

中华人民共和国医药行业标准

药用辅料 乙基纤维素

YY 0239—1996

Pharmaceutical excipients—
Ethyl cellulose

1 主题内容与适用范围

本标准规定了制药用辅料乙基纤维素的技术要求、试验方法、包装、标志、运输及贮存的要求。

本标准适用于以碱纤维素与氯乙烷醚化,经精制而成的乙基纤维素,在制药工业中常作填充剂、粘合剂、包衣材料、缓释涂料、微型胶囊及气味固定剂等。

2 引用标准

中华人民共和国药典一九九五年版二部

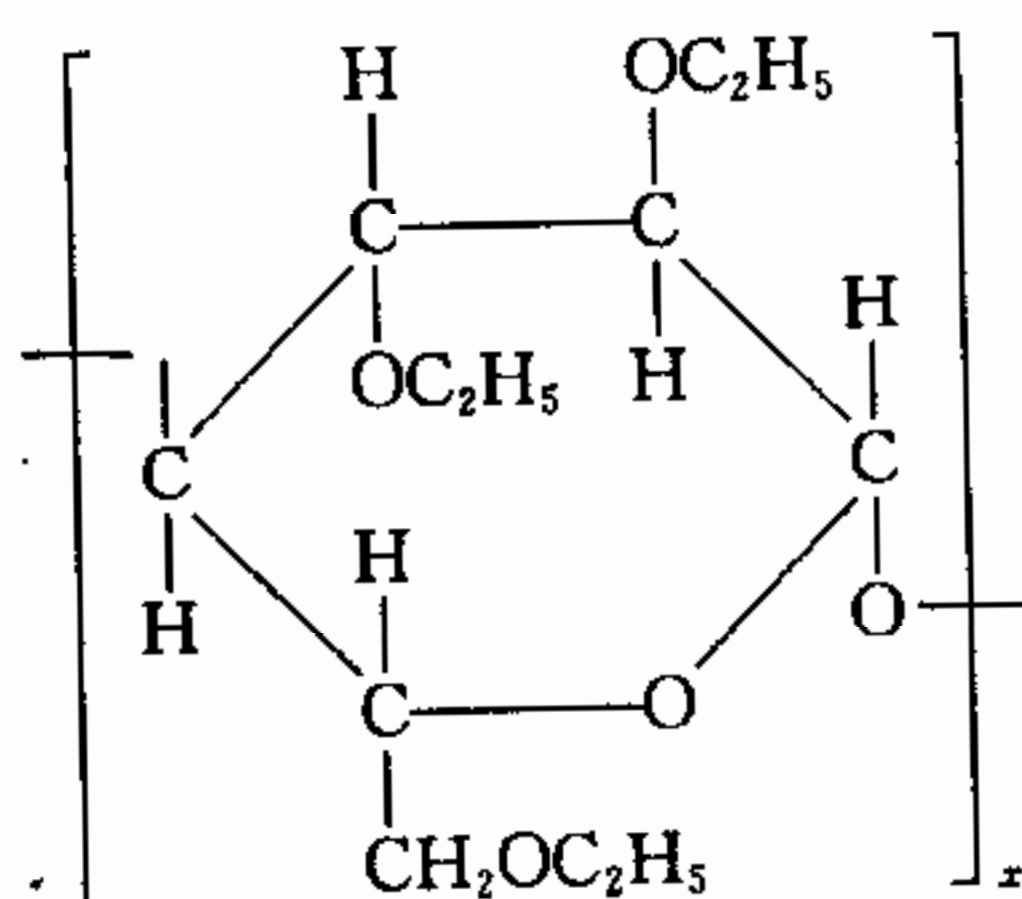
3 化学名称、分子式、结构式

化学名称:纤维素乙基醚
ethyl cellulose

分子式: $[C_6H_7O_2(OH)_{3-n}(OC_2H_5)_n]_x$

$n \leq 3$, 代表取代系数, x 代表纤维素的聚合度。

结构式:



