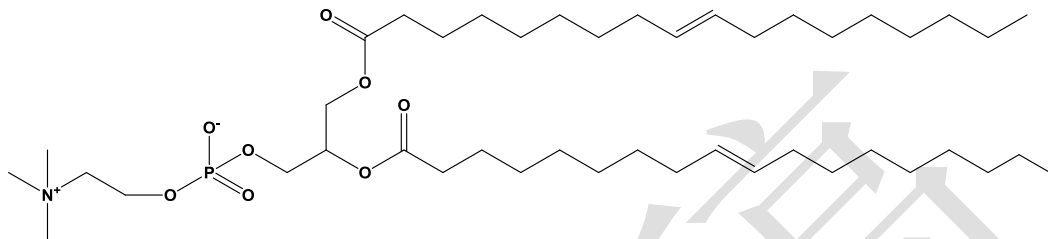


附件：二油酰磷脂酰胆碱药用辅料标准草案公示稿

二油酰磷脂酰胆碱

Eryouzhixianlinzhixiandanjian

Dioleoyl Phosphatidylcholine



$C_{44}H_{84}NO_8P$ 786.13

[4235-95-4]

本品由 SN-甘油-3-磷酸胆碱与油酸反应、纯化制备而得。按无水物计算，含二油酰磷脂酰胆碱 ($C_{44}H_{84}NO_8P$) 应为 98.0%~102.0%。

【性状】 本品为白色或类白色块状物。

过氧化值 本品的过氧化值（通则 0713）应不大于 5。

【鉴别】 在含量测定项下记录的色谱图中，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。

【检查】有关物质 取本品适量，精密称定，加甲醇溶解并稀释制成每 1ml 中含 10mg 的溶液，作为供试品溶液。

取油酰磷脂酰胆碱（LOPC）、油酸与二油酰磷脂酰胆碱（DOPC）对照品各适量，精密称定，加甲醇溶解并定量稀释制成每 1ml 中分别含 100 μ g、50 μ g、10 μ g 的混合溶液，作为对照品溶液（1）~（3）。

其中对照品溶液（3）作为灵敏度溶液。

另取生育酚对照品适量，加对照品溶液（1）溶解并稀释制成每 1ml 中含 100 μ g 的溶液，作为系统适用性溶液。

照高效液相色谱法（通则 0512）试验，用十八烷基键合硅胶为填充剂（推荐选用 4.6 $\times$ 250mm，5 μ m，300 $\text{\AA}$ 色谱柱），流动相 A 为 0.05%甲酸水溶液，流动相 B 为甲醇；柱温为 35 $^{\circ}$ C；用蒸发光散射检测器检测；按下表进行梯度洗脱。

取系统适用性溶液 20 μ l，注入液相色谱仪，记录色谱图，出峰顺序依次为 LOPC、油酸、生育酚和 DOPC，LOPC 和油酸之间的分离度不得低于 5.0，理论板数按 DOPC 峰计算应不低于 3000。

精密量取灵敏度溶液 20 μ l 注入液相色谱仪，记录色谱图，LOPC 和油酸信噪比不得小于 10。

再精密量取对照品溶液（1）~（3）各 20 μ l，分别注入液相色谱仪，记录色谱图，以对照品溶液浓度的对数值与相应峰面积的对数值计算回归方程，相关系数（r）应不小于 0.99。

精密量取供试品溶液 20 μ l 注入液相色谱仪，用回归方程计算有关物质的含量，其中其他杂质用 DOPC 回归方程计算。

除 RRT 0.9~1.1 之间的峰和生育酚外，供试品溶液色谱图中 LOPC 相邻异构体峰面积应合并计算，含油酰磷脂酰胆碱（LOPC）不得过 0.5%，油酸不得过 0.3%，其他单个杂质不得过 0.3%，有关物质总量（各杂质之和）不得过 2.0%。

时间（分钟）	流动相 A（%）	流动相 B（%）
0	10	90
20	0	100
30	0	100
30.5	10	90
40	10	90

生育酚 取本品适量，精密称定，加甲醇溶解并稀释制成每 1ml 中含 10mg 的溶液，作为供试品溶液。

另取生育酚对照品适量，精密称定，加甲醇溶解并定量稀释制成每 1ml 中约含 10 μ g 的溶液，作为对照品溶液。

照含量测定项下的色谱条件，检测波长为 292nm，精密量取对照品溶液与供试品溶液各 20 μ l，分别注入液相色谱仪，记录色谱图。按外标法以峰面积计算，含生育酚不得过 0.1%。

