

附件：聚氧乙烯（40）硬脂酸酯药用辅料标准草案公示稿

聚氧乙烯（40）硬脂酸酯（曾用名：硬脂酸聚氧（40）酯）Juyangyixi (40) yingzhisuanzhi

Polyoxyl (40) Stearate

本品为系硬脂酸与聚氧乙烯酯化制得，主要成分为聚氧乙烯与硬脂酸以及棕榈酸形成的单酯和二酯的混合物，其中氧乙烯基的平均数为 40。

【性状】 本品为白色或微黄色蜡状固体。

本品在水或乙醇中溶解，在乙醚或乙二醇中不溶。

熔点 本品的熔点(通则 0612)为 46~51℃。

酸值 本品的酸值(通则 0713)应不大于 2。

羟值 本品的羟值(通则 0713)应为 22~38。

皂化值 本品的皂化值(通则 0713)应为 25~35。

【鉴别】 本品的红外光吸收图谱应与对照品的图谱一致(通则 0402)。

【检查】碱度 取本品 2.0g，加乙醇 20ml 使溶解，取 2ml，加酚磺酞指示液 0.05ml，不得显红色。

溶液的澄清度与颜色 取本品 1.0g，加水 20ml 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 1 号浊度标准液（通则 0902 第一法）比较，不得更浓；如显色，与黄色 6 号标准比色液（通则 0901 第一法）比较，不得更深。

游离聚乙二醇 取本品 6g，精密称定，置 500ml 分液漏斗中，加乙酸乙酯 50ml 使溶解，用氯化钠溶液(29→100)提取 2 次，每次 50ml，合并下层水相，用乙酸乙酯 50ml 提取，分取下层水相，用三氯甲烷提取 2 次，每次 50ml，合并三氯甲烷层，水浴蒸干，残渣用三氯甲烷 15ml 溶解，滤过，并用少量三氯甲烷洗涤滤器，合并滤液，蒸干，直至无三氯甲烷和乙酸乙酯气味，残渣于 60℃ 真空干燥 1 小时，冷却，称重，含游离聚乙二醇应为 17%~27%。

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 μg 的溶液，作为环氧乙烷对照品贮备溶液。

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 μg 的溶液，作为二氧六环对照品贮备溶液。

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，作为对照品溶液。

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50℃，维持5分钟，以每分钟5℃的速率升温至180℃，然后以每分钟33℃的速率升温至230℃，维持5分钟。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。

取系统适用性试验溶液顶空进样，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。取对照溶液顶空进样，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和二氧六环的含量，含环氧乙烷不得过0.0001%，含二氧六环0.001%。

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 0.3%。

重金属 取本品 2.0g，依法检查（通则 0821 第三法），含重金属不得过百万分之十。

砷盐 取本品 0.67g，依法检查（通则 0822 第二法），应符合规定（0.0003%）。

脂肪酸组成 取本品约 0.1g，置 25ml 锥形瓶中，加 0.5mol/L 氢氧化钠甲醇溶液 2ml，振摇使溶解，加热回流 30 分钟，沿冷凝管加入 14%三氟化硼甲醇溶液 2ml，加热回流 30 分钟，沿冷凝管加入正庚烷 4ml，加热回流 5 分钟，放冷，加饱和氯化钠溶液 10ml，振摇 15 秒，加入饱和氯化钠溶液至瓶颈部，混匀，静置分层，取上层液 2ml，用水洗涤 3 次，每次 2ml，上层液经无水硫酸钠干燥，作为供试品溶液。

照气相色谱法（通则 0521）测定，以聚乙二醇为固定液的毛细管柱为色谱柱，起始温度为 170℃，维持 2 分钟，以每分钟 10℃的速率升温至 240℃，维持数分钟；进样口温度为 250℃；检测器温度为 260℃。

取供试品溶液 1 μl 注入气相色谱仪，出峰顺序依次为棕榈酸甲酯、硬脂酸甲酯，棕榈酸甲酯峰与硬脂酸甲酯峰的分离度应不小于 5.0，记录色谱图至硬脂酸甲酯峰保留时间的 3 倍。按面积归一化法计算，含硬脂酸不得少于 40.0%，含硬脂酸和棕榈酸的总和不得少于 90.0%。

【类别】药用辅料，增溶剂、乳化剂和基质。

【贮藏】密闭，在阴凉干燥处保存。

【标示】应标明本品乙二醇和二甘醇的含量（可按下述测定方法测定）。

乙二醇和二甘醇 取本品 4.0g，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 的对照品贮备溶液，再精密量取该溶液 1.0ml，置 100ml

