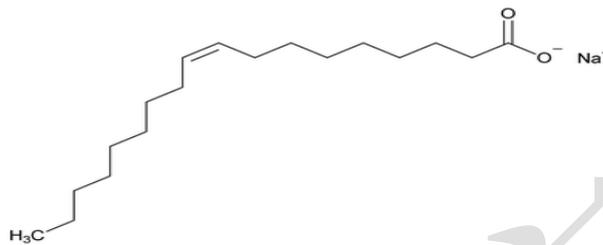


附件：油酸钠药用辅料标准草案公示稿

油酸钠
Yousuanna
Sodium Oleate



$C_{18}H_{33}NaO_2$ 304.45

[143-19-1]

本品系由植物油脂中制得，主要为油酸等长链脂肪酸的钠盐。本品分为两种型号，应分别符合下表中的规定。

型号	油酸钠 ($C_{18}H_{33}NaO_2$) (%)	钠 (Na) (%)
油酸钠60	50.0~85.0	6.5~8.5
油酸钠95	92.0~102.0	6.8~8.5

【性状】 本品为白色至微黄色粉末状和块状物。

本品在温水中溶解，在 90% 乙醇中略溶。

碘值 本品的碘值（通则 0713）应不小于 60。

过氧化值 本品的过氧化值（通则 0713）应不大于 10。

【鉴别】 (1) 在含量测定项下记录的色谱图，供试品溶液主峰的保留时间应与对照品溶液主峰的保留时间一致。

(2) 取本品，加 5% 聚山梨酯 80 溶液溶解并稀释制成每 1ml 中含 10mg 的溶液，取 2ml 置 10ml 试管中，加 15% 碳酸钾溶液 2ml，加热至沸，放冷至室温，不得有沉淀生成；然后自“加焦锑酸钾试液 4ml”起，依法操作，应显钠盐鉴别(2)的反应(通则 0301)。

【检查】 碱度 取本品，加水制成每 1ml 中含 10mg 的溶液，依法测定(通则 0631)，pH 值应为 9.0~11.0。

溶液的颜色 取本品，加水制成每 1ml 中含 10mg 的溶液，与黄色 2 号标准比色液（通则 0901 第一法）比较，不得更深。

游离脂肪酸 取本品 0.25g，精密称定，置锥形瓶中，加乙醇-乙醚（1：1）（临用前加酚酞指示液 0.1ml，用 0.1mol/L 氢氧化钠溶液滴定至微显粉红色）100ml，振摇使溶解，用氢氧化钠滴定液（0.01mol/L）滴定至溶液显红色，消耗氢氧化钠滴定液（0.01mol/L）的体积不得过 2.0ml。

dl- α -生育酚

钠

乙醇

干燥失重 取本品约 2.0g，精密称定，在 105℃干燥 1 小时，减失重量不得过 2.0%（通则 0831）。

重金属

砷

油酸

其他脂肪酸

脂肪酸组成 取本品约 0.1g，精密称定，置 25ml 回流瓶中，加 14% 三氟化硼甲醇溶液 2ml，回流 30 分钟，加正庚烷 4ml，继续回流 5 分钟，放冷，加饱和氯化钠溶液 10ml，摇匀，静置使分层，取上层液，用水洗 3 次，每次 2ml，取上层液经无水硫酸钠干燥，作为供试品溶液。

分别取辛酸甲酯、癸酸甲酯、月桂酸甲酯、肉豆蔻酸甲酯、棕榈酸甲酯、棕榈油酸甲酯、十七烷酸甲酯、硬脂酸甲酯、油酸甲酯、亚油酸甲酯、 α -亚麻酸甲酯、花生酸甲酯、二十碳烯酸甲酯、山嵛酸甲酯、芥酸甲酯与二十四碳烯酸甲酯对照品各适量，加正庚烷溶解并稀释制成每 1ml 中各约含 0.1mg 的溶液，作为对照品溶液。

照气相色谱法（通则 0521） 试验，以聚乙二醇（或极性相近）为固定液的毛细管柱为色谱柱（30m×0.25mm，0.25 μ m 或效能相当的色谱柱）；起始温度为 170℃，以每分钟 1℃的速率升温至 225℃；进样口温度为 235℃；检测器温度为 280℃；载气为氦气。取对照品溶液 1 μ l 注入气相色谱仪，记录色谱图，硬脂酸甲酯峰与油酸甲酯峰、花生酸甲酯峰与二十碳烯酸甲酯峰的分离度均应符合要求。

