

附件：肠溶明胶空心胶囊药用辅料标准草案公示稿

肠溶明胶空心胶囊

Changrong Mingjiao Kongxin Jiaonang

Enterosoluble Vacant Gelatin Capsules

本品系用胶囊用明胶加辅料和适宜的肠溶材料制成的空心硬胶囊。本品系由胶囊用明胶、适宜的肠溶材料和水，必要时可加入增塑剂、表面活性剂、分散剂、遮光剂、着色剂等辅料制成的空心硬胶囊，分为肠溶胶囊和结肠肠溶胶囊两种。

【性状】本品呈圆筒状，系由可套合和锁合的帽和体两节组成的质硬且有弹性的空囊。囊体应光洁、色泽均匀、切口平整、无变形、无异味，如有印字，字迹应清晰可见。本品分为透明（两节均不含遮光剂）、半透明（仅一节含遮光剂）、不透明（两节均含遮光剂）三种。

【鉴别】—(1) 取本品 0.25g，加水 50ml，加热使熔化，放冷，摇匀，取溶液 5ml，加重铬酸钾试液-稀盐酸（4:1）数滴，即产生絮状沉淀。

—(2) 取鉴别（1）项下的溶液 1ml，加水 50ml，摇匀，加鞣酸试液数滴，即产生浑浊。

—(3) 取本品约 0.3g，置试管中，加钠石灰少许，加热产生的气体能使润湿的红色石蕊试纸变蓝色。

取本品约 1.0g，置烧杯中，加新沸放冷的水 100ml，在 55℃水浴中使明胶溶解（若胶囊颜色存在干扰，可加入活性炭 3g，或根据颜色干扰程度适当调整活性炭用量，混匀），滤过，取续滤液 2ml，加 12.5%五水硫酸铜溶液 0.05ml，混匀，再加入 8.5%氢氧化钠溶液 0.5ml，溶液应显蓝紫色。

【检查】崩解时限 肠溶胶囊 取本品 6 粒，装满内容物（可选择乳糖、滑石粉、微晶纤维素或者淀粉，以不影响终点判断为选择内容物的依据），照崩解时限检查法（通则 0921）肠溶胶囊剂项下的方法检查，应符合规定。

结肠肠溶胶囊 取本品 6 粒，装满内容物（可选择乳糖、滑石粉、微晶纤维素或者淀粉，以不影响终点判断为选择内容物的依据），照崩解时限检查法（通则 0921）结肠肠溶胶囊项下的方法检查，应符合规定。

干燥失重 取本品 1.0g，将帽、体分开，在 105℃干燥 6 小时，减失重量应为 10.0%~16.0%（通则 0831）。

环氧乙烷和氯乙醇（此项适用于环氧乙烷灭菌的工艺）照气相色谱法（通则 0521）试验。

供试品溶液 取本品 2.0g，精密称定，置 20ml 顶空瓶中，精密加水 8.5ml，压盖密封，置 60℃水浴中，不断振摇使明胶溶解。

对照品溶液 取环氧乙烷和氯乙醇适量，精密称定，用水定量稀释制成每 1ml 中约含环氧乙烷和氯乙醇分别为 0.2μg 和 4.0μg 的混合对照溶液，精密量取混合溶液 10ml，置 20ml 顶空瓶中，压盖密封。

色谱条件 用 6% 氰丙基/苯基-94% 聚二甲基硅氧烷 (30m 或 60m×0.53mm, 3μm), 或与之性能相当的毛细管柱为色谱柱; 起始柱温 35℃, 维持 10 分钟, 以每分钟 20℃ 的速率升温至 230℃, 维持 5 分钟 (可根据具体情况调整); 检测器温度 250℃; 柱流速 1.8ml/min (可根据选择的色谱柱调整, 建议 60m 柱子选择 3.0ml/min); 顶空瓶平衡温度为 80℃, 平衡时间为 30 分钟。

