



隨身課堂

《药物分析与检验技术》

模块四 药物杂质检查

---特殊杂质检查

药学院 邓礼荷老师



特殊杂质

是指在该药物生产和储藏过程中,根据其生产方法、工艺条件及药物本身结构性质可能引入的**特有杂质**。

阿司匹林——水杨酸

盐酸普鲁卡因——对氨基苯甲酸



特殊杂质的检查方法

特殊杂质的检查主要是利用药物与杂质的之间下差异进行检查：

- 一、物理性质的差异
- 二、化学性质的差异
- 三、光学性质的差异
- 四、色谱性质的差异



一、物理性质的差异

(一) 臭味及挥发性差异

1. 杂质有特殊气味：

如：乙醇中的杂醇油（**异臭**）

将乙醇滴在无臭滤纸上，待乙醇挥发后，不应遗留有杂醇油的臭味。



一、物理性质的差异

(一) 臭味及挥发性差异

2. 杂质无挥发性

利用药物在室温或加热挥发后,遗留残渣于一定温度加热至恒重,其重量不得超过规定.

如：苯酚中不挥发物的检查

取本品5.0g，置水浴蒸发挥散后，在105℃干燥至恒重，遗留的残渣不得超过2.5mg。



一、物理性质的差异

(二) 颜色差异

药物自身无色

生产中引入有色的有关物质或分解产物。

例：磺胺嘧啶见光分解有色杂质

取本品2.0g，加氢氧化钠试液溶解后，加水稀释至25ml，溶液如显色，与黄色3号标准比色液比较不得更深。



一、物理性质的差异

(三) 溶解行为的差异

根据药物与杂质溶解度的差异

例：葡萄糖中糊精的检查(乙醇中不溶物)。



二、化学性质的差异

(一) 酸碱性的差异

(二) 氧化还原性的差异

(三) 杂质与一定试剂反应产生沉淀

(四) 杂质与一定试剂反应产生颜色

如：阿司匹林中游离水杨酸的测定

(五) 杂质与一定试剂反应产生气体



三、光学性质的差异

(一) 旋光法

如：硫酸阿托品中莨菪碱的检查
规定旋光度不超过 -0.4° 。

(二) 分光光度法

葡萄糖中5-羟甲基糠醛的检查。



四、色谱性质的差异

(一) 薄层色谱法(TLC)

(二) 高效液相色谱法(HPLC)

(三) 气相色谱法(GC)



四、色谱性质的差异

(一) 薄层色谱法(TLC)

根据药物与杂质对吸附剂的吸附或对展开剂的层析行为不同(R_f 值的差异), 加以分离和检查。



四、色谱性质的差异

(一) 薄层色谱法(TLC)

1. 杂质对照品法

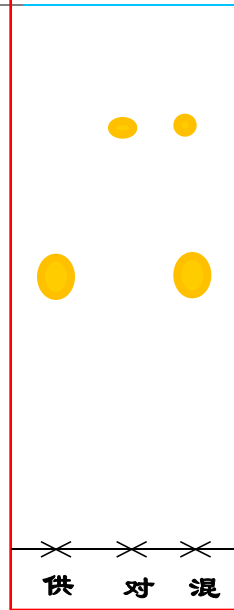
适用于杂质已知并有杂质对照品的情况。

方法：根据杂质限量，取供试品溶液和一定浓度的杂质对照品溶液，分别点于同一薄层板上展开,定位后进行检查。



例：异烟肼中游离肼的检查(2015版)

