

附件：羟丙基淀粉药用辅料标准草案公示稿

羟丙基淀粉

Qiangbingji Dianfen

Hydroxypropyl Starch

本品系玉米淀粉、木薯淀粉或豌豆淀粉的部分或全部游离羟基被羟丙基基团醚化的产物。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。

【鉴别】（1）取本品约 0.5 g，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）取本品适量，用甘油-水（1:1）装片（通则 2001），置显微镜下观察。玉米来源羟丙基淀粉均为单粒，多角形颗粒，或呈圆形或椭圆形颗粒，直径为 2~35 μm ；脐点中心性，呈圆点状或星状；层纹不明显；在偏光显微镜下观察，呈现偏光十字，十字交叉位于颗粒脐点处。木薯来源羟丙基淀粉多为单粒，圆形或椭圆形颗粒，直径为 5~35 μm ，旁边有一凹处；脐点中心性，呈圆点状或线状，层纹不明显；在偏光显微镜下观察，呈现偏光十字，十字交叉位于颗粒脐点处。豌豆来源羟丙基淀粉多为大椭圆形颗粒，直径为 25~45 μm ；有时呈不规则状或肾形；少部分为不规则或肾型小颗粒，直径为 5~8 μm ；颗粒可出现裂纹或边缘不规整，有时颗粒中心层纹几乎不可见；部分颗粒的中轴线上可能会出现狭长裂缝；在偏光显微镜下观察，呈现偏光十字。

【检查】酸碱度 取本品 5.0g，加水 25ml，搅拌 1 分钟，放置 15 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，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，加水 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）滴定至蓝色或紫红色消失，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 34 μg 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%）。

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 2 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 $^{\circ}$ C 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 玉米淀粉和木薯淀粉来源：取本品 0.5g，置于具塞锥形瓶中，加稀盐酸 4ml 与水 16ml，强力振摇 5 分钟，滤过，用适量水洗涤，合并滤液与洗液至 50ml 纳氏比色管中，加过硫酸铵 50mg，用水稀释成 35ml 后，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0.2g，置于具塞锥形瓶中，加稀盐酸4ml与水16ml，强力振摇5分钟，滤过，用适量水洗涤，合并滤液与洗液至50ml纳氏比色管中，加过硫酸铵50mg，用水稀释成35ml后，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（0.005%）。

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。

砷盐 取本品 1.0g，缓缓灼烧至完全炭化，放冷，加硫酸 0.5~1ml 使湿润，低温加热至硫酸蒸气除尽后，再在 500~600℃ 灼烧至完全灰化，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。

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

羟丙基淀粉药用辅料标准草案起草说明

1、定义

GB29930-2013 记载了本品，USP-NF2021 按不同来源分别记载本品，BP2021 记载本品，在不同检测项下区别不同来源。参考英国药典，将不同淀粉来源制备的本品作为一个品种记载，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、性状

参考国标、英国药典和实际样品制定。

3、鉴别

3.1 鉴别（1）

淀粉遇碘会变色，羟丙基淀粉为淀粉与环氧丙烷发生醚化反应制得，也具备该特征。国标和国外药典均记载了碘染色鉴别项。因来源不同，淀粉的直链支链比不同，显色可显蓝色、

蓝紫色、紫红色或红棕色。

3.2 鉴别 (2)

羟丙基淀粉在硫酸中会产生丙二醇，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，可以区分羟丙基淀粉和原淀粉。

3.3 鉴别 (3)

鉴别 (3) 为显微鉴别，本品由玉米淀粉、木薯淀粉或豌豆淀粉化学改性而得。通过显微观察，保留与原淀粉相同的形态，而预胶化物理变性后则无该形态，可用于区别羟丙基淀粉和预胶化羟丙基淀粉。

4、检查

4.1 酸碱度

该方法与英美国药典 pH 测定方法协调一致。上清液结果与混悬液结果基本一致，所以不在标准中指明上清液。

4.2 二氧化硫

在原淀粉和变性淀粉中，可能会存在使用二氧化硫熏蒸使白度增加情况，故需检测其二氧化硫含量。美国药典，英国药典和国标均收载了二氧化硫检查项，方法原理与 2020 年版《中国药典》通则 2331 第一法一致。国标限度较严格为不得过 30ppm，美国药典和英国药典均为不得过 50ppm。限度参考 2020 年版《中国药典》预胶化羟丙基淀粉二氧化硫的限度，与国外药典标准限度一致。按照 2020 年版《中国药典》通则 2331 第一法进行测定。

4.3 氧化物质

作为辅料如果本身有氧化性会影响药物的性质，故需要对氧化物质进行考察。英国药典和美国药典均有该项检查，参考 2020 年版《中国药典》四部预胶化羟丙基淀粉氧化物拟定标准。

4.4 环氧丙烷

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。

4.5 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%。方法建立时所用氯丙醇来源于 Macklin 和 TCI。

4.6 干燥失重

国外药典和国标均收载了该检查项，限度略有不同。国标中：谷类淀粉 ≤ 15.0 ，其他单

体淀粉 ≤ 18.0 ，马铃薯淀粉 ≤ 21.0 。美国药典中：豌豆，玉米来源 $\leq 15.0\%$ ，马铃薯来源 $\leq 20.0\%$ 。英国药典为：玉米，木薯，大米，豌豆不得过 15.0%，马铃薯不得过 20.0%。因本品规定为玉米淀粉、木薯淀粉或者豌豆淀粉来源的羟丙基淀粉，故限度定为不得过 15.0%。

4.7 炽灼残渣

该项目可控制产品的无机金属杂质。国标未进行该项检查，美国药典和英国药典均对该项进行检查，限度相同。与国外药典协调一致设置该项目。

4.8 铁盐

美国药典和英国药典均已收载铁盐检查项，国标未收载。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。参考 2020 年版《中国药典》四部预胶化羟丙基淀粉的铁盐方法，限度与美国药典和英国药典协调一致，对不同来源的产品做不同的控制。

4.9 重金属

英国药典和国标均未收载该项，美国药典已经删除该项。参考 2020 年版《中国药典》四部预胶化羟丙基淀粉中该项检查，重金属限度为不得过百万分之二十。

4.10 砷盐

国标收载了砷盐检查项，美国药典和英国药典均未收载砷盐检查项。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。17 批样品均符合规定。

4.11 微生物限度

淀粉类辅料易滋生微生物，故需检查。

5、含量 羟丙氧基

2020 年版《中国药典》四部通则 0712 为甲氧基、乙氧基与羟丙氧基测定法，因为羟丙基淀粉含有羟丙氧基，参考预胶化羟丙基淀粉含量测定方法，拟采用通则方法进行羟丙基淀粉中羟丙氧基的测定。

国标为羟丙基(g/100g)为不得过 7.0，美国药典按干品计羟丙基为 2.0%~7.0%，英国药典羟丙基为 0.5%~7.0%。羟丙基(-CH₂CHOHCH₃)分子量约为 59，羟丙氧基(-OCH₂CHOHCH₃)分子量约为 75，根据英国药典羟丙基 0.5%~7.0%进行计算，羟丙基 0.5%约相当于羟丙氧基 0.6%，羟丙基 7.0%约相当于羟丙氧基 8.9%。

6、标示

不同来源的淀粉性质有差异，建议企业在标签中注明其淀粉的来源。