

附件：聚山梨酯 80 药用辅料标准草案公示稿

聚山梨酯 80

Jushanlizhi 80

Polysorbate 80

[9005-65-6]

本品系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】本品为淡黄色至橙黄色的黏稠液体。

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 350~550mm²/s。

酸值 取本品约 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 2.0。

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 10。

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

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 0.50g，加水 10ml 溶解后，依法测定（通则 0631），pH 值应为 5.0~7.5。

颜色 取本品 10ml，与同体积的对照液（取比色用重铬酸钾液 8.0ml 与比色用氯化钴液

0.8ml, 加水至 10ml) 比较, 不得更深。

乙二醇和二甘醇 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 15 $^{\circ}$ 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, 乙二醇、二甘醇均不得过 0.01%。

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, 作为二氧六环对照品溶液。

取本品约 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高的信噪比均大于 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, 4-二硝基苯胺适量, 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, 4-二硝基苯胺贮备溶液; 另取乙醛 2, 4-二硝基苯胺适量, 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, 4-二硝基苯胺贮备液; 精密量取甲醛 2, 4-二硝基苯胺贮备溶液 2.0ml 和乙醛 2, 4-二硝基苯胺贮备溶液 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 5 $^{\circ}$ C \pm 2 $^{\circ}$ C 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 3.0%。

炽灼残渣 取本品 1.0g, 依法检查(通则 0841), 遗留残渣不得过 0.2%。

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一。

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 取本品约 0.1g, 精密称定, 置 50ml 锥形瓶中, 加 2% 氢氧化钠甲醇溶液 2ml, 在 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。以聚乙二醇-20M 为固定液的石英毛细管柱(0.32m \times 30m, 0.50 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℃ 的速率升温至 220℃，维持 20 分钟；进样口温度为 190℃；检测器温度为 250℃。

分别称取肉豆蔻酸甲酯、棕榈酸甲酯、棕榈油酸甲酯、硬脂酸甲酯、油酸甲酯、亚油酸甲酯与亚麻酸甲酯对照品适量，加正庚烷溶解并制成每 1ml 中各约含 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 58.0%，含肉豆蔻酸、棕榈酸、棕榈油酸、硬脂酸、亚油酸与亚麻酸分别不得过 5.0%、16.0%、8.0%、6.0%、18.0% 与 4.0%。

【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】 应标明本品乙二醇和二甘醇的标示值（可按下述测定方法测定）。

乙二醇和二甘醇 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。

根据产品乙二醇和二甘醇的标示值，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 \times 0.53mm, 1.0 μ m），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 15℃ 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 1 μ l，进样，调节检测灵敏度使乙二醇、二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 药用辅料标准草案起草说明

- 1、溶解度：**考虑到矿物油无固定组成，删除聚山梨酯 80 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。
- 2、酸值：**聚山梨酯 80 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。
- 3、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。
- 4、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。
- 5、【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。
- 6、乙二醇和二甘醇：**聚山梨酯 80 正常生产工艺中引入乙二醇、二甘醇的风险小，故删除乙二醇和二甘醇检查项，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。
- 7、甲醛，乙醛：**聚山梨酯 80 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。
- 8、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 产品中元素杂质残留风险低，故删除“重金属”和“砷盐”检查。