

附件： 聚氧乙烯（15）羟基硬脂酸酯药用辅料标准公示稿（第二次）

聚氧乙烯（15）羟基硬脂酸酯

Juyangyixi(15) Qiangjiyingzhisuanzhi

Polyoxyl 15 Hydroxystearate

[70142-34-6]

本品为环氧乙烷和 12-羟基硬脂酸以 15:1 的比例缩聚而成的混合物，主要成分为聚乙二醇与 12-羟基硬脂酸的单酯、聚乙二醇与 12-羟基硬脂酸的双酯、12-羟基硬脂酸聚乙二醇醚，以及游离聚乙二醇。

【性状】 本品在室温下为白色至浅黄色蜡状物质。

酸值 本品的酸值（通则 0713）应不大于 1.0。

羟值 本品的羟值（通则 0713）应为 90.0~110.0。

碘值 取供试品 12.5g，精密称定，置 250ml 的干燥碘瓶中，加三氯甲烷 10ml，溶解后，精密加入溴化碘溶液 25ml，密塞，摇匀，在暗处放置 30 分钟。加入新制的碘化钾试液 10ml 与水 100ml，摇匀，用硫代硫酸钠滴定液（0.1mol/L）滴定剩余的碘，滴定时注意充分振摇，待混合液的棕色变为淡黄色，加淀粉指示液，继续滴定，溶液不变蓝，以溶液颜色由淡黄色变为乳白色为滴定终点；同时做空白试验，加入淀粉指示液后，溶液变蓝色，用硫代硫酸钠滴定液（0.1mol/L）滴定。以供试品消耗硫代硫酸钠滴定液（0.1mol/L）的体积（ml）为 A，空白试验消耗的体积（ml）为 B，供试品的重量（g）为 W，照下式计算碘值：

$$\text{供试品碘值} = \frac{(B-A) \times 1.269}{W}$$

本品的碘值应不大于 2.0。

皂化值 本品的皂化值（通则 0713）应为 53.0~63.0。

过氧化值 取供试品 5g，精密称定，置 250ml 碘瓶中，加三氯甲烷-冰醋酸（2:3）混合液 30ml，振摇溶解后，加入碘化钾试液 0.5ml，准确振摇萃取 1 分钟，然后加水 30ml，用硫代硫酸钠滴定液（0.01mol/L）滴定，滴定时，注意缓慢加入滴定液，并充分振摇直至黄色几乎消失，加淀粉指示液 5ml 后溶液不变蓝，以充分振摇后溶液颜色由黄色变为乳白色为滴定终点；同时做空白试验。空白试验中硫代硫酸钠滴定液（0.01mol/L）的消耗量不得过 0.1ml。以供试品消耗硫代硫酸钠滴定液（0.01mol/L）的体积（ml）为 A，空白试验消耗硫代硫酸钠滴定液（0.01mol/L）的体积（ml）为 B，供试品的重量（g）为 W，照下式计算过氧化值：

$$\text{供试品过氧化值} = \frac{10 \times (A - B)}{W}$$

本品的过氧化值应不大于 5.0。

【鉴别】 (1) 本品的红外光吸收图谱 (膜法) 应与**对照图谱 (附图)** 一致 (通则 0402)。

(2) 取本品约 1.0g, 加 100g/L 氢氧化钾溶液 100ml, 回流煮沸 30 分钟。放冷, 加盐酸 20ml, 冷却至室温, 加 50ml 乙醚, 摇匀, 静置使分层。取上层液体, 加无水硫酸钠 5g, 放置 30 分钟。滤过, 滤液蒸干得白色固体。取上述白色固体 0.05g, 置 25ml 量瓶中, 加乙醚使溶解并稀释至刻度, 摇匀, 作为供试品溶液。

取 12-羟基硬脂酸对照品适量, 加二氯甲烷溶解制成每 1ml 约含 2mg 的溶液, 作为对照品溶液。

照薄层色谱法 (通则 0502) 试验, 吸取供试品溶液和对照溶液各 2 μ l 点于十八烷基硅烷化硅胶板上, 以二氯甲烷-冰醋酸-丙酮 (1: 4: 5) 为展开剂, 展开, 取出, 晾干, 喷以 5% 磷钼酸显色剂, 在 120 $^{\circ}$ C 下加热 1-2min 至斑点显色清晰。供试品色谱在与对照品色谱相应的位置上, 显相同的蓝黑色斑点。

(3) 取本品 6.0g, 溶于 20ml 水中, 依法测定 (通则 0633 第一法, 毛细管内径 0.8mm \pm 0.016mm), 在 20 $^{\circ}$ C 时运动黏度不得过 20mm²/s。

