



隨身課堂

《药物分析》

第九章 二氢吡啶类钙通道阻滞 药物的分析

药学系 药学教研室 刘燕老师



- 1.掌握本类药物的结构特点。
- 2.掌握本类药物含量测定方法的铈量法、紫外分光光度法。
- 3.熟悉本类药物的性质、鉴别、特殊杂质检查及其他含量测定方法。
- 4.了解本类药物的体内分析。



教学内容

1. 典型二氢吡啶类药物的**结构特点**及主要理化性质。
2. 二氢吡啶类药物的化学鉴别试验，与亚铁盐反应、与氢氧化钠试液反应、沉淀反应、重氮化-偶合反应。
3. 二氢吡啶类药物的光谱和色谱鉴别方法。
4. 二氢吡啶类药物中特殊杂质（光解产物）的检查方法。
5. 二氢吡啶类药物的含量测定方法，**铈量法**、**紫外分光光度法**、高效液相色谱法。



第一节 结构与性质

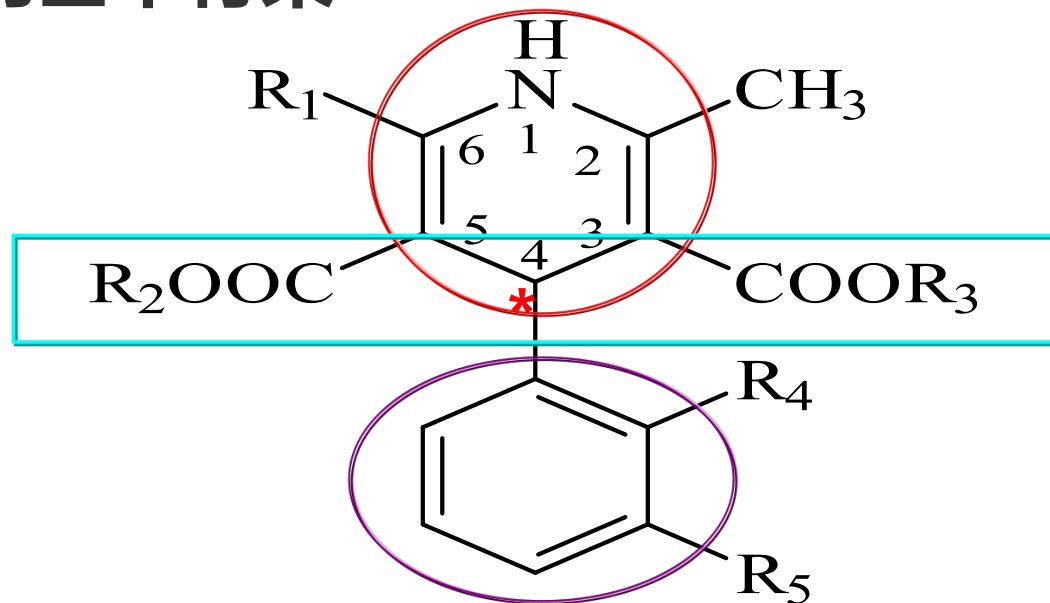


一、常见药物的结构

苯基-1,4-二氢吡啶类药物的基本骨架

结构特征？→性质？

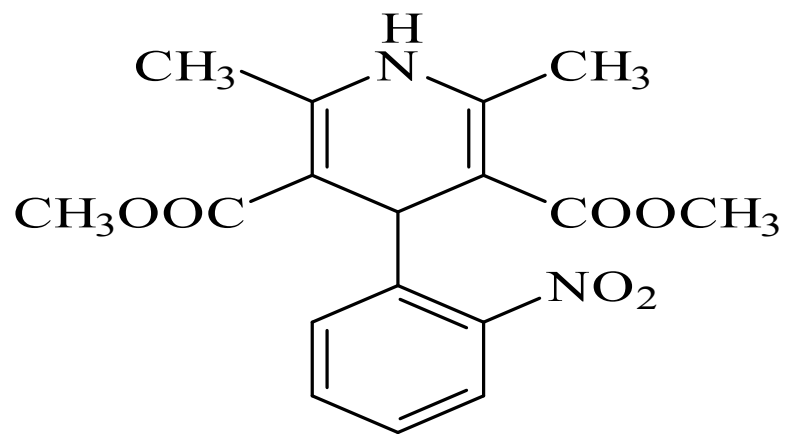
1. 二氢吡啶环→去氢氧化
2. 硝基→还原为芳伯氨基
3. 二氢吡啶环的N→p- π 共轭
4. C₄手性碳→旋光性
5. 芳环→特征吸收



