附件：明胶药用辅料标准草案公示稿（第二次）

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，60℃水浴 15 分钟，使之完全溶解后，在 2~8℃放置 6 小时。非凝冻型明胶：倾斜试管其内容物应立即流出；凝冻型明胶：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（临用新配）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，临用新配）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）　照凝胶强度测定法（通则 0634 第一法）试验。取本品两份各 7.50g，分别置样品瓶 A 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，取样品瓶置磁力搅拌器上，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，并使凝结在样品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；再将样品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，迅速取出样品瓶，擦干外壁水珠，打开样品瓶的橡胶塞，采用直径为 12.7mm 的探头，以每秒 0.5mm 的下行速度，读取探头下压至凝胶表面下凹 4mm 所产生的读数即得。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。

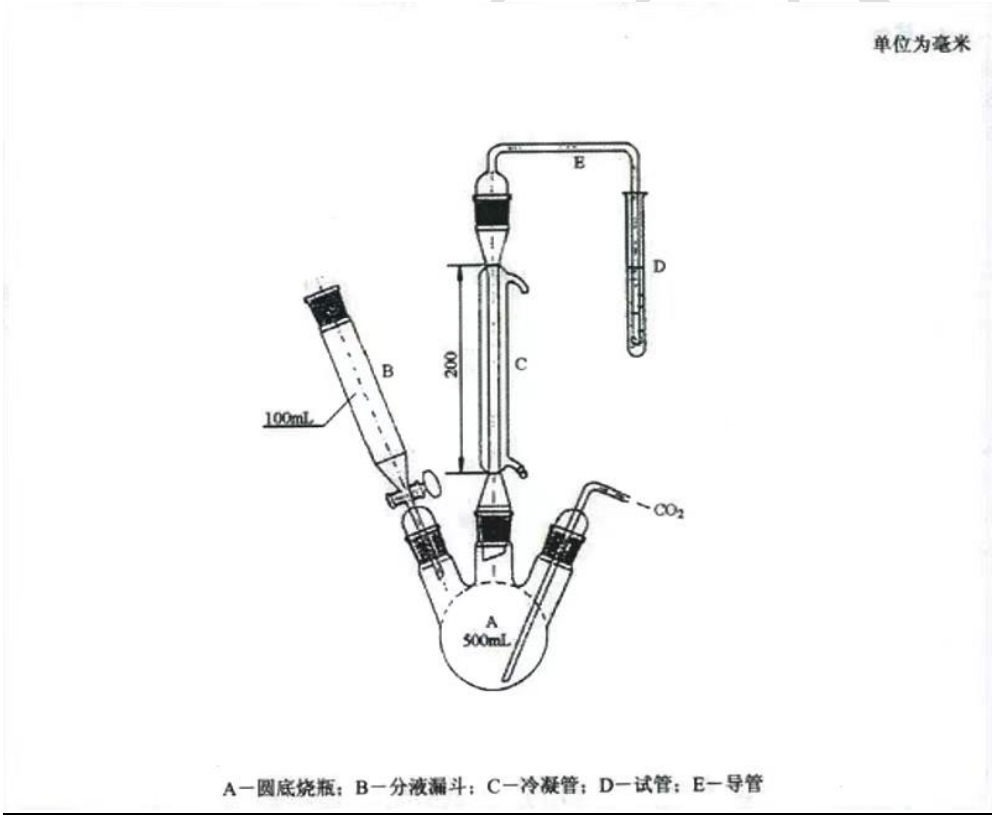
透光率　取本品 7.5g，加水 105g，加盖，放置 1~4 小时，在 65℃±2℃的水浴中加热 15 分钟，充分搅拌使供试品溶散均匀，制成 6.67%的溶液，冷却至 45℃，照紫外-可见分光光度法（通则 0401），分别在 450nm 和 620nm 的波长处测定透光率，不得低于 50%（450nm）和 70%（620nm）。

