

附件：果胶药用辅料标准草案公示稿

果 胶

Guojiao

Pectin

[9000-69-5]

本品系从柑橘皮、苹果渣或向日葵盘中提取得到的碳水化合物。按干燥品计算，含甲氧基（ OCH_3 ）不得少于6.7%，含半乳糖醛酸（ $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_7$ ）不得少于74.0%。

【性状】本品为白色至浅棕色的颗粒或粉末。

【鉴别】（1）取本品1%水溶液适量，加等量的乙醇，即形成一种半透明的凝胶状沉淀；另取本品1%水溶液5ml，加2mol/L氢氧化钠溶液1ml，室温放置15分钟，即形成凝胶或半凝胶状物。

（2）取本品0.1g，加0.05mol/L硫酸溶液2ml，煮沸后，用0.1mol/L氢氧化钠溶液2ml中和，再加碱性酒石酸铜试液，加热即生成氧化亚铜的红色沉淀。

（3）取本品约0.1g，置离心管顶空瓶中，加入三氟醋酸溶液（6.7→100）2ml，强力振荡使成凝胶状，密塞，置120℃烘箱中放置1小时，取出，离心，取上清液转移至50ml圆底烧瓶中，加水10ml，60℃旋转减压蒸干。残渣加90%甲醇溶液2ml使溶解，置通风橱中开盖，放冷，加无水甲醇2ml，摇匀，滤过，取续滤液作为供试品溶液。

取果糖、半乳糖、半乳糖醛酸各10mg，加90%甲醇溶液5ml使溶解，摇匀，作为对照品溶液。

照薄层色谱法（通则0502）试验，吸取供试品溶液和对照品溶液各1 μl ，分别点于同一硅胶G薄层板（推荐MERCK板）上，以乙酸乙酯-冰醋酸-水（2：1：1）为展开剂，二次展开，第一次展开距离为15cm，取出，晾干或吹干，第二次展开距离为15cm（无需更换展开剂），取出，晾干，喷以茴香醛溶液（取茴香醛0.5ml、冰醋酸10ml、甲醇85ml与硫酸5ml混合），110℃加热至斑点显示清晰。供试品溶液在与对照品溶液相应的位置上，显相同颜色的斑点。

【检查】**不饱和物** 取本品适量（约相当于干燥品0.05g），置烧杯中，加异丙醇0.25ml润湿。加水50ml，用磁力搅拌器混匀，并用0.5mol/L氢氧化钠溶液调节pH值至12.0，停止搅拌，在室温静置15分钟，用0.1mol/L盐酸溶液调节pH值至7.0，转移至100ml量瓶中，并用水稀释至刻度，作为供试品贮备液。精密量取三羟甲基氨基甲烷缓冲液（取三羟甲基氨基甲烷6.055g和氯化钙0.475g，置1000ml量瓶中，加水950ml溶解，用1mol/L盐酸溶液调pH值至7.0，并用水稀释至刻度）0.5ml、供试品贮备液1.0ml与水1.0ml，混匀，作为供试品空白溶液；精密量取三羟甲基氨基甲烷缓冲液0.5ml、水1.5ml与果胶裂解酶溶液（取果胶裂解酶约1g，置100ml量瓶中，用三羟甲基氨基甲烷缓冲液溶解并稀释至刻度）0.5ml，混匀，作为酶空白溶液；精密量取三羟甲基氨基甲烷缓冲液0.5ml、供试品贮备液1.0ml、水0.5ml与果胶裂解酶溶液0.5ml，混匀，作为供试品溶液。照紫外-可见分光光度法（通则0401），在235nm的波长处立即测定吸光度，并测定室温放置10分钟时的吸光度，按下式计算不饱和和产物的量。不饱和和产物应不小于 $0.5 \times 10^{-5} \text{mol}$ 。

$$\text{不饱和和产物的量}(\text{mol}) = \frac{(A_{10\text{-TS}} - A_{10\text{-EB}} - A_{10\text{-TB}}) - (A_{0\text{-TS}} - A_{0\text{-EB}} - A_{0\text{-TB}})}{4600}$$

