

Diss. ETH Nr. 9977

**Membranmodell für Flüssigmembranelektroden mit neutralen  
Carriern sowie seine Anwendung auf die Entwicklung  
Mg<sup>2+</sup>-selektiver Elektroden**

Abhandlung

zur Erlangung des Titels  
DOKTOR DER TECHNISCHEN WISSENSCHAFTEN  
der  
EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN HOCHSCHULE  
Zürich

vorgelegt von  
Rudolf Eugster  
Dipl. Chem. ETH  
geboren am 14. Juli 1965  
von Altstätten (SG)

Angenommen auf Antrag von  
Prof. Dr. E. Pretsch in Vertretung von  
Prof. Dr. W. Simon, Referent  
Prof. Dr. U. Wild, Korreferent  
Dr. U. Spichiger, Korreferentin

Zürich 1992



## 1. Zusammenfassung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit lag einerseits darin, die Relevanz der in Flüssigmembranen eingesetzten Ionophore für die Bestimmung von Magnesiumaktivitäten zu zeigen und andererseits eine geeignete Membranzusammensetzung und Messmethodik für  $Mg^{2+}$ -Bestimmungen im Humanserum zu entwickeln.

In einem ersten Schritt konnte bewiesen werden, dass die auf dem Carrier ETH 7025 (*N*-Heptyl-*N',N'*-bis[8-[[3-(heptylmethylamino)-1,3-dioxopropyl]amino]octyl]-*N*-methylpropandiamid) basierenden Membranen in wässrigen Magnesiumchloridlösungen spezifisch  $Mg^{2+}$ , nicht aber die monovalenten Spezies  $MgCl^+$  und  $MgOH^+$  detektieren und dass die Interferenz durch  $H^+$ ,  $Na^+$  und  $K^+$  im physiologischen Bereich vernachlässigbar ist. Hingegen weist die Elektrodenfunktion in Magnesiumchloridlösungen mit konstantem physiologischem Calciumionenhintergrund eine sigmoide Form auf, die mit der Nikolsky-Eisenman-Gleichung nicht erklärt werden kann. Deshalb wurde für ionenselektive Membranen mit neutralen Carriern ein neues Membranmodell und darauf beruhend eine neue Beschreibung der Elektrodenfunktion entwickelt. Dabei wurden die potentiometrischen Eigenschaften als Funktion der freien Ligandaktivität in der Membran formuliert, die ihrerseits vom Aktivitätsverhältnis  $Mg^{2+}/Ca^{2+}$  in der Messlösung abhängt. Damit lässt sich die durch die Calciuminterferenz hervorgerufene sigmoide Elektrodenfunktion in Magnesiumchloridlösungen mit physiologischem Calciumionenhintergrund ebensogut erklären wie die transienten und die Langzeitdriftpotentiale beim Lösungswechsel.

In einem zweiten Schritt wurde die Membranzusammensetzung bezüglich Art und/oder Menge des Ionophors, des Weichmachers, der anionischen Zentren, des lipophilen Salzzusatzes und der Membranmatrix variiert. Für das optimale Verhältnis von anionischen Zentren zur Ligandmenge wurde, initiiert durch eine frühere Arbeit, ein Modell mit einer allgemeinen Lösung für beliebige Membranen mit neutralen Carriern hergeleitet. Anschliessend wurden Membranen mit dem Carrier ETH 7025 hinsichtlich der Steigung der Elektrodenfunktion, des linearen Messbereiches und der Nachweisgrenze charakterisiert und die Abhängigkeit des Selektivitätskoeffizienten  $K_{MgCa}^{pot}$  von der Zusammensetzung des Innenableitelektrolyten sowie das Ansprechverhalten, der Membranwiderstand und die Temperaturabhängigkeit des Messpotentials bestimmt.

Um bei möglichst hoher Selektivität die Richtigkeit von Magnesiumbestimmungen im extrazellulären physiologischen Bereich zu gewährleisten, wurde in

