

附件：聚山梨酯 20 药用辅料标准草案公示稿

## 聚山梨酯 20

Jushanlizhi 20

Polysorbate 20

[9005-64-5]

本品系月桂山梨坦和环氧乙烷聚合而成的聚氧乙烯 20 月桂山梨坦。

**【性状】** 本品为淡黄色或黄色的黏稠油状液体。

本品在水、乙醇、甲醇或乙酸乙酯中易溶，在液体石蜡中微溶。

**相对密度** 本品的相对密度（通则 0601）为 1.09~1.12。

**黏度** 本品的运动黏度（通则 0633 第一法），在 25℃时（毛细管内径为 2.0mm 或适合的毛细管内径）为 250~400mm<sup>2</sup>/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），加热回流 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 96~108。

**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 40~50。

**【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）2ml，滴加溴试液 0.5ml，溴试液不褪色。~~

~~（3）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 4.0~7.5。

**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，1.0μm），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 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 1μl，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 1μl，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 2μg 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 20μg 的溶液，作为二氧化六环对照品溶液。

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℃，维持 5 分钟，以每分钟 5℃ 的速率升温至 180℃，然后以每分钟 30℃ 的速率升温至 230℃，维持 5 分钟（根据分离情况调整时间）。进样口温度为 150℃，氢火焰离子化检测器温度为 250℃，顶空平衡温度为 70℃，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%，二氧化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%，含二氧化六环不得过 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 $\mu$ 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 $\mu$ 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 $\mu$ 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 $\mu$ 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%。

另精密量取对照溶液和供试品溶液各 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%       |

**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 0.25%。

**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** 取本品约 0.1g，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 $\mu$ 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 190 $^{\circ}$ C；检测器温度为 250 $^{\circ}$ C。

分别称取己酸甲酯、辛酸甲酯、癸酸甲酯、月桂酸甲酯、肉豆蔻酸甲酯、棕榈酸甲酯、硬

脂酸甲酯、油酸甲酯与亚油酸甲酯对照品适量，用正庚烷溶解并制成每 1ml 中各约含己酸甲酯、辛酸甲酯、癸酸甲酯、月桂酸甲酯 0.1mg，肉豆蔻酸甲酯、棕榈酸甲酯、硬脂酸甲酯、油酸甲酯、亚油酸甲酯各约含 1mg 的混合溶液，取 1 $\mu$ l 注入气相色谱仪，记录色谱图，理论板数按月桂酸甲酯峰计算不低于 10000，各色谱峰的分度应符合要求。取供试品溶液 1 $\mu$ 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）。含月桂酸应为 40.0%~60.0%，含肉豆蔻酸应为 14.0%~25.0%，含棕榈酸应为 7.0%~15.0%，含己酸、辛酸、癸酸、硬脂酸、油酸与亚油酸分别不得过 1.0%、10.0%、10.0%、7.0%、11.0% 与 3.0%。

**【类别】** 药用辅料，乳化剂、润湿剂和稳定剂等。

**【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 $\mu$ 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 $\mu$ 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 $\mu$ 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，在液体石蜡中微溶。

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 20 药用辅料标准草案起草说明

- 1、溶解度：**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 20 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、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。
- 4、【鉴别】：**原鉴别（1）、（2）、（3）等 3 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。
- 5、乙二醇和二甘醇：**聚山梨酯 20 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。
- 6、甲醛和乙醛：**聚山梨酯 20 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 柱前衍生化法进行定量检查。
- 7、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 20 产品中元素杂质残留风险低，故删除“重金属”和“砷盐”检查。