

分析测试

基于银掺杂聚 *L*-精氨酸修饰金电极的布洛芬药物传感器的研究

张东霞*, 田子欣

(西京学院理学院, 陕西 西安 710123)

摘要:建立了一种准确简便的分析布洛芬含量的方法,在药物监测方面推广使用。采用电聚合法制备基于银掺杂聚 *L*-精氨酸修饰金电极的布洛芬药物传感器。研究了布洛芬在修饰电极上的电化学行为。结果表明,该传感器对布洛芬的氧化具有良好的催化作用,检出限(信噪比为 3)为 1.607×10^{-8} mol/L,线性范围为 $1.0 \times 10^{-8} \sim 1.0 \times 10^{-4}$ mol/L。该传感器的选择性高,并具有良好的重现性和稳定性。用于药物样品的测定,回收率在 95.1%~103.3%之间。

关键词:布洛芬;循环伏安法;金电极;药物传感器

中图分类号:O652.63

文献标志码:A

文章编号:0253-4320(2018)08-0236-03

DOI:10.16606/j.cnki.issn 0253-4320.2018.08.052

Study on ibuprofen drug sensor based on gold electrode modified with silver doped poly(*L*-arginine)

ZHANG Dong-xia*, TIAN Zi-xin

(School of Science, Xijing University, Xi'an 710123, China)

Abstract: A simple and accuracy method is established for analyzing the content of ibuprofen and can be used commercially on drug monitoring. Silver doped poly(*L*-arginine) is electropolymerized on bare gold electrode to fabricate Ibuprofen (IBP) drug sensor. The electrochemical behaviors of IBP on the modified electrode is studied by cyclic voltammetry. It is found that this sensor has good electrochemical catalytic activity on the oxidation of IBP. The detection limit is 1.607×10^{-8} mol·L⁻¹ (S/N=3) and the linear dynamic range extends from 1.0×10^{-8} to 1.0×10^{-4} mol·L⁻¹. It also demonstrates high selectivity, good repeatability and reproducibility and appreciable long-term stability. This method is successfully applied for the determination of IBP in drug samples with satisfactory recovery values in the range of 95.1%~103.3%.

Key words: ibuprofen; cyclic voltammetry; gold electrode; drug sensor

布洛芬(Ibuprofen,简称IBP)化学名称为 α -甲基-4-(2-甲基丙基)苯乙酸,是一种非甾体类药物。因其良好的安全用药记录,从1984年起布洛芬作为非处方药(over the counter, OTC)在美国出售。现在,布洛芬是世界最流行的药物之一。常见药物剂型有混悬滴剂、口服液、糖浆、分散片、泡腾片、凝胶、胶囊及缓释胶囊等。布洛芬临床应用广泛,可治疗类风湿关节炎、缓解术后疼痛、牙疼及痛经等症状^[1-2]。也可用于感冒引起的发热,尤其对儿童退烧效果好,不良反应小^[3]。最新研究发现,患者服用布洛芬超过每日推荐最大剂量会出现肾功能损害的副作用^[4]。如果药品实际含量与说明书不符,将直接影响消费者健康。因此,研究精确检测布洛芬含量的分析方法对相关药物的质量控制具有重要意义。

2015版《中华人民共和国药典》介绍高效液相色谱法和酸碱滴定法2种布洛芬含量的测定方法^[5]。高效液相色谱法测定布洛芬的含量准确度高,是有效控制药物剂量的可靠方法,但是设备维护及日常运行费用高,分析样品时间长。酸碱滴定法是取样品加中性乙醇溶解后,加酚酞指示剂,用0.1 mol/L NaOH滴定。该法对有颜色的布洛芬药物不适用,如粉红色的美林布洛芬混悬液。鉴于此,相继研究出毛细管电泳^[6-7]、分光光度法^[8-9]、原子吸收法^[10-11]及电分析法等其他布洛芬分析方法^[12-16]。电分析法具有准确、简便、快速等优点,近年来,成为布洛芬分析方法的研究热点。笔者通过电聚合的方法将混合硝酸银的*L*-精氨酸(PLA)修饰在电活化的金电极上,制备出基于Ag-PLA/GE的IBP药物传感器,利用循环伏安法(CV)研究了

