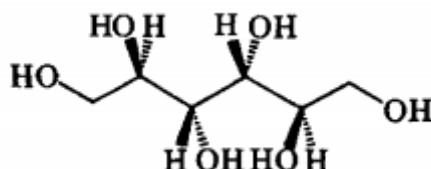


附件：甘露醇药用辅料标准草案公示稿

甘露醇

Ganluchun

Mannitol



$C_6H_{14}O_6$ 182.17

[69-65-8]

本品为 D-甘露糖醇。按干燥品计算，含 $C_6H_{14}O_6$ 应为 97.0%~102.0%。

【性状】 本品为白色结晶或结晶性粉末。

本品在水中易溶，在乙醚和乙醇中几乎不溶或不溶。

熔点 本品的熔点（通则 0612）为 $165\sim 170^{\circ}\text{C}$ 。

比旋度 取本品约 1g，精密称定，置 100ml 量瓶中，加钼酸铵溶液（1→10）40ml，振摇使溶解，加 0.5mol/L 的硫酸溶液 20ml，用水稀释至刻度，摇匀，在 25°C 时依法测定（通则 0621），比旋度为 $+137^{\circ}$ 至 $+145^{\circ}$ 。

【鉴别】（1）取本品的饱和水溶液 1ml，加三氯化铁试液与氢氧化钠试液各 0.5ml，即生成棕黄色沉淀，振摇不消失；滴加过量的氢氧化钠试液，即溶解成棕色溶液。

（2）本品的红外光吸收图谱应与对照的图谱（光谱集 1238 图）一致。如不一致，取供试品与甘露醇对照品各约 25mg，分别加水约 0.25ml 使溶解， 100°C 加热 1 小时，再减压干燥后测定，供试品的红外光吸收图谱应与对照品的图谱一致。

【检查】酸度 取本品 5.0g，加水 50ml 溶解后，加酚酞指示液 3 滴与氢氧化钠滴定液（0.02mol/L）0.30ml，应显粉红色。

溶液的澄清晰度与颜色 取本品 1.5g，加水 10ml 溶解后，溶液应澄清无色；如显浑浊，与 1 号浊度标准液（通则 0902 第一法）比较，不得更浓。

电导率 精密称取本品 20.0g，置 100ml 量瓶中，加新沸放冷的水适量，振摇使溶解，用相同溶剂稀释至刻度，摇匀，在 25°C 依法测定（通则 0681），电导率不得过 $20\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ 。

有关物质 取本品，精密称定，加水溶解并定量稀释成每 1ml 中含 50mg 的溶液，作为供试品溶液。

精密量取供试品溶液 2ml，置 100ml 量瓶中，用水稀释至刻度，作为对照溶液。

另分别取甘露醇与山梨醇对照品适量，精密称定，加水溶解并定量稀释制成每 1ml 中含甘露醇与山梨醇各约 25mg 的溶液，作为系统适用性溶液（1）。

分别取麦芽糖醇和异麦芽酮糖醇对照品适量，精密称定，用水溶解并定量稀释制成每 1ml 中含麦芽糖醇和异麦芽酮糖醇各约 1.0mg 的溶液，作为系统适用性溶液（2）。

量取对照溶液 0.5ml，置 20ml 量瓶中，用水稀释至刻度，作为系统适用性溶液（3）。

照含量测定项下的色谱条件，取系统适用性溶液（1）、系统适用性溶液（2）、系统适用性溶液（3）各 20 μ l，分别注入液相色谱仪，山梨醇峰、麦芽糖醇峰和异麦芽酮糖醇峰与甘露醇峰的相对保留时间见下表，系统适用性溶液（1）色谱图中，甘露醇峰与山梨醇峰间的分离度应大于 2.0；系统适用性溶液（2）色谱图中，麦芽糖醇和异麦芽酮糖醇第一个色谱峰的分离度应符合要求，其中麦芽糖醇和异麦芽酮糖醇的第二个色谱峰可能会重合在一起。

再精密量取供试品溶液与对照溶液各 20 μ l，分别注入液相色谱仪，记录色谱图至主成分峰保留时间的 2 倍。供试品溶液色谱图中如有杂质峰，山梨醇峰面积不得大于对照溶液主峰面积（2.0%）；麦芽糖醇和异麦芽酮糖醇峰面积之和不得大于对照溶液主峰面积（2.0%）；其他单个未知杂质峰面积不得大于系统适用性溶液（3）主峰面积的 2 倍（0.10%）；各杂质峰面积的和不得大于对照溶液主峰面积（2.0%）。供试品溶液色谱图中小于系统适用性溶液（3）主峰面积的色谱峰忽略不计。

名称	相对保留时间
异麦芽酮糖醇（第一个峰）	0.60
麦芽糖醇	0.69
异麦芽酮糖醇（第二个峰）	0.73
甘露醇	1.0
山梨醇	1.2

还原糖 取本品 5.0g，置锥形瓶中，加 25ml 水使溶解，加枸橼酸铜溶液（取硫酸铜 25g、枸橼酸 50g 和无水碳酸钠 144g，加水 1000ml 使溶解，即得）20ml，加热至沸腾，保持沸腾 3 分钟，迅速冷却，加冰醋酸溶液（2.4 \rightarrow 100）100ml 和碘滴定液（0.025mol/L）20.0ml，摇匀，加盐酸溶液（6 \rightarrow 100）25ml（沉淀应完全溶解。如有沉淀，继续加该盐酸溶液至沉淀完全溶解），用硫代硫酸钠滴定液（0.05mol/L）滴定，近终点时加淀粉指示液 1ml，继续滴定至蓝色消失。记录供试品消耗硫代硫酸钠滴定液（0.05mol/L）的体积 V_1 ；另取水 25ml，置锥形瓶中，自“加枸橼酸铜溶液”起，同法操作进行空白试验，记录空白溶液消耗硫代硫酸钠滴定液（0.05mol/L）的体积 V_2 ，（ V_2-V_1 ）应不得过 7.2ml。

