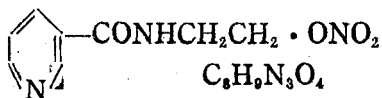


硝烟酯的理化分析

方迪荣 严济祥

硝烟酯(即烟浪丁 Nicorandil), 化学名称为(2-羟乙基)烟酰胺硝酸酯, 其结构式为



该药是近年来问世的速效、长效冠状动脉扩张剂, 临床应用于各种心绞痛。该药于1975年由日本首先研制, 1983年经日本厚生省批准以片剂上市。八十年代初期我国徐州医药科研究所与福建军医学校先后研制成功, 江苏与山东嗣后相继投入生产。1988年杭州市药物研究所也研制成功并通过省级鉴定, 现将其理化分析资料整理作如下报道。

实验结果

(一) 熔点

批号 1	91.0~92.2℃
批号 2	90.0~91.1℃
批号 3	89.6~92.0℃
文献值	90~92℃ 92~93℃ 93℃

(二) 元素分析

	C%	H%	N%
实验值(四次)	44.76	4.54	19.68
理论值	45.50	4.29	19.89

(三) 紫外吸收光谱 配制硝烟酯的醇溶液与稀盐酸溶液, 于波长约 262 nm 处现有一最大吸收峰。

(四) 红外吸收光谱 KBr 压片法。本成品呈现 ν 3240 cm^{-1} (-NH) 与 ν 1630 cm^{-1} (-ONO₂), 文献值 -NH, 3250 cm^{-1} , -ONO₂ 1630 cm^{-1} 。


(五) ¹H核磁共振(80 MC, D₂O, DSS 内标, δ ppm) 本成品 δ 值, 从右到左, 出现波峰与所示结构推断如下:

δ 3.8	(2H Q	-NH-CH ₂ -CH ₂ -)
δ 4.6	(2H T	-CH ₂ -CH ₂ -)
δ 7.3	(1H m	H ⁴)
δ 7.7	(1H S	H ²)
δ 8.1	(1H m	H ⁶)
δ 8.7	(1H m	H ⁵)
δ 8.9	(1H D	NH)

本成品呈现 ¹H NMR 谱图, 能证实此系硝烟酯结构。

(六) 质谱 HP 5985 B (□SA) GC/MS 211(M⁺), 165, 118, 78, 51, 28。

(七) 物理性状与化学鉴别 本品为白色或几乎白色的针状结晶或结晶性粉末。无臭, 味苦。

从化学结构来看, 亚酰胺基-CONH 和吡啶基  均系亲水性, 可在乙醇与水中溶解或稍溶, 又由于分子量较小并含有亚酰胺的基团存在, 故多不稳定。

官能团的鉴别反应可分以下两项:

1. 取本品约 0.1g, 加水使溶解, 加氢氧化钠溶液缓缓煮沸, 即产生乙醇的刺激性臭, 继续加热至完全除去, 冷却, 滴加稀硫酸至对酚酞指示剂呈中性, 加硫酸铜试液, 即生

成淡兰色烟酸铜沉淀，取此沉淀炽灼，即产生吡啶的特异臭。

2. 取本品约 10 mg，置试管中，加水与硫酸，注意混匀，溶解后冷却，沿壁缓缓滴加硫酸亚铁试剂使成两液层，接界面显棕色。此示 $-\text{ONO}_2$ 的存在。

(八) 检查项目的酸度，硫酸盐，炽灼残渣与重金属等，均系自制备的原料，器具等带入；干燥失重的控制对质量稳定性有利。

(九) 含量测定 由于硝烟酯的化学结构中有吡啶核，其叔胺氮的碱性较弱，可在非水酸性溶剂中增强碱性，这样就可能用非水溶液滴定法测定含量。取本品约 0.2 g，精密称定，加冰醋酸 15 ml 溶解，用 HClO_4 -HAC 溶液 (0.1 mol/L) 滴定，以耐尔兰指示液或以电位法指示终点，(每 1 ml 的 0.1

mol/L 的 HClO_4 -HAC 溶液相当于 21.12 mg 的 $\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_4$) 即得。本品含药量按干燥品计算不少于 98.5%。

讨 论

(一) 国外资料尚未见有 NMR 与 MS 谱图可供参考，故只凭江苏产品对比。

(二) 对标准规格，如原料中的亚硝酸盐检查，片剂的释放度与均匀度的研究药品稳定性的考核， L_{D50} 的复核，均待进一步探讨。

致谢：紫外、红外、核磁共振、质谱与元素分析由浙大与浙医大两中心试验室协助测定。

参 考 文 献

[1] US pat. Apr. 29. 1980, 4, 200, 640.

[2] 中华人民共和国药典 1985年版

UV、IR、IHNMR、MS 图谱与数据存编辑部备案。