系统适用性要求 对照品溶液色谱图中, 各成分峰之间的分离度均应符合要求。

测定法 取供试品溶液与对照品溶液分别顶空进样, 记录色谱图。

限度 按外标法以峰面积计算, 环氧乙烷不得过 0.0001%, 氯乙醇不得过 0.002%。

脆碎度、羟苯酯类、炽灼残渣、铬与微生物限度 照明胶空心胶囊项下的方法检查, 均应符合规定。

【类别】 药用辅料, 用于迟释胶囊剂的制备。

【贮藏】 密闭, 在温度 10~25℃, 相对湿度 35%~65% 条件下保存。

【标示】 应标明使用的抑菌剂名称, 是否采用环氧乙烷灭菌。

起草单位: 浙江省食品药品检验研究院

联系电话: 0571-87180327

复核单位: 安徽省食品药品检验研究院

肠溶明胶空心胶囊药用辅料标准草案起草说明

一、**修订定义。** 参照 USP-NF PF (2023.9.9 发布) 和 JP18 进行了修订。

二、**修订性状。** 参照 USP-NF PF (2023.9.9 发布)、JP18 和药典委关于《中国药典》四部药用辅料标准中性状项调整的公示进行了修订。

三、**修订鉴别。** 参照国内外药典 (中国药典 (ChP) 2020 年版四部、USP2022 年版、BP2020 年版、EP11.0 版) 中明胶品种和 USP PF (2023.9.9 发布) 中硬胶囊壳品种中鉴别项目修订。

本标准采用加入活性炭的方法, 消除色素对鉴别显色结果的影响。

四、修订检查项

1、**修订崩解时限。** 参照 USP PF (2023.9.9 发布) 中硬胶囊壳中崩解时限项目进行了修订。内容物的选择依据为不影响终点判断。内容物不限于乳糖、滑石粉、微晶纤维素或者淀粉。

2、**修订干燥失重。** 增加通则方法的引用。

3、**修订氯乙醇和环氧乙烷。** 现行版《中国药典》中氯乙醇和环氧乙烷测定项目方法系统适用性不佳, 且需要 2 个气相分析系统测定, 过程繁琐, 本项目对现行版氯乙醇和环氧乙烷测定方法进行优化。本项目建立了顶空 GC-FID 法同时测定环氧乙烷和氯乙醇残留量的方法, 经方法学验证, 该方法快速、简单、准确。

4、**删除松紧度。** 松紧度是衡量肠溶明胶空心胶囊生产工艺精准度的指标。在目前肠溶明

胶空心胶囊生产工艺下，鲜有松紧度不合格的样品，松紧度项目已不能真正有效控制肠溶明胶空心胶囊质量。

5、修订脆碎度。脆碎度是肠溶明胶空心胶囊使用企业关注的重要指标之一。本次标准提高收紧了限度要求，并根据胶囊长度的实际情况，分级规定了管的内径。

6、删除亚硫酸盐（以SO₂计）。亚硫酸盐旨在控制原料胶囊用明胶中还原剂亚硫酸盐的残留。原料胶囊用明胶中已控制亚硫酸盐残留量，所以在成品肠溶明胶空心胶囊中删除该控制项目。

7、修订羟苯酯类。规范了控制项目名称，将控制项目名称由“对羟基苯甲酸酯类”修订为“羟苯酯类”。

8、修订铬。删除“仲裁”的描述。

9、删除重金属。现行标准采用比色法对重金属进行控制。比色法专属性不强，操作繁琐，氧化铁色素影响结果测定。参考ICH Q3D指导原则，通过对72批次样品中1类元素砷（As）、镉（Cd）、汞（Hg）、铅（Pb），2A类元素钴（Co）、镍（Ni）、钒（V），以及铬（Cr）共8种元素进行含量测定和风险评估。结果显示，以上元素残留带来的风险较小，因此在元素杂质控制部分，删除重金属检查项。随着肠溶明胶空心胶囊配方组成、生产条件和生产工艺等的改变，为持续关注元素杂质带来的安全风险，生产企业及各方需适时参照相关要求对元素杂质进行安全性评估。

