

# 药物分析

## 第九章

### 二氢吡啶类钙通道 阻滞药物的分析



人民卫生出版社

PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

# 内容

- 一、结构与性质
- 二、鉴别试验
- 三、特殊杂质与检查
- 四、含量测定

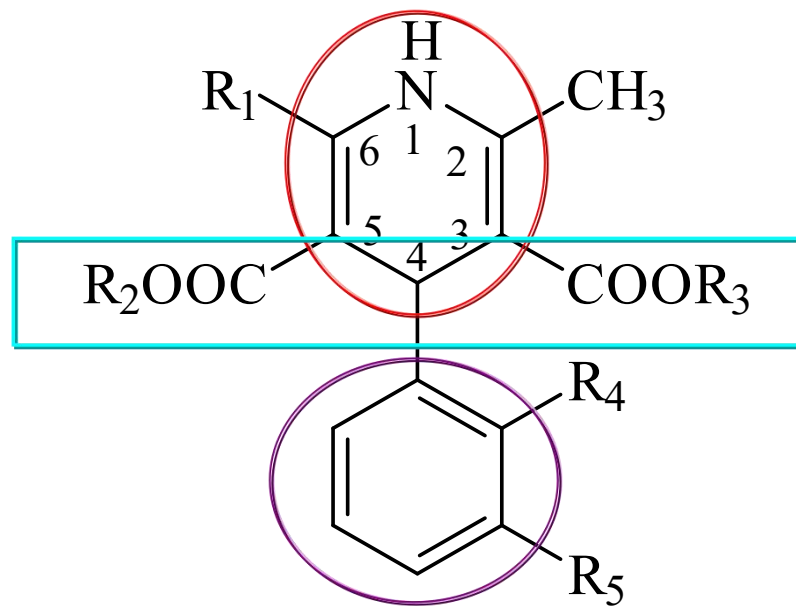


# 第一节 结构与性质



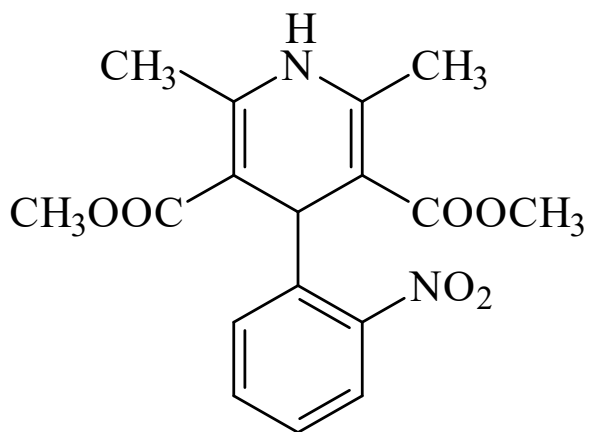
# 一、常见药物的结构

## 二氢吡啶类药物的基本骨架

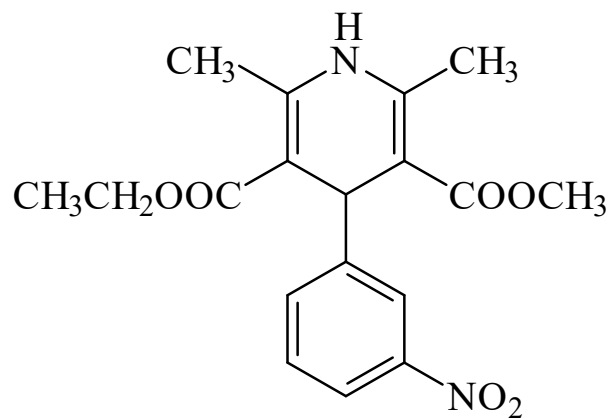


R<sub>1</sub>/2/3 = 烷基

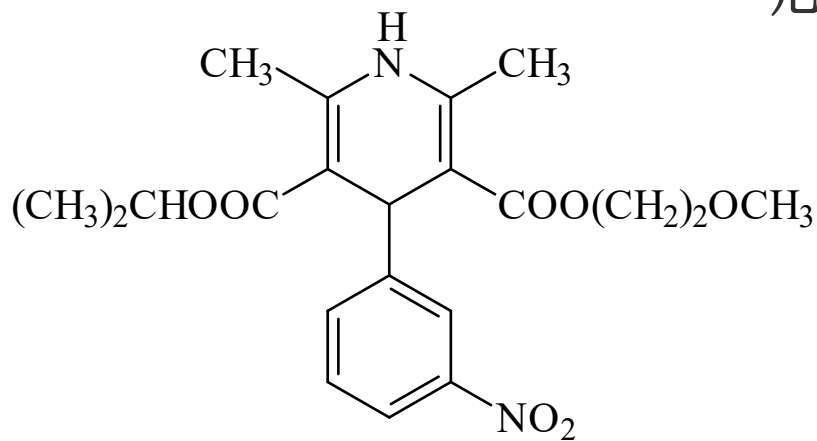
R<sub>4</sub>/5 = 硝基



硝苯地平

