

药用辅料油酸钠质量标准的提高研究



严翠霞¹, 吕晶¹, 胡川梅¹, 邵泓¹, 郑璐侠¹, 陈蕾²

1. 上海市食品药品检验研究院, 国家药品监督管理局治疗类单抗质量控制重点实验室(上海 201203)

2. 国家药典委员会(北京 100061)

【摘要】目的 提升《中国药典(2020年版)》四部中油酸钠的质量标准。**方法** 比较国内外药典标准, 聚焦国内外药典标准在脂肪酸组成与含量测定两个项目上的差异, 对现行国家标准中的脂肪酸组成项目进行考察, 并建立 HPLC 法对其进行含量测定。**结果** 根据试验结果, 对现行国家药典标准中的脂肪酸组成与含量测定项目进行了增修订。HPLC 法测定油酸钠在 0.30~1.82 mg/mL 范围内线性关系良好 ($r=0.9995$); 平均加样回收率为 100.5%, RSD 为 1.1% ($n=9$); 15 批样品中油酸钠的含量范围在 60.4%~101.2%。**结论** 本研究从安全性和规范性上提高并完善了油酸钠的质量标准, 旨在为行业提供更精确、可靠的质量控制标准。

【关键词】 油酸钠; 脂肪酸组成; 含量测定; 关键质量属性; 质量标准; 药用辅料

【中图分类号】 R927

【文献标识码】 A

Improvement in quality standards of sodium oleate for pharmaceutical excipients

YAN Cuixia¹, Lyu Jing¹, HU Chuanmei¹, SHAO Hong¹, ZHENG Luxia¹, CHEN Lei²

1. Shanghai Institute for Food and Drug Control, National Medical Products Administration Key Laboratory of Quality Control of Therapeutic Monoclonal Antibodies, Shanghai 201203, China

2. Chinese Pharmacopoeia Commission, Beijing 100061, China

Corresponding author: YAN Cuixia, Email: yancuixia@smda.sh.cn

【Abstract】Objective To improve the quality standard of sodium oleate in the Chinese Pharmacopoeia (2020 Edition) Volume Four. **Methods** The domestic and international pharmacopoeia standards were compared, the differences in the two items of fatty acid composition and content determination between domestic and international pharmacopoeia standards were focused on, the current national standard for fatty acid composition was examined, and HPLC for its content determination was established. **Results** Based on the experimental results, the items of fatty acid composition and content determination in the current national pharmacopoeia standards had been revised and improved. The HPLC showed a good linear relationship for the determination of sodium oleate in the range of 0.30 to 1.82 mg/mL ($r=0.9995$). The average spiked recovery rate was 100.5%, and the RSD was 1.1% ($n=9$). The content of sodium oleate in 15 batches of samples ranged from 60.4% to 101.2%. **Conclusion** This study has improved and perfected the quality standards of sodium oleate from the aspects of safety and standardization, with the aim of providing a more accurate and reliable quality control standard for the industry.

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202409076

基金项目: 国家药品标准制修订研究课题项目(2022Y022)

通信作者: 严翠霞, 硕士, 主管药师, Email: yancuixia@smda.sh.cn

【Keywords】 Sodium oleate; Fatty acid composition; Content determination; Key quality attributes; Quality standards; Pharmaceutical excipients

油酸钠 (sodium oleate)，别名十八烯酸钠，又称油酸皂，是一种由油酸与氢氧化钠通过成盐反应得到的脂肪酸盐，为白色至微黄色粉末状固体，目前市场上油酸钠的应用形式主要是以单体油酸钠为主要成分的脂肪酸盐混合物。作为一种阴离子表面活性剂^[1-4]，油酸钠的化学性质与天然混合羧酸盐相似，具有乳化、润滑、增溶、透皮促进等多种功能，在药物制剂中常作为乳化剂、增溶剂、透皮促进剂、稳定剂、缓释剂、填充剂以及油膏剂的基质，可用于制备乳剂、乳膏剂、栓剂、透皮贴剂、注射剂以及脂质体等^[5-9]。

经查阅，本品收载于《中国药典(2020年版)》(Chinese Pharmacopoeia 2020, ChP 2020)四部^[10]与《美国药典》的《药典论坛》(United States Pharmacopoeia-Pharmacopoeia Forum, USP-PF)，在 USP^[11]仅作为试剂收载，在《欧洲药典》《英国药典》与《日本药典》中均未被收载。经比较，ChP 2020 与 USP-PF 在脂肪酸组成项目上存在显著差异，具有表现在以下 3 个方面：①项目名称，ChP 2020 细分为“其他脂肪酸”与“油酸”两个独立项目，而 USP-PF 则合并为单一的“脂肪酸组成”项目；②两者在供试品溶液与对照品溶液的制备方法、色谱条件以及系统适用性要求等方面均存在差异；③限度规定，ChP 2020 未根据样品中油酸钠含量的差异分设限度规定，相比之下，USP-PF 则根据样品中油酸钠含量的差异，将本品分为“油酸钠 60”和“油酸钠 95”两个规格，并为每种规格设定了不同的限度规定。此