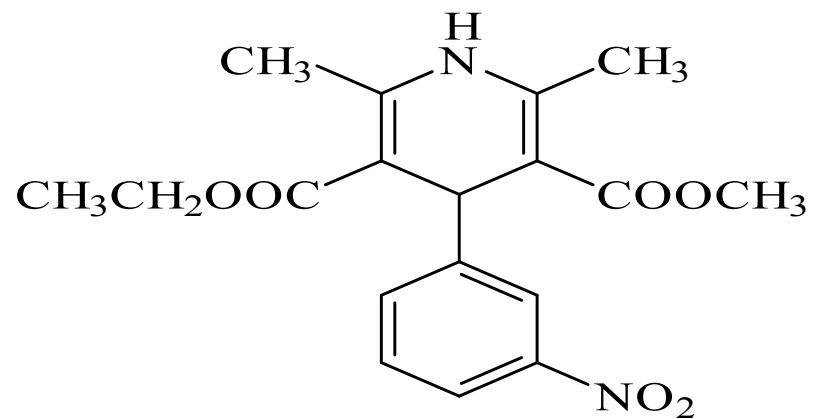
R1/2/3 = 烷基

R4/5 = 硝基

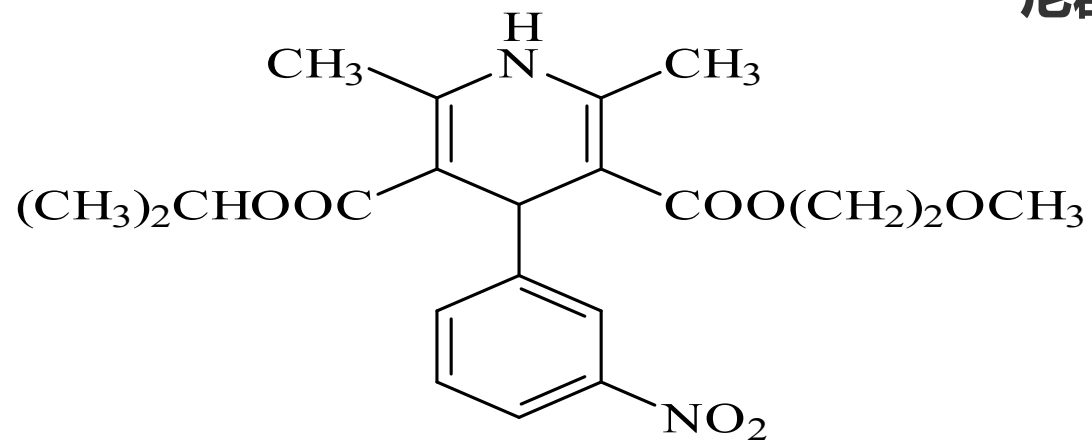




硝苯地平

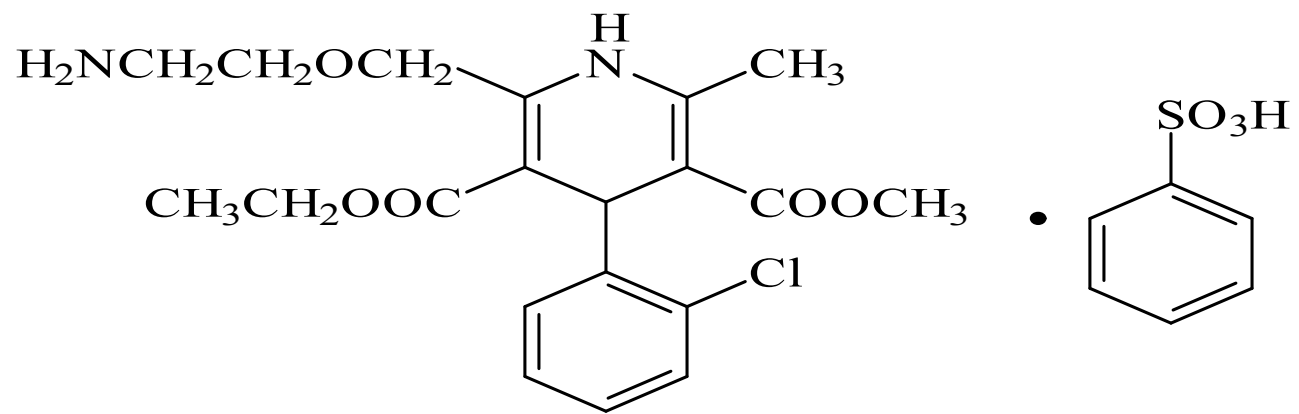


尼群地平

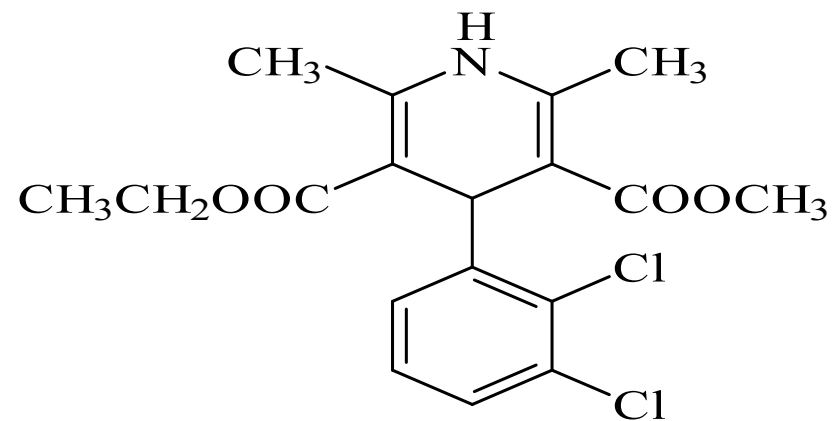


尼莫地平





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

