

## 附件：聚乙二醇 4000 药用辅料标准草案公示稿

## 聚乙二醇 4000

Juyi'erchun 4000

Polyethylene Glycol 4000

本品为环氧乙烷和水缩聚而成的混合物。分子式以 $\text{HO}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{H}$ 表示，其中 $n$ 代表氧乙烯基的平均数。

**【性状】**本品为白色蜡状固体薄片或颗粒状粉末固体，略有特臭。

本品在水中易溶，在乙醇中溶解。

**凝点** 取本品，照凝点测定法（通则0613）测定，记录凝结过程中的最高温度，应为 $50\sim 56^\circ\text{C}$ 。

**黏度** 取本品25.0g，置100ml量瓶中，加水溶解并稀释至刻度，摇匀，用毛细管内径为0.8mm的平氏黏度计，依法测定（通则0633第一法），在 $40^\circ\text{C}$ 时的运动黏度为 $5.5\sim 9.0\text{mm}^2/\text{s}$ 。

**【鉴别】**（1）取本品0.05g，加稀盐酸5ml和氯化钡试液1ml，振摇，滤过；在滤液中加入10%磷钼酸溶液1ml，产生黄绿色沉淀。

（2）取本品0.1g，置试管中，加入硫氰酸钾和硝酸钴各0.1g，混合后，加入二氯甲烷5ml，溶液呈蓝色。

**【检查】平均分子量** 取本品约12g，精密称定，置干燥的250ml具塞锥形瓶中，精密加邻苯二甲酸酐的吡啶溶液（取邻苯二甲酸酐14g，溶于无水吡啶100ml中，放置过夜，备用）25ml，摇匀，加少量无水吡啶于锥形瓶口边缘封口，置沸水浴中，加热60分钟，取出冷却，精密加入氢氧化钠滴定液（0.5mol/L）50ml，以酚酞的吡啶溶液（1 $\rightarrow$ 100）为指示剂，用氢氧化钠滴定液（0.5mol/L）滴定至显红色，并将滴定的结果用空白试验校正。供试量（g）与4000的乘积，除以消耗氢氧化钠滴定液（0.5mol/L）的容积（ml），即得供试品的平均分子量，应为3400~4200。

**酸碱度** 取本品1.0g~5.0g，加水100ml和饱和氯化钾溶液0.3ml溶解后，依法测定（通则0631），pH值应为4.0~7.0~7.5。

**溶液的澄清度与颜色** 取本品5.0g，加水50ml溶解后，依法检查（通则0901与通则0902），溶液应澄清无色；如显浑浊，与2号浊度标准液（通则0902第一法）比较，不得更浓；如显色，与黄色2号标准比色液（通则0901第一法）比较，不得更深。

**乙二醇、二甘醇、三甘醇** 取本品4.0g, 精密称定, 置100ml量瓶中, 精密加入内标溶液[取1,3-丁二醇适量, 用无水乙醇-水(9:1)稀释成每1ml中约含4mg的溶液]1.0ml, 加无水乙醇-水(9:1)稀释至刻度, 摇匀, 作为供试品溶液。

另取乙二醇、二甘醇和三甘醇对照品适量, 精密称定, 加无水乙醇-水(9:1)稀释配制每1ml含乙二醇、二甘醇、三甘醇各4mg的对照品贮备溶液。再精密量取该溶液1.0ml, 置100ml量瓶中, 精密加入内标溶液1.0ml, 加无水乙醇-水(9:1)稀释至刻度, 摇匀, 作为对照品溶液。

照气相色谱法(通则0521)试验。以50%苯基-50%甲基聚硅氧烷为固定液(30m×0.53mm, 1 $\mu$ m)。起始温度60 $^{\circ}$ C, 维持5分钟, 以每分钟5 $^{\circ}$ C的速率升温至110 $^{\circ}$ C, 维持5分钟, 以每分钟5 $^{\circ}$ C的速率升温至170 $^{\circ}$ C, 维持5分钟, 再以每分钟35 $^{\circ}$ C的速率升温至280 $^{\circ}$ C, 维持40分钟(根据分离情况调整时间)。进样口温度为270 $^{\circ}$ C, 氢火焰离子化检测器温度为290 $^{\circ}$ C。量取供试品溶液与对照品溶液各1 $\mu$ l, 分别进样, 记录色谱图。按内标法计算, 含乙二醇、二甘醇与三甘醇均不得过0.1%。

**环氧乙烷和二氧六环** 取本品1g, 精密称定, 置顶空瓶中, 精密加入水1.0ml, 密封, 摇匀, 作为供试品溶液。

精密量取环氧乙烷水溶液对照品适量, 用水稀释制成每1ml约含2 $\mu$ g的溶液, 作为环氧乙烷对照品溶液。另取二氧六环对照品适量, 精密称定, 用水制成每1ml中约含20 $\mu$ g的溶液, 作为二氧六环对照品溶液。取本品1g, 精密称定, 置顶空瓶中, 精密加环氧乙烷对照品溶液与二氧六环对照品溶液各0.5ml, 密封, 摇匀, 作为对照溶液。

