

# 基于复红作探针的双波长共振瑞利散射法 测定药物中的盐酸米多君

赵燕, 江虹\*

(长江师范学院化学化工学院, 长江师范学院武陵山片区绿色发展协同创新中心, 重庆 408100)

**摘要:**以复红为探针建立了快速测定药物中盐酸米多君的高灵敏双波长共振瑞利散射(RRS)法。在 pH 3.46 的酸性溶液中,复红与十六烷基溴化吡啶鎓及盐酸米多君作用生成三元离子缔合物,使 RRS 信号显著增强并产生具有双峰的新的 RRS 光谱。最大 RRS 峰位于 620 nm,次大 RRS 峰位于 370 nm,在此二波长处的 RRS 增强强度与 0.009~0.35 mg/L 盐酸米多君的质量浓度呈线性关系,检出限分别为 0.006 2 mg/L(370 nm)和 0.005 8 mg/L(620 nm),当用双波长叠加 RRS 法测定时,检出限为 0.003 0 mg/L。还研究了三元缔合反应的适宜条件、共存物质的影响及双波长 RRS 法的光谱特征。该方法可用于市售盐酸米多君药片中盐酸米多君含量的测定,回收率和相对标准偏差  $RSD\%$  ( $n=5$ ) 分别为 98.3%~102% 和 1.2%~1.8%。

**关键词:**盐酸米多君;复红;十六烷基溴化吡啶鎓;双波长;共振瑞利散射

**中图分类号:** O657.3;R917

**文献标志码:** A

**文章编号:** 0253-4320(2019)03-0235-04

**DOI:** 10.16606/j.cnki.issn.0253-4320.2019.03.054

## Determination of midodrine hydrochloride in drugs by dual-wavelength resonance Rayleigh scattering based on fuchsin as probe

ZHAO Yan, JIANG Hong\*

(School of Chemistry and Chemical Engineering, Collaborative Innovation Center for Green Development in Wuling Mountain Areas, Yangtze Normal University, Chongqing 408100, China)

**Abstract:** A new highly sensitive dual-wavelength resonance Rayleigh scattering (RRS) method for rapid determination of midodrine hydrochloride in drugs is established with fuchsin as probe. In an acidic solution of pH 3.46, fuchsin reacts with 1-hexadecylpyridinium bromide and midodrine hydrochloride to form a ternary ion association complex, which leads to a greatly enhanced resonance Rayleigh scattering (RRS) signal of system and produces a new RRS spectrum with double peaks. The largest RRS peak locates at 620 nm and the second largest RRS peak locates at 370 nm. At these two wavelengths, RRS enhanced intensity ( $\Delta I_{RRS}$ ) is directly proportional to the mass concentration of midodrine hydrochloride in the range of 0.009 to 0.35  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ . The detection limits are 0.006 2  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$  (for 370 nm peak) and 0.005 8  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$  (for 620 nm peak), respectively. When dual-wavelength superposition RRS method is used to determine the concentrations of midodrine hydrochloride, the detection limit is 0.003 0  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ . The suitable conditions for the ternary association reaction, the influence of coexisting substances and the spectral characteristics of dual-wavelength RRS method are also studied. This method can be applied to the determination content of midodrine hydrochloride in commercially available midodrine hydrochloride tablets with the recoveries in the range of 98.3% to 102% and  $RSD\%$  ( $n=5$ ) between 1.2% and 1.8%.

**Key words:** midodrine hydrochloride; fuchsin; 1-hexadecylpyridinium bromide; dual-wavelength; resonance Rayleigh scattering

盐酸米多君(midodrine hydrochloride)属于升压类药物,主要用于治疗体位性低血压,服用该药后容易引发卧位高血压,尤其在用药过量时,还可能产生竖毛(鸡皮疙瘩)、畏寒和尿潴留等副作用。为了控制临床用药质量,保障患者用药安全,对药物中盐酸米多君含量进行检测有着一定意义。目前,国内外对盐酸米多君的检测方法主要有:电化学法<sup>[1-2]</sup>、分

