

测定某些有机药物的通用石墨内导 PVC 膜电极

沈国励 石晓云 俞汝勤

(湖南大学, 长沙)

提要 用石墨作内部接触制备了一种通用 PVC 膜电极, 可用于某些药物的分析测定。PVC 膜用十六烷基三辛基碘化铵作定域体, 并用邻苯二甲酸二丁酯作溶剂介体, 测定某一药物时, 用相应药物的溶液活化电极。报道了电极对苯巴比妥、硫喷妥、异戊巴比妥、苯妥英、利尿酸及水杨酸的电位响应特性及最佳 pH 与浓度区间。用该电极测定上述药物获得了较好的回收率。

关键词 通用电极; 苯巴比妥; 硫喷妥; 异戊巴比妥; 苯妥英; 利尿酸; 水杨酸

阴离子药物选择性电极已有较多的文献报道^(1~4), 这些电极均系利用溶剂萃取体系研制得到。按此原理, 我们分别以长链季铵和季磷作载体制膜, 直接萃取苯巴比妥、异戊巴比妥、硫喷妥、苯妥英、利尿酸和水杨酸等六种阴离子药物, 免去制备缔合物步骤, 制成石墨内导阴离子药物通用 PVC 膜电极, 取得较理想的结果。通用电极的性能与以含各主离子活性物制膜的相应各种电极性能基本相同, 从而简化了药物电极的制作, 且利于这类电极的推广应用。

实验部分

一. 主要仪器与试剂

pHS-3C 型酸度计(上海第二分析仪器厂); 由 273 恒电位/电流及 5301 锁相放大器借 Apple IIe 微型机控制组成 368-2 交流阻抗系统(Princeton Applied Research, 美国); 78-1 型磁力加热搅拌器(上海南汇电讯器材厂); 217 型甘汞电极(上海电光器件厂); 三辛基十六烷基碘化铵(HTOA)及三苯基十六烷基碘化磷(HTPP)(本实验室合成)。

各种药物的标准溶液: 0.1 mol/L 苯巴比妥钠用 pH 值为 9.37 的 Na_2CO_3 - NaHCO_3 缓冲溶液配制; 0.1 mol/L 异戊巴比妥钠用 0.1 mol/L Na_2CO_3 溶液配制; 10^{-2} mol/L 苯妥英钠、 10^{-2} mol/L 硫喷妥钠用 0.01 mol/L NaOH 溶液配制; 10^{-2} mol/L 利尿酸用 0.05 mol/L Na_2SO_4 液溶配制; 0.1 mol/L 水杨酸用 0.1 mol/L Na_2HPO_4 溶液配制; 其余各浓度均由上述溶液稀释。

二. 电极制备

(一) PVC 膜的制备

称取不同量的 HTOA 和 HTPP, 分别将其溶于 1 g 邻苯二甲酸二丁酯中, 然后加入 3.6 g 12% PVC-四氢呋喃溶液, 搅匀后, 倒在洁净的玻璃板上, 任其自然流延, 待四氢呋喃挥发后, 即得透明的柔质弹性 PVC 膜。

(二) 电极的装制

取内径 8 mm 长 10 cm 的 PVC 管, 中间插入 8 cm 长的光谱纯石墨棒, 其端部与 PVC 管的端部平齐, 用环氧树脂固定, 石墨棒尾部与屏蔽导线芯线接触并导出。

用打孔器切取与电极杆外径相同的膜片, 将磨光的电极杆端部插入 3% PVC—四氢咪喃溶液中浸泡约 20 s, 取出, 甩去多余的液体后迅速将端部压紧 PVC 膜约 1 min, 在室温下自然挥发即成。

(三) 电极的使用及保存

测量前, 电极先用待测物的 10^{-2} mol/L 试液浸泡活化 1 h, 再用纯水洗至电位读数值负于 10^{-6} ~ 10^{-5} mol/L 待测溶液的电位值(空白电位值), 然后进行测定。需测另一种物质时, 可将电极浸泡于该药物的 10^{-2} mol/L 试验中, 活化 1 h 后, 用水洗至空白电位值再进行测定。亦可将电极予先在待测物的 10^{-2} mol/L 溶液中活化过夜。

