

核磁共振氢谱测定制剂中硝苯啶及其光解产物

凌年摘 易大年校

硝苯啶是钙拮抗剂类药物,作为冠状动脉血管扩张药广泛用于临床,口服或静脉给药的血浆治疗范围为 25—100 微克/升。该药高度光敏,尤以溶液状态。可见光下转化为 4-(2'-亚硝基苯)吡啶(2) 紫外光下转化为 4-(2'-硝基苯)吡啶(3),故测定时必须特别注意。已报道各种方法如高效液相色谱法、气相色谱法、色质联用法、荧光法、极谱法、比色法大多烦复费时。本文报道的核磁共振氢谱法简单快速能定量测定药剂中硝苯啶及其光解产物。

硝苯啶的氢谱中二个对称甲基 2.32 ppm, 一个甲氧基 3.58 ppm 的讯号非常明显,积分值大,能测得满意的准确度和精密度。光解产物的甲基、甲氧基讯号不干扰硝苯啶的相应讯号,也能正确测定。用硝苯啶 10 毫克/毫升溶液浓度,噪声比讯号 > 10, 10 次激发储存在电脑中,小于一分钟,所以分析一个样品只须五分钟,避免分析时分解的可能性。硝苯啶甲氧基质子自旋晶格弛豫时间 $T_1 = 0.73$ S。作为相对应定量的内标叔丁醇质子讯号在 1.26 ppm, $T_1 = 1.17$ s。同一处方制剂与 USP NF 17 版方法比较,对胶囊二法平均偏差不显著,然而对片剂二法的平均偏差是显著的,但仍在 1% 以内。鉴于分析样品量小,回收率也显示氢谱的准确性及良好精密度 ($SD = 0.51\%$), 实验结果也指出分析物和内标之间的弛豫时间无显著差异,脉冲延迟已足以进行定量分析。用本法分析溶液状的硝苯啶暴露于室内光线 8 小时有 4.2% 亚硝酚同系物, 甲苯和甲氧基讯号分别为 2.66 和 3.37 ppm, USP 分析方法测出为 4.86%, 结果支持氢谱方法,说明氢谱

法能鉴别光分解产物。

操作: 仪器为 Jeol FX-90 及富里叶变换 NMW 波谱带 5 mm、碳氢转换双频探头氘内锁 30°C 恒温操作。HP 电脑带有 16 K 内存为数据处理以 45° 脉冲(脉冲宽 18 μ s) 及 4-S 脉冲滞延和 1.6 s 采样时间, 偏置在 54.51 千赫兹, 图谱用 900 赫谱宽记录, 化学位移以 δ (ppm) 表示, 四甲基硅烷作内标。打开安瓶, 小心倒入 10 毫升锥形瓶。取 20 个安瓶的平均内容物重量为每安瓶内容物的重量, 准确称重 8 毫克硝苯啶于有塞小皿中, 加 0.8 毫升含 8×10^{-4} M 叔丁醇 (W/V) 的重氢氯仿四氯化碳溶液 (40%), 振荡 2 分钟, 滤出 0.4 毫升溶液至 5 毫米的分析管中, 记录氢谱, 积分 ($n \geq 5$) 1.2—3.8 ppm、在 3.58 ppm 处硝苯啶甲氧基讯号的积分与叔丁醇 (1.26 ppm) 单峰积分值相比 (如赋形剂等杂质干扰此峰改用甲基 2.32 ppm 处积分值计算), 按下式计算硝苯啶%:

$$\% \text{硝苯啶} = \frac{A_n}{A_b} \times \frac{EW_n}{EW_b} \times \frac{W_b}{W_n} \times 100$$

式中

A_n ——硝苯啶平均积分值

A_b ——叔丁醇平均内标值

EW_n ——硝苯啶分子量/6 (= 57.67)

EW_b ——叔丁醇分子量/9 (= 8.22)

W_b ——叔丁醇重量(毫克)

W_n ——加入的或标记的硝苯啶重量(毫克)

[J. Pharm. Sci 1991, 80(90):895]