



隨身課堂

《药物分析与检验技术》

模块四 药物杂质检查 ---检查方法及限量计算

药学系 药学教研室 邓礼荷老师



- 1.了解药典中检查项下的有关内容
- 2.熟悉药物纯度的概念，能根据来源判断杂质的类型。
- 3.掌握杂质限量的概念、限量检查的常用方法、限量的表示方法，会进行杂质限量的有关计算。



任务一：药物的杂质及其来源

01



一、药物的纯度

1.药物的纯度

——指药物纯净的程度. 是反映药品质量的一项重要指标。

评价：综合考虑药物的外观性状、理化常数、杂质检查和含量测定。

——综合评定药物的纯度。

2.控制药物纯度的主要途经

——检查药物的杂质



一、药物的纯度

3. 药物纯度与化学试剂纯度

共同点：均规定所含杂质的**种类**和**限量**。

不同点：

a. 药物纯度—又称为药用规格, 主要从**用药安全、有效**和对药物稳定性等方面考虑, 只有**合格品**和**不合格品**。



药物纯度与化学试剂纯度不同点

b.化学试剂的纯度——是从杂质可能引起的化学变化对使用的影晌以及试剂的使用范围和使用目的加以规定,它不考虑杂质**对生物体的生理作用及毒副作用**。

化学试剂——一般分为**4个等级**〔基准试剂、**优级纯**(GR)或特种试剂(光谱纯、色谱纯、农药残留检测级)、**分析纯**(AR)、**化学纯** (CP) 和**实验纯** (LR) 。



药物纯度与化学试剂纯度不同点

例：硫酸钡 (BaSO_4)

试剂规格 对可溶性钡盐不做检查.

检查：氯化物、铁、灼烧失重等

药用规格 如存在可溶性钡盐则导致
医疗事故.

检查：可溶性钡盐、重金属、砷盐等

化学试剂不能代替药品使用



一、药物的纯度

4. 药物的杂质

是指药物中存在的①无治疗作用或②影响药物的稳定性和疗效,甚至③对人体健康有害的微量物质。

为保证药品质量,确保用药安全、有效,必须检查杂质,控制药物纯度。



二、杂质的来源



药物生产过程引入

药物贮存过程中产生



二、杂质的来源

1. 生产过程中引入

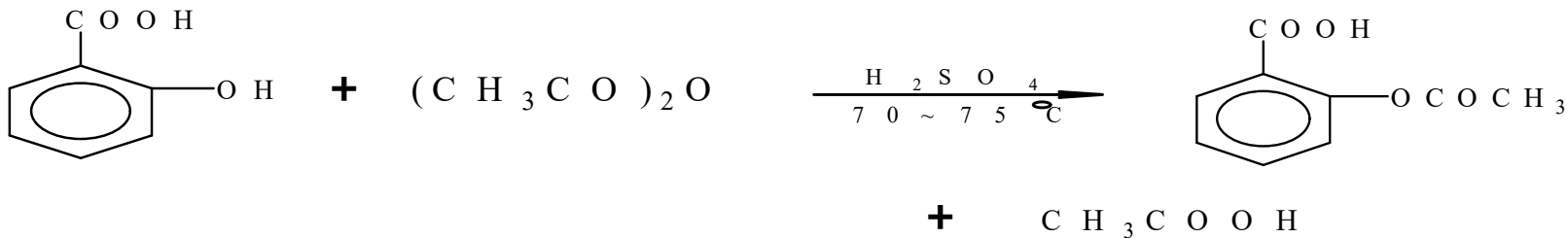
- 由于原料不纯而引入杂质
- 未反应完全的原料、中间体、副产物、溶剂、试剂等。
- 从药用植物中提取分离过程中引入
- 生产中所用金属器皿、装置以及其他不耐酸、碱的金属工具所带来的杂质



二、杂质的来源

1. 生产过程中引入

例：阿司匹林由水杨酸乙酰化制得
乙酰化不完全 $\longrightarrow$ 水杨酸(杂质)