电导率　取本品 1.0g，加水 99.0g，加盖，放置 1~4 小时后，在 65℃±2℃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℃±1℃的水浴中保温 1 小时后，依法测定（通则 0681），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 5.0μS/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 1mS/cm。

亚硫酸盐 在烧瓶（A）中加入 150 ml 水，并在整个系统中通入二氧化碳气体（纯度不低于 99%），持续 15min，流速为 100ml/min。在 3%过氧化氢溶液 10 ml 中加入 1g/l 溴酚蓝-乙醇溶液 0.15ml，用 0.01mol/l 氢氧化钠标准滴定溶液滴定直至出现蓝紫色，不能滴过，并将此溶液加入到试管中（D）。在不影响二氧化碳气流的情况下取下分液漏斗（B），往烧瓶中加入本品 25.0g 和水 100ml。关闭分液漏斗阀，向漏斗中倒入 80ml 的 2mol/l 稀盐酸，打开分液漏斗阀，让盐酸溶液流入烧瓶中。在最后几毫升盐酸溶液完全流入烧瓶之前，关闭漏斗阀，确保没有二氧化硫逸出。煮沸 1h。打开分液漏斗活塞，停止通入二氧化碳气体，并停止加热和冷凝水。在试管中加入少量水，并将试管内溶液移至 200ml 的广口锥形烧瓶中，然后将其在 60℃～70℃水浴中加热 15min，冷却。加入溴酚蓝-乙醇溶液 0.1ml，然后用氢氧化钠标准溶液滴定，直至颜色由黄色变为蓝紫色（消耗体积为 V_1）。进行一次空白滴定（消耗体积为 V_0）。亚硫酸盐测定装置见下图。



按下式计算试样中亚硫酸盐的含量：

$$w = 64.060 \times 10^{-3} \times 0.5 \times (V_1 - V_0) \times \frac{c}{m} \times 100\%$$

式中 w 为亚硫酸盐的含量的质量分数，%

V_1 为消耗氢氧化钠标准滴定溶液的体积，ml；

V_0 为空白消耗氢氧化钠标准滴定溶液的体积，ml；

c 为氢氧化钠标准滴定溶液的实际浓度，mol/l；

m 为试样的质量，g；

64.060 为二氧化硫（SO_2）的摩尔质量的数值，g/mol；

10^{-3} 为换算系数；

0.5 为换算系数。

计算结果取整数。取平行测定结果的算术平均值为测定结果。含亚硫酸盐不得超过 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℃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℃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℃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，用硝酸溶液（3→100）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，用硝酸溶液（3→100）稀释制成每 1ml 中含铬 1.0μg 的铬标准贮备液，临用时，分别精密量取适量，用硝酸溶液（3→100）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。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适量，分别用硝酸溶液（3→100）定量稀释制成每 1ml 中含 Fe 元素 0.5μg、1μg、1.5μg、2μg、3μg 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适量，分别用硝酸溶液（3→100）定量稀释制成每 1ml 中含 Zn 元素 0.5μg、1μg、1.5μg、2μg、3μg 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℃士 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。

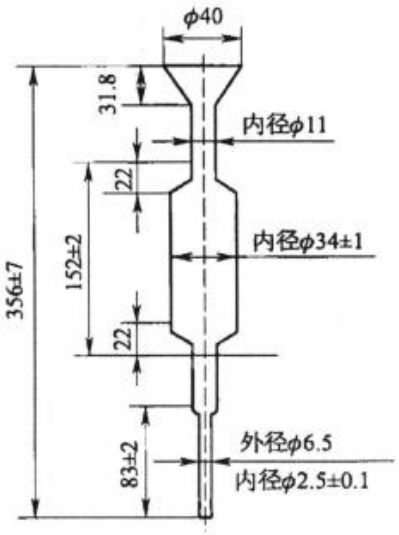
【贮藏】密封，在干燥处保存。

【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，置锥型瓶中，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）。



按下式计算黏度：

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

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。