Journal of Electrochemistry

Volume 17 | Issue 4

2011-11-28

Electrochemical Studies on Surface Inclusion of β-Cyclodextrin with Adriamycin

Jian SHI

Qi-Ping ZHANG

Nan-Ping WANG

Recommended Citation
Jian SHI, Qi-Ping ZHANG, Nan-Ping WANG. Electrochemical Studies on Surface Inclusion of β-Cyclodextrin with Adriamycin[J]. *Journal of Electrochemistry*, 2011 , 17(4): Article 14.
DOI: 10.61558/2993-074X.2867
Available at: https://jelectrochem.xmu.edu.cn/journal/vol17/iss4/14

文章编号:1006-3471(2011)04-0433-05

β-环糊精与阿霉素表面包络作用的电化学研究

石 健,张其平,王南平*
(南通大学化学化工学院, 江苏 南通 226007)

摘要: 研究了阿霉素(ADM)在β-环糊精(β-CD)修饰金电极上(β-CD/Au)的电化学行为. 结果表明,ADM 在 β-CD/Au 电极上发生表面包络反应. 25 ℃,pH = 7.0 时,该电极表面包络常数为 9.54×10^4 L · mol^{-1},并随温度呈规律性变化,最适宜反应温度为 30 ℃. 该电极 ADM 包络呈准可逆的电化学反应,速率常数为 0.0995 s^{-1}. 在 20 ~ 40 μmol · L^{-1}浓度范围 β-CD/Au 电极 ADM 的还原峰电流与浓度呈线性关系,线性方程 $I_p = 2.024 + 0.0057C$,相关系数 0.9911,检出限 6.5 μmol · L^{-1}.

关键词: 阿霉素; β-环糊精; 修饰电极; 包络
中图分类号: R917 **文献标识码:** A

阿霉素 (adriamycin, ADM) 是广谱抗肿瘤药物,抗癌活性高,对白血病、肺癌、乳腺癌及恶性淋巴瘤等均有很好的疗效. 但由于它有心脏毒性、基因毒性和生殖器官毒性,服用后有突发性心动过速、呼吸困难、恶心、呕吐、腹痛、腹泻、口腔溃疡和肝功能障碍等不良反应,致使其生物利用度不高,限制了临床应用[1]. β-CD 有"内疏水,外亲水"的结构特征,其适宜的疏水空腔,能将疏水药物包结形成超分子,从而改善药物分子的水溶性、稳定度、生物利用度及控制药物的释放,甚至消除药物的异味. β-CD 本身无毒,被广泛用于医疗、食品行业[2-4]. 由此预料,研究 β-CD 与 ADM 表面包络很有可能为提高 ADM 的生物利用度及降低其临床应用上的不良反应提供可信依据,并以期建立 ADM 微量检测方法.

ADM 检测有紫外分光光度法、高效液相色谱法和荧光光谱分析法等[5-7]. 电化学分析法,具有操作简单、快速、精密度高等特点,在药物定量分析中日益显现出广泛的应用前景[8-9]. 已有文献报道某些电活性药物分子与 β-CD 的相互作用[10-12],但有关 ADM 在 β-CD/Au 电极上的电化学行为至今未见报道,本文就此进行研究.

1 材料与方法

1.1 仪器和试剂

CHI660A 电化学工作站(上海辰华);β-CD(上海生化,分析纯);ADM(浙江椒江药业,注射用针剂);半胱胺(AET, Alfa Aesar 公司,98%);其他试剂均为分析纯. β-CD 两次重结晶;对甲苯磺酰氯(氯仿-环已烷重结晶),对甲苯磺酸基 β-CD(OTs-β-CD)按文献[13]的方法制备. 实验溶液用去离子二次蒸馏水配制.