外，ChP 2020 与 USP-PF 在含量测定项目上也存在差异，ChP 2020 未设置油酸钠含量测定项目，而 USP-PF 采用 HPLC 法进行油酸钠含量的测定。为了与国际标准接轨，提升国产药用辅料的产业化水平，同时解决企业产品进出口的技术难题，本研究聚焦本品 ChP 2020 与 USP-PF 标准在脂肪酸组成与含量测定两个项目上的差异，对两个标准中的脂肪酸组成项目进行了比对研究，并基于研究结果对脂肪酸组成项目提出了修订方案，同时参照 USP-PF 增订了含量测定项目，建立了一种用于油酸钠含量测定的 HPLC 法，修订后的质量标准已完成公示，并即将被收载于《中国药典(2025年版)》四部。

1 材料

1.1 主要仪器

Agilent 1260 型高效液相色谱仪，包括二元泵、柱温箱、自动进样器、紫外检测器以及 Agilent ChemStation 色谱工作站(美国 Agilent 公司)；Agilent 7890A 型气相色谱仪，包括自动进样器、柱温箱、FID 检测器以及 Agilent ChemStation 色谱工作站(美国 Agilent 公司)；MS204S 电子天平(瑞士 Mettler Toledo 公司)。

1.2 主要药品与试剂

脂肪酸甲酯混合物对照品(USP, 含 25 种脂肪酸甲酯，批号：R127P0, 含量见表 1)；对照品肉豆蔻酸(批号：190162-201501, 纯度 98.0%)、亚麻酸(批号：111631-202006, 纯

表 1 脂肪酸甲酯混合物对照品含量

Table 1. Content of reference substance for fatty acid methyl ester mixture

名称	含量(%, w/w)	名称	含量(%, w/w)
辛酸甲酯(C8:0)	4.1	二十碳烯酸甲酯(C20:1)	4.1
癸酸甲酯(C10:0)	4.1	二十一烷酸甲酯(C21:0)	3.8
月桂酸甲酯(C12:0)	4.0	花生四烯酸甲酯(C20:4)	4.1
十三烷酸甲酯(C13:0)	4.1	二十碳三烯酸甲酯(C20:3)	4.2
肉豆蔻酸甲酯(C14:0)	4.1	二十碳五烯酸甲酯(C20:5)	4.2
棕榈酸甲酯(C16:0)	4.0	山嵛酸甲酯(C22:0)	4.1
棕榈油酸甲酯(C16:1)	4.0	芥酸甲酯(C22:1)	4.1
十七烷酸甲酯(C17:0)	3.9	二十三烷酸甲酯(C23:0)	3.8
硬脂酸甲酯(C18:0)	3.9	二十二碳五烯酸甲酯(C22:5)	4.0
油酸甲酯(C18:1)	4.1	二十四烷酸甲酯(C24:0)	3.7
亚油酸甲酯(C18:2)	4.6	二十二碳六烯酸甲酯(C22:6)	4.0
亚麻酸甲酯(C18:3)	4.0	二十四碳烯酸甲酯(C24:1)	4.2
花生酸甲酯(C20:0)	4.1		

度 98.0%) 与油酸 (批号: 111621-201707, 纯度 99.9%) 均购自中国食品药品检定研究院; 甲醇为色谱纯, 其余试剂均为分析纯, 水为超纯水。

15 批油酸钠样品分别来自企业 A (批号: 520100-2200391、520100-2210408、520400-2210895、520400-2210913、520600-2210380、520600-2200328)、企业 B (批号: M220301、M220302、M220303)、企业 C (批号: 20220104K、20220105K、202201064K) 和企业 D (批号: 20160420、20160430、20160440)。

2 方法与结果

2.1 脂肪酸组成

2.1.1 ChP 2020 供试品溶液的制备

取本品约 0.1 g, 精密称定, 置 25 mL 回流瓶中, 加 14% 三氟化硼甲醇溶液 2 mL, 回流 30 min, 加正庚烷 4 mL, 继续回流 5 min, 放冷, 加饱和氯化钠溶液 10 mL, 摇匀, 静置使分层, 取上层液, 用水洗 3 次, 每次 2 mL, 取上层液经无水硫酸钠干燥。

2.1.2 USP-PF 供试品溶液的制备

取本品约 0.1 g, 精密称定, 置 25 mL 回流瓶中, 加丁基羟基甲苯 100 mg, 加 0.5 mol/L 氢氧化钠甲醇溶液 4.0 mL, 回流 5 min, 加 14% 三氟化硼甲醇溶液 5.0 mL, 继续回流 2 min 后, 再通过冷凝管加正庚烷 5.0 mL, 回流 1 min, 放冷, 加入饱和氯化钠溶液 15 mL, 振摇 15 s, 放置, 吸取上层液。

2.1.3 ChP 2020 空白溶液的制备

除不加样品外, 其余步骤同“2.1.1”项。

2.1.4 USP-PF 空白溶液的制备

除不加样品外, 其余步骤同“2.1.2”项。

2.1.5 对照品溶液的制备

取脂肪酸甲酯混合物对照品适量, 精密称定, 加正庚烷溶解并稀释制成每 1 mL 中含 20 mg 脂肪酸甲酯混合物的溶液。

2.1.6 ChP 2020 GC 色谱条件

色谱柱为 CP-Wax 52 CB 毛细管柱 (30 m × 0.25 mm, 0.25 μm); 起始温度为 60 °C, 维持 5 min, 以 6 °C/min 的速率升温至 240 °C, 维持 25 min; 进样口温度为 250 °C, 检测器温度为 280 °C。

