

全固态咳必清电极的性能与应用研究*

姚守拙 马万里 朱安新 聂利华

(湖南大学化工系新材料研究所, 长沙)

提要 本文以金属铜为基体, 以磷钨酸咳必清为电活性物, 研究了全固态咳必清电极的性能。电极响应快速、选择性好, Nernst 响应下限可达 $2 \times 10^{-9} \text{M}$, 适用 pH 范围 2.2~7。确定: 活性膜层厚度、膜浓度与内阻、增塑剂种类对电极性能有显著影响。电极可用于药物制剂、尿、血等样品中咳必清的快速测定。提出了微体积中咳必清的快速分析方法。

关键词 咳必清离子选择电极; 全固态离子选择电极; 磷钨酸咳必清; 咳必清的测定

前文⁽¹⁾报告了响应链霉素的全固态电极, 该电极以镀有铂、金或银等贵金属薄层的铜片为基体。本文报告直接用金属铜为基体的全固态咳必清电极(采用磷钨酸盐型电活性物)及其在药物制剂、尿、血等样品中咳必清含量测定上的应用, 提出了应用涂丝电极测定微量咳必清的方法, 研究了一些因素对电极性能的影响。在文献中未见咳必清电极的研制与应用的报道, 也未见相同结构的全固态药物电极报道。

实 验 部 分

(一) 仪器与试剂

PHS-2 A 型精密酸度计(厦门第二分析仪器厂); 78-1 型磁力加热搅拌器(上海南汇电讯器材厂); 10 μl 及 50 μl 微量加液器; 微量滴定池(自制): $\phi 14 \text{ mm} \times 10 \text{ mm}$ 聚乙烯杯, 外绕铅锡合金丝, 内置 $\phi 1 \text{ mm} \times 5 \text{ mm}$ 镍丝(预先在 7% 聚氯乙烯四氢呋喃溶液中浸 5~6 小时, 取出待干)。

磷钨酸(AR); 咳必清(北京制药厂提供, 质量符合药典⁽²⁾规定); 其余所用试剂均为 AR 或 CP 级; 离子交换蒸馏水。咳必清标准溶液: 称取 0.2628 g 咳必清, 于 50 ml 容量瓶用 0.1 M NaNO_3 溶液溶解并稀释至刻度, 摇匀, 为 0.01 M 标准溶液。由此用 0.1 M NaNO_3 溶液稀释配制其它浓度标准溶液。四苯硼钠标准溶液: 按常法配置与标定⁽³⁾。

(二) 全固态电极的制备

电活性物: 取 0.01 M 咳必清溶液 25 ml, 在搅拌下用滴管滴加 0.01 M 磷钨酸溶液至沉淀完全, 用 G 4 垂熔玻璃滤器抽滤, 以小量水洗沉淀 5~7 次, 再用 8 ml 乙醇洗, 真空干燥, 置棕色小试剂瓶内备用。待镀电活性物溶液: 由磷钨酸咳必清离子缔合物配制成 $2 \times 10^{-3} \text{M}$ 邻苯二甲酸二丁酯溶液, 称取此液 0.34 g, 加 5% 聚氯乙烯四氢呋喃溶液 3 ml, 混匀待镀。电极: 在嵌入聚氯乙烯电极腔端的洁净、抛光铜片(具体尺寸与处理方法见前文⁽¹⁾)上滴加 1 滴待镀电活性物溶液, 在红外灯下干燥, 再滴加 3~4 滴, 匀平待干, 得均一透明的活性镀膜。活化: 将所制电极浸入 $5 \times 10^{-4} \text{M}$ 咳必清溶液(0.1 M NaNO_3 底液)内, 在电磁搅拌下活化 45 min, 取出, 水洗, 用滤纸吸干后干放待用。

本文于 1985 年 6 月 8 日收到

*中国科学院科学基金资助课题

(三) 涂丝电极的制备

取 ϕ 2.8 mm 铜丝, 将其一端磨园打光洗净, 用上述待镀电活性物溶液浸涂 5 次, 每次待干后再镀, 镀层高 1~2 mm。镀层上方用绝缘漆涂护。按上法活化, 用作微量电位滴定的指示电极。

