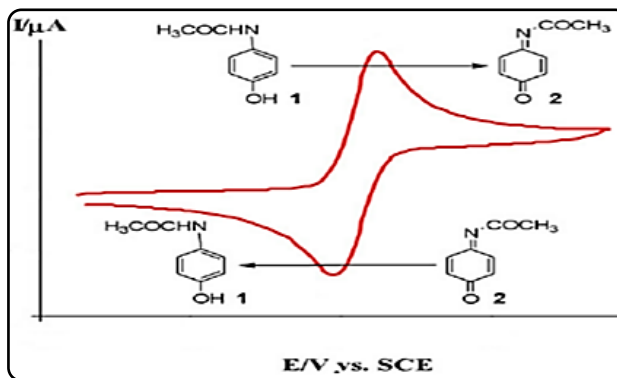
به این ترتیب، در فرایند اکسایش ملوکسیکام تعداد الکترون مبادله شده در سطح الکتروود برابر دو می‌باشد. یعنی مولکول ملوکسیکام با از دست دو الکترون و یک پروتون دچار اکسایش شده است (شکل ۷). روند اکسایش برای مولکول تنوکسیکام به صورت شکل ۸ خواهد بود، در فرایند اکسایش تنوکسیکام تعداد الکترون مبادله شده در سطح الکتروود برابر دو می‌باشد. یعنی مولکول تنوکسیکام با از دست دادن دو الکترون دچار اکسایش شده است.

مکانیسم اکسایش الکتروشیمیایی برای مولکول پرومتازین در شکل ۹ نشان داده شده است. در فرایند اکسایش پرومتازین در دو مرحله تعداد دو الکترون در سطح الکتروود مبادله می‌کند و در مرحله بعد با افزایش یک مولکول آب، اکسایش کامل می‌شود [۳۴].

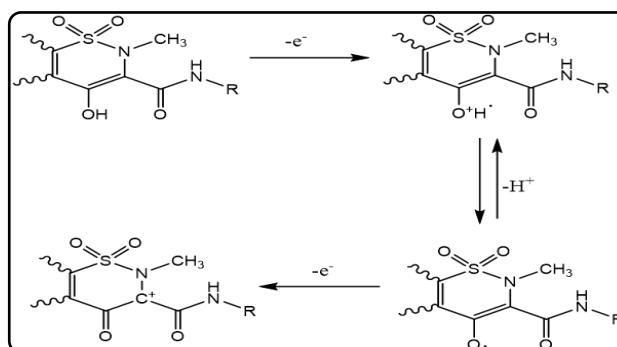
محاسبه $E_{1/2}$ داروها به روش ولتامتری چرخه‌ای

برای به دست آوردن پتانسیل نیم-موج با استفاده از روش ولتامتری چرخه‌ای برای داروهای مورد مطالعه، توجه به این نکته که بیش‌تر داروهای در دسترس به طور خالص و صد درصد وجود ندارد و همواره این داروها مقدار زیادی مکمل حجمی مانند نشاسته و آب و... برای شکل‌گیری و بسته‌بندی دارند، پایین بودن درصد خلوص دارو برای تأثیر بهینه آن بر روی بدن و سلامت بیمار ضروری است. برای انجام این آزمایش‌ها داروها از آزمایشگاه سازمان غذا و دارو تهیه شدند.

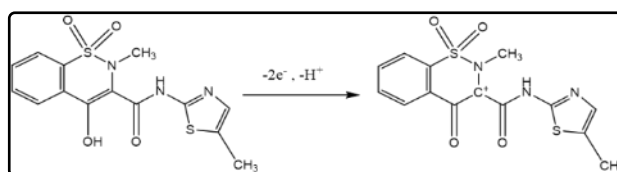
برای آغاز کار نخست بایستی یک حلال مناسب از لحاظ حالیت و رسانایی انتخاب کرد. طبق کارهای تجربی که پژوهشگران انجام داده‌اند، بهترین حلال آب می‌باشد و در بیش‌تر کارهای تجربی نتیجه‌های قابل‌پذیرشی به همراه داشته است. سپس با توجه به نوع حلال، بایستی یک الکترولیت متناسب با نوع حلال که به سادگی در حلال حل شده و رسانایی الکتریکی آن بیش‌تر از حلال باشد را انتخاب کرد. این نوع الکترولیت حل شده در محلول که همه یا بخشی از آن به صورت یون وجود دارد، رسانایی چشمگیری داشته و مزاحمتی برای پیک ماده‌ی مورد تجزیه نخواهد داشت و در بازه‌ی پتانسیل انتخابی رسانایی کافی را دارد. بیش‌تر فرایندهای الکتروشیمیایی مربوط به ترکیب‌های آلی می‌باشند، که با مشارکت یون‌های H^+ انجام می‌گیرند. برای این دسته از ترکیب‌ها می‌توان معادله (۷) را در نظر گرفت:



