

# 罗红霉素的水杨基荧光酮荷移分光光度法测定

李俊<sup>1</sup>, 赵海明<sup>2</sup>, 常方方<sup>1</sup>, 李全民<sup>3</sup> (1.河南焦作师范高等专科学校, 河南 焦作 454000; 2.河南焦作大学, 河南 焦作 454000; 3.河南师范大学化学与环境科学学院, 河南 新乡 453007)

**摘要:**目的 测定罗红霉素胶囊中罗红霉素的含量, 增加质量控制和保证方法。方法 利用罗红霉素与水杨基荧光酮(SAF)形成 1:1 荷移络合物, 应用分光光度法测定胶囊中罗红霉素含量。结果 络合物的最大吸收波长是 516 nm, 表观摩尔吸光系数  $\epsilon$  为  $5.01 \times 10^3 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ , 罗红霉素在  $33.5 \sim 217.6 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$  内符合比尔定律, RSD 为 0.64% ( $n=8$ ), 平均回收率为 100.9%。

**结论** 方法简单、灵敏、准确, 可作为该药的含量测定方法。

**关键词:** 罗红霉素; 水杨基荧光酮; 荷移反应; 分光光度法

中图分类号: R917.102; R927.2

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2009)08-0664-04

---

作者简介: 李俊, 女, 博士, 教授

Tel: (0391)3594574

E-mail: jzszlj@126.com

---

• 664 •

Chin JMAP, 2009 August, Vol.26 No.8

中国现代应用药学杂志 2009 年 8 月第 26 卷第 8 期

# Determination of Roxithromycin by Spectrophotometry Based on Charge-transfer Reaction with Salicyl Fluorone

LI Jun<sup>1</sup>, ZHAO Haiming<sup>2</sup>, CHANG Fangfang<sup>1</sup>, LI Quanmin<sup>3</sup> (1. Henan Jiaozuo Teacher's College, Jiaozuo 454000, China; 2. Henan Jiaozuo University, Jiaozuo 454000, China; 3. College of Chemistry and Environmental Science, Henan Normal University, Xinxiang 453007, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To determine roxithromycin in capsules and provide the quality control and assurance. **METHODS** A spectrophotometric method based on the charge-transfer reaction between salicyl fluorone (SAF) and roxithromycin. **RESULTS** The molar absorptivity of the complex at 516 nm was  $5.01 \times 10^3 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ . Beer's law was obeyed in the range of 33.5–217.6  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$  of roxithromycin. The relative standard deviation was 0.64% ( $n=8$ ). The composition of the complex was found to be 1 : 1 by slope ratio and Job's methods. The mechanism of reaction was investigated, and the average recovery was found to be 100.9%. **CONCLUSION** The method is simple, quick and accurate for the determination of roxithromycin in capsules.

**KEY WORDS:** roxithromycin; salicyl fluorone; charge-transfer reaction; spectrophotometry

罗红霉素为 14 元大环内酯类抗生素, 主要作用于革兰氏阳性菌, 厌氧菌, 衣原体等。具有用量小, 吸收快, 作用时间长等特点。中国药典和已报道的分析方法主要有 HPLC<sup>[1-2]</sup>、LC<sup>[3]</sup>、SP<sup>[4]</sup>、荷移反应<sup>[5-7]</sup>。本试验研究了水杨基荧光酮(SAF)与罗红霉素在无水乙醇介质中形成电荷转移络合物的反应条件及机理。结果表明: 水杨基荧光酮(SAF)与罗红霉素在室温下 10 min 即可反应完全, 所形成的电荷转移络合物其最大吸收波长为 516 nm, 比试剂的最大吸收波长 450 nm 红移 116 nm, 而药物罗红霉素在可见光区没有吸收, 罗红霉素在 33.5~217.6  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$  内符合比尔定律, 据此建立了测定罗红霉素的新方法。该方法具有简便, 快捷, 条件易于控制, 灵敏度高, 线性范围宽, 在可见光区即可完成测定等特点。用于测定药物制剂中有效成分的含量, 与文献[8]方法一致, 平均回收率为 100.9%, 结果满意。

## 1 实验部分

### 1.1 仪器与试剂

UV-2800AH 型紫外可见分光光度计(尤尼柯上海仪器有限公司); 722S 分光光度计(上海棱光技术有限公司); 超级恒温器(重庆试验设备厂制造)。 $1.0 \times 10^{-2} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  水杨基荧光酮(上海长科试剂研究所)乙醇储备溶液,  $1.0 \times 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  稀释溶液;  $1.0 \times 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  罗红霉素乙醇溶液(对照品由中国药品生物制品检定所提供); 罗红霉素(070307 江苏福邦药业有限公司, 070113 千金湘江药业, 070618 浙江亚太药业股份有限公司), 所用有机试剂均为分析纯(天津市德恩化学试剂有限公司)。