2.1.7 USP-PF GC 色谱条件

色谱柱为 CP-Wax 52 CB 毛细管柱 (30 m ×

0.25 mm, 0.25 μm); 起始温度为 170 °C, 以 1 °C/min 的速率升温至 225 °C; 进样口温度为 235 °C; 检测器温度为 280 °C; 载气为氦气。

2.1.8 系统适用性试验

取对照品溶液分别按“2.1.6”与“2.1.7”项下的色谱条件进样测定, 结果在 ChP 2020 色谱条件下测得的对照品溶液色谱图中, 二十二碳五烯酸甲酯色谱峰与二十四碳酸甲酯色谱峰、二十二碳六烯酸甲酯色谱峰与二十四碳酸甲酯色谱峰均在同一位置出峰, 无法实现有效分离 (图 1A); 相对而言, 在 USP-PF 色谱条件下测得的对照品溶液色谱图中, 25 种脂肪酸甲酯色谱峰之间均能实现基线分离, 分离度均大于 1.5 (图 1B)。

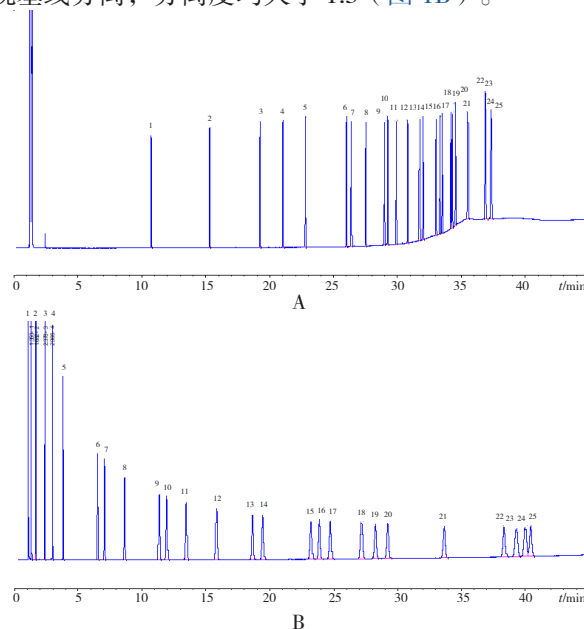


图1 系统适用性试验典型色谱图 (对照品)

Figure 1. Typical chromatograms for system suitability testing (reference substance)

注: A. ChP 2020 色谱条件; B. USP-PF 色谱条件; 1. 辛酸甲酯; 2. 癸酸甲酯; 3. 月桂酸甲酯; 4. 十三烷酸甲酯; 5. 肉豆蔻酸甲酯; 6. 棕榈酸甲酯; 7. 棕榈油酸甲酯; 8. 十七烷酸甲酯; 9. 硬脂酸甲酯; 10. 油酸甲酯; 11. 亚油酸甲酯; 12. 亚麻酸甲酯; 13. 花生酸甲酯; 14. 二十碳烯酸甲酯; 15. 二十一烷酸甲酯; 16. 花生四烯酸甲酯; 17. 二十碳三烯酸甲酯; 18. 二十碳五烯酸甲酯; 19. 山萘酸甲酯; 20. 芥酸甲酯; 21. 二十三烷酸甲酯; 22. 二十二碳五烯酸甲酯; 23. 二十四烷酸甲酯; 24. 二十二碳六烯酸甲酯; 25. 二十四碳酸甲酯。

精密吸取分别按“2.1.1”与“2.1.2”项下方法制备的供试品溶液 (企业 B, 批号: M220301)、按“2.1.3”与“2.1.4”项下方法制备的空白溶液各 1 μL, 再按“2.1.7”项下的色谱条件进样测定, 图 2 结果显示在按 ChP 2020 方法制备的空白溶液色谱图中, 在各脂肪酸甲酯出峰位置处无干扰峰, 不干扰各脂肪酸甲酯的测定; 而在按 USP-PF 方法制备的空白溶液色谱图中,

