

# 聚吡咯材料對左旋布比卡因之量測

## A Detection for Levobupivacaine by Using Polypyrrole Material

吳仁彰、蔡德縉、陸翔寧

Ren-Jang Wu, Te-Chin Tsai, Hsiang-Ning Luk

本研究以電化學阻抗分析方式量測鹽酸左旋布比卡因 (levobupivacaine hydrochloride) 的濃度，並可偵測至 1 ppm。本文以電聚合方式，將吡咯 (pyrrole) 聚合成的感測材料聚吡咯 (polypyrrole, Ppy) 薄膜鍍製於金電極上，聚合完成的 Ppy 薄膜再經過循環伏安儀來作定性分析。使用分子視算軟體 Material Studio software 4.0，計算左旋布比卡因吸附於感測材料  $3 \times 3$  Ppy 表面，其吸附能量下降約 1.88 kcal/mol 及最近距離約在 0.24 至 0.26 nm 附近。在樣品感測上，除了使用去離子水作為溶劑之外，也使用醫療中常使用的注射液 0.9% 生理食鹽水注射液作為溶劑，左旋布比卡因濃度於 1 至 10000 ppm 之間變化。使用 10 kHz 頻率來繪製實阻抗對濃度變化的檢量線，檢量線之線性相關係數 R-square 在純水系統下為 0.994。而針對各種不同的電化學參數，可以利用所提出相對應的模型來推算等效電路。

An electrochemical impedance method to detect concentrations of the local anesthetics levobupivacaine was implemented and the concentration could be detected to 1 ppm. Electropolymerized pyrrole to polypyrrole (Ppy) was fabricated on gold electrodes and used as sensors. Cyclic voltammeter (CV) was applied to the characterization of the sensing material Ppy. Material Studio software 4.0 was used to simulate the Levobupivacaine molecule on the surface of the  $3 \times 3$  Ppy, and the adsorption energy was calculated as  $-1.88$  kcal/mol. The nearest distance between the Levobupivacaine and Ppy is around 0.24 to 0.26 nm. Various concentrations of rocuronium from 1 to 10,000 ppm were prepared in DI water and medical injection 0.9% NaCl solution as the test samples. A 10 kHz frequency was used in the analytical curve, and the R-square value was 0.994 in DI water system. Equivalent circuits in the electrochemical system were determined in this study.

### 一、前言

化學與臨床麻醉醫學的結合是現代科技發展中重要的領域，特別是麻醉劑濃度的即時量測，可以給專業麻醉醫師作快速與最佳的判斷<sup>(1, 2)</sup>。筆者研究群這幾年結合醫院麻醉科、學校研究室及工業技

術研究院的研究人員，針對麻醉劑濃度的即時量測有許多相關的研究成果<sup>(3-5)</sup>。在研究過程中發現有些分析技術及合成的感測材料極有研究及應用的潛力，應值得投入更多資源。

有一種局部麻醉劑 levobupivacaine 是臨床上常用的麻醉劑，商品名為 chirocaine，學名為

levobupivacaine hydrochloride，中文名稱為左旋布比卡因，分子式為  $C_{18}H_{28}N_2O \cdot HCl$ ，分子量為 324.9 g/mol，醫用藥品為無色無味的澄清液，分子結構如圖 1 所示。此種藥物是醫療手術中經常使用的一種局部麻醉劑，屬於胺基醯胺類局部麻醉劑，藉由減緩神經訊號的傳導和減慢電位上升速率的方式，以阻斷神經訊號的生成及傳導<sup>(6)</sup>。

一般而言，局部麻醉劑與神經的直徑及傳導速率有關。在臨床上，神經功能的喪失順序為痛、溫度、觸覺、本體感受及骨骼肌張力。使用左旋布比卡因之副作用有二，首先，在劇毒性的血中濃度時，可能導致房室傳導阻斷、心律不整及心跳停止，甚至會造成死亡。其次為浮躁、顫抖或演變成痙攣。最終，中樞神經之抑制作用可能造成昏迷及心肺衰竭。

