

# 利多卡因 FETS 的研制与应用

李先文<sup>1</sup> 黄 强<sup>1</sup> 呼世斌<sup>2</sup>

(1 渭南师专化学传感器研究室, 陕西渭南 714000) (2 西北农业大学基础科学系, 陕西杨凌 712100)

**摘 要** 以四苯硼钠为电活性物质, 邻苯二甲酸二丁酯为增塑剂与 5% 的聚氯乙烯四氢呋喃溶液混合, 涂覆在离子敏感场效应晶体管 (ISFET) 的栅极上, 制得一种对利多卡因响应的药物敏感离子场效应晶体管传感器 (Drug FET)。该传感器测定利多卡因的线性范围为  $0.03 \sim 10 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ , 斜率为  $59.5 \text{ mV}/\text{pC}$ , 适宜 pH 为 2.5~6.0, 检测下限为  $10 \mu \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。用其分析盐酸利多卡因注射液含量, 结果与药典方法相一致。

**关键词** 药物分析, 利多卡因, 离子敏感场效应晶体管

中图分类号 O657.15

利多卡因 (Lidocaine) 是临床上广泛使用的局部麻醉药, 它还具有抗心律失常的特性, 其含量的测定多采用非水滴定法<sup>[1]</sup>。该法操作不便, 费用较高, 难以实现自动分析, 不能适应现代生产中质量检验之要求。受光导纤维传感器研制的启发<sup>[2]</sup>, 本试验探索了一种测定利多卡因含量的新方法, 将离子敏感场效应晶体管 (ISFET) 与药物敏感膜相结合, 制得对利多卡因药物有良好响应的利多卡因敏感场效应晶体管传感器 (利多卡因 FETS)。该传感器是全固态化器件, 体积小, 易集成化和微型化, 可以制成传感装置和电子线路一体化的“智能传感器”, 实现自动测量、在线检测等。

## 1 材料与方 法

### 1.1 材 料

**试剂** 四苯硼钠, 聚氯乙烯 (PVC) 粉 (上海燎原化工厂), 邻苯二甲酸二丁酯, 四氢呋喃, 盐酸利多卡因 (原料药, 符合国家药典规定)。其他试剂皆为分析纯。实验用水为二次蒸馏水。

**无金属栅极的场效应晶体管的制备** 在电子技术中应用的场效应晶体管, 封装为产品后, 有 3 个电极引线, 分别是栅极、源极和漏极。一般应用时, 控制信号是加在栅极上的, 经放大后的信号, 由源 (漏) 极输出。所谓无金属栅极的场效应晶体管, 是在制作过程中, 只引出源极和漏极引线, 将绝缘栅层暴露在外面, 可以在此面上涂覆相应的敏感膜, 即得到对某一物质响应的离子敏感场效应晶体管。其示意结构见图 1<sup>[3]</sup>。

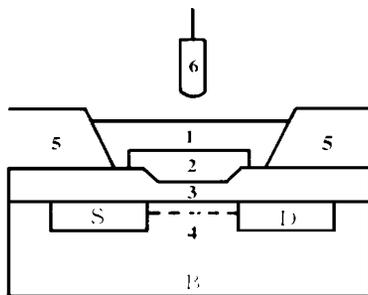


图 1 利多卡因 FETS 的结构  
B. P 型硅基体; D. 漏极; S. 源极  
1. PVC 药物敏感膜; 2.  $\text{Si}_3\text{N}_4$ ;  
3.  $\text{SiO}_2$ ; 4. 沟道; 5. 绝缘树脂;  
6. 参比电极

收稿日期 1997-11-11  
课题来源 陕西省教委科学基金资助项目  
作者简介 李先文, 男, 1955 年生, 副教授

利多卡因 FETS 的制作 将上述无金属栅极引线的场效应晶体管用封装材料如硅橡胶、环氧树脂等封装于塑料管内,引出源极 (S) 和漏极 (D) 引线,并使绝缘栅  $\text{Si}_3\text{N}_4/\text{SiO}_2$  层暴露在外面。由此表面涂覆一层 PVC 膜,即得到利多卡因 FETS。其具体制作过程为:称取适量的 PVC 粉,以邻苯二甲酸二丁酯为增塑剂,四苯硼钠为电活性物质,四氢呋喃为溶剂,搅拌至透明,涂覆在场效应晶体管的  $\text{Si}_3\text{N}_4/\text{SiO}_2$  绝缘栅层表面,室温干燥 24 h,然后在  $1.0 \times 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  的利多卡因溶液中活化 10 h,即得到对利多卡因具有良好响应的利多卡因 FETS。