脆碎度、羟苯酯类、炽灼残渣、铬、微生物限度，以上几个项目，与明胶空心胶囊（药典委网站第三次公示）标准项下方法保持一致，并将同步修订。

明胶空心胶囊药用辅料标准草案公示稿（第三次）

明胶空心胶囊

Mingjiao Kongxin Jiaonang

Vacant Gelatin Capsules

本品系由胶囊用明胶加辅料制成的空心硬胶囊。~~本品系由胶囊用明胶和水，必要时可加入增塑剂、表面活性剂、分散剂、遮光剂、着色剂等辅料制成的空心硬胶囊。~~

【性状】本品呈圆筒状，系由可套合和锁合的帽和体两节组成的质硬且有弹性的空囊。囊体应光洁、色泽均匀、切口平整、无变形、无臭，外部如有印字，字迹应清晰可见。本品分为透明（两节均不含遮光剂）、半透明（仅一节含遮光剂）、不透明（两节均含遮光剂）三种。

【鉴别】~~（1）取本品 0.25g，加水 50ml，加热使熔化，放冷，摇匀，取溶液 5ml，加重铬酸钾试液 稀盐酸（4:1）数滴，即产生絮状沉淀。~~

~~（2）取鉴别（1）项下的溶液 1ml，加水 50ml，摇匀，加鞣酸试液数滴，即产生浑浊。~~

~~（3）取本品约 0.3g，置试管中，加钠石灰少许，加热产生的气体能使润湿的红色石蕊试纸变蓝色。~~

取本品约 1.0g，置烧杯中，加新沸放冷的水 100ml，在 55℃ 水浴中使充分溶胀溶解（若胶囊颜色存在干扰，可加入活性炭 3g，或根据颜色干扰程度适当调整活性炭用量，混匀），滤过，取续滤液 2ml，加 12.5% 五水硫酸铜溶液 0.05ml，混匀，再加入 8.5% 氢氧化钠溶液 0.5ml，溶液应显蓝紫色。

【检查】松紧度取本品 10 粒，用拇指与食指轻捏胶囊两端，旋转拨开，不得有粘结、变形或破裂，然后装满滑石粉，将帽、体套合并锁合，逐粒于 1m 的高度处直坠于厚度为 2cm 的木板上，应不漏粉；如有少量漏粉，不得超过 1 粒。如超过，应另取 10 粒复试，均应符合规定。

脆碎度取本品 50 粒，置表面皿中，放入盛有硝酸镁饱和溶液的干燥器内，置 25℃±1℃ 恒温 24 小时，取出，立即分别逐粒放入直立在木板（厚度 2cm）上的玻璃透明管（试样预锁长度小于 24mm 时，选用内径为 24mm，长为 200mm）内，试样预锁长度大于等于 24mm 时若胶囊无法平躺在 24mm 透明管中时，应更换为内径 30mm，长为 200mm 的透明管。将圆柱形砝码（材质为聚四氟乙烯，直径为 22mm，重 20g±0.1g）从玻璃管口处自由落下，视胶囊是否破裂，如有破裂，不得超过 52 粒。

崩解时限取本品 6 粒，装满内容物（可选择乳糖、滑石粉、微晶纤维素或者淀粉，以不影响终点判断为选择内容物的依据），照崩解时限检查法（通则 0921）胶囊剂项下的方法，加挡板进行检查，各粒均应在 10 分钟内崩解，除破碎的囊壳外，应全部通过筛网。如有胶囊壳碎片不能通过筛网，但已软化、黏附在筛网及挡板上，可作符合规定论。如有 1 粒不符合规定，应另取 6 粒复试，均应符合规定。