文獻上有關對局部麻醉劑左旋布比卡因的定量分析方法，有高效能液相層析儀 (high performance liquid chromatography, HPLC)、還有液相層析儀／質譜儀 (liquid chromatograph/mass spectrometer, LC/MS) 等<sup>(6-12)</sup>，最低偵測極限為 1 至 10 ng/mL，滯留時間大約 5 至 15 分鐘。

若要偵測病人血液中局部麻醉劑的含量，就必須先抽血採樣，再經由 LC/MS 這類大型儀器來定量，但是相對地花費較多時間，而且儀器太大，也不方便使用。筆者所使用的主管支援系統 (executive information system, EIS)，對於左旋布比卡因的分析而言是一項新型技術，所需感測時間也

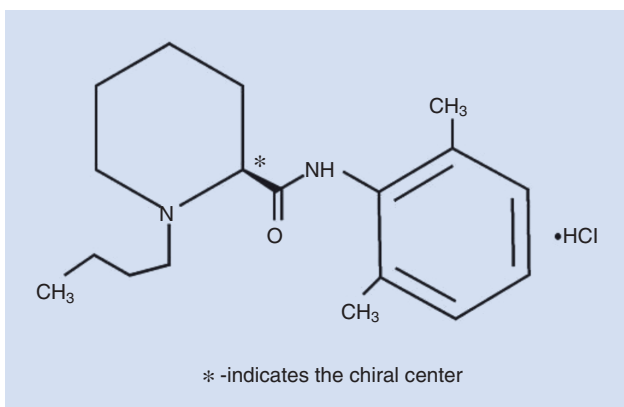


圖 1. 左旋布比卡因 levobupivacaine 之化學結構。

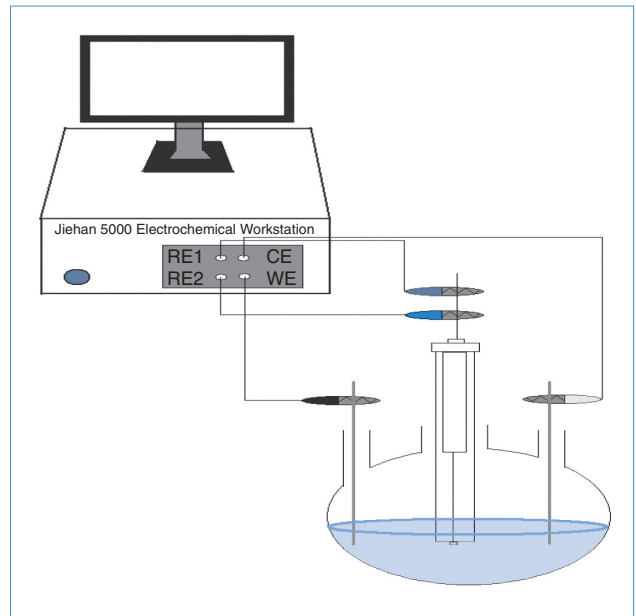


圖 2. 電聚合法將 pyrrole 聚合成 Ppy 之電化學系統。

只要短短 3 分鐘，甚至數秒即可完成<sup>(2)</sup>，且濃度可偵測至 1 ppm，是值得發展的一項研究技術。

## 二、實驗方法

### 1. 製備感測材料電極

如圖 2 所示，利用電聚合儀將吡咯 (pyrrole) 聚合成聚吡咯 (polypyrrole, Ppy)，使用 Au 電極當作工作電極 (working electrode, WE)，Au 電極當作輔助電極 (counter electrode, CE) 及 Ag/AgCl 當作參考電極 (reference electrode, RE, RE1&RE2)。電鍍電流控制在  $40 \text{ mA/cm}^2$ ，電解質為  $0.1 \text{ M H}_2\text{C}_2\text{O}_4$ ，溶液中吡咯之濃度為  $0.01 \text{ M}$ ，工作溫度為室溫。