取本品，加丙酮-水（1:1）溶解并稀释制成每1ml中约含100mg的溶液，作为**供试品溶液**；另取硫酸肼对照品，加丙酮-水（1:1）溶解并稀释制成每1ml中约含0.08mg（相当于游离肼20 μ g）的溶液，作为**对照品溶液**；取异烟肼与硫酸肼各适量，加丙酮-水（1:1）溶解并稀释制成每1ml中分别含异烟肼100mg及硫酸肼0.08mg的**混合溶液**，作为系统适用性溶液。照薄层色谱法（通则0502）试验，吸取上述三种溶液各5 μ l，分别点于同一硅胶G薄层板上，以异丙醇-丙酮（3:2）为展开剂，展开，晾干，喷以乙醇制对二甲氨基苯甲醛试液，15分钟后检视。系统适用性溶液所显**游离肼与异烟肼**的斑点应**完全分离**，游离肼的 R_f 值约为0.75，异烟肼的 R_f 值约为0.56。在**供试品溶液主斑点前方与对照品溶液主斑点相应的位置上**，**不得显黄色斑点**。



(一) 薄层色谱法(TLC)

2.某种杂质对照品法

适用于杂质的结构和种类未完全明确，但根据合成工艺和结构特点推测其中某种杂质可能存在，且有这种杂质的对照品时，可用此法。

如：对乙酰氨基酚中 **“有关物质”** 的检查是以可能存在的杂质对氯苯乙酰胺为对照，控制有关物质和限量。



(一) 薄层色谱法(TLC)

3.供试品自身对照法 (高低浓度对比法)

适用于杂质的结构不能确定或无杂质对照品的情况。

方法：将供试品溶液按限量要求稀释至一定浓度作为对照品溶液,分别点于同一薄层板上展开，定位后进行检查。



3.供试品自身对照法 (高低浓度对比法)

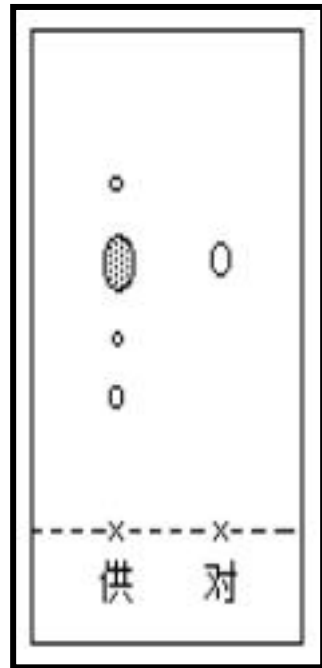
例：氢化可的松中“其他甾体”检查

供试液：3mg/ml

对照液：60 μ g/ml(供试液稀释50倍)

判断：供试液的杂质斑点数 $\nless$ 3个，

且供试液的杂质斑点颜色 $\nless$ 对照液主斑点颜色。



(一) 薄层色谱法(TLC)

(4) 在检查条件下，不允许有杂质斑点
(灵敏度法)

例：盐酸阿米替林有关物质检查要求：
除主斑点外，不得显其他斑点



(二) 高效液相色谱法(HPLC)

1. 峰面积归一化法

供试品液进样后得到色谱图，记录各杂质峰面积及其总和占总峰面积的百分率，不得过限量。

一般不用此法：误差大



(二) 高效液相色谱法(HPLC)

