

附件：药用辅料聚山梨酯 80（II）标准草案公示稿（第二次）

## 聚山梨酯 80（II）

Jushanlizhi 80（II）

Polysorbate 80（II）

[9005-65-6]

本品系植物来源油酸、山梨醇和环氧乙烷反应而成的聚氧乙烯 20 油酸山梨坦。

**【性状】**本品为无色至微黄色黏稠液体。

本品在水、乙醇、甲醇或乙酸乙酯中易溶。

**相对密度** 本品的相对密度（通则 0601）为 1.06~1.09。

**黏度** 本品的运动黏度（通则 0633 第一法），在 25℃时（毛细管内径为 2.0~2.5mm）为 350~450mm<sup>2</sup>/s。

**酸值** 取本品 10g，精密称定，置 250ml 锥形瓶中，加中性乙醇（对酚酞指示液显中性）50ml，振摇使溶解（如不易溶解，缓慢加热回流使溶解），加酚酞指示液 5 滴，用氢氧化钠滴定液（0.1mol/L）滴定，酸值（通则 0713）不得过 1.0。

**羟值** 本品的羟值（通则 0713）为 65~80。

**碘值**

**过氧化值** 取本品 5g，精密称定（W），置带搅拌子的烧杯中，加冰醋酸 30ml，振摇使溶解，加入碘化钾试液 0.5ml，准确振摇 1 分钟，加水 30ml，即为供试品溶液。

**照电位滴定法**（通则 0701），采用铂-饱和甘汞电极，用硫代硫酸钠滴定液（0.01mol/L）滴定，记录第一突跃点消耗滴定液的体积（A），同时做空白试验，记录空白试验消耗硫代硫酸钠滴定液（0.01mol/L）的体积（B），并按照下式计算过氧化值，本品的过氧化值不得过 3。

供试品的过氧化值=10×(A-B)/W

**皂化值** 本品的皂化值（通则 0713）为 45~55。

**【鉴别】**

~~(1)~~

~~(2)~~

~~(3)~~

~~(4)~~

(1) 本品的红外光吸收图谱应与对照图谱（附图）一致（通则 0402）。

(2) 照脂肪酸组成试验应符合规定。

**【检查】酸碱度** 取本品约 0.50g，加水 10ml 溶解后，依法测定（通则 0631），pH 值应为 5.0~7.5。

**吸光度** 取本品 0.1g，精密称定。置 25ml 量瓶中，加乙腈-水（70：30）混合液适量，使完

全溶解,继续加乙醇-水(70:30)混合液至刻度。照紫外-可见分光光度法(通则0401),扫描范围190~400nm。在225nm波长处吸光度不得过1.0,在267nm波长处吸光度不得过0.10且不得出现最大吸收峰。

**颜色** 取本品10ml,与同体积的黄色2号标准液比较(通则0901),不得更深。

#### **乙二醇、二甘醇、三甘醇**

**环氧乙烷和二氧六环** 取本品约1g,精密称定,置顶空瓶中,精密加水1.0ml,密封,摇匀,作为供试品溶液。

精密量取环氧乙烷溶液对照品适量,用水稀释制成每1ml中约含2 $\mu$ g的溶液,作为环氧乙烷对照品溶液。另取二氧六环对照品适量,精密称定,用水制成每1ml中约含20 $\mu$ g的溶液,作为二氧六环对照品溶液。

取本品1g,精密称定,置顶空瓶中,精密加环氧乙烷对照品溶液与二氧六环对照品溶液各0.5ml,密封,摇匀,作为对照溶液。

精密量取环氧乙烷对照品溶液及二氧六环对照品溶液各0.5ml置顶空瓶中,加新配制的0.001%乙醛溶液0.1ml,密封,摇匀,作为系统适用性试验(灵敏度)溶液。

照气相色谱法(通则0521)试验,以聚二甲基硅氧烷为固定液,起始温度为35 $^{\circ}$ C,维持5分钟,以每分钟5 $^{\circ}$ C的速率升温至180 $^{\circ}$ C,然后以每分钟30 $^{\circ}$ C的速率升温至230 $^{\circ}$ C,维持5分钟(根据分离情况调整时间)。进样口温度为150 $^{\circ}$ C,氢火焰离子化检测器温度为250 $^{\circ}$ C,顶空平衡温度为70 $^{\circ}$ C,平衡时间45分钟。