如胶囊锁合长度超过 20mm，则使用 3 孔吊篮进行检查。吊篮尺寸见图 1。

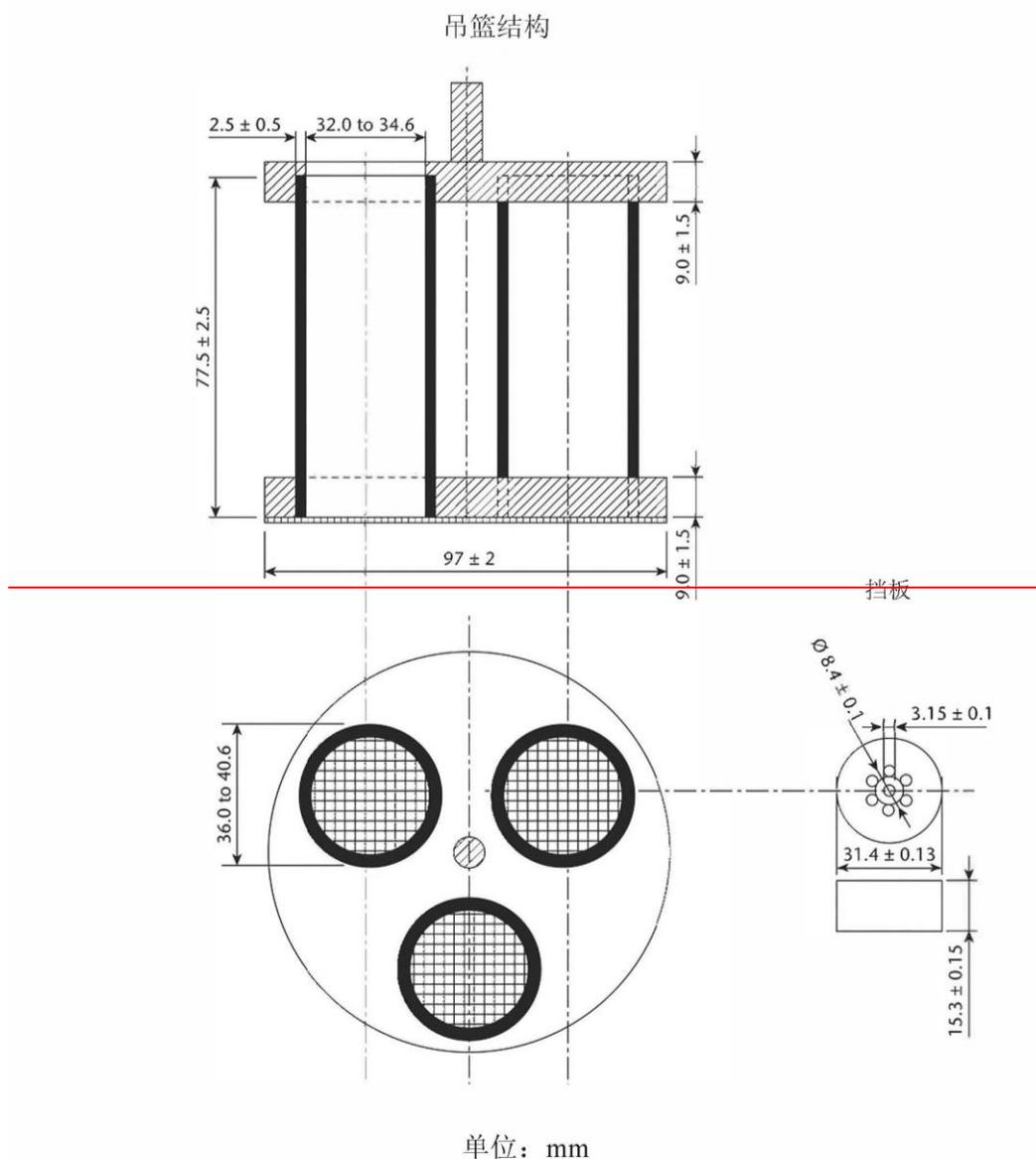


图 1 升降式崩解仪 3 孔吊篮结构

亚硫酸盐（以 SO_2 计） 取本品 5.0g，置长颈圆底烧瓶中，加热水 100ml 使溶化，加磷酸 2ml 与碳酸氢钠 0.5g，即时连接冷凝管，加热蒸馏，用 0.05mol/L 碘溶液 15ml 为接收液，收集馏出液 50ml，用水稀释至 100ml，摇匀，量取 50ml，置水浴上蒸发，随时补充水适量，蒸至溶液几乎无色，用水稀释至 40ml，照硫酸盐检查法（通则 0802）检查，如显浑浊，与标准硫酸钾溶液 3.75ml 制成的对照液比较，不得更浓（0.01%）。