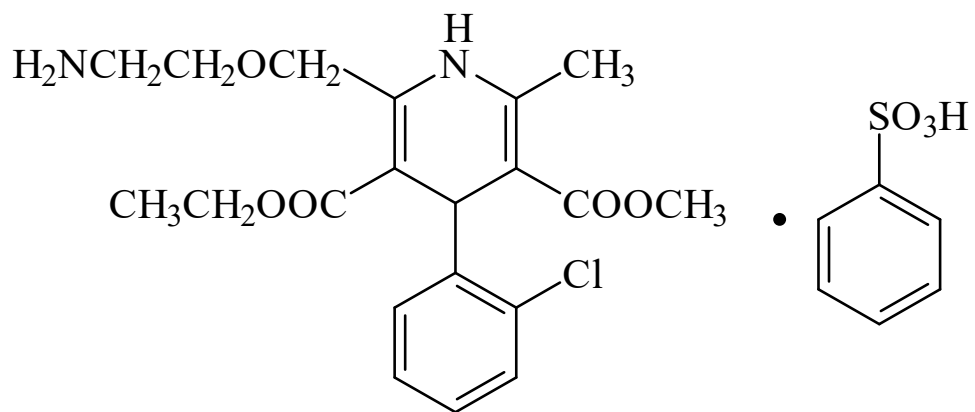


尼群地平

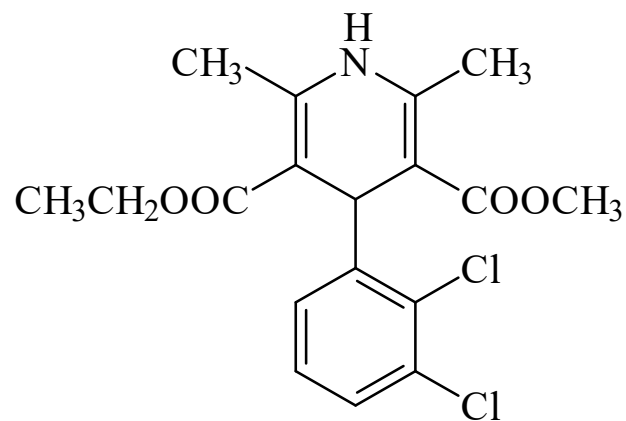


尼莫地平





苯磺酸氨氯地平



非洛地平

## 二、主要理化性质

### 1. 二氢吡啶环的还原性

- 氧化还原反应鉴别或氧化还原滴定法测定含量

### 2. 硝基的氧化性

- 重氮化-偶合反应鉴别



3. 二氢吡啶环氨基质子解离性
4. 稳定性
5. 旋光性
6. 吸收光谱特性





# 第二节 鉴别试验



# 一、化学鉴别法

## (一) 与亚铁盐反应

- 二氢吡啶类药物苯环上硝基具有氧化性，可将氢氧化亚铁氧化为红棕色氢氧化铁沉淀。



## ChP2015尼莫地平鉴别

- 取本品约20mg，加乙醇2ml溶解后，加新制的5%硫酸亚铁铵溶液2ml，1.5mol/L硫酸溶液1滴与0.5mol/L氢氧化钾溶液1ml，强烈振摇，1分钟内沉淀由灰绿色变为红棕色。