### 2. 循環伏安法定性感測材料

圖 3 顯示利用循環伏安儀 (cyclic voltammetry, CV) 定性感測材料 Ppy，使用 Au 電極當作工作電極，Pt 電極當作輔助電極及 Ag/AgCl 當作參考電極 (reference electrode, RE, RE1&RE2)。掃描速度為  $40 \text{ mV/s}$ ，掃描電壓範圍為  $-1.0$  至  $1.5 \text{ V}$ ，電解質為  $0.1 \text{ M H}_2\text{C}_2\text{O}_4$ ，溶液中吡咯之濃度為  $0.01 \text{ M}$ ，工作溫度為室溫。

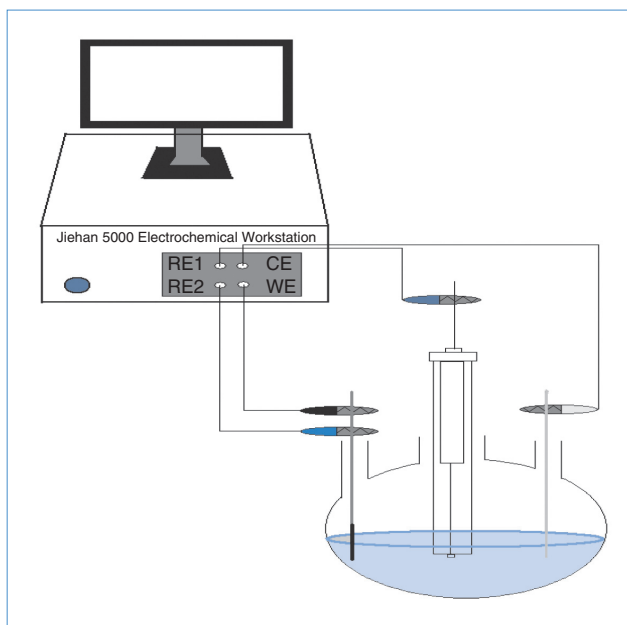


圖 3. 循環伏安法實驗裝置。

### 3. 交流阻抗分析法感測系統

電化學阻抗圖譜法 (electrochemical impedance spectroscopy, EIS) 又稱為交流阻抗分析法 (AC-EIS)，主要特色為在一個電化學系統中，可以忠實地反應系統相對應的等效電路模型，其主要優點是對低濃度的分析物非常靈敏，也可以用來定量被分