羟苯酯类（此项适用于以羟苯酯类作为抑菌剂的工艺）照高效液相色谱法（通则 0512）测定。

供试品溶液 取本品约 0.5g，精密称定，置已加热水 30ml 的分液漏斗中，振摇使溶解，放冷，精密加乙醚 50ml，小心振摇，静置分层，精密量取乙醚层 25ml，置蒸发皿中，蒸干乙醚，

用流动相转移至 5ml 量瓶中并稀释至刻度，摇匀。

对照品溶液 精密称取羟苯甲酯、羟苯乙酯、羟苯丙酯、羟苯丁酯对照品各 25mg，置同一 250ml 量瓶中，加流动相溶解并稀释至刻度，摇匀，精密量取 5ml 置 25ml 量瓶中，用流动相稀释至刻度，摇匀。

色谱条件 用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂；以甲醇-0.02mol/L 醋酸铵溶液（58：42）溶液为流动相；检测波长为 254nm。

系统适用性要求 对照品溶液色谱图中，各成分峰之间的分离度均应符合要求。

测定法 精密量取供试品溶液与对照品溶液各 10 μ l，分别注入液相色谱仪，记录色谱图。

限度 按外标法以峰面积计算，含羟苯甲酯、羟苯乙酯、羟苯丙酯与羟苯丁酯的总量不得超过 0.05%。

氯乙醇（此项适用于环氧乙烷灭菌的工艺）取本品适量，剪碎，称取 2.5g，置具塞锥形瓶中，加正己烷 25ml，浸渍过夜，将正己烷液移至分液漏斗中，精密加水 2ml，振摇提取，取水溶液作为供试品溶液；另取氯乙醇适量，精密称定，加正己烷溶解并定量稀释成每 1ml 中约含 25 μ g 的溶液，精密量取 2ml，置盛有正己烷 24ml 的分液漏斗中，精密加水 2ml，振摇提取，取水溶液作为对照溶液。照气相色谱法（通则 0521）试验，用 10%聚乙二醇（或极性相近）为固定液的毛细管柱为色谱柱，柱温为 110 $^{\circ}$ C。供试品溶液中氯乙醇峰面积不得大于对照溶液峰面积（0.002%）。

环氧乙烷（此项适用于环氧乙烷灭菌的工艺）取本品约 2.0g，精密称定，置 20ml 顶空瓶中，精密加 60 $^{\circ}$ C 的水 10ml，密封，不断振摇使溶解，作为供试品溶液；取外部干燥的 100ml 量瓶，加水约 60ml，加瓶塞，称重，用注射器注入环氧乙烷对照品约 0.3ml，不加瓶塞，振摇，盖好瓶塞，称重，前后两次称重之差即为溶液中环氧乙烷的重量，用水稀释至刻度，摇匀，精密量取适量，用水定量稀释制成每 1ml 中约含 2 μ g 的溶液，精密量取 1ml，置 20ml 顶空瓶中，精密加水 9ml，密封，作为对照品溶液；照残留溶剂测定法（通则 0861 第一法）试验，用 5% 甲基聚硅氧烷或聚乙二醇（或极性相近）为固定液的毛细管柱为色谱柱，柱温为 45 $^{\circ}$ C。顶空瓶平衡温度为 80 $^{\circ}$ C，平衡时间为 15 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。供试品溶液中环氧乙烷的峰面积不得大于对照品溶液主峰面积（0.0001%）。

环氧乙烷和氯乙醇（此项适用于环氧乙烷灭菌的工艺）照气相色谱法（通则 0521）试验。

供试品溶液 取本品 2.0g，精密称定，置 20ml 顶空瓶中，精密加水 8.5ml，压盖密封，置 60 $^{\circ}$ C 水浴中，不断振摇使溶解。

对照品溶液 取环氧乙烷和氯乙醇适量，精密称定，用水定量稀释制成每 1ml 中约含环氧乙烷和氯乙醇分别为 0.2 μ g 和 4.0 μ g 的混合对照溶液，精密量取混合溶液 10ml，置 20ml 顶空瓶中，压盖密封。

