

附件：聚山梨酯 80（II）药用辅料标准草案公示稿

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坦和环氧乙烷聚合而成的聚氧乙烯 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，在矿物油中极微溶解。

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 350~450mm²/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），附回流冷凝器煮沸 10 分钟，放冷，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 本品的碘值（通则 0713）为 18~24。

过氧化值 取本品 5g，精密称定（W），置带搅拌子的烧杯中，加三氯甲烷—冰醋酸（2：3）混合液 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），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（通则 0713）不得过 3。

$$\text{供试品的过氧化值} = 10 \times (A - B) / W$$

皂化值 本品的皂化值（通则 0713）为 45~55。

【鉴别】（1）取本品的水溶液（1→20）5ml，加氢氧化钠试液 5ml，煮沸数分钟，放冷，用稀盐酸酸化，显乳白色浑浊。

（2）取本品的水溶液（1→20），滴加溴试液，溴试液即褪色。

（3）取本品 6ml，加水 4ml 混匀，呈胶状物。

（4）取本品的水溶液（1→20）10ml，加硫氰酸钴铵溶液（取硫氰酸铵 17.4g 与硝酸钴 2.8g，加水溶解成 100ml）5ml，混匀，再加三氯甲烷 5ml，振摇混合，静置后，三氯甲烷层显蓝色。

（1）本品的红外光吸收图谱应与对照品的红外光谱图一致（通则 0402）。

（2）本品的脂肪酸组成应满足要求。

【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，继续加乙腈-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、二甘醇和三甘醇 取本品 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。精密量取对照品溶液 1.0ml，置 10ml 量瓶中，加无水乙醇稀释至刻度，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，1.0 μ m），起始温度为 40 $^{\circ}$ C，以每分钟 10 $^{\circ}$ C 的速率升温至 60 $^{\circ}$ C，维持 5 分钟后，以每分钟 5 $^{\circ}$ C 的速率升温至 110 $^{\circ}$ C，维持 5 分钟，再以每分钟 5 $^{\circ}$ C 的速率升温至 170 $^{\circ}$ C，维持 5 分钟，再以每分钟 35 $^{\circ}$ C 的速率升温至 280 $^{\circ}$ C，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 $^{\circ}$ C，氢火焰离子化检测器温度为 290 $^{\circ}$ C。精密量取灵敏度溶液 1 μ l，进样，调节检测灵敏度使乙二醇、二甘醇和三甘醇峰的信噪比均大于 10；另精密量取供试品溶液与对照品溶液各 1 μ l，分别进样，记录色谱图。按内标法以峰面积计算，乙二醇、二甘醇和三甘醇均不得过 0.01%。

环氧乙烷和二氧化六环 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。

精密量取环氧乙烷水溶液对照品适量，用水稀释制成每 1ml 中约含 2 μ g 的溶液，作为环氧乙烷对照品溶液。另取二氧化六环对照品适量，精密称定，用水制成每 1ml 中约含 20 μ g 的溶液，作为二氧化六环对照品溶液。

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化六环对照品溶液各 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化六环对照品溶液各 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化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 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, 4-二硝基苯肼适量，精密称定，用乙腈溶解并稀释制成每 1ml 中含 250 μ g 的甲醛 2, 4-二硝基苯肼贮备溶液；另取乙醛 2, 4-二硝基苯肼适量，精密称定，用乙腈溶解并稀释制成每 1ml 中含 300 μ g 的乙醛 2, 4-二硝基苯肼贮备液；精密量取甲醛 2, 4-二硝基苯肼贮备溶液 2.0ml 和乙醛 2, 4-二硝基苯肼贮备溶液 10.0ml，置 100ml 量瓶加乙腈稀释至刻度，摇匀，作为对照品溶液。

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（C8 150 \times 3.0mm，3.5 μ m 或效能相当的色谱柱）；二极管阵列检测器，带宽为 10nm，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，流速为每分钟 0.65ml，柱温为 30 $^{\circ}$ C。