干燥失重 取本品，在 105 $^{\circ}$ C 干燥至恒重 4 小时，减失重量不得过 0.5%（通则 0831）。

炽灼残渣 不得过 0.1%（通则 0841）。

镍 取本品 0.5g，精密称定，置四氟乙烯消解罐内，加硝酸 5ml，30%过氧化氢溶液 3ml，混匀，盖上内塞，于 100 $^{\circ}$ C 预消解 2 小时，拧紧外盖，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，并继续缓缓浓缩至 2-3ml，放冷，用硝酸溶液（3 \rightarrow 100）转入 50ml 量瓶中，稀释至刻度，摇匀，作为供试品溶液。

~~同法制备空白溶液。~~

~~精密量取标准溶液适量，用硝酸溶液（3→100）稀释制成每1ml中分别含0.40ng的系列对照品溶液，取空白溶液、供试品溶液和对照品溶液，照原子吸收分光光度法（通则0406第一法），采用石墨炉原子化器，在232.0nm的波长处测定，计算，即得。含镍不得过0.0001%。~~

微生物限度 取本品10g，加pH7.0无菌氯化钠-蛋白胨缓冲液至100ml，摇匀，作为1:10的供试液。

需氧菌总数、霉菌和酵母菌总数：取1:10的供试液，照平皿法检查（通则1105）。

大肠埃希菌：取1:10的供试液10ml，接种至不少于100ml胰酪大豆胨液体培养基中，依法检查（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（非注射用）。

每1g供试品中需氧菌总数、霉菌和酵母菌总数不得过 10^2 cfu（供注射用），不得检出大肠杆菌（供注射用）。

细菌内毒素（供注射用） 取本品，依法检查（通则1143），每1mg甘露醇中含内毒素的量应小于标示值。

【含量测定】 照高效液相色谱法（通则0512）测定。

色谱条件与系统适用性试验 以磺化交联的苯乙烯二乙烯基苯共聚物为填充剂的强阳离子钙型交换柱（推荐规格：300mm×7.8mm，或分离效能相当的色谱柱），以水为流动相，流速为每分钟0.5ml；示差检测器，检测器温度为40-55℃；柱温为80℃。

分别取甘露醇与山梨醇对照品适量，精密称定，加水溶解并定量稀释制成每1ml中含甘露醇与山梨醇各约50mg的溶液，作为系统适用性溶液，取系统适用性溶液20ul注入液相色谱仪，记录色谱图。甘露醇峰与山梨醇峰的分离度应大于2.0。

测定法 取本品适量，精密称定，用水溶解并稀释制成每1ml约含50mg的溶液，作为供试品溶液，精密量取20ul注入液相色谱仪，记录色谱图。

另取甘露醇对照品，同法测定。

按外标法以峰面积计算，即得。

【类别】 药用辅料，填充剂、矫味剂、冻干保护剂等。

【贮藏】 遮光，密封保存。

【标示】 应标明本品使用途径，供注射用时，应标明每1g甘露醇中含细菌内毒素的量应小于的标示值；应标明粒度的标示值。

注：为满足制剂安全性和有效性要求，必要时，可对甘露醇中的镍进行控制。（可按下述测定方法测定）

镍 取本品0.5g，精密称定，置四氟乙烯消解罐内，加硝酸5ml，30%过氧化氢溶液3ml，混匀，盖上内塞，于100℃预消解2小时，拧紧外盖，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，并继续缓缓浓缩至 2-3ml，放冷，用硝酸溶液（3→100）转入 50ml 量瓶中，稀释至刻度，摇匀，作为供试品溶液。

同法制备空白溶液。

精密量取标准溶液适量，用硝酸溶液（3→100）稀释制成每 1ml 中分别含 0~40ng 的系列对照品溶液；取空白溶液、供试品溶液和对照品溶液，照原子吸收分光光度法（通则 0406 第一法），采用石墨炉原子化器，在 232.0nm 的波长处测定，计算，即得。

起草单位：广东省药品检验所

联系电话：020-81886382

复核单位：四川省检验药品研究院

甘露醇药用辅料标准草案起草说明

本次公示稿是基于 2023 年 1 月公示稿反馈意见进行的完善，主要修订内容如下：

- 1.熔点：**与国外药典限度相协调。
- 2.干燥失重：**经考察，发现干燥 4 小时已能达到恒重，为精简检验，拟与国外药典相协调。
- 3.镍：**以 ICH Q3D 元素杂质指导原则中规定的镍元素的每日允许暴露量（口服 PDE: 200 μ g/天；注射 PDE: 20 μ g/天）为评估标准，测定结果显示甘露醇中镍的残留风险较小（<2 μ g/10g），建议将测定方法放在“注”下，企业可根据制剂安全性和有效性要求，必要时，可对甘露醇中的镍进行控制。
- 4.微生物限度：**删除甘露醇（供注射用）无需检查大肠杆菌。
- 5.细菌内毒素：**根据反馈建议，参考 ChP2020 二部甘露醇注射液品种正文中细菌内毒素表述方法，修改“每 1mg 甘露醇中含内毒素的量应小于标示值”为“每 1g 甘露醇中含内毒素的量应小于标示值”。
- 6.含量测定：**根据反馈建议，结合试验情况并参考国外药典，标准中列出推荐的色谱柱的柱长和柱内径供参考。
- 7.类别：**根据甘露醇的用途，增加冻干保护剂这一类别。