2.不加校正因子的主成分自身对照法

(**高低浓度对比法**——适用于杂质的结构不能确定或无杂质对照品的情况。

供试溶液和**对照溶液**的制备：将供试品用规定溶剂溶解配制成**高低**两种浓度的溶液。

例：黄体酮中有关物质检查



黄体酮注射液有关物质检查

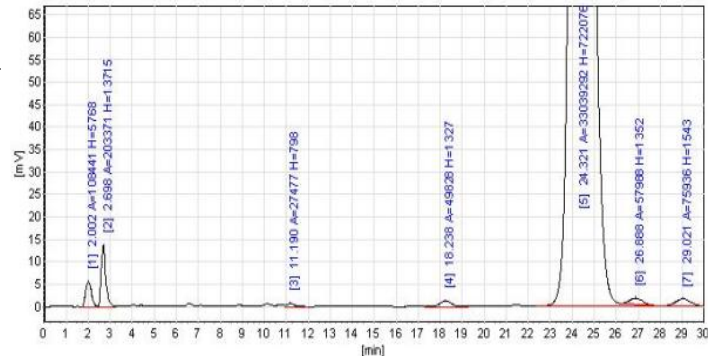
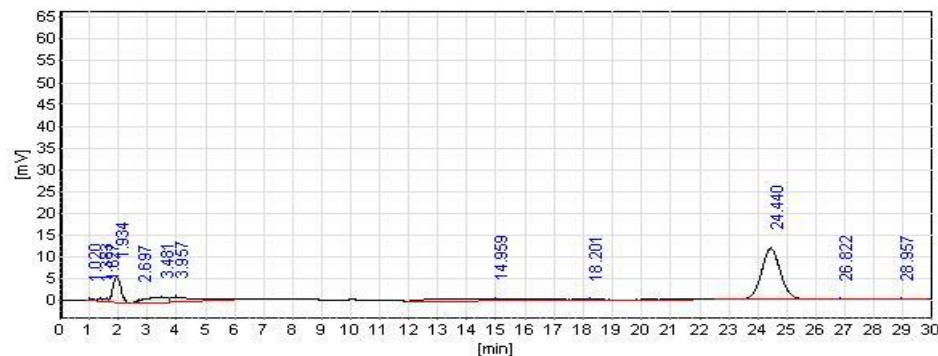
【检查】 有关物质 用内容量移液管精密量取本品适量（约相当于黄体酮50mg），置50ml量瓶中，用乙醚分数次洗涤移液管内壁，洗液并入量瓶中，用乙醚稀释至刻度，摇匀；精密量取25ml，置具塞离心管中，在温水浴内使乙醚挥散；用甲醇振摇提取4次（第1~3次各5ml，第4次3ml），每次振摇10分钟后离心15分钟，并将甲醇液移置25ml量瓶中，合并提取液，用甲醇稀释至刻度，摇匀，经0.45 μ m滤膜滤过，取续滤液作为供试品溶液；精密量取1ml，置100ml量瓶中，用甲醇稀释至刻度，摇匀，作为对照溶液。



...照黄体酮含量测定项下的色谱条件，（以甲醇—乙腈—水（25：35：40）为**流动相**，**检测波长**为241nm）取对照溶液10 μ l注入液相色谱仪，调节检测灵敏度，使主成分色谱峰的峰高为满量程的20%～30%；再精密量取**供试品溶液**与**对照溶液**各10 μ l，分别注入液相色谱仪，供试品溶液色谱图记录至主成分峰保留时间的2倍。供试品溶液色谱图中如有杂质峰，**扣除相对保留时间0.1之前的辅料峰**，**单一杂质峰面积不得大于对照溶液主峰面积的1/2**，**各杂质峰面积的和不得大于对照溶液主峰面积的2倍**。（供试品溶液中任何小于对照溶液主峰面积0.05倍的色谱峰可忽略不计）。



黄体酮有关物质检查图谱



峰号	保留时间	峰高	峰面积
1	24.440	11769	542746

$$542746 \times 0.5 = 271373$$

$$542746 \times 2 = 1085492$$

$$108441 + 203371 + 27477 + 49828$$

$$+ 57988 + 75936 = 523041$$

峰号	保留时间	峰高	峰面积
1	2.002	5768	108441
2	2.698	13715	203371
3	11.190	798	27477
4	18.238	1327	49828
5	24.321	722076	33039292
6	26.888	1352	57988
7	29.021	1543	75936

