



隨身課堂

《药物分析》

药物的杂质检查---杂质与限量，检查方法

药学系 药学教研室 刘燕老师



学习目标

- 1.掌握药物杂质限量的表示及其**计算方法**；
- 2.熟悉药物纯度、杂质的概念，杂质的**检查方法**
- 3.了解药物杂质的**来源**和种类。



主要内容

- 1.药物的杂质与限量。药物纯度的概念及药物的纯度要求，药物杂质的来源与种类，
- 2.杂质的限量检查及计算方法。限量检查法：对照法、灵敏度法、比较法。杂质定量测定。
3. 杂质的检查方法：化学法、色谱法、光谱方法。



第一节 药物的杂质与限量



一、药物的杂质与纯度

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。

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、药物的杂质与纯度

3. 药物纯度与化学试剂纯度的区别

共同点：均规定所含杂质的**种类**和**限量**。

不同点：两个概念

(1) **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**。

(2) **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响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

优级纯（GR，绿标签）（一级品）：

主成分含量很高、纯度很高，适用于精确分析和研究工作，有的可作为基准物质。

分析纯（AR，红标签）（二级品）：

主成分含量很高、纯度较高，干扰杂质很低，适用于工业分析及化学实验。

化学纯（CP，蓝标签）（三级品）：

主成分含量高、纯度较高，存在干扰杂质，适用于化学实验和合成制备。

实验纯（LR，黄标签）：

主成分含量高，纯度较差，杂质含量不做选择，只适用于一般化学实验和合成制备。



3. 药物纯度与化学试剂纯度的区别

- 药物“纯度”是否合格：影响临床使用的安全性
- 化学“纯度”高低：品质优劣，化学可靠性

例--- “毒胶囊事件”：工业明胶 $\neq$ 药用明胶

例--- 化工企业生产：“盐酸克仑特罗” 瘦肉精
 $\neq$
药企GMP生产：“盐酸克仑特罗” 药物原料



3. 药物纯度与化学试剂纯度的区别

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、药物的杂质与纯度

4.药物的杂质

是指药物中存在的①无治疗作用

②影响药物的稳定性和疗效，

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 ?

1.生产过程中引入：

合成反应：原料、
中间体、副产物；
残留：试剂、溶剂；
一般杂质：酸碱、
水分、重金属等。

2.贮藏过程中引入：

环境影响所致：
• 发生的分解、转化、
聚合等产生的有关
杂质。



二、杂质的来源

1.生产过程中引入

- (1) 由于原料不纯而引入杂质
- (2) 未反应完全的原料、中间体、副产物、溶剂、试剂等
- (3) 从药用植物中提取分离过程中引入
- (4) 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

