

卡铂在多壁碳纳米管玻碳电极上的电化学行为及测定的研究

叶丽清¹, 普绍平², 放茂良¹, 高云涛^{1*}, 贝玉祥², 闫莉莉¹

(1. 云南民族大学 化学与生物技术学院, 民族药资源化学国家民委-教育部重点实验室, 昆明 650500;

2. 昆明贵研药业有限公司, 昆明 650106)

摘 要: 采用循环伏安法(CV)和差分脉冲伏安法(DPV), 研究了卡铂在多壁碳纳米管玻碳电极(MWCNTs/GCE)上的电化学行为并建立了卡铂的测定方法。结果表明: 卡铂在多壁碳纳米管玻碳电极上有一对氧化还原峰, 氧化峰电位 E_{pa} 与还原峰电位 E_{pc} 分别为 0.73 V、0.26 V, 峰电位之差为 $\Delta E=0.47$ V, $I_{pa}/I_{pc}=1.57$ 。在优化条件下, 卡铂的氧化峰电流与其浓度在 0.22~0.67 mmol/L 范围内成良好的线性关系($r=0.9942$), 检出限为 0.2 mmol/L。方法操作简便, 准确可靠、灵敏度高, 可用于卡铂含量的直接测定。

关键词: 分析化学; 卡铂; 多壁碳纳米管; 电极; 电化学行为; 伏安法

中图分类号: O657.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-0676(2013)04-0048-05

Study on the Electrochemical Behavior of Carboplatin at Multi-walled Carbon Nanotubes Modified Glassy Carbon Electrode and the Determination of Carboplatin

YE Liqing¹, PU Shaoping², FANG Maoliang¹, GAO Yuntao^{1*}, BEI Yuxiang², YAN Lili¹

(1. Key Laboratory of Ethnic Medicine Resource Chemistry, State Ethnic Affairs Commission & Ministry of Education, College of Chemistry and Biotechnology, Yunnan University of Nationalities, Kunming 650500, China;

2. Kunming Guiyan Pharmaceutical Co. Ltd., Kunming 650106, China)

Abstract: The electrochemical behavior of carboplatin at multi-walled carbon nanotubes modified glassy carbon electrode was investigated by cyclic voltammetry and differential pulse voltammetry, and a new method was established for the determination of carboplatin. The results show that one pair of redox peaks of carboplatin with 0.73 V of E_{pa} and 0.26 V of E_{pc} ($\Delta E=0.47$ V, and $I_{pa}/I_{pc}=1.57$) was obtained at multi-walled carbon nanotubes modified glassy carbon electrode by cyclic voltammetry. Under the optimal conditions, the oxidization peak was linearly related to the concentration of carboplatin in the range of 0.22~0.67 mmol/L with the detection limit of 0.2 mmol/L. The method was convenient, accurate, credible and sensitive, and can be used in the determination of carboplatin.

Key words: analytical chemistry; carboplatin; multi-walled carbon nanotubes; electrode; electrochemical behavior; voltammetry

卡铂又名碳铂, 化学名 1,1-环丁二羧酸二氨合铂(II), 英文缩写为 carboplatin 或 CBP。卡铂于 20 世纪 80 年代由美国施贵宝公司(Squibb Bristol Mye)、英国癌症研究所及 Johnson Matthey 公司共

同合作研究, 于 1986 年获准应用于临床^[1], 是唯一进入临床应用的第二代铂类抗癌药物^[1-2]。已报道的对卡铂的测定方法主要是液相色谱-质谱法^[3-4]、高效液相色谱法^[5-11]、感耦等离子体质谱法和发射光