收稿日期:2018-04-19;修回日期:2018-06-08

基金项目:陕西省教育厅科研项目(15JK2184)

作者简介:张东霞(1981-),女,硕士,副教授,研究方向为电分析化学,通讯联系人,zhangdongxia@xijing.edu.cn。

IBP 在该传感器上的电化学行为。结果表明,该检测方法准确高,操作快速简便,对 IBP 有较高的检测灵敏度。

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

CHI 660E 型电化学工作站,上海辰华仪器公司生产;KQ2200B 型超声波清洗器,昆山市超声仪器有限公司生产;pHS-3C 型酸度计,上海雷磁仪器厂生产;HJ-3 型恒温磁力加热搅拌器,常州国华电器有限公司生产。化学测量采用三电极系统:Ag-PLA/GE 为工作电极,Ag/AgCl 为参比电极,Pt 丝电极为辅助电极。

布洛芬,质量分数>98%,北京索莱宝科技有限公司生产;L-精氨酸,质量分数 $\geq 99\%$,北京奥博星生物技术有限责任公司生产;其他试剂均为分析纯,实验用水为二次蒸馏水。

1.2 IBP 药物传感器的制备

裸金电极($d=2\text{ mm}$)使用前先用 $0.05\ \mu\text{m}$ 的 Al_2O_3 粉抛光,依次在无水乙醇、二次蒸馏水中超声清洗 $5\ \text{min}$,在 $1\ \text{mol/L}\ \text{H}_2\text{SO}_4$ 溶液中,以 Ag/AgCl 为参比电极,设置电位区间为 $-1.0\sim+1.0\ \text{V}$,用循环伏安扫描至图形稳定。将处理好的金电极作为工作电极,Ag/AgCl 为参比电极,铂丝电极为辅助电极,将此三电极系统置于 $10\ \text{mL}\ 1.0\times 10^{-3}\ \text{mol/L}\ \text{L-精氨酸}$ 和 $2\ \text{mL}\ 0.02\ \text{mol/L}\ \text{AgNO}_3$ 的混合溶液中(温控 60°C ,磁力搅拌),进行循环伏安扫描,电位区间 $0.2\sim 1.6\ \text{V}$,扫描 10 圈以上至稳定,用二次蒸馏水淋洗电极表面,室温避光悬挂 $48\ \text{h}$,即得基于 Ag-PLA/GE 的 IBP 药物传感器。

1.3 实验方法

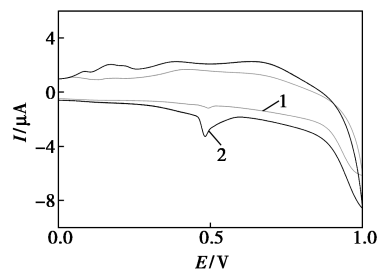
采用三电极体系,在 $\text{pH}=6.68$ 磷酸缓冲溶液(PBS)中加入一定量的 IBP 标准溶液,对 IBP 进行循环伏安测定,扫描速率为 $100\ \text{mV/s}$ 。测试结束,将 Ag-PLA/GE 在 PBS 中于 $-1.0\sim+1.0\ \text{V}$ 的电位范围内循环扫描至背景电流稳定,用二次蒸馏水淋洗,以保持传感器的重现性和稳定性。

2 结果与讨论

2.1 IBP 在 Ag-PLA/GE 上的电化学行为

分别以裸金电极和 Ag-PLA/GE 为工作电极,在 $\text{pH}\ 6.68$ PBS 中以 $100\ \text{mV/s}$ 的扫描速率对 $1.0\times 10^{-4}\ \text{mol/L}$ IBP 进行循环伏安扫描,结果如图 1 所示。由图 1 可以看出,裸金电极(图 1 中曲线 1)在

