

## 对乙基纤维素质量标准的探讨及修订意见\*

石颖, 章娟\*\*

(广州市药品检验所, 广州 510160)

**摘要 目的:**针对《中国药典》2015年版乙基纤维素质量标准中黏度和含量测定项前处理方法的完善之处,提出修订意见。**方法:**比较不同前处理方法下黏度测定和含量测定的结果,优化实验方案。**结果:**黏度项选择甲苯:乙醇(4:1,w/w)为溶剂及5%供试品质量浓度使黏度测定方法与国际接轨;含量测定项减少供试品取样量并明确加热温度为140℃可有效提高实验安全性和结果准确性。**结论:**本改进后的方法消除了国产乙基纤维素黏度测定结果与国际不接轨的现象;提高了含量测定方法操作的安全性,实验结果准确可靠。为2020年版《中国药典》乙基纤维素质量标准修订提供了参考。

**关键词:**乙基纤维素;中国药典;质量标准修订;黏度;含量测定

中图分类号:R 921.2

文献标识码:A

文章编号:1009-3656(2019)-2-0000-0

doi:10.19778/j.chp.2019.03.00?

## Exploration and suggestion on monograph of ethylcellulose in Chinese Pharmacopoeia 2015\*

SHI Ying, ZHANG Juan\*\*

(Guangzhou Institute for Drug Control, Guangzhou 510160, China)

**Abstract Objective:** To put forward some revision suggestions on pretreatment methods for viscosity and assay in monograph of ethylcellulose in Chinese Pharmacopoeia 2015. **Methods:** The test methods were optimized by comparison of the test results of viscosity and assay obtained with different pretreatment methods. **Results:** The mixture of toluene and ethanol (4:1, w/w) as the solvent and 5% mass concentration of test sample were chosen to harmonize the viscosity method to global standard. The reduced sampling amount and the heat temperature set at 140℃ can improve the test safety and accuracy of results effectively. **Conclusion:** The improved method removes the differences of labeling viscosity between domestic ethylcellulose and foreign products, and it also improves the operation safety and accuracy on assay. It provides a reference for revision of monograph of ethylcellulose in Chinese Pharmacopoeia 2020.

**Key words:** ethylcellulose; ChP; revision of monograph; viscosity; assay

乙基纤维素在药剂中有多种用途,可用作片剂粘合剂、薄膜包衣材料等<sup>[1]</sup>。作为药用辅料从2000

年版开始首次载入《中华人民共和国药典》(以下简称《中国药典》),多年来随着我国药用辅料的发展,

\* 基金项目:2017年药品医疗器械审评审批制度改革专项课题药用辅料相关通用性技术要求研究——药用辅料品种制修订(乙基纤维素标准修订)课题编号:ZG

第一作者简介:石颖,主管药师,研究方向:化学药品及药用辅料分析。Tel:13632395265;E-mail:120918072@qq.com

\*\* 通讯作者简介:章娟,副主任药师;研究方向:化学药品及药用辅料分析。Tel:15018726935;E-mail:zhangjuan@gzfdg.gov.cn

其质量标准的项目、内容几经修改,直至《中国药典》2015年版<sup>[2]</sup>,其质量标准项下收录了性状、鉴别、黏度、酸碱度、氯化物、乙醛、干燥失重、炽灼残渣、重金属、砷盐、含量测定等项目。在日常的检验工作中,我们发现有些项目的设置和方法的选择有待商榷,笔者通过对英国药典、欧洲药典、美国药典及《中国药典》中乙基纤维素质量标准的探讨、比较以及实验方法的摸索验证,拟对《中国药典》2015年版乙基纤维素的质量标准提出几点改进意见。

## 1 黏度检查

### 1.1 药典比较

乙基纤维素的黏度检查在 USP41<sup>[3]</sup>、BP 2018<sup>[4]</sup>、EP9.2<sup>[5]</sup>和《中国药典》2015年版均采用毛细管黏度计测定其动力黏度,其中前三者方法完全一致,《中国药典》2015年版前处理方法及限度与英、欧、美药典差异较大(见表1)。由于在25℃时,甲苯的密度为0.865 g·mL<sup>-1</sup>,95%乙醇的