碱性条件下解离，形成 $p-\pi$ 共轭→颜色变化

4. 光不稳定性 易发生光化学歧化作用，所以要避光

5. 旋光性 C4为手性碳，临床应用 多为消旋体

6. 吸收光谱特性



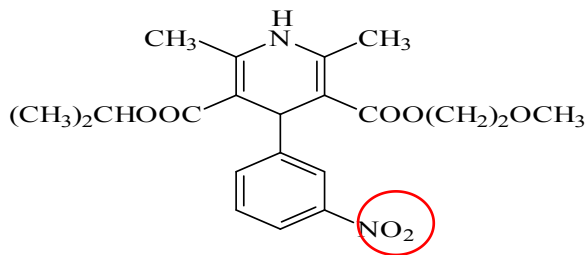
第二节 鉴别试验



一、化学鉴别法

(一) 与亚铁盐反应

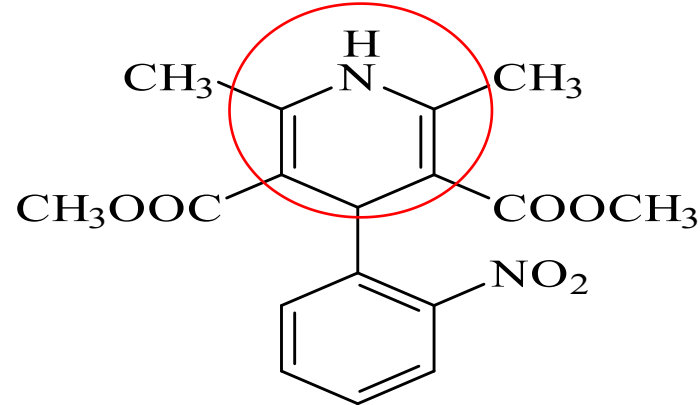
二氢吡啶类药物苯环上**硝基**具有**氧化性**，可将氢氧化亚铁氧化为红棕色氢氧化铁沉淀。