## (二) 与氢氧化钠试液反应

### ChP2015硝苯地平的鉴别

- 取本品约25mg，加丙酮1ml溶解，加20%氢氧化钠溶液3~5滴，振摇，溶液显橙红色。



### (三) 沉淀反应

#### ChP2015尼莫地平注射液的鉴别

- 取本品适量（约相当于尼莫地平20mg），置分液漏斗中，加乙醚30ml振摇提取，静置，分取乙醚层，置水浴上蒸干，放冷，残渣加乙醇2ml，搅拌使溶解，移至试管中，加1%氯化汞溶液3ml，即发生白色沉淀。



## （四）重氮化-偶合反应

### BP2015硝苯地平的鉴别

- 取本品25mg，加10ml盐酸-水-乙醇混合溶液（1.5：3.5：5），温热，加入锌粒0.5g，放置5分钟，滤过，滤液加亚硝酸钠溶液（10g/L）5ml，放置2分钟，再加入氨基磺酸铵溶液（50g/L）2ml，摇匀，加入盐酸萘乙二胺溶液（5g/L）2ml，即显红色（持续5分钟以上）。



## 二、分光光度法

### (一) 紫外分光光度法

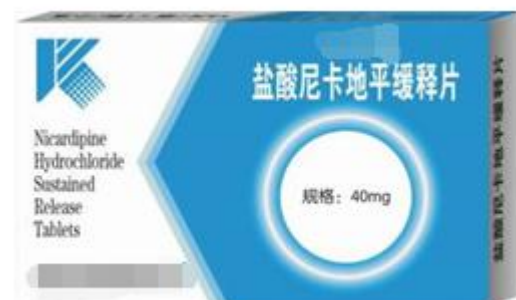
#### ChP2015尼群地平软胶囊的鉴别

- 避光操作。取本品的内容物约1g，置100ml量瓶中，用无水乙醇稀释至刻度，摇匀，取10ml，置100ml量瓶中，用无水乙醇稀释至刻度，在353nm与303nm的波长处分别测定吸光度，在353nm与303nm的吸光度比值应为2.1~2.3。



## JP16盐酸尼卡地平的鉴别

- 取本品及其对照品，分别加乙醇（99.5%）溶解并稀释制成每1ml中含10 $\mu$ g的供试品溶液和对照品溶液，照紫外-可见分光光度法测定，供试品溶液与对照品溶液在相同波长处的吸收光谱一致。





## (二) 红外分光光度法

### ChP2015尼群地平片的鉴别

- 避光操作。取本品（约相当于尼群地平100mg），研细，加丙酮10ml，振摇使溶解，滤过，滤液暗处挥干，残渣经减压干燥，依法测定。本品的红外光吸收图谱应与对照的图谱（光谱集600）一致。



# 三、色谱法

## (一) 高效液相色谱法

### ChP2015尼莫地平片的鉴别

- 在含量测定项下记录的色谱图中，供试品溶液主峰的保留时间应与对照品溶液主峰的保留时间一致。



## (二) 薄层色谱法

### ChP2015苯磺酸氨氯地平的鉴别

- 取本品与苯磺酸氨氯地平对照品，分别加甲醇溶解并稀释制成每1ml中含氨氯地平约5mg的溶液，作为供试品溶液与对照品溶液。照薄层色谱法（通则0502）DG9-8试验，吸取上述两种溶液各10 $\mu$ l，分别点于同一硅胶G薄层板上，以甲基异丁基酮-冰醋酸-水（2:1:1）的上层液为展开剂，展开后，晾干，喷以稀碘化铋钾试液，供试品溶液所显主斑点的位置和颜色应与对照品溶液主斑点的位置和颜色相同。

