

## 碳糊电极阳极吸附伏安法测定雷贝拉唑

郭利民<sup>1</sup>, 钟世华<sup>2</sup>, 李 伟<sup>1</sup>, 黄叶菊<sup>2</sup> (1. 湖南省益阳市中心医院药剂科, 湖南 益阳 413000; 2. 湖南师范大学化学化工学院, 湖南 长沙 410081)

**摘要** 目的:建立测定雷贝拉唑含量的新方法。方法:采用碳糊电极阳极吸附伏安法,在 1.8 mol/L H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 底液中,通过富集用碳糊电极阳极吸附伏安法研究雷贝拉唑的电化学行为。结果:阳极峰电位为 0.498V (vs SCE),峰电流与雷贝拉唑的浓度在 4.15 × 10<sup>-7</sup> ~ 3.37 × 10<sup>-6</sup> mol/L 范围内呈良好的线性关系,检出限为 6.705 × 10<sup>-11</sup> mol/L。结论:本方法简便准确,适用于雷贝拉唑的含量测定。

**关键词** 雷贝拉唑;碳糊电极;阳极吸附伏安法

中图分类号:R927.2 文献标识码:A 文章编号:1006-0111(2008)01-0035-03

## Determination of rabeprazole at a carbon paste electrode by anodic adsorptive voltammetry

GUO Li-min, ZHONG Shi-hua, LI Wei, HUANG Ye-ju (1. Department of Pharmacy, Central Hospital of Yiyang of Hunan Province, Yiyang 413000, China; 2. College of Chemistry and Chemical Engineering, Hunan Normal University, Changsha 410081, China)

**ABSTRACT Objective:** To establish a new method for the determination of rabeprazole. **Methods:** Anodic adsorptive voltammetry with a carbon paste electrode (CPE) was used. Rabeprazole was concentrated on the electrode and determined by adsorptive voltammetry in supporting solution of 1.8 mol/L H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. **Results:** The anodic peak potential of rabeprazole was at 0.498 V (vs SCE). The peak currents were linear with the concentration of rabeprazole over the range of 4.15 × 10<sup>-7</sup> ~ 3.37 × 10<sup>-6</sup> mol/L, with the detection limit 6.705 × 10<sup>-11</sup> mol/L. **Conclusion:** This method is suitable for the determination of rabeprazole, and it is convenient and accurate.

**KEY WORDS** rabeprazole; carbon paste electrode; anodic adsorptive voltammetry

雷贝拉唑 (Rabeprazole, Rbz) 是最新的苯并咪唑取代剂,是一种具有广阔前途的新一代质子泵抑制剂<sup>[1,2]</sup>,其化学名为 2-[[[4-(3-甲氧基丙氧基)-3-甲基-吡啶基]甲基]亚硫酰基]-1H-苯并咪唑<sup>[3]</sup>。目前国内报道的分析方法仅有高效液相色谱法<sup>[4]</sup>。在碳糊电极 (CPE) 上用吸附伏安法测定雷贝拉唑还未见报道。由于 CPE 无毒,在正负区域都有较宽的电位窗口,制作简单,对有机物质有较好的吸附性能,因而在分析化学中应用日益增多<sup>[5]</sup>。笔者建立了在 CPE 上用阳极吸附伏安法测定雷贝拉唑的新方法。该方法简便准确,灵敏度高。对于雷贝拉唑生产质量控制及研究其在生物体内的利用度、药代动力学等均具有重要意义。

### 1 仪器与试剂

CHI 660A 电化学工作站 (上海辰华仪器公司);

作者简介:郭利民 (1964-),男,大学,副主任药师。Tel: (0737) 4205709, E-mail: limin\_g\_hyy@mail.china.com

通讯作者:钟世华, Tel: 13187009148, E-mail: Sh-zhung@126.com

电化学试验采用三电极体系:自制的碳糊电极为工作电极,铂片电极为辅助电极,饱和甘汞电极为参比电极。

雷贝拉唑钠肠溶片 (江苏豪森药业股份有限公司生产,批号为 051201),对照品 (含量 99.1%,江苏豪森药业股份有限公司提供);实验用水为去离子水;硫酸为优级纯;其它试剂均为分析纯。

### 2 方法与结果

**2.1 实验方法** 以 1:5 (W/W) 的碳糊电极为工作电极,在 1.8 mol/L H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 底液中,加入一定量的雷贝拉唑试液,于 1.4 V 下氧化富集 250 s,以 100 mV/s 的扫描速度向负电位方向扫描,扫至 0.20 V。根据阳极峰电流值用标准加入法进行定量测定。