ChP2020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

碱性条件下，二氢吡啶环氨基质子解离性，形成p- π 共轭→颜色

ChP2020硝苯地平鉴别

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**。

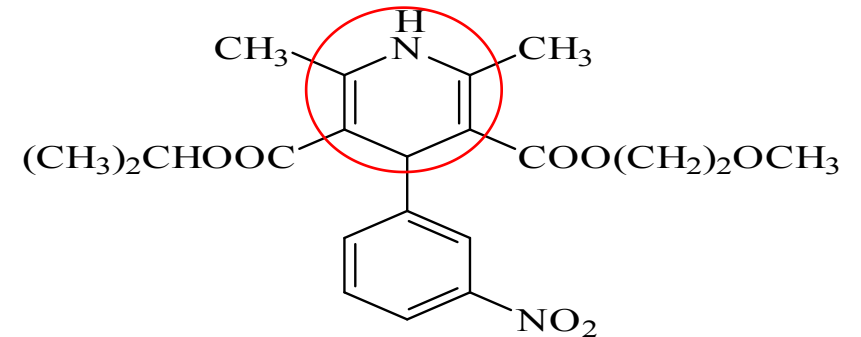


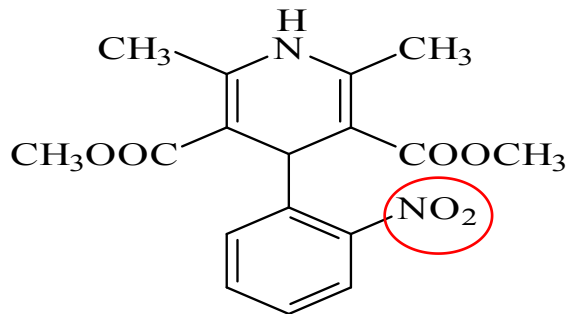
(三) 沉淀反应

1, 4-二氢吡啶环→生物碱沉淀剂沉淀反应

ChP2020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

硝基具有**氧化性**，可被还原为 NH_2 ，发生重氮化-偶合反应

BP2015、EP8.0、JP16**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）。



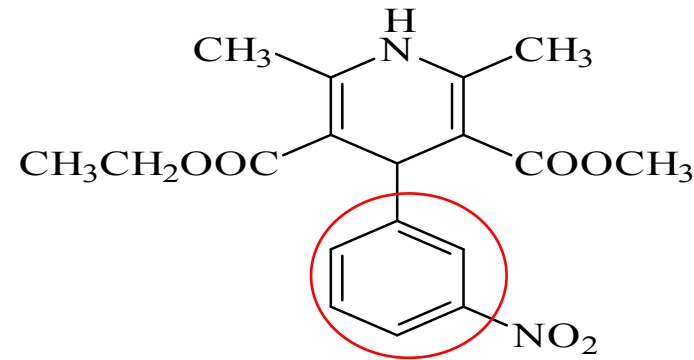
二、分光光度法

(一) 紫外分光光度法

具有芳环，可发生紫外吸收

ChP2020**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 $10\mu\text{g}$ 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

ChP2020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

ChP2020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

ChP2020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 μ 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

有关物质与检查

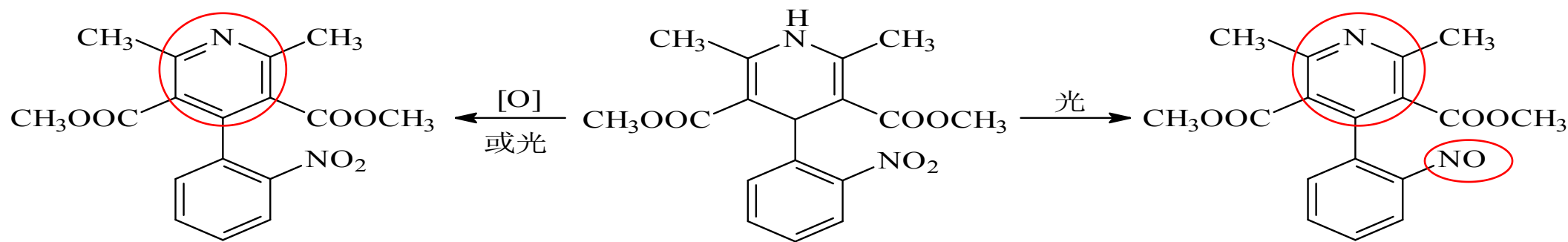


- **二氢吡啶类药物遇光极不稳定，易发生光化学歧化作用，引入杂质，因此各国药典标准中均规定在避光条件下进行有关物质检查，大多采用HPLC法。**



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
（ 杂质 II 对人体有害 ）



ChP2020硝苯地平有关物质的检查

【检查】有关物质 照高效液相色谱法（通则0512）测定。避光操作。

供试品溶液 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。

对照品贮备液 取杂质 I 对照品与杂质 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 μ g 的混合溶液。

对照溶液 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 μ g、杂质 I 1 μ g 与杂质 II 1 μ g 的混合溶液。