式中 $A_{0\text{-TB}}$ 为样品空白溶液立即测定的吸光度，

~~A_{0-EB} 为酶空白溶液立即测定的吸光度；—
 A_{0-TS} 为供试品溶液立即测定的吸光度；—
 A_{10-TB} 为样品空白溶液在10分钟时的吸光度；—
 A_{10-EB} 为酶空白溶液在10分钟时的吸光度；—
 A_{10-TS} 为供试品溶液在10分钟时的吸光度。—~~

糖类与有机酸 取本品1.0g,置500ml烧瓶中,加乙醇3~5ml润湿,立即加水100.0ml,振摇至完全溶解,加盐酸乙醇溶液100.0ml(取盐酸0.3ml,加乙醇100ml,即得)混匀,立即滤过,精密量取续滤液25ml置已干燥至恒重的蒸发皿中,水浴蒸干,取残渣在50℃减压干燥2小时,遗留的残渣不得过20mg。

二氧化硫 取本品约10.0g,置1000ml圆底烧瓶中,边振摇边加水250ml,使样品分散,一加盐酸溶液(1→2)10ml,立即加热蒸馏,以2%醋酸铅溶液25ml作为吸收液,当馏出液约200ml时,使冷凝管下端离开收集液面,再蒸馏1分钟,用少量水淋洗插入醋酸铅溶液的装置部分,馏出液中加入盐酸10ml与淀粉指示液1ml,摇匀,用碘滴定液(0.01mol/L)滴定至溶液变蓝,且30秒内不褪色,并将滴定的结果用空白试液校正。每1ml碘滴定液(0.01mol/L)相当于二氧化硫0.6406mg。取本品约20.0g,置烧杯中,加水200ml,搅拌至完全溶胀,转移至1000ml两颈圆底烧瓶中,并用150ml水洗涤烧杯,合并洗涤液至两颈圆底烧瓶,摇匀。通过分液漏斗C加入6mol/L盐酸溶液20ml,依法检查(通则2331第一法),含二氧化硫不得过0.005%。

干燥失重 取本品,在105℃下干燥3小时,减失重量不得过10.0%(通则0831)。

重金属 取本品2.0g,依法检查(通则0821第二法),含重金属不得过百万分之十。

铅 取本品0.5g,精密称定,置聚四氟乙烯消解罐中,加硝酸6ml,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,在120℃下蒸发酸至近干,用硝酸溶液(2→100)洗涤消解罐,并转移溶液至50ml量瓶中,用硝酸溶液(2→100)稀释至刻度,摇匀,作为供试品溶液。

同法制备试剂空白溶液。

另取铅单元素标准溶液适量,用硝酸溶液(2→100)定量稀释制成每1ml中含铅0~80ng的系列对照品溶液。

分别精密量取供试品溶液和对照品溶液各1ml,精密加含1%磷酸二氢铵和0.2%硝酸镁的溶液0.5ml,混匀,采用石墨炉原子化器(1%磷酸二氢铵和0.2%硝酸镁的溶液可通过仪器在线加入),照原子吸收分光光度法(通则0406第一法),在283.3nm波长处分别测定,计算,即得。含铅不得过0.0005%。

砷盐 取本品0.67g,加盐酸5ml与水23ml,置于100ml锥形瓶中,加入硫酸5ml,加热至样品炭化,滴加浓过氧化氢溶液,至反应停止后继续加热,并滴加浓过氧化氢溶液至溶液无色,冷却后加水10ml,加热蒸发至产生浓烟,依法检查(通则0822第一法),应符合规定(0.0003%)。

残留溶剂 甲醇、乙醇与异丙醇 取本品约1.0g,精密称定,置100ml量瓶中,加蔗糖5g,精密加入内标溶液(每1ml中含仲丁醇5mg的溶液)1ml,加水适量使溶胀,加水稀释至刻度,用磁力搅拌器使溶液混合均匀,并继续搅拌使果胶完全溶解,精密称取2.0g溶液,置于顶空瓶中,密封,作为供试品溶液;精密称取甲醇、乙醇与异丙醇适量,用水稀释制成每1ml中约含甲醇3mg、乙醇5mg和异丙醇5mg的溶液,作为对照品贮备液;精密量取对照品贮备液与内标溶液各1ml,置100ml量瓶中,用水稀释至刻度,摇匀,精密称取2.0g溶液,置于顶空瓶中,密封,作为对照品溶液。照残留溶剂测定法(通则0861第一法)测