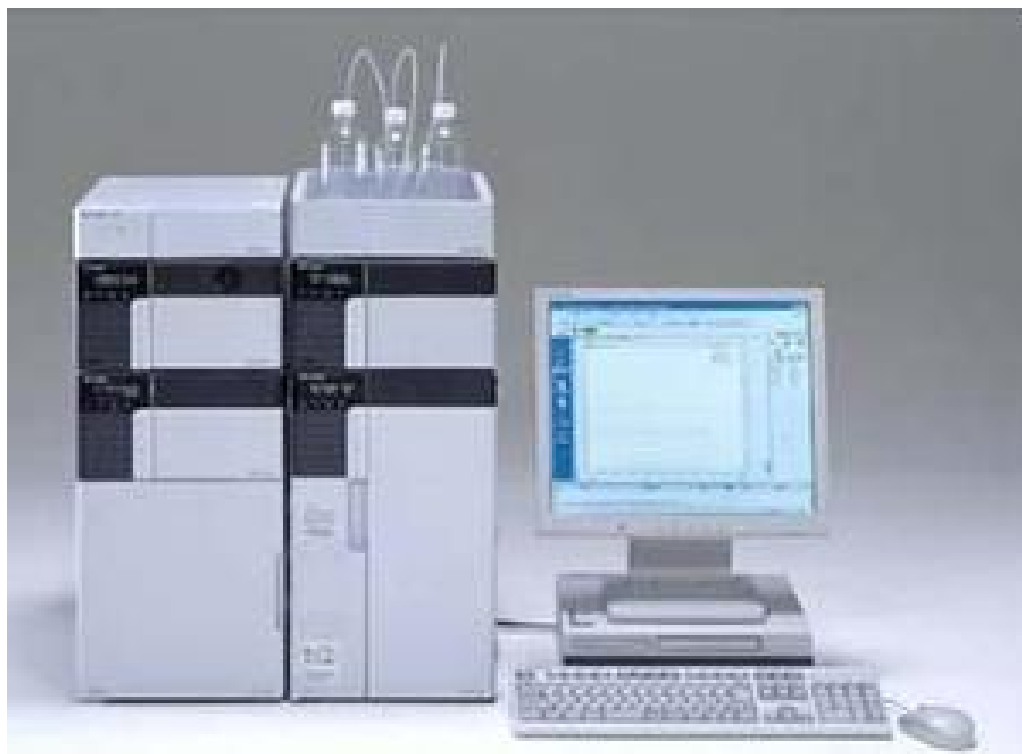


# 第三节

## 特殊杂质与检查

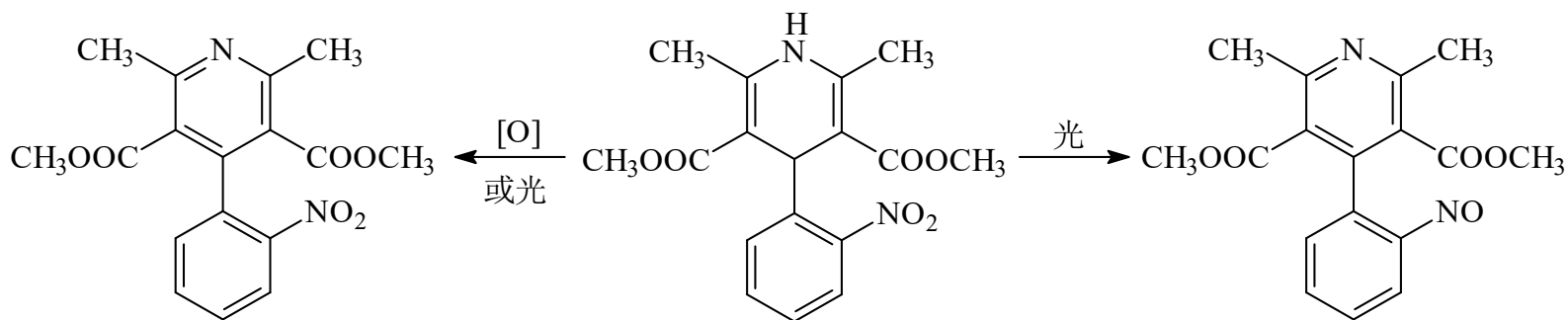


- 二氢吡啶类药物遇光极不稳定，易发生光化学歧化作用，引入杂质，因此各国药典标准中均规定在避光条件下进行有关物质检查，大多采用HPLC法。



# 一、硝苯地平中有关物质的检查

- 硝苯地平在光照和氧化剂存在条件下分别生成两种降解氧化产物：



杂质I： 2,6-二甲基-4-(2-硝基苯基)-3,5-吡啶二甲酸二甲酯

杂质II： 2,6-二甲基-4-(2-亚硝基苯基)-3,5-吡啶二甲酸二甲酯

## ChP2015硝苯地平有关物质的检查

- 避光操作。取本品，精密称定，加甲醇溶解并定量稀释制成每1ml中约含1mg的溶液，作为供试品溶液；另取2,6-二甲基-4-(2-硝基苯基)-3,5-吡啶二甲酸二甲酯（杂质I）对照品与2,6-二甲基-4-(2-亚硝基苯基)-3,5-吡啶二甲酸二甲酯（杂质II）对照品，精密称定，加甲醇溶解并定量稀释制成每1ml中各约含10 $\mu$ g的混合溶液，作为对照品贮备液；分别精密量取供试品溶液与对照品贮备液各适量，用流动相定量稀释制成每1ml中分别含硝苯地平2 $\mu$ g、杂质I1 $\mu$ g与杂质II1 $\mu$ g的混合溶液，作为对照溶液。



