

# 变价态唐松草新碱—PVC 膜离子选择电极的 研制及解离常数的测定

马宛龙 顾学裘 苏德森

(沈阳药学院)

**提要** 本文研制了以四苯硼—唐松草新碱缔合物为电活性物质的变价态唐松草新碱—PVC 膜电极。电极膜按电活性物质:PVC:DBP 为 1:8:8 组成。该电极在 pH 5.0~6.0,  $I=0.05$  的 NaCl—HCl 溶液中 Nernst 响应范围为  $1 \times 10^{-3} \sim 1 \times 10^{-8}$  mol/L。电极斜率为 58.2 mV/logc。检测限为  $2.5 \times 10^{-6}$  mol/L。用直接电位法考察了  $TDH^+$ ,  $TDH_2^{++}$  共存时溶液 pH 和电极斜率  $S$  的关系。用  $S-pH$  关系, 测定了  $25^\circ C$ ,  $I=0.05$  时的  $K_{a1}$  值为  $(2.5 \pm 0.2) \times 10^{-4}$ , 用  $E-pH$  关系, 测定了  $25^\circ C$ ,  $I=0.05$  时的  $K_{a2}$  值为  $(8.1 \pm 0.9) \times 10^{-8}$ 。

**关键词** 唐松草新碱; 变价态离子选择电极; 解离常数

唐松草新碱 (thalidasine, 以下简称 TD) 属双苄异喹啉生物碱, 近年来用于中晚期胃癌治疗获显著疗效<sup>(1)</sup>。其解离常数未见文献报道。离子选择电极由于其独特的优越性<sup>(2)</sup>, 近十年来已突破了无机化学领域, 在有机药物分析领域得到了迅速发展。出现了用离子选择电极分析法测定药物解离常数的报道<sup>(3)</sup>。关于唐松草新碱变价态离子选择电极的制作以及用该电极进行  $K_a$  值测定, 目前尚无文献报道。解离常数是药物的一个重要理化参数, 在体内它影响药物的分配和转运, 在体外, 它影响制剂的化学稳定性。本文从方法学角度探讨了该电极的制作、性能、行为, 研究了 TD 在不同 pH 值时价态的变化, 考察了电极斜率  $S$  和 pH、电极电位  $E$  和 pH 在一定范围内的关系, 利用上述关系, 确定了 TD 的解离常数  $K_{a1}$  及  $K_{a2}$ , 为了解该药物的性质提供了重要参数。

## 实 验 部 分

### 一. 仪器和试剂

pH S-3 型精密酸度计 上海第二分析仪器厂; 唐松草新碱 (TD) 标准品 上海长宁区中心医院; 四苯硼钠 (血钾测定专用) 上海试剂一厂; 其余试剂均为分析纯。50 型超级恒温水浴 上海市实验仪器厂。

### 二. 电极的制作

#### (一) 电活性物质的制备

称取 TD 163 mg, 以 0.1 mol/L 盐酸配成 50 ml 溶液; 另称取四苯硼钠 342 mg, 用蒸馏水配成 100 ml 溶液。上述两液经过滤后预热至  $50^\circ C$  备用。在不断搅拌下将四苯硼钠溶液缓慢滴加到唐松草新碱盐酸液中。TD 沉淀完全后用  $G_3$  垂熔漏斗过滤, 蒸馏水洗涤至无氯离子。沉淀置  $50^\circ C$  下真空干燥 24 h, 得四苯硼—唐松草新碱离子缔合物。

#### (二) 电极膜的制备

称取上述电活性物质 25 mg, PVC 200 mg, 吸取 DBP 0.2 ml, THF 12 ml 于  $\phi$  60 mm 培养皿中, 搅拌使各组分充分溶解混合, 上覆以硫酸纸密闭, 静置于水平玻板上三天, 待 THF 挥干。得一弹性、透明、均一的 PVC 膜。

**(三) 电极的组装**

用打孔器从 PVC 膜上切下一圆片, 用 5% (W/V) PVC—THF 溶液作粘结剂, 把膜贴在电极杆的一端。待干燥后, 充入 0.01 mol/L TD·HCl—0.1 mol/L KCl 液为内参液, 以 Ag—AgCl 为内参比电极, 即构成唐松草新碱 PVC 膜电极。

**(四) 电位测量**

本文采用直接电位测量法。膜电极浸于 0.1 mol/L TD 盐酸液中活化 8 h, 每次用前以蒸馏水洗至电位恒定, 然后和甘汞电极一同放入待测试液中, 在恒温 25°C, 恒速搅拌下接通酸度计 0.5 min 后读数。