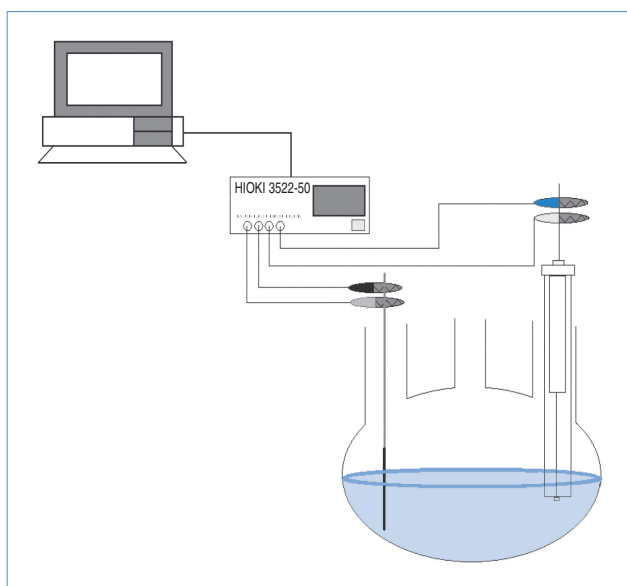


圖 4. 交流阻抗分析實驗裝置。

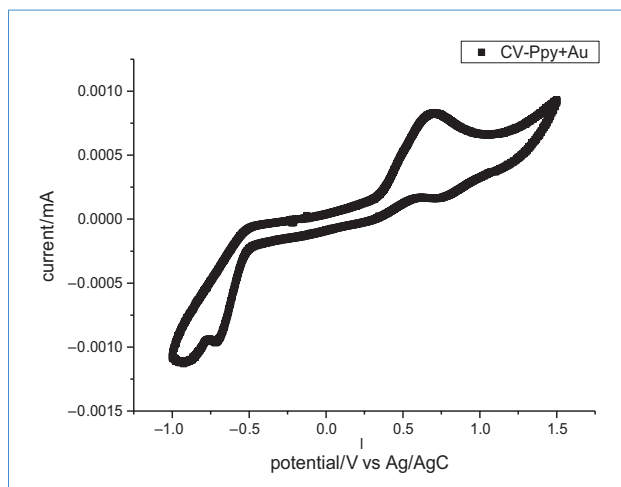


圖 5. 循環伏安法測試  $\text{H}_2\text{C}_2\text{O}_4$  水溶液 Ppy/Au 電極材料之氧化還原。

析物的濃度。使用 Ppy/Au 電極當作工作電極及 Ag/AgCl 當作參考電極，電解質為樣品溶液，溶液中左旋布比卡因濃度為 1 至 10000 ppm，工作溫度為室溫，如圖 4 所示。

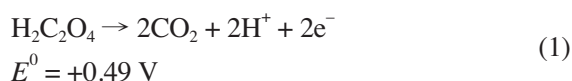
### 4. 理論計算

使用分子視算軟體 Material Studio software，Version 4.0 (Accelrys Software Inc., <http://www.accelrys.com/products/msstudio/>) 計算左旋布比卡因吸附於感測材料  $3 \times 3$  Ppy 表面之吸附能量及距離大小。利用軟體中 Discovery 模組的最低能量法，來計算左旋布比卡因吸附於感測材料  $3 \times 3$  Ppy 系統的最近距離及最穩定能量。

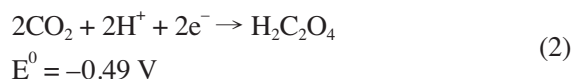
## 三、結果及討論

### 1. 電化學系統之 CV 特性圖譜

圖 5 顯示大約在 0.73 V (相對應於 AgCl/Ag 參考電極， $E^0 = +0.22$  V) 處有一氧化峰 (oxidation peak)，相對應於標準電位應為 +0.51 V，因此波峰判定為  $\text{H}_2\text{C}_2\text{O}_4$  溶液之氧化反應<sup>(1)</sup>，如 (1) 式所示：



而在  $-0.7$  至  $-0.85$  V 之還原峰則判定為溶於水中之  $\text{CO}_2$  之還原，如 (2) 式：



## 2. 左旋布比卡因吸附於 Ppy 分子

使用 Discover 模式計算左旋布比卡因吸附於 Ppy 分子<sup>(1, 3)</sup>，可以得到吸附後能量下降 1.88 kcal/mol，即左旋布比卡因很穩定地吸附於 Ppy，如圖 6 所示，左旋布比卡因吸附於 Ppy 分子，其左旋布比卡因吸附在  $3 \times 3$  Ppy 的穩定距離約為 0.24 至 0.26 nm (即圖 6 中綠色數字 2.4 至 2.6  $\text{cm}^{-8}$ )，所以判定分子是以凡得瓦爾力吸附。

## 3. 純水中偵測左旋布比卡因

圖 7(a) 顯示以 Ppy/Au 電極分析左旋布比卡因在超純水中之阻抗分析圖譜發現，實阻抗 ( $Z'$ ) 對虛阻抗 ( $Z''$ ) 之關係呈半圓形曲線，而且實阻抗 ( $Z'$ ) 與虛阻抗 ( $Z''$ ) 之值會隨著濃度增加而降低，亦即左旋布比卡因濃度越低時，所形成的半圓形面積也越大。在 10 kHz 的交流電頻率下，將實阻抗 ( $Z'$ ) 信號對左旋布比卡因濃度變化從 1 至 10000 ppm 作檢量線，如圖 7(b) 所示，可以得到線性相關係數為  $R^2 = 0.9954$ ，由圖中也可看出，在純水下偵測左旋布比卡因濃度至 1 ppm。

圖 6.