- 照高效液相色谱法（通则0512）试验。用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂；以甲醇-水（60：40）为流动相；检测波长为235nm。取硝苯地平对照品、杂质I对照品与杂质II对照品各适量，加甲醇溶解并稀释制成每1ml中各约含1mg、10 $\mu$ g与10 $\mu$ g的混合溶液，取20 $\mu$ l，注入液相色谱仪，杂质I峰、杂质II峰与硝苯地平峰之间的分离度均应符合要求。取对照溶液20 $\mu$ l，注入液相色谱仪，调节检测灵敏度，使硝苯地平色谱峰的峰高约为满量程的50%；





- 再精密量取供试品溶液与对照溶液各20 $\mu$ l，分别注入液相色谱仪，记录色谱图至主成分峰保留时间的2倍。供试品溶液的色谱图中如有与杂质I峰、杂质II峰保留时间一致的色谱峰，按外标法以峰面积计算，均不得过0.1%；其他单个杂质峰面积不得大于对照溶液中硝苯地平峰面积（0.2%）；杂质总量不得过0.5%。



## 二、苯磺酸氨氯地平中有关物质的检查

- 苯磺酸氨氯地平在光照和氧化剂存在条件下光催化氧化将二氢吡啶芳构化成氧化产物——
  - 杂质I：2-[（2-氨基乙氧基）-4-（2-氯苯基）-6-甲基-3,5-吡啶二羧酸-5-甲酯，3-乙酯]
- 苯磺酸氨氯地平项下分别采用TLC（正相）和HPLC（反相）进行有关物质的检查



