

有效性 针对一些药效进行检验项目
利福平结晶度，影响生物利用度

均一性 含量均一性
如“含量均匀度”试验

安全性 异常毒性、热原、降压物质和无菌等

纯度要求 对杂质限量进行检验

§ 1 药品杂质及其起源

杂质 (impurity) :

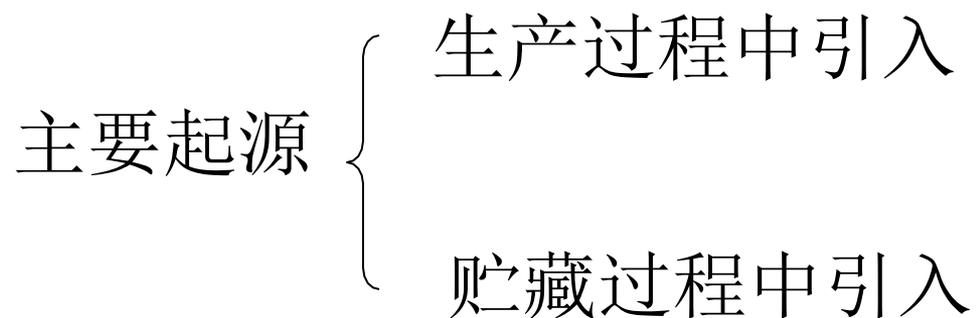
- 药品中存在无治疗作用
- 影响药品稳定性和疗效,
- 对人体健康有害物质;

一. 药品纯度

- 药品纯净程度；
- 外观性状、理化常数、杂质检测和含量测定等综合评定
- 控制药品纯度主要方面—杂质检验（纯度检验）

二. 杂质起源与分类

1. 杂质起源



(1) 生产过程中引入

原料药不纯

化学原料精制不完全
植物原料中结构类似物分离不完全
由动物脏器提取生物药品中一些组
织分离不完全

原料反应不完全

反应中间体或副产物在精制时未除净

生产中所用溶剂、试剂残留

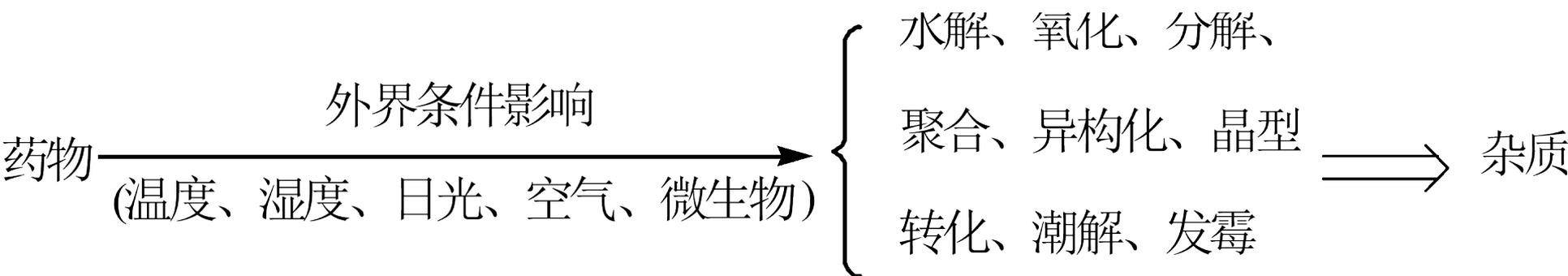
与生产器皿接触可能带入杂质

- 如：甾体激素类药品
 - 由甾体母核或结构类似其它甾体激素经结构改造制备
 - 可能带入原料、中间体、异构体、降解产物及残留溶剂

- 如：肾上腺素合成
 - 经过中间体肾上腺酮，

(2) 贮存过程中引入

{ 贮存时间过长
包装及保管不妥



如：青霉素遇碱易水解为青霉噻唑酸，
受热深入分解为青霉胺和青霉醛使青霉素失效。

2. 杂质分类

(1) 按杂质理化性质分为

- 无机杂质： Cl^- 、 SO_4^{2-} 、 S^{2-} 、 CN^- 、重金属等
- 有机杂质：有机药品中引入原料、中间体、副产物、分解物、异构体、残留溶剂等；
化学结构与活性成份类似—相关物质（related substance）
- 残留溶剂（residual solvents）：生产过程中使用有机或无机液体；含有已知毒性