左旋布比卡因吸附於  $3 \times 3$  Ppy 分子，黑色球代表 C 原子，白色球代表 H 原子，藍色球代表 N 原子，紅色球代表 O 原子。

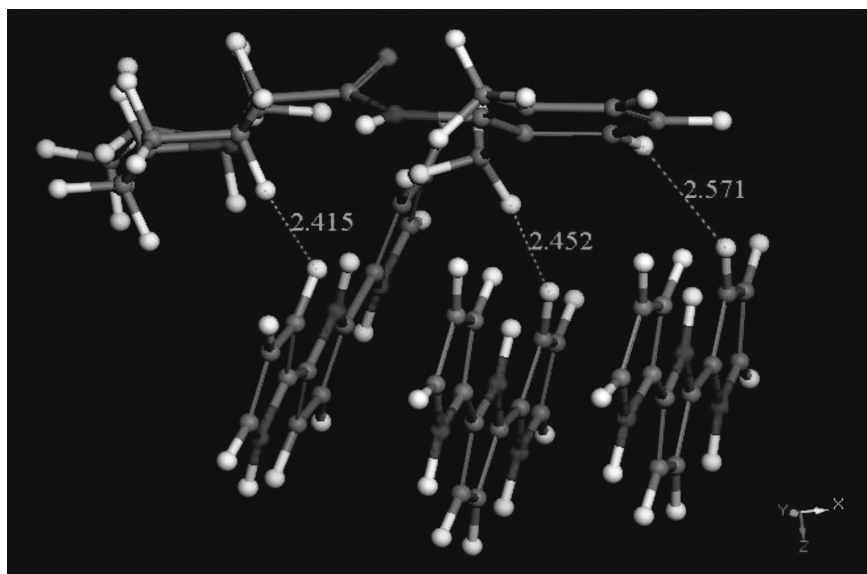


表 1. 以 Ppy/Au 電極分析左旋布比卡因在超純水中之等效電路參數值。

Au + Ppy	$R_s$ ( $\Omega$ )	$R_{ct}$ ( $\Omega$ )	$C_{dl}$ (F)
10000 ppm	16948	561	$1.7757 \cdot 10^{-6}$
1000 ppm	124290	6417	$2.4651 \cdot 10^{-6}$
100 ppm	282390	11496	$4.2053 \cdot 10^{-6}$
10 ppm	355020	13447	$5.0184 \cdot 10^{-7}$
1 ppm	417960	72534	$2.4260 \cdot 10^{-10}$

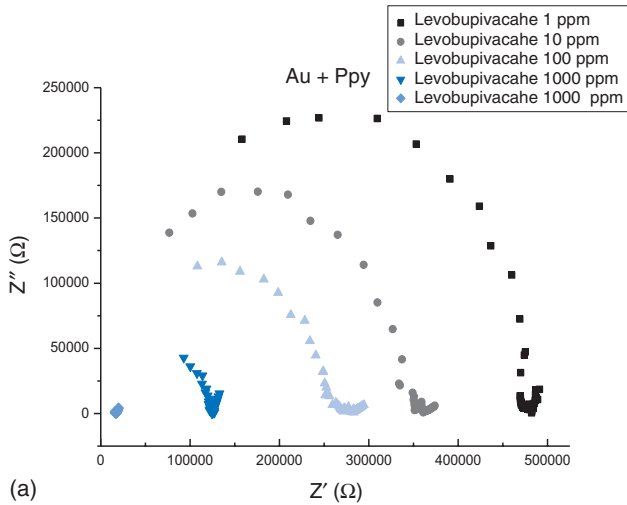
## 4. 生理食鹽水中偵測左旋布比卡因

圖 8(a) 顯示以 Ppy/Au 電極分析左旋布比卡因在 0.9% NaCl 水溶液中之阻抗分析圖譜發現，實阻抗 ( $Z'$ ) 及虛阻抗 ( $Z''$ ) 之值會隨著濃度增加而降低。在 100 kHz 的交流電頻率下，將實阻抗 ( $Z'$ ) 對左旋布比卡因濃度變化 1–10000 ppm 作檢量線，如圖 8(b) 所示，可以得到線性相關係數為  $R^2 = 0.9912$ 。

