

附件：预胶化磷酸羟丙基二淀粉酯药用辅料标准草案公示稿

预胶化磷酸羟丙基二淀粉酯

Yujiaohua LinsuanQiangbingji Erdianfenzhi

Pregelatinized 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，再经物理方法破坏部分或全部淀粉颗粒后干燥制得。按干燥品计算，含羟丙氧基（ $-\text{OCH}_2\text{CHOHCH}_3$ ）不得超过 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，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，失去淀粉原有的形状，显不规则颗粒或片状物；在偏振光下观察，颗粒的偏光十字消失。

【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 H_2O_2 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, 60℃超声 4 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 (含 75% 的 1-氯-2-丙醇和 25% 的 2-氯-1-丙醇混合物) 13.5mg, 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℃, 保持 8 分钟, 以每分钟 35℃ 的速率升至 220℃, 保持 5 分钟; 进样口温度为 200℃, 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℃, 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-丙醇色谱峰信噪比不低于 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℃;进样口温度为 250℃;检测器温度为 250℃。

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*-二甲基乙酰胺 5ml,摇匀,密封,作为供试品溶液。

另取环氧丙烷适量,用 *N,N*-二甲基乙酰胺稀释制成每 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℃,保持 8 分钟,以每分钟 35℃的速率升至 220℃,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℃;进样口温度为 250℃。顶空瓶平衡温度为 80℃,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℃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℃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℃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→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→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

1、名称

国标 GB29931-2013 中“羟丙基二淀粉磷酸酯”的定义包括羟丙基二淀粉磷酸酯和预胶化羟丙基二淀粉磷酸酯，无命名上的区别。按中国药用辅料通用名称命名原则(1905 征求意见稿)中淀粉类规定，淀粉酯由改性淀粉酯化而来，中文通用名“XX 酸 YY 淀粉酯”，YY 为取代基，英文名为 YY Starch XXate，由改性淀粉进行预胶化而得的，中文通用名通常为“预胶化+XX +淀粉”，英文名为“Pregelatinized XX Starch”，XX 为取代基，故该品种中文名定义为“预胶化磷酸羟丙基二淀粉酯”，英文名为“Pregelatinized Hydroxypropyl Distarch Phosphate”。

2、定义

国标 GB29931-2013 中对食品添加剂羟丙基二淀粉磷酸酯的范围界定为“本标准适用于以食用淀粉或由生产食用淀粉的原料得到的淀粉乳为原料与磷酸化试剂和醚化剂反应制得的食物添加剂羟丙基二淀粉磷酸酯，以及结合酶处理、酸处理、碱处理、漂白处理和预糊化处理中一种或多种方法加工后的食物添加剂磷酸羟丙基二淀粉酯”。经查阅文献与咨询厂家，合成用淀粉一般为蜡质玉米淀粉或木薯淀粉，其合成的产品黏度较大，其他淀粉合成的产品黏度小，交联羟丙氧基含量较小，交联剂用量一般不大于 0.5%，醚化剂用量一般不大于 10%，根据文献调研与样品实际情况，描述为“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，再经物理方法破坏部分或全部淀粉颗粒后干燥制得”。因轻度交联的磷酸羟丙基二淀粉酯具有较高的峰值黏度和冷黏度值，参考国标 GB29931-2013 限度，暂订为含羟丙氧基（ $-\text{OCH}_2\text{CHOHCH}_3$ ）应不得过 7.0%。

3、性状

参考国标 GB29931-2013 及样品实物，描述为“本品为白色或类白色粉末或颗粒”。根据淀粉与变性淀粉的性质，推断该品种具有引湿性。参照《药物引湿性指导原则》试验，样品吸湿增重为 3.2~9.5%，具有引湿性，在正文后标注。

4、鉴别

4.1 鉴别（1）

鉴别（1）根据预胶化磷酸羟丙基二淀粉酯不需加热即可形成黏稠液体，而磷酸羟丙基二淀粉酯在加热条件下才可形成黏稠液体的性质，该鉴别项可区别于两者，亦可区别于其他物质。

4.2 鉴别（2）

鉴别（2）是淀粉及变性淀粉遇碘吸附显色的经典鉴别反应，用于鉴别淀粉类。

4.3 鉴别（3）

鉴别（3）是本品磷的鉴别反应，按总磷含量测定拟订的方法，供试品溶液取样量为 10ml，空白试验无干扰。

4.4 鉴别（4）

鉴别（4）为显微鉴别，国标 GB29931-2013 有收载此项，该化学变性淀粉保留有原淀粉典型偏光十字及脐点的特性，而预胶化物理变性后则无该特性，可用于区别磷酸羟丙基二淀粉酯与预胶化磷酸羟丙基二淀粉酯。

5、检查

5.1 酸碱度

本品酸碱度会影响药物的稳定性。根据厂家提供的质量标准及查阅相关标准与文献，pH 控制在 4.5~7.5 为宜。

5.2 总磷

本品磷取代度虽低，但影响其黏度等性质。方法通过参考国标 GB5009.87-2016，并结合企业的实际情况，选用紫外-可见分光光度法，限度参考国标 GB5009.87-2016，暂订为 0.04%。