油酸纯度 取本品约 40mg，置 50ml 回流瓶中，加 0.5mol/L 氢氧化钠甲醇溶液 4ml，在水浴中加热回流 20 分钟，放冷，加 14%三氟化硼甲醇溶液 5ml，再在水浴中加热回流 2 分钟，放冷，加异辛烷 4ml，继续在水浴中加热回流 1 分钟，放冷，加饱和氯化钠溶液 10ml，摇匀，静置使分层，取上层液，经无水硫酸钠干燥，作为供试品溶液。

分别取硬脂酸甲酯、棕榈酸甲酯和油酸甲酯适量，用异辛烷溶解并稀释制成每 1ml 中各约含 0.1mg 的溶液，作为系统适用性溶液。

照气相色谱法（通则 0521）试验，用聚乙二醇（或极性相近）为固定相的毛细管色谱柱，起始温度为 70℃，维持 2 分钟，以每分钟 5℃的速率升温至 240℃，维持 25 分钟；进样口温度为 220℃，检测器温度为 260℃。

精密量取系统适用性溶液 1μl 注入气相色谱仪，记录色谱图，棕榈酸甲酯和硬脂酸甲酯峰相对于油酸甲酯峰的保留时间分别为 0.87 和 0.99，理论板数按油酸甲酯峰计算不低于 10000，各色谱峰间的分离度均应符合要求。

精密量取供试品溶液 1μl 注入气相色谱仪，记录色谱图，按面积归一化法以峰面积计算油酸的含量，含油酸应不少于 98.0%。

游离脂肪酸 取本品 1.0g，置锥形瓶中，加乙醇-乙醚（1：1）（临用前加酚酞指示液 0.1ml，用 0.05mol/L 氢氧化钠溶液滴定至微显粉红色）20ml，振摇使溶解，用氢氧化钠滴定液（0.05mol/L）滴定至溶液显红色，消耗氢氧化钠滴定液（0.05mol/L）的体积不得过 0.4ml。

水分 取本品适量，照水分测定法（通则 0832 第一法 1）测定，含水分不得过 2.0%。

微生物限度 取本品 10g，依法检查（通则 1105 与通则 1106），加 10g 聚山梨酯 80 溶解，加入 pH7.0 无菌氯化钠蛋白胨缓冲液至 100ml，混合均匀，制成 1:10 供试液。

取 1:10 供试液 10ml，加入 90ml pH7.0 无菌氯化钠-蛋白胨缓冲液，均质混匀，作为 1:100 供试液。

取 1:100 的供试液 2ml，等量加入 2 皿（1ml/皿）中，倾注胰酪大豆胨琼脂培养基，合并计数，测定需氧菌总数；取 1:10 的供试液 1ml，加入平皿中，倾注沙氏葡萄糖琼脂培养基，测定霉菌和酵母菌总数；取 1:10 供试液 10ml，加入 100ml 胰酪大豆胨液体培养基检查大肠埃希菌；取本品 10g，加入 200ml 胰酪大豆胨液体培养基中检查沙门菌，依法测定。

每 1g 供试品中，需氧菌总数不得过 10^2 cfu，霉菌和酵母菌总数不得过 10^2 cfu，不得检出大肠埃希菌；每 10g 供试品中不得检出沙门菌。

细菌内毒素 取本品，依法检查（通则 1143），每 1g 二油酰磷脂酰胆碱中含内毒素的量应小于标示量。

【含量测定】照高效液相色谱法（通则 0512）测定。

用十八烷基键合硅胶为填充剂，以甲醇为流动相；柱温为 35℃；用蒸发光散射检测器检测。精密量取对照品溶液（每 1ml 中含二油酰磷脂酰胆碱 0.4mg）20μl，注入液相色谱仪，理论板数按二油酰磷脂酰胆碱峰计算不低于 2000，重复进样 5 次，二油酰磷脂酰胆碱峰面积的相对标准偏差应不大于 2.0%。

取二油酰磷脂酰胆碱对照品适量，精密称定，分别用甲醇溶解并定量稀释制成每 1ml 中约含二油酰磷脂酰胆碱 0.3mg、0.4mg 和 0.5mg 的溶液，作为对照品溶液。精密量取对照品溶液 20 μ l，分别注入液相色谱仪，记录色谱图，以对照品溶液浓度的对数值与相应的峰面积对数值计算回归方程，相关系数（r）应不小于 0.99。

另取本品约 200mg，精密称定，置 50ml 量瓶中，用甲醇溶解并稀释至刻度，摇匀，精密量取 5ml，加甲醇稀释至 50ml，摇匀，作为供试品溶液，同法测定，用线性回归方程计算，即得。