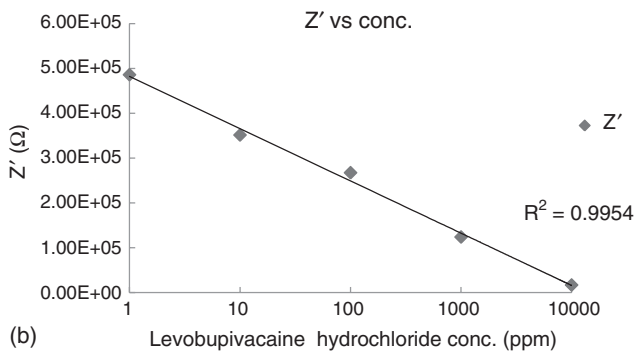
## 5. 等效電路參數

### (1) 在超純水系統中的等效電路

圖 9 顯示 Ppy/Au 電極分析左旋布比卡因於超純水系統中之等效電路，即以軟體模擬圖 7(a) 半圓形曲線之電路圖<sup>(2, 5)</sup>。將等效電路個別電路元件之理論模擬值整理如表 1 所示，表 1 中  $R_s$  代表水溶液中電阻值 ( $\Omega$ )， $C_{dl}$  代表電極表面的電雙層



(a)



(b)

圖 7. 以 Ppy/Au 電極分析左旋布比卡因在超純水中之，(a) 阻抗分析圖譜，(b) 實阻抗 ( $Z'$ ) 對濃度之檢量線。

(double layer) 現象產生的電容 (F)， $R_{ct}$  代表電極附近的電荷轉移電阻 ( $\Omega$ )。

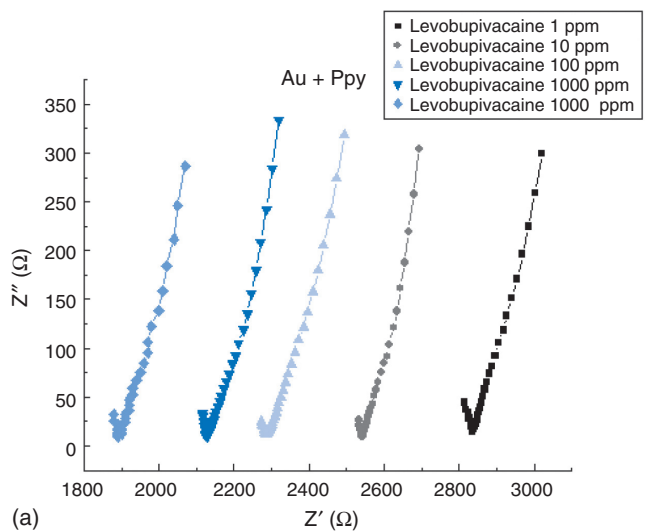
表 1 可以歸納出當左旋布比卡因濃度升高時，因為水中的離子數目變多，因此水溶液中的電阻值  $R_s$  會降低，而電極附近的電荷轉移數目也增加，因此電極附近的電荷轉移電阻  $R_{ct}$  也隨之降低。但是因濃度升高，電荷數目增加，所以電極表面的電雙層電容值  $C_{dl}$  也會增加。

## (2) 在生理食鹽水系統中的等效電路

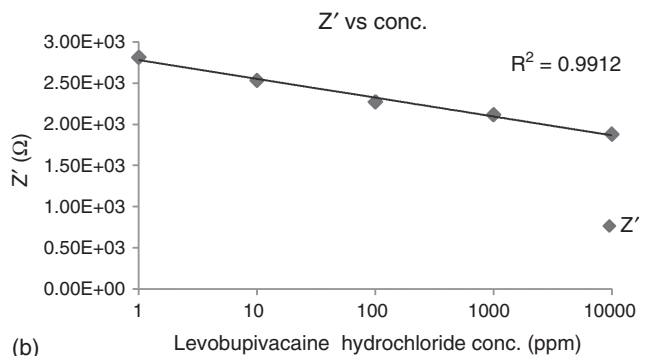
圖 10 顯示 Ppy/Au 電極分析左旋布比卡因於 0.9% NaCl 系統中之等效電路，即以軟體模擬圖 8(a) 曲線之電路圖<sup>(2, 5)</sup>。將等效電路個別電路元件之理論模擬值整理如表 2 所示，表 2 中  $R_s$  代表水溶液中的電阻值 ( $\Omega$ )， $C_{dl}$  代表電極表面的電雙層