收稿日期: 2013-03-04

基金项目: 云南省创新团队计划(2011HC008)、云南省高校科技创新团队计划项目(2011UY09)。

第一作者: 叶丽清, 女, 硕士研究生, 研究方向: 电化学分析。E-mail: budian667@126.com

*通讯作者: 高云涛, 男, 博士, 教授, 研究方向: 分析化学。E-mail: yuntaogao@sohu.com

谱法^[12]、络合分光光度法^[13]等。

放茂良等^[14]研究了顺铂的电化学行为及测定方法,在玻碳电极上,顺铂具有一对可逆的氧化还原峰。闫莉莉等^[15]报道了新型抗癌药甲铂铂在多壁碳纳米管玻碳电极上的电化学行为及 DPV 测定方法。研究表明,铂类抗癌药具有良好的电化学行为,适于电化学测定,但目前对卡铂的电化学测定方法鲜见文献报道。碳纳米管(CNTs)具有巨大的比表面积、表面原子配位不足,容易与其它物质交换电子等特性。CNTs 修饰电极具有明显的催化增敏作用,是电化学分析中重要的电极构建手段,已成功应用于多种物质的电化学分析^[15]。

本文利用多壁碳纳米管玻碳电极研究了卡铂的电化学行为,建立了卡铂含量测定的电化学新方法,相对于液相等方法,本文建立的电化学测定方法具有灵敏度高、快速简便、分析成本低等特点,对卡铂的测定提出了有益的参考。

1 仪器与试剂

MEC-12B 型多功能微机电化学分析仪(江苏江分电分析仪器有限公司);三电极系统:工作电极为多壁碳纳米管玻碳电极(MWCNTs/GCE),参比电极为饱和甘汞电极(SCE),辅助电极为铂丝电极。

卡铂标准品(含量 $\geq 99\%$,昆明贵研药业有限公司),超声溶解于 KCl 缓冲溶液配制成一定浓度储备液备用,于 4°C 条件下保存;卡铂注射液(齐鲁制药有限公司);多壁碳纳米管(MWCNTs,购自中国科学院成都有机化学研究所);0.05 KCl 缓冲溶液。其余试剂均为分析纯,实验用水为二次蒸馏水。

2 实验方法

2.1 多壁碳纳米管修饰电极的制备

根据文献^[16]的方法,取 10.0 mg 多壁碳纳米管粉末,于 10 mL 二次蒸馏水中超声分散 50 min 形成黑色的悬浊液,保存于 4°C 下备用。实验前玻碳电极在金相砂纸上打磨,再用 $0.05\ \mu\text{m}$ 的 Al_2O_3 抛光成镜面,然后依次用 1:1 HNO_3 、无水乙醇和蒸馏水分别超声清洗 5 min。用微量进样器取 $5\ \mu\text{L}$ 多壁碳纳米管悬浊液滴加在电极表面,于红外灯下烘干,即得到 MWCNTs/GCE。

2.2 循环伏安分析

取一定量卡铂溶液至 10 mL 比色管中,加 0.05

mol/L KCl 稀释至刻度,然后转移至电解杯,采用三电极系统,于 $-0.2\sim 1.2\ \text{V}$ 范围内,以 $0.05\ \text{V/s}$ 的扫描速度进行循环伏安扫描,记录循环伏安曲线。

2.3 差分脉冲伏安分析

取不同浓度的卡铂溶液分别于 10 mL 比色管中,加 0.05 mol/L KCl 稀释至刻度,然后转移至电解杯,采用三电极系统,于 $-0.2\sim 1.2\ \text{V}$ 扫描范围内,以脉冲宽度 50 mV、脉冲幅度 100 ms、脉冲间隔 150 ms 进行差分脉冲伏安扫描。

3 结果与讨论

3.1 工作电极的选择

采用循环伏安法,分别考察不同浓度的卡铂在裸玻碳电极(GCE)和 MWCNTs/GCE 上的电化学行为,对两者进行比较。结果发现:在 GCE 上,卡铂有一对不明显的氧化还原峰;而在 MWCNTs/GCE 上,其氧化还原峰峰高明显增大,峰形较好。因此本实验选择 MWCNTs/GCE 为工作电极。