## 1.2 方法

固定利多卡因 FETS 的漏源极电流  $I_{\text{DS}}$  和漏源极电压  $V_{\text{DS}}$ ,则输出栅压  $V_{\text{Gout}}$  和溶液中待测物质的浓度遵循 Nernst 方程。其测试原理如图 2 所示。当利多卡因敏感膜和测试溶液接触时,便产生膜电势  $E_{\text{M}}$ ,达到平衡时,  $E_{\text{M}} = RT \ln a_i / ZF$ 。而利多卡因 FETS 的栅电压是参比电极电位  $E_{\text{ref}}$ 、膜电位  $E_{\text{M}}$  和外加电压  $V_{\text{G}}$  的代数和。漏源极电流  $I_{\text{DS}}$  可表示为:

$$I_{\text{DS}} = K [(V_{\text{G}} + E_{\text{M}} - V_{\text{T}}^*) - (1/2)V_{\text{DS}}]$$

其中:  $K$  为与敏感器件有关的参数;  $V_{\text{T}}^*$  为阈值电压,其数值由敏感器件特性和参比电极的电位所决定;  $V_{\text{DS}}$  为漏源极电压。

在恒流 ( $\Delta I_{\text{DS}} = 0$ ) 和恒压 ( $\Delta V_{\text{DS}} = 0$ ) 的条件下,则  $\Delta V_{\text{Gout}} = \Delta E_{\text{M}} = RT \ln a_i / ZF$ 。测量时,利多卡因 FETS 和双液甘汞电极 (127 型,上海电光器件厂) 组成测量电池 (外盐桥为  $1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  的  $\text{NaNO}_3$  溶液)。运算放大器 1 提供稳定的基准电压,利多卡因 FETS 的工作点 ( $I_{\text{DS}}, V_{\text{DS}}$ ) 可通过电位器  $W_1$  和  $W_2$  设定至最佳工作状态。当溶液浓度改变引起  $I_{\text{DS}}$  变化时,此变化经放大器 2 差动放大后,加到参比电极上,从而抑制了  $I_{\text{DS}}$  的变化,使  $\Delta I_{\text{DS}} = 0$ 。此时传感器输出栅压  $V_{\text{Gout}}$  的变化与利多卡因浓度的负对数  $\text{pC}$  呈线性关系。以此为基础,即可通过工作曲线法或标准加入法等测定利多卡因的含量。

## 2 结果与分析

### 2.1 利多卡因 FETS 的影响因素

2.1.1 pH 的影响 固定利多卡因溶液的浓度为  $1.0 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,用  $1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  HCl 或 NaOH 调节溶液的 pH 值。结果表明,溶液 pH 值变化时对栅压输出  $V_{\text{Gout}}$  有一定的影响,传感器适宜的 pH 为 2.5~6.0,其实验数据见表 1。

2.1.2 干扰物的影响 采用混合溶液固定干扰法测定了传感器对一些常见干扰物的选择性系数  $K_{\text{M}}^{\text{pot}}$ ,结果见表 2 可见,利多卡因 FETS 有较好的选择性。

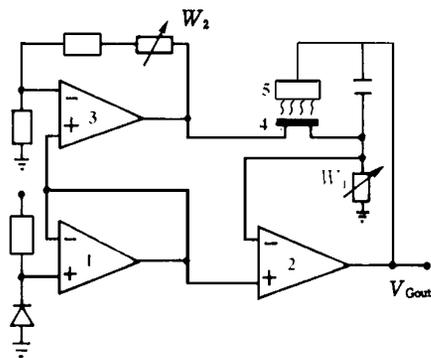


图 2 利多卡因 FETS 测试原理图

1-3. 运算放大器; 4. 利多卡因 FETS

5. 参比电极

表 1 pH对利多卡因 FETS的影响

pH	$V_{\text{Gout}}(\text{mV})$	pH	$V_{\text{Gout}}(\text{mV})$	pH	$V_{\text{Gout}}(\text{mV})$
1.5	391	3.5	543	6.0	543
2.0	490	4.1	542	6.4	570
2.5	542	4.9	543	7.0	620
3.0	543	5.5	544		

表 2 利多卡因 FETS的选择性系数  $K_{ij}^{\text{pot}}$ 

干扰物	$K_{ij}^{\text{pot}}$	干扰物	$K_{ij}^{\text{pot}}$
KCl	$1.3 \times 10^{-3}$	葡萄糖	$1.8 \times 10^{-3}$
NaCl	$1.0 \times 10^{-3}$	蔗糖	$1.4 \times 10^{-3}$
$\text{NH}_4\text{Cl}$	$1.0 \times 10^{-3}$	咖啡因	$5.0 \times 10^{-2}$
$\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$	$2.0 \times 10^{-4}$	VB <sub>1</sub>	$3.0 \times 10^{-2}$
脲	$1.0 \times 10^{-3}$	红霉素	$2.6 \times 10^{-2}$

\* 无机物  $c = 50 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ; 有机物  $c = 0.5 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$