(double layer) 現象產生的電容 (F)， $R_{ct}$  代表電極附近的電荷轉移電阻 ( $\Omega$ )。Wo-R、Wo-F 及 Wo-T 代表 Warburg 擴散效應。

表 2 中之數據也可以歸納出當左旋布比卡因濃度升高時，因為水中的離子數目增多，因此水溶液中的電阻值  $R_s$  會降低，而電極附近的電荷轉移數目也會增加，因此電極附近的電荷轉移電阻  $R_{ct}$  也隨之降低。但是因生理食鹽水中的  $Na^+$  及  $Cl^-$  會被解離出來，聚集在電極附近形成電雙層，因此電極表面的電雙層電容值  $C_{dl}$  就沒有什麼變化。表 2 顯示此現象發生在 0.9% NaCl 溶液中，物質在電極表面發生擴散效應，當此擴散效應完全反應稱為 Warburg 擴散阻抗。Nyquist 圖譜中，高頻的部分近似一個半圓，在低頻部分則呈現一近似  $45^\circ$  斜直



(a)



(b)

圖 8. 以 Ppy/Au 電極分析左旋布比卡因在 0.9% NaCl 水中之，(a) 阻抗分析圖譜，(b) 實阻抗 ( $Z'$ ) 對濃度之檢量線。

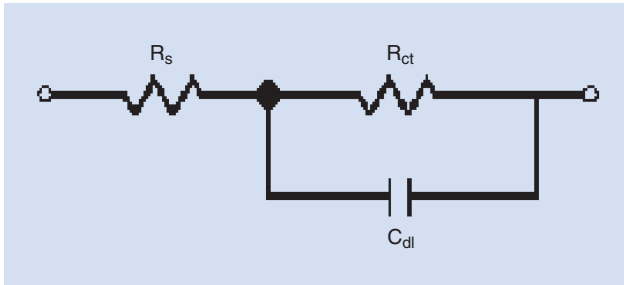


圖 9. Ppy/Au 電極分析左旋布比卡因於超純水系統中之等效電路。

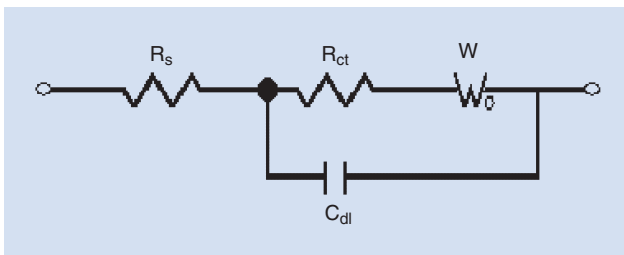


圖 10. Ppy/Au 電極分析左旋布比卡因於 0.9% NaCl 系統中之等效電路。

線，這是由於在高頻率時，離子在水溶液中快速地在電極間來回跑動，此條件下系統尚未發生電化學反應，故 Warburg 擴散阻抗並不會顯現。而當施加頻率降低時，電化學反應產生，電極表面離子擴散劇烈時，Warburg 擴散阻抗隨之產生。

#### 四、結論

本文使用電化學阻抗分析方式量測左旋布比卡因 (levobupivacaine) 的濃度，並可偵測至 1 ppm。聚合完成的 Ppy 薄膜再經過循環伏安儀來作定性。在樣品感測上，除了使用去離子水作為溶劑之外，也使用了醫療中常使用的注射液 0.9% 生理食鹽水注射液作為溶劑。所使用的感測系統為電化學阻抗圖譜，主要是利用感測材料電極在樣品溶液中通入交流電所產生的阻抗變化，來比較出樣品濃度的變化。在 100 kHz 的交流電頻率下，將實阻抗 ( $Z'$ ) 對左旋布比卡因濃度變化 1–10000 ppm 作檢量線，檢量線之線性相關係數在去離子水及生理食鹽水系統下分別為  $R^2 = 0.9954$  及  $R^2 = 0.9912$ 。針

表 2. 以 Ppy/Au 電極分析左旋布比卡因在 0.9% NaCl 中之等效電路參數。

Au + Ppy	$R_s$ ( $\Omega$ )	$R_{ct}$ ( $\Omega$ )	$C_{dl}$ (F)
10000 ppm	1892	112.4	$1.0105 \cdot 10^{-5}$
1000 ppm	2152	169.9	$1.1666 \cdot 10^{-5}$
100 ppm	2313	232.9	$1.0043 \cdot 10^{-5}$
10 ppm	2449	239.6	$2.7111 \cdot 10^{-5}$
1 ppm	2836	274.5	$1.5644 \cdot 10^{-5}$
Au + Ppy	Wo-R ( $\Omega$ )	Wo-T (F)	W-P ( $\Omega$ )
10000 ppm	350.8	0.019	0.3668
1000 ppm	455.6	0.022	0.3964
100 ppm	516.1	0.018	0.3828
10 ppm	358.1	0.023	0.4099
1 ppm	553.7	0.029	0.3860

對去離子水及生理食鹽水系統，可以利用所提出相對應模型來推算等效電路。

#### 誌謝

筆者感謝台中榮民總醫院及靜宜大學的經費補助，使本研究順利進行，榮靜計畫編號為 TCVGH-PU 988108。

#### 參考文獻

1. 吳仁彰, 黃裕清, 陸翔寧, 林子軒, 洪士林, 柴梅熙, 科儀新知, **27** (6), 87 (2006).
2. 吳仁彰, 鄭人方, 李嘉昕, 賴宜珍, 陸翔寧, 量測資訊, **125**, 55 (2009).
3. R. J. Wu, Y. C. Huang, M. Chavali, T. H. Lin, S. L. Hung, and H. N. Luk, *Sensors and Actuators B.*, **126**, 387 (2007).
4. M. Chavali, T. H. Lin, R. J. Wu, H. N. Luk, and S. L. Hung, *Sensors and Actuators A.*, **141**, 109 (2008).
5. R. J. Wu, C. H. Yeh, M. R. Yu, and H. W. Chen, *Sensor Letters.*, **6**, 765 (2008).
6. C. L. Burlacu, D. C. Moriarty, and D. J. Buggy, *Regional Anesthesia and Pain Medicine.*, **32**, 136 (2007).
7. A. Jappinena, M. Turpeinenb, H. Kokkic, and A. Rasia, *European Journal of Pharmaceutical Sciences.*, **19**, 31 (2003).
8. F. G. Sanchez and A. N. Diaz, *Journal of Chromatography A.*, **1188**, 314 (2008).
9. A. S. Y. Wong, M. K. Karmakar, and T. Gin, *International Symposium on Regional Anesthesia & Pain Medicine.*, 247 (2000).

10. L. F. Fraceto, C. M. Moraes, and E. Paula, *International Journal of Pharmaceutics.*, **331**, 99 (2007).
11. G. Hoizey, D. Lamiable, and A. Robinet, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis.*, **39**, 587 (2005).
12. A. Koehler, R. Oertel, and W. Kirch, *Journal of Chromatography A.*, **1088**, 126 (2005).



吳仁彰先生為國立清華大學化學博士，現任靜宜大學應用化學系副教授。

Ren-Jang Wu received his Ph.D. in chemistry from National Tsing Hua University. He is currently an associate professor in the Department of Applied Chemistry at Providence University.



蔡德縉先生現為靜宜大學應用化學研究所碩士班學生。

Te-Chin Tsai is currently a M.S. student in the Department of Applied Chemistry at Providence University.



陸翔寧先生為比利時魯文大學生理研究所醫學博士，現任台中榮民總醫院麻醉科主治醫師。

Hsiang-Ning Luk received his Ph.D. in physiology from Leuven University, Belgium. He is currently an attending physician doctor in the Department of Anesthesiology at Taichung Veterans General Hospital.