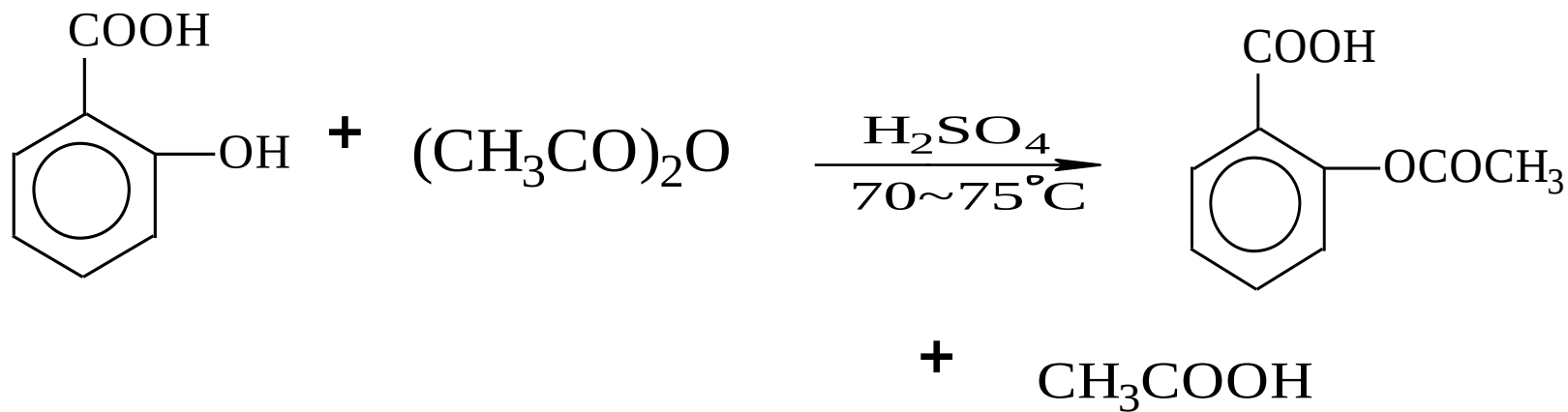


二、杂质的来源

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

制备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

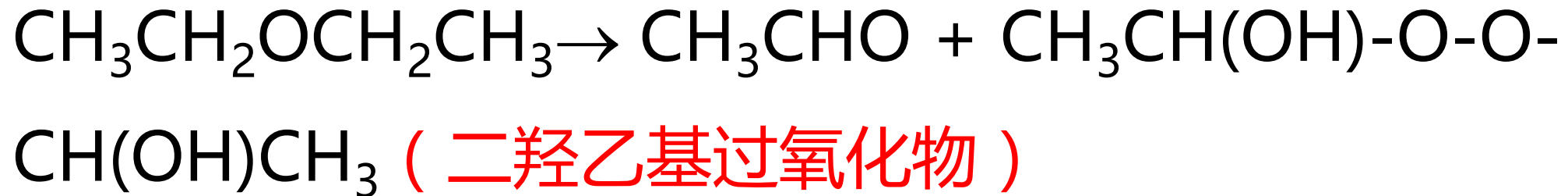
(2) 包装不当



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。



下列哪种情形不是药物引入杂质的途径（ 单选 ） **B**

A.制造过程中副产物

B.药物进入体内分解

C.原料不纯

D.药物保存不当

E.制造时所用容器不洁



三、杂质的种类与分类

按来源分

一般杂质

- 在自然界中分布较**广泛**，在**大多数药物**的生产和贮藏过程中均容易引入的**杂质**。
- 如：**酸、碱、水分、氯化物、硫酸盐、重金属、砷盐**。

特殊杂质

- **特定药物**的生产和贮藏过程中引入的**杂质**。
- 如：**阿司匹林→游离水杨酸，甲硝唑→2-甲基-5-硝基咪唑**。



三、杂质的种类与分类

本身一般**无害**，但其含量的多少可以反映出药物的纯度水平及生产工艺是否正常。

- 如氯化物、硫酸盐等；
- 仔细控制，保障**规范**生产。

对人体**有害**的杂质，影响用药安全

- 如：重金属、砷盐、氰化物等，
- **严格控制**：保证用药**安全**。

按毒性分

信号杂质

毒性杂质



三、杂质的种类与分类

按化学类别和特性分类

无机杂质

来源于生产过程，一般是已知的和确定的，直接影响药物的稳定性，反映生产工艺情况

有机杂质

合成中未反应完全的原料、中间体、副产物、降解产物等

残留溶剂

生产中使用，未除净的有机溶剂



- 下列各项中不属于一般性杂质的是: C
- A 重金属
- B 硫酸盐
- C 旋光活性物质
- D 砷盐
- E 铁盐



四、杂质的限量

定义

药物中所含杂质的最大允许量。

表示

百分之几(%)或百万分之几 (ppm)