## ChP2015苯磺酸氨氯地平有关物质的检查

### 有关物质I

- 取本品适量，加甲醇溶解并稀释制成每1ml中含70mg的溶液，作为供试品溶液；精密量取适量，用甲醇稀释制成每1ml中分别含0.21mg和0.07mg的溶液，作为对照溶液（1）和（2）。照薄层色谱法（通则0502）试验，吸取上述三种溶液各10 $\mu$ l，分别点于同一硅胶G薄层板上，以甲基异丁基酮-冰醋酸-水（2：1：1）的上层液为展开剂，展开后，80 $^{\circ}$ C干燥15分钟，置紫外光灯（254nm和365nm）下检视。



- 供试品溶液如显杂质斑点，与对照溶液（1）的主斑点比较，不得更深（0.3%），深于对照溶液（2）主斑点的杂质斑点不得多于2个。



## 有关物质II

- 取本品适量，加流动相溶解并稀释制成每1ml中含1mg的溶液，作为供试品溶液；精密量取适量，用流动相定量稀释制成每1ml中含3 $\mu$ g的溶液，作为对照溶液。照高效液相色谱法（通则0512）试验，用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂（Phenomenex Luna C<sub>18</sub>柱，4.6mm $\times$ 250mm，5 $\mu$ m或效能相当的色谱柱）；以甲醇-乙腈-0.7%三乙胺溶液（取三乙胺7.0ml，加水稀释至1000ml，用磷酸调节pH至3.0 $\pm$ 0.1）（35：15：50）为流动相；检测波长为237nm。



- 取苯磺酸氨氯地平对照品5mg，加浓过氧化氢溶液5ml，置70°C加热10~30分钟，作为系统适用性溶液，取系统适用性溶液20μl注入液相色谱仪，记录色谱图，氨氯地平峰保留时间约为18分钟，氨氯地平峰与氨氯地平杂质I峰（相对保留时间约0.5）的分离度应大于4.5，理论板数按氨氯地平峰计算不低于3000。



- 精密量取供试品溶液与对照溶液各20 $\mu$ l，分别注入液相色谱仪，记录色谱图至主成分峰保留时间的3倍。供试品溶液的色谱图中如有杂质峰，氨氯地平杂质I的峰面积乘以2不得大于对照溶液主峰面积（0.3%），其他各杂质峰面积的和不得大于对照溶液主峰面积（0.3%）。供试品溶液色谱图中小于对照溶液主峰面积0.1倍的色谱峰忽略不计。

