

药用辅料聚山梨酯 80 的质量研究

伊宸辰, 沙瑞霖, 陈沁颖, 熊晔蓉, 涂家生*

(中国药科大学药学院, 药用辅料及仿创药物研发评价中心, 南京 210009)

摘要 为了完善并提高聚山梨酯 80 的现行质量标准, 为《中华人民共和国药典》(2015 版) 四部聚山梨酯 80 的质量标准修订提供理论参考, 对国内外 6 个生产企业共 16 批聚山梨酯 80 样品进行质量研究, 优化部分杂质的检测方法; 调整环氧乙烷和二氧六环检查项分流比, 并适当提高对照品溶液配制浓度, 更换溶剂; 提高乙二醇和二甘醇检查项对照品溶液及内标溶液浓度; 增加红外光谱法鉴别及三甘醇检查项。对改进的方法进行相应的方法学考察。实验结果表明, 改进后的方法专属性、精密度、线性关系以及回收率等均良好, 提高后的质量标准更适用于聚山梨酯 80 的质量检测, 并从安全性和规范性上提高了聚山梨酯 80 的质量标准。

关键词 聚山梨酯 80; 质量标准; 气相色谱法; 红外光谱法

中图分类号 R944; R917 **文献标志码** A **文章编号** 1000-5048(2020)02-0168-07

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20200206

引用本文 伊宸辰, 沙瑞霖, 陈沁颖, 等. 药用辅料聚山梨酯 80 的质量研究[J]. 中国药科大学学报, 2020, 51(2):168-174.
Cite this article as: YI Chenchen, SHA Ruilin, CHEN Qinying, et al. Quality study of pharmaceutical excipient polysorbate 80[J]. J China Pharm Univ, 2020, 51(2):168-174.

Quality study of pharmaceutical excipient polysorbate 80

YI Chenchen, SHA Ruilin, CHEN Qinying, XIONG Yerong, TU Jiasheng*

Center for Research Development and Evaluation of Pharmaceutical Excipients and Generic Drugs, School of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

Abstract To improve the current quality standards of polysorbate 80 and provide reference recommendations for the revision of the quality standards of polysorbate 80 in the fourth part of China Pharmacopoeia (2015 Edition). A total of 16 batches of polysorbate 80 samples from 6 domestic and foreign production companies were studied, optimize the detection method for some impurities. Adjust the split ratio of the ethylene oxide and dioxane check items, and appropriately increase the concentration of the reference solution solution and change the solvent. In the ethylene glycol and diethylene glycol items, the concentration of the reference solution and the internal standard solution were appropriately increased. The infrared identification and the triethylene glycol check items were added to the quality standards, and we carry out corresponding methodological investigation on the improved method. The results showed that the improved methods had good specificity, precision, linearity and recovery rate. The improved quality standard is more suitable for the detection of polysorbate 80, and can increase the quality standards of polysorbate 80 from safety and standardization.

Key words polysorbate 80; quality standards; gas chromatography; infrared spectroscopy

This study was supported by the National Science and Technology Major Project-Major New Drug Creation (No. 2017ZX09101001006) and the Chinese Pharmacopoeia Commission-Reform of the System of Evaluation, Review and Approval of Drugs and Medical Devices (No. ZG2017-5-03)

收稿日期 2019-07-03 * **通信作者** Tel:025-83271305 E-mail:jiashengtu@aliyun.com

基金项目 国家重大新药创制科技重大专项资助项目 (No. 2017ZX09101001006); 国家药典委员会-药品医疗器械审评审批制度改革专项课题资助项目 (No. ZG2017-5-03)

药用辅料是在药品制剂成型时,以保持稳定性、安全性或均质性,或为适应制剂的特性以促进溶解、缓释等目的而添加的物质。药用辅料是制剂的重要组成部分,其质量和安全性直接影响制剂的有效性和安全性^[1]。