电极不用时, 用纯水洗净干放保存。

结果与讨论

一. 电位响应特性

以不同含量的两种载体制作电极, 分别测得电极对六种药物响应的斜率、线性范围及检测下限。总结于表 1。由表可见, 此类电极的性能受膜中载体含量的影响较大, 载体含量为

Tab 1. Potentiometric response characteristics of the electrode

Drug sensed	Site carrier and its concentration in membrane(%)		Linear range (mol/L)	Detection limit (mol/L)	Slope (mV/decade)
Phenobarbital	HTPP	5	$2.2 \times 10^{-1} \sim 5.0 \times 10^{-4}$	2.2×10^{-4}	57.1
		3	$10^{-1} \sim 10^{-4}$	7.9×10^{-5}	57.3
		1	$10^{-1} \sim 5.6 \times 10^{-4}$	1.8×10^{-4}	54.5
		0.5	$10^{-1} \sim 4.9 \times 10^{-4}$	2.0×10^{-4}	54.5
	HTOA	5	$10^{-1} \sim 7.9 \times 10^{-4}$	2.5×10^{-4}	56.6
		3	$10^{-1} \sim 3.2 \times 10^{-4}$	1.4×10^{-4}	56.8
		1	$10^{-2} \sim 2.5 \times 10^{-4}$	1.7×10^{-4}	42.9
		0.5	$10^{-2} \sim 10^{-8}$	5.0×10^{-4}	26.7
Phenytoin	HTPP	5	$10^{-2} \sim 10^{-4}$	2.0×10^{-5}	52.1
		3	$10^{-2} \sim 7.1 \times 10^{-5}$	3.2×10^{-5}	55.4
		1	$10^2 \sim 10^{-4}$	4.5×10^{-5}	50.7
		0.5	$10^2 \sim 10^{-4}$	5.0×10^{-5}	43.3
	HTOA	5	$10^{-2} \sim 10^{-4}$	4.0×10^{-5}	55.2
		3	$10^{-2} \sim 10^{-4}$	3.2×10^{-5}	57.7
		1	$10^{-2} \sim 10^{-4}$	5.0×10^{-5}	55.6
		0.5	$10^{-2} \sim 10^{-4}$	4.9×10^{-5}	28.6
Amobarbital	HTPP	5	$10^{-1} \sim 10^{-4}$	7.9×10^{-5}	57.1
		3	$10^{-1} \sim 5.0 \times 10^{-4}$	1.4×10^{-4}	53.3
		1	$10^{-1} \sim 5.0 \times 10^{-4}$	1.0×10^{-4}	45.7
		0.5	$10^{-1} \sim 6.3 \times 10^{-4}$	1.4×10^{-4}	44.4
	HTOA	5	$10^{-1} \sim 2.0 \times 10^{-4}$	7.9×10^{-5}	64.1
		3	$10^{-1} \sim 3.2 \times 10^{-4}$	8.7×10^{-5}	58.8
		1	$10^{-1} \sim 10^{-4}$	3.0×10^{-5}	51.0
		0.5	$10^{-1} \sim 10^{-4}$	5.0×10^{-5}	47.9