取系统适用性试验(灵敏度)溶液顶空进样,调节检测灵敏度使环氧乙烷和二氧六环峰的信噪比均大于10,乙醛峰和环氧乙烷峰的分离度不小于2.0。

分别取供试品溶液及对照溶液顶空进样,重复进样至少3次。环氧乙烷峰面积的相对标准偏差应不得过15%,二氧六环峰面积的相对标准偏差应不得过10%。按标准加入法计算,含环氧乙烷不得过0.0001%,含二氧六环不得过0.001%。

#### **甲醛和乙醛**

**冻结实验** 取本品,置玻璃容器内,于冰浴中放置24小时,不得冻结。

**水分** 取本品,照水分测定法(通则0832第一法1)测定,含水分不得过0.5%。

**炽灼残渣** 取本品1.0g,依法检查(通则0841),遗留残渣不得过0.1%。

#### **重金属**

##### **砷盐**

**脂肪酸组成** 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65 $^{\circ}$ C水浴中加热回流30分钟,放冷,加14%三氟化硼甲醇溶液2ml,再在水浴中加热回流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,取上层液,用水洗涤3次,每次4ml,上层液经无水硫酸钠干燥后,作为供试品溶液。

照气相色谱法（通则 0521）试验。以 88% 氰丙基聚硅氧烷为固定液的石英毛细管柱（100m×0.25mm，0.20μm）为色谱柱，起始温度为 90℃，以每分钟 20℃ 的速率升温至 160℃，维持 1 分钟，再以每分钟 2℃ 的速率升温至 220℃，维持 20 分钟；进样口温度为 340℃；氢火焰离子化检测器温度为 330℃。

分别取肉豆蔻酸甲酯、棕榈酸甲酯、棕榈油酸甲酯、硬脂酸甲酯、亚油酸甲酯、亚麻酸甲酯以及油酸甲酯对照品适量，加正庚烷溶解并制成每 1ml 中各约含 0.1mg 的溶液，取 1μl 注入气相色谱仪，记录色谱图，理论板数按油酸甲酯峰计算不低于 10000，各色谱峰的分度度应符合要求。取供试品溶液 1μl 注入气相色谱仪，记录色谱图。按面积归一化法计算（峰面积小于 0.05% 的峰可忽略不计），含油酸应不低于 98.0%，含肉豆蔻酸、棕榈酸、棕榈油酸、硬脂酸、亚油酸与亚麻酸均不得过 0.5%。

**细菌内毒素** 取本品，依法检查（通则 1143），每 1mg 聚山梨酯 80 中含内毒素的量应小于 0.012EU。

**【类别】** 药用辅料，增溶剂、乳化剂和蛋白稳定剂等。

**【贮藏】** 遮光，密封保存。

**【标示】** ①应标明本品乙二醇、二甘醇和三甘醇的标示值（可按下述测定方法测定）。②应标明本品甲醛和乙醛的标示值（可按下述测定方法测定，建议使用色谱级乙腈配制溶液）。

**乙二醇、二甘醇和三甘醇** 取本品约 4g，精密称定，置 100ml 量瓶中，精密加入内标溶液（取 1, 3-丁二醇适量，用无水乙醇稀释制成每 1ml 中约含 4mg 的溶液）1.0ml，加无水乙醇稀释至刻度，摇匀，作为供试品溶液。

另取乙二醇、二甘醇和三甘醇对照品适量，精密称定，加无水乙醇稀释配制成每 1ml 含乙二醇、二甘醇、三甘醇各 4mg 的溶液，作为对照品贮备液；精密量取对照品贮备液 1.0ml 与内标溶液 1.0ml，置 100ml 量瓶中，加无水乙醇稀释至刻度，摇匀，作为对照品溶液。

