

# 六硝酸甘露醇酯的含量测定方法研究\*

孙 伟<sup>1</sup> 宋金明<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>青岛大学医学院附属医院药剂科 266003)

(<sup>2</sup>中国科学院海洋研究所 青岛 266071)

**提要** 对冠状血管扩张药——六硝酸甘露醇酯的性质及其含量测定方法进行了讨论,采用六甘酯-苯酚二磺酸显色体系进行分光光度法测定。结果表明,本法操作简单,显色稳定灵敏,对含六甘酯93.0%的样品测定9次其标准偏差为0.74,相对标准偏差0.80%,适用于生产质量检测和建立药典规范方法。

**关键词** 六硝酸甘露醇酯,性质,测定方法

抗哮喘新药六硝酸甘露醇酯(简称六甘酯)系亚硝酸类冠状血管扩张药,对治疗哮喘和冠状动脉疾患疗效显著,临床药理试验表明对哮喘总有效率达77.8%,对高血压有效率为74.8%,对冠心病也有一定的疗效<sup>[1]</sup>。六甘酯的含量测定至今仍无操作简便、准确度高分析方法。本文对六甘酯的性质和分光光度法测定条件进行了讨论,六甘酯-苯酚二磺酸体系具有

操作简单、显色稳定灵敏等特点,适用于生产质量检测和建立药典规范方法等目的。

---

\* 国家九五攻关资助项目96-C01-05-03号。

收稿日期:1998-05-20;修回日期:1998-06-20

## 1 主要试剂与仪器

1. 苯酚二磺酸 称取新蒸馏的苯酚30 g溶于200 ml的浓  $H_2SO_4$ 中,水浴加热6 h即得,可稳定存放几个月。

2. 冰醋酸 A. R.;氨水 A. R.;乙醇 A. R.,丙酮 A. R.。

3. 721分光光度计。

六甘酯系用硝酸和 D-甘露醇硝化制得。

## 2 六甘酯的性质

六甘酯呈白色片状物质,加热超过50  $^{\circ}C$ 易分解爆炸,不溶于水,微溶于乙醇、乙醚,溶于丙酮,溶解度大于20 g/100 ml,溶于冰醋酸不溶于石油醚;可被10%以上浓度的NaOH加热水解为黄色溶液,溶于浓  $H_2SO_4$ ,但不溶于浓硫酸混合酸,在硫酸混合酸中不显示  $NO_3^-$ 的氧化性,不被亚铁溶液滴定,在硫酸混合酸中加入过量亚铁形成一种深黑褐色的溶液,用  $K_2Cr_2O_7$ 滴定可变为浅黑褐色、黄色、黄绿色到亮绿色,在硫酸混合酸中六甘酯的乙醇丙酮溶液,其溶剂乙醇和丙酮可被  $K_2Cr_2O_7$ 滴定。熔点为107~110  $^{\circ}C$ 。

## 3 分析操作方法

取1 ml六甘酯(六甘酯须用水洗至无醇抽干在45  $^{\circ}C$ 下烘50 h以上)的冰醋酸溶液(浓度约为0.4 mg/ml)于25 ml容量瓶中,准确加入2 ml苯酚二磺酸摇匀放置10 min显色后加入10 ml水,摇匀,即自来水淋冲冷却至室温,再加入8 ml氨水摇匀冷却,在420 nm下测定吸光度A。

标准  $KNO_3$ 的冰醋酸溶液,准确称取105  $^{\circ}C$ 烘至恒重的  $KNO_3$ 溶于冰醋酸中,浓度约为0.4 mg/ml,同上操作测定吸光度。

## 4 条件实验

### 4.1 六甘酯-苯酚二磺酸的吸收曲线

按分析操作方法的步骤配制显色液,然后在不同波长下测定吸光度,绘制吸收曲线(图1)。

从图中可以看出六甘酯-苯酚二磺酸的最大吸收波长为420 nm。

### 4.2 工作曲线

准确称取烘至恒重的  $KNO_3$ 43.5 mg,用几滴水溶

解,冰醋酸准确稀释至100 ml,取5 ml用冰醋酸定容100 ml,准确取0,0.5,1.0,1.5,2.0,5.0,10.0 ml,按操作测定吸光度,工作曲线如图2。