Continued

Drug sensed	Site carrier and its concentration in membrane(%)		Linear range (mol/L)	Detection limit (mol/L)	Slope (mV/decade)
Ethacrynic acid	HTPP	5	$10^{-8} \sim 1.3 \times 10^{-6}$	1.0×10^{-6}	62.5
		3	$10^{-8} \sim 7.9 \times 10^{-6}$	4.6×10^{-6}	57.1
		1	$10^{-8} \sim 5.0 \times 10^{-6}$	3.8×10^{-6}	60.0
		0.5	$10^{-8} \sim 10^{-4}$	2.4×10^{-6}	57.1
	HTOA	5	$10^{-2} \sim 3.6 \times 10^{-5}$	2.5×10^{-5}	56.2
		3	$10^{-2} \sim 4.0 \times 10^{-5}$	1.5×10^{-5}	55.6
		1	$10^{-2} \sim 1.6 \times 10^{-5}$	1.3×10^{-5}	55.6
		0.5	$10^{-2} \sim 2.5 \times 10^{-5}$	1.9×10^{-5}	62.5
Thiopental	HTPP	5	$10^{-2} \sim 4.0 \times 10^{-5}$	1.8×10^{-5}	61.5
		3	$10^{-2} \sim 3.2 \times 10^{-5}$	1.6×10^{-5}	57.7
		1	$10^{-2} \sim 3.2 \times 10^{-5}$	2.0×10^{-5}	53.6
		0.5	$10^{-2} \sim 3.2 \times 10^{-5}$	1.0×10^{-5}	45.5
	HTOA	5	$10^{-2} \sim 2.5 \times 10^{-5}$	2.0×10^{-5}	56.5
		3	$10^{-2} \sim 5.0 \times 10^{-5}$	3.2×10^{-5}	58.4
		1	$10^{-2} \sim 4.0 \times 10^{-5}$	2.8×10^{-5}	55.6
		0.5	$10^{-2} \sim 6.3 \times 10^{-5}$	4.8×10^{-5}	47.6
Salicylic acid	HTPP	5	$10^{-1} \sim 6.3 \times 10^{-5}$	3.5×10^{-5}	61.5
		3	$10^{-1} \sim 10^{-4}$	4.5×10^{-5}	54.1
		1	$10^{-1} \sim 10^{-4}$	2.5×10^{-5}	54.3
		0.5	$10^{-1} \sim 10^{-4}$	4.6×10^{-5}	51.7
	HTOA	5	$10^{-1} \sim 6.3 \times 10^{-4}$	2.5×10^{-5}	54.1
		3	$10^{-2} \sim 10^{-4}$	7.1×10^{-5}	48.4
		1	$10^{-2} \sim 10^{-4}$	5.0×10^{-5}	43.5
		0.5	$10^{-2} \sim 10^{-4}$	7.9×10^{-5}	31.6

Dibutylphthalate used as solvent mediator

0.5% 和 1.0% 时, 电极对某些药物响应的线性变窄, 斜率显著偏离 Nernst 值, 故不宜采用。对多数电极而言, 以选用 3% 的载体含量为宜, 载体在膜中含量选择适当时, HTOA 或 HTPP 电极响应特性相仿。

二. pH—E 曲线

在 0.05 mol/L NaCl 底液中, 固定各药物的浓度为 10^{-3} mol/L, 用稀 HCl 或 NaOH 调节溶液的 pH 值, 测得各电极的 pH—E 曲线如图 1。

各电极适宜的 pH 范围: 异戊巴比妥 8.5~10.5; 苯巴比妥 8.2~10.5; 苯妥英 9.5~10.8; 水杨酸 5~12; 利尿酸 8.5~10.5; 硫喷妥 9~10.5。

三. 电位选择性系数

用分别溶液法测得各电极的选择性系数列于表 2。在一些常见无机离子中, 仅 NO_3^- 离子的干扰较大。从各药物测得的 K_{ij}^{pot} 表明, 六种药物对各电极的干扰均较大, 在结构类似的物质中, 除硫喷妥电极的抗干扰能力稍大外, 其它电极均较差, 此结果与文献报道基本一致。

Tab 2. Potentiometric selectivity coefficient of the electrode (K_{ij}^{pot})