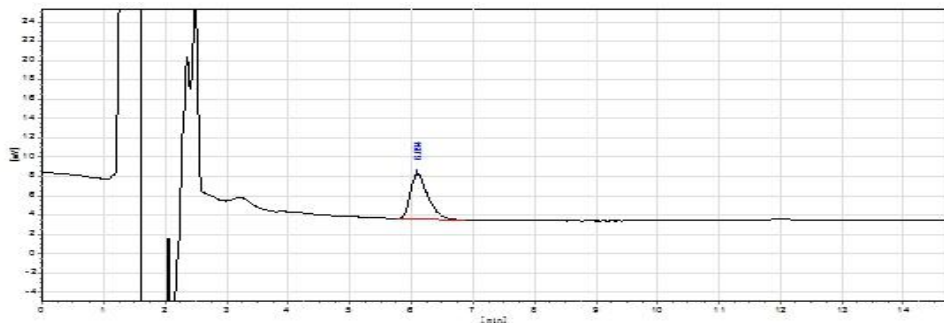
单一杂质峰面积不得大于对照溶液主峰面积的1/2，各杂质峰面积的和不得大于对照溶液主峰面积的2倍。（供试品溶液中任何小于对照溶液主峰面积0.05倍的色谱峰可忽略不计）。

例：吲哚美辛肠溶片有关物质检查（自身对照或高低浓度对照）

取含量测定项下的细粉适量（约相当于吲哚美辛50mg），置100ml量瓶中，加甲醇适量，超声使吲哚美辛溶解，放冷，用甲醇稀释至刻度，摇匀，滤过，精密量取续滤液2ml，置10ml量瓶中，用50%甲醇稀释至刻度，摇匀，作为**供试品溶液**；精密量取供试品溶液1ml，置100ml量瓶中，用50%甲醇稀释至刻度，摇匀，作为**对照溶液**。照吲哚美辛有关物质项下的方法测定，供试品溶液色谱图中如有杂质峰，单个杂质峰面积**不得大于**对照溶液主峰面积（1.0%），各杂质峰面积的和**不得大于**对照溶液主峰面积的**2 倍**（2.0%）。

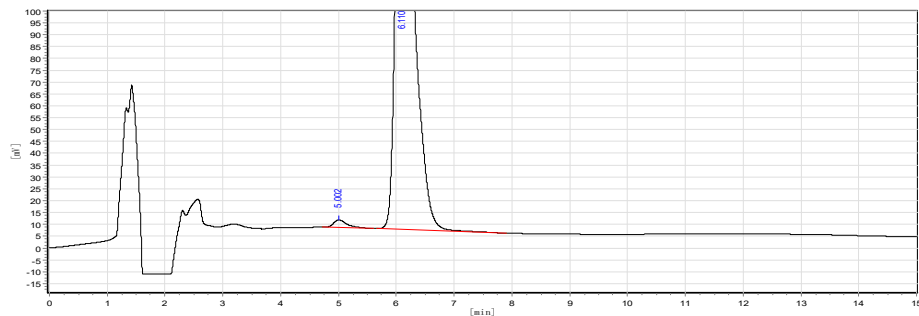


对照溶液色谱图



序号	保留时间[min]	峰面积[uAU*s]
1	6.094	93941

供试品溶液色谱图



序号	保留时间[min]	峰面积[uAU*s]
1	5.002	52783
2	6.110	5145377

供试品溶液色谱图中**如有杂质峰**，单个杂质峰面积**不得大于**对照溶液主峰面积，各杂质峰面积的和不得大于对照溶液主峰面积的**2 倍**。



(二) 高效液相色谱法(HPLC)

3.加校正因子的主成分自身对比法（略）

4.内标法（略）

5.外标法（外标对照品法）--对照品明确时可用此法



模块四：药物的杂质检查

基本内容

1. 药物纯度的概念
2. 药物杂质的性质及其来源
3. 药物杂质检查的方法
4. 杂质限度的表示及计算方法
5. 药物中氯化物、铁盐、重金属、砷盐检查法
6. 特殊杂质检查法