色谱条件 用固定相为 5% 甲基聚硅氧烷（30m \times 0.53mm，2.65 μ m），或 6% 氰丙基/苯基-94% 聚二甲基硅氧烷（30m \times 0.53mm，3 μ m），或与之性能相当的毛细管柱为色谱柱；起始柱温 35 $^{\circ}$ C，

维持 10 分钟，以每分钟 20℃ 的速率升温至 230℃，维持 5 分钟（可根据具体情况调整）；检测器温度 250℃；柱流速为 1.8ml/min（推荐，可根据选择的色谱柱调整）；顶空瓶平衡温度为 80℃，平衡时间为 30 分钟。

系统适用性要求 对照品溶液色谱图中，各成分峰之间的分离度均应符合要求。

测定法 取供试品溶液与对照品溶液分别顶空进样，记录色谱图。

限度 按外标法以峰面积计算，环氧乙烷不得过 0.0001%，氯乙醇不得过 0.002%。

干燥失重 取本品 1.0g，将帽、体分开，在 105℃ 干燥 6 小时，减失重量应为 12.5%~17.5%（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 2.0%（透明）、3.0%（半透明）与 5.0%（不透明）。

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，盖上内盖，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% 硝酸转移至 50ml 量瓶中，并用 2% 硝酸稀释至刻度，摇匀，作为供试品溶液（如胶囊中含有钛白粉，在消解后将供试液定容后离心或过滤，取上清液或续滤液作为供试品溶液，或消解前加入 1ml 氢氟酸进行消解）。

同法制备试剂空白溶液。

另取铬单元素标准溶液，用 2% 硝酸稀释制成每 1ml 含铬 1.0μg 的铬标准贮备液，临用时，分别精密量取铬标准贮备液适量，用 2% 硝酸溶液稀释制成每 1ml 含铬 0~80ng 的对照品溶液。

取供试品溶液与对照品溶液，照电感耦合等离子体质谱法（通则 0412 第一法）测定，或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，两种测定方法可选做一项，计算，即得。含铬不得过 2ppm。如需要仲裁时，以电感耦合等离子体质谱法（通则 0412 第一法）的测定结果为准。

~~重金属 取炽灼残渣项下遗留的残渣，加硝酸 0.5ml 蒸干，至氧化氮蒸气除尽后，放冷，加盐酸 2ml，置水浴上蒸干后加水 5ml，微热溶解，滤过（透明空心胶囊不需滤过），滤渣用 15ml 水洗涤，合并滤液和洗液至乙管中，依法检查（通则 0821 第二法）。如空心胶囊中含有氧化铁色素对结果有干扰，在操作步骤“……移至纳氏比色管中，加水稀释成 25ml”后按第一法操作。含重金属不得过百万分之二十。~~

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 10³cfu，霉菌和酵母菌总数不得过 10²cfu，不得检出大肠埃希菌；每 10g 供试品中不得检出沙门菌。

【类别】 药用辅料，用于胶囊剂的制备。

【贮藏】 密闭，在温度 10~25℃，相对湿度 35%~65% 条件下保存。

【标示】 ①应标明使用的抑菌剂名称，是否采用环氧乙烷灭菌；②应标明本品运动黏度的标示值及范围（可按下述测定方法测定）。

附：黏度 取本品 4.50~9.00g，置已称定重量的 ~~100ml~~ 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 15.0%），将胶液搅匀后倒入干燥的具塞锥形瓶中，密塞，置 40℃±0.1℃ 水浴中，当胶液的温度达到 40℃±0.1℃ 后，移至平氏黏度计内，照黏度测定法（通则 0633 第一法，毛细管内径为 2.0mm），于 40℃±0.1℃ 水浴中测定。每次测定值与平均值的差值不得超过平均值的±1.0%。

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