量瓶中，精密加入内标溶液 1.0ml，加无水乙醇稀释至刻度，摇匀，作为对照品溶液。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, 1μm)，起始温度 60℃，维持 5 分钟，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 40 分钟(根据分离情况调整时间)。进样口温度为 270℃，氢火焰离子化检测器温度为 290℃。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和二甘醇含量。

注：本品在水或乙醇中溶解，在乙醚或乙二醇中不溶。

起草单位：江苏省食品药品监督检验研究院

联系电话：025-86251150

复核单位：四川省药品检验研究院

积极参与单位：上海市食品药品检验研究院、南京威尔药业集团股份有限公司、辽宁奥克医药辅料股份有限公司

聚氧乙烯(40)硬脂酸酯药用辅料标准草案起草说明

一、名称

根据《中国药用辅料通用名称命名原则》，将原有的“硬脂酸聚氧(40)酯”更名为“聚氧乙烯(40)硬脂酸酯”。

二、修订定义

综合 USP-NF 和 EP 聚氧乙烯硬脂酸酯、ChP2020 聚氧乙烯(50)硬脂酸酯和聚氧乙烯的定义方式，将聚氧乙烯(40)硬脂酸酯定义为：本品系由硬脂酸与聚氧乙烯酯化制成，主要成分为聚氧乙烯与硬脂酸以及棕榈酸形成的单酯和二酯的混合物，其中氧乙烯基的平均数为 40。不再体现分子式。并删除 CAS 号。

三、修订性状

根据样品实际情况，将性状“本品为白色蜡状固体”修订为“本品为白色至微黄色蜡状固体”。

四、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”的要求，将溶解度放在“注”中。

五、溶液的澄清度与颜色

企业反映“溶液的澄清度与颜色”项设置不合理，在本品的实际检验过程中也曾发现澄清度不合格的情况。查阅各国药典发现，在 USP-NF2023 和 EP11.0 中均未收载澄清度检测限，JP18 标准中有该项检查要求，同《中国药典》中规定 50mg/ml (5% 水溶液) 的水溶液为澄清

无色，但JP18规定的澄清是等同于水、溶剂或不超过1号浊度标准液，宽松于《中国药典》中对澄清度的要求（等同于溶剂或不超过0.5号浊度标准液）。FDA非活性物质数据库中聚氧乙烯（40）硬脂酸酯多用于局部给药，目前尚未发现其功能性与溶液的澄清度与颜色相关的文献报道，提示本品的澄清度与颜色并非关键质量属性，综上，修订标准中将澄清度限度从“澄清”调整至“与1号浊度标准液（通则0902第一法）比较，不得更浓”。

六、炽灼残渣

参照《国家药用辅料标准编写细则》，对文字进行了修订。

七、环氧乙烷与二氧六环

《中国药典》2020 版中未收载此项，但在 USP43/NF38 和 EP10.0 中均收载了此项。考虑到本品的生产工艺中可能会用到环氧乙烷或聚乙二醇，故参考 EP10.0 中“2.4.25. ETHYLEN OXIDE AND DIOXAN”的方法，建立了聚氧乙烯（40）硬脂酸酯中环氧乙烷和二氧六环的测定方法。