定，以6%氰丙基苯基-94%二甲基硅氧烷（或极性相似）为固定液的毛细管柱为色谱柱；柱温为70℃，进样口温度为200℃，检测器温度为280℃，顶空瓶平衡温度为70℃，平衡时间为10分钟，取对照品溶液顶空进样，各峰间的分离度应符合要求。取供试品溶液与对照品溶液分别顶空进样，记录色谱图，按内标法以峰面积计算，含甲醇不得过0.3%，乙醇与异丙醇均不得过0.5%，甲醇、乙醇与异丙醇总量不得过1.0%。

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】 甲氧基 取本品约5.0g，精密称定，置烧杯中，加60%乙醇-盐酸（20:1）150ml，搅拌10分钟，用经105℃干燥至恒重的3号垂熔玻璃坩埚滤过，用上述溶液洗涤6次，每次15ml，继续用60%乙醇洗至滤液不显氯化物反应，再用乙醇20ml洗涤，残渣在105℃干燥1小时，放冷，称重。精密称取干燥残渣的1/10重量，置250ml锥形瓶中，加乙醇2ml润湿，加新沸放冷的水100ml，振摇至全部溶解，加酚酞指示液5滴，用氢氧化钠滴定液（0.1mol/L）滴定，消耗滴定液体积为 V_1 ；再加氢氧化钠滴定液（0.5mol/L）20ml，剧烈振摇，放置15分钟，加盐酸滴定液（0.5mol/L）20ml，振摇至粉红色消失，加酚酞指示液，用氢氧化钠滴定液（0.1mol/L）滴定至溶液微显粉红色，记录体积为 V_2 。另取新沸放冷的水100ml，乙醇2ml，置250ml锥形瓶，加酚酞指示液5滴，用氢氧化钠滴定液（0.1mol/L）滴定，消耗滴定液体积为 V_{01} ；再加氢氧化钠滴定液（0.5mol/L）20ml，剧烈振摇，放置15分钟，加盐酸滴定液（0.5mol/L）20ml，振摇至粉红色消失，加酚酞指示液，用氢氧化钠滴定液（0.1mol/L）滴定至溶液微显粉红色，记录体积为 V_{02} 。将滴定结果用空白 V_{01} 、 V_{02} 校正。每1ml的氢氧化钠滴定液（0.1mol/L）（即第二次消耗滴定液的体积 V_2 ）相当于3.104mg的 $-OCH_3$ 。

计算公式：

$$m = W \times \frac{W_1}{W_2} \times (1 - a)$$

$$X_1 = \frac{T_1 \times (V_2 - V_{02})}{m \times 1000} \times 100\%$$

半乳糖醛酸 每1ml的氢氧化钠滴定液（0.1mol/L）（即总消耗滴定液的体积， $V_{总}=V_1+V_2-V_{01}-V_{02}$ ）相当于19.41mg的 $C_6H_{10}O_7$ 。

半乳糖醛酸的量按下式计算：

$$X_2 = \frac{T_2 \times (V_1 + V_2 - V_{01} - V_{02})}{m \times 1000} \times 100\%$$

酯化度 本品的酯化度按下式计算：

$$\text{酯化度} = \frac{V_2 - V_{02}}{(V_1 + V_2 - V_{01} - V_{02})} \times 100\%$$

式中 X_1 为供试品甲氧基的含量，%；

X_2 为供试品半乳糖醛酸的含量，%；

T_1 为每1ml氢氧化钠滴定液（0.1mol/L）相当于3.104mg的 $-OCH_3$ ；

T_2 为每1ml氢氧化钠滴定液（0.1mol/L）相当于19.41mg的 $C_6H_{10}O_7$ ；

V_1 为供试品初始滴定体积，ml；

V_2 为供试品皂化滴定体积，ml；

V_{01} 为空白初始滴定体积，ml；

V_{02} 为空白皂化滴定体积，ml；

W_1 为样品处理前称样量，g；

W_2 为样品经处理后称样量，g；

W 为样品经处理后 1/10 的称样量, g;

a 为样品干燥失重减失百分含量, %。

【类别】药用辅料, 增稠剂、释放阻滞调节剂和胶凝剂等。

【贮藏】密封保存。

【标示】①应标明来源、甲氧基含量和酯化度的限度要求标示范围; ②应标明工艺中使用或产生的溶剂名称及限度。(甲醇、乙醇与异丙醇可按下述测定方法测定)

