

附件：明胶药用辅料标准草案公示稿

明 胶

Mingjiao

Gelatin

本品为动物结缔组织中胶原蛋白经酸、碱、酶、热等一种或几种方法适度水解并纯化后得到的蛋白质。本品分为凝冻型和非凝冻型。

【性状】凝冻型明胶为浅黄色至黄棕色、透明或半透明微带光泽的薄片、颗粒或粉末。

非凝冻型明胶为白色至浅黄色的粉末。

【鉴别】(1) 取本品 0.5g，置于玻璃试管中，加水 10ml，放置 10 分钟，再 60℃水浴 15 分钟，使之完全溶解后，在 2~8℃放置 6 小时。非凝胶型明胶：倾斜试管其内容物应立即流出；凝胶型明胶：倾斜试管其内容物则不能流出。

(2) 取本品 20mg，加水 2ml 在 55℃水浴中使溶解，加 12.5%硫酸铜溶液 0.05ml，混匀，再加 2mol/L 氢氧化钠溶液 0.5ml，溶液立即显蓝紫色。

(3) 取本品 40mg，置顶空瓶中，加 3mol/L 硫酸溶液 2.5ml，压盖，于 150℃放置 1 小时，放冷，加 3mol/L 氢氧化钠溶液 5ml，混匀，加入 1.41%氯胺 T 溶液（临用现配）2ml，混匀，室温静置 20 分钟，加入显色剂（取对二甲氨基苯甲醛 10.0g，加 60%高氯酸 35ml，缓缓加入异丙醇 65ml，混匀，临用现配）2ml，混匀，放置 60℃水浴 15 分钟，溶液应显红色至紫红色。

【检查】凝冻强度（仅限凝冻型明胶） 取本品两份各 7.50g，分别置内径为 59mm±1mm 的冻力瓶中，加水 105g，用橡胶塞密封，在室温下放置 1~4 小时，使供试品充分吸水膨胀，在 65℃±2℃的水浴中搅拌加热 15 分钟使溶散均匀，取冻力瓶置磁力搅拌器上，打开瓶塞，加磁力搅拌子，再盖上橡胶塞，磁力搅拌 5 分钟，使溶液分散均匀，并使凝结在冻力瓶内壁的水混合到溶液中，制成 6.67%的供试胶液。在室温条件下放置，使瓶内的胶液温度降至约 30℃后；再将冻力瓶放入已调节水平的恒温水浴箱中，在 10℃±0.1℃中保温 16~18 小时后，迅速取出冻力瓶，擦干外壁水珠，打开冻力瓶的橡胶塞，将冻力瓶放置在凝胶强度测定仪的测试平台上，使冻力瓶的中心在探头正下方，采用直径为 12.7mm±0.1mm 且底部边缘锐利的圆柱型探头，以每秒 0.5mm 的下行速度，测定探头下压至凝胶表面下凹 4mm 处的凝冻强度读数，取两份供试品测定结果的平均值，即得。凝冻强度应在标示值的±20%以内，两份供试品测量值的绝对差值不得过 10Bloom g。

酸碱度 取本品 1.0g，加水 99.0g，加盖，放置 1~4 小时后，在 65℃±2℃的水浴中加热 15 分钟，充分搅拌使供试品溶散均匀，放冷至 35℃，依法测定（通则 0631），pH 值应为 3.8~7.6。

透光率 取本品 7.5g，加水 105g，加盖，放置 1~4 小时，在 65℃±2℃的水浴中加热 15 分钟，充分搅拌使供试品溶散均匀，制成 6.67%的溶液，冷却至 45℃，照紫外-可见分光光度法（通则 0401）分别在 450nm 和 620nm 的波长处测定透光率，不得低于 50%(450nm)和 70%(620nm)。