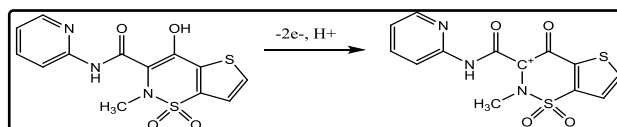
شکل ۵ - فرایند اکسایش استامینوفن در ولتامتری چرخه‌ای



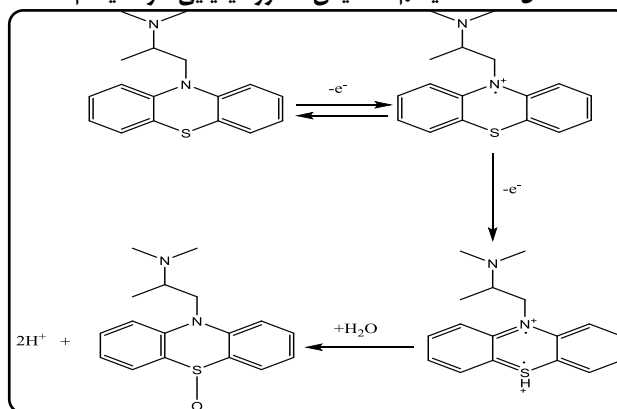
شکل ۶ - مکانیسم اکسایش الکتروشیمیایی اکسیکام‌ها



شکل ۷ - مکانیسم اکسایش الکتروشیمیایی ملوکسیکام



شکل ۸ - مکانیسم اکسایش الکتروشیمیایی تنوکسیکام



شکل ۹ - مکانیسم اکسایش الکتروشیمیایی پرومتازین

جدول ۱ - پارامترهای ترمودینامیکی (بر حسب هارتری) و $E_{\frac{1}{2}}$ (بر حسب میلی ولت) مربوط به حالت اکسایش و کاهش داروها.

نام دارو	اکسایش/کاهش	G^0 حالت گازی	G^0 حالت محلول	ΔG^0_{gas}	$\Delta \Delta G^0_{\text{solv}}$	$\Delta G^0_{\text{total}}$	$E_{\frac{1}{2}}$
استامینوفن	اکسایش	-۵۱۱/۳۱۵	-۵۱۱/۳۱۹	-۱/۱۹۹	-۰/۰۰۸	-۱/۲۰۷	۲۱۳
	کاهش	-۵۱۲/۵۱۴	-۵۱۲/۵۲۶				
ملوکسیکام	اکسایش	-۱۷۸۰/۱۶۶	-۱۷۸۰/۱۸۷	-۵/۲۳۴	-۰/۰۰۱	-۵/۲۳۵	۳۳۹
	کاهش	-۱۷۸۱/۳۷۸	-۱۷۸۱/۴۰۳				
تنوکسیکام	اکسایش	-۱۷۴۱/۱۲۱	-۱۷۴۱/۱۲۹	-۳/۹۶۶	-۰/۰۰۳	-۳/۹۶۹	۳۰۵
	کاهش	-۱۷۴۲/۳۲۹	-۱۷۴۲/۳۴۳				
پرومتازین	اکسایش	-۲۴۶۷/۵۷۱	-۲۴۶۷/۵۸۶	-۱۶/۶۳۷	-۰/۰۱۳	-۱۶/۶۵۰	۴۲۳
	کاهش	-۲۴۸۴/۲۰۸	-۲۴۸۴/۲۳۶				

بالا بردن دقت اندازه‌گیری دستگاه، سرعت روبش و پردازش تا حد ممکن پایین آورده شد. با توجه به این که دستگاه ولتامتری چرخه‌ای قابلیت اندازه‌گیری چندین سیکل (تا ۱۰ سیکل) در هر دوره را دارد، در این کار بهترین سیکلی که به مقدار واقعی نزدیک بود، انتخاب شد.