微量电位滴定所用参比电极为铜丝电极, 制法: 将 ϕ 2.8 mm 铜丝打光, 用乙醇浸洗, 端部留出 1~2 mm, 其上方用绝缘漆涂护。

(四) 测量电池

SCE/0.1 M NaNO_3 /样液, $I=0.1$, $\text{pH}=5\sim 6$ /咳必清指示电极。

(五) 咳必清片剂中咳必清的含量测定

取咳必清片剂 (25 mg 咳必清/片) 10 片, 称重, 研细, 称取相当于 25 mg 咳必清的样品, 用 0.1 M NaNO_3 溶解, 将所得悬浊液定量地转入 50 ml 容量瓶内, 用 0.1 M NaNO_3 溶液稀释至刻度, 摇匀, 作为样液待测。

1. 直接电位法 配制咳必清标准溶液两份, 浓度各为 0.1548 mg/ml 及 1.548 mg/ml, 在相同条件下以全固态咳必清电极为指示电极, 双液接 SCE 为参比电极反复测定样液与该两标准溶液的电位, 记录稳定后的电位值, 由此计算含量。

2. 电位滴定法 取待测样液 0.5 或 1 ml, 置上述自制微量滴定池内, 插入咳必清涂丝指示电极与铜丝参比电极, 在电磁搅拌下用微量加液器分次注入 0.03149 M 四苯硼钠标准溶液进行滴定。

(六) 尿液中咳必清的测定

取新鲜成人尿液, 溶入过量硝酸钠, 使其最终浓度为 0.1 M。以此为底液, 配制 0.01 M 咳必清在尿液中的标准溶液, 由此用尿液 (含 0.1 M NaNO_3) 稀释配制其它浓度的标准溶液。用全固态咳必清电极为指示电极, 双液接 SCE 为参比电极, 绘制尿液中咳必清的标准曲线, 由此测出电极的线性响应斜率。再用标准加入法测定待测尿液中咳必清的回收率。

(七) 血液中咳必清的测定

取新鲜猪血 (因试验用血量较大, 故用以代替人血, 内含 0.42% 枸橼酸钠为抗凝剂) 为底液, 绘制血液中咳必清的标准曲线。另在血液中加入一定量咳必清, 同上测定回收率。

结果与讨论

(一) 电极的响应性能

前文⁽³⁾在研制全固态链霉素电极时, 在以金属铜片为电极基体时未获良好的响应性能, 由于铜较易得, 用以直接制作全固态电极具有吸引力。本文以咳必清探讨这种可能性。发现在经抛光净化处理的金属铜基体上滴加待镀电活性物溶液量较少时 (<1 ml) 电极电位不易稳定, 较高浓度 ($>10^{-4}$ M 咳必清) 处的电极电位随时间不断漂移; 但当活性膜层较厚 (4~6 滴) 时电极有良好的性能, 线性响应范围甚宽, 在 0.1 M NaNO_3 底液中可达 $1\times 10^{-2}\sim 2\times 10^{-6}$ M, 级差 59 ± 1 mV/logC (7 次测定均值)。图 1 (曲线 1) 示出全固态咳必清电极对水溶液 ($I=0.1$) 中咳必清的典型响应曲线, 电极响应快速, 在 $>10^{-5}$ M 咳必清浓度下几作瞬时响应 (<5 s), 在 $5\times 10^{-6}\sim 5\times 10^{-7}$ M 时响应时间为 20~45 s。活性膜更厚 (8~9 滴及以上) 时, 电极电位稳定, 但响应稍慢 ($>10^{-5}$ M 时 10~20 s)。

咳必清电极对尿液及血液中的线性响应范围各为 $1\times 10^{-2}\sim 1\times 10^{-4}$ M 及 $1\times 10^{-2}\sim 2\times 10^{-4}$ M, 级差相应为 59 mV/logC 及 53 mV/logC。响应曲线如图 1。

