



隨身課堂

《药物分析》

药物的杂质检查（溶液颜色、澄清度、酸碱度）

药学系 药学教研室 刘燕老师



学习目标

- 1.掌握氯化物、重金属、砷盐等一般杂质检查的原理、操作要点及试验条件；
- 2.熟悉炽灼残渣检查法、干燥失重测定法。溶液颜色检查、溶液澄清度检查；
- 3.了解硫酸盐和有机溶剂残留量测定法的基本原理



主要内容

一般杂质及其检查方法：

1. 氯化物、硫酸盐、重金属、砷盐等一般杂质检查的原理、方法及供试品的处理；

2. 炽灼残渣检查法、干燥失重测定法、**溶液颜色检查**、**溶液澄清度检查法**及**有机溶剂残留量**测定法的基本原理、方法及其注意事项。



第三节 一般杂质的检查方法



九、易炭化物检查法（对照法）

易炭化物：指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。

用硫酸呈色，与标准比色液比较。



十、残留溶剂测定法

• **主要检查**：在合成原料药，辅料或制剂生产的过程中使用的，但在工艺中未能完全除去**有机溶剂**。

（一）残留溶剂的分类

- 第一类：毒性较大的有机溶剂，应该避免使用
- 第二类：具有一定可逆毒性的有机溶剂，应该限制使用
- 第三类：低毒性有机溶剂，应按GMP或其他质控要求限制使用
- 第四类：尚无足够毒理学资料的有机溶剂；应按GMP或其他质控要求限制使用



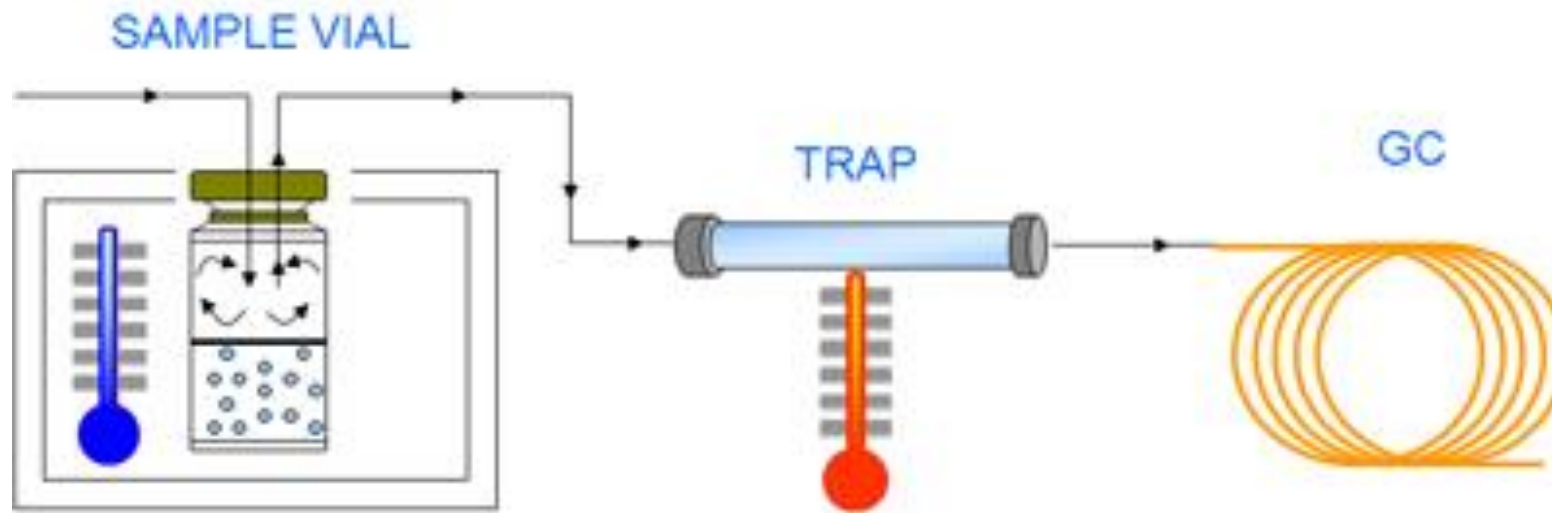
十、残留溶剂测定法

(二) 测定方法 (GC)