برای انجام این آزمایش نخست محلول 0.01 M از دارو در بافر فسفات پتاسیم دی‌هیدروژن فسفات با غلظت 0.1 M در $\text{pH}=7$ تهیه شد و پس از ثابت شدن محلول درون سل (از نظر هم‌زدن و دمای محیط) و شستشو و خشک کردن الکترودهای برسنجی شده، آزمایش ولتامتری چرخه‌ای انجام شد.

برای پیدا کردن پتانسیل نیم-موج از روی پیک‌های به دست آمده (شکل ۱۰)، در مکان‌هایی که بیش‌ترین جریان (مثبت و منفی) ثبت شده است، می‌توان مقدار پتانسیل را مشخص کرد و با استفاده از مقدار پتانسیل‌های به دست آمده در پیک‌های کاتدی و آندی، که بیش‌ترین جریان وجود دارد (جدول ۲)، پتانسیل نیم-موج را طبق معادله (۸) محاسبه کرد.

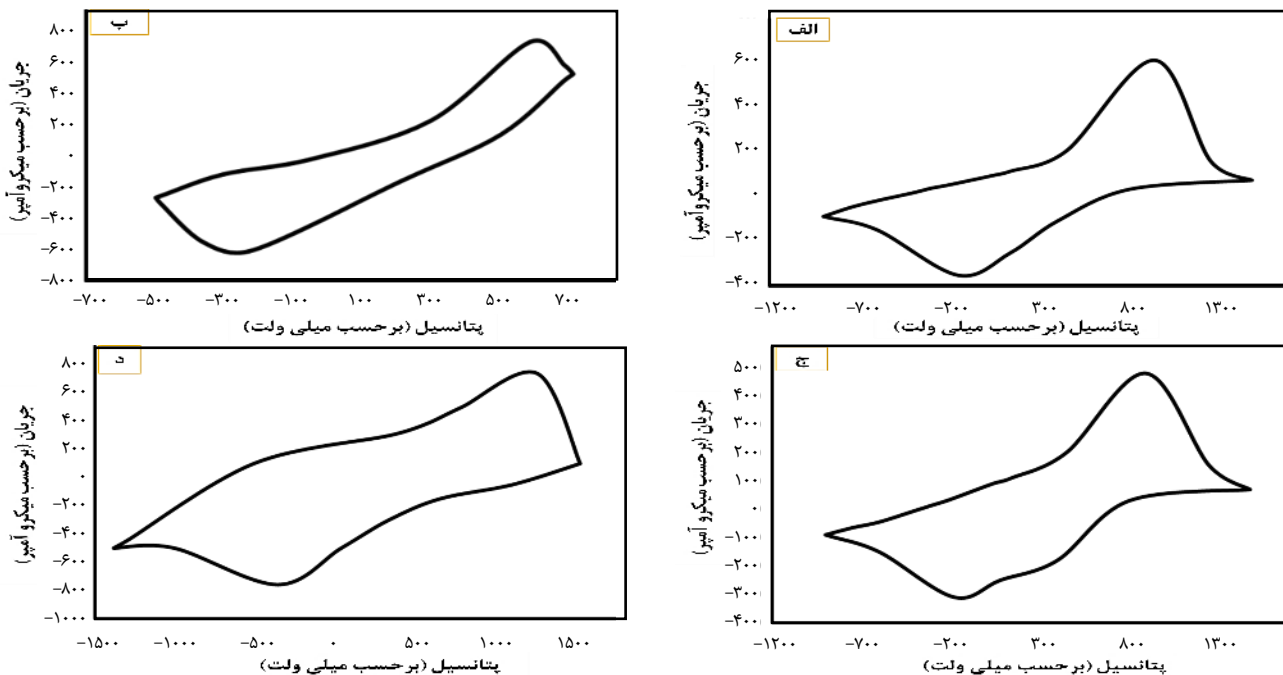
$$E_{\frac{1}{2}} = \frac{E_{p1} + E_{p2}}{2} \quad (8)$$

با توجه به مقادیر جدول ۲ و با در نظر گرفتن مقدار پتانسیل در بیشینه‌ی جریان مثبت و منفی و جایگزینی در معادله (۵) مقدار پتانسیل نیم-موج به روش سیکلوولتامتری برای داروهای مورد مطالعه (جدول ۳) به دست آمد.

در جدول ۴ مقدار پتانسیل نیم-موج به دست آمده به دو روش محاسبه‌ای و تجربی با هم مقایسه شده‌اند.

