

附件：预胶化磷酸羟丙基二淀粉酯药用辅料标准草案公示稿

## 预胶化磷酸羟丙基二淀粉酯

Yujiaohua LinsuanQiangbingji Erdianfenzhi  
Pregelatinized Hydroxypropyl Distarch Phosphate

本品系蜡质玉米淀粉或木薯淀粉在碱性条件下，通过醚化和交联反应，再经物理方法破坏部分或全部淀粉颗粒后干燥制得。按干燥品计算，含羟丙氧基（ $-\text{OCH}_2\text{CHOHCH}_3$ ）不得超过 7.0%。

**【性状】**本品为白色或类白色粉末或颗粒。

**【鉴别】**(1) 取本品 1.0g，加水 15ml，搅拌，即形成透明或半透明的黏稠液体。

(2) 取本品约 0.5g，加水 2ml，混匀，加碘试液 1 滴，即显蓝色至紫色或紫红色。

(3) 取总磷项下供试品溶液 10ml，加水 10ml，加入钼酸铵溶液 2ml、氯化亚锡-硫酸肼溶液 0.5ml，混匀，放置 20 分钟，溶液应显蓝色。

(4) 取本品适量，用甘油醋酸试液装片（通则 2001），置显微镜下观察，失去淀粉原有的形状，显不规则颗粒或片状物；在偏振光下观察，颗粒的偏光十字消失。

**【检查】酸碱度** 取本品 0.5g，加水 50ml，振摇使均匀分散，依法测定（通则 0631），pH 值应为 4.5~7.5。

**总磷** 取本品 1g，精密称定，置凯氏烧瓶中，加硝酸 10ml 与硫酸 2ml，电炉上缓慢加热至棕色气体变白色、溶液呈无色至淡黄色，待冷却后，加水 20ml，并加热至出现白色气体，放冷至室温，瓶内溶液定量转移至 50ml 量瓶中，用水稀释至刻度，摇匀，作为供试品溶液。

精密量取供试品溶液 3ml，置 25ml 量瓶中，加水约 15ml，再依次加入钼酸铵溶液 2ml、氯化亚锡-硫酸肼溶液 0.5ml，立即稀释至刻度，混匀，室温放置 40 分钟，照紫外-可见分光光度法（通则 0401），分别在 660nm 波长处测定吸光度。

另精密称取经 105℃干燥至恒重的磷酸二氢钾 0.44g，加水溶解并定量稀释制成每 1ml 中含磷 5μg，作为对照品溶液。

精密量取对照品溶液 0ml、0.5ml、1ml、2ml、3ml、4ml 与 5ml，分别置 25ml 量瓶中，加水约 15ml 和硫酸溶液（5→100）2.5ml，自“再依次加入钼酸铵溶液 2ml”起，同法操作，测定其吸光度。

以对照品溶液的系列浓度对其相应的吸光度作直线回归，将供试品溶液的吸光度代入直线回归方程，计算总磷量，不得过 0.04%。

**氯化物** 取本品 0.25g，置 50ml 量瓶中，加水约 30ml，充分振摇，使分散均匀，用水稀释至刻度，摇匀，滤过，取续滤液 10.0ml，依法检查（通则 0801），与标准氯化钠溶液

2.5ml 制成的对照液比较, 不得更浓 (0.05%)。

**硫酸盐** 取氯化物项下续滤液 20.0ml, 依法检查 (通则 0802), 与标准硫酸钾溶液 5.0ml 制成的对照液比较, 不得更浓 (0.5%)。

**二氧化硫** 取本品, 依法检查 (通则 2331 第一法), 含二氧化硫不得过 0.005%。

**氧化性物质** 取本品 4.0g, 置具塞锥形瓶中, 加甲醇-水(1:1)混合液 50.0ml, 密塞, 振摇 5 分钟, 转入具塞离心管中, 离心至澄清, 取上清液 30.0ml, 置碘瓶中, 加冰醋酸 1ml 与碘化钾 1.0g, 密塞, 摇匀, 置暗处放置 30 分钟, 加淀粉指示液 1ml, 用硫代硫酸钠滴定液 (0.002mol/L) 滴定至蓝色消失, 并将滴定的结果用空白试验校正。每 1ml 硫代硫酸钠滴定液 (0.002mol/L) 相当于 34 $\mu$ g 的氧化物质 (以 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 计)。消耗硫代硫酸钠滴定液 (0.002mol/L) 不得过 1.4ml (0.002%)。

**1-氯-2-丙醇和 2-氯-1-丙醇** 取本品约 2g, 精密称定, 置锥形瓶中, 精密加入无水乙醇 10ml, 称重, 60 $^{\circ}$ C 超声 4 小时, 放冷至室温, 用无水乙醇补足减失重量, 摇匀, 滤过, 取续滤液, 作为供试品溶液。

精密称取 1-氯-2-丙醇对照品适量, 并用无水乙醇溶解并稀释成每 1ml 中含 1-氯-2-丙醇 0.2 $\mu$ g 的溶液, 作为对照品溶液。

精密量取对照品溶液 5ml, 置 10ml 量瓶中, 用无水乙醇稀释到刻度, 摇匀, 作为灵敏度测试溶液。

另取氯丙醇 (约含 75% 1-氯-2-丙醇与 25% 2-氯-1-丙醇的混合物) 13.5mg 适量, 用无水乙醇溶解并稀释成每 1ml 中约含 1-氯-2-丙醇 0.2 $\mu$ g 的溶液, 作为系统适用性溶液。