4 技术要求

4.1 性状

本品为白色、无味、无臭的颗粒或粉末,易溶于各种有机溶剂,不溶于水。本品 5% 悬浮液对石蕊试纸呈中性。

4.2 项目和指标

YY 0239—1996

项 目	指 标
乙氧基含量(干基), %	44.0~51.0
粘度(5%, 20℃), mPa·s	
≤6	标示量的 75%~140%
>6~<10	标示量的 80%~120%
≥10	标示量的 90%~110%
干燥失重, % ≤	3.0
炽灼残渣, % ≤	0.4
重金属(以 Pb 计), % ≤	0.004
砷盐(As), % ≤	0.000 3
铅盐(Pb), % ≤	0.001

5 试验方法

除特别注明外,试验中所用试剂为分析纯试剂,水为蒸馏水,溶液为水溶液,仪器设备为一般实验室仪器设备。

本标准所需溶液、试液、指示剂在未注明时,均按中华人民共和国药典一九九五年版二部附录制备。

5.1 鉴别

5.1.1 试剂和溶液

5.1.1.1 乙醇-甲苯液

将 1 体积的乙醇加入到 4 体积的甲苯中,摇混均匀即可。

5.1.2 鉴别

5.1.2.1 本品 5% 的乙醇-甲苯溶液为透明稳定的微黄色溶液。

5.1.2.2 将本品 5% 的乙醇-甲苯溶液倒在清洁、干燥的玻璃板上,待溶液蒸发后,形成的薄膜具有韧性、清澈透明,并且是可燃的。

5.2 乙氧基含量

5.2.1 试剂与溶液

5.2.1.1 氢碘酸:含量为 56.7%~57.0%,密度≥1.7g/mL,制备方法见附录 A(补充件)。

5.2.1.2 甲酸。

5.2.1.3 焦性没食子酸-碱混合液

称取 45g 氢氧化钾(GB 2306),溶于 32mL 水中,再称取 2.5g 焦性没食子酸溶于 15mL 水中,将两溶液混合均匀备用。

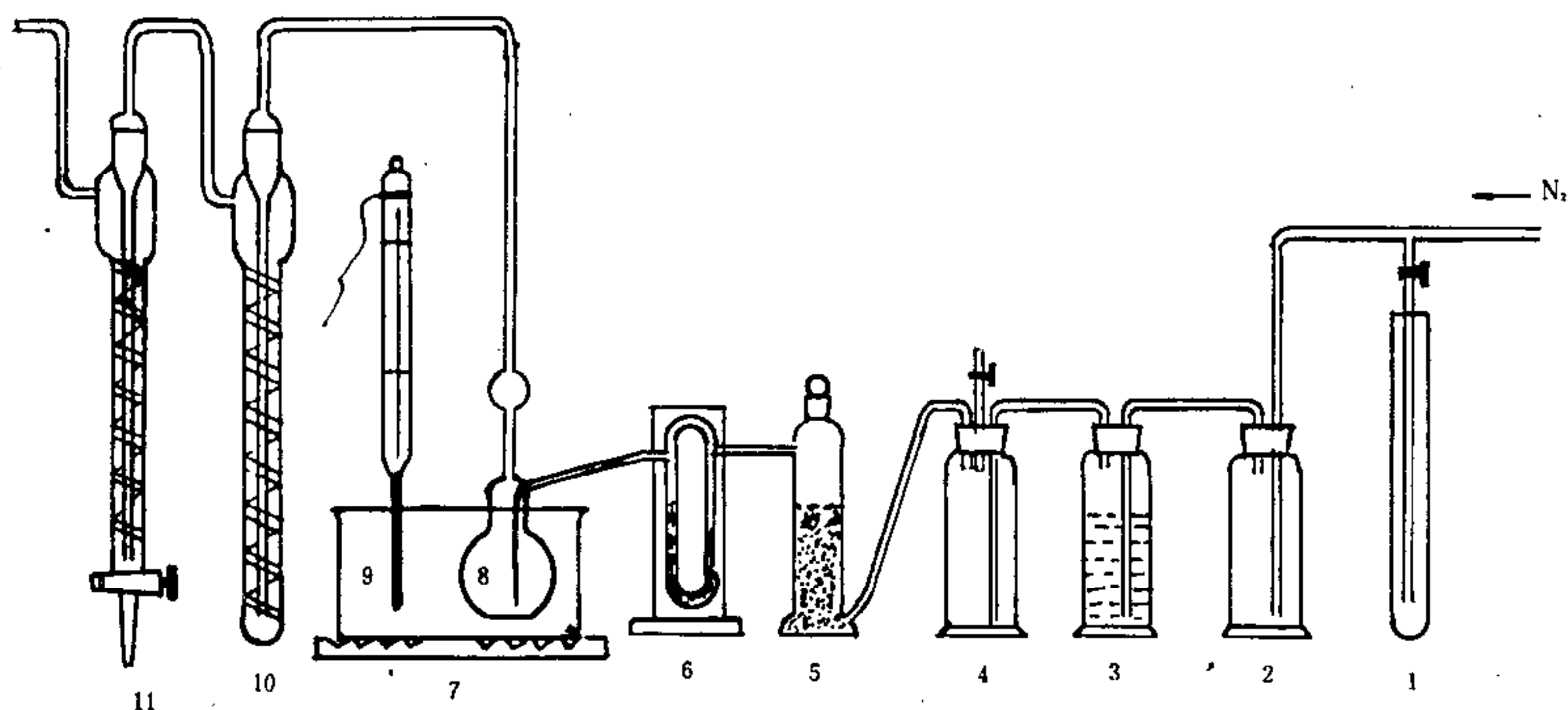
5.2.1.4 洗涤液的配制

称取 10g 酒石酸锑钠溶于 90mL 水中,备用。

5.2.1.5 吸收液的配制