根据产品乙二醇、二甘醇和三甘醇的标示值，精密量取对照品溶液适量，用无水乙醇稀释制成与产品标示值限度浓度一致的溶液，摇匀，作为灵敏度溶液。

照气相色谱法（通则 0521）试验。以 50% 苯基-50% 甲基聚硅氧烷为固定液（30m×0.53mm，1.0μm），起始温度为 40℃，以每分钟 10℃ 的速率升温至 60℃，维持 5 分钟后，以每分钟 5℃ 的速率升温至 110℃，维持 5 分钟，再以每分钟 5℃ 的速率升温至 170℃，维持 5 分钟，再以每分钟 35℃ 的速率升温至 280℃，维持 30 分钟（根据样品残留情况可调整时间）。进样口温度为 270℃，氢火焰离子化检测器温度为 290℃。

精密量取灵敏度溶液 1μl，进样，调节检测灵敏度使乙二醇、二甘醇和三甘醇峰高的信噪比均大于 10。

另精密量取供试品溶液与对照品溶液各 1μl，分别进样，记录色谱图。按内标法以峰面积计算。

**甲醛，乙醛** 避光操作，临用新制。

取本品 0.5g，精密称定，置 10ml 量瓶中，加乙腈 1.0ml 和 2, 4-二硝基苯肼衍生化溶液（取 2, 4-二硝基苯肼 250mg，置 50ml 量瓶中，加乙腈 20ml，超声使溶解，加盐酸 3ml，混匀，用乙腈稀释至刻度，摇匀，即得）2.0ml 溶解，摇匀，静置反应 15 分钟，加乙腈稀释至刻度，摇匀，作为供试品溶液。

取甲醛 2, 4-二硝基苯腙适量，精密称定，用乙腈溶解并稀释制成每 1ml 中含 250 $\mu$ g 的甲醛 2, 4-二硝基苯腙贮备溶液；另取乙醛 2, 4-二硝基苯腙适量，精密称定，用乙腈溶解并稀释制成每 1ml 中含 300 $\mu$ g 的乙醛 2, 4-二硝基苯腙贮备液；精密量取甲醛 2, 4-二硝基苯腙贮备溶液 2.0ml 和乙醛 2, 4-二硝基苯腙贮备溶液 10.0ml，置 100ml 量瓶，加乙腈稀释至刻度，摇匀，作为对照品溶液。

另取 10ml 量瓶，加乙腈 1.0ml 和 2, 4-二硝基苯肼衍生化溶液 2.0ml，摇匀，静置反应 15 分钟，加乙腈稀释至刻度，摇匀，作为空白溶液。

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；以乙腈为流动相 A，水为流动相 B，按以下程序进行梯度洗脱；检测波长为 360nm。

时间（分钟）	流动相 A（%）	流动相 B（%）
0	50	50
11	100	0
11.5	50	50
30	50	50

精密量取对照品溶液 5 $\mu$ l，连续进样 6 次，各成分峰之间的分离度不小于 2.0，各成分峰的相对标准偏差不大于 2.0%。

另精密量取对照品溶液、供试品溶液和空白溶液各 5 $\mu$ l，分别进样，记录色谱图。

供试品溶液色谱图中如有与对照品溶液保留时间一致的色谱峰，按下式计算甲醛、乙醛含量。

$$\text{甲醛含量（\%）} = 0.1429 \times C_{S1} / A_{S1} \times (A_1 - A_{J0}) / C \times 100\%$$

式中：C<sub>S1</sub> 为对照品溶液中甲醛 2, 4, 二硝基苯腙的浓度，mg/ml；

A<sub>S1</sub> 为对照品溶液中甲醛 2, 4, 二硝基苯腙的峰面积；

A<sub>1</sub> 为供试品中甲醛 2, 4, 二硝基苯腙的峰面积；

A<sub>J0</sub> 为空白溶液中甲醛 2, 4, 二硝基苯腙相应位置的峰面积；

C 为供试品溶液浓度，mg/ml；

0.1429 为甲醛 2, 4, 二硝基苯腙折算为甲醛的系数；

$$\text{乙醛含量（\%）} = 0.1965 \times C_{S2} / A_{S2} \times (A_2 - A_{Y0}) / C \times 100\%$$