电导率 取本品 1.0g, 加水 99.0g, 加盖, 放置 1~4 小时后, 在 $65^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 的水浴中加热 15 分钟, 充分搅拌使供试品溶散均匀, 制成 1.0% 的溶液, 作为供试品溶液。

另取水 100ml 作为空白溶液。

将供试品溶液与空白溶液置 $30^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ 的水浴中保温 1 小时后, 用电导率仪测定, 以铂黑电极作为测定电极, 先用空白溶液冲洗电极 3 次后, 测定空白溶液的电导率, 其电导率值应不得过 $5.0\mu\text{S}/\text{cm}$ 。取出电极, 再用供试品溶液冲洗电极 3 次后, 测定供试品溶液的电导率, 不得过 $1\text{mS}/\text{cm}$ 。

亚硫酸盐 取本品 20g, 置长颈圆底烧瓶中, 加水 50ml, 放置使溶胀后, 加稀硫酸 50ml, 即时连接冷凝管, 用水蒸气蒸馏, 馏液导入过氧化氢试液 (对甲基红-亚甲蓝混合指示液显中性) 20ml 中, 至馏出液达 80ml, 停止蒸馏; 馏出液中加甲基红-亚甲蓝混合指示液数滴, 用氢氧化钠滴定液 (0.02mol/L) 滴定至溶液显草绿色, 并将滴定的结果用空白试验校正, 每 1ml 氢氧化钠滴定液 (0.02mol/L) 相当于 0.64mg 的亚硫酸盐 (以 SO_2 计), 消耗氢氧化钠滴定液 (0.02mol/L) 不得过 1.6ml (0.005%)。

过氧化物 取本品 10g, 置 250ml 具塞烧瓶中, 加水 140ml, 放置 2 小时, 在 50°C 的水浴中加热迅速溶解, 立即冷却, 加硫酸溶液 (1→5) 6ml, 碘化钾 0.2g, 1% 淀粉溶液 2ml 与 0.5% 钼酸铵溶液 1ml, 密塞, 摇匀, 置暗处放置 10 分钟, 溶液不得显蓝色。另取水 140ml, 同法操作, 溶液不得显蓝色。

干燥失重 取本品, 在 105°C 干燥 15 小时, 减失重量不得过 15.0% (通则 0831)。

炽灼残渣 本品 1.0g, 依法检查 (通则 0841), 遗留残渣不得过 2.0%。

铬 取本品 0.5g, 精密称定, 置聚四氟乙烯消解罐内, 加硝酸 5~10ml, 混匀, 100°C 预消解 2 小时后, 盖好内盖, 旋紧外套, 置适宜的微波消解炉内, 进行消解。消解完全后, 取消解内罐置电热板上缓缓加热至红棕色蒸气挥尽并近干, 用 2% 硝酸溶液转入 50ml 聚四氟乙烯量瓶中, 并稀释至刻度, 摇匀, 作为供试品溶液。

同法制备空白溶液。

另取铬单元素标准溶液, 用 2% 硝酸溶液稀释制成每 1ml 中含铬 $1.0\mu\text{g}$ 的铬标准贮备液, 临用时, 分别精密量取适量, 用 2% 硝酸溶液制成每 1ml 含铬 0~80ng 的对照品溶液。

取供试品溶液与对照品溶液, 以石墨炉为原子化器, 照原子吸收分光光度法 (通则 0406 第一法), 在 357.9nm 的波长处测定。计算, 即得, 含铬不得过百万分之二。

铁 供试品溶液取“铬”项下; 精密量取铁单元素标准溶液 ($1000\mu\text{g}/\text{ml}$) 适量, 分别用盐酸溶液 (10→100) 定量稀释制成每 1ml 中含 Fe 元素 $0.5\mu\text{g}$ 、 $1\mu\text{g}$ 、 $1.5\mu\text{g}$ 、 $2\mu\text{g}$ 、 $3\mu\text{g}$ 的系列对照品溶液。照原子吸收分光光度法 (通则 0406 第一法), 在 248.3nm 的波长处分别测定, 计算。含铁不得过 0.003%。

