

附件：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、无异臭，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）上的透明管（内径为 24mm，长为 200mm；若胶囊无法平躺在上述管中，可更换为内径 30mm，长为 200mm 的透明管）内。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 5 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SO₂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℃，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℃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 0.2μg 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 用固定相为 5%甲基聚硅氧烷（30m×0.53mm，2.65μm），或 6%氰丙基/苯基-94%聚二甲基硅氧烷（30m×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（此为第一法），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（此为第二法），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 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；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%。

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

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：广东省药品检验所，安徽省食品药品检验研究院

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、**删除松紧度**。松紧度是衡量明胶空心胶囊生产工艺精准度的指标。在目前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明胶空心胶囊质量。

2、**修订脆碎度**。脆碎度是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，并根据胶囊长度实际情况，分级规定了管的内径。第三次公示仅为文字调整。

3、**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。内物不限于乳糖、滑石粉、微晶纤维素或者淀粉。根据第二次公示后企业反馈，为与药典现有通则保持协调，删去“如胶囊锁合长度超过 20mm，则使用 3 孔吊篮进行检查”的相关内容。

4、**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，所以在成品明胶空心胶囊中删除该控制项目。

5、**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”。

6、**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，本标准对现行版氯乙醇和环氧乙烷测定方法进行优化。本标准建立了顶空 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。

7、**修订干燥失重**。增加通则方法的引用。

8、**修订铬**。删除“仲裁”的描述，保留二个测定方法。

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。

五、修订标示项

1、**修订黏度**。现行版《中国药典》规定：照黏度测定法（通则 0633 第一法，毛细管内径为 2.0mm）测定。由于流出时间低于通则中规定的 200s，明胶空心胶囊 3 次平行测定结果中，每次测定值与平均值的差值达不到药典通则中规定的 0.25% 限度要求。根据 251 批次样品 (1506 个数据) 的分析，将偏差限度值修订为 1.0%。

另外优化黏度测定方法，扩展了称样量范围，将计算公式进行了修订。