

附件：磷酸羟丙基二淀粉酯药用辅料标准草案公示稿

磷酸羟丙基二淀粉酯

Linsuan Qiangbingji Erdianfenzhi

Hydroxypropyl Distarch Phosphate

本品系蜡质玉米淀粉或木薯淀粉在碱性条件下，通过醚化和交联反应制得。按干燥品计算，含羟丙氧基（ $-\text{OCH}_2\text{CHOHCH}_3$ ）不得过 7.0%。

【性状】 本品为白色或类白色粉末或颗粒。

【鉴别】（1）取本品 1.0g，加水 15ml，搅拌，应不能完全溶解；煮沸，放冷，即形成透明或半透明的黏稠液体。

（2）取本品约 0.5g，加水 2ml，混匀，加碘试液 1 滴，即显蓝色至紫色或紫红色。

（3）取总磷项下供试品溶液 10ml，加水 10ml，加入钼酸铵溶液 2ml、氯化亚锡-硫酸肼溶液 0.5ml，混匀，放置 20 分钟，溶液应显蓝色。

（4）取本品适量，用甘油醋酸试液装片（通则 2001），置显微镜下观察，颗粒多为单粒，呈多角形或类圆形，脐点中心性，呈圆点或星状。在偏光显微镜下观察，呈现偏光十字，十字交叉位于颗粒脐点处。

【检查】酸碱度 取本品 0.5g，加水 50ml，振摇使均匀分散，依法测定（通则 0631），pH 值应为 4.5~7.5。

总磷 取本品 1g，精密称定，置凯氏烧瓶中，加硝酸 10ml 与硫酸 2ml，电炉上缓慢加热至棕色气体变白色、溶液呈无色至淡黄色，待冷却后，加水 20ml，并加热至出现白色气体，放冷至室温，瓶内溶液定量转移至 50ml 量瓶中，用水稀释至刻度，摇匀，作为供试品溶液。

精密量取供试品溶液 3ml，置 25ml 量瓶中，加水约 15ml，再依次加入钼酸铵溶液 2ml、氯化亚锡-硫酸肼溶液 0.5ml，立即稀释至刻度，混匀，室温放置 40 分钟，照紫外-可见分光光度法（通则 0401），分别在 660nm 波长处测定吸光度。

另精密称取经 105℃干燥至恒重的磷酸二氢钾 0.44g，加水溶解并定量稀释制成每 1ml 中含磷 5μg，作为对照品溶液。

精密量取对照品溶液 0ml、0.5ml、1ml、2ml、3ml、4ml 与 5ml，分别置 25ml 量瓶中，加水约 15ml 和硫酸溶液（5→100）2.5ml，自“再依次加入钼酸铵溶液 2ml”起，同法操作，测定其吸光度。

以对照品溶液的系列浓度对其相应的吸光度作直线回归，将供试品溶液的吸光度代入直线回归方程，计算总磷量，不得过 0.04%。

氯化物 取本品 0.25g，置 50ml 量瓶中，加水约 30ml，充分振摇，使分散均匀，用水

稀释至刻度，摇匀，滤过，取续滤液 10.0ml，依法检查（通则 0801），与标准氯化钠溶液 2.5ml 制成的对照液比较，不得更浓（0.05%）。

硫酸盐 取氯化物项下续滤液 20.0ml，依法检查（通则 0802），与标准硫酸钾溶液 5.0ml 制成的对照液比较，不得更浓（0.5%）。

二氧化硫 取本品，依法检查（通则 2331 第一法），含二氧化硫不得过 0.005%。

氧化性物质 取本品 4.0g，置具塞锥形瓶中，加甲醇-水(1:1)混合液 50.0ml，密塞，振摇 5 分钟，转入具塞离心管中，离心至澄清，取上清液 30.0ml，置碘瓶中，加冰醋酸 1ml 与碘化钾 1.0g，密塞，摇匀，置暗处放置 30 分钟，加淀粉指示液 1ml，用硫代硫酸钠滴定液（0.002mol/L）滴定至蓝色消失，并将滴定的结果用空白试验校正。每 1ml 硫代硫酸钠滴定液（0.002mol/L）相当于 34 μ g 的氧化物质（以 H₂O₂ 计）。消耗硫代硫酸钠滴定液（0.002mol/L）不得过 1.4ml（0.002%）。

1-氯-2-丙醇和 2-氯-1-丙醇 取本品约 2g，精密称定，置锥形瓶中，精密加入无水乙醇 10ml，称重，超声 2.5 小时，放冷至室温，用无水乙醇补足减失重量，摇匀，滤过，取续滤液，作为供试品溶液。

精密称取 1-氯-2-丙醇对照品适量，并用无水乙醇溶解并稀释成每 1ml 中含 1-氯-2-丙醇 0.2 μ g 的溶液，作为对照品溶液。

精密量取对照品溶液 5ml，置 10ml 量瓶中，用无水乙醇稀释到刻度，摇匀，作为灵敏度测试溶液。

另取氯丙醇（约含 75% 1-氯-2-丙醇与 25% 2-氯-1-丙醇的混合物）13.5mg 适量，用无水乙醇溶解并稀释成每 1ml 中约含 1-氯-2-丙醇 0.2 μ g 的溶液，作为系统适用性溶液。