1.2 工作电极的制备

金电极(φ 2.0 mm)用 0.3 和 0.05 μm Al_2O_3 依次抛光至镜面,在蒸馏水和乙醇中各超声清洗 3 次(5 min/次),然后放入 0.1 mol · L^{-1} H_2SO_4 溶液,于 1.8 ~0.2 V 电位区间连续扫描 10 次以上. 再将电极浸在浓硫酸与 H_2O_2 为 7:3(by volume)的混合液中,15 min 后取出,蒸馏水、乙醇中各超声清洗 3 次(5 min/次),干燥后得裸金电极. 用分步组装法制备 β-CD 修饰电极[14],原理如图 1 所示.

将处理好的金电极浸入已除氧的 1.0 mmol · L^{-1}的 AET 乙醇溶液中,控制温度 10 ~ 15 ℃,停留 12 h 以上,取出后立即浸入已除氧的 0.1 mmol · L^{-1} OTs-β-CD 水溶液,在 80 ℃水浴中反应 48 h以上,之后用蒸馏水冲洗除去表面物理吸附

收稿日期:2011-07-08,修订日期:2011-08-01 * 通讯作者,Tel:13806295351,E-mail:bobow56@163.com
江苏省自然科学基金重点项目(BK2010034)资助

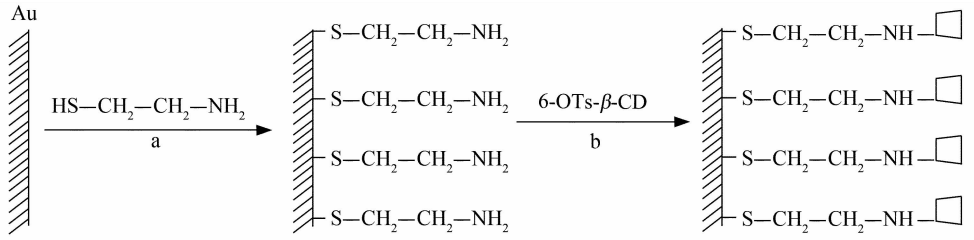

图 1 金电极上组装 β-CD 原理

Fig. 1 Assembly of β-CD on a gold electrode

的 β-CD 和 AET,得 β-CD 单层修饰电极. 应用循环伏安法在 1.0 mmol · L^{-1} 的 $K_3[Fe(CN)_6]$ 溶液表征该电极,结果与文献报道的一致[14],表明 β-CD 已经修饰到金电极上.

1.3 电化学测试

三电极体系以 Au 或 β-CD/Au 为工作电极,饱和甘汞为参比电极,铂为对电极. 电解液由 20% (by volume)甲醇 + 10 mmol · L^{-1} 磷酸盐缓冲溶液(pH = 7.0)或 ADM 溶液组成. 循环伏安测试实验前,通高纯氮气 15 min 除 O_2,测定过程保持氮气气氛.

2 结果与讨论

2.1 ADM 的循环伏安曲线和反应动力学

图 2 示出 25 ℃时 Au 和 β-CD/Au 电极在 20% (by volume) 甲醇 + 0.08 mmol · L^{-1} ADM + 10 mmol · L^{-1} 磷酸盐缓冲溶液(pH = 7.0)中的循环伏安曲线. 由图可见,曲线 a 出现一不对称的氧化还原峰,分别位于 −0.60 和 −0.70 V 处,峰电流各为 −0.5 和 8.5 μA. 说明 ADM 在 Au 电极上的电化学反应是准可逆的. 同样,β-CD/Au 电极(曲线 b)也显示一准可逆的氧化还原峰,其峰电位分别为 −0.59 和 −0.65 V,峰电流各为 −1.0 和 12.0 μA. 与 Au 电极相比,前者氧化峰电位正移 10 mV,而还原峰电位正移了 50 mV,且还原峰电流显著上升,峰面积增大. 原因是吸附在 β-CD/Au 电极表面的 ADM,进入 β-CD 空腔内发生氧化还原反应,加速了 ADM 的电子转移[11-12,15].

图 3 给出 β-CD/Au 电极(25 ℃, pH = 7.0) ADM 的还原峰电流 ~ 扫描速率变化曲线. 由图可见,其还原峰电流与扫速呈线性关系(A),然而与扫速的平方根不呈线性关系(B),表明在 β-CD/Au 电极上 ADM 与 β-CD 的络合受表面过程控制[8,18].