密度为0.809 g·mL<sup>-1</sup>,故按体积比和按重量比配制的乙醇-甲苯(1:4)溶液不完全相同,按《中国药典》方法,溶液配制为乙醇-甲苯(1:4, v/v)时,应为乙醇16.18 g和甲苯69.20 g混合,按英、欧、美药典,则为乙醇20.0 g和甲苯80.0 g混合,溶剂的组成比例发生变化。另外,按英、欧、美药典方法配制,供试品溶液浓度为5% (w/w),但按《中国药典》配制得到的供试品液浓度大于5.5% (w/w),因此国产样品按英、欧、美药典黏度方法测定时,其结果将小于其标示黏度;同理,欧美地区产品进口至我国时,按《中国药典》方法测定很可能出现黏度不合格现象。

为进一步确证此现象,本试验以英、欧、美药典前处理方法配制乙基纤维素黏度检查样品液,并按《中国药典》的方法分别用毛细管内径为0.6 mm、0.8 mm及1.2 mm的平氏黏度计测定中国及欧美地区生产的13批乙基纤维素的动力黏度。

表1 测定动力黏度方法的比较

Tab. 1 The comparison for the determination of dynamic viscosity

项目 (item)	USP41/ BP2018/EP9.2	ChP2015
溶剂 (solvent)	甲苯-乙醇(4:1, w/w) (toluene: ethanol = 4:1, w/w)	甲苯-乙醇(4:1) (toluene: ethanol = 4:1)
样品溶液的质量浓度 (mass concentration of sample solution)	5%	>5.5%
静置时间 (standing time)	-	8~10h
温度 (temperature)/℃	25	25±0.1
限度 (limit of viscosity)	80.0%~120.0% (>6 mPa·s)	90.0%~110.0% (≥10 mPa·s) 80.0%~120.0% (6~10 mPa·s)
	75.0%~140.0% (≤6 mPa·s)	75.0%~140.0% (≤6 mPa·s)

### 1.2 实验分析

**1.2.1 仪器** 平氏毛细管黏度计[上海隆拓仪器设备有限公司,内径0.6 mm,黏度计常数(K)为0.008 597 mm<sup>2</sup>·s<sup>-2</sup>;内径0.8 mm,黏度计常数(K)为0.028 32 mm<sup>2</sup>·s<sup>-2</sup>和0.030 43 mm<sup>2</sup>·s<sup>-2</sup>;内径为1.2 mm,黏度计常数(K)为0.135 1 mm<sup>2</sup>·s<sup>-2</sup>和0.145 1 mm<sup>2</sup>·s<sup>-2</sup>];JULABO F5000 恒温水浴+冷阱;机械秒表。

**1.2.2 材料和试剂** 甲苯(分析纯),乙醇(分析纯),不同黏度范围的乙基纤维素(由生产厂家提供,见表2)。

**1.2.3 方法** 分别精密称取供试品5.00 g(按干燥品计),置具塞锥形瓶中,加乙醇-甲苯(1:4, w/w)溶

液95 g,振摇至完全溶解,调节温度至(25±0.1)℃,选择合适内径的毛细管,用秒表读取流出时间,使得流出时间大于200 s,测定动力黏度;同时,取其中三批样品溶液静置8~10 h后,再在相同条件下测定动力黏度。

**1.2.4 结果与计算** 每批样品配制2份溶液,每份装样1次,每次装样重复测定3次,记录流出时间,每次测定值与平均值的差值不超过平均值的±0.25%,以6次总平均值按下式计算黏度,结果见表3。

$$\eta = Kt \cdot \rho$$

式中, $\eta$ 为动力黏度, $K$ 为黏度计常数, $t$ 为流出时间, $\rho$ 为样品溶液25℃时的密度( $\rho$ 约为0.859 g·cm<sup>-3</sup>)。