#### 2.2 实验条件的选择

**2.2.1 碳糊电极的选择** 分别按 1:3, 1:4, 1:5, 1:6 (W/W) 的比例称取硅油和石墨粉后,置于玛瑙研钵中研磨 5 min,使其充分混匀,将碳糊均匀地填充在直径为 8 mm 的石墨电极内。碳糊中物料的比例对电极的性能影响较大。若硅油比例低,则电

极残余电流大,灵敏度低,测定结果不够理想;若硅油比例高,则碳糊不能牢固地填充在电极内,测定时碳糊易掉出来,影响测定。根据测定结果选择 1:5 (W/W)比例的碳糊电极为好。

**2.2.2 底液的选择** 分别试验了不同浓度的硫酸、硝酸、盐酸、氢氧化钠、磷酸、磷酸盐缓冲液、硫酸钠、氯化钠等作底液,对雷贝拉唑溶液进行阳极化扫描及循环伏安扫描研究,结果表明用  $\text{H}_2\text{SO}_4$  峰形较好,灵敏度最高;同时用不同浓度的硫酸实验,当  $\text{H}_2\text{SO}_4$  浓度  $< 1.8 \text{ mol/L}$  时,硫酸浓度增加,峰电流增加,灵敏度逐渐增加;当  $\text{H}_2\text{SO}_4$  浓度  $1.8 \text{ mol/L}$  时,峰电流基本保持不变,硫酸浓度增大对灵敏度影响不大,故选择  $1.8 \text{ mol/L}$   $\text{H}_2\text{SO}_4$  溶液作为底液。

**2.2.3 富集电位及时间的选择** 分别设定富集电位为 1.8、1.6、1.4、1.2 V 进行富集,发现富集电位高于 1.4 V 时,进行伏安扫描时易过氧化而产生溢流现象;而低于 1.4 V 时,灵敏度低,无峰出现。故选择 1.4 V 为最佳富集电位。当富集时间  $< 250 \text{ s}$  时,雷贝拉唑富集量较小,灵敏度低;当富集时间  $250 \text{ s}$  时,峰电流基本不变。故选择 250 s 为最佳富集时间。

**2.2.4 扫描速率的选择** 固定雷贝拉唑的浓度为  $5.11 \times 10^{-8} \text{ mol/L}$  时,改变扫描速度,在  $10 \sim 250 \text{ mV/s}$  范围内峰电流与扫描速度呈线性关系。线性回归方程为  $I = 1.134 + 0.336 V$ ,  $r = 0.997$ 。但扫描速率过快,电容电流偏大且偏离线性关系。本实验采用  $100 \text{ mV/s}$  扫描速度。图 1 为不同扫描速度下的循环伏安图。

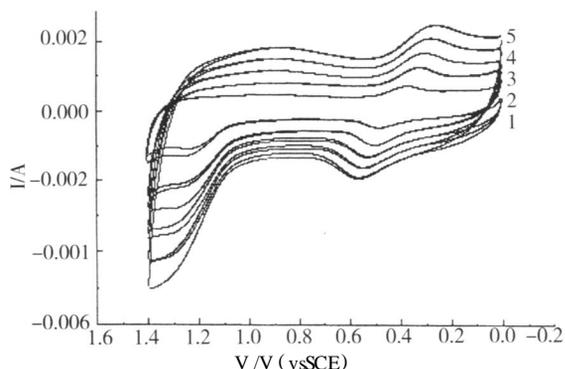


图 1 雷贝拉唑不同扫描速度下的循环伏安图

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

**2.2.5 线性范围、检出限** 在上述实验条件下,通过在极稀的雷贝拉唑溶液中进行检测,在浓度为  $5.11 \times 10^{-10} \text{ mol/L}$  时有稳定检出峰,后逐渐加大雷贝拉唑溶液浓度进行检测,并将实验数据经计算机处理,结果表明:峰电流值与雷贝拉唑的浓度在

$4.20 \times 10^{-7} \sim 3.73 \times 10^{-6} \text{ mol/L}$  范围内呈良好的线性关系。线性方程为  $I \times 10^5 = -7.922 - 0.408 \times 10^7 C$ ,本法的检出限为  $5.11 \times 10^{-10} \text{ mol/L}$ 。