【检查】溶液的澄清度与颜色 取本品 1.0g, 加水 10ml 溶解后, 依法检查 (通则 0901 与通则 0902), 溶液应澄清无色; 如显浑浊, 与 3 号浊度标准液 (通则 0902 第一法) 比较, 不得更浓; 如显色, 与黄色 0.5 号标准比色液 (通则 0901 第一法) 比较, 不得更深。

水分 取本品 2.0g, 照水分测定法 (通则 0832 第一法 1) 测定, 含水分不得过 1.0%。

炽灼残渣 取本品 2.0g, 依法检查 (通则 0841), 遗留残渣不得过 0.3%。

游离聚乙二醇 取本品 1.0g, 称重记为 m_0 , 置分液漏斗中, 加乙酸乙酯 25ml 使溶解, 用 0.3g/ml 氯化钠水溶液萃取 3 次, 每次 50ml, 合并氯化钠提取液, 用乙酸乙酯 25ml 萃取, 收集下层的氯化钠溶液, 乙酸乙酯层继续用 0.3g/ml 氯化钠溶液萃取 2 次, 每次 50ml, 合并氯化钠溶液提取液。用三氯甲烷萃取 2 次, 每次 50ml, 合并三氯甲烷层, 旋干, 残渣用三氯甲烷 50ml 溶解, 过滤, 收集滤液至连续两次称重小于 0.1g 的烧瓶 (称重为 m_1) 中, 旋蒸除去氯仿, 加入丙酮 15ml 使溶解, 旋蒸除去丙酮。将上述烧瓶放入烘箱内以 105 $^{\circ}$ C 干燥至连续两次称重小于 0.1g, 称重为 m_2 。游离聚乙二醇含量按照下式计算:

$$\text{游离聚乙二醇 } \omega (\%) = \frac{(m_2 - m_1)}{m_0} \times 100\%$$

游离聚乙二醇含量应为 27.0%~39.0%。

2024年5月

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

精密量取环氧乙烷水溶液标准品适量，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 1g，精密称定，置顶空瓶中，精密加入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（灵敏度）溶液。

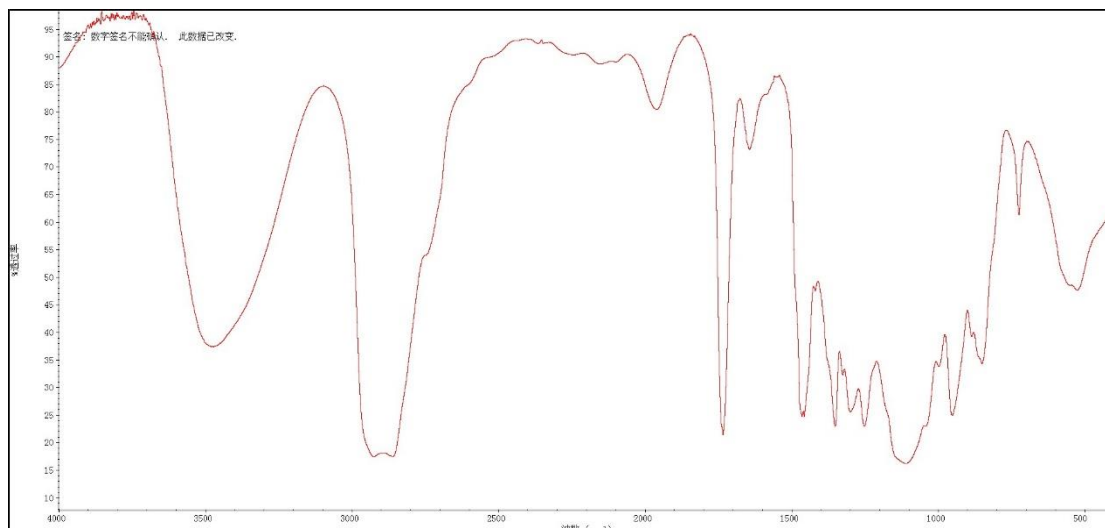
照气相色谱法（通则 0521）试验，以 5%苯基-95%甲基聚硅氧烷为固定液（色谱柱膜厚不应小于 1 μ m），起始温度为 35 $^{\circ}$ C，维持 5 分钟，以每分钟 5 $^{\circ}$ C 的速率升温至 180 $^{\circ}$ C，然后以每分钟 30 $^{\circ}$ C 的速率升温至 250 $^{\circ}$ C，维持 5 分钟（根据分离情况调整时间）。进样口温度为 150 $^{\circ}$ C，氢火焰离子化检测器温度为 250 $^{\circ}$ C，顶空平衡温度为 70 $^{\circ}$ C，平衡时间 45 分钟。取系统适用性（灵敏度）溶液顶空进样，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 5，乙醛峰和环氧乙烷峰的分度度不小于 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，环氧乙烷含量不得过 0.0001%，二氧六环含量不得过 0.005%。