- 第一法：毛细管柱顶空进样等温法
 - 适用于所需要检查的有机溶剂数量不多，并且极性差异较小的情况。
- 第二法：毛细管柱顶空进样程序升温法
 - 适用于所需要检查的有机溶剂数量较多并且极性差异较大时的情况。
- 第三法：溶液直接进样法
 - 采用填充柱，亦可采用适宜极性的毛细管柱。



十、残留溶剂测定法



十、残留溶剂测定法

色谱柱类型		固定液/固定相
毛细管柱	非极性	100%的二甲基聚硅氧烷
	极性	聚乙二醇（PEG-20M）
	中极性	（35%）二苯基-（65%）甲基聚氧硅烷 （50%）二苯基-（50%）二甲基聚氧硅烷 （35%）二苯基-（65%）二甲基亚芳基聚氧硅烷 （14%）氰丙基苯基-（86%）二甲基聚氧硅烷 （6%）氰丙基苯基-（94%）二甲基聚氧硅烷
	弱极性	（5%）苯基-（95%）甲基聚氧硅烷 （5%）二苯基-（95%）二甲基亚芳基硅氧烷共聚物
填充柱		乙二烯苯-乙基乙烯苯型高分子多孔小球或其他适宜的填料 

十、残留溶剂测定法

(二) 系统适用性试验

(1) 柱效

- 用待测物的色谱峰计算，毛细管色谱柱 $n > 5000$ ，填充柱 $n > 1000$ 。

(2) 分离度：

- 色谱图中待测物色谱峰与其相邻色谱峰分离度 (R) 应 > 1.5 。



十、残留溶剂测定法

(3) 精密度

- 对照品溶液连续进样5次，所得待测物与内标物峰面积之比的 RSD ：
 内标法 RSD 应 $< 5\%$
 外标法 RSD 应 $< 10\%$

顶空条件的选择

- 时间：一般平衡30~45min
- 温度：对沸点较高的残留溶剂，通常选择较高的顶空平衡温度；但应兼顾试品的热分解特性。



十、残留溶剂测定法

(三) 计算法



十一、溶液颜色检查法

溶液颜色检查是控制药物生产过程中或贮存过程中产生**有色杂质**限量的方法。

《中国药典》方法：

目视比色法
分光光度法
色差计法



表 3-1 各种色调标准贮备液的配制

色调	比色用氯化钴液/ml	比色用重铬酸钾液/ml	比色用硫酸铜液/ml	水/ml
绿黄色	-	27	15	58
黄绿色	1.2	22.8	7.2	68.8
黄色	4.0	23.3	0	72.7
橙黄色	10.6	19.0	4.0	66.4
橙红色	12.0	20.0	0	68.0
棕红色	22.5	12.5	20.0	45.0

→ 10ml

表 3-2 各种色调色号标准比色液的配制表

色号	0.5	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
贮备液/ml	0.25	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	4.5	6.0	7.5	10.0
加水量/ml	9.75	9.5	9.0	8.5	8.0	7.5	7.0	5.5	4.0	2.5	0

色液10ml (表3-1, 3-2,)

如:
 注射用对氨基水杨酸钠溶液颜色检查方法:取供试品一瓶,加水溶解制成每1ml含0.2g的溶液,与黄色6号标准比色液比较,不得更深



三种比色用的溶液：比色用的

氯化钴
重铬酸钾
硫酸铜

五种色调标准贮备液（表3-1）

氯化钴
重铬酸钾
硫酸铜
水

各种色调色号标准比色液（表3-2）：贮备液
水





5种色调



每种色调配成10种色号





供试品配好，倒入配套的空白瓶



→目视比色，



十一、溶液颜色检查法

(二) 分光光度法

按规定测定供试液的**吸收度**，不得超过规定值

(三) 色差计法：

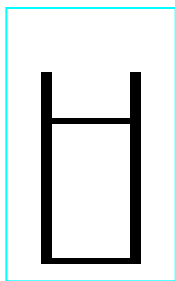
用仪器测定供试液与标准液之间的**色差**，不得超过规定的色差值。



十二、澄清度检查法

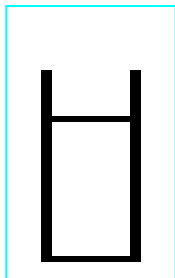
澄清度测定：是检查药品溶液中的**不溶性杂质**

样品管



一定浓度的供试品

对照管



规定级号的浊度标准液



十二、澄清度检查法

级号	0.5	1	2	3	4
浊度标准原液 (ml)	2.5	5.0	10.0	30.0	50.0
水 (ml)	97.5	95.0	90.0	70.0	50.0