Interferent	Primary ion					
	Phenobarbital	Amobarbital	Phenytoin	Thiopental	Ethacrynic acid	Salicylate
Cl ⁻	6.4×10^{-3}	2.9×10^{-2}	1.0×10^{-1}	5.1×10^{-4}	2.6×10^{-3}	5.2×10^{-4}
CO ₃ ²⁻	5.5×10^{-4}	2.4×10^{-3}	2.8×10^{-4}	2.9×10^{-5}	2.1×10^{-3}	4.3×10^{-5}
SO ₄ ²⁻	4.9×10^{-6}	2.3×10^{-4}	7.3×10^{-5}	7.8×10^{-6}	4.2×10^{-4}	4.8×10^{-6}
NO ₃ ⁻	1.1	0.73	0.43	1.1×10^{-2}	9.8×10^{-3}	1.9×10^{-2}
C ₂ O ₄ ²⁻	1.5×10^{-3}	7.8×10^{-4}	1.5×10^{-4}	8.2×10^{-6}	1.4×10^{-3}	1.2×10^{-5}
S ₂ O ₃ ²⁻	2.7×10^{-4}	1.4×10^{-3}	4.4×10^{-4}	1.8×10^{-5}	3.8×10^{-3}	2.5×10^{-5}
Ac ⁻	6.4×10^{-4}	1.1×10^{-2}	1.8×10^{-3}	6.7×10^{-5}	4.5×10^{-2}	1.7×10^{-4}
B ₂ O ₇ ²⁻	9.4×10^{-4}	3.5×10^{-3}	2.7×10^{-4}	3.0×10^{-5}	1.3×10^{-2}	4.5×10^{-5}
Benzoate	6.8×10^{-2}	0.16	4.4×10^{-2}	1.1×10^{-3}	2.8×10^{-2}	2.2×10^{-3}
Phenobarbital		1.0	0.32	6.9×10^{-3}	0.37	3.0×10^{-2}
Amobarbital	1.8		0.37	1.0×10^{-2}	0.54	3.3×10^{-2}
Phenytoin	6.5	0.36		2.0×10^{-2}	2.3	7.0×10^{-2}
Thiopental	3.5×10^{-2}	52	31		7.6	3.6
Ethacrynic acid	1.4×10^2	28	15	0.23		1.3
Salicylic acid	45	12	6.8	7.1×10^{-2}	5.7×10^{-2}	

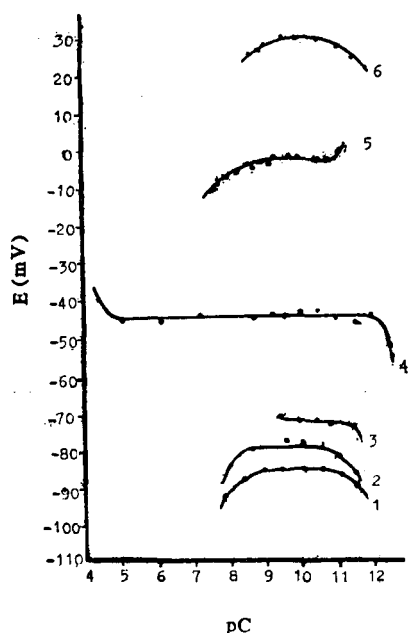


Fig 1. pH-potential plots. 1. Amobarbital; 2. Phenobarbital; 3. Phenytoin; 4. Salicylic acid; 5. Ethacrynic acid; 6. Thiopental.

四. 电极的重现性和稳定性

将电极在待测药物溶液中活化后,反复在不同浓度试液中测试电位值,统计测定标准差并观察迟滞效应的影响,结果列于表3。

在恒温(30°C)条件下,将电极分别置于 10^{-2} 或 10^{-3} mol/L待测溶液中连续测试4h,对六种药物的测试结果表明,电位值漂移不超过2mV。

五. 响应时间

电极对异戊巴比妥、苯巴比妥响应较快,响应时间一般低于30s。水杨酸浓度大于 10^{-4} mol/L响应时间在10s数量级,浓度为 10^{-5} /L则响应时间延长,苯妥英钠浓度低于 10^{-4} mol/L响应时间延长至1min以上,在 10^{-3} mol/L浓度,电位值在45s内平衡,利尿酸钠在浓度大于 10^{-5} mol/L时响应时间低于30s,浓度为 10^{-6} mol/L时,则响应时间在1min以上。

六. 电极的膜阻抗特性

按常法测试不同药物活化后的电极的直流电阻,除水杨酸电极为580kΩ外,其它电极均在44kΩ以下。

取未经活化的电极(HTOA碘化物)插入 10^{-2} mol/L苯巴比妥试液-0.1mol/L KCl溶液中,以Ag/AgCl电极作参比电极,大面积铂电极作对电极,在PAR 368-2交流阻抗系统上,在0.02~2.261Hz(Fourier变换)及2.52~100kHz(锁相放大)测试电极的交流阻抗谱*,所得

* 本室王柯敏同志完成此实验。

Tab 3. Reiteration of potential (n=5)

Drug	Concentration (mol/L)				
	10^{-5}	10^{-4}	10^{-3}	10^{-2}	10^{-1}
	Standard errors (mV)				
Phenobarbital		0.5	0.5	0.6	1.0
Amobarbital		0.7	1.0	1.5	0.5
Phenytoin		0.7	0.7	0.7	
Thiopental		0	0.6	0	
Ethacrynic acid	0.5	1.1	0.5		
Salicylic acid		1.1	0.6	0.5	0