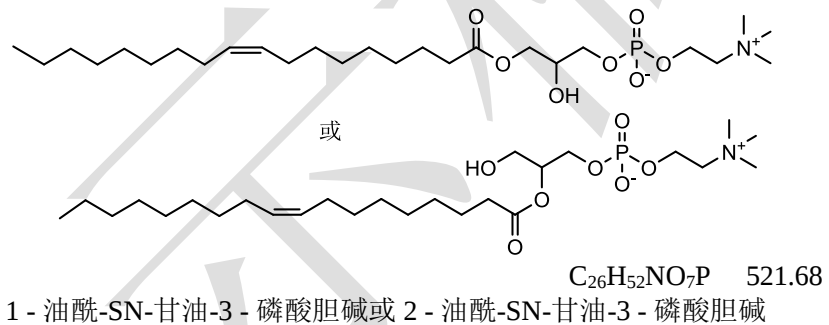
【类别】脂质体膜材等。

【贮藏】遮光，密封，-20℃ 保存。

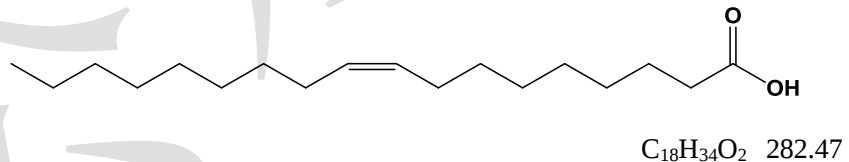
【标示】应标明每 1g 本品中含内毒素的量应小于的标示量。

附：杂质结构信息

油酰磷脂酰胆碱
(LOPC)

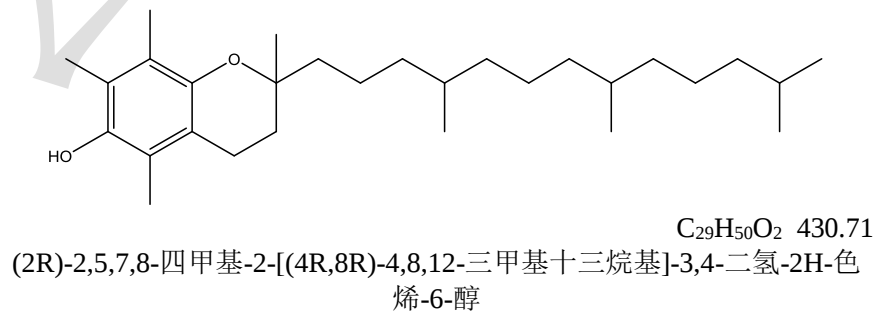


油酸

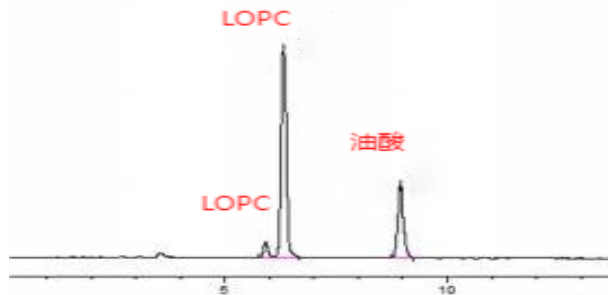


(Z)-9-十八(碳)烯酸

生育酚



代表性图谱



注：本品有引湿性。

起草单位：上海医药工业研究院有限公司、浙江工业大学

联系电话：021-20572123

复核单位：上海市食品药品检验研究院

二油酰磷脂酰胆碱标准草案起草说明

一、结构式、CAS 号、分子式和分子量 参考国内外相关品种规定。

二、性状 外观根据所收集样品的实际情况拟定；溶解度基于安全性考虑，并根据各家企业内控标准和所收集样品实际测定结果拟定。过氧化值采用通则 0713 脂肪与脂肪油测定法。

三、鉴别 以含量测定项下结果为依据拟定。

四、有关物质、生育酚 有关物质主要关注共性降解杂质油酰磷脂酰胆碱和油酸。色谱条件和限度均参考企业内控标准和所收集样品实际测定结果拟定。生育酚为本品使用的抗氧化剂，因其在有关物质项下与其他杂质响应差异，采用紫外检测器，作为特定杂质控制。

五、油酸纯度 样品前处理和限度参考企业内控标准和所收集样品实际测定结果拟定，气相色谱条件参考通则 0713 脂肪与脂肪油测定法拟定。

六、游离脂肪酸、水分 游离脂肪酸参考药用辅料油酸钠拟定，水分参考各家企业内控标准拟定。

七、微生物限度 参考通则 1107、指导原则 9202 以及各家企业内控标准拟定。其中本品为油溶性化合物，需使用聚山梨酯 80 进行溶解。

八、细菌内毒素 根据通则 1143 相关要求制订。

九、含量测定 参考各企业内控标准和所收集样品实际测定结果拟定。

十、类别、贮藏、标示 均参考各家企业内控标准以及样品的实际结果拟定。