锌 供试品溶液取“铬”项下; 精密量取锌单元素标准溶液 ($1000\mu\text{g}/\text{ml}$) 适量, 分别用盐酸溶液 (10→100) 定量稀释制成每 1ml 中含 Zn 元素 $0.5\mu\text{g}$ 、 $1\mu\text{g}$ 、 $1.5\mu\text{g}$ 、 $2\mu\text{g}$ 、 $3\mu\text{g}$ 的系列对

照品溶液。照原子吸收分光光度法（通则 0406 第一法），在 213.9nm 的波长处分别测定，计算。含锌不得过 0.003%。

微生物限度 取本品 10g，加入 pH7.0 无菌氯化钠-蛋白胨缓冲液至 100ml，在 2~8℃溶胀 1~2 小时，然后在 42℃±2℃水浴溶解 15 分钟，混匀制成 1:10 供试液，依法进行需氧菌总数、霉菌和酵母菌总数、大肠埃希菌检查（通则 1105 和通则 1106）。

取本品 10g，加入胰酪大豆胨液体培养基至 100ml，在 2~8℃溶胀约 1~2 小时，然后在 42℃±2℃水浴溶解 15 分钟，混匀，依法进行沙门菌检查（通则 1106）。

每 1g 供试品中需氧菌总数不得过 10^3cfu ，霉菌和酵母菌总数不得过 10^2cfu ，不得检出大肠埃希菌；每 10g 供试品中不得检出沙门菌。

细菌内毒素（供注射用） 取本品 0.15g，先加内毒素检查用水 3ml，封口，室温放置 30 分钟后，置于 80℃±2℃水浴中约 10 分钟，然后旋涡混合器中旋混 3 分钟，充分溶解后用内毒素检查用水稀释至所需浓度，依法检查（通则 1143），每 1g 样品中含内毒素的量应小于标示值。

【类别】助悬剂、成膜剂、黏合剂等。

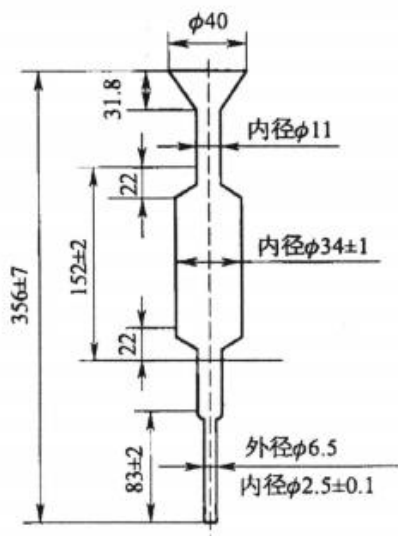
【贮藏】密封，在干燥处保存。

【标示】①应标明使用的抑菌剂名称或灭菌方式。②应标明凝冻型明胶或非凝冻型明胶；凝冻型明胶还应标明本品的凝冻强度，非凝冻型明胶应标明本品的分子量。③应标明运动黏度（按所附测定方法之一测定）。④供注射用明胶应标明本品每 g 中含内毒素的量应小于的标示值。

黏度测定法 1 取本品 4.50-9.00g，置已称定重量的烧杯中，加温水 20~40ml，置 60℃水浴中搅拌使溶化；取出烧杯，擦干外壁，加水使胶液总重量达到下列计算式的重量（含干燥品 15%），在 40℃±0.1℃时，照黏度测定法（通则 0633 第一法，毛细管内径为 2.0mm）测定。每次测定值与平均值的差值不得超过平均值的±1.0%。

$$\text{胶液总重量 (g)} = \frac{(1 - \text{干燥失重}) \times \text{称样量 (g)} \times 100}{15.0}$$

