

附件：预胶化羟丙基淀粉药用辅料标准草案公示稿

预胶化羟丙基淀粉

Yujiaohua Qiangbingji Dianfen
Pregelatinized Hydroxypropyl Starch

本品系羟丙基淀粉（木薯淀粉或豌豆淀粉来源）经物理方法破坏部分或全部淀粉粒后干燥而得的制品。按干燥品计算，含羟丙氧基（ $-\text{OCH}_2\text{CHOHCH}_3$ ）应为0.6%~8.9%。

【性状】本品为白色、类白色或淡黄色粉末或颗粒；或为半透明的长条状物或片状物。

【鉴别】（1）取本品约0.5g，加水2ml，混匀，加碘试液1滴，即显蓝色、蓝紫色、紫红色或红棕色。

（2）取本品0.1g，置100ml量瓶中，加稀硫酸12.5ml，水浴加热使溶解，放冷至室温，加水稀释至刻度，摇匀。取1ml上述溶液置具塞试管中，置冷水浴中，逐滴加入浓硫酸8ml，混匀，在水浴中放置3分钟，立刻将试管转入冰浴中冷却。沿试管壁小心加入茚三酮溶液（取茚三酮3g，加4.55%焦亚硫酸钠溶液100ml使溶解，即得）0.6ml，立即摇匀，在25℃水浴中放置100分钟，溶液显紫色。

（3）取本品，用甘油-水（1：1）制片（通则2001），在显微镜下观察，部分或全部失去淀粉原有的形状，显不规则颗粒或片状物；在偏振光下观察，部分或全部颗粒的偏光十字消失。

【检查】酸碱度 取本品3.0g，加水100ml，搅拌10分钟后，依法测定（通则0631），pH值应为4.5~8.0。

二氧化硫 取本品适量，依法检查（通则2331第一法），含二氧化硫不得过0.005%。

氧化性物质 取本品4.0g，置碘瓶中，加甲醇-水（1:1）50.0ml，密塞，振摇5分钟，转入具塞离心管中，离心至澄清，取上清液30.0ml，置碘瓶中，加冰醋酸1ml与碘化钾1.0g，密塞，摇匀，置暗处放置30分钟，加淀粉指示液1ml，用硫代硫酸钠滴定液（0.002mol/L）滴定至蓝色消失，并将滴定的结果用空白试验校正。每1ml硫代硫酸钠滴定液（0.002mol/L）相当于34μg的氧化物质（以 H_2O_2 计）。消耗硫代硫酸钠滴定液（0.002mol/L）的体积不得超过1.4ml（0.002%）。

1,2-丙二醇 取本品细粉约2.0g，精密称定，置100ml量瓶中，加乙醇适量，超声10分钟，放冷，用乙醇稀释至刻度，摇匀，离心（3000r/min）10分钟，取上清液或过滤后的溶液作为供试品溶液。

取1,2-丙二醇对照品适量，精密称定，用乙醇溶解并定量稀释制成每1ml中约含20μg的溶液，作为对照品溶液。

照气相色谱法（通则0521）试验，用6%氰丙基苯基-94%二甲基聚硅氧烷为固定液的毛细管柱为色谱柱；柱温为90℃；进样口温度为250℃；检测器温度为250℃。

理论板数按1,2-丙二醇计算不低于10 000，与相邻溶剂峰的分离度应符合要求。

精密量取供试品溶液与对照品溶液各1 μ l，分别注入气相色谱仪，记录色谱图，按外标法以峰面积计算，含1,2-丙二醇不得过0.1%。

环氧丙烷 取本品约1g，精密称定，置顶空瓶中，精密加入*N,N*-二甲基甲酰胺5ml，混匀，密封，作为供试品溶液。

取环氧丙烷适量，精密称定，用*N,N*-二甲基甲酰胺制成每1ml中含1 μ g的溶液，精密量取5ml，置顶空瓶中，密封，作为对照品溶液。

照气相色谱法（通则0521）测定，用6%氰丙基苯-94%二甲基硅氧烷为固定液的毛细管柱，起始温度为60 $^{\circ}$ C，维持8分钟，以每分钟35 $^{\circ}$ C的速率升温至220 $^{\circ}$ C，维持5分钟。检测器为氢火焰离子化检测器（FID），检测器温度为280 $^{\circ}$ C，进样口温度为250 $^{\circ}$ C。顶空瓶平衡温度为80 $^{\circ}$ C，平衡时间为30分钟。