### 1.2 试验方法

取适量罗红霉素乙醇溶液于 5 mL 比色管中,

加 SAF 稀释溶液 1.5 mL, 用无水乙醇稀释至刻度, 摇匀后室温放置 10 min, 然后以试剂作空白, 用 1 cm 比色皿在 516 nm 处测定吸光度。

## 2 结果与讨论

### 2.1 试验条件的选择

**2.1.1 吸收光谱** 按试验方法配制溶液后, 于 UV-2800AH 紫外可见分光光度计(尤尼柯上海仪器有限公司)上在 400~600 nm 内进行光谱扫描, 罗红霉素无吸收, SAF 的最大吸收波长为 450 nm, 荷移络合物的最大吸收波长为 516 nm, 故选定检测波长为 516 nm。

**2.1.2 温度的影响** 按试验方法配制溶液, 在不同温度的水浴中恒温 10 min, 取出, 冷至室温后测定吸光度, 结果表明吸光度随温度的升高而有微弱的减小, 因此选择室温测定。

**2.1.3 时间的影响** 按试验方法配制溶液, 放置不同的时间后进行测定, 结果表明: 反应 10 min 后溶液吸光度 A 值达到最大且 7 h 内基本保持不变。

**2.1.4 溶剂的影响** SAF 难溶于水, 研究以甲醇、乙醇、丙酮、正丙醇、异丙醇、正丁醇为有机溶剂时络合物的吸光度, 结果表明: 乙醇效果最好。

**2.1.5 试剂用量的影响** 其他条件不变, 改变 SAF 的用量, 按试验的方法配制一系列溶液, 室温放置 10 min 后测定吸光度 A 值, 结果表明 SAF 用量 1.5 mL 为宜; 考察了水及表面活性剂的影响, 结果表明微量水及表面活性剂都没有增敏作用。

### 2.2 络合物组成及稳定常数的测定

用连续变化法和斜率比法分别测定 SAF 与罗红霉素形成电荷转移络合物的组成比均为 1 : 1, 见图 1、2。由图 2 可以求得该络合物的稳定常数为  $10^{6.63}$ 。

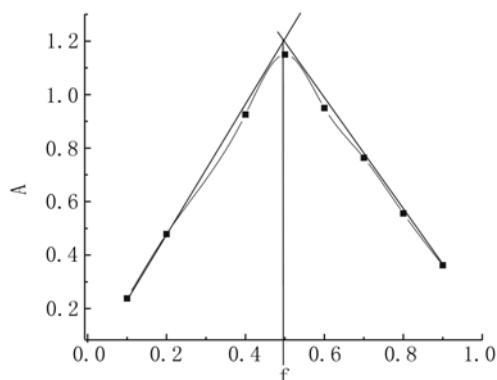


图1 等摩尔连续变化法测 CT 络合物组成

Fig 1 The determination of the complex formation by the continuous variation method of equivalent molar

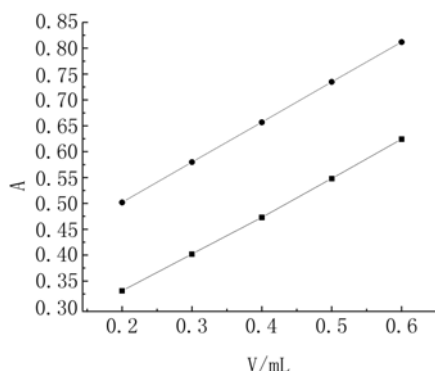


图2 斜率比法测 CT 络合物组成

Fig 2 The determination of the complex formation by the slope ratio

## 2.3 动力学性质与反应机制探讨

**2.3.1 反应级数和速率方程的确定** 按试验方法配制溶液, 分别在 35 °C 和 45 °C 下反应, 按初始速率法测定不同时间下吸光度, 并由此计算不同温度下未络合的罗红霉素浓度。分别以  $A-t$ 、 $1/A-t$ 、 $\ln 1/A-t$  作图, 且都为一直线, 由此可知: 此荷移反应对罗红霉素为一级反应; 由于在此反应中 SAF 远远过量, 可视为常数, 故此荷移反应可看作为假一级反应。速率方程为:  $dC_{[\text{荷移络合物}]} / dt = k' \cdot C_{[\text{罗红霉素}]}$ 。

**2.3.2 表观速率常数和活化能的计算** 将上述实验得到的  $A-t$  数据用最小二乘法处理得 35 °C 和 45 °C 的表观速率常数。又据阿伦尼乌斯公式:  $\ln k' = -E_a / RT + C$ , 将各对  $k'-T$  数据代入公式:  $E_a = RT_1 T_2 / (T_2 - T_1) \ln k_2' / k_1'$  中计算出荷移反应的活化能。结果见表 1。

表 1 表观速率常数和活化能

Tab 1 Apparent speed constant and activation energy

| 药物   | $k' / s^{-1}$         |                        | $E_a / kJ \cdot mol^{-1}$ |
|------|-----------------------|------------------------|---------------------------|
|      | 35 °C                 | 45 °C                  |                           |
| 罗红霉素 | $2.04 \times 10^{-3}$ | $2.827 \times 10^{-3}$ | 26.53                     |