(2) 按起源分为

- 普通杂质：各种药品生产或贮存过程中易引入杂质。
如：酸、碱、水分、氯化物、硫酸盐、重金属、砷盐、硫化物、氰化物、铁盐、铵盐、易炭化物、干燥失重、炽灼残渣、溶液颜色与澄清度、有机溶剂残留量等。
- 特殊杂质：该药品生产或贮存过程中，据药品性质、生产方法和工艺条件，有可能引入杂质；随药品不一样而改变
如：胰岛素中含氮量、多糖类物质中单糖等。

(3) 按杂质毒性分为

- 毒性杂质：如重金属、砷盐
- 信号杂质：普通无毒，含量多少反应药品
纯度

三. 药品杂质限量

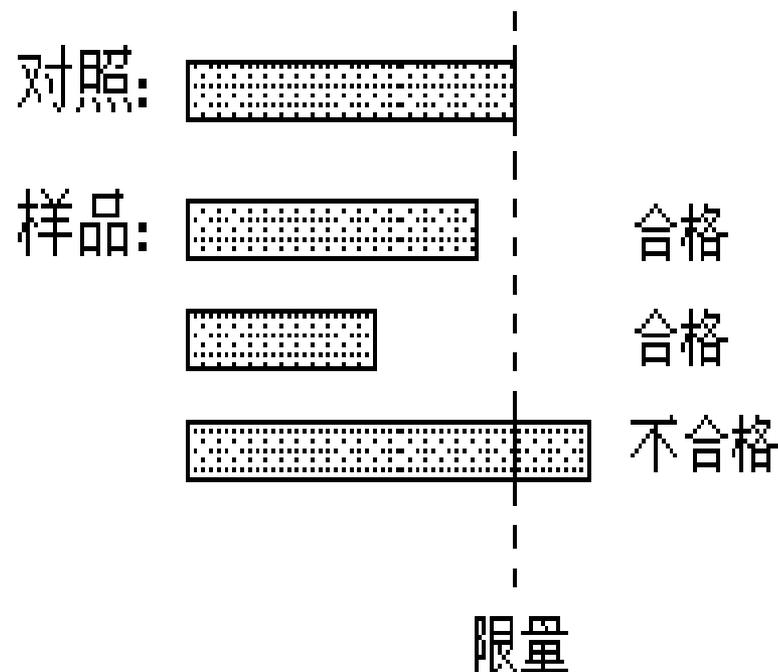
药品杂质含量越少越好。

- 药品中杂质完全除去，造成生产上操作困难，降低收率，增加成本。
- 药品效用、调制和贮藏考虑没必要。

不对人体有害标准下，允许药品中存在一定量杂质，其最高量——“杂质限量”。

1. 杂质检验方法

- 限量检验（limit test）：
检验杂质是否超出限量
- 杂质定量测定



对照法：两支纳氏比色管

- 样品管：一定量供试品
- 对照管：程度量待检杂质对照品

} 平行试验

⇒ 比较两管 { 颜色
 { 浑浊

2. 杂质限量

药品中所含杂质最大允许量，即：

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

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

L：杂质限量； S：供试品量；

C, V：标准溶液浓度, 体积；

§2 药品中杂质检验方法

杂质检验原理

药品与杂质**物理性质差异**：挥发性、颜色、溶解性、光学、色谱行为

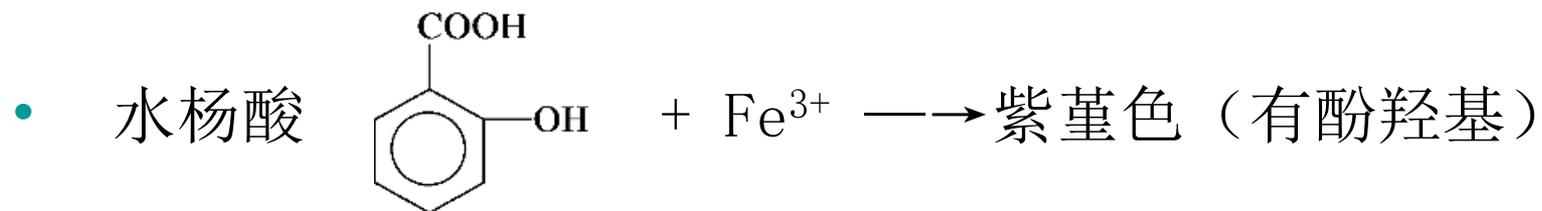
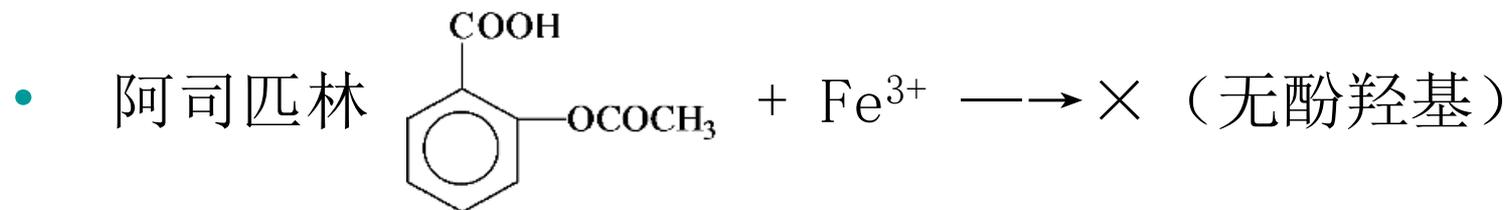
药品与杂质**化学性质差异**：酸碱性、氧化-还原性、杂质专属反应（颜色，沉淀或气体）