取供试品溶液 1 μ l 注入气相色谱仪，记录色谱图，按峰面积归一化计算。

油酸钠 60 应符合以下规定：含辛酸不得过 1.0%，癸酸不得过 1.0%，月桂酸不得过 5.0%，肉豆蔻酸不得过 20.0%，棕榈酸不得过 20.0%，棕榈油酸不得过 0.5%，十七烷酸不得过 1.0%，硬脂酸不得过 20.0%，油酸不得少于 50.0%，亚油酸不得过 15.0%， α -亚麻酸不得过 1.0%，二十四碳烯酸不得过 1.0%，花生酸与山嵛酸总量不得过 1.0%，二十碳烯酸与芥酸总量不得过 1.0%；

油酸钠 95 应符合以下规定：含棕榈酸不得过 3.0%，棕榈油酸不得过 0.5%，油酸不得少于 92.0%；亚油酸不得过 2.5%，花生酸与山嵛酸总量不得过 0.5%，二十碳烯酸与芥酸总量不得过 0.5%。

热原（供注射用） 取本品约 0.4 g，加注射用水 20ml，在 38℃水浴中加热并振摇使溶解完全，用 1mol/L 盐酸溶液调 pH 值至 8.0，加氯化钠注射液制成每 1ml 中含 1.3mg 的溶液，依法检查（通则 1142），家兔注射剂量按标示项中规定，应符合规定。

微生物限度 取本品 10g，加预热至 45℃含 3% 聚山梨酯 80 的无菌氯化钠-蛋白胨缓冲液（PH 7.0）至 200ml，匀浆，制成 1：20 的供试液。取供试液 20ml，加入预热至 45℃含 0.5% 聚山梨酯 80 的无菌氯化钠-蛋白胨冲洗液（pH7.0）100ml 中，按薄膜过滤法滤过，滤膜用该冲洗液冲洗三次，

每次100ml, 再用预热至45℃的无菌氯化钠-蛋白胨冲洗液 (pH7.0) 冲洗液冲洗二次, 每次100ml, 取膜, 贴膜培养检查需氧菌总数; 另取供试液, 按常规法, 依法检查 (通则1105与通则1106), 每1g供试品中需氧菌总数、霉菌和酵母菌总数均不得过 10^2 cfu, 不得检出大肠埃希菌。

【含量测定】 油酸钠 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 用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂 (InfinityLab Poroshell 120 EC-C18, 4.6mm×150mm, 2.7 μ m 或 Ascentis Express C18, 4.6mm×150mm, 2.7 μ m 或效能相当的色谱柱); 以 0.1%的磷酸溶液为流动相 A, 以乙腈为流动相 B, 按下表进行梯度洗脱; 流速为每分钟 1.0ml; 检测波长为 205nm; 柱温为 40℃。取肉豆蔻酸与亚麻酸各适量, 加甲醇溶解并稀释制成每 1ml 中分别约含肉豆蔻酸 5.0mg 与亚麻酸 0.2mg 的混合溶液, 作为系统适用性溶液, 精密量取 10 μ l 注入液相色谱仪, 记录色谱图, 肉豆蔻酸峰与亚麻酸峰的分离度应符合要求。

时间(分钟)	流动相 A(%)	流动相 B(%)
0.0	50	50
20.0	15	85
30.0	15	85
31.0	50	50
35.0	50	50

测定法 取本品适量, 精密称定, 加甲醇溶解并定量稀释制成每 1ml 中约含 1.0mg 的溶液, 作为供试品溶液, 精密量取 10 μ l 注入液相色谱仪, 记录色谱图; 另取油酸对照品适量, 同法测定, 按外标法以峰面积计算, 并将结果乘以 1.0778, 即得。

钠 取本品约 0.25g, 精密称定, 加冰醋酸 70ml 使溶解, 照电位滴定法 (通则 0701), 用高氯酸滴定液 (0.1mol/L) 滴定, 并将滴定的结果用空白试验校正。每 1ml 高氯酸滴定液 (0.1mol/L) 相当于 2.299mg 的 Na。