**2.3.3 反应机制探讨** SAF 是一个很强的平面型的  $\pi$  电子受体, 而罗红霉素是大环内酯类抗生素, 富含电子, 可以提供电子而与 SAF 形成 1:1 的络合物。

## 2.4 线性范围

取 33.5, 41.8, 50.2, 100.4, 150.7, 167.4, 184.1, 200.8, 217.6  $mol \cdot L^{-1}$  浓度的罗红霉素溶液, 按实验确立的最佳工作条件绘制工作曲线, 将数据进行统计处理得回归方程为:  $A = 0.237 + 0.00343C$  ( $mol \cdot L^{-1}$ ),  $r = 0.9983$ , 罗红霉素在 33.5~217.6  $mol \cdot L^{-1}$  内呈线性关系, 表观摩尔吸光系数  $\epsilon = 5.01 \times 10^3 L \cdot mol^{-1} \cdot cm^{-1}$ 。

## 2.5 回收率试验

精密称取处方辅料共 9 份, 分别按罗红霉素 ( $150 mol \cdot L^{-1}$ ) 标示量的 80%、100%、120% 加入标准品各 3 份, 测定回收率, 结果分别为 101.5%、100.8%、100.5%, RSD 分别为 0.65%、0.63%、0.67%。回收率平均 100.9%。

## 2.6 精密度试验

取  $1.0 \times 10^{-3} mol \cdot L^{-1}$  罗红霉素乙醇溶液 0.2 mL, 加入  $1.0 \times 10^{-3} mol \cdot L^{-1}$  SAF 1.5 mL, 配置 8 份, 室温下放置 10 min 测定,  $s = 0.0025$ , RSD = 0.64%。

## 2.7 试样的测定

取罗红霉素胶囊 10 粒 ( $150 mg \cdot 粒^{-1}$ ), 精确称量混匀, 然后准确称取适量药粉, 用乙醇溶解, 转移到 100 mL 量瓶中, 摇匀, 取续滤液使用。取适量试样溶液于 5 mL 比色管中, 加入 1.5 mL SAF, 按实验方法平行制 3 份溶液。测定吸光度  $A$ , 按回归方程计算含量, 与文献[8]方法对比, 测定制剂中罗红霉素的含量。本法与文献[8]方法基本一致 ( $150 mg \cdot 粒^{-1}$ ), 结果见表 2。

表 2 样品含量测定结果(标示量%,  $n=3$ )

Tab 2 Results of content determination of samples(标示量%,  $n=3$ )

| 样品批号   | 本法    |       | HPLC <sup>[8]</sup> |       |
|--------|-------|-------|---------------------|-------|
|        | 含量    | RSD/% | 含量                  | RSD/% |
| 070307 | 99.05 | 0.30  | 96.69               | 0.41  |
| 070113 | 99.83 | 0.43  | 99.82               | 0.36  |
| 070618 | 97.89 | 0.64  | 100.14              | 0.32  |

## REFERENCES

- [1] Ch.P(2005) Vol II(中国药典 2005 版·二部) [S]. 2005: 335-336.
- [2] QIN Y P, HUANG Y, LIANG M Z, et al. Determination of

- roxithromycin in serum by RP-HPLC with ultraviolet detection [J]. Chin J Pharm Anal(药物分析杂志), 1997, 17(4): 249-252.
- [3] MARIA H, BRITT-MARIE E. Liquid chromatographic determination of the macrolide antibiotics roxithromycin and clarithromycin in plasma by automated solid-phase extraction and electrochemical detection [J]. J Chromatogr A, 1995, 692(1-2): 161-166.
- [4] ZHANG M B, ZHANG Q X, JIN Y C. Spectrophotometry of dissolution of roxithromycin tablets [J]. Chin J Pharm(中国医药工业杂志), 1996, 27(6): 260-261.
- [5] ZHAO G Z, LI H K. Spectrophotometry determination of roxithromycin based on charge transfer reaction [J]. Spectrosc Spect Anal(光谱学与光谱分析), 2003, 23(1): 157-159.
- [6] BAI X Z, LI H K, LIU Z Y, et al. Spectrophotometric determination of roxithromycin based on charge transfer reaction between roxithromycin and alizarin red [J]. Chin J Pharm Anal (药物分析杂志), 2005, 25(4): 429-431.
- [7] LI J, LI Q M, WANG X M. The charge transfer reaction between roxithromycin and 7, 7, 8, 8-tetracyanoquinodimethane [J]. Chem Res Appl(化学研究与应用), 2006, 18(9): 1081-1083.
- [8] DING C G, FAN Q, ZHONG H L, et al. HPLC determination of roxithromycin [J]. Chin J Pharm(中国医药工业杂志), 1998, 29(3): 122-124.

收稿日期: 2008-10-27