表2 实验采用样品信息

Tab. 2 The samples information

生产厂家 (manufacturers)	批号 (batch number)	黏度 (viscosity)/(mPa·s)
A	20178097	7
	20178087	20
	20178066	50
	20178064	100
	20178122	100
	20178100	200
B	17-131	10
	17-132	20
C	44388	22
	44763	100
D	D184H63081	4
	D184H33081	45
	D184H4J081	100

由表3可见8批国产样品按英、欧、美药典前处理测得黏度为标示黏度的65.8%~85.1%，差

表3 平氏黏度计测定动力黏度的结果( $n=6$ )Tab. 3 The results of dynamic viscosity with Pink viscometer( $n=6$ )

样品 (samples)	毛细管内径 (capillary diameter)/ mm	K ( $\text{mm}^2 \cdot \text{s}^{-2}$ )	流出时间平均值 (average outflow time)/s	动力黏度 (dynamic viscosity)/ ( $\text{mPa} \cdot \text{s}$ )	RSD ( $n=6$ )/ %	测定 结果 (result)/ %	动力黏度 (放置8~10 h) (dynamic viscosity, standing 8~10 h)/ ( $\text{mPa} \cdot \text{s}$ )	两次测定 结果 RSD (RSD between two results)/ %
国产产品 (domestic products)	0.8	0.030 43	228	5.96	0.3	85.1	5.91	0.4
			502	13.15	0.7	65.8	-	-
			314	7.66	0.6	76.6	7.46	1.3
			593	14.47	0.2	72.3	-	-
	1.2	0.135 1	311	36.16	0.5	72.3	-	-
			660	76.66	0.5	76.7	-	-
	1.2	0.145 1	1341	167	0.5	83.7	-	-
			604	75.46	0.5	75.5	-	-
欧美地区产品 (European and American products)	0.6	0.008 597	677	5.00	0.2	125.0	-	-
	0.8	0.028 32	789	19.20	0.2	87.3	19.13	0.2
			810	94.16	0.3	94.2	-	-
	1.2	0.135 1	793	92.06	0.1	92.1	-	-
			354	44.16	0.4	98.1	-	-

## 2 含量测定

### 2.1 药典比较

乙基纤维素的含量测定项在 USP41、BP2018、EP9.2 均采用气相色谱法测定,《中国药典》2015 年版提供了两种测定方法,分别为气相色谱法和容量法,由于气相色谱法实验步骤更简单便捷,实验人员在实际检验中大多选择气相色谱法。英、

异很大;而厂家按《中国药典》2015 年版自测黏度,结果均符合药典规定且均在 90.0%~110.0% 范围内。再看国外 5 批样品,结果基本与标示黏度吻合,也符合英欧美药典的限度规定。实验中比较了样品放置时间对结果的影响,从表 3 看,样品溶液配制后 1 h 内测定与静置 8~10 h 后测定的结果无显著差异。

### 1.3 改进意见

按目前《中国药典》乙基纤维素黏度方法测定,主要出现两个问题:①国产乙基纤维素的规格(标示黏度)无法和国际接轨;②静置时间长,实验效率低。以往大多企业一直依从于英、欧、美药典中乙基纤维素黏度测定方法来确定乙基纤维素聚合物的规格以及在配方中的应用,为解决以上问题,使国产乙基纤维素的规格与国际接轨并提高实验效率,建议《中国药典》参考英、欧、美药典黏度检查前处理方法,修订溶剂为甲苯:乙醇(4:1,w/w)并修订供试品液质量浓度为 5%,删除静置时间的具体要求。

