

吲哚美辛在玻碳电极上的伏安行为研究与测定

林晓华¹, 王桂芬^{*}, 王爽¹, 李春哲^{1,2}, 杨春英¹

(1. 延边大学, 延吉 133002 2 吉林工业职业技术学院, 吉林 132013)

摘要 目的: 建立测定吲哚美辛的新的电化学分析方法。方法: 循环伏安法 (CV) 和微分脉冲溶出伏安法 (DPSV)。结果: 在 pH = 4.0 的 Britton-Robinson (BR) 缓冲液中, 吲哚美辛在 +0.89 V (VS Ag/AgCl) 处有一良好的氧化峰, 线性范围为 $1.0 \times 10^{-6} \sim 1.0 \times 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 检出限为 $3.8 \times 10^{-7} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。结论: 所建立方法简便、快速、准确, 适用于吲哚美辛的测定。

关键词: 伏安法; 吲哚美辛; 玻碳电极; 电极反应机理

中图分类号: R917 文献标识码: A 文章编号: 0254-1793(2009)02-0337-03

Study and determination of the voltammetric behaviours of indometacin on glass carbon electrode

LIN Xiaohua¹, WANG Guifen^{*}, WANG Shuang¹, LI Chunzhe^{1,2}, YANG Chunying¹

(1. Department of Chemistry, College of Science, Yanbian University, Yanji 133002, China

2. Jilin Industry Vocation Technology Institute, Jilin 130023, China)

Abstract Objective To develop new electrochemical methods for the determination of indometacin. **Methods** Cyclic voltammetry and differential pulse stripping voltammetry. **Results** In a supporting electrolyte of the pH = 4.0 Britton-Robinson (BR) buffer solution. The peak potential was at +0.89 V (VS Ag/AgCl), the peak current of indometacin were linear to the concentration ranging from 1.0×10^{-6} to $1.0 \times 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$, the detection limit was $3.8 \times 10^{-7} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$. **Conclusion** The methods are simple, fast and exact which can be used for the determination of indometacin.

Key words cyclic voltammetry; indometacin; glass carbon electrode; reaction mechanism

吲哚美辛 (indometacin) 为吲哚类非甾体抗炎药, 化学名为 2-甲基-1-(4-氯苯甲酰基)-5-甲氧基-*H*-吲哚-3-乙酸^[1], 其结构如图 1 所示。服用后可能产生头痛、胃痛、水肿、皮疹、白细胞减少、血小板减少等多种副作用, 因此有必要建立一种简便、快速、准确的分析方法测定药物含量, 以进行药物代谢动力学和剂量控制避免出现毒性反应。目前对其测定方法主要为高效液相色谱法^[2,3], 伏安法测定尚未见文献报道。本文采用循环伏安法和微分脉冲溶出伏安法对吲哚美辛在玻碳电极上的阳极溶出伏安行为进行了研究, 并对吲哚美辛的电极反应机理作了探讨。

1 仪器与试剂

BAS-100A 电化学分析仪 (美国 BAS 公司), UV265 紫外/可见分光光度计 (日本岛津公司); PHS

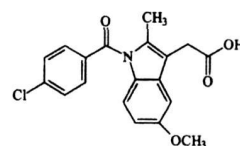


图 1 吲哚美辛的结构

Fig 1 Structure of indometacin

-3C 型 pH 计 (上海精密科学仪器有限公司); 玻碳电极为工作电极, Ag-AgCl 电极为参比电极, 铂电极为对电极。

吲哚美辛 (临汾奇林药业有限公司, 国药准字 H14020549); 其余试剂均为分析纯; 实验用水均为石英亚沸二次蒸馏水。

2 实验方法

取含一定量的吲哚美辛的 pH = 4.0 的 BR 缓冲液于电解池内, 采用三电极系统, 在 0.0 ~ 1.2 V 范

* 通讯作者 Tel: (0433) 2732242 E-mail: gfwang@yhu.edu.cn

围内进行微分脉冲阳极溶出伏安扫描, 记录吲哚美辛的峰电流。根据峰电流与浓度的正比例关系对吲哚美辛进行定量测定。玻碳电极在测定前先用金相砂纸处理, 再用 Al_2O_3 水微粉抛光成镜面, 依次用 1 : HNO_3 、无水乙醇和二次蒸馏水超声清洗 (每次 10 min), 用滤纸吸干水分, 即可用于测定, 所有实验均在室温下进行。

3 结果与讨论

3.1 循环伏安曲线 对 $1.0 \times 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的吲哚美辛在 $\text{pH} = 4.0$ 的 BR 缓冲溶液中在 0.0~1.2 V 范围内进行连续循环伏安扫描。其循环伏安曲线见图 2。从图中可以看到, 吲哚美辛在 +0.89 V (VS. Ag/AgCl) 处有一良好的氧化峰, 而无明显的还原峰, 说明它在玻碳电极上的反应是一个不可逆的氧化过程。同时, 氧化峰电流随扫描次数的增加而迅速下降, 表明吲哚美辛在电极上具有吸附性。