光光度法<sup>[3-4]</sup>、高效液相色谱法<sup>[5-7]</sup>、液-质联用法<sup>[8-9]</sup>等。共振瑞利散射(RRS)是近年新发展起来的一种高灵敏检测技术,在药物方面用得较多,但未见用于盐酸米多君的研究。在十六烷基溴化吡啶鎓存在下,笔者借助复红与米多君的反应,并采用双波长共振瑞利散射技术研究了米多君的检测方法,该方法适于盐酸米多君的分析。

收稿日期:2018-07-30;修回日期:2019-01-16

基金项目:重庆市教委科技基金资助项目(KJ1401226);长江师范学院科技基金资助项目(2018CXX171)

作者简介:赵燕(1995-),女,本科,研究方向为分子光谱分析,zhaoyan20152017@163.com;江虹(1956-),女,理学学士,教授,研究方向为分子光谱分析,通讯联系人,jianghongch@163.com。

## 1 实验部分

### 1.1 仪器与试剂

F-2500 型荧光分光光度计, 日本日立公司生产; pH S-3C 型精密酸度计, 上海虹益仪器仪表有限公司生产。

290.7 mg/L 盐酸米多君 (midodrine hydrochloride, MID) 标准溶液, 质量分数为 99.9%, 中国食品药品检定研究院生产, 批号为 101368-201501, 贮于 4℃ 冰箱中, 用时取适量并用水稀释 100 倍;  $1.00 \times 10^{-4}$  mol/L 复红 (Fuchsin, FUA) 水溶液, 天津市光复精细化工研究所生产;  $4.00 \times 10^2$  mg/L 十六烷基溴化吡啶鎓 (1-hexadecylpyridinium bromide, HPB) 溶液; 百灵威科技有限公司生产; pH 3.0~9.5 Tris (三羟甲基氨基甲烷)-盐酸溶液: 0.20 mol/L Tris 与 0.10 mol/L 盐酸适量混合, 用 pH 计测定并配制而成; 所用试剂均为分析纯, H<sub>2</sub>O 为二次蒸馏水。

### 1.2 样品处理

取市售盐酸米多君片 (不同生产厂家) 1<sup>#</sup> 和 2<sup>#</sup> 各 10 片, 用水溶解、过滤, 滤液转入 1 000 mL 容量瓶中, 用水定容。取该液 10.00 mL 于 100 mL 容量瓶中, 用水定容, 即得盐酸米多君待测液。

### 1.3 实验方法

于 10 mL 比色管中依次加入一定量的 2.907 mg/L MID 标准溶液、3.00 mL  $1.00 \times 10^{-4}$  mol/L FUA 溶液、1.50 mL pH 3.46 Tris-盐酸溶液和 0.40 mL  $4.00 \times 10^2$  mg/L HPB 溶液, 用水稀至刻度, 摇匀, 放

置 10 min。在荧光分光光度计上以  $\lambda_{\text{ex}} = \lambda_{\text{em}} = 220$  nm、测定狭缝 5.0 nm 进行同步扫描, 记录 370 nm 和 620 nm 处体系的共振瑞利散射强度  $I_{\text{RRS}(370)}$  和  $I_{\text{RRS}(620)}$  及相应试剂空白的共振瑞利散射强度  $I_{0(370)}$  和  $I_{0(620)}$ , 并用双波长共振瑞利散射法求出体系和试剂空白的  $I_{\text{RRS}(370+620)}$  及  $I_{0(370+620)}$ , 计算双波长共振瑞利散射增强强度  $\Delta I_{\text{RRS}} = I_{\text{RRS}} - I_0$ 。

