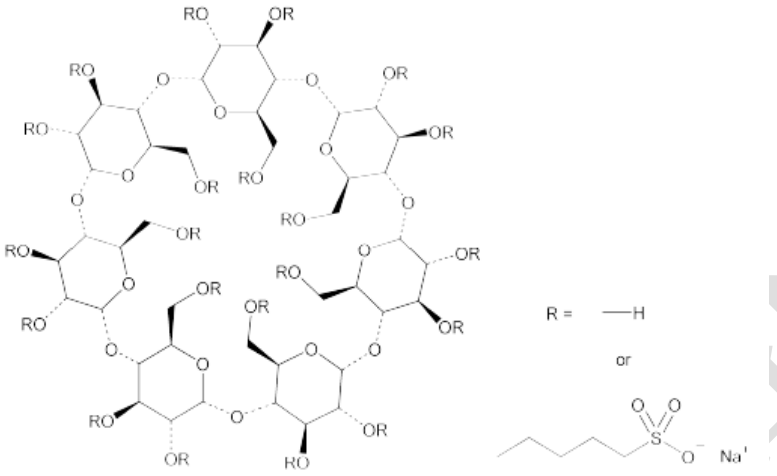
附件：磺丁基倍他环糊精钠药用辅料标准草案公示稿

磺丁基倍他环糊精钠

Huangdingji beitahuanhujingna

Betadex Sulfobutyl Ether Sodium



$C_{42}H_{70-n}O_{35}\cdot(C_4H_8SO_3Na)_n$　2163（n=6.5）

[182410-00-0]

本品为倍他环糊精与 1,4-丁烷磺酸内酯的醚化物，按无水物计算，含 $C_{42}H_{70-n}O_{35}\cdot(C_4H_8SO_3Na)_n$ 应为 95.0%～105.0%，其中 n 代表磺丁基(-$C_4H_8SO_3Na$）的平均取代度。

【性状】 本品为白色或类白色粉末。

【鉴别】（1）本品应显钠盐鉴别反应（通则 0301）。

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

（3）本品平均取代度应符合要求。

（4）取本品适量，依法测定（通则 0402），本品红外光吸收图谱应与对照品的图谱一致。

【检查】 溶液的澄清度与颜色 取本品，加水溶解并制成每 1ml 中含 300mg 的溶液，依法检查（通则 0901 和 0902），溶液应澄清无色。

酸度 取溶液澄清度项下溶液，依法测定（通则0631），pH值应为4.0～6.8。

倍他环糊精 照离子色谱法（通则0513）测定。

色谱条件与系统适用性试验 采用以烷醇季铵为功能基的乙基乙烯基苯-二乙烯基苯聚合物树脂作为填料的阴离子交换色谱柱（如IonPac AS-11阴离子交换色谱柱或效能相当的色谱柱），并配加相同填料的保护柱；采用阴离子模式；流动相A为25mmol/L氢氧化钠溶液，流动相B为含250mmol/L氢氧化钠和1mol/L硝酸钾的溶液，按表1进行梯度洗脱；柱温为50℃；流速为每分钟1.0ml；检测器为脉冲安培检测器（配有金工作电极和银参比电极），按表2设置脉冲安培检测器波形参数。取对照品溶液25μl注入离子色谱仪，重复进样至少3次，倍他环糊精峰面积相对标准偏差不得大于5%。

对照品溶液的制备 取倍他环糊精对照品适量，精密称定，加水溶解并定量稀释制成每1ml中约含2μg的溶液，作为对照品溶液。

测定法 取本品适量，精密称定，加水溶解并定量稀释制成每1ml中约含2mg的溶液，作为供试品溶液。取供试品溶液与对照品溶液各25μl，注入离子色谱仪，记录色谱图，按外标法以峰面积计算，含倍他环糊精不得过0.1%。