扫描过程中没有出现明显的氧化峰或还原峰,而 Ag-PLA/GE 在 $0.48\ \text{V}$ 有一明显的氧化峰。芳香族化合物的氧化过程包含反应物或产物在电极上的吸附,形成电聚合钝化层。所得的结果与文献[17]中报道的结果基本一致。布洛芬氧化机理与 pH 无关,通过脱羧形成阳离子自由基实现 1 个电子的转移^[18]。



1—裸金电极;2—传感器

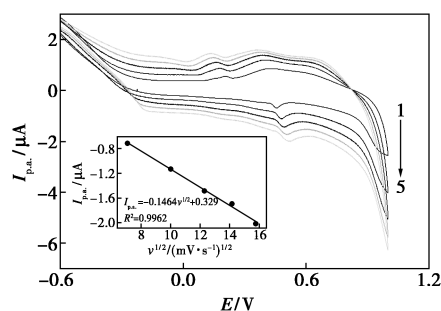
图 1 $1.0\times 10^{-4}\ \text{mol/L}$ IBP 在裸金电极和传感器上的循环伏安图

2.2 pH 的选择

溶液 pH 是影响修饰电极性能的关键因素,选择适当的溶液 pH 可提高传感器的响应性能。考察了 pH 在 $4.00\sim 9.18$ 之间的缓冲溶液对 IBP 氧化峰电流的影响。结果表明,随着 pH 的增大,IBP 的氧化峰电流逐渐最大。PBS 的 $\text{pH}=6.68$ 时,IBP 在修饰电极上的氧化峰峰形最好,灵敏度高,故实验选择 PBS 的 pH 为 6.68 。

2.3 扫描速率的影响

$1\times 10^{-4}\ \text{mol/L}$ IBP 在不同扫描速率(50 、 100 、 150 、 200 、 $250\ \text{mV/s}$)下的循环伏安曲线如图 2 所示。由图 2 可以看出,随着扫描速率的增加,氧化峰电流升高,氧化峰电流 $I_{\text{p.a.}}$ 与扫描速度的平方根 $v^{1/2}$ 成线性关系,同时 IBP 的氧化峰电位发生正移。由此判断布洛芬的电催化氧化是受扩散和吸附控制的不可逆过程。当 IBP 浓度较高时,电流受扩散控制的比例大,而浓度较低时,受吸附控制的比例较大。

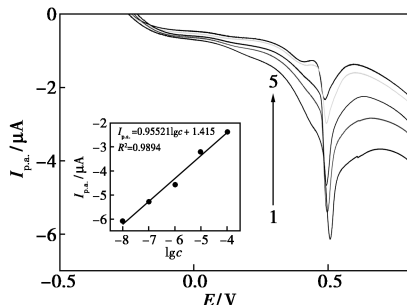


1—50 mV/s;2—100 mV/s;3—150 mV/s;
4—200 mV/s;5—250 mV/s

图 2 氧化峰电流与扫描速度的关系图

2.4 线性范围和检出限

不同浓度的 IBP 在 Ag-PLA/GE 上有良好的电流响应,如图 3 所示。氧化峰电流与 IBP 的浓度在 $1.0 \times 10^{-8} \sim 1.0 \times 10^{-4}$ mol/L 范围内呈良好的线性关系。线性回归方程为 $I_{p.a.} = 0.9552 \lg c + 1.415$, $R^2 = 0.9894$,按照国际纯粹与应用化学联合会(IUPAC)规定,得到 IBP 的检出限为 1.607×10^{-8} mol/L ($S/N=3$)。



1— 1.0×10^{-8} mol/L; 2— 1.0×10^{-7} mol/L; 3— 1.0×10^{-6} mol/L;
4— 1.0×10^{-5} mol/L; 5— 1.0×10^{-4} mol/L

