

# 藻红可见吸收光谱法测定药片中的盐酸美西律

江虹, 向杰, 刘贵秀(长江师范学院化学化工学院, 重庆 408100)

**摘要:** 目的 建立快速测定药物中盐酸美西律的高灵敏可见吸收光谱法。方法 在酸性 Tris-HCl 介质中, 利用藻红与盐酸美西律的显色反应生成具有 2 个较强正吸收峰的离子缔合物, 采用单波长和双波长可见吸收光谱法研究药物中盐酸美西律的定量检测方法, 测定波长为 477 nm 和 548 nm。结果 在 pH 4.69 的酸性溶液中, 藻红与盐酸美西律通过静电引力相互作用生成二元离子缔合物, 使吸收曲线出现 2 个较强的正吸收峰, 分别位于 477 nm 和 548 nm, 盐酸美西律在  $0.03\sim 4.30\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$  的质量浓度与吸光度( $A_{477}$  和  $A_{548}$ )呈好的线性关系, 服从朗伯-比尔定律, 单波长法的表观摩尔吸光系数( $\kappa$ )为  $5.56\times 10^4\text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ (477 nm)和  $5.04\times 10^4\text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ (548 nm), 检出限分别为  $0.024\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ (477 nm)和  $0.020\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ (548 nm)。双波长法的表观摩尔吸光系数( $\kappa$ )达  $1.05\times 10^5\text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ , 检出限为  $0.011\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ , 回收率为 98.4%~102%, 相对标准偏差为 2.2%~2.6%。结论 单波长或双波长可见吸收光谱法均可用于药物中盐酸美西律的定量测定, 且简便、快速、灵敏。

**关键词:** 盐酸美西律; 藻红; 吸收光谱法; 单波长; 双波长

中图分类号: R917.101

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2020)11-1324-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.11.008

引用本文: 江虹, 向杰, 刘贵秀. 藻红可见吸收光谱法测定药片中的盐酸美西律[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(11): 1324-1327.

## Determination of Mexiletine Hydrochloride in Tablets by Visible Absorption Spectrometry with Erythrosin

JIANG Hong, XIANG Jie, LIU Guixiu(College of Chemistry and Chemical Engineering, Yangtze Normal University, Chongqing 408100, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To establish a novel high sensitivity visible absorption spectrometry for rapid determination of mexiletine hydrochloride in drugs. **METHODS** In acidic Tris-HCl medium, the color reaction occurred between erythrosin with mexiletine hydrochloride to form ion association complex with two strong positive absorption peaks, the single-wavelength visible absorption spectroscopy and double-wavelength visible absorption spectroscopy were used to study the quantitative detection method of mexiletine hydrochloride in the drugs. The detection wavelength were 477 nm and 548 nm. **RESULTS** In a acidic solution of pH 4.69, erythrosin interacts with mexiletine hydrochloride through electrostatic attraction to form a binary ion association complex, which led to appear two strong positive absorbing peaks on absorption curve and their positive absorbing peaks were located at 477 nm and 548 nm, respectively. The absorbance( $A_{477}$  and  $A_{548}$ ) had a good linear relationship with the mass concentration of mexiletine hydrochloride in the range of 0.03 to 4.30  $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ , they obeyed Lambert-Beer's law. The apparent molar absorbance coefficient( $\kappa$ ) of the single-wavelength method were  $5.56\times 10^4\text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ (477 nm) and  $5.04\times 10^4\text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ (548 nm), their detection limits were  $0.024\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ (477 nm) and  $0.020\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ (548 nm), respectively. The apparent molar absorption coefficient( $\kappa$ ) of the double-wavelength method could be up to  $1.05\times 10^5\text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ , its detection limit was  $0.011\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ , the recovery rate was 98.4%~102%, and the relative standard deviation was 2.2%~2.6%. **CONCLUSION** The single-wavelength visible absorption spectrometry or double-wavelength visible absorption spectrometry can be used for the quantitative determination of mexiletine hydrochloride in drugs, they are simple, fast and sensitive. **KEYWORDS:** mexiletine hydrochloride; erythrosin; absorption spectrometry; single-wavelength; double-wavelength