系统适用性溶液 取硝苯地平、杂质 I 对照品与杂质 II 对照品各适量，精密称定，加甲醇溶解并稀释制成每1ml 中分别约含1mg、10 μ g 与10 μ g 的混合溶液。

色谱条件 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; 进样体积20 μ l 。



ChP2020硝苯地平有关物质的检查

【检查】有关物质 照高效液相色谱法（通则0512）测定。避光操作。

系统适用性要求 系统适用性溶液色谱图中，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。

测定法 精密量取供试品溶液与对照溶液，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。

限度 供试品溶液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



ChP2020苯磺酸氨氯地平有关物质的检查

【检查】有关物质 I 照**薄层色谱法**（通则0502）试验。

供试品溶液 取本品适量，加甲醇溶解并稀释制成每1ml 中约含70mg 的溶液。

对照溶液(1) 精密量取供试品溶液适量，用甲醇定量稀释制成每1ml中约含0.21mg 的溶液。

对照溶液(2) 精密量取供试品溶液适量，用甲醇定量稀释制成每1ml中约含0.07mg 的溶液。

色谱条件 采用硅胶G 薄层板，以甲基异丁基酮 - 冰醋酸 - 水(2 : 1 : 1) 的上层液为展开剂。

测定法 吸取供试品溶液、对照溶液(1)与对照溶液(2)各10 μ l, 分别点于同一薄层板上，展开，80 $^{\circ}$ C 干燥15 分钟，置紫外光灯(254nm 和365nm) 下检视。

限度 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(0.1 %)。



ChP2020苯磺酸氨氯地平有关物质的检查

【检查】有关物质Ⅱ 照高效液相色谱法（通则0 512）测定。避光操作。

供试品溶液 取本品适量，加流动相溶解并稀释制成每1ml 中约含1mg 的溶液。

对照溶液 精密量取供试品溶液适量，用流动相定量稀释制成每1ml 中约含3 μ g 的溶液。

系统适用性溶液 取苯磺酸左氨氯地平5mg, 加浓过氧化氢溶液5ml, 置70℃ 加热10-30 分钟。

灵敏度溶液 精密量取供试品溶液适量，用流动相定量稀释制成每1ml 中约含0.5 μ g 的溶液。

色谱条件 用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂(Ph enomenexLuna Cl8, 4.6mm X 250mm, 5 μ 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 值至3.0 $\pm$ 0.1)(35: 15: 50)为流动相；检测波长为237nm; 进样体积20 μ l。



ChP2020苯磺酸氨氯地平有关物质的检查

【检查】有关物质Ⅱ 照高效液相色谱法（通则0 512）测定。避光操作。

系统适用性要求 系统适用性溶液色谱图中，左氨氯地平峰保留时间约为18分钟，左氨氯地平峰与氨氯地平杂质Ⅰ峰（相对保留时间约0.5）之间的分离度应不小于4.5，理论板数按左氨氯地平峰计算不低于3000。灵敏度溶液色谱图中，左氨氯地平峰高的信噪比应不小于10。

测定法 精密量取供试品溶液和对照溶液，分别注入液相色谱仪，记录色谱图至主成分峰保留时间的4倍。

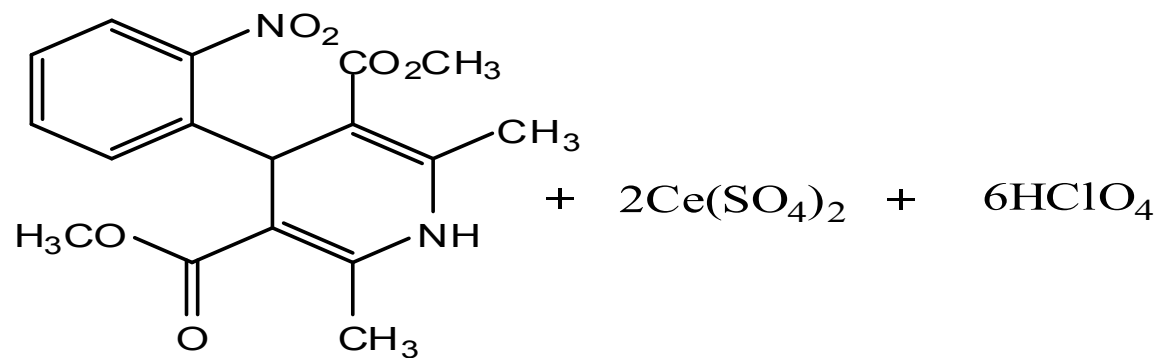
限度 供试品溶液的色谱图中如有杂质峰，氨氯地平杂质Ⅰ峰的峰面积乘以2不得大于对照溶液的主峰面积(0.3%)，其他各杂质峰面积的和不得大于对照溶液的主峰面积(0.3%)，小于灵敏度溶液主峰面积的色谱峰忽略不计。