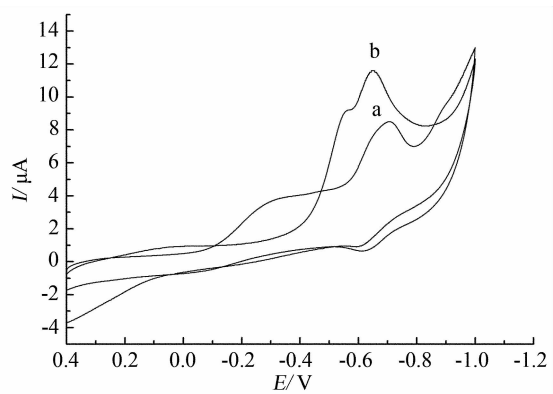

图 2 Au 电极(a)和 β-CD/Au 电极(b)的循环伏安曲线(20% (by volume) 甲醇 + 0.08 mmol · L^{-1} ADM + 10 mmol · L^{-1} 磷酸盐缓冲溶液(pH = 7.0),扫速 100 mV · s^{-1})

Fig. 2 Cyclic voltammograms of the bare (a) and β-CD modified (b) Au electrode (0.08 mmol · L^{-1} ADM in 10 mmol · L^{-1} phosphate buffer solution with 20% methanol, 25 ℃, pH = 7.0, scan rate: 100 mV · s^{-1})

对不可逆的电化学反应,其 E_p 与扫速的关系式[19]为

$$E_p = E^\theta + \frac{RT}{\alpha nF}\ln k^\theta - \frac{RT}{\alpha nF}\ln\nu \quad (1)$$

式中 E_p 峰电位,E^θ 式量电位. k^θ 反应速率常数,ν 扫描速率,α 电荷传递系数,n 反应电子数. 根据实验 E_p 随扫速变化,得其线性方程 $E_p = -0.761 - 0.0346\ln\nu$,相关系数 0.9902,直线斜率 $-\frac{RT}{\alpha nF} = -0.0346$,截距 −0.761 V. 由斜率求得 $\alpha n = 0.74$. 因 ADM 的蒽醌基为 2 电子还原[8],即 $n = 2$,所以 $\alpha = 0.37$(25 ℃). 由 E_p 与 ν 的曲线外推可得 $E^\theta = -0.681$ V,25 ℃时,该电极表面吸附反应的速率常数 $k^\theta = 0.0995$ s^{-1}. k^θ 较小,该电极反应的不可逆程度较高.

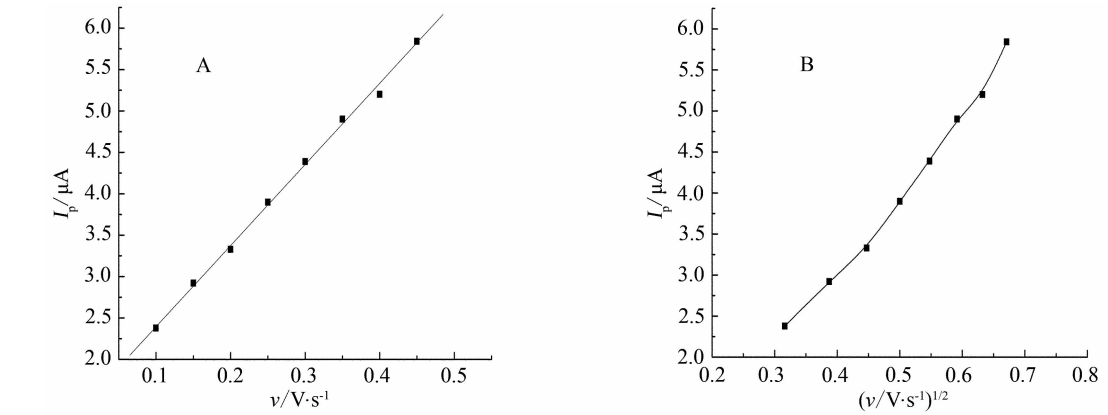

图 3　β-CD/Au 电极 ADM 还原峰电流 ~ 扫速曲线 (25 ℃, pH = 7.0)

Fig. 3　Plots for the cathodic peak current of ADM vs scan rate (A) or the square root of scan rate (B) (25 ℃, pH = 7.0)

2.2　ADM 表面包络、线性范围和检出下限

实验表明,在 pH 值 2.0 ~ 8.0 范围内, ADM 还原峰电流先随 pH 值增加而升高,并在 pH 6.8 左右达到最大,之后下降. 故选取 pH = 7.0 的磷酸盐缓冲液为介质.