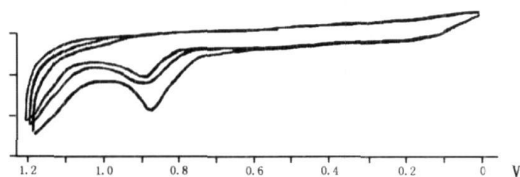


图 2 吲哚美辛的循环伏安曲线

Fig 2 Cyclic voltammograms of indomethacin

3.2 微分脉冲溶出伏安曲线 在 $\text{pH} 4.0$ 的 BR 缓冲液中, 对浓度为 $1.0 \times 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的吲哚美辛进行阳极微分脉冲溶出伏安扫描, 扫描范围为 0.0~1.2 V, 扫描速率 $50 \text{ mV} \cdot \text{s}^{-1}$, 富集时间为 30 s 脉冲周期 0.2 s 脉冲高度 $50 \text{ mV} \cdot \text{s}^{-1}$, 溶出伏安曲线见图 3。

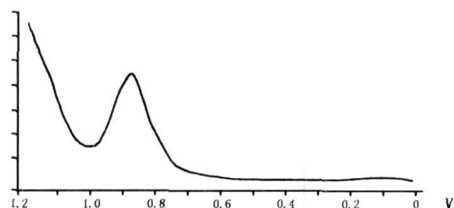


图 3 吲哚美辛的微分脉冲溶出伏安曲线

Fig 3 Differential pulse stripping voltammograms of indomethacin

3.3 支持电解质的选择 分别以 KCl NaAc HAc NH_4Ac NH_4Cl $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ NaOH 和 BR 缓冲液作为支持电解质对吲哚美辛的伏安行为进行研究。结果表明, 当以 BR 缓冲液作为支持电解质时吲哚美辛的峰电流最大, 且峰电位稳定。所以本实验中选择 BR 缓冲液为支持电解质。

3.4 pH 的影响 分别以不同 pH ($\text{pH} 4.0 \sim 8.0$) 的

BR 缓冲液作为支持电解质对吲哚美辛进行测定, 当 $\text{pH} = 4.0$ 时峰电流最大, 峰形较好, 峰电位稳定, 所以选择 $\text{pH} = 4.0$ 的 BR 缓冲液作为支持电解质。另外, 随着 pH 的升高, 峰电位随之降低, 且峰电位和 pH 之间存在良好的线性关系, 其线性方程为 $E_p = 1.0538 - 0.0367 \text{ pH}$, $r = 0.9948$ 。结合此方程和从文献中引用的公式可求得参与电极反应的质子数 (见机理初探)。

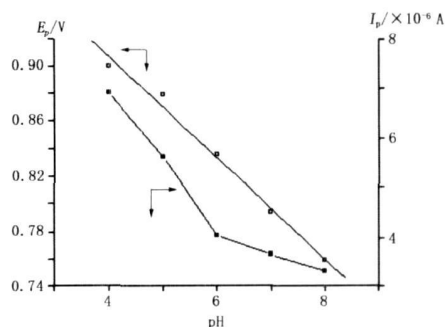


图 4 底液 pH 对吲哚美辛伏安扫描峰峰电流和电位的影响

Fig 4 Effects of pH on peak current and peak potential of indomethacin by DPSV

3.5 富集时间和静止时间的影响 对 $1.0 \times 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 吲哚美辛溶液进行测定时, 考察富集时间和静止时间对峰电流的影响。当富集时间为 30 s 以后, 电流趋于稳定, 所以选择富集时间为 30 s。静止时间对电流几乎没有影响, 本实验中静止时间选择为 10 s。

3.6 扫描速率的影响

3.6.1 扫描速率对峰电流的影响 在其他条件不变的情况下, 对 $1.0 \times 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的吲哚美辛溶液, 扫速在 $10 \sim 50 \text{ mV} \cdot \text{s}^{-1}$ 范围内变化时, 峰电流随着扫速的增加而增加, 且峰电流与扫速的平方根呈线性关系, 其线性方程为 $I_p = -1.2556 + 1.1435 v^{1/2}$ ($I_p: 10^{-6} \text{ A}$, $v: \text{mV} \cdot \text{s}^{-1}$), 表明整个电极过程受扩散过程控制, $r = 0.9973$ 。

3.6.2 扫描速率对峰电位的影响 对 $1.0 \times 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的吲哚美辛溶液, 扫速在 $10 \sim 50 \text{ mV} \cdot \text{s}^{-1}$ 范围内变化时峰电位随着扫速的增加而增加, 且峰电位 (E_p) 与扫速的自然对数值 ($\ln v$) 呈线性关系, 其线性方程为 $E_p = 0.7606 + 0.023 \ln v$ ($E_p: \text{V}$, $v: \text{mV} \cdot \text{s}^{-1}$), $r = 0.9928$ 。采用文献方法利用此方程可以求出电极反应过程中的电子转移数 (见机理初探)。