图 3 氧化峰电流随 IBP 浓度的变化曲线

2.5 稳定性和重现性

用新制备的 Ag-PLA/GE 对 1×10^{-4} mol/L 的 IBP 进行循环伏安测定,每隔 7 d 重复测定,记录氧化峰电流值,经计算后续测定的氧化峰电流值分别为初始值的 97.3%、94.5%、92.1%,说明 Ag-PLA/GE 稳定性好。新制备 3 支 Ag-PLA/GE,按照实验方法测定 IBP 含量,相对标准偏差为 3.3%,表明 Ag-PLA/GE 有较好的重现性。

2.6 布洛芬缓释胶囊中 IB 的测定

以芬必得牌布洛芬缓释胶囊(中美天津史克制药有限公司生产)作为实际样品进行 IBP 测定。胶囊每粒含 IBP 主要成份 0.3 g,辅料为糖、淀粉、硬脂酸及聚乙烯吡咯烷酮。

取 2 粒胶囊研细、混合均匀。准确称取 0.02 g,用少量 95%乙醇溶解,以 pH 6.68 PBS 为溶剂定容至 100 mL 容量瓶中,依次稀释得到不同浓度的实际样品溶液。考察 IBP 氧化峰电流与其浓度的关系。结果表明,IBP 在传感器上的峰电流与浓度在 $1.0 \times 10^{-3} \sim 1.0 \times 10^{-8}$ mol/L 范围内呈现良好的线性关系,线性回归方程为 $I_{p.a.} = 0.1554 \lg c - 0.8184$, $R^2 = 0.9928$ 。对布洛芬缓释胶囊进行加标回收实验,样品回收率为 95.1%~103.3%, $RSD < 3.56\%$ 。所测结果与 2015 版《中华人民共和国药典》对布洛芬缓释胶囊剂中 IBP 的检测值基本一致。说明胶囊辅料成份对测定结果无影响,该方法具有较好的选择性。

3 结论

氨基酸含有碱性氨基和酸性羧基,通过滴涂或电聚合等方法将其修饰到电极上,可实现对多种物质的检测^[19-22]。银离子可增加修饰层的导电能力^[23]。采用循环伏安法将分散有硝酸银的 L-精氨酸修饰到金电极表面,得到布洛芬药物传感器。用于实际样品的测定,表现出良好的线性关系,加标回收率为 95.1%~103.3%, $RSD < 3.56\%$,可在布洛芬药物质量监测方面推广应用。

参考文献

- [1] Rainsford K D. Fifty years since the discovery of ibuprofen [J]. *Inflammopharmacology*, 2011, 19(6): 293-297.
- [2] 张林. 布洛芬颗粒抗炎镇痛作用研究 [J]. *黑龙江医药*, 2016, 29(4): 613-615.
- [3] 徐鸣浩. 右旋布洛芬在儿童退热作用中的疗效观察 [J]. *中国实用医药*, 2017, 12(29): 111-113.
- [4] Kaufman David W, Kelly Judith P, Battista Deena R, et al. Exceeding the daily dosing limit of nonsteroidal anti-inflammatory drugs among ibuprofen users [J]. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2018, 27(3): 322-331.
- [5] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(二部) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015.
- [6] Hamoudová Rafifa, Pospíšilová Marie. Determination of ibuprofen and flurbiprofen in pharmaceuticals by capillary zone electrophoresis [J]. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2006, 41(4): 1463-1467.
- [7] 张晖, 薛洪宝, 刘亚新, 等. 毛细管电泳法快速测定布洛芬缓释胶囊中布洛芬含量 [J]. *应用化工*, 2016, 45(1): 179-182.
- [8] Vu Dang Hoang, Dong Thi Ha Ly, Nguyen Huu Tho, et al. UV Spectrophotometric simultaneous determination of paracetamol and ibuprofen in combined tablets by derivative and wavelet transforms [J]. *The Scientific World Journal*, 2014, 2014(3): 1-13.
- [9] Wahbi A A, Hassan E, Hamdy D, et al. Spectrophotometric methods for the determination of ibuprofen in tablets [J]. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2005, 18(4): 1-6.
- [10] 林瑜, 韦小玲, 龚琦, 等. 铜(II)络合萃取 FAAS 法间接测定布洛芬 [J]. *分析实验室*, 2013, 32(9): 112-115.
- [11] 焦更生, 陈养民, 王淑荣. 间接原子吸收法测定药物制剂中布洛芬的含量 [J]. *分析化学*, 2004(10): 1420-1420.
- [12] Sidra Amina, M. Tahir Soomroab, Najma Memona, et al. Disposable screen printed graphite electrode for the direct electrochemical determination of ibuprofen in surface water [J]. *Environmental Nanotechnology, Monitoring and Management*, 2014, 1-2: 8-13.
- [13] 李玲, 王娟, 刘计敏, 等. L-半胱氨酸/纳米金/DNA/壳聚糖修饰金电极测定布洛芬 [J]. *分析科学学报*, 2016, 32(5): 644-648.
- [14] Joanna Lenik, Jolanta Nieszporek. Construction of a glassy carbon ibuprofen electrode modified with multi-walled carbon nanotubes and cyclodextrins [J]. *Sensors and Actuators, B. Chemical*, 2018, 22(2): 2282-2289.