精密量取环氧乙烷对照品溶液及二氧六环对照品溶液各0.5ml置顶空瓶中, 加入新配制的0.001%乙醛溶液0.1ml, 密封, 摇匀, 作为系统适用性(灵敏度)溶液。照气相色谱法(通则0521)试验, 以5%苯基-95%甲基聚硅氧烷为固定液, 起始温度为35 $^{\circ}$ C, 维持5分钟, 以每分钟5 $^{\circ}$ C的速率升温至180 $^{\circ}$ C, 然后以每分钟30 $^{\circ}$ C的速率升温至250 $^{\circ}$ C, 维持5分钟(根据分离情况调整时间)。进样口温度为150 $^{\circ}$ C, 检测器温度为250 $^{\circ}$ C, 顶空瓶平衡温度为70 $^{\circ}$ C, 平衡时间为45分钟。取系统适用性(灵敏度)溶液顶空进样, 调节检测器灵敏度使环氧乙烷峰和二氧六环峰高的信噪比均大于5, 乙醛峰和环氧乙烷峰的分离度不小于2.0。分别取供试品溶液及对照溶液顶空进样, 重复进样至少3次。环氧乙烷峰面积的相对标准偏差应不得过15%, 二氧六环峰面积的相对标准偏差应不得过10%, 按标准加入法计算, 环氧乙烷不得过0.0001%, 二氧六环不得过0.001%。

**甲醛** 取本品1g，精密称定，加入0.6%变色酸钠溶液0.25ml，在冰水中冷却后，加硫酸5ml，摇匀，静置15分钟，缓缓定量转移至盛有10ml水的25ml量瓶中，放冷，缓慢加水加至刻度，摇匀，作为供试品溶液。

另取甲醛溶液适量，精密称定，置100ml量瓶中，加水稀释至刻度，制成每1ml含含甲醛3mg的溶液，精密量取1ml，置100ml量瓶中，用水稀释至刻度；精密量取1ml，自“加入0.6%变色酸钠溶液0.25ml”起，同法操作，作为对照液。取上述两种溶液，照紫外-可见分光光度法（通则0401），在567nm波长处测定吸光度，并用同法操作的空白溶液进行校正。供试品溶液的吸光度不得大于对照溶液的吸光度（0.003%）。

**水分** 取本品2.0g，照水分测定法（通则0832第一法1）测定，含水分不得过1.0%。

**炽灼残渣** 取本品，依法检查（通则0841），遗留残渣不得过0.1%。

**重金属** 取本品4.0g，加盐酸溶液（9→1000）5ml与水适量，溶解后，用稀醋酸或氨试液调节pH值至3.0~4.0，再加水稀释至25ml，依法检查（通则0821第一法），含重金属不得过百万分之五。

**【类别】** 药用辅料——软膏剂和润滑剂等。

**【贮藏】** 密闭保存。

**【标示】** 应标明重均分子量及分子量分布系数的标示值（可按下述测定方法测定）。

**分子量及分子量分布测定方法** 分别取聚乙二醇600、聚乙二醇1000、聚乙二醇4000、聚乙二醇7000和聚乙二醇10000分子量对照品适量，加流动相溶解并稀释制成每1ml约含2mg的溶液作为对照品溶液。称取样品适量，加流动相溶解并稀释制成每1ml中约含2mg的溶液作为供试品溶液。照分子排阻色谱法（通则0514）测定，采用适宜分离范围的凝胶色谱柱，以0.1mol/L硝酸钠溶液（含0.02%抑菌剂）为流动相，示差折光检测器；检测器温度为35℃，柱温35℃，取对照品溶液各100μl注入液相色谱仪，记录色谱图，由GPC 软件计算回归方程，线性相关系数R应不得小于0.99。取供试品溶液100μl，同法测定，根据回归方程计算供试品的重均分子量和分子量分布。供试品的重均分子量应为标示值的90%~110%，分布系数应为标示值的90%~110%。（抑菌剂为2-甲基-4-异噻唑啉-3-酮和5-氯-2-甲基-4-异噻唑啉-3-酮（如ProClin300）或其他抑菌效力相当的小分子抑菌剂。）

注：本品在水中易溶，在乙醇中溶解。

起草单位：南京威尔生物科技有限公司

复核单位（指导单位）：江苏省食品药品监督检验研究院 联系电话：025-86251150

参与单位：科莱恩化工（惠州）有限公司、上海卡乐康包衣技术有限公司、禾大化学品（上海）有限公司

## 聚乙二醇4000药用辅料起草说明

### 一、性状

根据《国家药用辅料标准编写细则（2023年暂行版）》中的要求修订：因“略有特臭”描述的实验确认有困难，删除该描述；同时因为固体成型工艺的不同，聚乙二醇可能呈现不同的外观形态，删除“蜡状固体薄片或颗粒状粉末”的描述。另将溶解度放于正文最后以“注”的形式体现，作为信息参考。

### 二、凝点

凝点的设置主要用于控制本品分子量及其分布，与现有标准中已经设置的“平均分子量、分子量及分子量分布”项目有重叠，加之，现有标准中凝点测定方法的误差较大，根据专委会意见，删除该项目。

### 三、酸碱度

因聚乙二醇在水溶液中解离能力弱，直接测定水溶液pH值时平衡时间长且稳定差，为此，参考USP-NF2023聚乙二醇标准中pH项下的测定方法，在供试品溶液中加入少量的饱和氯化钾溶液，并将取样量扩大5倍，以增加测定方法的可操作性及结果的稳定性；因本品的pH值上限与中和工艺的终点有关，对产品本身的质量无明显影响，均在pH中性附近，同时考虑测定的误差，修订时将其上限调整为7.5，项目名称也相应的由“酸度”修订为“酸碱度”。