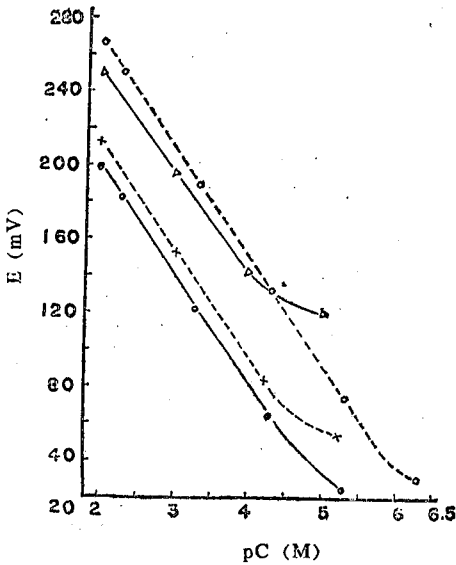


Fig 1. Calibration graphs of the all-solid-state carbapentane ion-selective electrode in 0.1M NaNO₃ solution of pH 5~6 (o.....o), blood (Δ—Δ) and urine (x.....x), and of the coated-wire electrode in 0.1 M NaNO₃ solution of pH 5~6 (o—o)

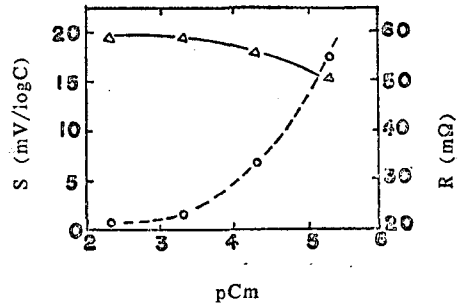


Fig 2. Influence of membrane concentration Cm on electrode inner resistance (o.....o) and electrode response slope (Δ—Δ)

(二) 膜浓度与内阻的影响

配制一系列不同浓度的磷钨酸咳必清在邻苯二甲酸二丁酯中的溶液，按上述实验部分的条件制作电极，测定膜内阻 $R_L (= R_s [E_1 - E_2] / E_2)$ ，式中 E_1 为电极在 $5 \times 10^{-3} M$ 咳必清标准溶液中的电位， E_2 为在测量电池两端并联标准电阻 R_s 时的同一溶液中的电极电位)，并绘制电极响应曲线，测定结果(图 2)表明：当膜浓度在 $5 \times 10^{-3} \sim 5 \times 10^{-4} M$ 范围时，膜内阻较小，电极斜率基本不变。当膜浓度低于 $5 \times 10^{-5} M$ 时，膜内阻剧增，电极响应斜率显著减小，电极稳定性较差(如在膜浓度 $5 \times 10^{-6} M$ 时电位摆动 $\pm 4 \sim 5 mV$)。

(三) 增塑剂种类的影响

用不同碳原子数烷基的邻苯二甲酸二烷基酯作增塑剂，比较其电极性能，用以考察增塑剂种类的影响。结果(表 1)表明：以用邻苯二甲酸二丁酯与二异辛酯的线性响应下限为最低，级差均 $59 mV/\log C$ ，且响应快速。烷基碳链碳原子数更大时响应转慢 ($10 \sim 20 s$)，碳原子数更小时则线性响应下限增高，级差减小，电位稳定性转劣。

Tab 1. Effect of plasticizers on the electrode function

Phthalate	Dimethyl	Diethyl	Dibutyl	Diisooctyl	Dinonyl	Didecyl
Slope(mV/logC)	55	58	59	59	59	59
Linearity range $1 \times 10^{-2} \sim (M)$	3.3×10^{-4}	2.3×10^{-4}	2.0×10^{-6}	2.6×10^{-6}	8×10^{-6}	5.6×10^{-6}

(四) pH 影响与质子化咳必清的酸解常数测定

用 HCl(1:1) 调样液 pH 至约 2，再用 NaOH 溶液调 pH(用玻璃电极测定)。研究了 pH 对电极电位的影响，结果(图 3)表明，在 pH 2.2~7 范围内电极电位无显著变化。

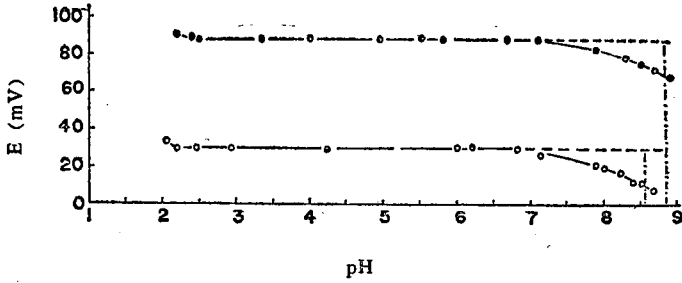


Fig 3. Influence of pH on the response of electrode for different carbapentane citrate concentrations. — 1×10^{-4} M; - - 1×10^{-5} M