复数平面图见图 2 a。同法测试经巴比妥溶液活化后的电极,结果见图 2 b。二实验所得交流阻抗谱并无显著差异,与膜主体对应的半圆及 Warburg 扩散区⁽⁵⁾均清晰可见。电极与待测离子试液接触的活化过程显然是可逆的交换过程。电极内部石墨直接接触似并未出现电子传导过渡到离子传导的阻挡(blocking)现象。采用 HTPP(图 2 c)及四丁基碘化铵(图 2 c')作离子交换剂制备的电极的交流阻抗谱形状相似。

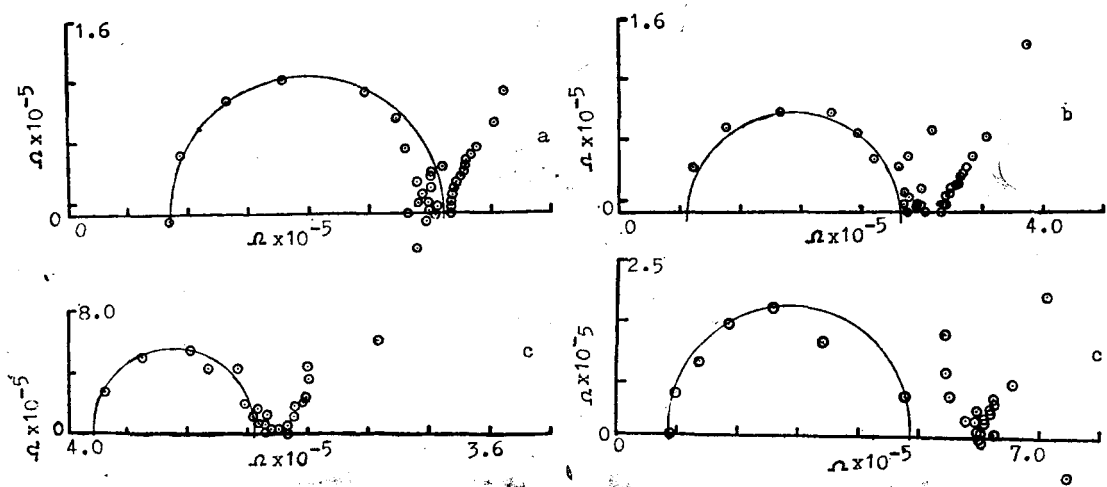


Fig 2. Nyquist plot of AC impedance. a. HTOA-I electrode not activated; b. HTOA-I electrode activated with phenobarbital; c. HTPP-I electrode activated with phenobarbital; c'. Tetrabutylammonium iodide electrode activated with phenobarbital (Phenobarbital solution, Ag/AgCl reference electrode, Pt counterelectrode).

七. 离子交换体对电极性能的影响

取不同离子交换载体制备 PVC 膜电极,以异戊巴比妥活化后进行测试,结果见图 3。由图可知,载体中的碳链适当增长时,电极的线性范围增宽,检测下限降低,斜率也接近 Nernst 值,当载体分子量相差不大时,如 HTPP 和 HTOA,其性能无显著差异。

八. 药物的回收率

采用校正曲线法求得通用电极测定各药物时的回收率(表 4),结果尚称满意。

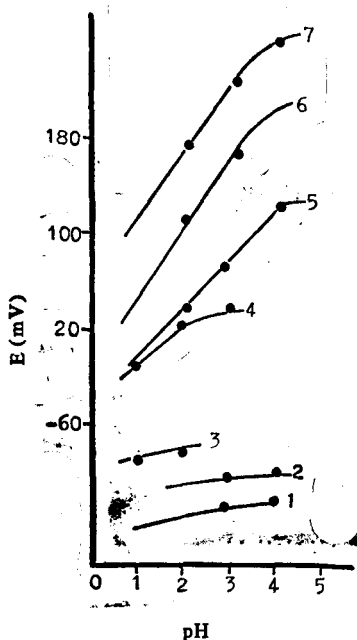


Fig 3. Response curve for different site carriers. 1. Tetrabutylammonium iodide; 2. Butyltriphenylphosphonium iodide; 3. Ethyltriphenylphosphonium iodide; 4. Hexadecyltrimethylammonium bromide; 5. Hexadecyltriphenylphosphonium iodide; 6. Hexadecyltriocetylammmonium iodide; 7. Hexadecyltributylammonium iodide,