照气相色谱法 (通则 0521) 与质谱法 (通则 0431) 测定, 用以聚乙二醇-20M 为固定液 (或极性相近) 的毛细管柱, 起始温度为 80 $^{\circ}$ C, 保持 8 分钟, 以每分钟 35 $^{\circ}$ C 的速率升至 220 $^{\circ}$ C, 保持 5 分钟; 进样口温度为 200 $^{\circ}$ C, 不分流进样; 检测器为电子轰击源 (EI) 质谱检测器, 电离能量为 70eV, 离子源温度为 230 $^{\circ}$ C, 载气为氦气, 检测模式为 SIM, 1-氯-2-丙醇定性离子为 43、45、79、81, 定量离子为 79; 2-氯-1-丙醇定性离子为 58、62、63、64、65, 定量离子为 62。

取灵敏度测试溶液 1 $\mu$ l, 注入气相色谱仪, 1-氯-2-丙醇色谱峰性噪比不低于 10。取系统适用性溶液 1 $\mu$ l, 注入气相色谱仪, 1-氯-2-丙醇与 2-氯-1-丙醇色谱峰分离度应符合规定。

分别精密量取供试品溶液与对照品溶液 1 $\mu$ l, 注入气相色谱仪, 记录色谱图, 按外标法 (以 1-氯-2-丙醇峰面积与 2-氯-1-丙醇峰面积 $\times$ 校正因子之和, 其中 2-氯-1-丙醇峰面积的校正因子为 2.0) 计算, 含 1-氯-2-丙醇和 2-氯-1-丙醇不得过 0.0001%。

**1,2-丙二醇** 取本品约 1g, 精密称定, 置 50ml 量瓶中, 加乙醇约 40ml, 超声 10 分钟, 放冷, 用乙醇稀释至刻度, 摇匀, 以每分钟 3000 转的转速离心 10 分钟, 取上清液作为供试品溶液。

取 1,2-丙二醇对照品适量, 精密称定, 用乙醇稀释并制成每 1ml 中约含 20 $\mu$ g 的溶液,

作为对照品溶液。

照气相色谱法(通则 0521)测定,用 6%氰丙基苯-94%二甲基聚硅氧烷为固定液的毛细管色谱柱;柱温为 90℃;进样口温度为 250℃;检测器温度为 250℃。

精密量取供试品溶液与对照品溶液各 1 $\mu$ l,分别注入气相色谱仪,记录色谱图,理论板数按 1,2-丙二醇计不得低于 10000,与相邻溶剂峰的分度应符合要求。按外标法以峰面积计算,含 1,2-丙二醇不得过 0.1%。

**环氧丙烷** 取本品约 1g,精密称定,置顶空瓶中,精密加入 *N,N*-二甲基乙酰胺 5ml,摇匀,密封,作为供试品溶液。

另取环氧丙烷适量,用 *N,N*-二甲基乙酰胺稀释制成每 1ml 中含 1 $\mu$ g 的溶液,精密量取 5ml,置顶空瓶中,密封,作为对照品溶液。

照气相色谱法(通则 0521)测定,用 6%氰丙基苯基-94%二甲基聚硅氧烷为固定液的毛细管柱,起始温度为 60℃,保持 8 分钟,以每分钟 35℃的速率升至 220℃,保持 5 分钟;检测器为氢火焰离子化检测器(FID),检测器温度为 280℃;进样口温度为 250℃。顶空瓶平衡温度为 80℃,平衡时间为 30 分钟。

取供试品溶液与对照品溶液分别顶空进样,记录色谱图,按外标法以峰面积计算,含环氧丙烷不得过 0.0005%。

**干燥失重** 取本品,在 130℃干燥 90 分钟,减失重量不得过 15.0%(通则 0831)。

**重金属** 取本品 1.0g,依法检查(通则 0821 第二法),含重金属不得过百万分之十。

**砷盐** 取本品 1.0g,置坩埚中,缓缓炽灼至完全炭化,继续在 500~600℃炽灼至完全灰化,放冷,加盐酸 5ml 与水 21ml,依法检查(通则 0822 第一法),应符合规定(0.0002%)。

**铁盐** 取本品 1.0g,置坩埚中,缓缓炽灼至完全炭化,继续在 500~600℃炽灼至完全灰化,放冷,加水溶解成 25ml,移至 50ml 纳氏比色管中,依法检查(通则 0807),与标准铁溶液 2.0ml 制成的对照液比较,不得更浓(0.002%)。

**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<sup>3</sup>cfu,霉菌和酵母菌总数不得过 10<sup>2</sup>cfu,不得检出大肠埃希菌。

**【含量测定】羟丙氧基** 照甲氧基、乙氧基与羟丙氧基测定法(通则 0712 第一法),精密称取 2-碘丙烷 10mg,依法测定,即得。

**【标示】** 应标明本品的淀粉来源。

**【类别】** 药用辅料,增稠剂,稳定剂。

**【贮藏】** 密闭保存。

**附:钼酸铵溶液的制备:** 取钼酸铵 5.0g,加硫酸溶液(15→100)100ml 搅拌使溶解,即得。

**氯化亚锡-硫酸肼溶液的制备:** 分别取氯化亚锡 0.1g、硫酸肼 0.2g,加硫酸溶液(3→100)100ml 搅拌使溶解,即得。

注：本品具引湿性。

起草单位：广东省药品检验所

联系电话：020-81853846

chenying@gdidc.org.cn

复核单位：上海市食品药品检验研究院；中国药科大学

## 预胶化磷酸羟丙基二淀粉酯药用辅料标准草案起草说明(二)

### 1、1-氯-2-丙醇和 2-氯-1-丙醇

为方便操作，优化实验方法，进行文字修订。

### 2、重金属和砷盐

结合 ICH Q3D 和预胶化磷酸羟丙基二淀粉酯的工艺及用途，对预胶化磷酸羟丙基二淀粉酯进行元素杂质评估，删除“重金属和砷盐”检查项。