检出了未知色谱峰，且在庚酸甲酯峰的出峰位置处与干扰峰，干扰了庚酸甲酯的测定。

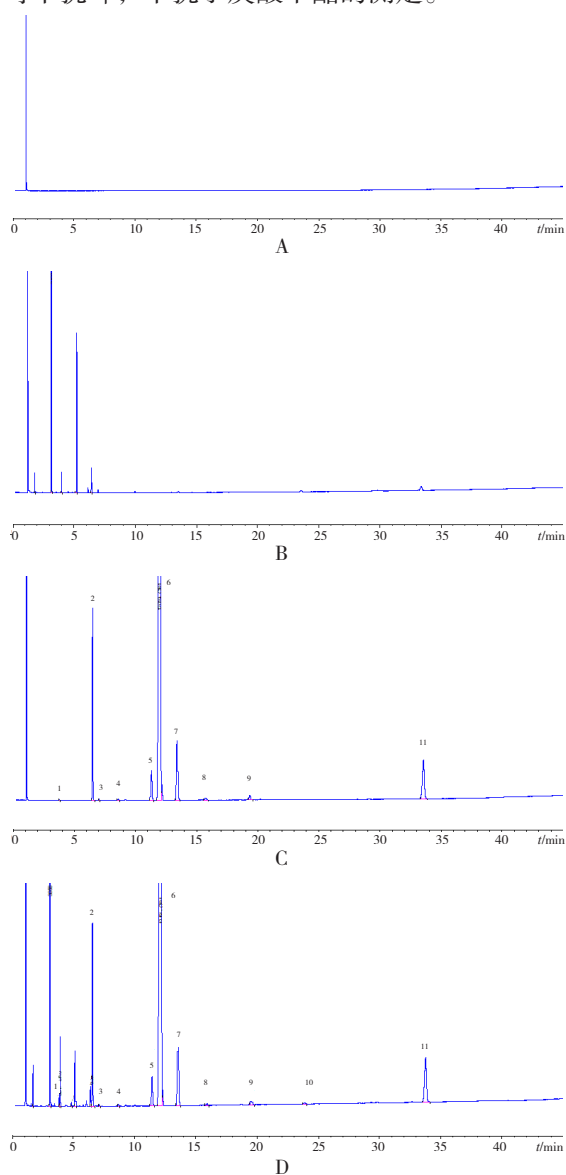


图2 系统适用性试验典型色谱图（供试品和空白溶液）
Figure 2. Typical chromatograms for system suitability testing (test sample and blank solution)

注：A. ChP 2020空白溶液；B. USP-PF空白溶液；C. ChP 2020供试品溶液；D. USP-PF供试品溶液；1. 肉豆蔻酸甲酯；2. 棕榈酸甲酯；3. 棕榈油酸甲酯；4. 十七烷酸甲酯；5. 硬脂酸甲酯；6. 油酸甲酯；7. 亚油酸甲酯；8. 亚麻酸甲酯；9. 花生酸甲酯；10. 花生四烯酸甲酯；11. 二十三烷酸甲酯。

2.1.9 定量限与检测限

精密量取对照品溶液，用正庚烷逐级定量稀释并进样测定，计算检测限（信噪比约等于3）和定量限（信噪比约等于10），结果见表2。

2.1.10 精密度试验

取对照品溶液，按“2.1.7”项下色谱条件连续进样测定6次，计算各脂肪酸甲酯峰面积的RSD，结果见表2。

2.1.11 重复性试验

取同一样品（企业A，批号：520100-2200391），按“2.1.1”项下方法平行制备6份供试品溶液，再按“2.1.7”项下色谱条件进样测定，结果见表3。

表2 定量限、检测限与精密度测定结果

Table 2. Results of determination of quantitation limit, detection limit, and precision

脂肪酸组分	检测限 (ng)	定量限 (ng)	精密度RSD (%，n=6)
辛酸	1.6	3.9	0.8
癸酸	1.6	3.9	0.4
月桂酸	1.5	3.8	0.5
肉豆蔻	1.6	7.8	0.6
棕榈酸	3.8	15.2	0.9
棕榈油酸	3.8	15.2	0.4
十七烷酸	3.7	14.8	0.9
硬脂酸	7.4	14.8	0.9
油酸	7.8	15.6	0.4
亚油酸	8.8	17.5	0.3
亚麻酸	7.6	15.2	0.4
花生酸	7.8	39.0	0.6
二十碳烯酸	7.8	39.0	0.4
山萘酸	7.8	39.0	0.3
芥酸	7.8	39.0	0.4
二十四碳烯酸	16.0	40.0	0.6

表3 重复性测定结果（规格：油酸钠60%，n=6）

Table 3. Results of reproducibility test (specification: sodium oleate 60%，n=6)

脂肪酸组分	平均含量	RSD
辛酸	未检出	—
癸酸	未检出	—
月桂酸	0.08	3.0
肉豆蔻酸	14.7	3.1
棕榈酸	0.09	2.6
棕榈油酸	未检出	—
十七烷酸	13.3	3.5
硬脂酸	8.7	4.0
油酸	0.53	4.5
亚油酸	未检出	—
亚麻酸	0.67	3.4
二十四碳烯酸	0.25	3.1
花生酸+山萘酸	未检出	—
二十碳烯酸+芥酸	0.08	2.3

2.1.12 样品测定

取15批油酸钠样品，按“2.1.1”项下方法制备供试品溶液，再按“2.1.7”项下色谱条件进样测定，结果见表4和表5。

2.2 含量测定

2.2.1 供试品溶液的制备

取本品适量，精密称定，加甲醇溶解并定量稀释制成每1 mL中含油酸钠1.0 mg的溶液。

表4 脂肪酸组成测定结果 (规格: 油酸钠60, %)
 Table 4. Results of fatty acid composition determination (specification: sodium oleate 60, %)

脂肪酸组分	企业A				企业B				企业C				限度
	520100-2210408	520400-2210895	520400-2210913	M220301	M220302	M220303	20160420	20160430	20160440	20160430	20160440	20160440	
辛酸	0.01	未检出	0.01	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	≤1.0
癸酸	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	≤1.0
月桂酸	0.08	0.03	0.10	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	≤5.0
肉豆蔻酸	0.09	10.47	10.64	0.03	0.03	0.03	0.11	0.11	0.12	0.12	0.12	0.12	≤20.0
棕榈酸	16.97	3.63	3.78	9.44	9.68	9.60	4.39	4.09	4.39	4.09	4.39	4.39	≤20.0
棕榈油酸	0.11	0.11	0.10	0.06	0.06	0.06	0.09	0.06	0.09	0.06	0.09	0.09	≤0.5
十七烷酸	未检出	未检出	未检出	0.08	0.09	0.08	0.03	未检出	0.03	未检出	0.03	0.03	≤1.0
硬脂酸	15.89	13.70	12.88	2.51	2.64	2.62	2.23	1.99	2.17	1.99	2.17	2.17	≤20.0
油酸	56.00	61.71	61.58	80.73	81.06	80.79	80.70	81.53	80.89	81.53	80.89	80.89	≥50.0
亚油酸	8.56	8.28	9.37	5.15	4.76	4.80	9.01	8.94	9.35	8.94	9.35	9.35	≤15.0
α-亚麻酸	0.59	0.20	0.07	0.17	0.15	0.16	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	≤1.0
二十四碳烯酸	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	≤1.0
花生酸与山萘烯酸总量	0.50	0.84	0.59	0.04	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	≤1.0
二十碳烯酸与芥酸总量	0.13	0.19	0.14	0.55	0.53	0.56	0.74	0.60	0.18	0.18	0.18	0.18	≤1.0