**三. 电极性能考察及解离常数测定**

**(一) 电极响应时间**

在 TD 浓度  $10^{-3} \sim 10^{-5}$  mol/L 范围内, 按由低到高的浓度序列测定电位, 响应时间小于 30 S。浓度低于  $10^{-5}$  mol/L 时, 响应时间增长, 电位不稳定。

**(二) 不同底液对电极电位的影响**

分别考察了  $1 \times 10^{-4}$  mol/L TD 在 pH 5.0,  $I=0.5$  的柠檬酸盐缓冲液、pH 5.0,  $I=0.05$  的氯化钠—盐酸液以及 pH 5.0, 磷酸盐浓度为 0.067 mol/L 的缓冲液中的稳定性, 结果见图 1。

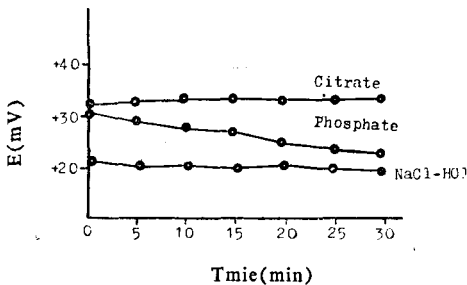


Fig 1. E-t plots for TD-PVC membrane electrode in different solvent.

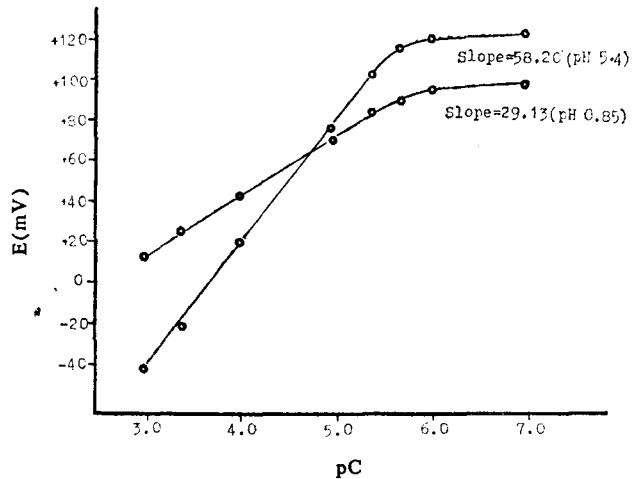


Fig 2. E-pC plots for TD-PVC membrane electrode.

**(三) 电极的线性和斜率考察**

分别以 pH 5.4 和 0.85,  $I$  均为 0.05 的 NaCl—HCl 液为底液, 测定 TD 为  $1 \times 10^{-3} \sim 1 \times 10^{-7}$  mol/L 范围内标准系列液的电极电位, 作 E—pC 图 (图 2), 并在 pC 3.0~5.0 范围内进行线性回归。

**(四) 电极的重现性和稳定性**

配制以 pH 5.0,  $I=0.05$  的 NaCl—HCl 溶液为底液, TD 浓度为  $2 \times 10^{-5} \sim 1 \times 10^{-3}$  mol/L 的标准系列液, 用同一支电极, 每隔一周测定电位, 以电极电位对浓度的负对数进行线性

回归, 结果表明, 每次测定电位绝对值有变化, 但斜率的变异系数为 0.98%。

### (五) 试液 pH 值对电极斜率 S 的影响—— $pK_{a1}$ 的测定

配制以 pH 2.2~5.0,  $I=0.05$  的 NaCl—HCl 液为底液, TD 浓度为  $2 \times 10^{-5} \sim 1 \times 10^{-3}$  mol/L 的标准系列液, 分别测定每一 pH 值下系列液的电极电位, 以 E 对 pC 进行线性回归, 得每一 pH 值时的电极斜率 S。由实验结果得知  $S_1=58.2$  mV/ $\Delta pC$ ,  $S_2=29.1$  mV/ $\Delta pC$ 。并根据实验得到的 S—pH 关系, 解联立方程

$$\begin{cases} S=58.2 F_1+29.1 F_2 \\ F_1+F_2=1 \end{cases}$$

得各 pH 值对应的  $F_1, F_2$  值, 作 F—pH 图 (图 3)。得  $pK_{a1}=(2.5 \pm 0.2) \times 10^{-4}$ 。

### (六) 试液 pH 值对电极电位 E 的影响—— $pK_{a2}$ 的测定

以 pH 5.0,  $I=0.05$  的 NaCl 溶液 50 ml 为底液, TD 浓度为  $1 \times 10^{-4}$  mol/L 的试液中, 逐滴加入 1 mol/L NaOH 溶液, 测定电极电位随 pH 的变化, 以 E 对 pH 作图 (图 4)。图中由 pH 5.0~6.0 平台区电位逐渐上升至 58.2 log 2 对应的 pH 值, 即为  $pK_{a2}$ 。