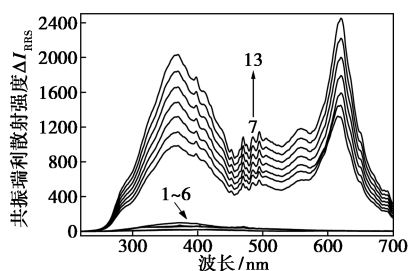
## 2 结果与讨论

### 2.1 双波长共振瑞利散射的光谱特征

MID-FUA-HPB 的 RRS 光谱如图 1 所示。由图 1 可以看出, MID、FUA 及 HPB 自身的共振瑞利散射十分微弱, FUA 及 HPB 的酸性溶液、FUA 与 MID 在酸性介质中形成的二元体系的共振瑞利散射强度仍很微弱, 不能用于米多君的定量分析。当在酸性介质中, FUA 与 HPB 及 MID 反应后, 三元混合体系 (从 3 种物质的结构式可知, 他们是以静电引力结合生成离子缔合物) 的共振瑞利散射强度显著增强, 并产生具有 2 个较强峰的新共振瑞利散射光谱。最大共振瑞利散射峰位于 620 nm 处, 次大 RRS 峰位于 370 nm, 在此二波长处, 随着 MID 浓度的增大, 三元体系的 RRS 强度随之增强。当用双波长叠加 RRS 法测定时, 三元体系的 RRS 强度与一定浓度范围的 MID 的质量浓度呈线性关系。由于双波长 RRS 法比单波长 RRS 法有更高的灵敏度 (双波长 RRS 法的灵敏度约为单波长 RRS 法的 2 倍), 故选用双波长 RRS 法定量检测 MID 的含量。

(上接第 234 页)

- [16] Kaushik Sanyal, Misra N L. Direct determination of fluorine in high-purity water samples using vacuum sample chamber total reflection X-ray fluorescence spectrometry [J]. *Journal of Analytical Atomic Spectrometry*, 2018, 3(5): 876-882.
- [17] Liu S H, Yuan Q D, Chen P, *et al.* Determination of the content of fluorine and chlorine in inorganic insulation materials by ion chromatography [J]. *Key Engineering Materials*, 2018, 768(4): 41-45.
- [18] Zhang C, Koepke J, Wang L, *et al.* A practical method for accurate measurement of trace level fluorine in Mg- and Fe-bearing minerals and glasses using electron probe microanalysis [J]. *Geostandards & Geoanalytical Research*, 2016, 40(3): 351-363.
- [19] 严鹏飞, 吴亮, 姚静, 等. 原位水解-硝酸铜电位滴定法测定钛合金化钽腐蚀溶液中总氟化物 [J]. *应用化学*, 2018, 35(6): 729-734.
- [20] 谭和平, 周黎黎. 茶叶中氟化物的测试方法研究 [J]. *中国测试*, 2014, 40(5): 58-60.
- [21] Hakan Çiftçi, Yasemin Öztekin, Uğur Tamere, *et al.* Development of poly(3-aminophenylboronic acid) modified graphite rod electrode suitable for fluoride determination [J]. *Talanta*, 2014, 18(3): 202-207.
- [22] Najari S, Bagheri H, Monsef-Khoshhesab Z, *et al.* Amperometric hydrazine sensor using a glassy carbon electrode modified with gold nanoparticle-decorated multiwalled carbon nanotubes [J]. *Ionics*, 2018, (1): 1-11.
- [23] 齐国鹏, 姜峰. 银纳米粒子复合材料在电化学传感器中的应用研究进展 [J]. *化工新型材料*, 2017, 45(9): 12-16.
- [24] 董绍俊, 车广礼, 谢远武. 化学修饰电极 [M]. 北京: 科学出版社, 2003: 18-19.
- [25] 陈巧玲, 胡叶碧, 李忠海. 砖茶中氟的释放条件与饮用摄入量的研究 [J]. *现代食品科技*, 2010, 26(9): 934-936.
- [26] 黄压压. 泾渭茯砖茶水溶性氟浸出量研究 [J]. *食品科技*, 2013, 38(2): 83-85. ■