Tab 4. Recoveries of drug assay

Drug	Content ($10^3 \mu\text{g/ml}$)		Average recovery (n = 10) (%)	CV (%)	Drug	Content ($10^3 \mu\text{g/ml}$)		Average recovery (n = 10) (%)	CV (%)
	Added	Found				Added	Found		
Phenobarbital	4.96	4.98	98.5	0.86	Phenytoin	0.549	0.538	98.1	1.8
	6.84	6.91				0.721	0.746		
	8.62	8.82				0.908	0.951		
	10.6	10.7				1.14	1.15		
	12.5	12.6				1.31	1.35		
	14.3	14.4				1.51	1.55		
	16.0	16.3				1.73	1.75		
	18.0	18.6				1.90	1.94		
	19.3	19.7				2.08	2.13		
	21.2	21.4				2.28	2.31		
Amobarbital	4.84	4.87	98.0	1.4	Thiopental	0.529	0.518	100.1	1.0
	6.53	6.75				0.727	0.719		
	8.22	8.61				0.917	0.917		
	10.1	10.5				1.10	1.11		
	12.2	12.3				1.32	1.31		
	14.0	14.1				1.49	1.50		
	15.7	15.8				1.67	1.68		
	17.2	17.5				1.87	1.87		
	18.7	19.2				2.05	2.05		
	20.7	20.9				2.20	2.23		

Continued

Durg	Content (10 ⁴ µg/ml)		Average recovery(n=10) (%)	CV (%)	Durg	Content (10 ⁴ µg/ml)		Average recovery(n=10) (%)	CV (%)
	Added	Found				Added	Found		
Ethacrynic acid	0.620	0.637	99.3	1.4	Salicylate	3.21	3.16	98.1	1.9
	0.875	0.884				4.24	4.38		
	1.10	1.13				5.59	5.59		
	1.36	1.37				6.58	6.78		
	1.63	1.61				7.89	7.96		
	1.87	1.84				9.05	9.26		
	2.05	2.07				10.2	10.3		
	2.30	2.30				10.9	11.4		
	2.52	2.52				12.2	12.5		
	2.70	2.74				13.1	13.6		

参 考 文 献

1. Kina K, et al. Ion-selective electrodes sensitive to some organic compounds used as drugs. *Bull Chem Soc Jap* 1973, 46:2772.
2. Carmack GD, et al. Assay of phenobarbital with an ion selective electrode. *Anal Chem* 1977, 49:1577.
3. 沈国勋, 等. 硫喷妥选择性电极的研究. *药理学报* 1986, 21:226.
4. 姚守拙, 等. 苯妥因选择性电极的制备. 同上 1984, 19:455.
5. Buck RP. The impedance method applied to the investigation of ion-selective electrodes. *Ion-selective Electrode Rev* 1982, 4:3.

GENERAL-PURPOSE PVC MEMBRANE ELECTRODE FOR SOME ORGANIC DRUGS WITH INNER GRAPHITE CONTACT

SHEN Guo-Li, SHI Xiao-Yun and YU Ru-Qin

(Hunan University, Changsha)

ABSTRACT A general-purpose PVC membrane electrode with inner graphite contact has been proposed for analysis of some organic drugs. The PVC membrane was prepared from hexadecyltrioctylammonium iodide with dibutylphthalate as the solvent mediator. The electrode can be activated by conditioning with the solution of the corresponding drug to be determined. The potentiometric response characteristics of the electrode with respect to thiopental, phenobarbital, amobarbital, phenytoin, ethacrynic acid and salicylate were studied and the optimum pH and concentration range of the electrode for different organic drugs were found. The potentiometric determination of the aforementioned drugs gave satisfactory recovery.

Key words General-purpose electrode; Phenobarbital; Thiopental; Amobarbital; Phenytoin; Ethacrynic acid; Salicylic acid