表 1 流动相梯度洗脱表

时间（min）	流动相 A（%）	流动相 B（%）
0	100	0
4	100	0
5	0	100
10	0	100
11	100	0
20	100	0

表 2 脉冲安培检测器波形设置参数

时间（s）	电压（V）
0.00	0.10
0.30	开始积分
0.50	0.10
0.50	结束积分
0.51	0.60
0.59	0.60
0.60	-0.60
0.65	-0.60

4-羟基丁烷-1-磺酸、双（4-磺丁基）醚二钠、氯化钠 照离子色谱法（通则0513）测定。

色谱条件与系统适用性试验 采用以烷醇季铵为功能基的乙基乙烯基苯-二乙烯基苯聚合物树脂作为填料的阴离子交换色谱柱（或效能相当的色谱柱，如IonPac AS-11阴离子交换色谱柱），并配加相同填料的保护柱；柱温为30℃；采用阴离子模式；流动相A为5mmol/L氢氧化钠溶液，流动相B为25mmol/L氢氧化钠溶液，按照下表进行梯度洗脱；柱温为30℃；检测器采用电导检测器，电流100mA ；流速为每分钟1.0ml。取对照品溶液25μl注入离子色谱仪，4-羟基丁烷-1-磺酸，氯化钠和双（4-磺丁基）醚二钠分离度应符合要求。

时间	流动相 A（%）	流动相 B（%）
0	100	0
4	100	0
10	70	30
24	70	30
25	100	0
40	100	0

对照品溶液的制备 取4-羟基丁烷-1-磺酸钠对照品、双（4-磺丁基）醚二钠对照品、氯化钠对照品适量，精密称定，加水溶解并定量稀释制成每1ml中约含4-羟基丁烷-1-磺酸钠4μg，双（4-磺丁基）醚二钠2μg和氯化钠8μg的混合溶液，作为对照品溶液。

测定法 取本品适量，精密称定，加水溶解并定量稀释制成每1ml约含4mg的溶液，作为供试品溶液。取供试品溶液与对照品溶液各25μl，注入离子色谱仪，记录色谱图，按外标法以峰面积计算，含4-羟基丁烷-1-磺酸不得过0.09%，双（4-磺丁基）醚二钠不得过0.05%，氯化钠不得过0.2%。（建议在序列结束后运行色谱柱冲洗程序，分别采用50mM枸橼酸钠溶液和150mM氢氧化钠溶液冲洗35分钟）

1,4-丁烷磺酸内酯 照气相色谱法（通则0521）测定。

色谱条件与系统适用性试验 采用14%氰丙基苯基-86%甲基聚硅氧烷（或极性相近）为固定液的毛细管柱为色谱柱；初始温度100℃，以每分钟10℃的速率升至200℃，再以每分钟35℃的速率升温至250℃，维持5分钟；进样口温度250℃；检测器为氢火焰离子化检测器，检测器温度为270℃。取供试品溶液Ⅱ 1μl，重复进样5次，1,4-丁烷磺酸内酯与相应内标物峰面积比值的相对标准偏差不得大于10.0%。

内标溶液的制备 取二乙基砜对照品适量，精密称定，加水溶解并定量稀释制成每1ml中约含0.25μg的溶液，作为内标溶液。

测定法 取本品适量，精密称定，加内标溶液溶解并定量稀释成每1ml约含250mg的溶液，作为供试品储备液。取1,4-丁烷磺酸内酯对照品适量，精密称定，加水溶解并定量稀释制成每1ml中约含2.0μg的溶液，作为对照品储备液A；精密量取对照品储备液A适量，加水定量稀释制成每1ml中约含1.0μg的溶液，作为对照品储备液B；精密量取对照品储备液B适量，加水定量稀释制成每1ml中约含0.5μg的溶液，作为对照品储备液C。按下表配制溶液，混匀、静置使分层，取有机层，密封，作为供试品溶液。取空白溶液、供试品溶液Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ和Ⅳ各1μl，注入气相色谱仪，记录色谱图，以1,4-丁烷磺酸内酯加入量为横坐标，以供试品溶液Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ和Ⅳ中1,4-丁烷磺酸内酯与相应内标物峰面积的比值，减去空白溶液中1,4-丁烷磺酸内酯与内标物峰面积的比值后的校正值，作为纵坐标，绘制标准曲线，计算1,4-丁烷磺酸内酯的含量，不得过0.00005%。