取供试品溶液与对照品溶液分别顶空进样，记录色谱图，按外标法以峰面积计算，含环氧丙烷不得过0.0005%。

1-氯-2-丙醇和2-氯-1-丙醇 取本品约2g，精密称定，置具塞锥形瓶中，精密加入无水乙醇10ml，称重，混匀，超声3.5小时，放置室温后用无水乙醇补足减失重量，摇匀，滤过，取续滤液作为供试品溶液。

精密称取1-氯-2-丙醇对照品适量，用无水乙醇溶解并稀释成每1ml中含1-氯-2-丙醇0.2 μ g的溶液，作为对照品溶液。

精密量取上述对照品溶液5ml，置10ml量瓶中，用无水乙醇稀释到刻度，摇匀，作为灵敏度试验溶液。

另取氯丙醇（含75%1-氯-2-丙醇与25%2-氯-1-丙醇的混合物）13.5mg，用无水乙醇溶解并稀释成每1ml中含1-氯-2-丙醇0.2 μ g的溶液，作为系统适用性溶液。

照气相色谱法（通则0521）与质谱法（通则0431）测定，用以聚乙二醇-20M为固定液（或极性相近）的毛细管柱，起始温度为80 $^{\circ}$ C，维持8分钟，以每分钟35 $^{\circ}$ C的速率升温至220 $^{\circ}$ C，维持5分钟；进样口温度为200 $^{\circ}$ C，不分流进样；检测器为电子轰击源（EI）质谱检测器，电离能量为70eV，离子源温度为230 $^{\circ}$ C，载气为氦气，检测模式为SIM，1-氯-2-丙醇定性离子为43、45、79、81，定量离子为79，2-氯-1-丙醇定性离子为58、62、63、64、65，定量离子为62。

取灵敏度试验溶液1 μ l，注入气相色谱仪，1-氯-2-丙醇峰的信噪比应不得小于10。

取系统适用性溶液1 μ l，注入气相色谱仪，1-氯-2-丙醇与2-氯-1-丙醇色谱峰分离度应符合规定。

分别精密量取供试品溶液与对照品溶液各1 μ l，注入气相色谱仪，记录色谱图，按外标法（以1-氯-2-丙醇峰面积与2-氯-1-丙醇峰面积 \times 校正因子之和，其中2-氯-1-丙醇峰面积的校正因子为2.0）计算，含1-氯-2-丙醇和2-氯-1-丙醇不得过0.0001%。

干燥失重 取本品，在 130℃干燥 90 分钟，减失重量不得过 15.0%（通则 0831）。

炽灼残渣 取本品 1.0g，依法检查（通则 0841），遗留残渣不得过 0.6%。

铁盐 木薯来源：取本品2.0g，炽灼灰化后，残渣加盐酸1ml与硝酸3滴，置水浴上蒸发至近干，放冷，加盐酸1ml使溶解，用水移至20ml量瓶中，加水稀释至刻度，摇匀，精密量取5ml，依法检查(通则0807)，与标准铁溶液1.0mL制成的对照液比较，不得更深(0.002%)。

豌豆来源：取本品 2.0g，炽灼灰化后，残渣加盐酸 1ml 与硝酸 3 滴，置水浴上蒸发至近干，放冷，加盐酸 1ml 使溶解，用水移至 50ml 量瓶中，加水稀释至刻度，摇匀，精密量取 10ml，依法检查(通则 0807)，与标准铁溶液 2.0mL 制成的对照液比较，不得更深(0.005%)。

重金属 取炽灼残渣项下遗留的残渣，依法检查（通则0821第二法），含重金属不得过百万分之二十。

砷盐 取本品 1.0g，缓缓灼烧使完全炭化，放冷，加硫酸 0.5~1ml 使湿润，继续低温加热至硫酸蒸气除尽后，再在 500~600℃炽灼至完全灰化，放冷，加盐酸 5ml 与水 21ml，依法检查（通则 0822 第一法），应符合规定（0.0002%）。

微生物限度 取本品，依法检查（通则 1105 与通则 1106），每 1g 供试品中需氧菌总数不得过 10^3 cfu，霉菌和酵母菌总数不得过 10^2 cfu，不得检出大肠埃希菌。