一. 化学法

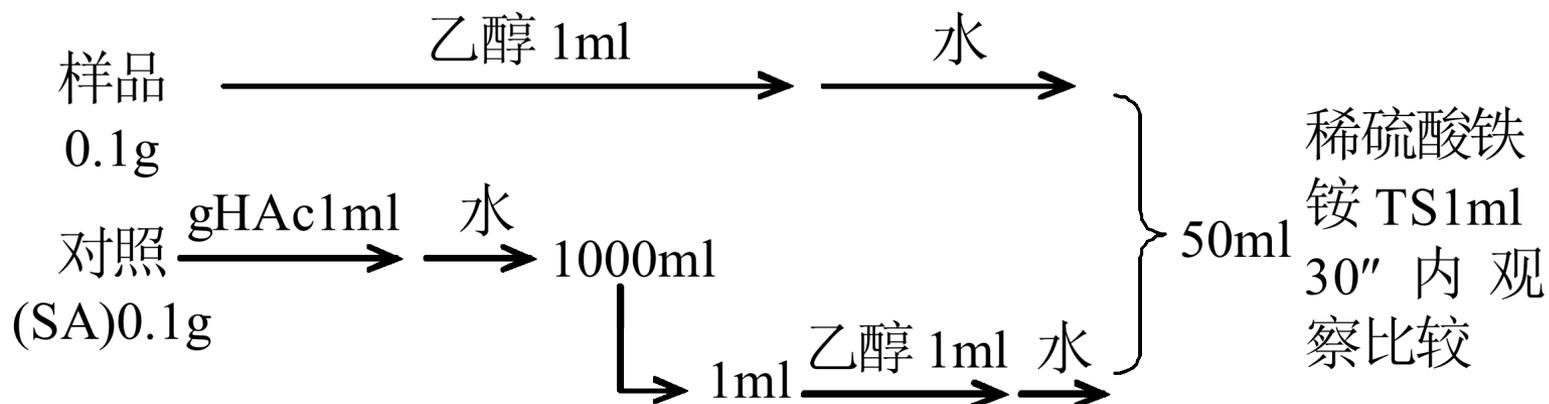
利用药品和杂质在化学性质上差异来进行。

如阿司匹林中游离水杨酸检验

1. 检验原理



2. 操作方法



- 30"内比色，预防操作时间过长造成阿司匹林水解；
- 对照液中加1mL冰醋酸：与样品液条件一致。

3. 杂质限量

$$L\% = \frac{0.1}{1000} \times 1 \times 100\% = 0.1\%$$

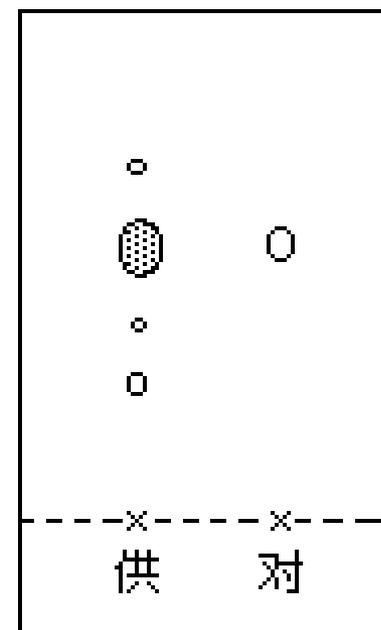
二. 色谱法（TLC）

较灵敏、简便、快速，不需特殊设备，

各国药典用于杂质限量检验

1. 杂质对照品法：已知杂质并能制备杂质对照品

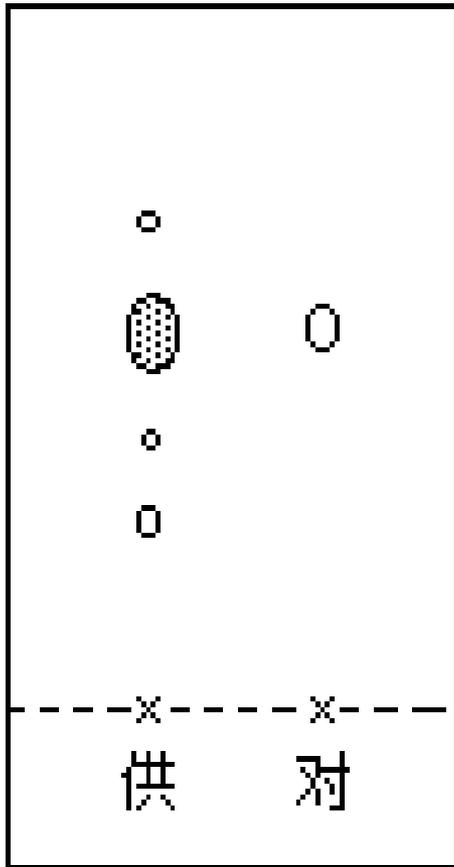
- 供试品溶液；
一定浓度杂质对照品溶液；
- 分别点样于同一硅胶薄层板上，
展开、定位、检验；
- 供试品中含杂质斑点与对应杂质对照斑点；
- 须杂质对照品，应用上受限制。



2.供试品本身对照法:杂质结构不确定或无杂质对照品

- 供试品溶液**按限量要求**稀释至一定浓度作为对照溶液;
- 供试品溶液和对照品溶液分别点样于同一硅胶薄层板上,展开、定位、检验;
- 供试品溶液所显杂质斑点 \neq 对照溶液所显主斑点颜色;
- 简便易行,不需制备对照品;
可配制几个限量对照品溶液,使用率很高。

如：吡罗昔康中相关物质检验



{ 供试液：20mg/mL
对照液：0.2mg/mL(供试液稀释100倍)

- 供试液与对照液点于同一薄层板；
- 判断：供试品溶液杂质斑点颜色 \neq 对照液主斑点颜色

3. 对照药品法：与供试品相同药品作对照品。

- 供试品与其相同药品对照品

分别点样于同一薄层板上，展开显色，

供试品杂质斑点 \leq 对照药品中杂质斑点数，颜色不得更深。

- 对照品与供试品相同，克服 2 法中对照品与杂质斑点有时不可比性。

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/708037017131006104>