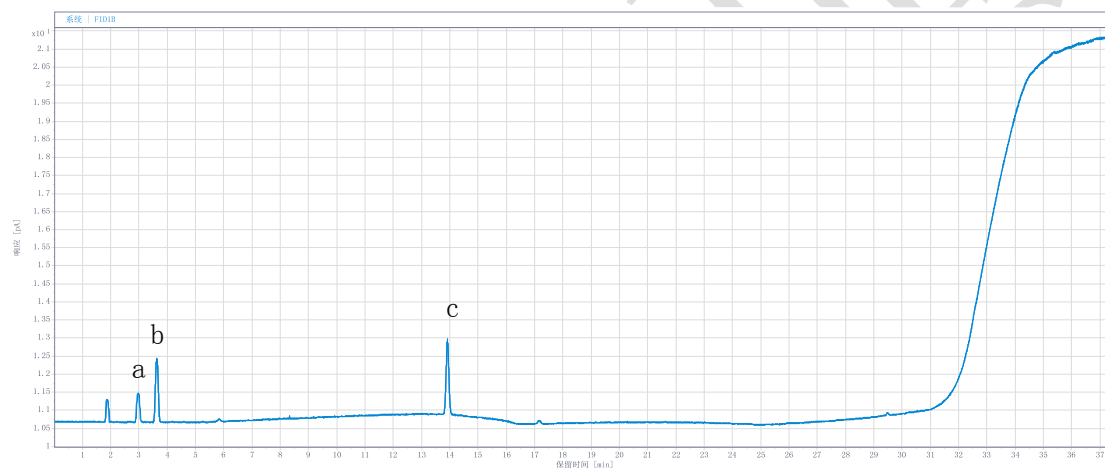


图 1 系统适用性典型 GC 图（a：乙醛，b：环氧乙烷，c：二氧六环）

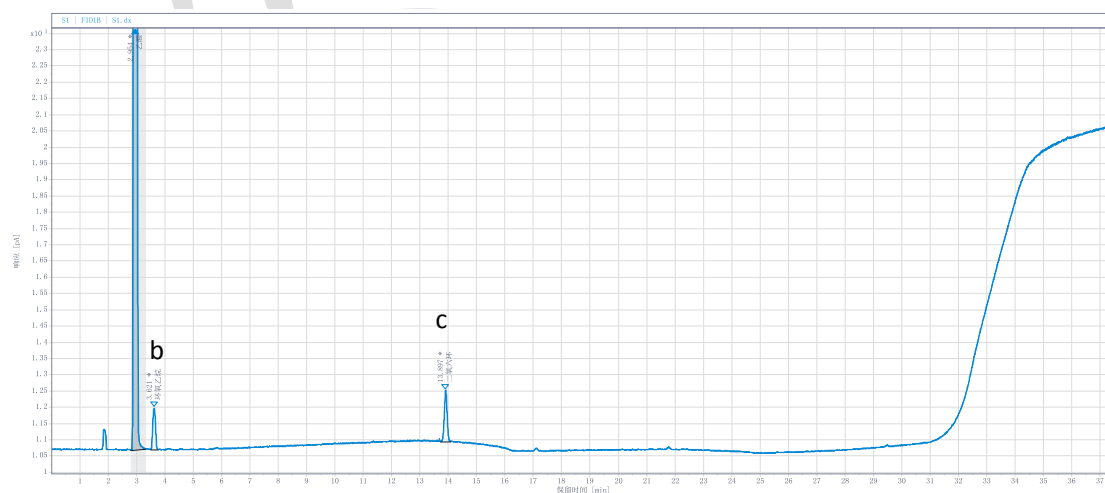


图 2 对照品溶液典型 GC 图（b：环氧乙烷，c：二氧六环）

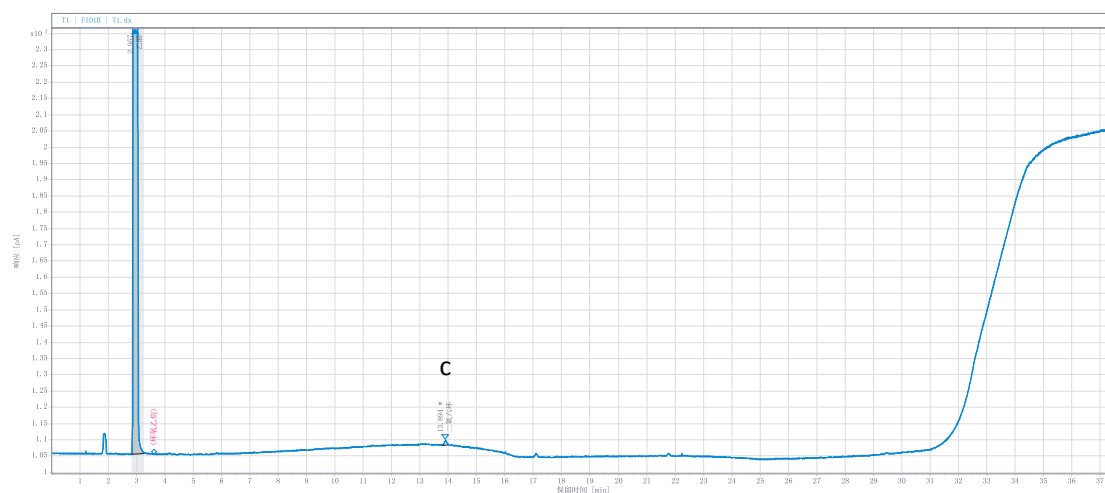


图 3 供试品溶液典型 GC 图 (c: 二氧六环)

八、乙二醇和二甘醇

聚氧乙烯(40)硬脂酸酯合成工艺中有引入乙二醇和二甘醇的风险，故将其放在标示项下，以引导企业加强生产全过程管理。