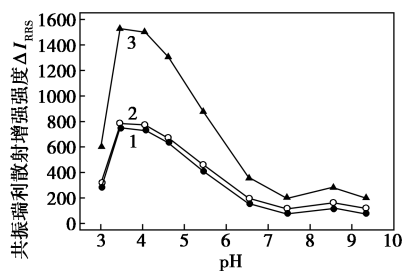
1—MID (0.291 mg/L); 2—FUA ( $3.00 \times 10^{-5}$  mol/L); 3—HPB (16.0 mg/L); 4—FUA ( $3.00 \times 10^{-5}$  mol/L), pH 3.46; 5—HPB (16.0 mg/L), pH 3.46; 6—MID (0.291 mg/L)—FUA ( $3.00 \times 10^{-5}$  mol/L), pH 3.46; 7 ~ 13. MID (0.00, 0.0581, 0.116, 0.174, 0.233, 0.291, 0.349 mg/L) — FUA ( $3.00 \times 10^{-5}$  mol/L) — HPB (16.0 mg/L), pH 3.46

图1 MID-FUA-HPB的RRS光谱

## 2.2 反应条件的选择

### 2.2.1 反应酸度及用量

当MID溶液质量浓度为0.291 mg/L、FUA溶液浓度为 $2.00 \times 10^{-5}$  mol/L、HPB质量浓度为8.00 mg/L时,考察了1.00 mL Tris-盐酸溶液pH对三元缔合物 $\Delta I_{RRS}$ 的影响,结果如图2所示。从图2中可以看出,反应的适宜酸度为pH 3.4~4.1,因此,实验中采用pH 3.46 Tris-盐酸溶液。随即进一步考察了pH 3.46用量不同时对三元缔合物 $\Delta I_{RRS}$ 的影响,结果表明,反应的适宜用量为1.20~2.50 mL,在此用量范围内,体系的 $\Delta I_{RRS}$ 最大,且基本处于同一平台上,因此,选用1.50 mL pH 3.46 Tris-HCl溶液来控制反应的酸度。从图2中可以看出,双波长RRS法比单波长RRS法有更高的灵敏度,故选用双波长RRS法测定MID的含量。



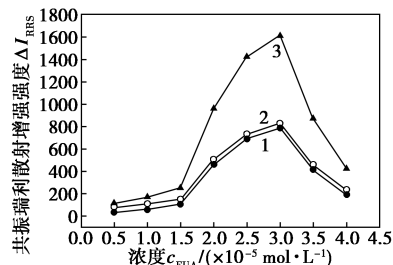
1—370 nm; 2—620 nm; 3—(370+620) nm

图2 pH对 $\Delta I_{RRS}$ 的影响

### 2.2.2 FUA溶液的浓度

当pH 3.46 Tris-盐酸溶液为1.50 mL、MID溶液质量浓度为0.291 mg/L、HPB质量浓度为8.00 mg/L时,考察了FUA溶液浓度对三元缔合物 $\Delta I_{RRS}$ 的影响,结果如图3所示。由图3可以看出,三元反应最适宜的FUA溶液浓度为 $3.00 \times 10^{-5}$  mol/L,且

双波长RRS法比单波长RRS法有更高的灵敏度。故用 $1.00 \times 10^{-4}$  mol/L FUA溶液3.00 mL,并选用双波长RRS法测定MID的含量。

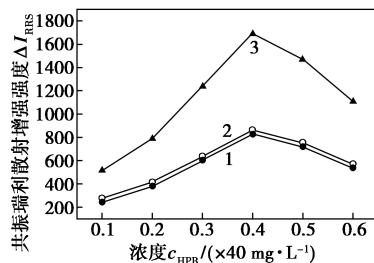


1—370 nm; 2—620 nm; 3—(370+620) nm

图3 FUA溶液浓度对 $\Delta I_{RRS}$ 的影响

### 2.2.3 HPB溶液的浓度

在pH及FUA溶液浓度一定,MID溶液质量浓度为0.291 mg/L时,考察了HPB溶液质量浓度对三元缔合物 $\Delta I_{RRS}$ 的影响,结果如图4所示。由图4可以看出,最适宜的HPB溶液质量浓度为16.0 mg/L,双波长RRS法的灵敏度仍高于单波长RRS法的灵敏度。故用 $4.00 \times 10^2$  mg/L HPB溶液0.40 mL,并选用双波长RRS法测定MID的含量。



