

附件：氢化大豆磷脂酰胆碱药用辅料标准草案公示稿

氢化大豆磷脂酰胆碱

Qinghuadadou Linzhixiandanjian
Hydrogenated Soybean Phosphatidylcholine

本品为大豆磷脂酰胆碱经氢化反应制得。含氢化大豆磷脂酰胆碱应不低于 95.0%。

【性状】本品为白色或类白色粉末。

碘值 取本品 2.5g，精密称定，置干燥碘瓶中，加三氯甲烷 10ml 和无水甲醇 5ml 溶解，依法操作（通则 0713），应不得过 1。

过氧化值 应不得过 1.5（通则 0713）。

【鉴别】（1）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。

（2）本品的红外光吸收图谱应与对照品的图谱一致（通则 0402）。

【检查】有关物质 取本品约 100mg，精密称定，置 25ml 量瓶中，用三氯甲烷-甲醇（2:1，v/v）溶解并稀释至刻度，摇匀，作为供试品溶液。

取磷脂酰乙醇胺对照品和氢化溶血磷脂酰胆碱对照品适量，用三氯甲烷-甲醇（2:1，v/v）溶解并稀释至每 1ml 含磷脂酰乙醇胺 1 μ g、2 μ g、3 μ g、5 μ g、6 μ g、8 μ g 的溶液，含氢化溶血磷脂酰胆碱 30 μ g、60 μ g、120 μ g、180 μ g、240 μ g、300 μ g 的溶液，作为对照品溶液。

照氢化大豆磷脂酰胆碱含量测定方法，取各对照溶液 20 μ l 注入液相色谱仪，以浓度的对数值为横坐标，峰面积的对数值为纵坐标计算回归方程，取供试溶液 20 μ l 注入液相色谱仪，记录峰面积，由回归方程计算磷脂酰乙醇胺、氢化溶血磷脂酰胆碱的含量。

含磷脂酰乙醇胺应不得过 0.1%、氢化溶血磷脂酰胆碱应不得过 3.5%。

游离脂肪酸、甘油三酯 取本品适量，加正己烷-异丙醇-水（40:50:8，v/v/v）制成每 1ml 含 20mg 的溶液，作为供试品溶液。

另取三棕榈酸甘油酯对照品、硬脂酸对照品适量，加正己烷-异丙醇-水（40:50:8，v/v/v）制成每 1ml 含三棕榈酸甘油酯 0.1mg、硬脂酸 0.06mg 的溶液，作为对照品溶液。

照薄层色谱法（通则 0502）试验，吸取上述三种溶液各 5 μ l，分别点于同一硅胶 G 薄层板上，以正己烷-乙醚-冰醋酸（70:30:1，v/v/v）为展开剂。展开、取出，晾干。喷以硫酸铜磷酸溶液（取磷酸 8ml，置 60ml 水中，摇匀，再加入无水硫酸铜 10g，使溶解，加水至 100ml），170℃加热 10 分钟。

供试品如显杂质斑点，与对照品溶液的主斑点比较，不得更深（游离脂肪酸 0.3%、甘油三酯 0.5%）。

非磷脂脂类 称取 1000g 粒径 50 μ m~200 μ m 的硅胶 60，加蒸馏水 150ml，摇匀，密封，静置 24 小时备用。取上述硅胶 15g，加 50ml 乙醚中，填充到内径为 1~2mm 的玻璃层析柱中。待硅胶沉降完全后弃去多余乙醚至高于硅胶上表面约 1cm。称取本品 500mg，精密称定，溶于 15ml 乙醚中，倒入层析柱中，用乙醚冲洗容器 2 次，每次 15ml（保证前一次冲洗的溶剂完全

流出后再加入），再用 105ml 乙醚洗脱。收集洗脱液，转移至已称重的圆底烧瓶中（ W_0 ），置旋转蒸发器中蒸发干燥，并用氮气吹干。圆底烧瓶在 105℃ 下干燥 20 分钟，在干燥器中冷却至室温，称重（ W_1 ），按下式计算，应不得过 2.0%。

$$\text{非磷脂脂质} = (W_1 - W_0) / \text{样品重量} \times 100\%$$

硬脂酸和棕榈酸 取本品 0.1g，精密称定，置 50ml 锥形瓶中，加 2% 氢氧化钠甲醇溶液 2ml，置水浴中加热回流 30 分钟，放冷，加 14% 三氟化硼甲醇溶液 2ml，在水浴中加热回流 30 分钟，放冷，加正庚烷 4ml，继续在水浴中加热回流 5 分钟，放冷，加饱和氯化钠溶液 10ml，振摇，静置使分层，取上层，用水洗涤 3 次，每次用蒸馏水 4ml，作为供试品溶液。

照气相色谱法（通则 0521）测定，用聚乙二醇为固定液的毛细管柱，起始柱温为 150℃ 维持 0 分钟，以每分钟 25℃ 的速率升温至 200℃，维持 11 分钟，再以每分钟 10℃ 的速率升温至 230℃，维持 12 分钟；进样口温度 250℃；检测器为氢火焰离子化检测器，温度 230℃。分别取硬脂酸甲酯、棕榈酸甲酯对照品适量，加正庚烷溶解并制成每 1ml 中各含 0.1g 的溶液，取 1μl 注入气相色谱仪，记录色谱图，各色谱峰的分离度应符合要求。