3.2 支持电解质及其酸度的选择

扫描速度为 $0.05\ \text{V/s}$,在一定电位范围内,分别考察了不同支持电解质(B-R 缓冲溶液、 $\text{Na}_2\text{HPO}_4\text{-NaH}_2\text{PO}_4$ 缓冲溶液、NaCl 缓冲溶液和 KCl 缓冲溶液)对卡铂循环伏安行为的影响,结果如图 1 所示。卡铂在 B-R 缓冲溶液、 $\text{Na}_2\text{HPO}_4\text{-NaH}_2\text{PO}_4$ 缓冲液及 NaCl 缓冲溶液中没有出峰,而在 KCl 缓冲溶液中有良好的氧化还原峰。因此,选择 KCl 缓冲溶液作为支持电解质。

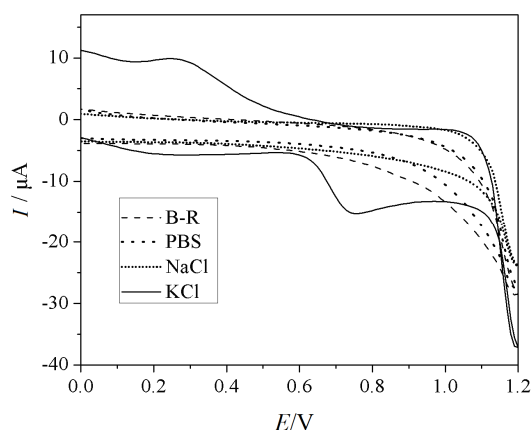


图1 卡铂在不同支持电解质中的循环伏安图
Fig.1 The cyclic voltammetry curves of carboplatin in different supporting electrolytes

缓冲溶液的酸度是影响峰电流和峰电位的因素之一。实验考察了 pH 在 3.0~8.0 范围内底液酸度对卡铂电化学行为的影响, 结果发现在此范围内, 氧化峰电位(E_{pa})与还原峰电位(E_{pc})随着 pH 的增大逐渐负移, 说明在此 pH 范围内卡铂在电极上的循环伏安行为有质子 H^+ 参与反应; 而氧化峰电流与还原峰电流随着 pH 的增大先升高后降低, 在 $pH \approx 7.0$ 时达到最大值。因此, 本实验选择 $pH=7.0$ 的 KCl 缓冲溶液。

3.3 扫描速度的选择及其对电极过程的影响

考查了扫描速度对卡铂氧化体系的影响。结果发现: 随着扫描速度的增加, 氧化峰电流(I_{pa})与还原峰电流(I_{pc})升高, 氧化峰电位正移, 还原峰电位负移(图 2), 表明卡铂的电极反应过程是准可逆的。

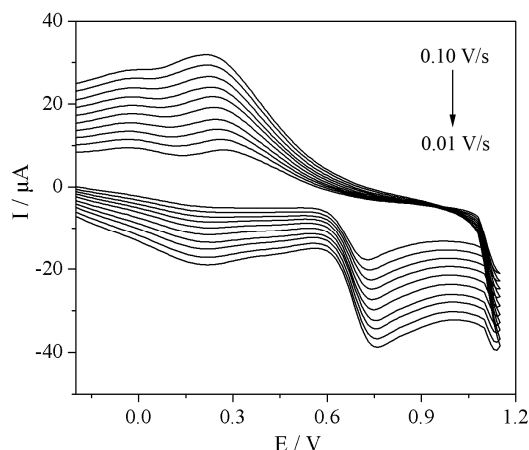


图 2 0.65 mmol/L 卡铂在不同扫速下的循环伏安曲线
Fig.2 The cyclic voltammetry curves of 0.65 mmol/L carboplatin at different scan rate

在 0.01~0.10 V/s 扫描范围内, I_{pa} 与 I_{pc} 均与扫描速度的平方根成正比, 线性关系式分别为:

$$I_{pa} = 83.85399v^{1/2} - 4.64389, r = 0.9972 \quad (1)$$

$$I_{pc} = 82.218v^{1/2} - 9.53361, r = 0.9995 \quad (2)$$

根据文献[17], 说明此时卡铂在电极表面的氧化和还原过程是受扩散控制的电化学过程。

3.4 卡铂在多壁碳纳米管玻碳电极上的电化学行为

以扫描速度 0.05 V/s, 按照 2.2 项所述方法对卡铂进行循环伏安扫描, 结果如图 3 所示。

实验发现: 卡铂在 -0.2~1.2 V 电位范围内有一对氧化还原峰, E_{pa} 约等于 0.73 V, E_{pc} 约为 0.26 V, 峰电位之差为 0.47 V, I_{pa} 与还原峰电流 I_{pc} 之比为 1.57。连续多次扫描发现, 峰电流逐渐降低, 最后趋于稳定, 说明卡铂的电极反应过程是首先吸附在