با توجه به داده‌های جدول ۴، مقداری اختلاف در بین روش محاسبه‌ای و روش تجربی وجود دارد که می‌تواند دلیل‌های گوناگونی از جمله خطای دستگاهی در اندازه‌گیری پتانسیل، تغییر در پتانسیل استاندارد الکترودها، درصد خلوص ماده‌ی مورد تجزیه، محلول‌سازی الکترولیت

که R جزء اکسید کننده و RHN جزء کاهنده در یک سامانه اکسایش و کاهش می‌باشد. در این دسته از سامانه‌های اکسایش و کاهش، پتانسیل نیم موج به pH محیط بستگی دارد و تغییر pH باعث جابه‌جایی پتانسیل این ترکیب‌ها می‌شود. در چنین واکنش‌های الکتروشیمیایی، چنانچه محلول بافری نشده باشد، انجام واکنش الکتروشیمیایی باعث تغییر pH در سطح الکترود شده بنابراین سبب جابه‌جایی و به هم ریختن شکل پیک‌ها می‌شود. همچنین با تغییر pH ماهیت واکنش الکتروشیمیایی ممکن است تغییر کند و بروز مشکل‌هایی در روند انجام واکنش نماید، بنابراین در چنین موردی لازم است که از محلول‌های بافری شده استفاده نمود، تا تغییر pH در سطح الکترود امکان‌پذیر نباشد و چنین مشکل‌هایی به وجود نیاید. همچنین الکترولیت بایستی ویژگی بافری بالایی داشته و نسبت به تغییر pH محیط بی‌اثر باشد تا آزمایش ولتامتری چرخه‌ای تحت تأثیر pH قرار نگیرد. بنابراین یکی از بهترین الکترولیت‌های بافری فسفات پتاسیم دی‌هیدروژن فسفات (KH_2PO_4) با $\text{pH}=7$ انتخاب an که در بیش‌تر کارهای تجربی با حلالیت آب مورد استفاده قرار گرفته است. در آزمایش‌های ولتامتری چرخه‌ای با مقدار خیلی کمی (در حد میلی‌گرم) از نمونه می‌توان کار کرد و در غلظت‌های بسیار پایین 0.01 M قابل انجام خواهد بود. این آزمایش‌ها با غلظت‌هایی در حدود 0.01 M از نمونه و غلظت 0.1 M از الکترولیت بافر فسفات با $\text{pH}=7$ در حلال آب و در دمای اتاق (حدود ۲۵ درجه‌ی سلسیوس) انجام شد. محلول درون سل نیز می‌بایست راکد و بدون هم‌زدن و جابه‌جا کردن الکترودهای برسنجی شده باشد تا باعث پارازیت و بهم ریختن شکل پیک‌ها نشود. دستگاه اندازه‌گیری ولتامتری چرخه‌ای از نوع سه الکترودی شرکت اورینگامستر فرانسه بوده که دقت بسیار بالایی دارد. همه الکترودهای استفاده شده نیز از شرکت آذر الکترود می‌باشد. برای



شکل ۱۰ - ولتامتری چرخه‌ای الف-استامینوفن ب-ملوکسیکام ج-تنوکسیکام د-پرومتازین با غلظت ۰/۰۰۱ M در بافر فسفات ۰/۱ M با pH=7

جدول ۲ - خروجی دستگاه برای اندازه‌گیری پتانسیل (بر حسب mV) و جریان (بر حسب μA) برای داروها

