

附件：聚乙二醇 400 药用辅料标准草案公示稿

聚乙二醇400
Juyi'erchun 400
Polyethylene Glycol 400

[25322-68-3]

本品为环氧乙烷和水缩聚而成的混合物。分子式以 $\text{HO}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{H}$ 表示，其中 n 代表氧乙烯基的平均数。

【性状】本品为无色或几乎无色的黏稠液体，略有特臭。

本品在水或乙醇中极易溶解

~~凝点~~ 取本品，照凝点测定法（通则0613）测定，记录凝结过程中的最高温度，应为 $4\sim 8^\circ\text{C}$ 。

相对密度 本品的相对密度（通则 0601）应为 $1.110\sim 1.140$ 。

黏度 本品的运动黏度（通则 0633第一法），在 40°C 时（毛细管内径为 1.2mm ）应为 $37\sim 45\text{mm}^2/\text{s}$ 。

【鉴别】（1）取本品 0.05g ，加稀盐酸 5ml 和氯化钡试液 1ml ，振摇，滤过；在滤液中加入 10% 磷钼酸溶液 1ml ，产生黄绿色沉淀。

（2）取本品 0.1g ，置试管中，加入硫氰酸钾和硝酸钴各 0.1g ，混合后，加入二氯甲烷 5ml ，溶液呈蓝色。

【检查】平均分子量 取本品约 1.2g ，精密称定，置干燥的 250ml 具塞锥形瓶中，精密加邻苯二甲酸酐的吡啶溶液（取邻苯二甲酸酐 14g ，溶于无水吡啶 100ml 中，放置过夜，备用） 25ml ，摇匀，加少量无水吡啶于锥形瓶口边缘封口，置沸水浴中，加热 30 分钟，取出冷却，精密加入氢氧化钠滴定液（ 0.5mol/L ） 50ml ，以酚酞的吡啶溶液（ $1\rightarrow 100$ ）为指示剂，用氢氧化钠滴定液（ 0.5mol/L ）滴定至显红色，并将滴定的结果用空白试验校正。供试量（ g ）与 4000 的乘积，除以消耗氢氧化钠滴定液（ 0.5mol/L ）的容积（ ml ），即得供试品的平均分子量，应为 $380\sim 420$ 。

酸碱度 取本品 1.05g ，加水 100ml 和饱和氯化钾溶液 0.3ml 溶解后，依法测定（通则0631）， pH 值应为 $4.0\sim 7.07.5$ 。

溶液的澄清度与颜色 取本品 5.0g ，加水 50ml 溶解后，依法检查（通则0901与通则0902），溶液应澄清无色；如显浑浊，与2号浊度标准液（通则0902第一法）比较，不得更浓；如显色，与黄色2号标准比色液（通则0901第一法）比较，不得更深。

乙二醇、二甘醇、三甘醇 取本品 4.0g ，精密称定，置 100ml 量瓶中，精密加入内标溶液（取 $1,3$ 丁二醇适量，用无水乙醇稀释成每 1ml 中约含 4mg 的溶液） 1.0ml ，加无水乙醇稀释至刻度，摇匀，作为供试品溶液。

另取乙二醇、二甘醇和三甘醇对照品适量，精密称定，加无水乙醇稀释配制成每1ml含乙二醇、二甘醇、三甘醇各4mg的对照品贮备溶液。再精密量取该溶液1.0ml，置100ml量瓶中，精密加入内标溶液1.0ml，加无水乙醇稀释至刻度，摇匀，作为对照品溶液。