【含量测定】羟丙氧基 照甲氧基、乙氧基与羟丙氧基测定法（通则 0712 第一法）测定，即得。

【类别】 药用辅料，黏合剂和填充剂等。

【贮藏】 密闭保存。

【标示】 应标明本品的淀粉来源。

注：本品在水中溶胀。

起草单位：广东省药品检验所

联系电话：020-81853846

chenying@gdidc.org.cn

复核单位：上海市食品药品检验研究院、中国药科大学

预胶化羟丙基淀粉药用辅料标准草案起草说明

1 定义

2020 年版《中国药典》四部收载了本品，USP-NF2021 按不同来源分别收载本品，BP2021 收载本品，在不同检测项下区别不同来源。本次在定义中对产品来源进行规定，在不同的检测项目下对不同来源进行区别，可以保证标准适用于对应来源的产品。

2 鉴别

删除原鉴别(1), 该鉴别项无法区分开羟丙基淀粉与预胶化羟丙基淀粉。

鉴别(1) 淀粉遇碘会变色, 预胶化羟丙基淀粉以羟丙基淀粉为原料, 也具备该特征。国内外药典均收载了碘染色鉴别项。因来源不同, 淀粉的直链支链比不同, 可显蓝色、蓝紫色、紫红色或红棕色。

鉴别(2) 预胶化羟丙基淀粉在硫酸中生成丙二醇, 丙二醇再进一步脱水生成丙醛和丙烯醇, 这两种脱水产物在硫酸介质中可与茛三酮生成紫色络合物。故该鉴别是针对羟丙基的鉴别, 可以与原淀粉区别开。

鉴别(3) 因预胶化羟丙基淀粉部分或全部失去淀粉原有的形状, 而羟丙基淀粉可以观察到淀粉颗粒特征, 该鉴别可以区分预胶化羟丙基淀粉与羟丙基淀粉, 故拟增订该鉴别项。

3 检查

1,2-丙二醇 国内外药典均收载了该检查项, 限度相同。根据文献 1,2-丙二醇的来源主要为两方面, 一是在高温、强酸、强碱等剧烈条件下, 醚键可能断裂, 导致羟丙基从淀粉上脱落生成 1,2-丙二醇; 二是 1,2-丙二醇可能从反应物环氧丙烷衍生而来, 故需控制该杂质的含量。在原标准上仅操作细节进行完善。

环氧丙烷 预胶化羟丙基淀粉是以羟丙基淀粉为原料。羟丙基淀粉由原淀粉加入环氧丙烷经浓缩离心等工艺制得, 环氧丙烷对黏膜和皮肤有刺激性, 需控制其含量, 限度参照中国药典四部已有品种制订。

1-氯-2-丙醇和 2-氯-1-丙醇 文献报道氯丙醇被发现于羟丙基淀粉等变性淀粉中。1-氯-2-丙醇及 2-氯-1-丙醇是环氧丙烷的降解产物, 因其具有基因毒性, 故加以控制。食品添加剂联合专家委员会(JECFA) 和美国食品化学药典(FCC 11)中规定羟丙基淀粉中氯丙醇含量 ≤ 1 mg/kg; 国标也规定氯丙醇(1-氯-2-丙醇和 2-氯-1-丙醇总量)含量 ≤ 1 mg/kg。因此限度暂订为 0.0001%。方法建立时氯丙醇来源于 Macklin 和 TCI。

铁盐 经调研, 淀粉产品在来源和工艺中可能引入铁盐, 其中豌豆来源的产品, 铁盐的残留往往较高。国内外药典均已收载铁盐检查项, 美国药典和英国药典取炽灼残渣项下的残渣进行试验。中国药典原标准因为部分样品吸水溶胀呈凝胶状, 无法过滤, 操作无法继续进行, 故修订方法, 样品炽灼灰化后再进行铁盐限度考察。

砷盐 美国药典和英国药典均未收载砷盐检查项。中国药典原标准因为回收试验管砷斑的颜色浅于对照管, 可能是其为高分子化合物, 砷在包裹中难于挥发, 影响检测。采用 500~600℃炽灼后显色, 加样回收、标准砷溶液和样品同法进行处理, 加样回收斑点所显颜色深于对照管, 样品对测定无干扰, 故该方法可行。