5.3 氯化物

根据文献，本品部分合成工艺中使用了盐酸调 pH 值，亦有使用磷酰氯作为交联剂，氯化物为信号杂质，其含量可反映药物的纯度水平，故将氯化物检查订入标准。

5.4 硫酸盐

根据文献及咨询厂家工艺，本品合成工艺中使用了硫酸钠，部分工艺用硫酸调 pH 值，硫酸盐为信号杂质，其含量可反映药物的纯度水平，故将硫酸盐检查订入标准。

5.5 二氧化硫

在原淀粉和变性淀粉中，可能会存在使用二氧化硫熏蒸使白度增加情况，故需检测其二氧化硫含量。照通则 2331 第一法检测，限度参照 2020 年版《中国药典》淀粉类品种，制订为 0.005%。

5.6 氧化物质

氧化物质是淀粉及变性淀粉类常见的物质，其含量直接影响药物的稳定性，故需控制。参照 2020 年版《中国药典》四部预胶化羟丙基淀粉中氧化物质的检查项制订氧化物质标准和限度。

5.7 1-氯-2-丙醇及 2-氯-1-丙醇

在本品中，1-氯-2-丙醇及 2-氯-1-丙醇是环氧丙烷在盐酸条件下的降解产物。本品合成工艺中使用的环氧丙烷未反应完全，可与后续用于中和的盐酸经 $\text{S}_{\text{N}}2$ 反应生成 1-氯-2-丙醇及 2-氯-1-丙醇，经 $\text{S}_{\text{N}}1$ 反应生成 2-氯-1-丙醇，降解过程见图 1~3。

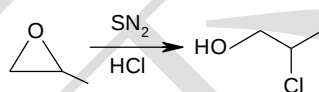


图 1 $\text{S}_{\text{N}}2$ 反应生成 2-氯-1-丙醇过程

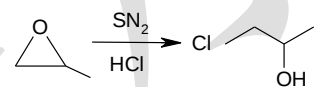


图 2 $\text{S}_{\text{N}}2$ 反应生成 1-氯-2-丙醇过程

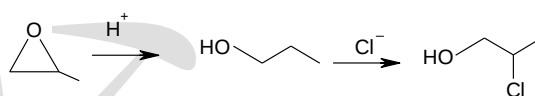


图 3 $\text{S}_{\text{N}}1$ 反应生成 2-氯-1-丙醇过程

据文献报道，1-氯-2-丙醇及 2-氯-1-丙醇具有基因毒性，故需要加以控制。限度设定根据 2020 年版《中国药典》四部中《遗传毒性杂质控制指导原则》，计算杂质的限值为 0.09%。参考食品安全国家标准《食品添加剂磷酸羟丙基二淀粉酯》GB29931-2013、食品添加剂联合专家委员会（JECFA）和美国食品化学药典(FCC 11)，氯丙醇测定的限度值为 0.0001%。基于其基因毒性考虑，且目前已有儿童药品中使用，从严制订该限度，暂订为 0.0001%。方法建立时氯丙醇来源 Macklin 和 TCI。

5.8 1,2-丙二醇

1,2 丙二醇是本品在酸条件下降解产生的降解杂质，也可以是环氧丙烷醚化反应中的反

应副产物，故需控制该杂质的含量。方法参考 2020 年版《中国药典》四部预胶化羟丙基淀粉中 1, 2-丙二醇的测定，限度订为 0.1%。

5.9 环氧丙烷

磷酸羟丙基二淀粉酯工艺中使用环氧丙烷作为醚化剂，对黏膜和皮肤有刺激性，需控制其含量，限度参照中国药典四部已有品种制订。

5.9 干燥失重

USP-NF2021 改性淀粉中干燥失重条件为 120℃干燥 4 小时，2020 年版《中国药典》四部淀粉及变性淀粉类基本统一为 130℃干燥 90 分钟。实验对 120℃干燥 4 小时、130℃干燥 90 分钟和 120℃干燥至恒重三个条件进行了考察，结果三种测定方法干燥失重的测定结果基本无差异，鉴于 2020 年版《中国药典》四部淀粉及变性淀粉类基本统一为 130℃干燥 90 分钟，方法暂订为 130℃干燥 90 分钟。

5.10 重金属

重金属是控制本品的一个安全性指标。参考 2020 版《中国药典》预胶化羟丙基淀粉中该项检查，重金属限度为不得过百万分之二十。

5.11 砷盐

砷盐是其安全性重要指标，参照 2020 年版《中国药典》四部预胶化羟丙基淀粉中砷盐的检查项做随行回收试验，发现随行回收试验管颜色浅于对照管。可能是其为高分子化合物，砷在包裹中难于挥发，影响检测。采用 500~600℃炽灼后显色，随行回收管颜色深于对照管，样品对测定无干扰，故选择炽灼后显色，限度参考 2020 年版《中国药典》四部预胶化羟丙基淀粉。

5.12 铁盐 本品为变性淀粉，在来源和工艺中可能引入铁盐，进而影响药物的质量，在样品检测过程亦发现有铁盐存在，故需控制铁盐的含量。

5.13 微生物限度 淀粉为品种易滋生微生物，故需检查。

6、含量测定 蜡质玉米淀粉、木薯淀粉、马铃薯淀粉等受热糊化产生热黏度高峰，但稳定性差，通过交联能提高黏度稳定性，因此，羟丙氧基含量是本品功能重要的影响因素。试验中对比了国标 GB29931-2013 方法及药典通则 0712 第一法，最终选择参考药典通则 0712 方法，限度参考 GB29931-2013。

7、标示 不同来源的淀粉性质有差异，建议注明。

8、类别 本品具有增稠及稳定功能，类别定为药用辅料，增稠剂、稳定剂等。