1—370 nm; 2—620 nm; 3—(370+620) nm

图4 HPB溶液质量浓度对 $\Delta I_{RRS}$ 的影响

### 2.2.4 试剂加入顺序

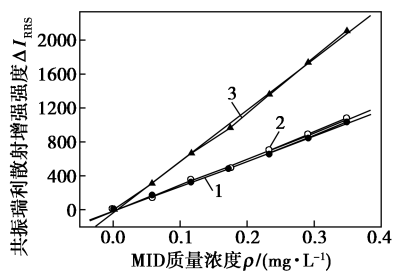
在上述选定的最佳实验条件下,考察MID、FUA、HPB及Tris-盐酸的加入顺序对三元缔合物 $\Delta I_{RRS}$ 的影响。结果表明,最佳加入顺序为:MID、FUA、Tris-盐酸、HPB,按此顺序,双波长RRS法测定的体系 $\Delta I_{RRS} = 1732$ 。相对于其他加入顺序,该加入顺序的 $\Delta I_{RRS}$ 最大,灵敏度最高。故实验按该试剂的最佳加入顺序进行测定。

### 2.2.5 三元反应时间

在上述选定的最佳实验条件下,考察了反应时间对双波长RRS法测定的 $\Delta I_{RRS}$ 的影响。结果表明,三元反应在10 min内即可进行完全,并且在2 h内 $\Delta I_{RRS}$ 基本不变,故该体系具有良好的稳定性,因此,选在10 min后进行测定。

### 2.3 标准曲线及相关参数

在最佳实验条件下,取不同质量浓度的 MID 标准溶液,按实验方法配制标准系列溶液并用双波长 RRS 法测定体系的  $\Delta I_{RRS}$ ,以  $\Delta I_{RRS}$  为纵坐标, MID 的质量浓度为横坐标,作标准曲线,结果如图 5 所示。由图 5 可以看出, MID 在 0.009~0.35 mg/L 范围内与体系的  $\Delta I_{RRS}$  呈三线性关系,可用于 MID 的定量分析。标准曲线的相关参数如表 1 所示。



1—370 nm; 2—620 nm; 3—(370+620) nm

图 5 标准曲线

表 1 MID 标准曲线相关参数

RRS 法	回归方程 $\rho / (\text{mg} \cdot \text{L}^{-1})$	相关 系数 $r$	检出限 $D /$ $(\text{mg} \cdot \text{L}^{-1})$
单波长(370 nm)	$\Delta I_{RRS} = -14.67 + 2960\rho$	0.9993	0.0062
单波长(620 nm)	$\Delta I_{RRS} = -23.19 + 3109\rho$	0.9988	0.0058
双波长[(370+620) nm]	$\Delta I_{RRS} = -37.86 + 6068\rho$	0.9992	0.0030

### 3 方法的选择性及分析应用

#### 3.1 共存物质的影响

当 MID 溶液质量浓度为 0.291 mg/L、相对误差  $\leq \pm 5\%$  时,用双波长 RRS 法考察了 30 多种共存物质对 MID 测定的影响。结果表明,下列倍数的共存物质不干扰测定:300 倍的 L-白氨酸、L-丙氨酸、L-谷氨酸、L-亮氨酸、L-色氨酸、L-组氨酸、葡萄糖、麦芽糖、蔗糖、 $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 、 $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{Cl}^-$ ; 100 倍的 L-赖氨酸、L-异亮氨酸、甘氨酸、 $\text{Mg}^{2+}$ 、 $\text{Mn}^{2+}$ 、 $\text{Pb}^{2+}$ 、 $\text{Fe}^{2+}$ 、 $\text{Sr}^{2+}$ 、 $\text{NH}_4^+$ 、 $\text{NO}_3^-$ 、 $\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$ 、 $\text{C}_2\text{O}_4^{2-}$ 、 $\text{SO}_3^{2-}$ 、柠檬酸三钠; 50 倍的  $\text{Cu}^{2+}$ 、 $\text{Ba}^{2+}$ 、 $\text{Al}^{3+}$ 、 $\text{Sn}^{2+}$ 、 $\text{Fe}^{3+}$ 、淀粉。故该方法有较好的选择性。