(下转第 240 页)

测定方法具有重要意义。

目前关于灰尘中 OPFRs 的提取方法主要有索氏提取法^[8]、超声提取法^[9-11]、加速溶剂萃取法^[12]和微波辅助萃取法^[13]等。索氏提取法需要消耗大量有机溶剂,且耗时较长;加速溶剂萃取法提取效率高,但其设备成本较高;超声提取法由于具有操作简便、成本低廉、可批量处理样品等优点而被广泛使用^[14]。灰尘样品基质复杂,通常超声提取液需经固相萃取进一步净化和分离。相对于样品前处理,该类物质仪器检测方法的研究较少,OPFRs 的检测方法通常有气相色谱法、气相色谱-质谱法、液相色谱-质谱法等^[15-17],三重四级杆气质联用仪(GC-MS/MS)的多反应监测模式(MRM)可以减少基体杂质的干扰和假阳性现象^[18]。因此,笔者采用超声提取-固相萃取法提取净化灰尘中的 10 种 OPFRs (TEP、TPrP、TiBP、TBP、TCEP、TCPP、TDCPP、TBEP、TPhP 和 TEHP),结合 GC-MS/MS 的 MRM 模式进行定性定量分析,优化了超声提取条件和固相萃取条件。该方法操作简便、检出限较低、准确度较高,能够满足实际灰尘样品中

OPFRs 的分析。

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

三重四级杆气质联用仪,德国布鲁克 SCION TQ 生产;SPE 固相萃取装置(12 位,CNW),Florisil 柱(1 000 mg,6 mL),岛津技途公司生产;TTL-DCI 型氮吹仪,北京同泰联科技公司生产;SK-1 快速混匀器,金坛市盛蓝仪器制造公司生产;AL204 天平,瑞士梅特勒-托利多公司生产;800 型离心沉淀器,上海精科实业公司生产;KQ-300VDE 型三频数控超声波清洗器,昆山市超声仪器公司生产;F48010-33CN 马弗炉,赛默飞世尔公司生产。

正己烷,色谱纯;乙酸乙酯、丙酮、乙腈、甲醇、二氯甲烷,分析纯。10 种目标化合物标准品信息如表 1 所示。回收率指示物为氘代磷酸三丁酯(TBP-D27),纯度为 98%~99%,美国剑桥同位素实验室生产;内标物为 2,2',3,4,5,5'-六氯联苯(2,2',3,4,5,5'-HexaCB,PCB-141),纯度为 99%,40 μg/mL 溶于壬烷,剑桥同位素实验室生产。