计算

$$\text{杂质限量} = \frac{\text{杂质的最大允许量}}{\text{供试品的量}} \times 100\%$$

$$= \frac{\text{标准液浓度} \times \text{体积}}{\text{供试品的量}} \times 100\%$$

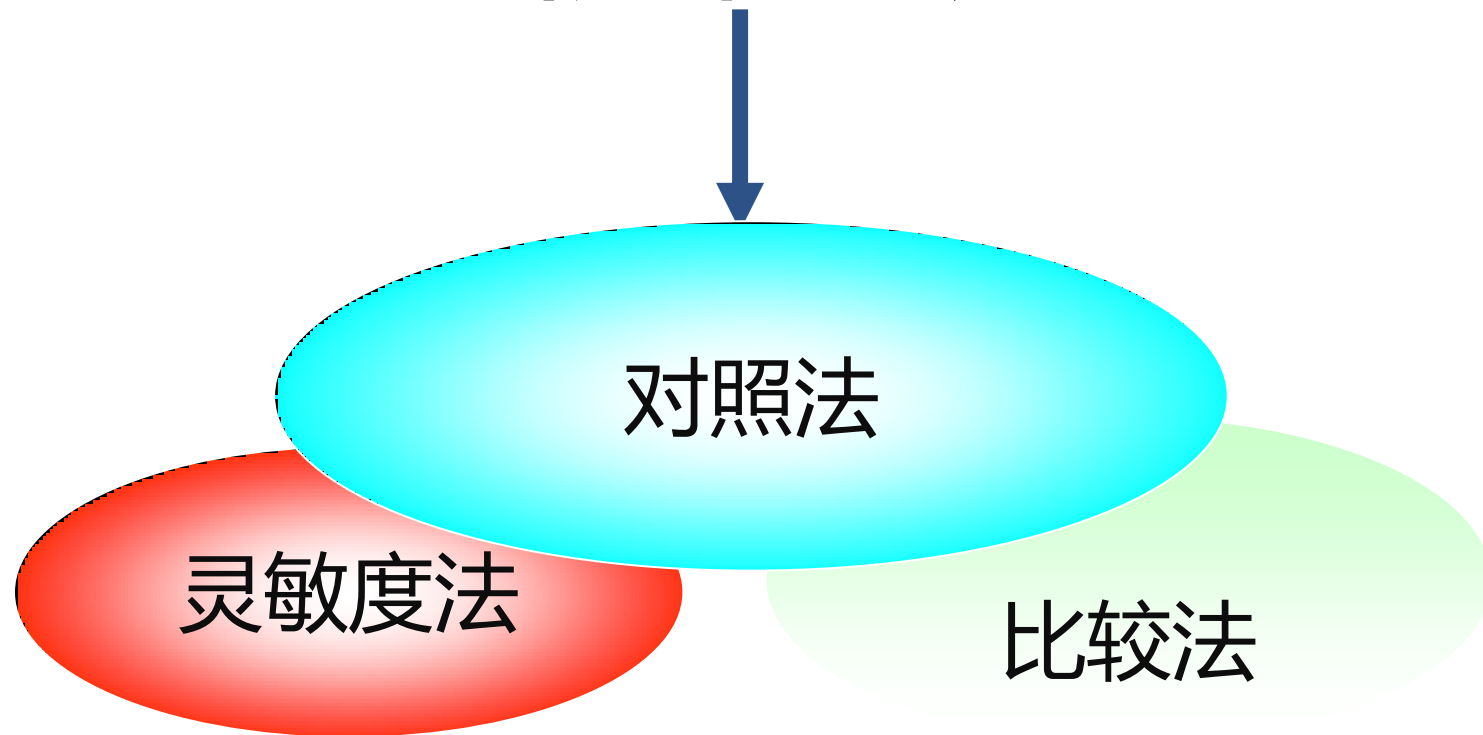
$$L(\%) = \frac{C \times V}{S} \times 100\%$$



四、杂质的限量

药物中杂质限量的控制方法：限量检查法和定量测定法

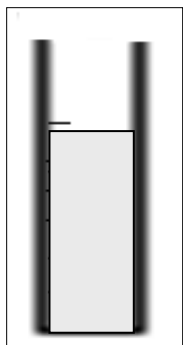
(一) 限量检查法



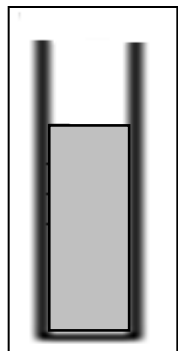
(一) 限量检查法

1 对照法

取**限量量的待检杂质**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,判断杂质限度是否符合规定。



(一) 限量检查法

2 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

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

特点：不需要对照品



(一) 限量检查法

3 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（通则0401），在284nm的波长处测定，吸收度不得大于0.32。



(二) 限量计算

药物中所含杂质的**最大允许量**，称杂质限量。可表达为：

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

用**对照法**检查可写成：

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

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



(二) 限量计算

$$\text{杂质限量} = \frac{\text{对照液浓度} \times \text{对照液体积}}{\text{供试品量}}$$

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

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



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：∵

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

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

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

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

$\therefore$ 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1μg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： $\because L_{ppm} = \frac{C \times V}{S} \times 10^6$