图 4 为 ADM(25 ℃, pH = 7.0)β-CD/Au 电极的还原峰电流 ~ 浓度变化曲线. 由图可见,当 ADM 浓度 < 0.04 mmol · L^{-1}时, ADM 峰电流与浓度呈线性关系. 浓度 > 0.06 mmol · L^{-1}时,该峰电流趋于定值,此时 β-CD 单元与 ADM 的包络反应已达到饱和,该曲线形状与 Langmiur 单层等温吸附线相似[15-17]:

$$\frac{C^0_{ADM}}{I_p} = \frac{1}{kI_{max}} + \frac{C^0_{ADM}}{I_{max}} \qquad (2)$$

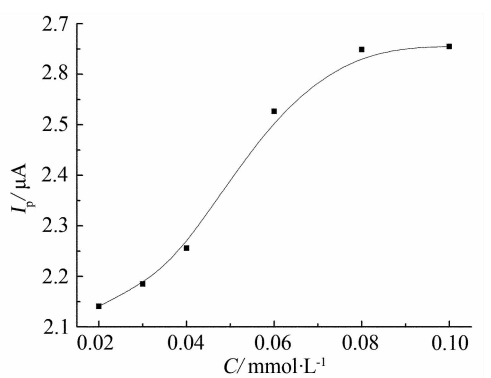

图 4　β- CD/Au 电极 ADM 还原峰电流 ~ 浓度曲线(扫速 100 mV · s^{-1})

Fig. 4　Variations of the cathoded peak current of ADM at β-CD modified Au electrode with the concentrations of ADM (25℃, solution pH = 7.0, scan rate: 100 mV · s^{-1})

式中 I_p ADM 初始浓度(C^0_{ADM})的峰电流, I_{max} 最大峰电流, k 为 ADM 与 β-CD 的表面包络常数. 在给定浓度范围内,以 C^0_{ADM}/I_p 与 C^0_{ADM}作图得一直线(图 5). 由直线斜率及其截距估算,得表面包络常数为 9.54×10^4 L · mol^{-1},图中线性关系良好,表明电极上 ADM 与 β-CD 达到 1:1 包络平衡[15-17].

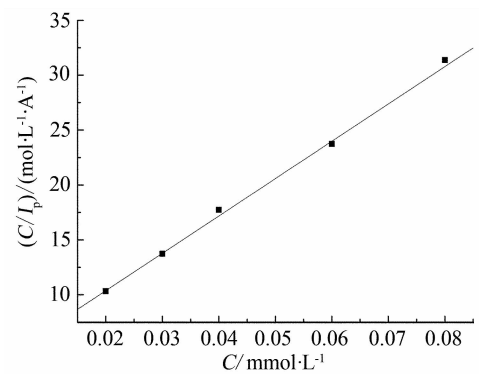

图 5　β- CD/Au 电极 ADM 等温吸附曲线(扫速 100 mV · s^{-1})

Fig. 5　The adsorption isotherm of ADM at β-CD modified Au electrode (25 ℃, solution pH = 7.0, scan rate: 100 mV · s^{-1})

表 1 列出不同温度下 ADM 与 β-CD 的包络常数. 可以看出,其表面包络反应与温度有关. 当温度 < 30 ℃时,该包络常数随着温度上升而增大,温度升高反而减小. 以上温度的影响有热力学因素和动力学因素,温度升高,溶液中分子的扩散速率增大,利于电极表面包络反应,但对放热反应不利. 荧光光谱法研究表明,β-CD 与 ADM 的相互作用属放热反应[18]. 温度 < 30 ℃时,动力学因素起主导作用;而温度 > 30 ℃时,热力学因素起主导作

用. 故 β-CD 与 ADM 的表面包络反应选取 30 ℃为宜.