电极表面, 进而发生氧化。

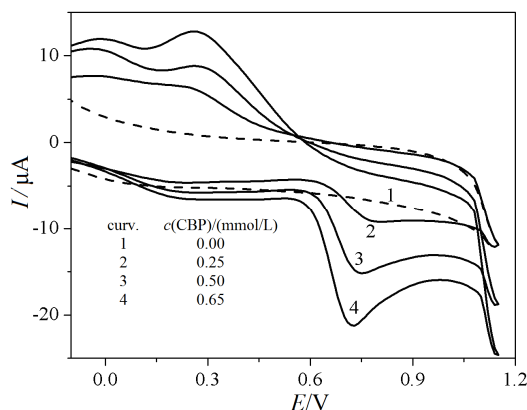


图 3 不同浓度卡铂的循环伏安图

Fig.3 The cyclic voltammetry curves of carboplatin at different concentrations

3.5 DPV 测定及线性关系

按照 2.3 项所述方法, 用多壁碳纳米管玻碳电极对卡铂进行差分脉冲伏安法测定。图 4 为不同浓度卡铂的 DPV 扫描曲线以及 I_{pa} 与其浓度的线性关系图。

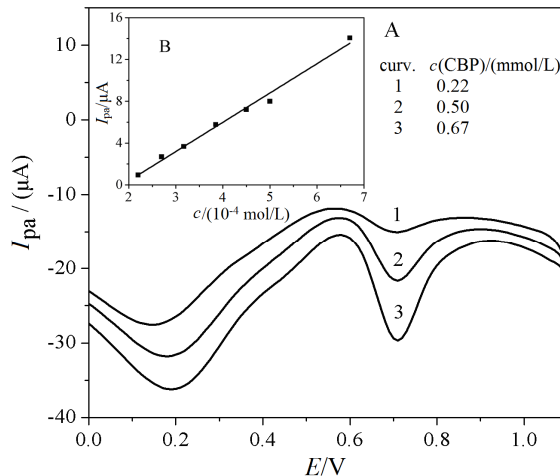


图 4 不同浓度卡铂的 DPV 曲线(A)及浓度 c 与氧化峰电流的线性关系图(B)

Fig.4 The DPV curve (A) of carboplatin at different concentrations and linear relationship curve (B) of concentration (c) and oxidation current

由图 4 可知, 卡铂的氧化峰电流与其浓度在 0.22~0.67 mmol/L 范围内呈良好线性关系, 线性关系式为 $I_{pa} = 2.80201c - 5.21681$, 相关系数 $r = 0.9942$, 检出限为 0.2 mmol/L。

3.6 样品测定

取市售卡铂注射液 3 组, 分别取一定量, 用 0.05 mol/L 的 KCl 缓冲溶液定容至 10 mL, 摇匀, 再取一定量按照 2.3 项所述方法进行 DPV 测定, 用标准加入法计算卡铂含量, 并进行加标回收实验, 实验结果表 1 所示。

表 1 样品测定结果(标示量: 0.45 mmol/L)

Tab.1 Testing result of the samples (labelled amount: 0.45 mmol/L)

样品	测得量	RSD	加入量	回收率
	/(mmol/L)	/%	/(mmol/L)	/%
1	0.475	3.6	0.25	106.5
2	0.466	3.3	0.35	103.0
3	0.472	2.8	0.45	97.8

由表 1 可见, 测得样品的相对标准偏差为 2.8%~3.6%, 加标回收率在 97.8%~106.5% 之间, 表明本方法具有很好的准确度和精密度, 可以用于卡铂药品的定量测定。