3.7 重复性试验 在所选定的最佳条件下, 对浓度为 $1.0 \times 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的吲哚美辛溶液平行测定 7 次, RSD 为 1.8%。证明本方法具有良好的重复性。

3.8 工作曲线和检出限 在上述所选定的最佳条件下, 吲哚美辛浓度 ($c \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$) 在 $1.0 \times 10^{-6} \sim 1.0 \times 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 范围内与峰电流 (I_p : 10^{-6} A) 呈线性关系, 其线性方程为:

$$I_p = 0.7078 + 0.6493c \quad r = 0.9984$$

本法的检出限为 $3.8 \times 10^{-7} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。用紫外可见分光光度法测定的检出限为 $2.5 \times 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 比电化学方法的检出限高了近一个数量级, 说明电化学方法有较高的灵敏度。

3.9 干扰试验 固定吲哚美辛的浓度为 $1.0 \times 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 控制测定结果的相对误差为 $\pm 5\%$, 分别测定多种物质对其测定的影响。结果表明: 100 倍的 Ni^{2+} 、 K^+ 、 Mg^{2+} 、 Cr^{3+} 、 Co^{2+} 、 Ca^{2+} 、 Na^+ 、 NH_4^+ 、 Cl^- 、 SO_4^{2-} 、 PO_4^{3-} 和 100 倍的尿素、葡萄糖、氨基丙酸等几乎不干扰吲哚美辛的测定。说明本方法具有良好的选择性。

3.10 回收率测定 在本实验所选定的最佳条件下, 在上述的线性范围内采用标准加入法对吲哚美辛进行了回收率试验, 测定结果见表 1。

表 1 回收率实验结果
Tab 1 Results of recovery tests

原含量 (original content) $/ \times 10^5 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$	加入量 (added content) $/ \times 10^5 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$	测得值 (found content) $/ \times 10^5 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$	回收率 (recovery) /%
2.0403	1.0	3.0327	99.2
2.0403	2.0	4.1130	103.6
2.0403	3.0	5.0810	101.4

4 机理初探

4.1 电极反应电子数的测定

参照文献^[4]可知不可逆波峰电位方程式为:

$$E_p = E^{0'} + \frac{RT}{\alpha n F} \left[0.780 + \ln \frac{E^{1/2}}{K_s} + \ln \left(\frac{\alpha n F V}{RT} \right)^{1/2} \right] \quad (1)$$

式中 α 为转移系数, D 为扩散系数, K_s 为电极反应速率常数, F 为法拉第常数, n 为电子转移数。

又根据上述实验:

$$E_p = 0.7606 + 0.023 \ln V \quad (2)$$

由式 (1)、(2) 可以得到:

$$RT / \alpha n F = 0.023 \quad (3)$$

从而求得 αn 值为 0.56 实验测定值表明, 对于大多数体系, $0.3 < \alpha < 0.7$ ^[5], 得到 $n = 1$, $\alpha = 0.56$ 即在电极反应中有一个电子参与反应。

4.2 参与反应的质子数的测定

从上面的实验中我们得到以下的关系式:

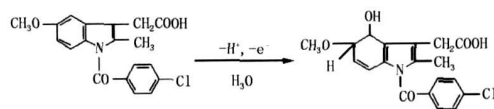
$$E_p = 1.0538 - 0.0367 \text{ pH} \quad (4)$$

根据文献^[6]

$$E_p = E^0 - 0.059 \frac{m}{n} \text{ pH} \quad (5)$$

得到转移的质子数 $m = 0.62 \approx 1$, 即参与反应的电子数和质子数均为 1。

根据以上结果, 又根据文献^[7], 可以推测吲哚美辛的电化学氧化过程如下:



参考文献

- 1 ChP(中国药典). 2000 Vol III (二部): 295
- 2 MA Chun-yan(马春燕), XU X iao(许啸), FENG Yi- ming(冯益明), et al. Determination method of indomethacin added illegally in Tianma capsules(天麻胶囊中非法掺入西药吲哚美辛的检出方法). *D rug Stand China* (中国药品标准), 2007, 8(2): 146
- 3 QIAN Jin(钱瑾), WU Hui- zhe(吴慧哲), ZHAN Li- fen(詹丽芬). Effect of indomethacin on pharmacokinetics of 5- fluorouracil in rats(吲哚美辛对 5- 氟尿嘧啶在大鼠体内药代动力学的影响). *Ch in J Pham acolT oxicol* (中国药理学与毒理学杂志), 2005, 19(6): 455
- 4 Bard AJ, Faulkner LR. *Electrochemical Methods Fundamentals and Applications* New York: John Wiley & Sons 1980. 222
- 5 ZHANG Zu- xun(张祖训), WANG Er- kang(汪尔康). *Electrochemistry Principle and Method* (电化学原理和方法). Beijing(北京): Science and Technology Publishing House(科学出版社), 2000. 32
- 6 Gupta RP. *Physical Methods in Heterocyclic Chemistry* New York: Wiley, 1984
- 7 Goyal RN, Sangal A. *Electrochim. Acta*, 2005, 50: 2135

(本文于 2007 年 9 月 26 日收到)