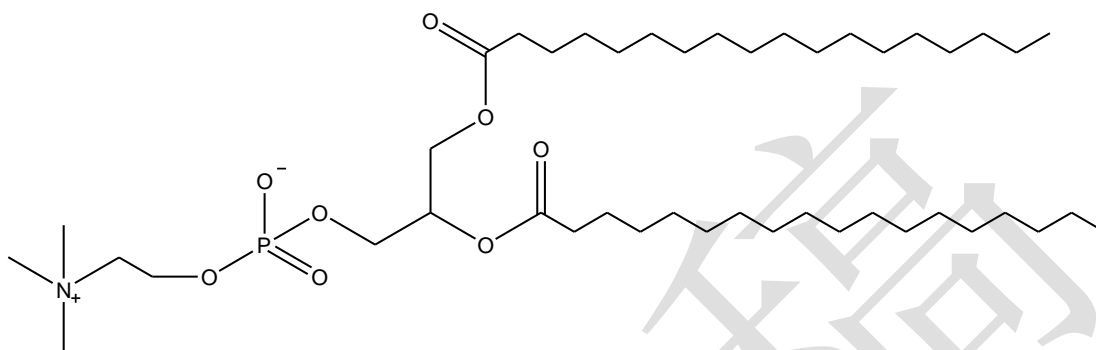


附件：二硬脂酰磷脂酰胆碱药用辅料标准草案公示稿

二硬脂酰磷脂酰胆碱

Eryingzhixian Linzhixiandanjian

Distearoyl Phosphatidylcholine



$C_{44}H_{88}NO_8P$ 790.14

[816-94-4]

本品由 SN-甘油-3-磷酸胆碱与硬脂酸反应、纯化制备而得。按无水物计算，含二硬脂酰磷脂酰胆碱 ($C_{44}H_{88}NO_8P$) 不得少于 97.0%。

【性状】 本品为白色或类白色粉末或块状物。

本品在 50℃ 乙醇中易溶，在三氯甲烷中易溶或溶解，在乙醇中极微溶解，在水中几乎不溶。

【鉴别】 (1) 取本品与二硬脂酰磷脂酰胆碱对照品，分别用三氯甲烷-甲醇 (13: 5) 溶解并稀释制成每 1ml 中约含 20mg 的溶液，作为供试品溶液与对照品溶液。照薄层色谱法 (通则 0502) 试验，吸取上述两种溶液各 20 μ l，分别点于同一硅胶 G₆₀ 薄层板 (Merck 或性能相当薄层板) 上，以三氯甲烷-甲醇-水-浓氨溶液 (65: 25: 4: 0.4) 为展开剂，展开后，取出，晾干，喷以硫酸铜磷酸溶液 (临用新制 取磷酸 8ml，加水约 60ml 使溶解，摇匀，加无水硫酸铜 10g 使溶解，用水稀释至 100ml，摇匀)，170℃ 加热 10 分钟，供试品溶液所显主斑点的位置和颜色应与对照品溶液的主斑点相同。

(2) 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。

以上 (1)、(2) 两项可选做一项。

【检查】有关物质 精密称取本品适量，用三氯甲烷-甲醇 (13:5) 溶解并定量稀释制成每 1ml 中含 5mg 的溶液，摇匀，作为供试品溶液。

另精密称取二硬脂酰磷脂酰胆碱、溶血磷脂酰胆碱、硬脂酸对照品适量，用三氯甲烷-甲醇（13:5）溶解并定量稀释制成每1ml中分别含100 μ g的混合溶液作为对照品溶液（1）；精密量取对照品溶液（1）适量，用三氯甲烷-甲醇（13:5）稀释制成每1ml中分别含25 μ g、10 μ g的溶液，作为对照品溶液（2）、（3）。

照含量测定项下色谱条件，取对照品溶液（1）20 μ l注入液相色谱仪，各组分色谱峰之间的分离度应不小于1.5，理论板数按二硬脂酰磷脂酰胆碱峰计算应不低于2000。精密量取对照品溶液（1）、（2）、（3）各20 μ l，分别注入液相色谱仪，记录色谱图，计算对照品溶液浓度对数值与相应峰面积对数值的线性回归方程，相关系数（r）应不小于0.99；取供试品溶液，同法测定，记录色谱图。供试品溶液色谱图中如有溶血磷脂酰胆碱、硬脂酸峰，用相应的线性回归方程计算溶血磷脂酰胆碱、硬脂酸的含量。其他杂质峰按二硬脂酰磷脂酰胆碱的线性回归方程计算杂质含量。含溶血磷脂酰胆碱不得过0.5%，含硬脂酸不得过0.5%，其他单个杂质不得过2.0%，各杂质总和不得过3.0%。