欧、美药典与《中国药典》用气相色谱法测定乙基纤维素中乙氧基含量的主要差异体现在供试品取样量、加热温度、加热时间和振摇操作等,详见表 4。

笔者针对上述标准的差异进行了以下比较和分析:①USP41、BP2018 中乙基纤维素取样量分别为 50 mg 和 30 mg,但其对照品溶液浓度却一致,经计

算, USP41 供试品溶液为对照品溶液浓度 1.7 倍, 可见此方法设置存在不合理之处。②USP41、BP2018、EP9.2 均未注明氢碘酸浓度为 57%, 经查, 市售商品有多种规格如 45% 和 47% 的氢碘酸溶液, 较低浓度的氢碘酸溶液不利于反应完全进行, 《中国药典》2015 年版的規定更严谨。③《中国药典》乙基纤维素含量测定方法实际为通则“甲氧基、乙氧基与羟丙氧基测定法”, 为提高普适性, 通则方法供试品取样量较大, 规定的加热温度较高也较宽泛。英、欧、美药典乙基纤维素品种项下有其独立的含量测定方

法, 规定具体的取样量、确切的加热温度和操作方方法, 但方法要求使“瓶内温度”达到指定温度这一点, 由于水解反应要求在高温密闭环境中进行, 实际上无法监控反应瓶内温度, 如此描述反而不符合实际操作情况。经文献调研, 加热温度和时间均对含量测定结果产生影响<sup>[6]</sup>, 各版质量标准的加热温度和时间各不相同, 为比较各质量标准方法的优劣并优化实验条件, 实验中参照英、欧、美药典方法, 考察了不同供试品取样量、加热温度、加热时间及振摇操作对结果的影响。

表 4 测定乙氧基含量方法的比较

Tab. 4 The comparison for the determination methods of ethoxy group

项目 (item)	USP 41	BP 2018/EP 9.2	ChP 2015
含量限度(limit of assay)	44.0% ~ 51.0%	44.0% ~ 51.0%	44.0% ~ 51.0%
供试品取样量 (sampling quantity)/mg	50	30	65
己二酸加入量 (weight of adipic acid)/mg	50	60	80
内标 (internal standard)	甲苯, 2 mL (toluene, 2 mL)	正辛烷, 2 mL (octane, 2 mL)	正辛烷, 2 mL (octane, 2 mL)
氢碘酸加入量 (volum of hydroiodic acid)/mL	1.0	2.0	2.0(57% 氢碘酸溶液) (57% hydroiodic acid solution)
加热温度 (temperature)/°C	125	115 ± 2(反应瓶内温) (internal temperature of the vial)	130 ~ 150
操作(operation)	振摇 30 s 后加热至 125 °C 保持 10 min, 放冷 2 min, 再重复 2 次, 共加热 30 min (shake the vial for 30 s, heat to 125 °C for 10 min, allow to cool for 2 min, repeat shaking and heating for a second and a third time, heat for 30min totally)	加热至反应瓶内 115 °C ± 2 °C, 同时机械振荡, 保持 70 min (with continuous mechanical agitation, maintaining the internal temperature of the vial at 115 °C ± 2 °C for 70 min)	加热 30 min 后取出剧烈振摇 5 min, 后继续加热 30 min 或边加热边振摇持续 60 min (heat for 30 min and take out to shake for 5min, repeat heating for 30 min or shake while heating for 60 min)

## 2.2 实验分析

**2.2.1 仪器和试剂** 安捷伦 7890B 气相色谱仪 (带 7693 自动进样器和 FID, 美国)。碘乙烷对照品 (99%, Sigma-aldrich, 批号 STBG4322V)。乙基纤维素 13 批见表 2。氢碘酸 (55% ~ 58%, aladdin, 批号 G1707011)。正辛烷 (> 99%, aladdin, 批号 I1607049)。内标甲苯和其他试剂均为分析纯。

**2.2.2 方法** 参照《中国药典》2015 年版, 分别精密称取供试品 65 mg (方法 2)、40 mg (方法 1) 置 10 mL 顶空瓶中, 均加入己二酸 80 mg 并精密加入正辛烷内标溶液和 57% 氢碘酸溶液 2 mL, 立即密封, 精密称定, 分别置 130 °C (方法 2)、140 °C (方法 1) 烘箱中加热 30 min 后取出剧烈振摇 5 min, 后继续于相应温度烘箱中继续加热 30 min, 取出放冷至室温, 减失重量应小于顶空瓶内容物的 0.50% 且无渗漏,