پرومتازین		تنوکسیکام		ملوکسیکام		استامینوفن	
جریان (μA)	پتانسیل (mV)	جریان (μA)	پتانسیل (mV)	جریان (μA)	پتانسیل (mV)	جریان (μA)	پتانسیل (mV)
-۵۰	۱۱۲۵	۳۵۰	۱۵۰	۶۰۰	۹۴۰	۱۵۰	۵۱۵
-۱۵۰	۶۷۰	۲۰۰	۴۳۰	۱۵۵	۱۲۵۰	۱۰۰	۴۵۰
-۳۰۰	۳۵۰	۱۵۰	۱۹۰	۳۰	۸۰۰	-۱۵۰	۲۲۵
-۶۰۰	۵۰	-۳۱۰	-۱۸۰	-۱۱۰	۴۰۰	-۶۰۰	-۲۱۰
-۷۶۰	-۳۵۰	-۱۵۰	-۶۰۰	-۲۵۰	۱۴۰	-۵۵۰	-۳۵۵
-۵۱۰	-۱۰۰۰	-۹۵	-۸۹۰	-۳۵۰	-۱۵۰	-۳۰۰	-۴۸۰
-۴۹۵	-۱۳۷۵	-۹۲	-۹۰۰	-۱۱۰	-۶۰۰	-۲۶۰	-۴۹۵
-۴۵۰	-۱۳۰۰	-۵۵	-۷۵۰	-۵۰	-۷۵۰	-۱۰۰	-۳۰۰
۳۸۰	۵۸۰	-۴۵	-۶۱۰	۱۵	-۴۰۰	۲۴۰	۳۱۰
۵۰۰	۸۰۵	۳۵	-۲۰۰	۹۰	۵۰	۷۵۰	۶۰۰
۷۴۰	۱۲۸۰	۲۰۰	۴۱۰	۱۱۰	۱۵۰	۶۰۰	۷۰۰
۱۰۰	۱۴۹۰	۴۸۰	۸۹۰	۲۰۰	۴۵۰	۵۴۰	۷۲۵

جدول ۴ - مقایسه نتایج محاسباتی و تجربی

نام دارو	پتانسیل نیم-موج $E_{1/2}$ روش محاسباتی (بر حسب میلی‌ولت)	پتانسیل نیم-موج $E_{1/2}$ روش تجربی (بر حسب میلی‌ولت)
استامینوفن	۲۱۳	۱۹۵
ملوکسیکام	۳۳۹	۳۹۵
تنوکسیکام	۳۰۵	۳۵۵
پرومتازین	۴۲۳	۴۶۵

جدول ۳ - مقدار پتانسیل نیم-موج داروها به روش ولتامتری چرخه‌ای

نام دارو	پتانسیل نیم-موج $E_{1/2}$ روش تجربی (بر حسب میلی‌ولت)
استامینوفن	۱۹۵
ملوکسیکام	۳۹۵
تنوکسیکام	۳۵۵
پرومتازین	۴۶۵

با توجه به بحث‌های بالا و نتیجه‌های جدول ۸ می‌توان نتیجه گرفت که در بین داروهایی که پتانسیل نیم-موج آن‌ها اندازه‌گیری شده است، هر ترکیبی که پتانسیل نیم-موج منفی تری دارد، ویژگی آنتی‌اکسیدانی بیش تری خواهد داشت. اگر بخواهیم این ترکیب‌ها را براساس ویژگی آنتی‌اکسیدانی مرتب کنیم، خواهیم داشت:

استامینوفن > تنوکسیکام > ملوکسیکام > پرومتازین

بنابراین بیش‌ترین ویژگی آنتی‌اکسیدانی را در بین ترکیب‌هایی که مورد بررسی قرار گرفته‌اند، پرومتازین می‌باشد و کم‌ترین ویژگی آنتی‌اکسیدانی را استامینوفن دارد.

و ناخالصی‌های موجود در حلال و... باشد. به طور کلی همواره بین نتیجه‌های نظری و تجربی مقداری اختلاف وجود دارد و دلیل آن این است که نمی‌توان همه شرایط کار تجربی را در محاسبه‌ها لحاظ نمود.

نتیجه‌گیری

همان‌گونه که در آغاز بحث توضیح داده شد، هدف از انجام این پژوهش اندازه‌گیری پتانسیل نیم-موج داروهای مسکن به روش محاسبه‌ای و به روش تجربی بوده است که با استفاده از این مقدار پتانسیل نیم-موج به دست آمده بتوان ویژگی آنتی‌اکسیدانی این داروها را پیش‌بینی کرد. با توجه به مقادیر جدول ۴، دیده می‌شود که بین نتیجه‌های محاسبه‌ای و تجربی هم‌خوانی منطقی وجود دارد.