表 1 10 种 OPFRs 基本信息

名称	缩写	分子式	CAS 号	纯度/%	生产商	MW	lg K_{ow} ^[19]
磷酸三乙酯	TEP	C ₆ H ₁₅ O ₄ P	78-40-0	>98	TCI	182.16	0.80
磷酸三丙酯	TPrP	C ₉ H ₂₁ O ₄ P	513-08-6	99	Sigma Aldrich	224.23	1.87
磷酸三异丁酯	TiBP	C ₁₂ H ₂₇ O ₄ P	126-71-6	>99.5	Fluoro Chem	266.32	3.60
磷酸三丁酯	TBP	C ₁₂ H ₂₇ O ₄ P	126-73-8	>99.5	aladdin	266.32	4.00
磷酸三(2-氯乙基)酯	TCEP	C ₆ H ₁₂ Cl ₃ O ₄ P	115-96-8	>97	TCI	285.48	1.44
磷酸三(2-氯丙基)酯	TCPP	C ₉ H ₁₈ Cl ₃ O ₄ P	13674-84-5	异构体混合物	aladdin	327.57	2.59
磷酸三(1,3-二氯异丙基)酯	TDCPP	C ₉ H ₁₅ Cl ₆ O ₄ P	13674-87-8	>95	TCI	430.89	3.65
磷酸三(丁氧基乙基)酯	TBEP	C ₁₈ H ₃₉ O ₇ P	78-51-3	93	Dr. Ehrenstorfer GmbH	398.48	3.75
磷酸三苯酯	TPhP	C ₁₈ H ₁₅ O ₄ P	115-86-6	>99	TCI	326.29	4.59
磷酸三辛酯	TEHP	C ₂₄ H ₅₁ O ₄ P	78-42-2	98	Dr. Ehrenstorfer GmbH	434.65	9.49

(上接第 238 页)

- [15] Motoc S, Manea F, Iacob A, *et al.* Electrochemical selective and simultaneous detection of diclofenac and ibuprofen in aqueous solution using HKUST-1 metal-organic framework-carbon nanofiber composite electrode [J]. *Sensors*, 2016, 16(10): 1719-1731.
- [16] Birhanu Mekassa, Merid Tessema, Bhagwan Singh Chandravanshi, *et al.* Square wave voltammetric determination of ibuprofen at poly(L-Aspartic Acid) modified glassy carbon electrode [J]. *IEEE Sensors Journal*, 2018, 18(1): 37-44.
- [17] Sorina Motoc, Adriana Remes, Aniela Pop, *et al.* Electrochemical detection and degradation of ibuprofen from water on multi-walled carbon nanotubes-epoxy composite electrode [J]. *Journal of Environmental Sciences*, 2013, 25(4): 838-847.
- [18] Rodrigo H O Montes, Ana P Limaa, Rafael R Cunha, *et al.* Size effects of multi-walled carbon nanotubes on the electrochemical ox-

dation of propionic acid derivative drugs: Ibuprofen and naproxen [J]. *Journal of Electroanalytical Chemistry*, 2016, 775: 342-349.

- [19] 张东霞,黑莎莎,张永明.基于聚 L-精氨酸修饰玻碳电极的抗坏血酸电化学传感器的研究[J].*现代化工*, 2015, 35(8): 187-189.
- [20] 朱琪,邓振旭.聚谷氨酸修饰电极测定食品中的麦芽酚[J].*食品工业科技*, 2017, 38(11): 305-308.
- [21] 杨武,王艳妮,郭昊,等.基于聚 L-亮氨酸/DNA 双层纳米薄膜的对乙酰氨基酚电化学传感器[J].*西北师范大学学报(自然科学版)*, 2017, 53(3): 51-57.
- [22] 韩海霞,弓巧娟,秦建芳,等.聚 L-半胱氨酸/还原氧化石墨烯/Nafion 修饰玻碳电极对芦丁的电化学传感行为研究[J].*分析科学学报*, 2018, (2): 49-252.
- [23] Liu G, Wang Y M, Sun D M. Simultaneous determination of vitamins B₂, B₆ and C using silver-doped poly(L-arginine)-modified glassy carbon electrode [J]. *Journal of Analytical Chemistry*, 2016, 71(1): 102-109. ■