心律失常会给人们的身体健康造成严重危害, 除加重原有心脏疾病外, 还可能因突发严重心律失常致使患者出现血运障碍, 甚至发生猝死。盐酸美西律是现在临床上用得较多的一种抗心律失常类药物, 主要用于治疗危险性较大的室性心律失常, 由于疗效好, 并有较长的半衰期, 因此

该药在临床治疗中发挥着积极作用。但该药在使用过程中, 对患者的胃肠道和神经方面常会产生某些不良反应, 甚至使心律失常恶化。而保障患者有效用药、合理用药的前提是把好用药质量关, 故对盐酸美西律药物含量进行分析具有重要意义。目前, 文献对盐酸美西律的相关检测方法,

基金项目: 重庆市教委科学技术研究项目(KJ1401226)

作者简介: 江虹, 女, 教授 Tel: (023)72790016 E-mail: jianghongch@163.com

研究较多的是 HPLC<sup>[1-5]</sup>, 偶见 GC<sup>[6]</sup>、荧光法<sup>[7]</sup>、LC-MS<sup>[8]</sup>、毛细管电泳法<sup>[9]</sup>和 UV<sup>[10-12]</sup>等。这些方法中, 有的测定结果准确、灵敏, 但前处理较为麻烦或成本较高; 有的需某些特殊材料, 条件上要求较高; 有的灵敏度或选择性欠佳等。中国药典(二部)中, 2005 年版用高氯酸非水滴定法测定盐酸美西律, 此法需加入对环境有污染的乙酸汞, 且麻烦费时; 2010 年版修订为 UV, 此法虽简便, 但辅料存在不同程度的干扰使得选择性欠佳, 且灵敏度不高; 2015 年版保留了 UV, 增补了一种 HPLC, 此法除前处理工作费时、麻烦外, 仪器本身价格较高且日常运行费用较高。Han 等<sup>[10]</sup>采用 UV, 其灵敏度低, 表观摩尔吸光系数( $\kappa$ )只有  $10^3 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ 。Zhang 等<sup>[11]</sup>采用可见分光光度法, 该法药品消耗较多(不经济), 操作较麻烦(衍生化处理后还需进行萃取、加热、离心分离等)、费时。鉴于此, 本研究拟建立简便、快速、准确、灵敏的检测盐酸美西律的定量分析方法。

## 1 仪器与试剂

U-3010 型紫外-可见分光光度计(日本日立公司); EL104 型电子天平、pHS-3C 型酸度计(上海梅特勒-托利多仪器有限公司)。

藻红(成都化夏化学试剂有限公司, 批号: 160810; 纯度: 98%); 盐酸(HCl, 重庆华东化工有限公司, 分析纯, 批号: 20190811); 三羟甲基氨基甲烷(Tris, 上海吉至生化科技有限公司, 批号: 20190102; 纯度: 99.9%); 盐酸美西律对照品(中国食品药品检定研究院, 批号: 100218-201504; 纯度: 99.9%)。

盐酸美西律片样品[扬州艾迪制药有限公司(1#, 批号: 17091101), 石药集团欧意药业有限公司(2#, 批号: 377150801; 3#, 批号: 377150701); 规格: 每片 50 mg]; 水: 超纯水。

## 2 方法与结果

### 2.1 溶液的配制

藻红溶液:  $1.00 \times 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  水溶液。HCl 溶液:  $0.10 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。Tris 溶液:  $0.20 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。Tris-HCl

溶液: pH 3.5~9.0(用酸度计测定 HCl 和 Tris 的混合液)。盐酸美西律对照品溶液: 准确称取 0.021 58 g 盐酸美西律对照品(105 °C 干燥 2 h)于小烧杯中, 加入适量超纯水, 搅拌, 待溶解完全后转移至 100 mL 量瓶中, 用水定容, 配成  $215.8 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$  对照品贮备液, 临用时取适量稀释 10 倍, 配成  $21.58 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$  操作液, 冰箱 4 °C 保存。

### 2.2 样液的制备

取 1#~3#盐酸美西律片各 6 粒分别置于烧杯中, 加水溶解、搅拌、超声 10 min、过滤, 滤液盛接于 2 000 mL 量瓶中, 加水定容, 摇匀后取 10.00 mL, 加水定容至 100 mL, 即为 1#~3#待测液。