浊度标准原液： 由贮备液加水配成

不同级号浊度标准液： 原液，水



十二、澄清度检查法

结果判断：

供试品溶液的澄清度与所用溶剂相同，或不超过0.5号浊度标准液的浊度判为**澄清**；

供试品溶液的浊度介于0.5至1号级浊度标准液的浊度之间，判为**几乎澄清**；

如稀（清）于或等于该品种项下规定级号的浊度标准液，判为**符合规定**；

如浓于规定级号的浊度标准液，则判为**不符合规定**。



1.澄清度检查时，配置浊度标准液所用的试剂是：

AD

A.乌洛托品

B.硫代乙酰胺

C.水合氯醛

D.硫酸肼

E.硫酸铜



十三、酸碱度检查法(P115)

目的：检查药物的**酸碱性杂质**

检查项目：？ 酸度、碱度、酸碱度、pH值

检查方法：？ 指示剂法、酸碱滴定法、pH值测定法

(一) 指示剂法

取一定量指示液,以**pH值的变色范围**作为酸碱性杂质的限度指标.



十三、酸碱度检查法

例：纯化水的**酸碱度**检查

以pH值的变色范围

取样品10ml，加甲基红指示液2滴，**不得显红色**；另取10ml，加溴麝香草酚蓝指示液5滴，**不得显蓝色**。

甲基红指示液 (pH4.2-6.3, 红-黄)

溴麝香草酚蓝指示液 (pH6.0-7.6, 黄-蓝)

pH值范围：4.2-7.6



十三、酸碱度检查法

(二) 酸碱滴定法

在一定指示液下,用酸或碱滴定供试品中碱性或酸性杂质,以消耗滴定液的 ml 数作为限度指标。



十三、酸碱度检查法

(二) 酸碱滴定法

例：葡萄糖的**酸度**检查

取本品2.0g，加水20ml溶解后，加酚酞指示液3滴与氢氧化钠滴定液(0.02mol/L)**0.20ml**，应显粉红色。

如果不显粉红色，说明？



十三、酸碱度检查法

(三) pH值测定法

用电位法测定供试品溶液的pH值。

例：葡萄糖氯化钠注射液的pH值检查应为 3.5-5.5。

中国药典（物理常数）

虚拟实训（随身课堂）

预习作业（随身课堂）



虚拟实训操作步骤

一、仪器准备: (1) - (5)

二、仪器校正: (6) -(11)

1.两种缓冲液的pH值分别是多少?

2. “定位”、“斜率” 两个按钮

(旋钮) 分别用于调节什么 ?

3.使用过程中电极如何处理 ?

三、测量样品pH : (12) - (16)

四、操作后处理 : (17) - (18)

虚拟实训 在随身课堂上, 看完文字性的内容并回答了问题后再播放虚拟训实

(1) 用去离子水清洗电极

(2) 通电, 预热30分钟。

(3) 选择开关旋钮调到PH档。

(4) 调节温度补偿旋钮, 使旋钮白线对准溶液温度值即25℃。

(5) 将斜率调节旋钮顺时针旋到底。

(6) 将清洗过的的电极插入PH=6.86的标准缓冲溶液中。

(7) 调节定位调节旋钮, 使仪器显示读数6.86。

(8) 用去离子水清洗电极。

(9) 将电极插入PH=4.00的标准缓冲溶液中。

(10) 调节斜率旋钮, 使仪器显示读数4.00。

(11) 用去离子水清洗电极。

(12) 将电极插入1号烧杯中的溶液中, 纪录显示屏的读数。

(13) 用去离子水清洗电极。

(14) 将电极插入2号烧杯中的溶液中, 纪录显示屏的读数。

(15) 用去离子水清洗电极。

(16) 将电极插入3号烧杯中的溶液中, 纪录显示屏的读数。

(17) 用去离子水清洗电极。

(18) 打开废液桶盖, 回收各种废液。



隨身課堂

《药物分析》

药物的杂质检查（溶液颜色，澄清度等）

敬请关注下一节内容

特殊杂质检查