硬脂酸纯度 取本品约40mg，精密称定，置50ml回流瓶中，加0.5mol/L氢氧化钠甲醇溶液4ml，水浴加热回流20分钟，通过冷凝管加入14%三氟化硼甲醇溶液5ml，水浴加热回流2分钟，通过冷凝管加入异辛烷4ml，再回流1分钟，冷却后加饱和氯化钠溶液20ml，振摇，静置使分层，取异辛烷层，经无水硫酸钠干燥后，作为供试品溶液。

另取硬脂酸对照品约30mg，同法制备，作为对照品溶液。

另取试剂，同法处理，作为溶剂空白。

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

精密量取供试品溶液1 μ l注入气相色谱仪，记录色谱图。除溶剂峰外，按面积归一化法以峰面积计算硬脂酸的含量，含硬脂酸应不少于98.0%。

水分 取本品适量，以甲醇-三氯甲烷（60:40）混合溶液为溶剂，照水分测定法（通则0832第一法1）测定，含水分不得过2.0%。

重金属 取本品2.0g，缓缓灼烧炭化，加硝酸2ml，小心加热至干，加硫酸2ml，加热至完全炭化，在500~600 $^{\circ}$ C灼烧至完全灰化，放冷，依法检查（通则0821第二法），含重金属不得过百万分之十。

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 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。

【含量测定】 照高效液相色谱法（通则 0512）测定。

另精密称取本品约 20mg，置 50ml 量瓶中，加三氯甲烷-甲醇（13:5）溶解并稀释至刻度，摇匀，作为供试品溶液。

取二硬脂酰磷脂酰胆碱对照品适量，精密称定，用三氯甲烷-甲醇（13:5）溶解，稀释制成每 1ml 中含二硬脂酰磷脂酰胆碱 300 μ g、400 μ g、500 μ g 的溶液，作为对照品溶液。

取二硬脂酰磷脂酰胆碱对照品适量，用三氯甲烷-甲醇（13:5）溶解，制成每 1ml 中含 400 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，用辛烷基硅烷键合硅胶为填充剂，柱温 40 $^{\circ}$ C，以水为流动相 A，以甲醇为流动相 B，流速为每分钟 1.0ml；按下表进行梯度洗脱；检测器为蒸发光散射检测器（参考条件：雾化温度为 60 $^{\circ}$ C，蒸发温度 70 $^{\circ}$ C，载气流速为每分钟 1.8L）

时间 (min)	流动相 A: 水	流动相 B: 甲醇
0	10	90
10	0	100
20	0	100
20.5	10	90
30	10	90

取上述系统适用性溶液 20 μ l 注入液相色谱仪，记录色谱图，主峰理论板数应不低于 2000。

精密量取上述对照品溶液 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；取供试品溶液 20 μ l 注入液相色谱仪中，记录色谱图，由回归方程计算二硬脂酰磷脂酰胆碱的含量。

【类别】 药用辅料，脂质体载体。

【贮藏】 密封，遮光，于 -20 \pm 5 $^{\circ}$ C 保存。

注：本品有引湿性

二硬脂酰磷脂酰胆碱药用辅料标准草案起草说明

一、含量限度

各企业标准方法及限度各有不同，一家企业标准仅控制二硬脂酰磷脂酰胆碱含量，另外两家企业标准在控制二硬脂酰磷脂酰胆碱含量的基础上，另行控制含磷量，限度为“按无水物计算，含磷（P）应为3.8%~4.0%，含二硬脂酰磷脂酰胆碱不得少于99.0%”。根据新建立的含量测定方法对样品进行测定的结果，标准制订为：“按无水物计算，含二硬脂酰磷脂酰胆碱不得少于97.0%”。

二、有关物质

目前收集的质量标准中溶血磷脂酰胆碱与其他未知物、游离脂肪酸分别采用薄层色谱法进行限度考察。我院采用液相色谱法和薄层色谱法对样品的有关物质进行考察，对比样品的杂质检出情况及灵敏度，建立合理有效的有关物质检测方法。

备注：第二次公示稿与第一次相比仅修改了分子式。