einem dritten Schritt eine neue Methode zur Charakterisierung von Membranen, insbesondere zur Ermittlung der effektiven Selektivitäten, eingeführt. Bei diesem sogenannten SAM-Verfahren (Specific Application Method, Methode der spezifischen Anwendung) wurde die Elektrolytkonzentration für den Humanserumbereich anhand von zehn wässrigen Testlösungen der Zusammensetzung 0.30 - 0.85 mM  $\text{MgCl}_2$ , 1.0 - 1.6 mM  $\text{CaCl}_2$ , 4.5 mM KCl und 140 mM NaCl simuliert. Nach einer Dreipunktkalibration wurden diese Lösungen im Dreiminutentakt alternierend zur mittleren Kalibrationslösung gemessen. Die  $\text{Mg}^{2+}$ -Aktivität berechnete man mittels der Nikolsky-Eisenman-Gleichung unter Anbringen einer Korrektur für die Calciuminterferenz. Der Selektivitätskoeffizient  $\log K_{\text{MgCa}}^{\text{pot}}$  wurde dabei rechnerisch so angepasst, dass die Quadratsumme der Abweichungen von den theoretischen  $\text{Mg}^{2+}$ -Aktivitäten minimal war. Elektroden mit dem Carrier ETH 7025 zeigten in optimierter Membranzusammensetzung einen systematischen Fehler der  $a_{\text{Mg}}$ -Werte von 1.6 % bei einem Selektivitätskoeffizienten von  $\log K_{\text{MgCa}}^{\text{pot}} = -0.8$ , solche mit dem Carrier ETH 3832 (1,3,5-Tris(10-methyl-7,9-dioxo-6,10-diazaheptadecyl)benzol) einen Fehler von 2.1 % bei einem Selektivitätskoeffizienten von  $\log K_{\text{MgCa}}^{\text{pot}} = -1.45$ , was einer maximalen Calciuminterferenz von 2.5 % entspricht.

## 2. Summary

The aim of this work was, on the one hand, to show the relevance of neutral-carrier-based membrane electrodes for determining magnesium activities and, on the other, to develop an optimized membrane composition and measuring procedure for application to human sera.

In a first step, measurements in aqueous solutions of magnesium chloride showed membrane electrodes based on the carrier ETH 7025 (*N*-heptyl-*N'*,*N'*-bis[8-[[3-(heptylmethylamino)-1,3-dioxopropyl]amino]octyl]-*N*-methylpropane-diamide) to respond specifically to  $Mg^{2+}$ , but not to the monovalent species,  $MgCl^+$  and  $MgOH^+$ . In the physiological range, interference from  $H^+$ ,  $Na^+$ , and  $K^+$  was found to be negligible. The electromotive force (emf) response to  $Mg^{2+}$  in solutions containing a constant physiological background activity of calcium was sigmoidal, which cannot be explained by the Nikolsky-Eisenman equation. Therefore, a newly developed model for membranes with neutral carriers is presented for describing the potentiometric behaviour of the corresponding ion-selective electrodes. The equations show that the emf response depends on the activity of free carrier available in the membrane which, in turn, depends on the  $Mg^{2+}/Ca^{2+}$ -ratio of the sample solution. The model adequately describes the response functions of  $Mg^{2+}$ -selective electrodes which, due to the  $Ca^{2+}$ -interference do not obey the Nikolsky-Eisenman equation. It also accounts for the transient and long-term drift potentials observed.

In a second step, the membrane composition was varied with respect to the type and/or amount of ionophore, plasticizer, anionic sites, lipophilic salt and membrane matrix. Based on a model published earlier, a general solution for the optimum ratio of anionic sites/carrier molecules was derived. For a variety of such membranes, the slope of the electrode function, its dynamic range and detection limit were determined as well as the dependence of the selectivity coefficient  $K_{MgCa}^{pot}$  on the composition of the internal electrolyte, the response behaviour, membrane resistance and temperature dependence of the emf.

Finally, to ensure good accuracy combined with optimum selectivity, a new method for characterizing membranes is introduced which, for magnesium determinations in the extracellular physiological range, provides more significant selectivity coefficients. In this procedure called SAM (Specific Application Method), the electrolyte concentration range of human serum was simulated by means of 10 aqueous solutions containing 0.30 - 0.85 mM  $MgCl_2$ , 1.0 - 1.6 mM

CaCl<sub>2</sub>, 4.5 mM KCl, and 140 mM NaCl. After a three-point calibration, these solutions were measured alternatively with the medium calibration solution in 3-minute intervals. The magnesium activity was evaluated after correcting for the calcium interference according to the Nikolsky-Eisenman equation. Electrodes with an optimized membrane based on the carrier ETH 7025 showed  $\log K_{\text{MgCa}}^{\text{pot}} = -0.8$  and an accuracy in the Mg<sup>2+</sup>-activities of about 1.6 %, whereas the corresponding error for membranes based on ETH 3832 (1,3,5-tris(10-methyl-7,9-dioxo-6,10-diazaheptadecyl)benzene) was ca. 2.1 % with a  $\log K_{\text{MgCa}}^{\text{pot}}$  value of -1.45 which, in the worst case, corresponds to a calcium interference of 2.5 %.