فعالیت آنتی‌اکسیدانی یک ترکیب با پارامترهای الکتروشیمیایی مرتبط است، به ویژه پتانسیل اکسایش آن که تخمینی از انرژی موردنیاز برای اهدای الکترون را فراهم می‌کند. در واقع یک ترکیب هرچه پتانسیل اکسایش کم‌تری داشته باشد، آسان‌تر می‌تواند جابه‌جایی الکترون را انجام دهد و فعالیت آنتی‌اکسیدانی بالاتری خواهد داشت.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۰۸/۱۲؛ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۱۱/۱۴

مراجع

- [1] Whiting P.F., Wolff R., Deshpande S., [Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-Analysis](#), *Journal of the American Medical Association*, **313(24)**: 2456-2473 (2015).
- [2] Jensen B., Chen J., Furnish T., [Medical Marijuana and Chronic Pain: A Review of Basic Science and Clinical Evidence](#), *Current Pain and Headache Reports*, **19(10)**: 3-9 (2015).
- [3] Viswanathan A.N., Feskanich D., Schernhammer E.S., Hankinson S., [Aspirin, NSAID, and Acetaminophen Use and the Risk of Endometrial Cancer](#), *Cancer Research*, **68(7)**: 2507-2513 (2008).
- [4] Frank E., "Paracetamol: A Curriculum Resource", Royal Society of Chemistry, Cambridge (2002).
- [5] Yalkowsky S.H., He P., Jain Y., "CRC Press Boca Raton", (2010).
- [6] Singh G., Lanes S., [Risk of Serious Upper Gastrointestinal and Cardiovascular Thromboembolic Complications with Meloxicam](#), *The American Journal Medicine*, **117(2)**: 100-106 (2004).
- [7] Osol A., "Remington Pharmaceutical Sciences", Mack Publishing Company, Easton (1980).
- [8] Engelhardt G., Homma D., Schlegel K., Utzmann R., Schnitzler C., [Anti-inflammatory, Analgesic, Antipyretic and Related Properties of Meloxicam, A New Non-steroidal Anti-inflammatory Agent with Favourable Gastrointestinal Tolerance](#), *Utzmann, Inflammation Research*, **44(10)**: 423-433 (1995).
- [9] Callan J.E., Kostic M.A., Bachrach E.A., [Prochlorperazine vs. Promethazine for Headache Treatment in the Emergency Department: A Randomized Controlled Trial](#), *Journal Emergency Medicine*, **35(3)**: 247-253 (2008).

- [10] Jameh-Bozorghi S., Darvishpour M., Mostghima S., Javansh Z., [Solvent Effect on the Redox Potentials of Tetraethyl Ammonium Hexacyanomanganate\(III\): A Computational Study](#), *International Journal of Electrochemical Science*, **32(10)**: 855-863 (2011).
- [11] Jameh Bozorgi S., Javanshir Z., Namdari A.R., [Ab Initio and DFT Study of Prototropic and Metalloprotropic 1,5-Shift of Isolobal Cyclopentadienyle Derivatives](#), *Journal of the Iranian Chemical Research*, **112(4)**: 743-749 (2017).
- [12] Fekri M.H., Omrani A., Jamehbozorgi S., Razavi Mehr M., [Study of Electrochemical and Electronical Properties on the some Schiff Base Ni Complexes in DMSO Solvent by Computational Methods](#), *Advanced Journal of Chemistry-Section A*, **2(1)**: 14-20 (2019).
- [13] Foresman J.B., Fisch E., [Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods a Guide to using Gaussian](#), *Gaussian Inc*, (1993).
- [14] Assadi M.H.N., [Theoretical Study on Copper's Energetics and Magnetism in TiO₂ Polymorphs](#), *Journal of Applied Physics*, **23**: 233-913 (2013).
- [15] Michelini M.C., Pis Diez R., Jubert A.H., [A Density Functional Study of Small Nickel Clusters](#), *International Journal of Quantum Chemistry*, **4**: 6-9 (1998).
- [16] Ghalkhani M., Salehi M., Beheshtian J., [DFT Studies of Functionalized Carbon Nanotubes as Nanoabsorbent of a Benzimidazole Fungicide Compound](#), *Journal of Mathematical Nanoscience*, **8(1)**: 13–18 (2018).
- [17] Faulkner L.R., [Understanding Electrochemistry: Some Distinctive Concepts](#), *Journal of Chemical Education*, **60(4)**: 262 (1983).
- [18] R. Kosuke, “[Electrochemistry in Nonaqueous Solutions](#)”, 2nd ed. Wiley-VCH, Weinheim, (2009).
- [19] Sirivibulkovit K., Nouanthavong S., Sameenoi Y., [Paper-based DPPH Assay for Antioxidant Activity Analysis](#), *Analytical Sciences*, **34(7)**: 795-800 (2018).
- [20] Joseph A., Price C., Sanny G., Shevlin D., [Application of Manual Assessment of Oxygen Radical Absorbent Capacity \(ORAC\) for use in High throughput Assay of “Total” Antioxidant Activity of Drugs and Natural Products](#), *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, **54**: 56–61 (2006).
- [21] Naydenova E., Wesselinova D., Staykova S., Goshev I., Vezekov L., [Synthesis, Cytotoxicity and Antioxidant Activity of New Analogs of RC-121 Synthetic Derivatives of Somatostatin](#), *Anticancer Agents Medicine Chemistry*, **18**: 1417-1424 (2018).
- [22] Chevion S., Roberts M.A., Chevion M., [The Use of Cyclic Voltammetry for the Evaluation of Antioxidant Capacity](#), *Free Radical Biology and Medicine*, **28**: 860-870 (2000).
- [23] Sochor J., Dobes J., Krystofova O., Ruttkay-Nedecky B., Babula P., Pohanka M., Jurikova T., Zitka O., Adam V., Klejdus B., Kizek R., [Electrochemistry as a Tool for Studying Antioxidant Properties](#), *International Journal of Electrochemical Science*, **8**: 8464 – 8489 (2013).
- [24] Brcanovi J.M., Pavlovi A.N., Miti S.S., Stojanovi G.S., Manojlovi D.D., Kalianin B.M., Veljkovi J.N., [Cyclic Voltammetric Determination of Antioxidant Capacity of Cocoa Powder, Dark Chocolate and Milk Chocolate Samples: Correlation with Spectrophotometric Assays and Individual Phenolic Compounds](#), *Food Technology Biotechnology*, **51(4)**: 460–470 (2013).