称取 10g 无水乙酸钠(GB 694)溶于 100mL 冰乙酸(GB 676)中使成饱和溶液,备用。临使用时取此饱和溶液的清液 70mL,加入溴(GB 1281)2.5mL 混合均匀即可。

5.2.2 乙氧基测定装置图



1—安全气压调节管;2—缓冲瓶;3—除氧瓶;4—缓冲瓶;
5—干燥瓶;6—气体流量计;7—加热器;8—反应瓶;
9—温度计;10—净化管;11—吸收管

5.2.3 测定前的制备

- 将焦性没食子酸-碱混合液倒入除氧瓶中,其量约为除氧瓶体积的 2/3(约做 200 次试验更换一次)。
- 硅胶装入干燥瓶中,其量约为干燥瓶体积的 2/3。
- 将饱和食盐水倒入安全气压调节管中,液面高度为 0.8~0.9m。
- 将洗涤液倒入气体净化管中,其量为 25~30mL。
- 将 30mL 的吸收液倒入螺旋吸管中。

5.2.4 测定方法

将恒重的称样皿称取研细的试样 0.5g,放入 65~70℃ 的红外线烘箱中干燥 30min,取出,放入干燥器内冷却 30min 后精密称定。将试样连同称样皿一起放入反应瓶中,加入氢碘酸 30mL,混摇均匀,并迅速与导气管、净化管和吸收管接通,置于甘油浴中。以 30mL/min 的速度通入氮气或二氧化碳气。开始加热,并使油浴温度控制在 150~160℃ 之间,反应 1.5h 停止加热。继续通入氮气 30min。然后将反应瓶撤离油浴,取下吸管,将吸收液小心地放入预先盛有 10mL 25% 的乙酸钠溶液的容积为 500mL 的具塞锥形瓶中,并用水洗涤吸收管数次,将洗涤液合并放入锥形瓶内,其总体积为 150~200mL,在充分摇动下滴加甲酸至溶液黄色消失。加入 1 滴甲基红指示剂,溶液呈现红色且 5min 内不消失,即证明过量溴已分解完全。然后再加入 3 滴甲酸,静置片刻。加入碘化钾(GB 1272)4g 及硫酸溶液(1→10)20mL 摇匀在暗处静置 5min。用硫代硫酸钠标准滴定溶液 [$c(\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3)=0.2\text{mol/L}$] 滴定至溶液呈微黄色时加入淀粉指示液 2mL,继续滴至溶液的蓝色恰好消失即为终点。