根据咳必清的 E-pH 曲线，可测定质子化咳必清离子的酸离解常数，由高 pH 域同一咳必清浓度下电极响应电位降低 $S \log 2$ 处的 pH 值，可计算出在 $I=0.1$ 底液中质子化咳必清离子的酸离解常数为 8.70 ± 0.15 。

(五) 电极的选择性

由于混合溶液法能反映实际体系中存在的离子间的相互干扰，故采用在固定离子强度与 pH 下用混合溶液法测定药物电极选择性系数的方法，以代替分别溶液法，配制一系列含固定活度干扰物 a_j 的咳必清标准系列 ($I=0.5$; $\text{pH}=5\sim 6$)，测出电极的响应曲线，根据线性响应区延长线与由干扰物控制的水平线截点处的咳必清活度 a_i ，可按下式计算电极的选择性系数 $K_{ij} = a_i/a_j^{z_i/z_j}$ 。测定结果(表 2)表明，常见无机离子、一些简单胺、生物碱等无显著干扰，但咳平有严重干扰。

Tab 2. Selectivity coefficients for the carbapentane phospho tungstate electrode (mixed-solution method, $I = 0.5$, $\text{pH } 5\sim 6$)

Interferent	$-\text{Log } C_j$	$\text{Log } K_i$
Potassium chloride	1.0	-4.7
Barium chloride	1.4	< -4.0
Sodium chloride	1.0	-4.9
Magnesium chloride	0.55	-4.2
Tetramethylammonium bromide	1.6	-3.5
Tetraethylammonium bromide	1.8	-2.5
Tetrabutylammonium bromide	3.2	0.15
Caffeine	1.4	-4.6
Sodium benzoate	2.4	-3.9
Glucose	1.4	-4.6
Nicotinamide	2.7	-3.4
Methylamine hydrochloride	2.2	-3.4
Atropine sulfate	3.8	-1.9
Chlorpheniramine maleate	3.4	-0.72
Cloperastine hydrochloride	3.5	0.57

前文⁽³⁾指出, 电极对于对称季铵离子的 $\log K_{ij}$ 值与季铵碳原子数 C 之间有线性关系, 本文电极也如此, 其回归方程为 $\log K_{ij} = 0.31 C - 4.83$, 与前文电极比较可见, 本电极 $\log K_{ij}$ 轴截点值低, 线性关系直线斜率小, 其选择性也好。

(六) 电极的互用性

鉴于咳平对电极严重干扰, 我们试验了咳必清电极对它的响应性能, 结果表明, 在对咳平标准系列重复测定两次之后, 电极即给出稳定的 Nernst 响应, 线性范围为 $1 \times 10^{-2} \sim 5 \times 10^{-6} M$, 级差 $58 \text{ mV}/\log C$ 。

应 用

全固态咳必清电极可用于水溶液、尿液、血液和药物制剂中咳必清的快速测定。为适应微量分析之需, 另又研制了咳必清涂丝电极, 配合使用铜丝电极作参比电极, 成功地进行了 10^{-4} g 量级咳必清的电位滴定, 等当点处电位突跃极明显, 可达 $160 \text{ mV}/5 \mu\text{l}$ (图 4), 但由此电极测出的线性响应范围较窄 ($1 \times 10^{-2} \sim 3 \times 10^{-5} M$), 级差仍为 $59 \text{ mV}/\log C$ (图 1)。由于我们未能获得咳必清代谢产物并作其干扰试验, 故尿、血样中均不含咳必清代谢产物, 仅作了纯样品回收率试验。

Tab 3. Potentiometric determination of carbetapentane citrate (toclax) using carbetapentane ion-selective electrode