2.2.2 对照品溶液的制备

取油酸对照品适量,精密称定,加甲醇溶解并定量稀释制成每1 mL中1.0 mg的溶液。

2.2.3 系统适用性溶液的制备

取肉豆蔻酸对照品与亚麻酸对照品各适量,精密称定,加甲醇溶解并定量稀释制成每1 mL中含肉豆蔻酸与亚麻酸分别约为5.0 mg与0.025 mg的混合溶液。

2.2.4 HPLC色谱条件

色谱柱为InfinityLab Poroshell 120 EC-C₁₈柱(150 mm × 4.6 mm, 2.7 μm);以0.1%的磷酸溶液(A)-乙腈(B)为流动相,梯度洗脱(洗脱程序见表6);流速为1.0 mL/min;检测波长为205 nm;柱温为40 °C;进样体积为10 μL。

2.2.5 专属性与系统适用性试验

精密量取空白溶液(甲醇)、系统适用性溶液、对照品溶液和供试品溶液(企业A,批号:520100-2200391),按“2.2.4”项下色谱条件分别进样测定。结果空白溶液不干扰主峰的测定;系统适用性溶液色谱图中,亚麻酸峰与肉豆蔻酸峰间的分离度为2.9;对照品溶液色谱图中,油酸峰的拖尾因子为1.0;供试品溶液色谱图中,油酸与相邻未知色谱峰间的分离度为3.2,其他未知色谱峰不干扰主峰的测定。具体见图3。

2.2.6 线性关系考察

取油酸对照品,加甲醇溶解并分别定量稀释制成0.30、0.61、0.91、1.21、1.52、1.82 mg/mL的系列浓度溶液,依法测定,以质量浓度为横坐标(X, mg/mL)、油酸峰面积(Y)为纵坐标绘制标准曲线,计算得线性回归方程为 $Y=2.969 \times 10^6 X + 5.868 \times 10^4$ ($r=0.9995$),结果表明油酸在0.30~1.82 mg/mL质量浓度范围内线性关系良好。

2.2.7 定量限与检测限

精密量取“2.2.6”项下浓度为0.30 mg/mL的对照品溶液,用甲醇逐级定量稀释并进样测定,计算得油酸量得检测限(信噪比为3)和定量限(信噪比为10)分别为0.6、0.3 ng。

2.2.8 精密度试验

取“2.2.2”项下的对照品溶液,按“2.2.4”项下色谱条件连续进样6次,结果计算得油酸峰面积的RSD为0.4% ($n=6$),结果表明该仪器精密度良好。

表5 脂肪酸组成测定结果 (规格: 油酸钠95, %)

Table 5. Results of fatty acid composition determination (specification: sodium oleate 95, %)

脂肪酸组分	企业A		企业C			限度
	520400-2210380	520600-2210913	20220104K	20220105K	20220106K	
棕榈酸	0.26	0.76	0.04	0.03	0.03	≤3.0
棕榈油酸	0.06	0.03	未检出	未检出	未检出	≤0.5
油酸	97.87	98.33	99.72	99.72	99.73	≥92.0
亚油酸	1.51	0.66	0.07	0.07	0.08	≤2.5
花生酸与山嵛酸总量	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	≤0.5
二十碳烯酸与芥酸总量	0.11	0.11	0.07	0.08	0.09	≤0.5

表6 梯度洗脱程序

Table 6. Gradient elution program

时间 (min)	流动相A (%)	流动相B (%)
0~20	50~15	50~85
20~30	15	85
30~31	15~50	85~50
31~35	50	50

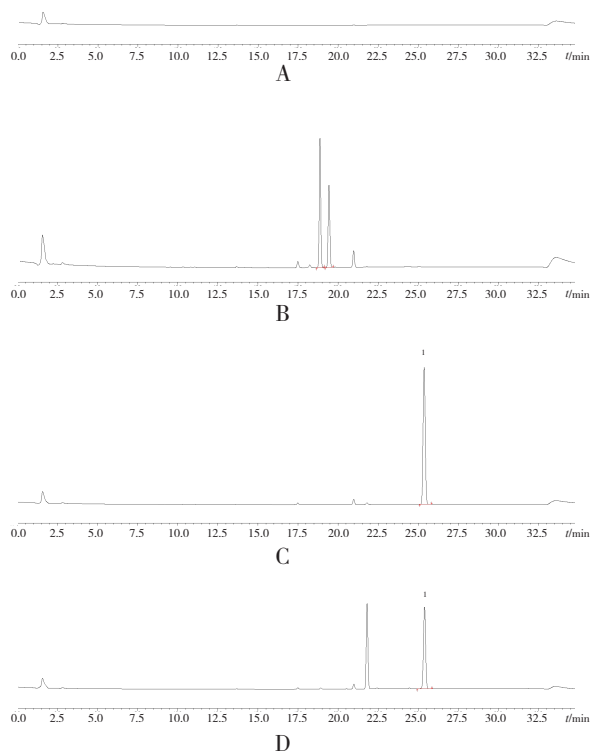


图3 含量测定HPLC色谱图

Figure 3. The HPLC chromatogram of content determination
注: A. 空白溶液; B. 系统适用性溶液; C. 对照品溶液; D. 供试品溶液; 1. 油酸。