精密量取对照品溶液 5 μ 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%。

另精密量取对照溶液和供试品溶液各 5 μ 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，按外标法以峰面积计算，甲醛含量不得过 0.0015%，乙醛含量不得过 0.015%。

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

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 取炽灼残渣项下遗留的残渣，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，置凯氏烧瓶中，加硫酸 5ml，用小火消化使炭化，控制温度不超过 120 $^{\circ}$ C（必要时可添加硫酸，总量不超过 10ml），小心逐滴加入浓过氧化氢溶液，俟反应停止，继续加热，并滴加浓过氧化氢溶液至溶液无色，冷却，加水 10ml，蒸发至浓烟发生使除尽过氧化氢，加盐酸 5ml 与水适量，依法检查（通则 0822 第一法），应符合规定（不得过 0.0002%）。

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，0.20 μ m）为色谱柱，起始温度为 90 $^{\circ}$ C，以每分钟 20 $^{\circ}$ C 的速率升温至 160 $^{\circ}$ C，维持 1 分钟，再以每分钟 2 $^{\circ}$ C 的速率升温至 220 $^{\circ}$ C，维持 20 分钟；进样口温度为 340 $^{\circ}$ C；氢火焰离子化检测器温度为 330 $^{\circ}$ C。

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 1 μ l 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，各色谱峰的分离度应符合要求。取供试品溶液 1 μ l 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】 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）。

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，1.0 μ m），起始温度为 40 $^{\circ}$ C，以每分钟 10 $^{\circ}$ C 的速率升温至 60 $^{\circ}$ C，维持 5 分钟后，以每分钟 5 $^{\circ}$ C 的速率升温至 110 $^{\circ}$ C，维持 5 分钟，再以每分钟 5 $^{\circ}$ C 的速率升温至 170 $^{\circ}$ C，维持 5 分钟，再以每分钟 35 $^{\circ}$ C 的速率升温至 280 $^{\circ}$ C，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 $^{\circ}$ C，氢火焰离子化检测器温度为 290 $^{\circ}$ C。

精密量取灵敏度溶液 1 μ l，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 1 μ l，分别进样，记录色谱图。按内标法以峰面积计

算。

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

- 溶解度：**考虑到矿物油无固定组成，删除聚山梨酯 80（II）在矿物油中的溶解度描述；同时根据“关于征求《中国药典》药用辅料标准性状项下溶解度调整意见的函”建议，将溶解度调整至标准正文后。
- 酸值：**聚山梨酯 80（II）易溶于乙醇，因此不需要通过加热回流以溶解样品，且 ChP2020 四部通则 0713 脂肪与脂肪油测定法下酸值的测定也明确指出“振摇使完全溶解（如不易溶解，可缓慢加热回流使溶解）”，为优化实验操作，样品前处理描述与通则保持一致。
- 碘值：**碘值表示油脂的不饱和程度，碘值越高，表明不饱和脂肪酸的含量越高，通过测定脂肪酸组成同样能表征该指标，且专属性更强，为精简检验，故删除该项目。
- 过氧化值：**人工滴定终点判断易带来误差，参考 USP-NF2023、EP11.0，采用电位滴定法进行替代。
- 【鉴别】：**原鉴别（1）、（2）、（3）、（4）等 4 项湿化学鉴别均不存在特异性，考虑绿色环保和精简检验理念，采用具有较强专属性的红外鉴别和脂肪酸组成进行替代。
- 乙二醇、二甘醇和三甘醇：**聚山梨酯 80（II）正常生产工艺中引入乙二醇、二甘醇和三甘醇的风险小，故删除乙二醇、二甘醇和三甘醇检查项，将其放在标示项下，以引导企业加强生产全过程管理，严格控制产品批间差异。
- 甲醛，乙醛：**聚山梨酯 80（II）可能降解产生小分子杂质甲醛和乙醛，二者属于基因毒性杂质，采用 HPLC 柱前衍生法进行定量检查。
- 重金属和砷盐：**根据 ICH Q3D 指导原则，进行元素杂质风险评估，结果发现聚山梨酯 80（II）产品中元素杂质残留风险低，故删除“重金属”和“砷盐”检查。