照气相色谱法(通则0521)试验。以50%苯基-50%甲基聚硅氧烷为固定液(30m×0.53mm, 1 μ m)。起始温度60 $^{\circ}$ C，维持5分钟，以每分钟5 $^{\circ}$ C的速率升温至110 $^{\circ}$ C，维持5分钟，再以每分钟15 $^{\circ}$ C的速率升温至170 $^{\circ}$ C，维持5分钟，再以每分钟35 $^{\circ}$ C的速率升温至280 $^{\circ}$ C，维持40分钟(根据分离情况调整时间)。进样口温度为270 $^{\circ}$ C，氢火焰离子化检测器温度为290 $^{\circ}$ C。量取供试品溶液与对照品溶液各1 μ l，分别进样，记录色谱图。按内标法计算，含乙二醇、二甘醇不得过0.1%，与三甘醇均不得过0.1%~0.3%。

环氧乙烷和二氧六环 取本品1g，精密称定，置顶空瓶中，精密加入水1.0ml，密封，摇匀，作为供试品溶液。精密量取环氧乙烷水溶液对照品适量，用水稀释制成每1ml约含2 μ g的溶液，作为环氧乙烷对照品溶液。

另取二氧六环对照品适量，精密称定，用水制成每1ml中约含20 μ g的溶液，作为二氧六环对照品溶液。取本品1.0g，精密称定，置顶空瓶中，精密加环氧乙烷对照品溶液与二氧六环对照品溶液各0.5ml，密封，摇匀，作为对照溶液。

精密量取环氧乙烷对照品溶液及二氧六环对照品溶液各0.5ml置顶空瓶中，加入新配制的0.001%乙醛溶液0.1ml，密封，摇匀，作为系统适用性(灵敏度)溶液。照气相色谱法(通则0521)试验，以5%苯基-95%甲基聚硅氧烷为固定液，起始温度为35 $^{\circ}$ C，维持5分钟，以每分钟5 $^{\circ}$ C的速率升温至180 $^{\circ}$ C，然后以每分钟30 $^{\circ}$ C的速率升温至250 $^{\circ}$ C，维持5分钟(可根据具体情况调整)。进样口温度为150 $^{\circ}$ C，氢火焰离子化检测器温度为250 $^{\circ}$ C，顶空瓶平衡温度为70 $^{\circ}$ C，平衡时间为45分钟。取系统适用性(灵敏度)溶液顶空进样，调节检测器灵敏度使环氧乙烷峰和二氧六环峰高的信噪比均大于5，乙醛峰和环氧乙烷峰的分度度不小于2.0。分别取供试品溶液及对照溶液顶空进样，重复进样至少3次。环氧乙烷峰面积的相对标准偏差应不得过15%，二氧六环峰面积的相对标准偏差应不得过10%，按标准加入法计算，环氧乙烷不得过0.0001%，二氧六环不得过0.001%。

甲醛 取本品1g，精密称定，加入0.6%变色酸钠溶液0.25ml，在冰水中冷却后，加硫酸5ml，摇匀，静置15分钟，缓缓定量转移至盛有10ml水的25ml量瓶中，放冷，缓慢加水加至刻度，摇匀，作为供试品溶液。

另取甲醛溶液适量，精密称定，置100ml量瓶中，加水稀释至刻度，制成每1ml含含甲醛3mg的溶液，精密量取1ml，置100ml量瓶中，用水稀释至刻度；精密量取1ml，自“加入0.6%变色酸钠溶液0.25ml”起，同法操作，作为对照液。取上述两种溶液，照紫外-可见分光光度法(通则0401)，在567nm波长处测定吸光度，并用同法操作的空白溶液进行校正。供试品溶液的吸光度不得大于对照溶液的吸光度(0.003%)。

水分 取本品2.0g，照水分测定法(通则0832第一法1)测定，含水分不得过1.0%。

炽灼残渣 取本品，依法检查（通则0841），遗留残渣不得过0.1%。

重金属 取本品4.0g，加盐酸溶液（9→1000）5ml与水适量，溶解后，用稀醋酸或氨试液调节pH值至3.0~4.0，再加水稀释至25ml，依法检查（通则0821第一法），含重金属不得过百万分之五。