**2.3 稳定性和重复性实验** 在选定条件下,对配置后立即测定和放置 1、2、4、6h 后进行测定,结果表明,放置不同时间测定的峰电流无明显变化,说明该体系的稳定性较好。使用同一支电极在  $4.20 \times 10^{-7} \text{ mol/L}$  雷贝拉唑溶液中,平行测定 8 次,峰电流的平均值为  $-9.527 \times 10^{-5} \text{ A}$ ,  $RSD$  为 2.2%。说明电极的重复性较好。

**2.4 干扰实验** 当雷贝拉唑浓度为  $2.1 \times 10^{-6} \text{ mol/L}$ ,相对误差小于 5% 的情况下,1000 倍的氯化钠、硝酸、氯化钾不干扰实验。100 倍抗坏血酸干扰实验。

**2.5 回收率实验** 用样品(肠溶片)准确配制  $5.4 \times 10^{-4} \text{ mol/L}$  的雷贝拉唑溶液 50 mL,移 15  $\mu\text{L}$  于 15 mL  $1.8 \text{ mol/L}$   $\text{H}_2\text{SO}_4$  中,加入不同量的雷贝拉唑标准溶液  $4.20 \times 10^{-7} \sim 3.73 \times 10^{-6} \text{ mol/L}$  计算回收率,得回收率范围在 96% ~ 104.5% 之间。

**2.6 样品的测定** 取同一批号雷贝拉唑钠肠溶片 10 片,研成粉末后,准确称取相当于 1 片含量的粉末,用  $1.8 \text{ mol/L}$   $\text{H}_2\text{SO}_4$  溶解过滤后准确配成 100 mL 溶液。稀释适量倍数后,用标准加入法测定样品中雷贝拉唑相对于标示量的百分含量,并与 HPLC 法<sup>[6]</sup>测定结果进行比较,结果见表 1。 $t$  检验结果表明,二者无显著性差异。

表 1 样品测定结果 (n=3)

样品	本法	HPLC法
1	99.98	100.01
2	100.20	100.10
3	100.25	100.30

### 3 讨论

**3.1 电极反应的可逆性** 浓度为  $4.2 \times 10^{-7} \text{ mol/L}$  的雷贝拉唑在  $1.8 \text{ mol/L}$   $\text{H}_2\text{SO}_4$  底液中的阳极化线性扫描伏安图见图 2,阳极峰电位为 0.498 V;浓度为  $1.26 \times 10^{-6} \text{ mol/L}$  的雷贝拉唑在  $1.8 \text{ mol/L}$   $\text{H}_2\text{SO}_4$  为底液的溶液中,扫描速度为  $100 \text{ mV/s}$  的循环伏安图见图 3。进行阳极化扫描时在 0.498 V 处出现一敏锐的氧化峰;接着进行阴极化扫描时在 0.359 V 处出现一敏锐的还原峰、氧化峰和还原峰相差 0.149 V。氧化峰电位随扫描速率的增加而正移,还原峰电位随扫描速率的增加而负移,说明雷贝拉唑在碳糊电极上的反应是不可逆的。

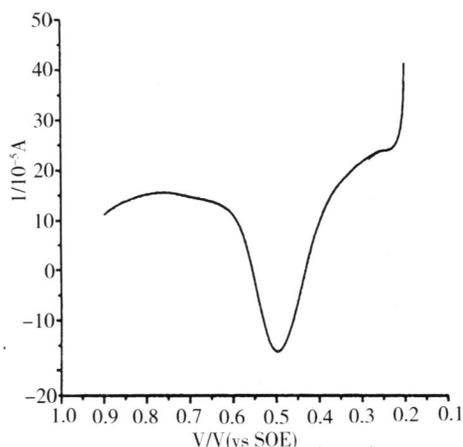


图 2 雷贝拉唑阳极化线性扫描伏安图

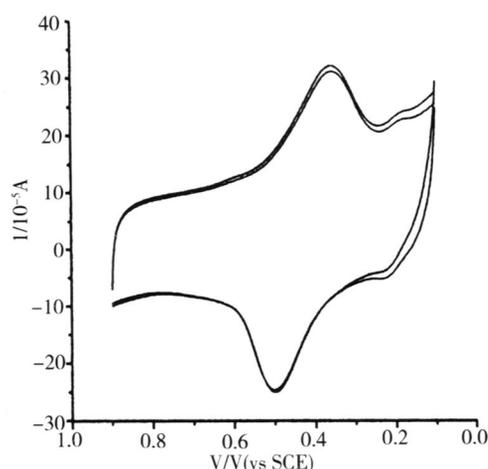
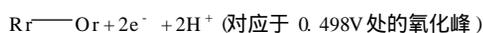
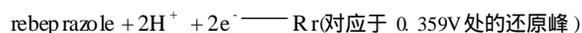