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，硬脂酸含量应不低于 85.0%，硬脂酸和棕榈酸总含量应不低于 98.0%。

水分 取本品适量，以三氯甲烷-甲醇（2:1，v/v）混合溶液为溶剂，照水分测定法（通则 0832 第一法）测定，含水分应不得过 2.0%。

微生物限度 依法检查（通则 1105 和 1106）。

取本品 10g，加胰酪大豆胨液体培养基至 100ml，使分散均匀，制成 1:10 供试液，检查需氧菌总数、霉菌和酵母菌总数（如需要，需氧菌总数可采用 MPN 法测定，取 1:10 约 3.3ml/皿，平皿直径 15mm）。

取 1:10 供试液 10ml 至 100ml 胰酪大豆胨液体培养基中，检查大肠埃希菌、铜绿假单胞菌和金黄色葡萄球菌。

取本品 10g 至 100ml 胰酪大豆胨液体培养基，检查沙门菌。

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 10cfu，不得检出大肠埃希菌、铜绿假单胞菌和金黄色葡萄球菌；每 10g 供试品中不得检出沙门菌。

【含量测定】 照高效液相色谱法（通则 0512）测定。

用硅胶为填充剂（250mm×4.6mm×5μm），柱温为 40℃；以甲醇-水-冰醋酸-三乙胺（85:15:0.45:0.05，v/v/v/v）为流动相 A；以正己烷-异丙醇-流动相 A（20:48:32，v/v/v）为流动相 B；流速为每分钟 1ml；按下表进行梯度洗脱；检测器为蒸发光散射检测器（参考温度 72℃，参考流速 2L/min）。

时间（分钟）	流动相 A（%）	流动相 B（%）
0	10	90
20	30	70
35	95	5
36	10	90
41	10	90

取氢化大豆磷脂酰胆碱对照品适量，精密称定，用三氯甲烷-甲醇（2:1，v/v）溶解，稀释制成每 1ml 含氢化大豆磷脂酰胆碱分别为 50μg、100μg、150μg、200μg、300μg、400μg。精密

量取上述对照品溶液各 20 μ l 注入液相色谱仪中，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。

另精密称取本品约 15mg，置 50ml 量瓶中，加三氯甲烷-甲醇（2:1，v/v）溶解并稀释至刻度。取供试溶液 20 μ l 注入液相色谱仪中，记录色谱图，由回归方程计算氢化大豆磷脂酰胆碱的含量。

【类别】增溶剂和乳化剂等。

【贮藏】密封，-20℃ 冷冻保存。

起草单位：中国食品药品检定研究院药用辅料和包装材料检定所 联系电话：010-67095606

复核单位：山东省食品药品检验研究院

参与单位：广州白云山汉方现代药业有限公司

氢化大豆磷脂酰胆碱质量标准起草说明

- 1、名称** 参考 USP，英文名称拟定为“Hydrogenated Soybean Phosphatidylcholine”。
- 2、碘值** 碘值反映的是油脂的不饱和程度，碘值越大表明油脂中不饱和脂肪酸含量越高，其不饱和程度越高，氢化大豆磷脂酰胆碱的碘值越低说明本品氢化程度越完全。
- 3、鉴别** 考虑到本品纯度较高，TLC 图谱主要为单点，且 HPLC 鉴别使用了含量测定项下图谱，而含量测定为必检项目，因此拟定以 HPLC 法代替 TLC 法鉴别。
- 4、有关物质** 氢化溶血磷脂酰胆碱是本品的水解产物，磷脂酰乙醇胺为本品原料大豆磷脂中组分，应予以控制。
- 5 游离脂肪酸、甘油三酯** 游离脂肪酸是本品分解的产物之一，其含量的多少代表着本品酸败的程度，是体现本品质量的重要指标；甘油三酯也是本品的分解产物，其本身是中性脂肪，影响本品的乳化、增溶等功能性指标，有必要控制。
- 6 非磷脂脂类** 非磷脂脂质包括油脂、脂肪、糖脂、胆固醇、胆固醇酯等，影响本品的乳化、增溶等能力，应予以控制。
- 7 硬脂酸和棕榈酸** 氢化大豆磷脂酰胆碱结构中两条脂肪酸链应主要为经氢化反应后饱和的 C18 和 C16 酸，即硬脂酸和棕榈酸，是衡量本品批间稳定性的重要指标。
- 8 残留溶剂** 根据《中国药典药用辅料与 ICH Q3C 协调方案（征求意见稿）》及对本次修订征集到的样品实测结果，不在标准中拟定残留溶剂检查项，但生产企业仍需确保产品中残留溶剂符合相关要求。
- 9 水分** 水分可导致氢化大豆磷脂酰胆碱发生水解，生成溶血氢化磷脂酰胆碱，影响本品使用安全性，应予以控制。标准中规定了采用通则 0832 第一法，企业可根据产品实际情况自行决定采用容量滴定法或库伦滴定法。
- 10、元素杂质** 对本品进行了元素风险评估，根据评估结果，不在标准中拟定重金属和元素杂质检查项，但生产企业仍需确保产品中元素杂质符合相关要求，需要特别关注催化剂镍和钯残留。