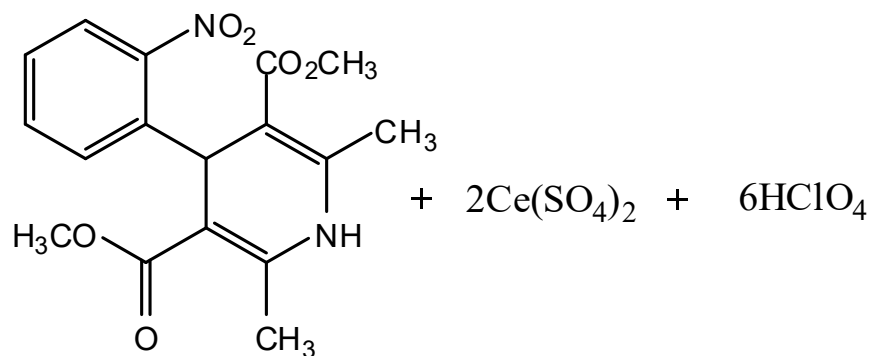


# 第四节 含量测定

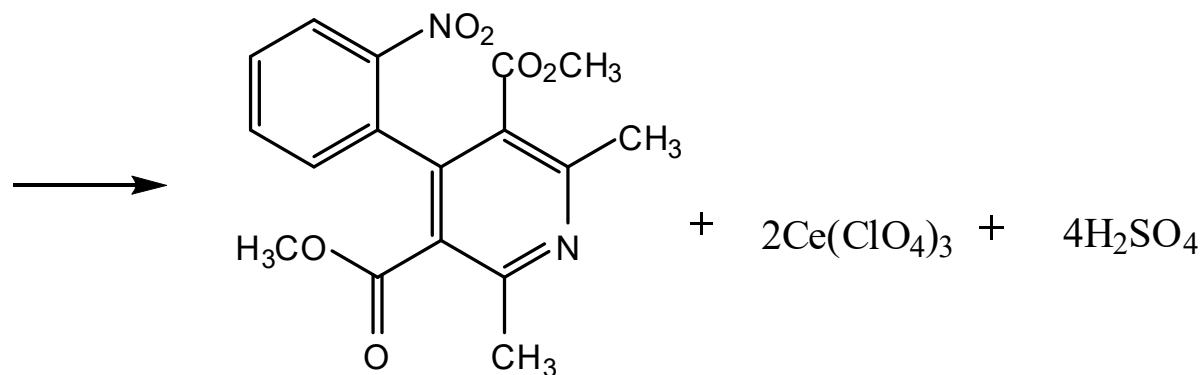




# 一、铈量法



- 硝苯地平与硫酸铈反应的摩尔比为1：2。



## ChP2015硝苯地平的含量测定

- 取本品约0.4g，精密称定，加无水乙醇50ml，微热使溶解，加高氯酸溶液（取70%高氯酸8.5ml，加水至100ml）50ml、邻二氮菲指示液3滴，立即用硫酸铈滴定液（0.1mol/L）滴定，至近终点时，在水浴中加热至50℃左右，继续缓缓滴定至橙红色消失，并将滴定的结果用空白试验校正。每1ml硫酸铈滴定液（0.1mol/L）相当于17.32mg的 $C_{17}H_{18}N_2O_6$ 。



## 二、紫外-可见分光光度法

### ChP2015尼群地平软胶囊的含量测定

- 避光操作，取本品10粒置小烧杯中，用剪刀剪破囊壳，加无水乙醇少量，振摇使溶解后，将内容物与囊壳全部转移至具塞锥形瓶中，用无水乙醇反复冲洗剪刀及小烧杯，洗液并入锥形瓶中，将锥形瓶密塞，置40℃水浴中加热15分钟，并时时振摇，将内容物移入100ml量瓶中，用无水乙醇反复冲洗囊壳和锥形瓶，洗液并入量瓶中。



- 用无水乙醇稀释至刻度，摇匀，精密量取2ml，置100ml量瓶中，用无水乙醇稀释至刻度，摇匀，在353nm的波长处测定吸光度；另取尼群地平对照品适量，精密称定，用无水乙醇溶解并定量稀释制成1ml中约含20 $\mu$ g的溶液，同法测定，计算，即得。



### 三、高效液相色谱法

#### ChP2015尼莫地平分散片的含量测定

- 色谱条件与系统适用性试验 用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂；以甲醇-乙腈-水（35：38：27）为流动相；检测波长为235nm。理论板数按尼莫地平峰计算不低于8000，尼莫地平峰与相邻杂质峰的分离度应符合要求。



## 测定法

- 避光操作。取本品20片，精密称定，研细，精密称取适量（约相当于尼莫地平10mg），置50ml量瓶中，加流动相适量，超声处理15分钟使尼莫地平溶解，放冷，用流动相稀释至刻度，摇匀，离心10分钟（每分钟3000转），精密量取上清液5ml，置50ml量瓶中，用流动相稀释至刻度，摇匀，精密量取10 $\mu$ l注入液相色谱仪，记录色谱图；另取尼莫地平对照品，精密称定，用流动相溶解并定量稀释制成每1ml中约含20 $\mu$ g的溶液，同法测定。按外标法以峰面积计算，即得。



# 四、非水溶液滴定法

## JP16盐酸尼卡地的含量测定



**Thank you very much!**



**人民卫生出版社**

PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE