

附件：卡拉胶药用辅料标准草案公示稿

卡拉胶

Kalajiao

Carrageenan

本品是以红藻 (*Rhodophyceae*) 类植物为原料, 经热水或碱液提取, 并通过醇沉 (甲醇、乙醇或异丙醇)、氯化钾沉淀、凝胶压制、滚筒干燥或冷冻等方式分离纯化加工而成, 其主要成分为 D-半乳糖硫酸酯和 3,6-脱水-D-半乳糖共聚物的钾、钠、钙或镁盐, 根据共聚物的生物来源, 其比例可能存在差异。主要的共聚物类型有 κ 型、 ι 型和 λ 型。

【性状】 本品为白色至灰白色或淡黄色至褐色粉末。

【鉴别】 (1) 取本品约 2g, 置烧杯中, 加水 100ml, 在 80℃ 水浴中加热使溶解, 取出, 放冷, 冷却后溶液变得黏稠, 或形成凝胶。

(2) 取鉴别 (1) 中的溶液 10ml, 趁热加 10% 氯化钾溶液 4 滴, 混合, 冷却后, 形成脆性凝胶 (主要型号为 κ 型); 形成弹性凝胶 (主要型号为 ι 型); 不能形成凝胶 (主要型号为 λ 型)。

(3) 取鉴别 (1) 中的溶液适量, 加入 4 倍量的水, 混匀, 加入亚甲基蓝指示液 3 滴, 形成蓝色的黏性沉淀。

(4) 取本品约 2g, 加入 2.5% 氯化钾溶液 200ml, 搅拌 1 小时, 放置 18 小时后再搅拌 1 小时, 转移至离心管中, 离心 15 分钟。取上清液, 残渣中加 2.5% 氯化钾溶液 200ml, 混匀, 再次离心 15 分钟, 合并上清液, 加 90% 乙醇 800ml, 混匀, 滤过, 残渣用 90% 乙醇 250ml 洗涤, 残渣在 60℃ 下干燥 2 小时, 即得非胶体的组分。 (λ 型)

取上述离心后的残渣, 加水 250ml, 混匀, 在 90℃ 水浴加热 10 分钟, 取出, 放冷至 60℃, 离心, 上清液加 90% 乙醇 800ml, 混匀, 滤过, 弃去上清液, 残渣用 90% 乙醇 250ml 洗涤, 离心, 弃去上清液, 残渣于 60℃ 下干燥 2 小时, 即得凝胶组分。 (κ 型和 ι 型)

分别取上述干燥品适量, 用水制成每 1ml 中含 2mg 溶液, 取溶液适量置于合适的非粘性表面上, 干燥形成薄膜, 取薄膜, 使薄膜粘附于溴化钾片表面, 依

法测定（通则 0402），在 $1100\text{cm}^{-1}\sim 1000\text{cm}^{-1}$ 范围内应具有强而宽的吸收峰，在 $1260\text{cm}^{-1}\sim 1220\text{cm}^{-1}$ 、 $933\text{cm}^{-1}\sim 928\text{cm}^{-1}$ 应具有特征吸收峰，其余特征吸收峰应符合下表要求。

型号	838cm^{-1} 850cm^{-1}	\sim \sim	825cm^{-1} 830cm^{-1}	$800\text{cm}^{-1}\sim 805\text{cm}^{-1}$ (与 $1065\text{cm}^{-1}\sim 1075\text{cm}^{-1}$ 的 最大吸收峰的吸收强度比)
K	+		-	≥ 0.1
L	+		-	< 0.1
λ	-		+	-

注：“+”为应检出，“-”为应不得检出。

【检查】 黏度 取本品 3.75g，置烧杯中，加水 200ml，搅拌 15 分钟，加水至重量为 250g，于水浴中加热至 80°C ，连续搅拌，并补足失去的水分，搅匀，作为供试品溶液。取供试品溶液适量，依法测定（通则 0633 第三法 1），在剪切速率为 1s^{-1} ，75 mm 时测定动力黏度，应为标示值的 $\pm 20\%$ 。

酸中不溶物 取本品约 2g，精密称定，置锥形瓶中，加入硫酸溶液（1 \rightarrow 100）150ml，混匀，置水浴中回流加热 6 小时，放冷，精密加入经 105°C 干燥至恒重的硅藻土约 500mg，搅匀，用经 105°C 干燥至恒重的 3 号垂熔坩埚滤过，残渣用热水洗涤，于 105°C 干燥至恒重，酸中不溶物不得过 2.0%。

干燥失重 取本品，在 70°C 减压干燥 18 小时，减失重量不得过 12.5%（通则 0831）。

总灰分 不得过 40.0%（通则 2302）。

酸不溶性灰分 不得过 1.0%（通则 2302）。

镉 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 105°C 下蒸发酸至近干，用硝酸溶液（2 \rightarrow 100）洗涤消解罐，并转移溶液至 50ml 量瓶中，用硝酸溶液（2 \rightarrow 100）稀释至刻度，摇匀，作为供试品贮备液。

精密量取供试品贮备液 10ml，置 50ml 量瓶中，用 2%硝酸稀释至刻度，作为供试品溶液。

同法制备试剂空白溶液。

另取镉单元素标准溶液适量，用硝酸溶液（2 \rightarrow 100）定量稀释制成每 1ml

中含镉 0~8ng 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 228.8nm 波长处分别测定，计算，即得。含镉不得过 0.0002%。

铅 取镉项下的供试品贮备液作为供试品溶液。

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 取本品约 0.67g，加氢氧化钙 1.0g，混合，加水适量，搅拌均匀，干燥后，以小火灼烧使炭化，再以 500~600℃炽灼使完全灰化，放冷，加盐酸 8ml 与水 23ml，依法检查（通则 0822 第一法），应符合规定（0.0003%）。

硫酸酯 取本品约 5g，置 250ml 烧杯中，加 60%异丙醇溶液 160ml，搅拌 4 小时后，过滤，用 60%异丙醇溶液洗涤滤渣 2 次，每次 50ml，取滤渣置 105℃干燥至恒重。精密称取滤渣 1.0g，加 0.2mol/L 盐酸溶液 50ml，加热回流 1 小时后，加入过氧化氢溶液（1→10）25ml，回流 5 小时至溶液澄清。转移溶液至 600ml 烧杯中，加热至沸，边搅拌边滴加 10%氯化钡溶液 10ml，盖上表面皿，保持微沸状态约 2 小时，使沉淀，用定量滤纸过滤，并用热水洗涤至滤液不显氯化物的反应，将沉淀连同滤纸放入经 800℃炽灼至恒重的坩埚中，干燥后置于 800℃下灼烧至恒重，按下式计算硫酸酯（以 SO₄ 计）的含量。含硫酸酯（以 SO₄ 计）应为 15%~40%。

$$\text{硫酸酯} = \frac{(m_1 - m_2) \times 0.4116}{W} \times 100\%$$

式中 m_1 : 炽灼至恒重后的坩埚加残渣的质量，g；

m_2 : 炽灼至恒重后的坩埚的质量，g；

W: 供试品取样量，g；

0.4116: 硫酸钡折算成硫酸根以 (SO_4) 计的系数。

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 10^3cfu , 霉菌和酵母菌数不得过 10^2cfu , 不得检出大肠埃希菌; 每 10g 供试品中不得检出沙门菌。

【贮藏】 密封, 阴凉处保存。

【类别】 药用辅料, 助悬剂、增黏剂、释放调节剂等。

【标示】 ①应标明本品的型号。②应标明本品黏度的标示值。③如为 κ 型卡拉胶应标明凝胶强度的标示值。④应标明醇提工艺中使用的溶剂。

附: 凝胶强度 (仅限 κ 型) 取黏度项下的供试品溶液, 转移至内径为 59mm \pm 1mm 的冻力瓶中, 放冷, 并于 $10^\circ\text{C} \pm 0.1^\circ\text{C}$ 中保温 12 小时后, 迅速取出冻力瓶, 放置在凝胶强度测试仪的测试平台上, 使冻力瓶的中心在探头正下方, 采用直径为 $12.7\text{mm} \pm 0.1\text{mm}$ 且底部边缘锐利的圆柱型探头, 以每秒 0.5mm 的下行速度, 测定探头下压至凝胶表面凹 4mm 处的凝胶强度, 取两份供试品测定结果的平均值, 即得, 凝胶强度应为标示值的 $\pm 20\%$ 。

注: 本品在 80°C 的水中溶解, 形成澄清或微乳白色的黏稠溶液; 在甲醇或乙醇中不溶。

起草单位: 广东省药品检验所

联系电话: 020-81853846

复核单位: 湖北省药品监督检验研究院

卡拉胶药用辅料标准草案起草说明

本品在 USP-NF2023、EP11.0 和 BP2021 中收载名称均为 “Carrageenan”。

1. 性状。 根据征集样品的实际情况, 并结合国外药典的规定拟定。

2. 鉴别。 采用理化、化学和红外鉴别等方法鉴别不同型号的卡拉胶。

3. 检查

3.1 黏度 通过对征集样品的考察, 不同企业、不同型号的样品黏度间相差较大。为了能更好的反映产品的质量, 建议企业在标示中标示黏度值, 本项目的判定标准为标示值的 $\pm 20\%$ 。

3.2 酸中不溶物、干燥失重、总灰分、酸不溶性灰分等项目 根据样品检测结果并参考国外药典相关项目制订。

3.3 元素杂质（镉、铅、砷盐） 对征集样品的元素杂质进行考察，卡拉胶中镉、铅和砷盐存在一定的残留风险，分别建立了原子吸收分光光度法测定镉和铅，采用通则通则 0822 第一法检查砷盐。

3.4 硫酸酯 该方法与限度参考 GB 1886.169-2016 质量标准中硫酸酯项制订。

3.5 微生物限度，该项目参考 USP-NF2023 以及中国药典 2020 年版四部通则 1107 等相关要求制订。

4.贮藏。根据吸水性考察结果，卡拉胶具有引湿性，根据 ChP2020 四部凡例中规定，同时参考 USP-NF2023 卡拉胶质量标准，贮藏条件拟定为密封，阴凉处保存。

5.类别。参考 USP-NF2023 卡拉胶质量标准以及《药用辅料手册》，卡拉胶的类别拟定为“助悬剂；增黏剂；释放调节剂”。

6.标示。由于卡拉胶的型号有多种，并且不同企业、不同型号的卡拉胶黏度相差较大，凝胶强度是反映 κ 型卡拉胶性质的主要功能性指标，另外，卡拉胶的提纯工艺有多种，可使用乙醇、异丙醇等溶剂进行醇沉。综上，建议企业在标示项中标示相关内容。标示项中提供了凝胶强度的检查方法，以供测定参考。