二、杂质的来源

1. 生产过程中引入

制剂过程中可能产生新物质

如：

盐酸普鲁卡因注射剂 制备过程中加热灭菌

对氨基苯甲酸 进一步脱羧

苯胺 引起毒性反应



二、杂质的来源

2.贮存过程中产生

(1) 保管不善或贮存时间过长

(2) 包装不当



二、杂质的来源

2. 贮存过程中产生

例：麻醉乙醚在日光、空气及湿气作用下，易氧化分解为醛及有毒的过氧化物。



药典规定:启封后24小时内使用。



三、杂质的分类

1.按杂质

检查方法收载在《中国药典》的通则中

一般
杂质

氯化物、硫酸盐、铁盐
重金属、砷盐、酸、碱
易炭化物、炽灼残渣

特殊
杂质

阿司匹林中的游离水杨酸
异烟肼中的游离肼

杂质检查方法收载在《中国药典》正文各
药品的质量标准中



三、杂质的分类

2.按杂质的作用特点分类

反应药物的纯度水平及生产工艺是否正常

信号
杂质

• 氯化物、硫酸盐、铁盐

有害
杂质

• 重金属、砷盐、氰化物

影响药物的用药安全



三、杂质的分类

3.按杂质的结构特点分类



- 氯化物、硫酸盐、铁盐
- 重金属砷盐、氰化物



- 有机药物的中间体、副产物、分解物：如肾上腺素酮、差向四环素、易炭化物、有关物质



任务二：药物的杂质检查方法

01



一、杂质限量

——在不影响药物疗效、稳定性及不发生毒性的前提下，药物中所含杂质的**最大允许量**。

限量表示方法：

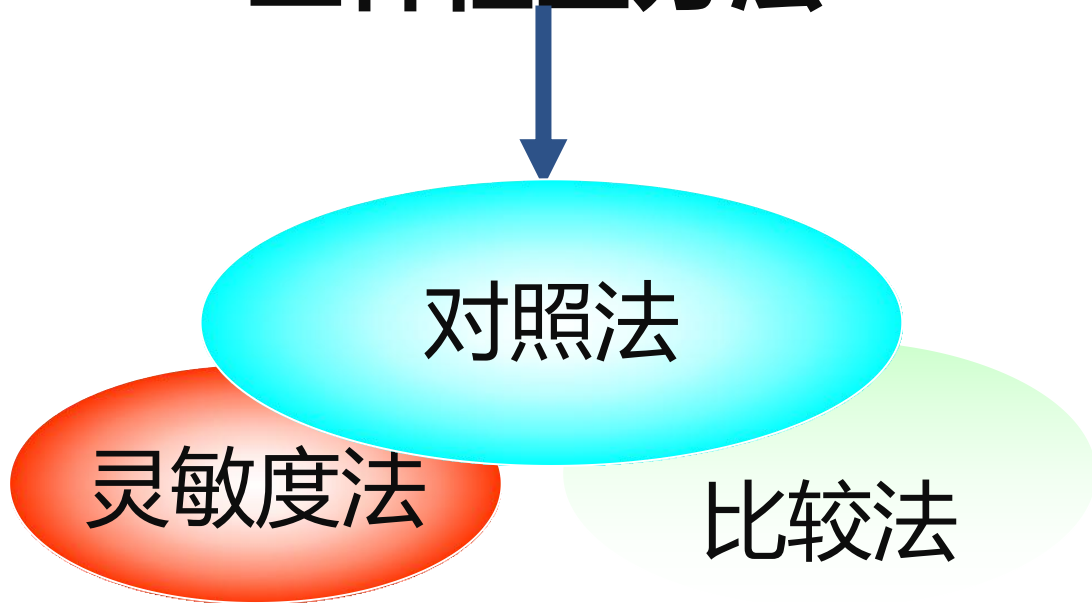
百分之几表示(%)

百万分之几表示(ppm)



二、 杂质检查方法

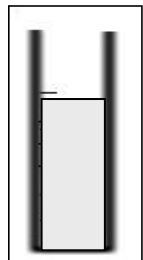
三种检查方法



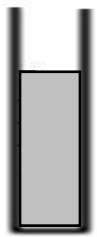
二、 杂质检查方法

(一) 对照法

取**限量**的**待检杂质**的**纯物质**配成的对照溶液,与一定量供试品配成的供试品溶液在相同条件下处理,比较反应结果,判断供试液中所含杂质限度是否**符合规定**。