2.2.9 稳定性试验

取同一供试品溶液 (企业 B, 批号: M220301), 室温放置 0、4、8、12、16、20、24 h 后按 “2.2.4” 项下色谱条件进样测定, 计算得油酸峰面积的 *RSD* 为 1.3% ($n=7$), 结果表明供试品溶液在室温放置 24 h 内稳定良好。

2.2.10 重复性试验

取同一样品 (企业 B, 批号: M220301), 按

“2.2.1” 项下方法平行制备 6 份供试品溶液, 再按 “2.2.4” 项下色谱条件进样测定, 计算得油酸的平均含量为 84.8%, *RSD* 为 0.8% ($n=6$), 结果表明该方法重复性良好。

2.2.11 加样回收率试验

取已知含量的样品 (企业 B, 批号: M220301) 约 12.5 mg, 置 25 mL 量瓶中, 共 9 份, 平均分成 3 组, 每组分别精密加入 3.0 mg/mL 的对照品溶液 2.0、3.0、4.0 mL, 用甲醇稀释至刻度, 摇匀, 分别作为 80%、100%、120% 水平的加样回收溶液。取上述加样回收溶液, 分别按 “2.2.4” 项下的色谱条件进样测定, 计算得油酸的平均加样回收率为 100.5%, *RSD* 为 1.1% ($n=9$), 结果表明方法的准确度良好。

2.2.12 样品测定

取 15 批油酸钠样品, 分别按 “2.2.1” 项下方法制备供试品溶液, 再按 “2.2.4” 项下的色谱条件进样测定, 结果见表 7。15 批样品中油酸钠的含量在 60.4%~101.2% 范围内。

3 讨论

3.1 脂肪酸组成

本研究分别对本品 ChP 2020 与 USP-PF 中本项目的进行了考察, 结果发现 Chp 2020 中的供试品溶液制备简便, 空白溶液不干扰癸酸甲酯的测定, 但其色谱条件下却不能分离二十二碳五烯酸甲酯色谱峰与二十四碳酸甲酯色谱峰, 以及二十二碳六烯酸甲酯色谱峰与二十四碳烯酸甲酯色谱峰, 不能实现对碳链长度大于十八的花生酸 (C20:0) 与二十四碳烯酸 (C24:1) 的测定; 相对而言, USP-PF 中的供试品溶液制备方法较为繁琐, 空白溶液在癸酸甲酯峰的出峰位置有干扰, 影响癸酸甲酯峰的测定, 但其色谱条件可同时分离 25 种脂肪酸甲酯混合物, 可实现对碳链长度大于十八的花生酸 (C20:0) 与二十四碳烯酸 (C24:1) 的测定。基于上述 2 种方法的考察

表7 油酸钠含量测定结果(%, $n=3$)
Table 7. Results of sodium oleate content determination(%, $n=3$)

序号	企业	批号	规格	油酸钠含量	限度
1	A	520100-2200391	油酸钠60	60.4	50.0~85.0
2		520100-2210408		60.6	
3		520400-2210895		65.7	
4		520400-2210913		65.2	
5		520600-2210380	油酸钠95	98.7	92.0~102.0
6		520600-2200328		99.1	
7		B		M220301	
8	M220302		84.5		
9	M220303		84.2		
10	C	20220104K	油酸钠95	101.2	92.0~102.0
11		20220105K		100.4	
12		20220106K		100.6	
13	D	20160420	油酸钠60	83.2	50.0~85.0
14		20160430		84.6	
15		20160440		84.2	

结果同时结合 15 批次样品的测定结果,对脂肪酸组成项目提出了具体的修订方案,包括:①考虑到“其他脂肪酸”与“油酸”两个项目测定方法完全一致,故参照 USP-PF,将“其他脂肪酸”与“油酸”两个项目合并为同一个项目,项目名称为“脂肪酸组成”;②考虑到 ChP 2020 供试品溶液制备方法简单,且对各脂肪酸钠测定均无干扰,故供试品溶液制备方法按照 ChP 2020 拟订;③根据拟订标准限度规定的待测脂肪酸种类,制备含辛酸甲酯、癸酸甲酯、月桂酸甲酯、肉豆蔻酸甲酯、棕榈酸甲酯、棕榈油酸甲酯、十七烷酸甲酯、硬脂酸甲酯、油酸甲酯、亚油酸甲酯、 α -亚麻酸甲酯、花生酸甲酯、二十碳烯酸甲酯、山嵛酸甲酯、芥酸甲酯与二十四碳烯酸甲酯各 0.1 mg/mL 的混合溶液作为对照品溶液;④考虑到 ChP 2020 色谱条件不能实现对碳链长度大于十八的花生酸(C20:0)与二十四碳烯酸(C24:1)的测定,但 USP-PF 色谱条件可同时分离 25 种脂肪酸甲酯混合物,能控制碳链长度大于十八的脂肪酸含量,故色谱条件按照 USP-PF 拟订;⑤限度规定根据样品实际测定结果并结合 ChP 2020、USP-PF 标准规定拟订,具体为:油酸钠 95 参照 USP-PF 相同型号的限度规定拟订,规定含棕榈酸不得过 3.0%,棕榈油酸不得过 0.5%,油酸不得少于 92.0%;亚油酸不得过 2.5%,花生酸与山嵛酸总量不得过 0.5%,二十碳烯酸与芥酸总量不得过 0.5%;油酸钠 60 根据 ChP 2020 与 USP-PF 相同型号的限度规定并结合样品实测结果拟订,增订了 USP-PF 油酸钠 60 控制而 ChP 2020 未控制的十七烷酸、二十四碳烯酸、花生酸与山嵛酸总量、