甲醇、乙醇与异丙醇 取本品约 1.0g, 精密称定, 置 100ml 量瓶中, 加蔗糖 5g, 精密加入内标溶液(每 1ml 中含仲丁醇 5mg 的溶液) 1ml, 加水适量使溶胀, 加水稀释至刻度, 用磁力搅拌器使溶液混合均匀, 并继续搅拌使果胶完全溶解, 精密称取 2.0g 溶液, 置于顶空瓶中, 密封, 作为供试品溶液。

精密称取甲醇、乙醇与异丙醇适量, 用水稀释制成每 1ml 中约含甲醇 3mg、乙醇 5mg 和异丙醇 5mg 的溶液, 作为对照品贮备液。

精密量取对照品贮备液与内标溶液各 1ml, 置 100ml 量瓶中, 用水稀释至刻度, 摇匀, 精密称取 2.0g 溶液, 置于顶空瓶中, 密封, 作为对照品溶液。

照残留溶剂测定法(通则 0861 第一法)测定, 以 6%氰丙基苯基-94%二甲基硅氧烷(或极性相似)为固定液的毛细管柱为色谱柱; 柱温为 70℃, 进样口温度为 200℃, 检测器温度为 280℃; 顶空瓶平衡温度为 70℃, 平衡时间为 10 分钟, 取对照品溶液顶空进样, 各峰间的分离度应符合要求。取供试品溶液与对照品溶液分别顶空进样, 记录色谱图, 按内标法以峰面积计算, 即得。

起草单位: 广东省药品检验所

联系电话: 020-81853846

复核单位: 山西省检验检测中心(山西省标准计量技术研究院)

果胶药用辅料标准草案起草说明

1、CAS 号

因果胶有不同来源, 取代基含量不一, 删除 CAS 号。

2、来源与制法及含量限度

根据市场情况, 来源增加向日葵盘。由于低甲氧基果胶与高甲氧基果胶的甲氧基含量存在差异, 且甲氧基含量与酯化度相关, 因此, 删除甲氧基含量的限度, 但要求企业在标示项下标示相关内容。

3、薄层鉴别

优化了样品的前处理方法, 并根据单糖成分考察结果, 删除果糖与半乳糖的相关要求。

4、检查

4.1 不饱和物

由于该项目主要用于果胶的鉴别，目前鉴别项中已设置了薄层鉴别，暂时删除该项目。

4.2 二氧化硫

由于 2020 年版中国药典四部果胶标准的二氧化硫检查项以醋酸铅溶液作为吸收液，为了达到绿色环保的目标，参考 2020 年版中国药典四部通则 2331 二氧化硫残留量测定法第一法优化该方法。

4.3 重金属

根据 ICH Q3D 原则进行元素杂质考察，结合 ICP-MS 方法对 1 类元素和 2A 类元素的考察评估结果，删除重金属检查项。

4.4 铅

根据 ICH Q3D 原则进行元素杂质考察，结合 ICP-MS 方法对 1 类元素和 2A 类元素的考察评估结果，铅元素的残留风险较高，建立原子吸收分光光度计测定方法控制铅元素。

4.5 砷盐

优化砷盐样品前处理方法。

4.6 残留溶剂

根据《中国药典》药用辅料标准与 ICH Q3C 协调方案（公示稿）的相关要求，如产品中残留量较高或风险较高，可在标示项中要求标示相应残留溶剂，因此，标准正文中删除残留溶剂检查，要求在标示项中标示相关内容。

5、类别

参照 0251 药用辅料通则修订草案，将“释放阻滞剂”规范为“释放调节剂”。

6、标示

增加来源、甲氧基含量以及残留溶剂的标示要求，并提供了残留溶剂的测定方法供参考。