否则重新配制; 静置, 取上层液为供试品溶液。另取顶空瓶, 精密加入内标溶液与 57% 氢碘酸溶液各 2 mL, 密封, 精密称定, 根据供试品中所含乙氧基的量, 用注射器穿刺加入相应的碘乙烷对照品, 精密称定, 两次称重结果相减即为对照品的加入量, 振摇 30 s, 静置, 取上层液作为对照品溶液。同时, 参照 USP41 方法 (除供试品取样量改为 30 mg, 方法 3)、BP2018/EP9.2 方法 (方法 4) 测定其中 4 批乙基纤维素样品含量, 4 种处理方法的气相色谱条件均参照《中国药典》2015 年版通则“甲氧基、乙氧基与羟丙氧基测定法”。

**2.2.3 结果** 四种前处理方法测定结果见表 5。针对 13 批乙基纤维素样品, 方法 1 测得乙氧基含量均高于方法 2, 差异在 0.01% ~ 1.58% 间; 同时, 方法 1 两份测定结果间偏差更小, 每份结果与平均值

间的相对偏差不大于 0.4%。

针对其中四批样品,比较四种前处理方法所得结果,含量虽有差异但并不显著,方法 3、4 处理下的国产乙基纤维素含量略低于方法 1。英、欧、美药典加热温度较低,但供试品取样量也较少,在其规定条件下水解反应仍较完全,总体符合测定乙基纤维素中乙氧基含量的要求。

在实验过程中,笔者发现符合“115℃下边加热边机械振荡(BP2018)”的实验器材在国内难以找

到。此次实验中采用 G1888 顶空进样器,设置 115℃低速振荡 75 min,人工计时 70min 后终止仪器加热振荡操作并取出样品的方法,该方法繁琐耗时,且部分样品两份间差值较大,猜测是由于加热温度较低及机械振荡效果较差导致的。因此,笔者认为在目前国内实验室条件下,BP2018/EP9.2 的前处理方法及《中国药典》2015 年版通则“甲氧基、乙氧基与羟丙氧基测定法”中于 130℃~150℃下加热同时振荡的操作均不是最可行方案。

表 5 不同前处理方法乙氧基含量测定结果

Tab. 5 The determination results of ethoxy group by different pretreatment methods

样品 (samples)	方法 1(method 1)	方法 2(method 2)	方法 3(method 3)	方法 4(method 4)	RSD/ %
	结果(result)/%	结果(result)/%	结果(result)/%	结果(result)/%	
国产产品(domestic products)	46.6	46.2	45.9	45.4	1.1
	46.1	45.8	-	-	0.5
	48.1	47.6	-	-	0.7
	47.2	47.2	-	-	0.0
	47.5	46.2	-	-	2.0
	48.0	47.2	-	-	1.2
	47.5	46.6	46.7	46.5	1.0
	47.8	46.2	-	-	2.4
欧美地区产品(European and American products)	49.0	47.5	48.8	48.6	1.4
	49.7	48.5	-	-	1.7
	48.8	48.0	48.9	47.6	1.3
	48.9	47.4	-	-	2.2
	49.2	47.9	-	-	1.9

### 2.3 改进意见

含量测定的反应原理为以己二酸作催化剂,乙基纤维素在高温密闭条件下被氢碘酸水解,乙氧基转换为碘乙烷,利用邻二甲苯作吸收剂,通过气相色谱法测定碘乙烷含量计算得乙氧基含量,因而水解反应是否完全将影响含量测定的结果。