式中：C<sub>S2</sub> 为对照品溶液中乙醛 2, 4, 二硝基苯腙的浓度，mg/ml；

A<sub>S2</sub> 为对照品溶液中乙醛 2, 4, 二硝基苯腙的峰面积；

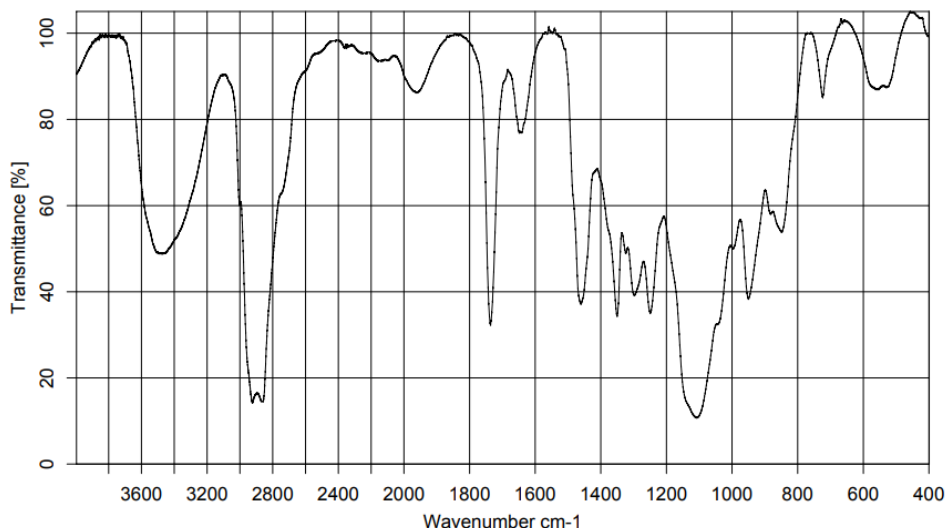
A<sub>2</sub> 为供试品中乙醛 2, 4, 二硝基苯腙的峰面积；

A<sub>Y0</sub> 为空白溶液中乙醛 2, 4, 二硝基苯腙相应位置的峰面积；

C 为供试品溶液浓度，mg/ml；

0.1965 为乙醛 2, 4, 二硝基苯腙折算为乙醛的系数。

**附图：**药用辅料聚山梨酯 80（II）红外光吸收对照图谱（试样制备：膜法）



注：本品在水、乙醇、甲醇或乙酸乙酯中易溶。

起草单位：南京威尔生物科技有限公司

复核单位（指导单位）：广东省药品检验所

联系电话：020-81853846

参与单位：江苏省食品药品监督检验研究院、广东润华化工有限公司、湖北葛店人福药用辅料有限责任公司

## 聚山梨酯 80（II）药用辅料标准草案起草说明（第二次）

- 1、定义：**根据实际工艺调研情况进行完善和修改。
- 2、过氧化值：**考虑到聚山梨酯 80（II）可溶于冰醋酸的特性以及绿色环保理念，采用冰醋酸替代三氯甲烷—冰醋酸（2：3）混合液作为溶剂；注明电极种类，增加可操作性。
- 3、【鉴别】：**根据《中国药典》药用辅料红外对照图谱建立的工作原则，改为在标准正文后附上标准对照红外图谱，并修订为与红外图谱（附图）进行对比。
- 4、甲醛，乙醛：**考虑到目前各国药典聚山梨酯系列品种项下均未设置醛类杂质检查项，标准修订过程中样品来源与批次有限，将该项目放在标示项下，提醒辅料生产企业与制剂企业予以关注；同时，增加“空白溶液制备方法”、甲醛和乙醛计算公式、删除对色谱柱规格和检测器种类的限定，完善方法增加实验科学性、可操作性。