- [25] Kohen R., [Overall Low Molecular Weight Antioxidant Activity of Biological Fluids and Tissues by Cyclic Voltammetry](#), *Enzymol*, **300**: 285-296 (1999).
- [26] Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., Scuseria G.E., Robb M.A., Cheeseman J.R., Scalmani G., Barone V., Mennucci B., Petersson G.A., Nakatsuji H., Caricato M., Li X., Hratchian H.P., Izmaylov A.F., Bloino J., Zheng G., Sonnenberg J.L., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Dapprich O., Daniels A.D., Farkas O., Foresman J.B., Ortiz J.V., Cioslowski J., Fox D.J., ["Gaussian 09 Revision D.01"](#), Gaussian, Inc., Wallingford CT. (2013).
- [27] Becke A.D., [Density Functional Thermochemistry. III. The Role of Exact Exchange](#), *The Journal of Chemical Physics*, **98**: 5648-5652 (1993).
- [28] Yanai T., Tew D.P., Handy N.C.A., [A New Hybrid Exchange-Correlation Functional using the Coulomb-Attenuating Method \(CAM-B3LYP\)](#), *Chemical Physics Letters*, **393**: 51-57 (2004).
- [29] Tomasi J., Mennucci B., [Quantum Mechanical Continuum Solvation Models](#), *Chemical Reviews*, **105**: 2999-3093 (2005).
- [30] Riahi S., Eynollahi S., Ganjali M.R., Norouzi P., [Theoretical and Experimental Studies on some Anticancer Derivatives: Electrochemical investigation](#), *International Journal of Electrochemical Science*, **6**: 254-255 (2011).
- [31] Ghaempanah A., Jameh-Bozorgi S., Darvishpour M., Fekri M.H., [Electrochemical Calculations of some Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: Solvent Effect and Antioxidant Activity](#), *International Journal of Electrochemical Science*, **7**: 6127-6133 (2012).
- [32] Tsopelas F., Ochsenkühn-Petropoulou M., Zikos N., Spyropoulou E., Andreadou I., Tsantili-Kakoulidou A., [Electrochemical Study of Some Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: Solvent Effect and Antioxidant Activity](#), *Journal of Solid State Electrochem*, **15**: 1099-1108 (2011).
- [33] Fernandez C., Heger R., Kizek, Thippeswamy R., [Pharmaceutical Electrochemistry: The Electrochemical Oxidation of Paracetamol and Its Voltammetric Sensing in Biological Samples Based on Screen Printed Graphene Electrodes](#), *International Journal of Electrochemical Science*, **10**: 7440-7452 (2015).
- [34] Honarmand E., Motaghdifard M.H., Hadi M., Mostanzadeh H., [Electro-Oxidation Study of Promethazine Hydrochloride at the Surface of Modified Gold Electrode Using Molecular Self Assembly of a Novel Bis-Thio Schiff base from Ethanol Media](#), *Journal of Molecular Liquids*, **216**: 429-439 (2016).