中国药典规定的加热温度为 130℃~150℃,范围宽泛,相关文献<sup>[6]</sup>显示乙基纤维素在加热温度为 130℃~140℃时含量测定值随温度升高而变大,在 140℃~150℃条件时,结果随温度变化不大。实验过程中,用 150℃加热供试品时曾发生内压过大反应瓶耐压不良而严重泄露的危险情况,适当降低反应温度和减少供试品取样量能有效防止此种情况,为提高实验操作安全性,建议适当降低反应温度和减少供试品取样量。

通过实验考察,方法 1 相对安全,结果重现性较好,能保证乙基纤维素水解反应完全,是相对更优的

实验方案。因此建议《中国药典》参考方法 1,在乙基纤维素含量项下规定供试品取样量为 40 mg,并明确加热温度为 140℃。由于加热温度较高,缺乏适合边加热边振荡的仪器工具,建议含量项下直接规定“在 140℃,加热 30 min 后,剧烈振摇 5 min,继续在 140℃加热 30 min”。

### 3 讨论

综合比较《中国药典》2015 年版、BP2018、EP9.2 和 USP41 中乙基纤维素质量标准,各版标准各有优劣:①《中国药典》2015 年版质量标准共收载 11 项检验项目,是上述乙基纤维素标准中最多最全面的,这与我国近年重视辅料并在药用辅料质量控制上加大力度,药用辅料进入快速发展期不无关系<sup>[7]</sup>;②《中国药典》2015 年版与英、欧、美药典标准黏度检查方法的差异不利于国内产品的应用和销售,容易导致乙基纤维素标示黏度混

乱的情况,建议参考英、欧、美药典进行修订;③《中国药典》2015年版含量测定方法相较 BP2018、EP9.2 和 USP41 方法更实用、准确,但加热温度设置宽泛,基于安全性、准确性考虑应在品种项下增订确切温度 and 操作方法,进一步优化方法;④随着对药用辅料质控方法研究的不断深入,我们开始更多地寻找和关注辅料的功能性指标<sup>[8]</sup>和安全性指标,如堆密度和轻敲密度、粒度与粒度分布、比表面积、残留溶剂检查、铅砷汞镉等元素检查,目前各版药典尚未涉及上述内容,在这方面国外企业由于起步早走得也比较远,部分企业内控已关注并监控这类指标,按照发展趋势,未来这些项目应更多地被列入质量标准中。

### 参考文献

- [1] 王晋,王红琰,张汝华. 乙基纤维素理化性质的研究[J]. 中国药学杂志,2000,35(4):249  
WANG J, WANG HY, ZHANG RH. Studies on the basic properties of ethylcellulose[J]. Chin Pharm J. 2000,35(4):249
- [2] 中华人民共和国药典 2015 年版. 四部[S]. 2015:449  
ChP 2015. VolIV[S]. 2015:449
- [3] USP 41/ NF 36 [S]. 2018: 5341
- [4] BP 2018 [S]. 2018:0977
- [5] EP 9.2[S]. 2017:4539
- [6] 付时雨,谢传龙,张亮亮,等. 乙基纤维素乙氧基含量的顶空气相色谱法测定[J]. 华南理工大学学报(自然科学版), 2011,39(11):17  
FU SY, XIE CL, ZHANG LL, *et al.* Determination of ethoxyl content of ethyl cellulose by means of headspace gas chromatography[J]. J South China Univ Technol(Nat Ed), 2011, 39(11): 17
- [7] 冯巧巧,谢纪珍,孙利民,等. 药用辅料行业发展现状分析与思考[J]. 中国药事,2018,32(1):54  
FENG QQ, XIE JZ, SUN LM, *et al.* Analysis and thoughts on the current status of pharmaceutical excipient industry [J]. Chin Pharm Aff, 2018, 32(1):54
- [8] 于丽娜,孙会敏,杨锐,等. 功能性辅料的发展和应[J]. 中国药事,2013,27(6):628  
YU LN, SUN HM, YANG R, *et al.* Development and application of functional excipients[J]. Chin Pharm Aff, 2013, 27(6):628

(收稿日期:2018-12-04)