二十碳烯酸与芥酸总量的限度,规定为含辛酸不得过 1.0%,癸酸不得过 1.0%,月桂酸不得过 5.0%,肉豆蔻酸不得过 20.0%,棕榈酸不得过 20.0%,棕榈油酸不得过 0.5%,十七烷酸不得过 1.0%,硬脂酸不得过 20.0%,油酸不得少于 50.0%,亚油酸不得过 15.0%, α -亚麻酸不得过 1.0%,二十四碳烯酸不得过 1.0%,花生酸与山嵛酸总量不得过 1.0%,二十碳烯酸与芥酸总量不得过 1.0%。按拟订标准中的限度规定,15 批次样品均符合规定。

3.2 含量测定

在 ChP 2020 中,采用 GC 法按面积归一化法测定油酸含量,但并未设置油酸钠的含量测定项目,因此也未制定相应的含量限度。相比之下,USP-PF 除采用 GC 法测定油酸含量外,还设置了含量测定项目,采用 HPLC 法测定,并根据本品中油酸钠含量的不同,将本品分为“油酸钠 60”与“油酸钠 95”两种规格,规定含油酸钠分别为 50.0%~70.0% 与 92.0%~102.0%。

本研究考虑到 GC 法测定油酸时需将样品加热回流甲酯化,前处理步骤繁琐,且按面积归一化法计算油酸含量,对于一些在该系统无响应或不能出峰的一些杂质组分会存在漏检的可能性,同时,本品含有多种脂肪酸,不同脂肪酸或其他杂质的响应因子可能与油酸的响应因子不同,导致按峰面积归一化法不能准确测定油酸钠的真实含量。因此,本研究参照 USP-PF,增订了油酸钠的含量测定项目,建立了一种专属、灵敏、精密、准确,且其他脂肪酸均不干扰油酸的测定的 HPLC 法。根据 15 批次样品的测定结果,同时为了与 USP-PF 进行协调一致,本研究参

照 USP-PF, 将本品分为“油酸钠 60”与“油酸钠 95”两种规格, 并以含量 92% 为划分尺度, 将含量小于 92% 的归入到“油酸钠 60”规格, 大于等于 92% 的归入“油酸钠 95”规格, 具体限度规定为: 对于“油酸钠 60”, 考虑到企业 B 的 3 批样品油酸钠含量测定结果均大于 70.0% (83.2%~84.8%), 故将油酸钠含量限度适当放宽至“50.0%~85.0%”, 以更好地适应实际生产情况; 对于“油酸钠 95”规格, 限度规定与 USP-PF 保持一致, 为“92.0%~102.0%”。按拟订标准限度规定, 15 批次样品中油酸钠含量均符合规定, 且有 10 批次样品为油酸钠 60 规格, 有 5 批次样品为油酸钠 90 规格。

3.3 小结

药用辅料是制剂的重要组成部分, 其质量标准不仅是药用辅料检验和技术监督的法定依据, 也是辅料质量的重要衡量尺度^[12]。近年来随着仿制药质量与疗效一致性评价工作的深入推进, 药品生产企业和监管部门越发意识到高质量药用辅料标准在药品评价和质控方面的重要作用^[13-15]。本研究通过对比国内外药典标准, 聚焦国内外药典标准在脂肪酸组成与含量测定项目上的差异, 对现行国家药典标准进行了全面的提高, 使其更加科学、合理, 为我国药用辅料的国际化奠定了基础。