2.1.3 重现性与稳定性 对  $0.1 \sim 10 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$  的利多卡因溶液, 多次重复测定, 栅压输出  $V_{\text{Gout}}$  的变化小于  $\pm 1 \text{ mV}$ , 传感器重现性良好; 对  $1.0 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$  的利多卡因溶液, 连续测试 5 h,  $V_{\text{Gout}}$  的变化小于  $\pm 1 \text{ mV}$ , 说明传感器有较好的稳定性。

2.1.4 响应时间和寿命 在传感器的响应范围内, 利多卡因浓度越大, 响应越快。当浓度大于  $0.1 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$  时, 响应时间小于 30 s; 浓度小于  $0.1 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$  时, 响应时间小于 60 s。传感器的寿命大于 3 个月。

2.1.5 利多卡因 FETS 的响应曲线 用制得的传感器按由稀到浓的次序, 依次测定不同浓度的利多卡因标准溶液的电位响应, 以栅压输出  $V_{\text{Gout}}$  对利多卡因浓度的负对数  $\text{pc}$  作图, 得到响应曲线(图 3)。传感器对利多卡因的响应的线性范围为  $0.03 \sim 10 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ , 斜率为  $59.5 \text{ mV}/\text{pc}$ , 检测下限为  $10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

## 2.2 利多卡因 FETS 的应用

用药典法和本实验法对标示量为  $100 \text{ mg}$  皮的利多卡因注射液含量分别进行了测定, 其实验数据见表 3。

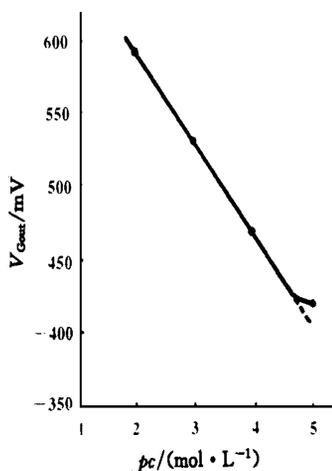


图 3 利多卡因 FETS 的响应曲线  
(条件:  $I_{\text{D}} = 50 \mu\text{A}$   
 $I_{\text{D}} = 300 \text{ mV}$ )

表 3 盐酸利多卡因注射分析结果(标示量为 100 mg/皮)

测定次数	本法测定	药典法测定	测定次数	本法测定	药典法测定
1	101.0	100.6	5	100.9	100.7
2	100.8	101.1	6	100.6	100.6
3	100.6	100.9	7	100.7	100.8
4	100.5	100.8	8	100.5	100.9

由表 3可知,用本实验法 8次测定结果平均值为 100.7,药典法 8次测定结果平均值为 100.8, $t$ 检验结果分别为 1.18和 2.15,未发现显著性差异( $P < 0.05$ )说明本方法研制的利多卡因 FETS用于测定利多卡因含量,完全可以代表药典中的非水滴定法。本实验研制的利多卡因 FETS响应范围和适应的 pH范围较宽,常见的有机、无机干扰物影响较小,重复性、稳定性较好,响应速度快,具有一定的使用寿命,制作简单、价格低廉,易实现自动化,是现代分析尤其是在线分析较为理想的分析工具,具有较好的应用前景。

## 参 考 文 献

- 1 中华人民共和国药典委员会编.中华人民共和国药典.北京:化学工业出版社,1995
- 2 Zhang Zujun, Seits W R. A fluorescence sensor for quantifying pH in the range from 6.5~ 8.5. *Anal Chem Acta*, 1984, 16: 47~ 55
- 3 方培生,黄强,田守礼.化学敏感半导体器件的研究.半导体技术,1981(6): 4

## Development and Application of Lidocaine FTES

Li Xianwen<sup>1</sup> Huang Qiang<sup>1</sup> Hu Shibin<sup>2</sup>

(1 Laboratory of Chemical Sensors, Weinan Teacher College, Weinan, Shaanxi 714000)

(2 Department of Basic Science, Northwestern Agricultural University, Yangling, Shaanxi 712100)

**Abstract** A kind of lidocaine drug FETS by the combination of ion sensitive field effect transistor (ISFET) and drug sensitive membrane was developed with sodium tetraphenyl borate as electric active materials, DBP as plasticizer with 5% of PVC of tetrahydrofuran solution deposited on the ISFET gate area. The sensors response to lidocaine with a slope of 59.5 mV/pc detected out the concentration ranges of 0.03~ 1.0 mmol·L<sup>-1</sup> at pH ranges 2.5~ 6.0 with the lower detection limit of 10<sup>-6</sup> mol·L<sup>-1</sup>. The results obtained in the determination of lidocaine in injection hydrochloride agree with those by the pharmacopoeia method.

**Key words** drug analysis, lidocaine, ion sensitive field effect transistor