1.在用古蔡法检查砷盐时，导气管中塞入醋酸铅棉花的目的是 C

- A. 除去 I_2 B. 除去 AsH_3 C. 除去 H_2S D. 除去 HBr
E. 除去 SbH_3

2.古蔡氏法中， $SnCl_2$ 的作用有（多选） ACD

- A. 使 $As^{5+} \rightarrow As^{3+}$ B. 除去 H_2S C. 除去 I_2
D. 组成锌锡齐 E. 除去其它杂质



3. 中国药典（2010年版）收载的古蔡法检查砷盐的基本原理是（多选）

BE

- A. 与锌、酸作用生成 H_2S 气体
- B. 与锌、酸作用生成 AsH_3 气体
- C. 产生的气体遇氯化汞试纸产生砷斑
- D. 比较供试品砷斑与标准品砷斑的面积大小
- E. 比较供试品砷斑与标准品砷斑的颜色强度





4. 葡萄糖中砷盐的检查，需要的试剂应有（多选）

A. Pb^{2+} 标准液

BCDE

B. SnCl_2 试液

C. KI试液

D. Zn

E. 醋酸铅棉花



5.古蔡氏法检砷，药典规定制备标准砷斑时，应取标准砷溶液 C

A. 1ml

B. 0.5ml

C. 2ml

D. 3ml

E. 5ml



6.古蔡氏法检查所用的溶液是 B

A. 强碱性溶液

B. 强酸性溶液

C. 含稀盐酸10ml/50ml溶液

D. 含稀硝酸10ml/50ml溶液

E. 含强氧化剂(硝酸或过硫酸铵)溶液



7-11.检查用的试液为

A. 硝酸银试液 B. 氯化钡试液 C. 硫代乙酰胺试液 D. 碘化钾试液
E. 硫氰酸盐试液

8.药物中铁盐检查

E

9.磺胺嘧啶中重金属检查

D

10.药物中硫酸盐检查

B

11.葡萄糖中重金属检查

C

12.药物中氯化物检查

A



12-16.可用于检查的杂质为

A. 氯化物 B. 砷盐 C. 铁盐 D. 硫酸盐 E. 重金属

12.在酸性溶液中与氯化钡生成浑浊液的方法

D

13.在酸性溶液中与硫氰酸盐生成红色的方法

C

14.在实验条件下与硫代乙酰胺显色的方法

E

15.Ag-DDC法

B

16.古蔡法

B



17-21. 杂质检查中所用的酸是

- A. 稀硝酸 B. 稀盐酸 C. 硝酸 D. 盐酸
E. 醋酸盐缓冲液

17. 氯化物检查法

A

18. 硫酸盐检查法

B

19. 铁盐检查法

B

20. 重金属检查法

E

21. 砷盐检查法

D



二、填空题

1.药典中的杂质检查按照操作方法不同可分为下列三种类型 对照法、灵敏度法、比较法

2.药物中存在的杂质，主要来源于两个方面，即 生产过程中引入 和 贮存过程中产生。

3.药物中微量的氯化物在 稀硝酸 酸性条件下与 硝酸银 反应，生成氯化银的胶体微粒而显白色浑浊，与一定量的标准氯化钠溶液在相同条件下产生的氯化银浑浊程度比较，判断供试品中氯化物是否符合限量规定。



4.古蔡法的原理是药物中的砷与氢气作用生成砷化氢，再与溴化汞试纸作用生成砷斑而进行的限量检查法。

5.药典中规定检查的干燥失重是检查药物中的水和挥发性的物质。

6.药典中对酸碱度检查常用的方法有指示剂法、酸碱滴定法、pH值测定法。





7.澄清度检查是检查药品溶液中的不溶性杂质。

8.溶液颜色检查药典采用的方法

有目视比色法、分光光度法、色差计法。

9.易炭化物检查是检查药物中夹杂的遇 硫酸
易 炭化 或易 氧化 而呈色的微量有机杂质





隨身課堂

《药物分析与检验技术》

模块四 药物杂质检查

--特殊杂质检查

敬请关注下一节内容

甾体激素类药物分析