溶液名称	加入的溶液1	加入的溶液2	加入的二氯甲烷
空白溶液	内标溶液，4ml	水，1ml	1ml
供试品溶液Ⅰ	供试品储备液，4ml	对照品储备液A，1ml	1ml
供试品溶液Ⅱ	供试品储备液，4ml	对照品储备液B，1ml	1ml
供试品溶液Ⅲ	供试品储备液，4ml	对照品储备液C，1ml	1ml
供试品溶液Ⅳ	供试品储备液，4ml	水，1ml	1ml

还原糖 避光操作，取本品0.45g，精密称定，加水0.10ml、二甲亚砜2.0ml、4%氢氧化钠溶液0.5ml、氯化三苯四氮唑溶液（避光操作，称取氯化三苯四氮唑1.0g，溶于100ml无醛甲醇。临用新制）7.5ml，摇匀，作为供试品溶液。另取葡萄糖对照品适量，精密称定，用水溶解并定量稀释制成每1ml中含2.25mg的溶液，精密量取0.10ml，自“加二甲亚砜2.0ml”起，同法操作，作为对照液。将供试品溶液和对照溶液避光放置1小时，照紫外-可见分光光度法（通则0401），

在482nm波长处测定吸光度，并用同法操作的空白溶液进行校正。供试品溶液的吸光度不得大于对照溶液的吸光度（0.05%）。

取代度分布 照毛细管电泳法（通则0542）测定。

电泳条件与系统适用性试验 用未涂层熔融石英毛细管柱为色谱柱（50μm×50cm）；以0.03mol/L苯甲酸溶液（用0.1mol/L三羟基甲基氨基甲烷溶液调pH至适当的范围）为电泳缓冲液；柱温为25℃；检测器为紫外检测器，反向紫外检测波长为200nm，带宽20nm；操作电压在10min内由0kv线性升至+30kv，再以+30kv电压维持20分钟；进样方法为压力进样（样品溶液34mbar进样10秒，操作缓冲液34mbar进样2秒；或相当进样量）。取对照品溶液进样，记录电泳图，峰IX和峰X间分离度应不小于0.9。磺丁基倍他环糊精钠峰I至峰X的定位可参考下表中的相对保留时间。

磺丁基倍他环糊精钠 峰I~峰X	相对保留时间
I	0.58
II	0.63
III	0.69
IV	0.77
V	0.83
VI	0.91
VII	1.00
VIII	1.10
IX	1.20
X	1.30

注：磺丁基倍他环糊精钠峰I～峰X指“磺丁基倍他环糊精钠取代度1~10组分对应的色谱峰”。

对照品溶液的制备 取磺丁基倍他环糊精钠对照品适量，精密称定，加水溶解并定量稀释制成每1ml中约含10mg的溶液作为对照品溶液。

测定法 取本品适量，精密称定，加水溶解并定量稀释制成每1ml中约含10mg的溶液，作为供试品溶液。取供试品溶液和对照品溶液，分别进样，记录电泳图。磺丁基倍他环糊精钠峰I至峰X的峰面积百分比应符合下表规定。

磺丁基倍他环糊精钠峰I～峰X	峰面积百分比限度范围（%）
I	0～0.3
II	0～0.9
III	0.5～5.0
IV	2.0～10.0
V	10.0～20.0
VI	15.0～25.0
VII	20.0～30.0
VIII	10.0～25.0