4 结论

本文利用循环伏安法对抗癌药物卡铂进行了电化学行为的研究, 发现卡铂在多壁碳纳米管电极上有一对良好的准可逆氧化还原峰。根据不同浓度卡铂与 DPV 扫描氧化峰电流之间的关系, 建立了卡铂的差分脉冲伏安测定新方法, 方法灵敏、快速、简便, 准确可靠, 可用于卡铂药品的定量测定。

参考文献:

[1] 普绍平, 高文桂, 余尧, 等. 新型铂族金属抗肿瘤药物赛特铂的研究现状[J]. 贵金属, 2002, 23(4): 53-57.
Pu Shaoping, Gao Wengui, Yu Yao, et al. Current status of satraplatin—An oral active platinum drug[J]. Precious Metals, 2002, 23(4): 53-57.

[2] 陈竹红. 铂类抗肿瘤药物的发展历程及临床评价[J]. 中国药业, 2009, 18(5): 62-64.

[3] Jiang Hongliang, Zhang Yang, Ida Matt, et al. Determination of carboplatin in human plasma using HybridSPE-precipitation along with liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. Journal of Chromatography B, 2011, 879(22): 2162-2170.

[4] Hajime Ito, Hiroaki Yamaguchi, Asuka Fujikawa, et al. Quantification of intact carboplatin in human plasma

ultrafiltrates using hydrophilic interaction liquid chromatography-tandem mass spectrometry and its application to a pharmacokinetic study[J]. Journal of Chromatography B, 2013, 917(3): 18-23.

[5] 黄卫平, 刘放. RP-HPLC 法测定卡铂及其制剂的含量[J]. 华西药学杂志, 1997, 12(2): 112-114.
Huang Weiping, Liu Fang. Determination of carboplatin and its preparation by RP-HPLC[J]. West China Journal of Pharmaceutical Sciences, 1997, 12(2): 112-114.

[6] 蔡梅, 徐薇薇. 高效液相色谱法测定注射用卡铂和奈达铂的含量[J]. 海峡药学, 2007, 19(1): 22-24.
Cai Mei, Xu Weiwei. Determination of carboplatin and nedaplatin injection by HPLC[J]. Strait Pharmaceutical Journal, 2007, 19(1): 22-24.

[7] 魏培海, 张延昌, 许青, 等. 卡铂的反相高效液相色谱法测定[J]. 山东师范大学学报: 自然科学版, 2003, 18(3): 58-59.
Wei Peihai, Zhang Yanchang, Xu Qing, et al. The determination of carboplatin by reversal phase high performance liquid chromatography[J]. Journal of Shandong Normal University: Natural Science, 2003, 18(3): 58-59.

[8] 马张英, 李文钧, 裘飞君, 等. 高效液相色谱法测定卡铂粉针和水针剂的含量[J]. 中国医院药学杂志, 2004, 24(4): 247-248.

[9] Zufia L, Aldaz A, Castellanos C, et al. Simple and rapid determination of carboplatin in plasma by high-performance liquid chromatography. Error pattern and application to clinical pharmacokinetic studies[J]. Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications, 2001, 764(1): 457-464.

[10] Guo Ping, Li Shaolan, Gallo James M. Determination of carboplatin in plasma and tumor by high-performance liquid chromatography-mass spectrometry[J]. Journal of Chromatography B, 2003, 783(1): 43-52.

[11] Mittal A, Chitkara D, Kumar N. HPLC method for the determination of carboplatin and paclitaxel with cremophorEL in an amphiphilic polymer matrix[J]. Journal of Chromatography B, 2007, 855(2): 211-219.