在同样条件下做空白试验。

5.2.5 分析结果的表述

乙氧基含量 X_1 按式(1)计算:

$$X_1(\%) = \frac{(V - V_0) \cdot c \times 0.00751}{m_1} \times 100 \quad (1)$$

式中: c ——硫代硫酸钠标准滴定液浓度, mol/L;

V ——样品消耗硫代硫酸钠标准滴定液体积, mL;

V_0 ——空白消耗硫代硫酸钠标准溶液体积, mL;

m_1 ——试样质量, g;

0.00751——与 1.00mL 硫代硫酸钠标准滴定液 [$c(\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3)=1.00\text{mol/L}$] 相当的以克表示的乙氧基的质量。

5.2.6 允许差

每份试样平行测定两次, 取其算术平均值, 平行测定绝对差不超过 0.5%。

5.3 粘度

5.3.1 试剂和溶液

乙醇-甲苯混合溶液的配制

将 1 体积的 95% 乙醇与 4 体积的甲苯混合均匀即得。

5.3.2 测定方法

称取经 65~70℃ 红外线烘箱干燥 30min 的试样 2.5g (精确至 0.01g) 于 100mL 具塞锥形瓶中, 准确放入 50mL 乙醇-甲苯混合液, 塞紧瓶塞, 振摇, 至完全溶解, 静置 8~10h (或高速离心 5min), 将溶液温度调节至 $20\pm 0.1^\circ\text{C}$, 用毛细管内径为 2.0~2.5mm 的平氏粘度计按中华人民共和国药典一九九五年版二部附录 38 页粘度测定法第一法依法测定。

5.3.3 分析结果的表述

乙基纤维素粘度(动力粘度)按式(2)计算:

$$\text{粘度}(\text{mPa} \cdot \text{s}) = 0.828K \cdot t \quad (2)$$

式中: 0.828——试液在 $20\pm 0.1^\circ\text{C}$ 时的密度;

K ——用已知粘度的标准液测得的粘度计常数;

t ——测得的平均流出时间, s。

5.3.4 允许差

每份试样平行测定两次, 取其算术平均值。当所测粘度小于 $100\text{mPa} \cdot \text{s}$ 时, 平行测定绝对差不超过 6%; 当所测粘度大于 $100\text{mPa} \cdot \text{s}$ 时, 平行测定绝对差不超过 8%。

5.4 干燥失重

5.4.1 测定方法

取本品 2g, 精密称定, 平铺于已恒重的扁形称量瓶中, 厚度不超过 5mm, 在 65~70℃ 红外烘箱中按照中华人民共和国药典一九九五年版二部附录 58 页干燥失重测定法之规定依法测定。

5.4.2 分析结果的表述

干燥失重 X_2 按式(3)计算:

$$X_2(\%) = \frac{m_2 - m_3}{m_4} \times 100 \quad (3)$$

式中: m_2 ——烘干前试样和称量瓶的质量, g;

m_3 ——烘干恒重后试样和称量瓶的质量, g;

m_4 ——试样质量, g。

5.4.3 允许差

每份试样平行测定两次, 取其算术平均值, 平行测定绝对差不超过 0.3%。

5.5 炽灼残渣

5.5.1 测定方法

取本品 1g, 精密称定, 按照中华人民共和国药典一九九五年版二部附录 59 页炽灼残渣检查法之规定依法测定。

5.5.2 分析结果的表述

炽灼残渣 X_3 按式(4)计算:

$$X_3(\%) = \frac{m_5 - m_6}{m_7} \times 100 \quad (4)$$

式中： m_5 ——坩埚和残渣的质量，g；

m_6 ——坩埚的质量，g；

m_7 ——试样的质量，g。

5.5.3 允许差

每份试样平行测定两次，取其算术平均值，平行测定绝对差不超过 0.5%。

5.6 重金属

用炽灼残渣测定项下遗留的残渣，按照中华人民共和国药典一九九五年版二部附录 55 页重金属检查法第二法之规定依法测定。

5.7 砷

称取本品 0.67g(精确至 0.001g)，加入氢氧化钙 1g，同置坩埚中混匀，加入 1~2mL 水使之湿润，搅拌均匀，用小火炭化完后，置于 500~600℃ 高温中灼烧 30min，取出放冷。加 5mL 盐酸和 23mL 水，使之溶解，然后按照中华人民共和国药典一九九五年版二部附录 56 页砷盐检查法第一法的规定依法测定。