管1
(样品管)



管2
(对照管)

操作:

平行试验⇒比较两比色管的
颜色或浊度,判断杂质限
量是否符合规定。



(二) 灵敏度法

在供试品溶液中加入试剂,在试验条件下反应,不得出现正反应。即以检测条件下反应灵敏度控制杂质限量。

如：蒸馏水中氯化物的检查

50 ml 蒸馏水 $\xrightarrow[5\text{滴}]{\text{HNO}_3}$ $\xrightarrow[1\text{mL}]{\text{AgNO}_3\text{TS}}$ $\rightarrow$ 不得发生浑浊

特点：不需要对照品



(三) 比较法

即**含量测定法**，是测定杂质的绝对含量。

如：取一定量供试品,在规定条件下测定待检杂质吸光度, 与规定限量比较,判断供试品中杂质限量。

如：葡萄糖注射液中的5-羟甲基糠醛检查

精密量取本品适量（约相当于葡萄糖1.0g），置100ml量瓶中，加水稀释至刻度，摇匀，照分光光度法（附录IV A），在284nm 的波长处测定，吸收度不得大于0.32。



三、限量计算

$$\text{杂质限量} = \frac{\text{允许杂质存在的最大量}}{\text{供试品量}} \times 100 \%$$

用对照法检查可写成：

$$L = \frac{V \times C}{S} \times 100 \%$$

注意：①单位是否统一

②供试品是否有稀释

③表示方法%或ppm



三、限量计算

$$\text{杂质限量} = \frac{\text{标准溶液体积} \times \text{标准溶液浓度}}{\text{供试品量}}$$

$$L = \frac{V \cdot c}{S} \times 100 \%$$

$$L_{\text{ppm}} = \frac{V \cdot c}{S} \times 10^6$$



例1. 对乙酰氨基酚中氯化钠的检查

取本品2.0g，加水100ml,加热溶解后，冷却，滤过，取滤液25ml，依法检查（通则0802），与标准氯化钠溶液($10\mu\text{gCl}^-/\text{ml}$)5.0ml 制成的对照液比较，不得更浓，问对乙酰氨基酚中氯化物限量是多少？

解： $\because L = \frac{V \times C}{S} \times 100 \%$

有： $L = \frac{5.0 \times 10 \times 10^{-6}}{2.0 \times \frac{25}{100}} \times 100 \% = 0.01 \%$

$\therefore$ 对乙酰氨基酚中氯化物限量是0.01%



例2. 葡萄糖中重金属的检查

方法： 样品 4.0g $\xrightarrow{\text{水, 醋酸盐 buff (pH3.5)}}$ 25ml $\Rightarrow$ 依法检查

规定： 含重金属 $\leq$ 百万分之五(5ppm)

问： 应取标准铅溶液($10\mu\text{gPb/ml}$)多少ml?

解： $\because L_{ppm} = \frac{V \times C}{S} \times 10^{-6}$

有： $5 = \frac{V \times 10}{4.0 \times 10^{-6}} \times 10^{-6} \therefore V = \frac{4.0 \times 5}{10} = 2.0 (\text{ml})$

所以，应取标准铅溶液2.0ml



例3. 溴化钠中砷盐检查

方法：中国药典规定：取标准砷溶液2.0mL(每1mL相当于1 μ g砷)制备砷斑

规定：含砷量不得超过4 ppm，问：应取供试品量(g)？

解： $\because L_{\text{ppm}} = \frac{V \times C}{S} \times 10^{-6}$

有： $S = \frac{C \times V}{L} \times 10^{-6} = \frac{1 \times 10^{-6} \times 2.0}{4} \times 10^6 = 0.5 \text{ g}$

$\therefore$ 应取供试品0.5克。





隨身課堂

《药物分析与检验技术》

模块四 药物杂质检查 ---检查方法及限量计算

敬请关注下一节内容

氯化物检查