【类别】 药用辅料, 起泡剂和稳定剂等。

【贮藏】 避光、密封, 在-20℃±5℃保存。

【标示】 ①应标明本品型号及油酸钠百分含量的标示值; ②应标明热原检查中按家兔体重每 1kg 注射的剂量; ③如加抗氧剂, 应标明抗氧剂名称与用量。

附: 砷标准溶液的制备 精密量取砷标准溶液(1mgAs³⁺/ml)适量, 用 2%硝酸溶液制成每 1ml 中含 0.1 μ g 的溶液。

注: 本品在温水中溶解, 在 90%乙醇中略溶。

起草单位: 上海市食品药品检验研究院、广州白云山汉方现代药业有限公司

联系电话: 021-50798175

复核单位: 广州市药品检验所

积极参与单位: 优诺康(北京)医药技术服务有限公司、南京威尔药业集团有限公司、重庆药友制药有限公司

油酸钠药用辅料标准草案起草说明

一、增订项目

1、结构式、分子式、分子量、CAS号

均参照 USP PF 增订。

2、来源和含量的限度规定

参考 USP PF 并结合实际生产企业的产品情况制订，分为油酸钠 60 和油酸钠 95 两种型号。除油酸钠 60 因结合收集产品的实测结果将油酸钠含量限度适当放宽为“50.0%~85.0%”，其余限度规定均与 USP PF 一致。

3、鉴别

(1) 高效液相色谱鉴别 因参照 USP PF 增订了高效液相色谱法含量测定，故同时增订为高效液相色谱鉴别，色谱条件与含量测定项下一致。

(2) 钠盐 (2) 鉴别反应 参考 USP PF 增订，因部分样品在水中溶解后呈现轻微的乳光现象，干扰鉴别反应结果的判断，故采用 5% 聚山梨酯 80 溶液溶解样品。

4、油酸钠含量测定

参照 USP PF 增订，采用高效液相色谱法测定。

5、标示

因不同企业的油酸钠含量差异较大，且添加抗氧化剂的情况也有差异，故在“【标示】”中规定“应标明本品规格及油酸钠百分含量的标示值”与“如加抗氧化剂，应标明抗氧化剂名称与用量”；另根据药典委《药用辅料细菌内毒素及热原检查法设定思路》中对于药用辅料标准中细菌内毒素的收载原则和方式的统一要求，在“【标示】”中规定“应标明热原检查中按家兔体重每 1kg 注射的剂量”。

二、删除检查项

1、dl- α -生育酚

考虑到不同企业生产工艺不同，企业可根据生产工艺的实际情况控制 dl- α -生育酚或其他抗氧化剂，故删除本项目，并在标准后增加【标示】“如加抗氧化剂，应标明抗氧化剂名称与用量”。

2、乙醇

根据中国药典与 ICH Q3C 指导原则的协调方案，并结合样品实际测定结果，本品中存在乙醇残留量的风险较低，故删除乙醇项目。

3、重金属与砷盐

根据中国药典与 ICH Q3D 指导原则的协调方案，对结合样品实际测定结果，油酸钠存在 1 类、2 类和 3 类元素的风险较低，故删除重金属和砷盐项目。

4、油酸

本项目仅 ChP2020 收载，USP PF 未收载。参照 USP PF47 删除本项目，将本项目与其他脂肪酸项目合并为脂肪酸组成项目，与 USP PF 保持一致。

三、修订检查项

1、溶解度

根据样品实际测定结果，对标准文字进行规范后，放至标准的“注”中。

2、游离脂肪酸

根据方法实际考察结果对标准文字进行规范。

3、钠

本项目 ChP2020 采用火焰分光光度法，USP PF 采用电位滴定法。本次参照 USP PF，将本项目由火焰光度法修订为电位滴定法，并转入含量测定项下。

4、其他脂肪酸/脂肪酸组成

本次具体修订内容主要包括：（1）参照 USP PF，将项目名称修订为“脂肪酸组成”；（2）对照品溶液，根据拟订标准限度规定的待测脂肪酸种类制备，同时删除了 ChP2020 中油酸钠对照品溶液的制备；（3）色谱条件按照 USP PF 拟订，并根据色谱柱与载气考察结果明确了色谱柱尺寸与载气类型；（4）限度规定根据样品实际测定结果并结合 ChP2020、USP PF 标准规定拟订，具体为：油酸钠 95 参照 USP PF 相同型号的限度规定拟订；油酸钠 60 根据 ChP2020 与 USP PF 相同型号的限度规定并结合样品实测结果拟订，增订了 USP PF 油酸钠 60 控制而 ChP2020 未控制的十七烷酸、二十四碳烯酸、花生酸与山嵛酸总量、二十碳烯酸与芥酸总量的限度。

5、热原（供注射用）

根据药典委《药用辅料细菌内毒素及热原检查法设定思路》中对于药用辅料标准中细菌内毒素的收载原则和方式的统一要求，对标准文字进行了规范，并在“【标示】”中规定“应标明热原检查中按家兔体重每 1kg 注射的剂量”。