5.8 铅盐

5.8.1 试剂和溶液

5.8.1.1 50%柠檬酸氢铵溶液的配制

称取 100g 柠檬酸氢铵溶于 100mL 水中，加入 2 滴酚红指示液，用氨水(1→2)调节 pH 至 8.5~9.0 (由黄色变红，再多加 2 滴)，用双硫脲三氯甲烷液提取数次，每次 10~20mL，至三氯甲烷层绿色不变为止。弃去三氯甲烷层，再用三氯甲烷洗涤两次，每次 5mL，弃去三氯甲烷层，加水稀释至 200mL，备用。

5.8.1.2 20%盐酸羟胺溶液的配制

称取 20g 盐酸羟胺于 40mL 水中溶解，加入 2 滴酚红指示液，用氨水(1→2)调节 pH 至 8.5~9.0 (由黄色变红，再多加 2 滴)，用双硫脲三氯甲烷溶液提取数次，每次 10~20mL，至三氯甲烷层绿色不变为止。弃去三氯甲烷层，再用三氯甲烷洗涤两次，每次 5mL，弃去三氯甲烷层，水层加盐酸液(1→2)呈酸性，加水稀释至 100mL，备用。

5.8.1.3 0.05%双硫脲的三氯甲烷溶液的配制

a. 双硫脲储备液的配制

称取 0.25g 研细的双硫脲溶解于 500mL 三氯甲烷中即得。储备液保存于冰箱中。如果双硫脲不纯则按下法纯化和配制：

称取 0.5g 研细的双硫脲，溶于 500mL 三氯甲烷中，如有残渣可用滤纸过滤于 250mL 分液漏斗中，用氨水(1→100)提取三次，每次 100mL，将提取液用棉花过滤于 500mL 分液漏斗中，用盐酸(1→2)调至酸性，将沉淀出的双硫脲用 200、200、100mL 三氯甲烷提取三次，合并三氯甲烷层为双硫脲储备液。

b. 双硫脲使用液的配制

吸取 1.00mL 双硫脲储备液，加水 9mL 三氯甲烷，混匀。用 1cm 的比色杯，以三氯甲烷调节零点，于波长 $\lambda=510\text{nm}$ 处测吸收光度(A)，按式(5)计算出配制 100mL 双硫脲使用液(70%透光率)所需双硫脲储备液的毫升数(V)。

$$V = \frac{10 \times (2 - \log 70)}{A} = \frac{1.55}{A} \dots\dots\dots (5)$$

5.8.1.4 铅标准溶液

精密称取高纯硝酸铅 0.1598g，加入 1%的硝酸 20mL，溶解后定量移入 100mL 容量瓶中，用水稀释至刻线。此溶液 1mL 相当于 1mg 铅。临使用时，取 1.00mL 置于 100mL 容量瓶中，用水稀释至刻度，摇匀，此溶液 1mL 相当于 10 μg 铅。

5.8.2 仪器

本试验所用的所有玻璃仪器，均用 10%~20%硝酸浸泡 24h 以上，用自来水反复冲洗后，用蒸馏水冲洗干净。

5.8.3 测定方法

称取 5.0g 试样(精确至 0.02g),加入硫酸 2~4mL 湿润试样,小心炭化后加入硝酸 2mL 和硫酸 5 滴,继续加热至烟雾挥尽,移入高温炉中,于 550℃ 灰化完全。冷却后取出,加硝酸(1→2)1mL,加热,使灰分溶解,将样品液移入 50mL 容量瓶中(必要时过滤),并用少量水洗涤坩埚,洗涤液一并移入容量瓶中,加水稀释至刻度,摇匀,此溶液每 10.00mL 相当于 1.0g 试样。