参考文献

- 1 陆玲, 孙志高, 周麟晨, 等. 石蜡 / 油酸钠 / 己醇 / 水微乳液的制备及性能研究 [J]. 化学研究与应用, 2019, 31(6): 1220-1224. [Lu L, Sun ZG, Zhou LC, et al. Preparation and properties of paraffin/sodium oleate/hexanol/water microemulsion[J]. Chemical Research and Application 2019, 31(6): 1220-1224.] DOI: 10.3969/j.issn.1004-1656.2019.06.035.
- 2 赵航, 吴玉国, 李小玲, 等. 油酸钠复配型乳化剂对辽河稠油降黏实验研究 [J]. 应用化工, 2024, 53(6): 1333-1338. [Zhao H, Wu YG, Li XL, et al. Experimental study on viscosity reduction of Liaohe heavy oil by sodium oleate compound emulsifier[J]. Applied Chemical Industry, 2024, 53(6): 1333-1338.] DOI: 10.3969/j.issn.1671-3206.2024.06.018.
- 3 孙少平, 梁娜, 崔福德. 胰岛素/油酸钠复合物的制备及鉴别 [J]. 黑龙江大学工程学报, 2014, 5(2): 43-46. [Sun SP, Liang N, Cui FD. Preparation and characterization of Insulin/sodium oleate complex[J]. Journal of Heilongjiang Hydraulic Engineering College, 2014, 5(2): 43-46.] DOI: 10.13524/j.2095-008x.2014.02.027.
- 4 牛鹏飞, 王天壮. 油酸 Ka 值的测定 - 酸滴定油酸钠法 [J]. 山西化工, 2018, 38(3): 58-61. [Niu PF, Wang TZ. A measuring method for Ka value of oleic acid by hydrochloric acid titration sodium oleate[J]. Shanxi Chemical Industry, 2018, 38(3): 58-61.] DOI: 10.16525/j.cnki.cn14-1109/tq.2018.03.20.
- 5 许文东, 张燕娜, 唐顺之, 等. 药用辅料油酸钠中反式脂肪酸的 GC-MS 分析 [J]. 北方药学, 2012, 9(8): 7-8. [Xu WD, Zhang YN, Tang SZ, et al. GC-MS analysis of the trans fatty acid composition in sodium oleate[J]. Journal of North Pharmacy, 2012, 9(8): 7-8.] DOI: CNKI:SUN:BFYX.0.2012-08-007.
- 6 王艳娟, 李龙英, 朱倩颖, 等. HPLC 测定注射用前列地尔干乳剂中油酸钠含量 [J]. 食品与药品, 2023, 25(2): 200-203. [Wang YJ, Li LY, Zhu QY, et al. Determination of sodium oleate in alprostadil dry emulsion for injection[J]. Food and Drug, 2023, 25(2): 200-203.] DOI: 10.3969/j.issn.1672-979X.2023.02.023.
- 7 王学文, 刘润哲, 张晖, 等. 油酸钠溶液表面张力和溶液组成的关系研究 [J]. 化工矿物与加工, 2017, 46(5): 56-58. [Wang XW, Liu RZ, Zhang H, et al. Correlations between surface tension and composition of sodium oleate solution[J]. Industrial Minerals & Processing, 2017, 46(5): 56-58.] DOI: 10.16283/j.cnki.hgkwyjg.2017.05.005.
- 8 崔浩然, 朱书全, 陈慧昀, 等. 煤用起泡剂乳液稳定性研究与形成机理分析 [J]. 中国煤炭, 2017, 43(7): 112-116. [Cui HR, Zhu SQ, Chen HJ, et al. Stability study and formation mechanism analysis of coal frother emulsion[J]. China Coal, 2017, 43(7): 112-116.] DOI: 10.19880/j.cnki.ccm.2017.07.025.
- 9 文舒琪, 祝芷琦, 宋晓燕, 等. 注射用油酸钠金属杂质检测及其安全水平分析 [J]. 云南化工, 2024, 51(9): 82-87. [Wen SQ, Zhu ZQ, Song XY, et al. Sodium oleate (for injection) metal element impurity detection and safety level analysis[J]. Yunnan Chemical Technology, 2024, 51(9): 82-87.] DOI: 10.3969/j.issn.1004-.275X.2024.09.18.
- 10 中国药典 2020 年版. 四部 [S]. 2020: 698-699.
- 11 USP43-NF38[S]. 2020: 6204.
- 12 王贺, 钱利武, 阚红卫. 药用辅料监管法规、质量标准现状分析及应对措施 [J]. 中南药学, 2022, 20(8): 1937-1941. [Wang H, Qian LW, Kan HW. Current situation and countermeasures of regulations and quality standards for pharmaceutical excipients[J]. Central South Pharmacy, 2022, 20(8): 1937-1941.] DOI: 10.7539/j.issn.1672-2981.2022.08.040.
- 13 陈蕾, 张阳洋, 郑爱萍, 等. 我国药用辅料产业高质量发展的思考 [J]. 中国药事, 2021, 35(9): 979-984. [Chen L, Zhang YY, Zheng AP, et al. Thoughts on the high quality development of pharmaceutical excipients industry in China[J]. Chinese Pharmaceutical Affairs, 2021, 35(9): 979-984.] DOI: 10.16153/j.1002-7777.2021.09.003.
- 14 陈蕾, 康笑博, 宋宗华, 等. 《中国药典》2020 年版第四部药用辅料和药包材标准体系概 [J]. 中国药品标准, 2020, 21(4): 307-312. [Chen L, Kang XB, Song ZH, et al. Standard system of the pharmaceutical excipients and packaging materials in the Chinese Pharmacopoeia 2020[J]. Drug Stand China, 2020, 21(4): 307-312.] DOI: 10.19778/j.chp.2020.04.005.
- 15 游正坤, 孙春萌, 杨锐, 等. 关联审评制度下药用辅料质量标准浅析 [J]. 中国药事, 2023, 9(37): 981-988. [You ZK, Sun CM, Yang R, et al. Analysis of the quality standard for pharmaceutical excipients under the bundling review system[J]. Chinese Pharmaceutical Affairs, 2023, 9(37): 981-988.] DOI: 10.16153/j.1002-7777.2023.09.001.

收稿日期: 2024 年 09 月 21 日 修回日期: 2024 年 10 月 29 日
本文编辑: 钟巧妮 李 阳