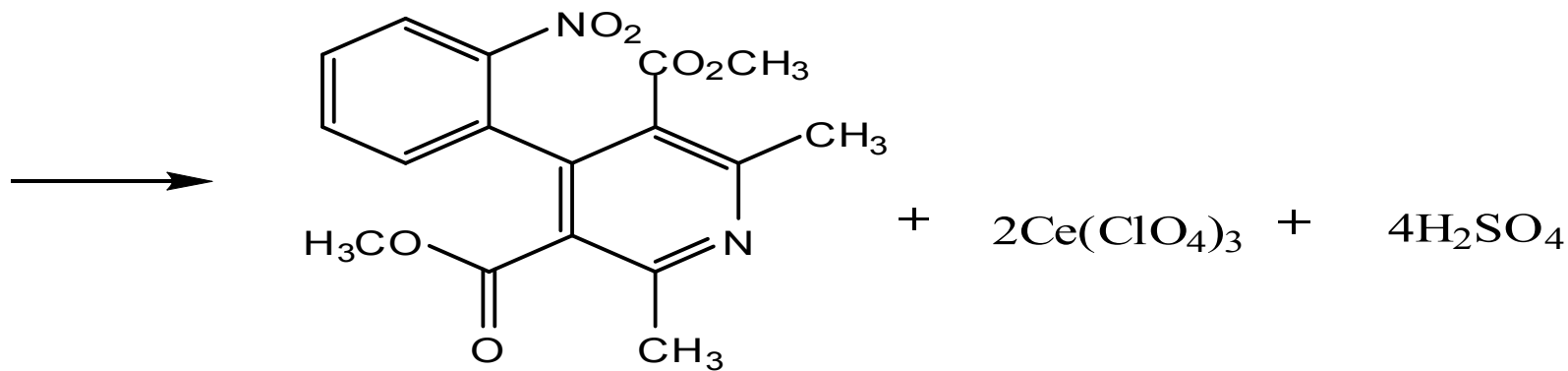
第四节 含量测定



一、铈量法



硝苯地平与硫酸铈反应的摩尔比为1 : 2。(P267)



ChP2020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 $C_{17}H_{18}N_2O_6$ 。

公式：？

$$\text{含量}\% = \frac{(V - V_0)FT}{W} \times 100\%$$



二、紫外-可见分光光度法

公式：

$$\text{含量}\% = \frac{C_R \times \frac{A_X}{A_R} \times D \times V \times \text{平均囊重}}{m_s \times \text{标示量}} \times 100\%$$

ChP2020尼群地平软胶囊的含量测定

【含量测定】照紫外 - 可见分光光度法（通则0401）测定。避光操作。

供试品溶液 取本品10粒，置小烧杯中，用剪刀剪破囊壳，加无水乙醇少量，振摇使尼群地平溶解，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。

对照品溶液 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每1ml中约含20μg的溶液。

测定法 取供试品溶液与对照品溶液，在353nm的波长处分别测定吸光度，计算。



三、高效液相色谱法

ChP2020尼莫地平分散片的含量测定

$$\text{标示量}\% = \frac{C_R \times \frac{A_X}{A_R} \times D \times \text{平均片重}}{\text{标示量}} \times 100\%$$

【含量测定】照高效液相色谱法（通则0512）测定。避光操作。

供试品溶液 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，超声约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。

对照品溶液 取尼莫地平对照品，精密称定，加流动相溶解并定量稀释制成每1ml中约含20μg的溶液。

色谱条件 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；进样体积10μl。

系统适用性要求 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 精密量取供试品溶液与对照品溶液，分别注入液相色谱仪，记录色谱图。按**外标法**以峰面积计算。



四、非水溶液滴定法

JP16 盐酸尼卡地的含量测定(略)





隨身課堂

《药物分析》

二氢吡啶类钙通道阻滞药物的分析

敬请关注下一节内容

巴比妥及苯二氮草类镇静催眠药物的分析