### 2.3 吸光强度(A)的测定

精密移取 0.50 mL pH 4.69 Tris-HCl 溶液及 2.50 mL 藻红溶液于 10 mL 比色管中, 摇匀, 再加入 0~2.00 mL 盐酸美西律对照品操作液(或适量盐酸美西律待测样液), 摇匀, 加水定容。静置 10 min 后, 在分光光度计上以试剂空白作参比扫描吸收光谱。用单波长可见吸收光谱(single-wavelength visible, SWO-VIS)法和双波长可见吸收光谱(double-wavelength visible, DWO-VIS)法在 2 个强吸收峰(477 nm 和 548 nm)处测定溶液的吸光度。

### 2.4 盐酸美西律的浓度与吸光度的关系

准确移取 0.00, 0.50, 1.00, 1.50, 2.00 mL 盐酸美西律对照品操作液于 10 mL 比色管中, 加入 0.50 mL pH 4.69 的 Tris-HCl 溶液和 2.50 mL 藻红溶液, 用水定容。按“2.3”项下方法扫描吸收光谱, 测定溶液的吸光度。以吸光度(A)为纵坐标, 盐酸美西律的质量浓度( $\rho$ )为横坐标, 绘制标准曲线。标准曲线的回归方程、相关系数、线性范围及灵敏度等见表 1。

### 2.5 方法的精密度

准确移取盐酸美西律对照品溶液 1.00 mL、pH 4.69 Tris-HCl 0.50 mL 和藻红溶液 2.50 mL 于 10 mL 比色管中, 用水定容, 平行配制 6 份溶液。按“2.3”项下方法扫描吸收光谱, 以 477 nm 为例, 测定溶液的吸光度, 并计算得相对标准偏差为 2.4%。

表 1 标准曲线相关参数

Tab. 1 Related parameters of standard curves

方法	线性范围/ $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$	回归方程	相关系数/ $r$	表观摩尔吸光系数 $\kappa/\text{L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$	检出限/ $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$
SWO-VIS	0.03~4.30	$A_{477} = -0.000\ 8 + 0.260\ 4\rho$	0.999\ 9	$5.56 \times 10^4$	0.024
SWO-VIS	0.03~4.30	$A_{548} = -0.007\ 6 + 0.240\ 2\rho$	0.999\ 8	$5.04 \times 10^4$	0.020
DWO-VIS	0.03~4.30	$A_{477+548} = -0.008\ 4 + 0.500\ 6\rho$	0.999\ 9	$1.05 \times 10^5$	0.011

## 2.6 样品测定及加标回收试验

取“2.2”项下 1#~3#待测液各 1.00 mL, 分别置于 3 支 10 mL 比色管中, 按“2.3”项下方法加入其他试剂溶液, 并以灵敏度最高的 DWO-VIS 法分别分析 1#~3#待测液中盐酸美西律的含量, 依据回归方程即可求得盐酸美西律片剂中盐酸美西律的含量, 并将测定结果与中国药典<sup>[12]</sup>和标示量比较, 结果见表 2。同时对各样品作对照品加入的回收试验, 从而可判断方法的准确度。样品测定和加标回收试验均各平行测定 5 份, 结果见表 3。

表 2 盐酸美西律片的分析结果( $n=5$ )

Tab. 2 Analytical results of mexiletine hydrochloride tablets ( $n=5$ )

样品	每片测得 平均值/mg	每片标 示量/mg	测得值与标 示量比值/%	每片按药典法 测得含量 <sup>[12]</sup> /mg	RSD/ %
1#	52.8	50.0	106	53.1	2.4
2#	48.3	50.0	96.6	48.3	2.5
3#	47.6	50.0	95.2	47.2	2.4

表 3 盐酸美西律的回收试验( $n=5$ )

Tab. 3 Recovery tests of mexiletine hydrochloride( $n=5$ )

样品	样品量/ mg·L <sup>-1</sup>	加标量/ mg·L <sup>-1</sup>	测得平均值/ mg·L <sup>-1</sup>	平均回 收率/%	RSD/ %
1#	1.58	1.08	2.68	102.0	2.6
2#	1.45	2.16	3.58	98.6	2.2
3#	1.43	1.29	2.70	98.4	2.3

## 3 讨论

### 3.1 藻红与盐酸美西律的吸收光谱特征

藻红是一种红色酸性染料, 在溶液中以阴离子形式存在, 而盐酸美西律结构上的伯氨基氮有孤对电子, 在溶液中接受质子后以质子化的阳离子形式存在, 于是, 阴、阳离子以静电引力作用生成二元离子缔合物。

吸收曲线显示: 盐酸美西律在可见光区几乎无吸收, 藻红溶液在 525 nm 处有强吸收, 藻红与盐酸美西律反应(pH 4.69)后, 在 477 nm 和 548 nm 处有较强吸收, 前者吸收峰蓝移 48 nm, 后者红移 23 nm, 它们的吸收强度均随盐酸美西律质量浓度的增加呈线性增强, 并服从朗伯-比尔定律, 见图 1。故 477 nm 和 548 nm 可选作 SWO-VIS 法的测定波长, 用于盐酸美西律的定量分析。若采用 477 nm 和 548 nm 处的吸收强度叠加法测定, 盐酸美西律仍服从朗伯-比尔定律, 故 DWO-VIS 法也可用于盐酸美西律的定量分析。

### 3.2 反应条件的选择

#### 3.2.1 酸度及用量

当取藻红溶液 2.00 mL、盐酸

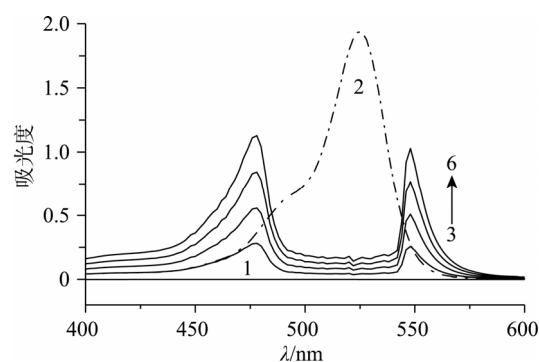


图 1 藻红与盐酸美西律的吸收光谱

1-2.16 mg·L<sup>-1</sup> 盐酸美西律, 水作参比; 2-2.50×10<sup>-5</sup> mol·L<sup>-1</sup> 藻红, 水作参比; 3-6-1.08, 2.16, 3.24, 4.32 mg·L<sup>-1</sup> 盐酸美西律-2.50×10<sup>-4</sup> mol·L<sup>-1</sup> 藻红, 试剂空白作参比; pH 4.69。

Fig. 1 Absorption spectra of erythrosin and mexiletine hydrochloride

1-2.16 mg·L<sup>-1</sup> mexiletine hydrochloride, against water; 2-2.50×10<sup>-5</sup> mol·L<sup>-1</sup> erythrosin, against water; 3-6: 1.08, 2.16, 3.24, 4.32 mg·L<sup>-1</sup> mexiletine hydrochloride-2.50×10<sup>-4</sup> mol·L<sup>-1</sup> erythrosin, against reagent blank; pH 4.69.

美西律对照品操作液 1.00 mL 时, 考察了室温下 1.00 mL 不同酸度的 Tris-HCl 溶液对藻红与盐酸美西律混合溶液吸收强度的影响, 见图 2。结果表明, 用 SWO-VIS 法测定和用 DWO-VIS 法测定, 最适酸度均为 pH 4.69。从曲线上的吸光度值可知, DWO-VIS 法的灵敏度高于 SWO-VIS 法。实验表明, pH 4.69 的最适用量为 0.50 mL。后续实验用选定的最佳值来控制反应酸度。

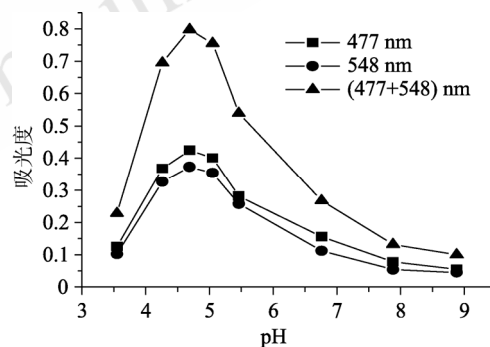


图 2 酸度对吸光度的影响

Fig. 2 Effect of acidity on absorbance

**3.2.2 藻红溶液浓度** 当取 pH 4.69 Tris-HCl 溶液 0.50 mL、盐酸美西律对照品操作液 1.00 mL 时, 考察了室温下藻红溶液浓度对藻红与盐酸美西律混合溶液吸收强度的影响, 见图 3。结果表明, 用 SWO-VIS 法测定和用 DWO-VIS 法测定, 藻红溶液最适浓度为 2.50×10<sup>-4</sup> mol·L<sup>-1</sup>, 其他浓度对吸光度值均有降低。故后续实验用最佳浓度来提高反应的灵敏度。从曲线上的吸光度值可知, DWO-VIS 法的灵敏度高于 SWO-VIS 法。

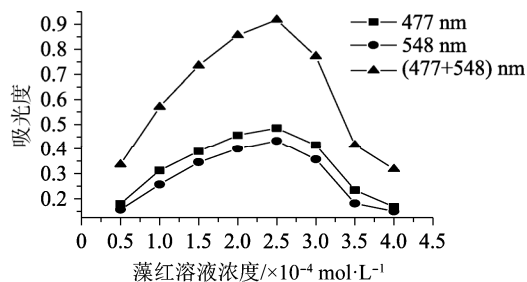


图3 藻红溶液浓度对吸光度的影响

Fig. 3 Effect of erythrosin concentration on absorbance solution

**3.2.3 试剂加入顺序** 当取 pH 4.69 Tris-HCl 溶液 0.50 mL、藻红溶液 2.50 mL、盐酸美西律对照品操作液 1.00 mL 时,考察了室温下这几种物质的先后加入顺序对藻红与盐酸美西律混合溶液吸收强度的影响。结果显示,其加入顺序对吸收强度基本无影响。故该实验可不考虑试剂的加入顺序对反应灵敏度的影响。

**3.2.4 反应时间** 当取 pH 4.69 Tris-HCl 溶液 0.50 mL、藻红溶液 2.50 mL、盐酸美西律对照品操作液 1.00 mL 时,考察了室温下藻红与盐酸美西律的反应时间对吸收强度的影响。结果显示,反应开始至 10 min 前,吸收强度随时间的增加而逐渐增强,此现象说明反应并未完全。10 min 后,随着反应时间的增加,吸收强度基本不变,说明 10 min 后,藻红与盐酸美西律已反应完全,稳定时间至少 1 h。后续实验选在 10 min 后测定。

### 3.3 方法的选择性

当取 pH 4.69 Tris-HCl 溶液 0.50 mL、藻红溶液 2.50 mL、盐酸美西律对照品操作液 1.00 mL 时,考察了室温下相对误差 $\leq \pm 5\%$ 时,氨基酸、糖类及部分无机阴离子、阳离子等对测定盐酸美西律的影响。结果表明,100 倍的 L-赖氨酸、L-色氨酸、烟酸、L-白氨酸、L-谷氨酸、甘氨酸、L-组氨酸、L-丙氨酸、L-异亮氨酸、葡萄糖、蔗糖、D-果糖、麦芽糖、乳糖、 $\text{K}^+$ 、 $\text{NH}_4^+$ 、 $\text{Na}^+$ 、 $\text{Cl}^-$ 、 $\text{C}_2\text{O}_4^{2-}$ 、 $\text{Ac}^-$ 、 $\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$ 、 $\text{NO}_3^-$ 、50 倍的  $\text{Mn}^{2+}$ 、 $\text{Sn}^{2+}$ 、 $\text{Pb}^{2+}$ 、 $\text{Ba}^{2+}$ 、 $\text{Sr}^{2+}$ 、 $\text{Hg}^{2+}$ 、 $\text{Ag}^+$ 、 $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{Mg}^{2+}$ 、 $\text{Fe}^{2+}$ 、 $\text{SO}_4^{2-}$ 、 $\text{SO}_3^{2-}$ 、30 倍的尿素、柠檬酸三钠、淀粉,10 倍的  $\text{Zn}^{2+}$ ,4 倍的  $\text{Fe}^{3+}$ 、 $\text{Al}^{3+}$ 、 $\text{Cu}^{2+}$  等不干扰盐酸美西律的测定。可知,本法有良好的选择性。

### 3.4 稳定性试验

取“2.2”项下 1#~3#待测液适量,分别按“2.3”项下的方法,在 1 d 内,按 0, 2, 4 h 测 1 次吸光度( $n=5$ ),计算各样液的含量,求得各样液的 RSD

为 1# 1.8%, 2# 2.2%, 3# 2.0%。再将各样液于冰箱(4 °C)中连续放置 2 d,每天测 1 次吸光度( $n=5$ ),计算各样液的含量,并求得 RSD 为 1# 2.1%, 2# 2.2%, 3# 2.4%)。可见,配制的样液在 4 h 内是稳定的,于冰箱放置的样液在 2 d 内有较好的稳定性。

### 3.5 结论

用藻红显色体系测定盐酸美西律的 SWO-VIS 法和 DWO-VIS 法均简便、快速、灵敏(与中国药典<sup>[12]</sup>和文献<sup>[10-11]</sup>相比),DWO-VIS 法的灵敏度比 SWO-VIS 法更高(约为 SWO-VIS 的 2 倍)。准确度和精密度满足定量分析要求,并有较宽的线性范围,测定结果与药典法相近,与标示量相比,符合允许误差要求。本方法样品处理安全,成本低,适于实际药物中盐酸美西律的定量快检。

### REFERENCES

- [1] YANG M, CUI Y, WU W. Content determination of mexiletine hydrochloride tablets by HPLC-MS/MS [J]. China Pharm(中国药业), 2017, 26(2): 35-37.
- [2] PIETRAŠ R, SKIBIŃSKI R, KOMSTA Ł, et al. Validated HPTLC methods for quantification of mexiletine hydrochloride in a pharmaceutical formulation [J]. J Aoac International, 2010, 93(3): 820-824.
- [3] MILENOVIC D, TODOROVIC Z. Development and application of a validated HPLC method for the analysis of dissolution samples of mexiletine hydrochloride capsules [J]. J Serb Chem Soc, 2010, 75(7): 975-985.
- [4] CAI T, HUO Y. Determination of mexiletine hydrochloride tablets by HPLC [J]. Drug Stand China(中国药品标准), 2010, 11(2): 129-131.
- [5] ZHANG N, ZHOU J P. Determination of isomer in dapoxetine hydrochloride tablets by HPLC [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2017, 34(9): 1309-1312.
- [6] HAN X J, DU Z H, WANG M. Determination of mexiletine hydrochloride and 2, 6-dimethylphenol by GC [J]. China Pract Med(中国实用医药), 2010, 5(29): 1-2.
- [7] GAO X J, ZHANG P P, ZHENG Q X, et al. Determination of mexiletine hydrochloride in mexiletine hydrochloride tablets by fluorescence spectrophotometry [J]. Chem Res Appl(化学研究与应用), 2017, 29(1): 94-98.
- [8] WEI J, JIA Q, YAO G Z, et al. Determination of propranolol in rat plasma by HPLC-MS/MS and its application in pharmacokinetic study [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2019, 36(18): 2241-2244.
- [9] SUN Y, PENG H D, WEI H Y, et al. Determination of mexiletine hydrochloride in tablets by microchip capillary electrophoresis with laser induced fluorescence detection [J]. Chin J Anal Lab(分析实验室), 2012, 31(5): 13-17.
- [10] HAN X J, WANG X Q, SUN T. Assay of mexiletine hydrochloride tablets by UV [J]. Drug Stand China(中国药品标准), 2010, 11(3): 224-227.
- [11] ZHANG L B, WU H, DU L M. Determination of mexiletine hydrochloride by derivative-ionic liquid extraction spectrophotometry [J]. J Anal Sci(分析科学学报), 2012, 28(2): 173-176.
- [12] 中国药典. 二部[S]. 2015: 1043.

收稿日期: 2019-08-16

(本文责编: 李艳芳)