#### 3.2 分析应用

取 1.2 中的 1<sup>#</sup> 和 2<sup>#</sup> 待测液各 0.50 mL,在最优条件下用双波长 RRS 法测定样液中盐酸米多君的质量浓度,各平行测定 5 次,求盐酸米多君片剂中盐酸米多君的质量浓度。同时,用标准加入法(高、中、低 3 种浓度)检验方法的回收率和相对标准偏差(RSD),各平行测定 5 次。结果如表 2 所示。

表 2 样品分析结果及回收试验 (n=5)

盐酸米多君片	标示量/ (mg·片 <sup>-1</sup> )	测得 平均值/ (mg·片 <sup>-1</sup> )	取样 量 ρ/ (mg·L <sup>-1</sup> )	加入标 准量 ρ/ (mg·L <sup>-1</sup> )	测得平 均值 ρ/ (mg·L <sup>-1</sup> )	平均 回收率/ %	RSD/ %
1 <sup>#</sup>	2.5	2.38	0.119	0.0581	0.178	102	1.8
				0.116	0.238	102	1.7
				0.174	0.295	101	1.5
2 <sup>#</sup>	2.5	2.46	0.123	0.0291	0.152	99.6	1.2
				0.116	0.237	98.3	1.6
				0.204	0.325	99.0	1.3

### 4 结论

MID、FUA、HPB 体系的双波长 RRS 法用于盐酸米多君片剂中盐酸米多君的测定,具有操作简便、样品处理安全及高灵敏度(检出限为 3.0 ng/mL)的特点。该方法具有较好的选择性、准确度和精密性,能用于盐酸米多君的痕量分析。适于批量盐酸米多君片剂的快速测定。

#### 参考文献

- [1] 安明,赵国君,王国成,等.毛细管色谱法测定盐酸米多君中的有机溶剂残留量[J].沈阳药科大学学报,2012,29(2):136-138.
- [2] 唐跃林,江舸.盐酸米多君原料药含量测定方法的改进[J].四川生理科学杂志,2016,38(2):59-61.
- [3] Sneha G N, Jaivik V S, Priyanka A S, et al. Extractive spectrophotometric determination of five selected drugs by ion-pair complex formation with bromothymol blue in pure form and pharmaceutical preparations[J]. Cogent Chemistry, 2015, 1(1): 54-60.
- [4] 王金山.盐酸米多君片溶出度测定法的研究[J].海峡药学, 2009, 21(7): 94-97.
- [5] 中华人民共和国药典委员会.中华人民共和国药典(二部)[M].北京:中国医药科技出版社,2015:962.
- [6] Barth T, Aleu J, Pupo M T, et al. HPLC analysis of midodrine and desglymidodrine in culture medium; Evaluation of static and shaken conditions on the biotransformation by fungi[J]. Journal of Chromatographic Science, 2013, 51(5): 460-466.
- [7] Yoshida H, Ohno Y, Yoshikuni K, et al. Determination of midodrine in human plasma by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection[J]. Analytical Sciences (Print), 2003, 19(2): 317-325.
- [8] Daxesh P P, Sneha N, Bhanubhai N S, et al. A novel, sensitive and selective method of UPLC/MS-MS for rapid simultaneous determination of midodrine and its active metabolite desglymidodrine in human plasma: Application to support bioequivalence study in healthy human volunteers[J]. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2016, 131: 355-363.
- [9] Ahmed A A, Medhat A A G, Samar F F, et al. Development and validation of LC-MS/MS assay for the determination of the prodrug midodrine and its active metabolite desglymidodrine in plasma of ascitic patients: Application to individualized therapy and comparative pharmacokinetics[J]. Journal of Chromatography B, 2015, 991: 34-40. ■