表 1 不同温度下 ADM 与 β-CD 的包络常数
(pH = 7.0, 扫速 100 mV · s^{-1})

Tab. 1 The inclusion constants k of ADM and β-CD at different temperatures (pH = 7.0, scan rate: 100 mV · s^{-1})

t/℃	25	28	30	33	35	38	40
k/ 10^5 L · mol^{-1}	0.95	2.03	2.91	2.21	1.72	1.17	0.81

β-CD/Au 电极(pH = 7.0, 25 ℃)上 ADM 的还原峰电流与浓度在 20 ~ 40 μmol · L^{-1}的浓度范围内呈良好的线性关系, 线性方程: I_p = 2.024 + 0.0057C, I_p ADM 还原峰电流(μA), C_{ADM} 浓度(μmol · L^{-1}); 相关系数 0.9911, 检出下限 6.5 μmol · L^{-1}.

3 结 论

β-CD/Au 电极 ADM 发生表面包络反应, 其表面包络常数随温度呈规律性变化, 反应温度选取 30 ℃为宜. 该电极发生 ADM 准可逆的表面包络反应, 反应受表面吸附过程控制, 速率常数 k^θ = 0.0995 s^{-1}, 在 20 ~ 40 μmol · L^{-1}浓度范围, ADM 还原峰电流与浓度呈线性关系, 检出下限为 6.5 μmol · L^{-1}.

参考文献(References):

[1] Wang R L(王汝龙), Yan Z P(原正平). Drug(化工产品手册: 药物) [M]. Beijing: Chemistry and Industry Press(化学工业出版社), 1999: 264-265.

[2] Tong L H(童林荟). Chemistry of cyclodextrin-base and application(环糊精化学-基础与应用) [M]. Beijing: Science Press(科学出版社), 2001: 330-370.

[3] Yan Yang(闫炀), Pei R H(裴若会), Yan H T(阎宏涛). Interaction between warfarin and bovine serum album in detected by spectrometry [J]. Acta Pharmaceutica Sinica(药学学报), 2008, 43(12): 1224-1227.

[4] Emara S, Morita I, Tamura K, et al. Effect of cyclodextrins on the stability of adriamycin, adriamycinol, adriamycinone and daunomycin [J]. Talanta, 2000, 51(2): 359-364.

[5] Hu Rong(胡蓉), Yang Qiong(杨琼), Zhang Shuran(张书然), et al. Fluorinetric analysis of certain an thracycline antibioics [J]. Chinese Journal of Antibiotics (中国抗生素杂志), 2009, 34(7): 411-415.

[6] Zhang H Y(张洪妍), S P(沈朋), Luan L J(栾连军), et al. An approach to determination of the intracellater and extracellatar concerations of doxorubicin for MDR cancer cells [J]. Acta Chimica Sinica(化学学报), 2004, 62(12): 1162-1166.

[7] Liu Y M(刘奕明), Lin A H(林爱华), Deng S G(邓时贵), et al. LC-MS/MS determination of adriamycin in rabbit plasma [J]. Chinese Journal of Pharmaceutical Analysis(药物分析杂志), 2009, 29(8): 1282-1286.

[8] Gong L X(龚兰新), Wei C M(魏翠梅), Hu J B(胡劲波), et al. Electrochemical behaviour of the adriamycin on the cobalt nanoparticlrs modified ITO electrode [J]. Acta Pharmaceutica Sinica(药学学报), 2008, 43(3): 303-307.

[9] Cheng H F(程红芬), Zhang Y(张勇), Song J Q(宋洁琼), et al. Interaction of the epirubicin hydrochloride with bovine serum albumin and its application [J]. Electrochemistry(电化学), 2011, 17(1): 80-83.