Sample	Method	Added	Found	Recovery	Added	Found	Recovery	
		mg/ml			%			
Aqueous solution	Direct potentiometry	2.35	2.35	100.0	0.940	0.959	102.0	
		0.470	0.475	101.1	0.329	0.321	97.6	
		0.141	0.147	104.3	94.0*	92.2*	98.1	
		45.6*	45.0*	98.7	32.9*	30.9*	93.9	
		14.1*	14.7*	104.3	9.40*	9.21*	98.9	
		3.29*	3.61*	109.7	3.29*	3.34*	101.5	
	Potentiometric titration	0.627	0.619	98.7	0.627	0.627	100.0	
		0.627	0.621	99.0	0.627	0.619	98.7	
	Microsample	Direct potentiometry	0.125	0.121	96.8	0.313	0.296	94.6
			0.125	0.125	100.0	0.313	0.308	98.4
Urine	Standard addition	mg		%	mg		%	
		0.259	0.272	105.8	0.514	0.483	94.0	
		0.611	0.587	96.1	1.63	1.93	105.5	
		3.06	2.87	93.8	4.57	4.55	99.6	
Blood	Standard addition	4.42	4.68	105.9	8.84	8.94	101.1	
		2.21	2.15	97.3	6.60	6.50	98.5	
Tablet	Direct potentiometry	Nominal	Found					
		mg/tablet						
	25	24.5; 25.0; 24.5; 24.0; 24.5						
	Potentiometric titration	25	24.8; 24.7; 24.5; 24.5; 24.6					

* In ppm

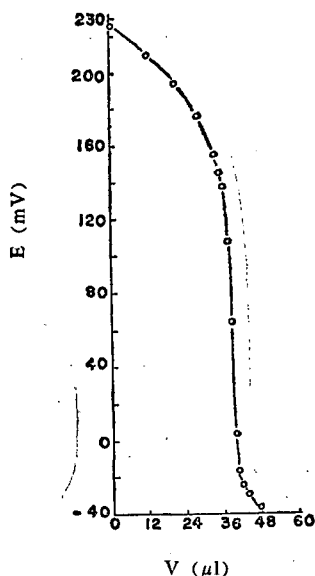


Fig 4. Titration curve for the potentiometric titration of 0.5 ml of carbetapentane citrate (0.627 mg) with 0.03149 M sodium tetraphenylboron using coated-wire carbetapentane ion selective electrode and the copper-wire reference electrode

(一) 水溶液中咳必清的回收率测定

全固态咳必清电极有很低的线性响应下限, 不仅可用于 mg/ml 级, 也可用于 ppm 浓度级咳必清的直接电位法测定。对 3 ppm~2 mg/ml 浓度范围 11 个样品的测定, 回收率平均为 100.8%, 标准偏差 3.9%。用涂丝电极进行微量咳必清(样液 0.5 ml, 含咳必清 0.627 mg)的电位滴定, 多次测定的平均回收率为 99.1%, 涂丝电极也可用于微体积 (0.3~0.5 ml) 中咳必清的直接电位法测定(表 3)。

(二) 尿液及血液中咳必清的测定

用标准加入法测定尿液及血液中不同含量咳必清的平均回收率为 99.1% 及 100.7%, 标准偏差为 5.0% 及 3.8%(表 3)。

(三) 药品制剂中咳必清的测定

用直接电位法测出含量为 24.5 ± 0.3 mg/片, 微量电位滴定法为 24.6 ± 0.1 mg/片, 两法结果相符。

参 考 文 献

1. 姚守拙、程梅华. 全固态链霉素传感电极的研制. 药学学报 1985; 20:450.
2. 中华人民共和国药典. 1977 年版. 二部. 1978:344.
3. 姚守拙等. 维生素 B₁ 选择性电极的研究. 药学学报 1983; 18:612.

CONSTRUCTION AND ANALYTICAL APPLICATIONS OF ALL-SOLID-STATE CARBETAPENTANE ION-SELECTIVE ELECTRODE

YAO Shou-Zhuo, MA Wan-Li, ZHU An-Xin and NIE Li-Hua

(Institute of New Material Research, Hunan University, Changsha)

ABSTRACT The construction and performance characteristics of all-solid-state carbetapentane ion-selective electrode are described. The electrode, based on ion-pair complex with phosphotungstate, showed rapid and Nernstian response to carbetapentane in the $1 \times 10^{-2} \sim 2 \times 10^{-6}$ M concentration range with a cationic slope of 59 mV/logC. The electrode responses were not affected by pH in the range 2.2~7. Direct potentiometry and potentiometric titration in micro-volume were used to determine carbetapentane in pharmaceutical preparations, urine and blood with satisfactory results.

Key words Carbetapentane ion-selective electrode; All-solid-state ion-selective electrode; Carbetapentane phosphotungstate; Determination of carbetapentane