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

$\therefore$ 应取供试品0.5克。

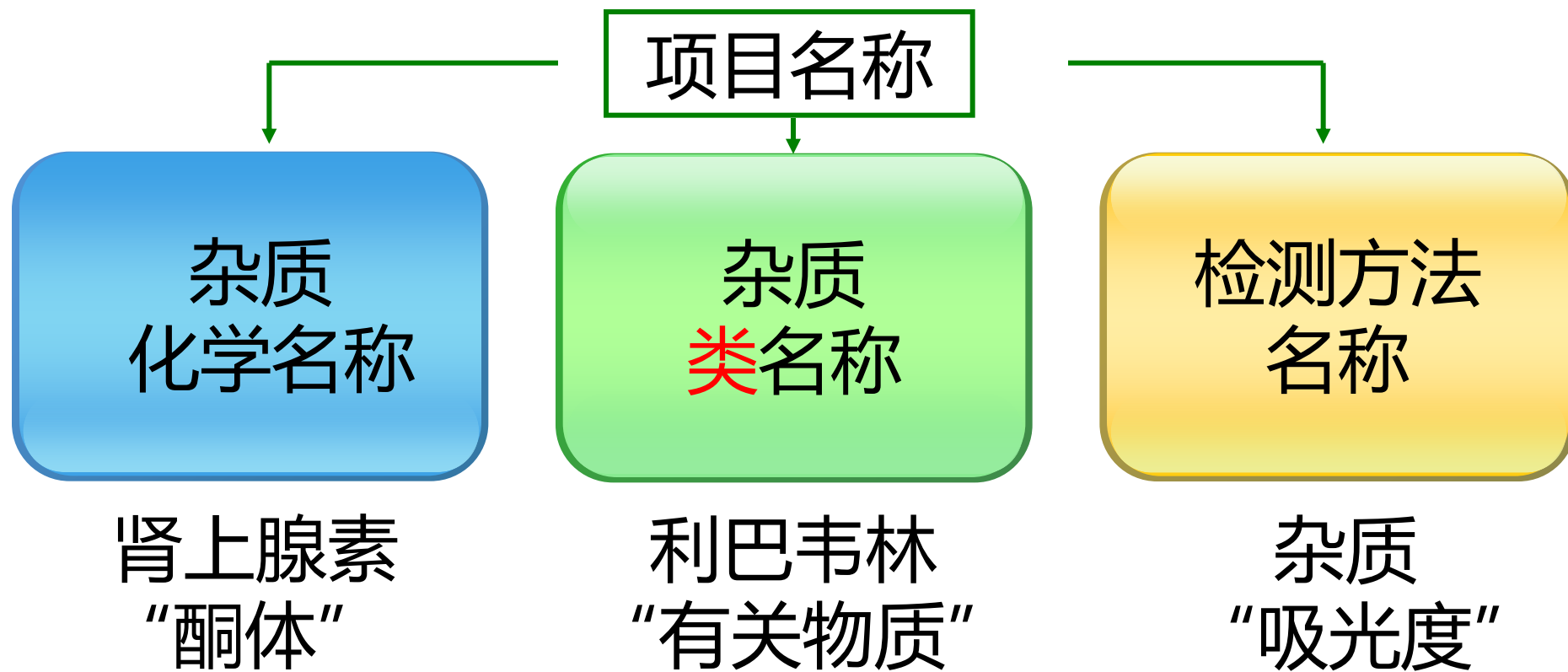


第二节 杂质的检查方法



一、杂质的研究规范

(一) 有机杂质在药品质量标准中的“项目名称” (P100)



一、杂质的研究规范

(二) 杂质检查项目的确定

- **原则：针对性**
- **依据：**起始原料、生产工艺、稳定性情况，确定检查项目。
- **尤其注意：**降解产物和毒性杂质。
 - 原料中已控制的杂质，在制剂中一般不再控制。
 - 降解产物和毒性杂质：制剂中也必须检查。



一、杂质的研究规范

(三) 杂质限度的确定

确定原则 (合理)

- 确保安全的前提下
- 顾及→生产可行性、批次波动性和药品的稳定性
- 可以根据原料药每日剂量来制订质控限度 (表3-1)



(三) 杂质限度的确定

表3-1 原料药与制剂的杂质限度

药物	最大日剂量	报告限度 ^a	鉴定限度 ^b	质控限度 ^c
原料药	$\leq 2\text{g}$ $> 2\text{g}$	0.05% 0.03%	0.10%或1.0mg 0.05%	0.15%或1.0mg 0.05%
制剂	$\leq 1\text{g}$ $> 1\text{g}$ $< 1\text{mg}$ $1 \sim 10\text{mg}$ $> 10\text{mg} \sim 2\text{g}$ $> 2\text{g}$ $< 10\text{mg}$ $10 \sim 100\text{mg}$ $> 100\text{mg} \sim 2\text{g}$ $> 2\text{g}$	0.1% 0.05%	1.0%或5 μg 0.5%或20 μg 0.2%或2mg 0.10%	1.0%或50 μg 0.5%或200 μg 0.2%或3mg 0.15%

注：P101或下页



- a. 报告限度 (reporting threshold) : 超出此限度的杂质均应在检测报告中报告 , 并应报告具体的检测数据。
- b. 鉴定限度 (identification threshold) : 超出此限度的杂质均应进行定性分析 , 确定其化学结构。
- c. 质控限度 (qualification threshold) : 质量标准中**一般允许的杂质限度** , 如制订的限度高于此限度 , 则应有充分的依据。



一、杂质的研究规范

（四）杂质检查方法的选择与验证

分析方法：化学法、光谱法、色谱法等，有机杂质多用HPLC。

方法要求：专属、灵敏，

有机杂质检查时，多采用梯度洗脱。如：司帕沙星、地高辛等的有关物质检查都采用梯度洗脱。

检测限

一定要符合“杂质限度”检查的要求，“最低检测限” ≠ “报告限度”。



二、杂质的常用检查方法

药物与杂质间的性质差异

物理性质

外观
性状

分配
或吸附

对光
的吸收

化学性质

酸碱性

氧化还原
性质

化学
反应



常用方法

化学方法

色谱方法

光谱方法

物理方法

方法的详细内容见特殊杂质检查





隨身課堂

《药物分析》

药物的杂质检查---杂质与限量，检查方法

敬请关注下一节内容

药物的杂质检查---一般杂质检查