[10] Doile M M, Fortunato, K A, Schmuecker I C, et al. Physicochmical properties and dissolution studies of dexamethasone acetate-β-cyclodextrin inclusion complexes produced by different methods [J]. AAPS PharmSciTech, 2008, 9(1): 314-321.

[11] Dong S Y(董社英), Huang T L(黄廷林), Zhen J B(郑建斌), et al. Studies on interaction of atorvastatin calcium with β-cyclodextrin and its application [J]. Chemical Research In Chinese Universities(高等学校化学学报), 2005, 26(11): 2023-2026.

[12] Song J P, Guo Y J, Shuang S M, et al. Electrochemical behaviour of brilliant cresyl voilet at multi-wall carbon nanotubes/Nafion modified glassy carbon electrode and its interaction with cyclodextrins [J]. Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry, 2009, 64(1/2): 115-120.

[13] Chen P F(陈培丰). Studies on the supermolecular mechanism of the tosylation of β-cyclodextrin [J]. Journal of Fujian Teachers University (Natural Science)(福建师范大学学报(自然科学版)), 2001, 17(2): 50-53.

[14] Wang N P(王南平), Zhang Y H(张跃华), Ge C W(葛存旺), et al. Assembly and characterization of the monolayer of β-cyclodextrin on a gold electrode [J]. Chemical Research and Application(化学研究与应用), 2003, 15(4): 467-470.

[15] Ju H X(鞠熀先), Dai Z(戴宗), Leech D. Electro-

chemical determination of electroinactive guests of β-cyclodextrin at a self-assembled monolayer interface [J]. Science in China(Series B)(中国科学 B 辑), 2002,32(1):40-45.

[16] Villalonga R, Fujii A, Shinohara H, et al. Supramolecular-mediated immobilization of L-phenylalanine dehydrogenase on cyclodextrin-coated Au electrodes for biosensor applications [J]. Biotechnology Letters, 2007,29(3):447-452.

[17] Zhang Q P(张其平), Wang N P(王南平), Zhou L F(周丽芳), et al. Electrochemical quantitative detection of daunorubicin with gold electrode modified with SAM-β-CD [J]. Chinese Journal of Applied Chemistry(应用化学),2009,26(5):602-606.

[18] Zhang Y H(张跃华), Wang N P(王南平), Zhang Q P(张其平), et al. Fluorescence spectroscopic investigation of the interraction between β-Cyclodextrin and adriamycin [J]. Chinese Journal of Applied Chemistry(应用化学),2011,28(3):343-348.

[19] Bard A J, Faulkner L R. Electrochemical methods: fundamentals and applications(电化学方法原理及应用) [M]. Beijing: Chemical Industry Press(化学工业出版社),1986:597-600.

Electrochemical Studies on Surface Inclusion of β-Cyclodextrin with Adriamycin

SHI Jian, ZHANG Qi-ping, WANG Nan-ping*

(*School of Chemistry and Chemical Engineering*, *Nantong University*, *Nantong* 226007, *Jiangsu*, *China*)

Abstract: The β-cyclodextrin (β-CD) modified gold electrode (β-CD/Au) was fabricated to study the electrochemical behavior of adriamycin (ADM). The results indicated that the complexing reaction of ADM with β-CD took place at the β-CD/Au surface. At 25 ℃, the complexing constant (k) was 9.54×10^4 L · mol^{-1} in pH = 7.0. The k values changed regularly with temperature, and the most suitable temperature of the surface inclusion reaction was 30 ℃. The complexing reaction of ADM with β-CD at the β-CD/Au surface could undergo the quasi-reversible electrochemical reaction with the rate constant being 0.0995 s^{-1}. The cathodic peak current (I_p) of ADM was proportional to the concentration of ADM in the 20 ~ 40 μmol · L^{-1}. The linear regression equation for the quantitative determination of ADM concentration (C) by β-CD/Au was $I_p = 2.024 + 0.0057C$ with a correlation coefficient of 0.9911. The detection limit was 6.5 μmol · L^{-1}.

Key words: adriamycin; β-cyclodextrin; modified electrode; complex