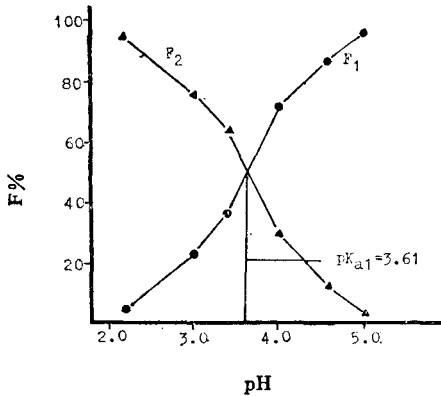


Fig 3. F—pH plot, determination of  $pK_{a1}$ .

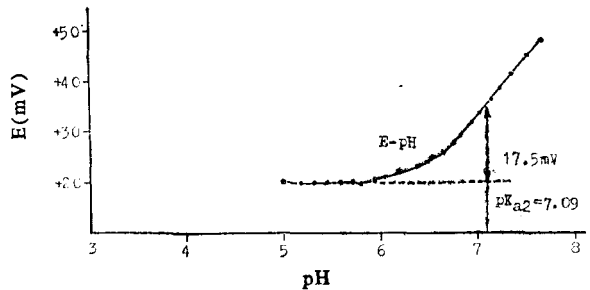


Fig 4. E—pH plot, determination of  $pK_{a2}$ .

以 1 mol/L NaOH 溶液分别滴定了  $2 \times 10^{-5}$ ,  $1 \times 10^{-4}$ ,  $4 \times 10^{-4}$  mol/L TD 三种浓度的试液, 得  $K_{a2}=(8.1 \pm 0.9) \times 10^{-8}$ 。

## 讨 论

一. 根据电极在  $10^{-3} \sim 10^{-7}$  mol/L 内的 E—pC 关系, 用作图法得出电极检测限为  $2.5 \times 10^{-6}$  mol/L。按固定干扰法计算电位选择系数  $K_{TD, Na}^{pS}$ , 得 TD 离子选择电极对  $Na^+$  的选择系数为  $5 \times 10^{-3}$ 。

二. 变价态唐松草新碱—PVC 膜电极对 pH 敏感, 电位稳定 pH 范围窄 (5.0~6.0), 如进行样品含量测定时, 需严格控制试液 pH。在 pH 5.0~6.0 范围内, 电极斜率最大, 灵敏度最高。此外, 为减少测量误差每次需用一标准品作对照。

## 参 考 文 献

1. 顾学裘, 等. 抗癌药物新剂型——多相脂质体的研究(II). 多相脂质体(139, 76) 混悬型静脉注射液的研究. 中草药 1982, 13:207.
2. 姚守拙. 药物离子选择性电极的研究与进展. 药学报 1985, 20:552.
3. 姚守拙, 等. 关于变价态奎宁电极的研制与 pH 对电极斜率影响的探讨. 化学学报 1985, 43:611.

## PREPARATION OF THE VARIABLE-VALENCY THALIDASINE(TD) PVC MEMBRANE SELECTIVE ELECTRODE AND ITS APPLICATION IN THE pKa DETERMINATION OF THALIDASINE

WL Ma, XQ Gu and DS Su

(Shenyang College of Pharmacy, Shenyang)

**ABSTRACT** The construction and performance characteristics of a new variable-valency TD-PVC selective electrode was described. It is based on the TPB·TD ion-pair complex, which was used as electro-active material. The electrode membrane was composed of the complex, PVC and DBP in the ratio of 1:8:8 (w/w/w). The electrode showed Nernstian response from  $10^{-3}$  to  $10^{-5}$  mol/L in NaCl—HCl ( $I=0.05$ ) solution over pH range of 5.0 to 6.0 with a slope of 58.2 mV/pC. The detection limit was found to be  $2.5 \times 10^{-6}$  mol/L. The electrode response was quite fast and stable, and the slopes of calibration curves were quite reproducible.

It was observed that the E-pC relation can not be simply described by Nernstian equation over wide pH range. The slopes of electrode response and electrode potentials varied in concordance with pH value of the solution. By using the S-pH relation, the  $K_{a1}$  was found to be  $(2.5 \pm 0.2) \times 10^{-4}$ . ( $25^\circ\text{C}$ ,  $I=0.05$ ). Accordingly,  $K_{a2}$  was found to be  $(8.1 \pm 0.9) \times 10^{-8}$  ( $25^\circ\text{C}$ ,  $I=0.05$ ) by using E-pH relation.

**Key words** Thalidasine; Variable-valency ion-selective electrode; Dissociation constant