砷盐 取本品0.67g，置凯氏烧瓶中，加硫酸5ml，用小火消化使炭化，控制温度不超过120℃（必要时可添加硫酸，总量不超过10ml），小心逐滴加入浓过氧化氢溶液，俟反应停止，继续加热，并滴加浓过氧化氢溶液至溶液无色，冷却，加水10ml，蒸发至浓烟发生使除尽过氧化氢，加盐酸5ml与水适量，依法检查（通则 0822第一法），应符合规定（0.0003%）。

【类别】 药用辅料——溶剂和增塑剂等。

【贮藏】 密封保存。

【标示】 应标明重均分子量及分子量分布系数的标示值（可按下述测定方法测定）。

分子量及分子量分布测定方法 分别称取聚乙二醇200、聚乙二醇400、聚乙二醇600、聚乙二醇1000、聚乙二醇4000分子量对照品适量，加流动相溶解并稀释制成每1ml中约含2mg的溶液作为对照品溶液。称取样品适量，加流动相溶解并稀释制成每1ml中约含2mg的溶液作为供试品溶液。照分子排阻色谱法（通则 0514）测定，采用适宜分离范围的凝胶色谱柱，以0.1mol/L硝酸钠溶液（含0.02%抑菌剂）为流动相，示差折光检测器；检测器温度35℃，柱温35℃，取对照品溶液各100μl注入液相色谱仪，记录色谱图，由GPC软件计算回归方程，线性相关系数应不得小于0.99。取供试品溶液100μl，同法测定，根据回归方程计算供试品的重均分子量及分子量分布。供试品的重均分子量应为标示值的90%~110%，分布系数应为产品标示值的90%~110%。（抑菌剂为2-甲基-4-异噻唑啉-3-酮和5-氯-2-甲基-4-异噻唑啉-3-酮（如 ProClin300）或其他抑菌效力相当的小分子抑菌剂。）

注：本品在水或乙醇中极易溶解。

起草单位：南京威尔生物科技有限公司

复核单位（指导单位）：江苏省食品药品监督检验研究院 联系电话：025-86251150

参与单位：陶氏化学（上海）有限公司、湖北葛店人福药用辅料有限责任公司、上海卡乐康包衣技术有限公司、禾大化学品（上海）有限公司、科莱恩化工科技（上海）有限公司

聚乙二醇400药用辅料起草说明

一、性状

根据《国家药用辅料标准编写细则（2023年暂行版）》中的要求修订：因“略有特臭”描述的实验确认有困难，删除该描述；另将溶解度放于正文最后以“注”的形式体现，作为信息参考。

二、凝点：

凝点的设置主要用于控制本品分子量及其分布，与现有标准中已经设置的“平均分子量、分子量及分子量分布”项目有重叠，加之，现有标准中凝点测定方法的误差较大，根据专委会意见，删除该项目。

三、酸碱度

因聚乙二醇在水溶液中解离能力弱，直接测定水溶液pH值时平衡时间长且稳定差，为此，参考USP-NF2023聚乙二醇标准中pH项下的测定方法，在供试品溶液中加入少量的饱和氯化钾溶液，并将取样量扩大5倍，以增加测定方法的可操作性及结果的稳定性；因本品的pH值上限与中和工艺的终点有关，对产品本身的质量无明显影响，均在pH中性附近，同时考虑测定的误差，修订时将其上限调整为7.5，项目名称也相应的由“酸度”修订为“酸碱度”。

四、乙二醇、二甘醇、三甘醇

《中国药典》2020年版中规定乙二醇、二甘醇、三甘醇均不得过0.1%。现有毒理学数据提示三甘醇每日允许暴露量（PDE）高于乙二醇和二甘醇，国外聚乙二醇药典标准中均无三甘醇检查及限度的要求。为慎重起见，标准修订过程中收集了相关企业已用于上市制剂中414批次PEG400（非注射级别）的三甘醇数据，根据统计结果，修订三甘醇限度为0.3%。