照气相色谱法（通则 0521）与质谱法（通则 0431）测定，用以聚乙二醇-20M 为固定液（或极性相近）的毛细管柱，起始温度为 80 $^{\circ}$ C，保持 8 分钟，以每分钟 35 $^{\circ}$ C 的速率升至 220 $^{\circ}$ C，保持 5 分钟；进样口温度为 200 $^{\circ}$ C，不分流进样；检测器为电子轰击源（EI）质谱检测器，电离能量为 70eV，离子源温度为 230 $^{\circ}$ C，载气为氦气，检测模式为 SIM，1-氯-2-丙醇定性离子为 43、45、79、81，定量离子为 79；2-氯-1-丙醇定性离子为 58、62、63、64、65，定量离子为 62。

取灵敏度测试溶液 1 μ l，注入气相色谱仪，1-氯-2-丙醇色谱峰性噪比不低于 10。取系统适用性溶液 1 μ l，注入气相色谱仪，1-氯-2-丙醇与 2-氯-1-丙醇色谱峰分离度应符合规定。

分别精密量取供试品溶液与对照品溶液 1 μ l，注入气相色谱仪，记录色谱图，按外标法（以 1-氯-2-丙醇峰面积与 2-氯-1-丙醇峰面积 \times 校正因子之和，其中 2-氯-1-丙醇峰面积的校正因子为 2.0）计算，含 1-氯-2-丙醇和 2-氯-1-丙醇不得过 0.0001%。

1,2-丙二醇 取本品约 1g，精密称定，置 50ml 量瓶中，加乙醇约 40ml，超声 10 分钟，放冷，用乙醇稀释至刻度，摇匀，以每分钟 3000 转的转速离心 10 分钟，取上清液作为供试品溶液。

取 1,2-丙二醇对照品适量，精密称定，用乙醇稀释并制成每 1ml 中约含 20 μ g 的溶液，作为对照品溶液。

照气相色谱法(通则 0521)测定，用 6%氰丙基苯-94%二甲基聚硅氧烷为固定液的毛细管色谱柱；柱温为 90 $^{\circ}$ C；进样口温度为 250 $^{\circ}$ C；检测器温度为 250 $^{\circ}$ C。

精密量取供试品溶液与对照品溶液各 1 μ l，分别注入气相色谱仪，记录色谱图，理论板数按 1,2-丙二醇计不得低于 10000，与相邻溶剂峰的分度应符合要求。

按外标法以峰面积计算，含 1,2-丙二醇不得过 0.1%。

环氧丙烷 取本品约 1g，精密称定，置顶空瓶中，精密加入 *N,N*-二甲基甲酰胺 5ml，摇匀，密封，作为供试品溶液。

另取环氧丙烷适量，用 *N,N*-二甲基甲酰胺稀释制成每 1ml 中含 1 μ g 的溶液，精密量取 5ml，置顶空瓶中，密封，作为对照品溶液。

照气相色谱法(通则 0521)测定，用 6%氰丙基苯基-94%二甲基聚硅氧烷为固定液的毛细管柱，起始温度为 60 $^{\circ}$ C，保持 8 分钟，以每分钟 35 $^{\circ}$ C 的速率升至 220 $^{\circ}$ C，保持 5 分钟；检测器为氢火焰离子化检测器(FID)，检测器温度为 280 $^{\circ}$ C；进样口温度为 250 $^{\circ}$ C。顶空瓶平衡温度为 80 $^{\circ}$ C，平衡时间为 30 分钟。

取供试品溶液与对照品溶液分别顶空进样，记录色谱图，按外标法以峰面积计算，含环氧丙烷不得过 0.0005%。

干燥失重 取本品，在 130 $^{\circ}$ C 干燥 90 分钟，减失重量不得过 15.0% (通则 0831)。

重金属 取本品 1.0g，依法检查(通则 0821 第二法)，含重金属不得过百万分之十。

砷盐 取本品 1.0g，置坩埚中，缓缓炽灼至完全炭化，继续在 500~600 $^{\circ}$ C 炽灼至完全灰化，放冷，加盐酸 5ml 与水 21ml，依法检查(通则 0822 第一法)，应符合规定(0.0002%)。

铁盐 取本品 1.0g，置坩埚中，缓缓炽灼至完全炭化，继续在 500~600 $^{\circ}$ C 炽灼至完全灰化，放冷，加水溶解成 25ml，移至 50ml 纳氏比色管中，依法检查(通则 0807)，与标准铁溶液 2.0ml 制成的对照液比较，不得更浓(0.002%)。

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 10³cfu，霉菌和酵母菌总数不得过 10²cfu，不得检出大肠埃希菌。

【含量测定】羟丙氧基 照甲氧基、乙氧基与羟丙氧基测定法(通则 0712 第一法)，精密称取 2-碘丙烷 10mg，依法测定，即得。

【标示】 应标明本品的淀粉来源。

【类别】 药用辅料，增稠剂，稳定剂。

【贮藏】 密闭保存。

附：钼酸铵溶液的制备：取钼酸铵 5.0g，加硫酸溶液(15 \rightarrow 100) 100ml 搅拌使溶解，即得。

氯化亚锡-硫酸肼溶液的制备：分别取氯化亚锡 0.1g、硫酸肼 0.2g，加硫酸溶液(3 \rightarrow 100)

100ml 搅拌使溶解，即得。

注：本品具引湿性。

起草单位：广东省药品检验所

联系电话：020-81853846

chenying@gdidc.org.cn

复核单位：上海市食品药品检验研究院；中国药科大学

磷酸羟丙基二淀粉酯药用辅料标准草案起草说明(二)

1、1-氯-2-丙醇和 2-氯-1-丙醇

为方便操作，优化实验方法，进行文字修订。

2、重金属和砷盐

结合 ICH Q3D 和磷酸羟丙基二淀粉酯的工艺及用途，对磷酸羟丙基二淀粉酯进行元素杂质评估，删除“重金属和砷盐”检查项。