【类别】 非离子型增溶剂和乳化剂等。

【贮藏】 密封，阴凉处保存。

附：药用辅料聚氧乙烷（15）羟基硬脂酸酯外光吸收对照图谱（试样制备：膜法）



注：①本品在水、乙醇或异丙醇中极易溶解，在石蜡中几乎不溶。②为满足制剂安全性和有效性要求，必要时，可对本品种中的元素杂质镍进行控制。（可按下述测定方法测定）

镍 取本品 0.25g，精密称定，置聚四氟乙烯消解罐中，加入硝酸 6.0ml 和 30%过氧化氢 2.0ml，混匀，盖上内盖，旋紧外套，置微波消解仪内进行消解。待容器冷却后，加入 30%过氧化氢 2.0ml，混匀，盖上内盖，旋紧外套，置微波消解仪内进行消解。消解完全后，将其转移至 25ml 量瓶中，加入 10mg/ml 硝酸镁溶液 0.5ml 和 100mg/ml 磷酸二氢铵溶液 0.5ml，并用水稀释至刻度，摇匀，作为供试品溶液。

同法制备空白试剂溶液。

取镍标准溶液，加入 10mg/ml 硝酸镁溶液 0.5ml 和 100mg/ml 磷酸二氢铵溶液 0.5ml，并用水稀释制成每 1ml 中含镍 0~25ng 的对照溶液。

取供试品溶液和对照溶液，以石墨炉为原子化器，照原子吸收分光光度法（通则 0406 第一法），于 232.0nm 的波长处测定，镍含量不得过 0.0001%。

起草单位：中国药科大学

联系电话：025-83271305

复核单位：湖南省药品检验研究院

聚氧乙烯（15）羟基硬脂酸酯质量标准草案起草说明

1、名称：参考 EP 及 USP 英文名称拟定为：Polyoxyl 15 Hydroxystearate，参考《中国药用辅料通用名称命名原则》拟定中文名称为聚氧乙烯（15）羟基硬脂酸酯。

2、性状：参考各国药典并结合收集到样品的实际结果拟定标准为本品在室温下为白色至浅

黄色蜡状物质。

EP 及 USP 中规定本品在乙醇中易溶，但根据多厂家多批次样品实际检测结果本品在乙醇中极易溶解，因此拟定标准“本品在水、乙醇或异丙醇中极易溶解，在石蜡中几乎不溶”。**第二次公示调整到注。**

3、碘值、过氧化值：参考 EP、USP 及中国药典 0713 脂肪与脂肪油测定法进行实验，发现空白实验中，用硫代硫酸钠将溶液滴定至淡黄色后加入淀粉指示剂变蓝，然而含有样品时，加入淀粉指示剂不变蓝色。因此拟定标准中根据溶液颜色变化来判断滴定终点，即振摇时，溶液由淡黄色变为白色作为滴定终点。

4、鉴别：参考 EP 及 USP 将红外鉴别、薄层色谱及黏度列入鉴别项，EP 中规定的是本品的动力黏度，由于另外还需测定本品的密度，因此拟定标准为测定本品的运动黏度。**第二次公示附红外对照图谱。**

5、检查：

5.1、炽灼残渣：EP 及 USP 中对该品种总灰分进行了规定，考虑到本品为非植物来源，因此参照“0841 炽灼残渣检查法”，将本项目修订为“炽灼残渣”项列入标准中。

5.2、游离聚乙二醇：测定方法参考中国国家标准 GB/T 5560-2003 非离子表面活性剂聚乙二醇含量和非离子活性物（加成物）含量的测定--Weilbull 法和 CSN 66 6140-1981 非离子表面活性剂中游离聚乙二醇和活性物质总含量的测定方法。参照 EP10.0 及 USP43-NF38 限度要求，拟定标准为游离聚乙二醇含量应为 27.0%~39.0%。

5.3、环氧乙烷和二氧六环：采用气相色谱法测定，参考 EP 及 USP 规定限度为环氧乙烷含量不得过 0.0001%，二氧六环含量不得过 0.005%。

6、类别：该品种在注射液、口服给药等剂型中可作为非离子型增溶剂和乳化剂，同时参考 EP 及 USP，类别拟定为“药用辅料，非离子型增溶剂和乳化剂等。”