另取一坩埚,同条件做空白试验。

将 1.00mL 铅标准液及 10.00mL 样品液,分别置于 125mL 分液漏斗中,各加入 1%硝酸 20mL, 50%柠檬酸氢二铵溶液 1mL, 20%盐酸羟胺溶液 1mL 和酚红指示液 2 滴。用氨水(1→2)调至红色,再各加入 10%氰化钾溶液 2mL,混匀后加入 5.00mL 双硫脲使用液,剧烈振摇 1min,静置分层后,三氯甲烷层经脱脂棉滤入 1cm 比色杯中,进行目视比色,其样品液的色度不应深于铅标准溶液的色度。

6 检验规则

6.1 本品应由生产厂的质量检验部门进行检验,生产厂应保证所有出厂的产品符合标准的要求,每批产品都应附有产品合格证。

6.2 使用单位可按照本标准对所收到的产品进行质量检验。

6.3 取样量应按包装总件数的 $\sqrt{n}+1$ 随机抽样,少于 3 件的件件取样。

取样应备有清洁、干燥、具有密闭性的样品瓶,瓶上贴有标签,注明产品的名称、批号、生产厂名和取样日期、取样人签名及必要的说明。

取样时,应用清洁适用的取样器,插入每件包装的四分之三深处,取足够量的样品等量混匀后,装入样品瓶中,每批样品取两份样,每份样品应为全检所需样品的三倍量,一份送化验室,一份应密封保存,以备仲裁分析用。

6.4 如果在检验中有一项指标不符合本标准时,应加倍取样件数重新进行核验,产品重新核验的结果如有一项不符合标准,则整批产品为不合格品。

7 包装、标志、运输和贮存

7.1 包装上应有牢固的标志。其内容应包括:产品名称、产品生产的批文号、生产日期、净重、商标、生产厂名和贮存条件。

7.2 药用辅料甲基纤维素用内衬聚乙烯薄膜的纸桶包装,每桶净重分为 5kg 和 10kg 两种。

7.3 运输过程和贮存时应防潮,不得与其他化学品混装、混放。

附 录 A
氢碘酸的提纯和保存
(补充件)

A1 氢碘酸的提纯

将 100mL 氢碘酸(HG 3—952)置于蒸馏瓶中,加入 0.3~0.5g 赤磷。蒸馏瓶置于甘油浴中,油浴温度为 105℃,接上冷凝器,以 30mL/min 的速度通入氮气或二氧化碳气,气流从冷凝管的上部逸出,反应 2h,然后进行蒸馏(气体流速同前),收集压力为 101.3kPa(760mmHg)、沸点在 126~127℃范围内的馏出物。氢碘酸含量不低于 56.7%~57.0%,密度不低于 1.7g/mL。

A2 氢碘酸低沸点馏出物的提浓

根据低沸点氢碘酸含量,计算所需的碘(GB 675)和赤磷的量,将所需赤磷加入反应器内,用氢碘酸润湿,向反应器内以 30mL/min 的速度通入氮气或二氧化碳气,气流从回流管上部逸出。所需的碘事先溶解在一定的氢碘酸中,然后用分液漏斗将溶有碘的氢碘酸分次倒入反应器内,在 105℃甘油中回流反应 2h,至回流溶液没有颜色时即可进行蒸馏,沸点和质量要求同上。

A3 氢碘酸提纯后的保存

净化处理提纯后的氢碘酸存放在棕色小口瓶中,瓶子事先用氮气或二氧化碳气吹赶空气。每 12mL 氢碘酸中应事先加入研细的赤磷 3g,存放暗处备用。使用前必须振摇均匀。

附加说明:

本标准由国家医药管理局提出。

本标准由国家医药管理局天津药物研究院归口。

本标准由四川泸州医药辅料厂负责起草。

本标准主要起草人薛增雄、张卫民、石波、陈德绪。