图 3 雷贝拉唑的循环伏安图

3.2 电极反应机理 在 10 ~ 400 mV/S 范围内雷贝拉唑的氧化峰电位随扫描的增加而正移。实验测得峰电位  $E_p$  与扫描的对数 ( $\lg v$ ) 呈线性关系,符合不可逆电极过程的  $E_p - \lg v$  关系,其线性回归方程为:  $E_p = 1.143 + 0.056 \lg v$ ,  $r = 0.9967$ 。对于不可逆体系,斜率  $k$  与电子转移系数  $a$ 、反应电子数  $n$  之间有:  $k = 2.303RT/anF$ , 即  $0.056 = 0.059/an$ , 若

$a = 0.5$ , 则  $n = 2.11$  ( $T = 298 \text{ K}$ )。

在雷贝拉唑浓度为  $4.2 \times 10^{-7} \text{ mol/L}$  的条件下,在 1 mol/L NaCl 溶液中 (保证溶液的离子强度相同) 用硫酸改变其溶液的酸度,并在此溶液中进行循环伏安扫描测定,结果表明随着酸度的增加峰电位不断正移,若以峰电位值对溶液的 pH 值作图,发现峰电位  $E_p$  (V) 与溶液的 pH 值在 0.8 ~ 2.2 范围内呈良好的线性关系,线性方程为:  $V_p = 0.598 - 0.0566 \text{ pH}$ ,  $r = 0.998$ , 直线斜率  $dep/dph = 0.059/nm = 0.0566$ , 计算参加电极反应的质子数  $m = 2$ 。电极反应过程为:



本法采用碳糊电极作为工作电极,建立了测定雷贝拉唑制剂含量的阳极吸附伏安法,该法简便准确,灵敏度高,与同时采用 HPLC 法检测的结果经  $t$  检验,两者结果无显著性差异,表明此方法准确可靠,适应于雷贝拉唑制剂的含量测定。

参考文献:

- [1] 黄雯粤,毛欣,吕礁. 新型质子泵抑制剂——雷贝拉唑 [J]. 海军医学杂志, 2002, 23(3): 272.
- [2] 谭玲,周澎湃,傅得兴. 雷贝拉唑的药理与临床 [J]. 中国新药杂志, 2000, 9(6): 373.
- [3] 马卫东. 抗溃疡药——雷贝拉唑 [J]. 国外医药: 合成药 生化药 制剂分册, 1999, 20(3): 150.
- [4] 裴晓丽,刘明月,张小山,等. HPLC 测定雷贝拉唑原料的含量及有关物质 [J]. 中国药学杂志, 2004, 39(8): 631.
- [5] 易兰花,王俊芬,黎拒难,等. 碳糊电极阳极吸附伏安法测定环丙沙星 [J]. 化学研究, 2005, 16(1): 59.
- [6] 胡咏梅,徐新华,梅俏,等. 反相高效液相色谱法测定雷贝拉唑的血药浓度 [J]. 中国药理学通报, 2004, 20(4): 472.

收稿日期: 2006-09-11

(上接第 13 页)

- [9] 王喜军. 中药血清药物化学的研究动态及发展趋势 [J]. 中国中药杂志, 2006, 31(10): 789.
- [10] 曹洪欣,王喜军,于友华,等. 中药复方安替威血清药物化学和抗 SARS 病毒试验研究 [J]. 中国中药杂志, 2004, 29(3): 281.
- [11] 宋金春,曾俊芬,胡传芹. 生化汤的血清药物化学研究 [J]. 中国药学杂志, 2005, 40(13): 977.
- [12] Wang P, Liang YZ, Zhou N, et al. Screening and analysis of the multiple absorbed bioactive components and metabolites of dang-

guibuxue decoction by the metabolic fingerprinting technique and liquid chromatography/diode-array detection mass spectrometry [J]. Rapid Commun Mass spectrum, 2007, 21: 99.

- [13] 周立东. 建议在天然药物研究中建立“定量组效关系”(QCAR)概念 [C]. 全球华人中药现代化学术研讨会, 1998.
- [14] 王毅,程翼宇. 中药组效关系辨识方法学与计算理论研究思路与策略 [J]. 中国天然药物, 2003, 1(3): 178.
- [15] 梁逸曾,龚范,俞汝勤. 化学计量学用于中医药研究 [J]. 化学进展, 1998, 9(11): 108.

收稿日期: 2007-12-11