磺丁基倍他环糊精钠峰I～峰X	峰面积百分比限度范围（%）
IX	2.0～12.0
X	0～4.0

平均取代度 照毛细管电泳法（通则0542）测定。根据取代度分布项下各峰峰面积，按照相应计算公式计算校正峰面积、校正峰面积百分比和平均取代度。平均取代度应为6.2～6.9。

$$校正峰面积(A_i)=\frac{峰面积\times 有效毛细管长度\ (cm)}{保留时间}$$

$$校正峰面积百分比,\ NA_i=\frac{A_i}{\sum_{i=1}^{n}A_i}\times 100$$

$$平均取代度=\frac{\sum_{i=1}^{n}\ (取代度\times NA_i)}{100}$$

其中，n为最大取代度。

水分 取本品适量，依法测定（通则0832第一法），含水分不得过10.0%。

微生物限度 取本品适量，依法检测（通则 1105 和通则 1106），每 1g 供试品中需氧菌总数不得过 10^2cfu、霉菌和酵母菌总数不得过 50cfu，每 1g 样品不得检出大肠埃希菌。

细菌内毒素（供注射用） 取本品适量，依法检查（通则 1143），每 1g 磺丁基倍他环糊精钠中含内毒素的量应小于标示值。

【含量测定】 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 采用以聚甲基丙烯酸酯凝胶为填料的色谱柱；以含 0.1mol/L 硝酸钾的 20%乙腈溶液为流动相；流速为每分钟 1.0ml；检测器为示差折光检测器，温度为 35℃。取对照品溶液 20μl 注入液相色谱仪，重复进样 5 次，峰面积的相对标准偏差不得大于 2.0%。

对照品溶液的制备 取磺丁基倍他环糊精钠对照品适量，精密称定，加流动相溶解并定量稀释制成每 1ml 约含 10mg 的溶液，作为对照品溶液。

测定法 取本品适量，精密称定，加流动相溶解并定量稀释成每 1ml 约含 10mg 的溶液，作为供试品溶液。取对照品溶液和供试品溶液各 20μl，分别注入液相色谱仪，记录色谱图，按外标法以峰面积计算，即得。

【类别】药用辅料，包合剂和稳定剂。

【贮藏】密封，在干燥处保存。

【标示】应标明每1g本品中含内毒素的量应小于的标示值。

注：①本品极具引湿性。②本品在水中极易溶解，在二氯甲烷中不溶。

起草单位：中国食品药品检定研究院 联系电话：010-67095216

复核单位：四川省食品药品检验检测院

磺丁基倍他环糊精钠药用辅料标准草案起草说明

一、4-羟基丁烷-1-磺酸、双（4-磺丁基）醚二钠、氯化钠

本项目的检测方法参考 USP2023“Betadex Sulfobutyl Ether Sodium”，其中不同于 USP2023 的是：①色谱条件中，进样量为 25μl，而非 20μl。②系统适用性实验中“取对照品溶液 25μl 注入离子色谱仪，4-羟基丁烷-1-磺酸，氯化钠和双（4-磺丁基）醚二钠分离度应符合要求”，而非“分离度不低于 2.0，相对标准偏差不大于 10.0%”。③对照品溶液的制备中使用 4-羟基丁烷-1-磺酸钠对照品，而非 4-羟基丁烷-1-磺酸对照品，限度要求仍为“4-羟基丁烷-1-磺酸不得过 0.09%”。④对照品溶液的制备中双（4-磺丁基）醚二钠的浓度为 2μg/ml，而非 4μg/ml。

二、1,4-丁烷磺酸内酯

本项目的检测方法参考 EP11.0“Sulfobutylbetadex sodium”，其中不同于 EP11.0 的是：①色谱条件中，未规定载气种类。②内标溶液的制备 “取二乙基砜对照品适量，精密称定，加水溶解并定量稀释制成每 1ml 中约含 0.25μg 的溶液，作为内标溶液”，未规定使用溶剂二甲基甲酰胺制备储备溶液后再用水稀释制得内标溶液。

三、还原糖

结合磺丁基倍他环糊精钠生产工艺、企业意见和样品检测结果，设定还原糖项目，具体方法和限度同 EP11.0“Sulfobutylbetadex sodium”。