黏度测定法 2 取本品 7.5g，置锥形瓶中，加水 105g，加盖，室温放置 1~4 小时，在 65℃±2℃的水浴中加热 15 分钟，充分搅拌使供试品溶散均匀制成 6.67%的胶液，冷却至 61℃；开启恒温器，使流过黏度计夹套中水的温度为 60℃±0.1℃，用手指顶住黏度计毛细管末端，同时避免空气和泡沫进入，迅速将胶液倒入黏度计里，直到超过上刻度线 2~3cm。将温度计插入黏度计内，当温度稳定在 60℃±0.1℃时，将手指移开毛细管末端，用秒表准确记录液面自上刻度线下降至下刻度线的流出时间，精确到 0.1 秒。黏度计毛细管尺寸见下图（单位为 mm）。



按下式计算粘度：

$$\eta = 1.005At - \frac{1.005B}{t}$$

式中 η 为供试品的勃氏黏度，mPa·s；

1.005 为 6.67%明胶溶液在 60℃时的密度，g/ml；

t 为流过时间，s；

A ， B 为黏度计常数，通过校正测定。

计算结果精确到小数点后一位。重复测定两次结果的绝对差值不得过 0.1mPa·s。

注：非凝冻型明胶在冷水或热水中溶解。

凝冻型明胶在水中久浸即吸水膨胀并软化，重量可增加 5~10 倍；在热水中易溶，在稀醋酸中溶解，在热 50%甘油中溶解，在热的 90%甘油中略溶，在乙醇或乙醚中不溶。

起草单位：北京化工大学

联系电话：010-64438266

复核单位：广东省药品检验所

积极参与单位：罗赛洛(温州)明胶有限公司、福建省福宁浦生物科技有限公司、嘉利达(平阳)明胶有限公司、罗赛洛(广东)明胶有限公司、包头东宝生物技术股份有限公司、四川瑞宝生物科技股份有限公司、普邦明胶（黑龙江）有限公司

明胶药用辅料标准草案起草说明

一、来源与制法

参考美国、日本和欧洲药典，和实际样品拟定。

二、性状

参考欧洲药典，和实际样品拟定。

三、鉴别（1）、鉴别（2）

参考美国、日本和欧洲药典，和实际样品拟定。

四、鉴别（3）

参考日本药典、美国药典、欧洲药典，和实际样品拟定。经验证该方法可以同时应用于凝冻型明胶和非凝冻型明胶的鉴别。

五、凝胶强度（仅限凝冻型明胶）

参考中国药典四部胶囊用明胶、美国、日本和欧洲药典拟定。

六、酸碱度

参考美国、日本和欧洲药典拟定。

七、透光率

参考中国药典四部胶囊用明胶的透光率检查法。明胶的透光率与杂质有关，透光率除了在胶囊壳中有应用，还在赋形剂等方面也有要求，故拟定该项目的检查。

八、电导率、亚硫酸盐

参考美国、日本和欧洲药典拟定。

九、过氧化物、干燥失重、炽灼残渣、铬

参考中国药典四部胶囊用明胶拟定。

十、铁、锌

参考美国、日本和欧洲药典拟定。

十一、微生物限度

参考中国药典四部胶囊用明胶、美国、日本和欧洲药典拟定。

十二、细菌内毒素（供注射用）

根据药典委药用辅料细菌内毒素及热原检查法设定思路进行拟定。

十三、类别、贮藏、标示

标示参考美国药典和中国药典四部胶囊用明胶，且与草案中细菌内毒素项目相对应，贮藏参考中国药典四部胶囊用明胶和日本药典，类别参考美国药典并根据所收集样品实际情况拟定。

十四、黏度测定法

参考中国药典四部胶囊用明胶拟定。其中黏度测试法 1 优化了前处理步骤，调整了称样量的范围，对应的公式中还结合干燥失重的数据作为系数使结果更加准确。

十五、注

参考美国和日本药典和所收集样品的实际测定结果拟定。