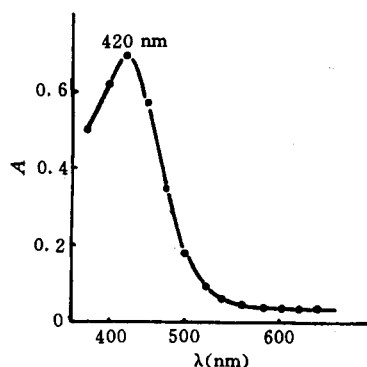


图1 六甘酯-苯酚二磺酸的吸收曲线

Fig. 1 The adsorbtion curve

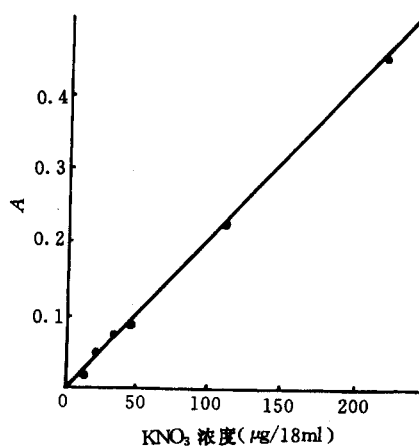


图2 工作曲线

Fig. 2 The calibration curve

### 4.3 显色时间对测定影响

六甘酯-苯酚二磺酸显色的不同时间,测定A,结果见表1。

表1 显色时间对测定影响

Tab. 1 The influence of the time of developing colour on determination

显色时间 (min)	2	3	4	5	8	10	15
吸光度 (A)	0.204	0.210	0.214	0.213	0.216	0.215	0.215

从表1知,显色4 min以上A基本恒定,作者选10 min为显色时间,此溶液至少可稳定存在10 d,且用水

稀释很稳定。

#### 4.4 回收试验

在已知六甘酯含量的溶液中加入不同量的KNO<sub>3</sub>,测定计算回收KNO<sub>3</sub>的百分率。结果见表2。

表2 方法的回收率

Tab. 2 The recovery rate of the method

六甘酯(μg)	0	6.8	13.6	20.4	27.2
KNO <sub>3</sub> 加入(μg)	21.8	17.4	13.1	8.7	4.4
回收KNO <sub>3</sub> (μg)	23.8	18.6	13.3	8.3	4.0
回收率(%)	109.2	106.9	101.5	95.4	90.9

平均回收率为100.8%,可见方法准确度较高。

表3 样品测定结果

Tab. 3 The determination results

批号	88-1	88-2	88-3	88-4	88-5	88-6	90-1	90-2
含量(%)	93.0	92.8	93.8	96.1	95.7	94.2	98.8	93.8

#### 4.5 乙醇、丙酮等对含量测定的影响

六甘酯的冰醋酸溶液当有乙醇存在时显色后为浅黄绿色,当有丙酮存在时显色后为大红色,严重干扰测定。如测定溶液中含有乙醇、丙酮可加入水使六甘酯析出后过滤冲洗干净。然后用此法测定。

渗透剂氮酮亦不溶于水,如和乙醇丙酮共存于溶液中,可先用水把乙醇丙酮分离掉,然后用石油醚

洗去氮酮 Azone,干燥,用冰醋酸溶解后测定。

#### 4.6 样品含量测定

样品45℃烘50h以上,测定其含量,结果见表3。

## 5 讨论

5.1 本方法具有灵敏、稳定、操作简单等特点,且测定的精密度、准确度较高,适用于原药及配药中六甘酯含量测定。对含93%的样品测定9次,其标准偏差为0.74,相对标准偏差0.80%。

5.2 六甘酯不易烘干,烘干时温度不可超过45℃,否则易发生爆炸,六甘酯一定要水洗至无醇,40~45℃烘50h以上。

5.3 大部分有机试剂干扰其测定,在配药中多用乙醇丙酮作溶剂,可利用水洗过滤将其分开,然后测定。

5.4 测定的原始溶剂为冰醋酸,在显色前不可混入溶剂水,否则影响测定。

## 参考文献

- 1 纪明侯.海藻化学.北京:科学出版社,1997.351
- 2 中华人民共和国药典,1995年版,二部,北京:化学工业出版社,876~880

# A STUDY OF DETERMINATION METHOD OF D-MANNITOL HEXANITRATE

SUN Wei<sup>1</sup> SONG Jin-ming<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Department of Medicament, Qingdao Medical College Hospital, 266003)

(<sup>2</sup>Institute of Oceanology, Chinese Academy of Sciences, Qingdao 266071)

Received: May, 20, 1998

Key Words: D-mannitol hexanitrate, Characteristic, Analytical method

## Abstract

A simple determination method of D-mannitol hexanitrate used by coronary vasodilator and its characteristics were studied. The spectrophotometric method was based on the developing colour system of D-mannitol hexanitrate and phenol disulfonic acid. The results show that the method is simple, sensitive and constant. The standard deviation is 0.74, and the relative standard deviation is 0.80% for containing 93.0% D-mannitol hexanitrate ( $n=9$ ). The method is fit as a standard method for monitoring production process of pharmacopoeia.