[12] 徐风华, 欧阳荔, 刘雅琼. 感耦等离子体质谱法和发射光谱法测定卡铂-乳酸/羟基乙酸共聚物微球中卡铂含量的测定[J]. 药物分析杂志, 2006, 26(6): 790-792.
Xu Fenghua, Ouyang Li, Liu Yaqiong. ICP-AES determination of carboplatin in poly (lactic-coglycolic acid) microspheres by ICP-MS[J]. Chinese Journal of

- Pharmaceutical Analysis, 2006, 26(6): 790-792.
- [13] 孔维涵, 赵博, 陈启蒙, 等. 络合分光光度法测定卡铂抗肿瘤膜剂中卡铂含量[J]. 天津药学, 2005, 17(5): 17-18.
Kong Weihang, Zhao Bo, Chen Qimeng, et al. Determination of carboplatin in films by chelating reaction-spectrophotometry[J]. Tianjin Pharmacy, 2005, 17(5): 17-18.
- [14] 放茂良, 李乔丽, 刘琼, 等. 顺铂在玻碳电极上的电化学行为及其测定的研究[J]. 药物分析杂志, 2011, 31(6): 1165-1167.
Fang Maoliang, Li Qiaoli, Liu Qiong, et al. Study on the electrochemical behavior and determination of cisplatin at glassy carbon electrode[J]. Chinese Journal of Pharmaceutical Analysis, 2011, 31(6): 1165-1167.
- [15] 闫莉莉, 高云涛, 王振峰, 等. 新型抗癌药甲铂在多壁碳纳米管玻碳电极上的电化学行为及 DPV 测定研究[J]. 药物分析杂志, 2012, 32(8): 1431-1434.
Yan Lili, Gao Yuntao, Wang Zhenfeng, et al. Study on the electrochemical behavior and DPV determination of a novel anticancer drug picoplatin on multi-walled carbon nanotubes modified glassy carbon electrode[J]. Chinese Journal of Pharmaceutical Analysis, 2012, 32(8): 1431-1434.
- [16] 孙延一, 吴康兵, 胡胜水. 己烯雌酚在多壁碳纳米管修饰电极上的电化学行为及其电化学测定[J]. 药学报, 2003, 38(5): 364-367.
Sun Yanyi, Wu Kangbing, Hu Shengshui. Voltammetric behavior of diethylstilbestrol and determination at multi-wall carbon nanotubes modified glassy carbon electrode[J]. Acta Pharmaceutica Sinica, 2003, 38(5): 364-367.
- [17] 高朋, 石谨, 黎拒难, 等. 碳糊电极阳极吸附伏安法测定氧氟沙星[J]. 应用化学, 2005, 22(5): 578-580.
Gao Peng, Shi Jin, Li Junan, et al. A nodic adsorptive voltammetric determination of ofloxacin at carbon paste electrode[J]. Chinese Journal of Applied Chemistry, 2005, 22(5): 578-580.

(上接第 47 页)

- [4] 朱武勋, 管有祥, 李楷中, 等. 氢还原重量法测定三氯化钌中 Ru 含量[J]. 贵金属, 2004, 28(1): 55-57.
Zhu Wuxun, Guan Youxiang, Li Kaizhong, et al. Determination of ruthenium in ruthenium trichloride by hydrogen reduction gravimetric method[J]. Precious Metals, 2004, 28(1): 55-57.
- [5] 朱武勋. 原子吸收光谱法测定三氯化钌中 Ru 含量[J]. 分析实验室, 2004, 23(S): 237-238.
- [6] 庞晓辉. 高温合金中钌元素的分析测定[J]. 现代科学仪器, 2009(1): 77-78.
Pang Xiaohui. Determination of ruthenium in super alloy by ICP-AES[J]. Modern Scientific Instruments, 2009(1): 77-78.
- [7] 向晓明, 寇明泽, 寇宗燕. Ru(III)-CPA-DBC-KIO₄ 褪色反应催化光度法测定微量钌[J]. 理化检验: 化学分册, 2004, 40(6): 320-321.
Xiang Xiaoming, Kou Mingze, Kou Zongyan. Photometric determination of microamounts of ruthenium by its catalytic action on the oxidative decolorization of CPA-DBC with potassium periodate[J]. Physical Testing and Chemical Analysis Part B: Chemical Analysis, 2004, 40(6): 320-321.
- [8] 赵敏政. 贵金属分析[M]. 北京: 冶金工业出版社, 1997: 9-36.