聚山梨酯80(polysorbate 80),又名吐温80(Tween 80),是一种常见的药用辅料,有乳化和增溶的作用^[2],属多元醇型非离子表面活性剂,是聚山梨酯类中最常用的一种^[3]。聚山梨酯80对电解质有显著的抵抗力,亲水性强,广泛应用于液体、半固体和固体制剂中,作O/W型乳化剂、增溶剂、湿润剂、分散剂和稳定剂^[4]。聚山梨酯80是一种混合物,不同厂家的生产工艺不同,通过企业和文献调研,目前了解到主要有两种生产方式:(1)山梨醇及山梨醇的多种失水物(主要是一失水产物和二失水产物)与大约20 mol 环氧乙烷聚合后,再与脂肪酸(主要是油酸)部分酯化的产物^[5];(2)山梨醇及山梨醇的多种失水物(主要是一失水产物和二失水产物)与脂肪酸(主要是油酸)部分酯化后,再与大约20 mol 环氧乙烷聚合而成的产物。其质量标准主要载于《中华人民共和国药典》(2015版)[简称《中国药典》(2015版)]^[6]、美国药典USP41-NF36^[7]、日本药典JP17^[8]、欧洲药典EP9.0和英国药典BP2017中。基于国内外对于药用辅料的定义概念和认识基本一致,参考国外药典标准及国内外药品生产企业对现行药典标准的反馈意见,进一步完善《中国药典》(2015版)中聚山梨酯80的质量标准,并从安全性和规范性上提高聚山梨酯80的执行标准。本课题组共收集了6个国内外生产企业的16批聚山梨酯80样品,并对其进行了质量研究,考察现行质量标准的可行性,针对部分检查项,如环氧乙烷和二氧六环含量测定项、乙二醇和二甘醇含量测定项等,提出改进方案,合理地进一步提高和完善现行质量标准,为《中国药典》(2015版)中聚山梨酯80的质量标准的修订提供理论参考。

1 材料

1.1 药品与试剂

聚山梨酯80(国内A公司,批号:20171101、20171011、20171102;国外B公司,批号:2607TD1683、1509UD2327、0501UC1909;国内C公司,批号:101720170801、101720170802、101720170901;国外D

公司,批号:170919015580、170921015582、170418012433;国外E公司,批号:7142;国内F公司,批号:170401、170601、170602。),按顺序编号,记为1~16号样品;聚山梨酯80标准品(USP标准物质,批号:R172G0);二氧六环标准品、乙二醇标准品、二甘醇标准品(中国食品药品检定研究院,批号:101136-201101、101111-201603、101127-201603);环氧乙烷标准液(北京中诺泰安科技有限公司,批号:20180416);溴化钾(麦克林,光谱级,批号:C10116233);三甘醇、1,3-丁二醇、乙醛均为市售GC级,丙酮为市售色谱级,其余试剂均为市售分析纯。

1.2 仪器

Omni-A超纯水系统(厦门锐思捷科学仪器有限公司);BSA124S分析天平、SECURA24-1CN分析天平(德国Sartorius公司);Nicolet iS10红外光谱仪;Trace 1300气相色谱仪(美国Thermo Fisher公司);7697A气相色谱仪(安捷伦科技有限公司)。

2 方法

聚山梨酯80的质量标准主要包括:性状、溶解度、黏度、相对密度、酸碱度、脂肪及脂肪油检查项,如羟值、碘值、皂化值、过氧化值和酸值等,鉴别项、水分、炽灼残渣、重金属、砷盐、乙二醇和二甘醇、环氧乙烷和二氧六环、脂肪酸组成等项目。本课题组对收集到的16批样品进行全检,具体实验方法参考《中国药典》(2015版)四部聚山梨酯80项下方法。对个别需要完善的检查项进行针对性研究。

2.1 环氧乙烷和二氧六环含量测定

现行质量标准测定方法^[6]参见《中国药典》(2015版)四部聚山梨酯80项下环氧乙烷和二氧六环检查项进行,改进后实验方法如下。

2.1.1 溶液的制备

供试品溶液:取本品约1 g,精密称定,置顶空瓶中,精密加超纯水1.0 mL,密封,摇匀,作为供试品溶液。

对照品溶液:取环氧乙烷适量,精密称定,用超纯水制成1 mL中约含0.05 mg/mL的溶液,作为环氧乙烷贮备液。精密量取环氧乙烷贮备液2 mL于50 mL量瓶中,加水稀释至刻度。作为环氧乙烷对照品溶液。另取二氧六环适量,精密称定,用水制成每1 mL中约含0.02 mg的溶液,作为二氧六环对照品溶液。取本品约1 g,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0.5 mL,密封,摇匀,作为对照品溶液。

2.1.2 色谱条件 采用Agilent色谱柱DB-1(30 m×0.32 mm,5 μm),起始温度为35℃,维持5 min,以5℃/min的速率升温至180℃,再以30℃/min的速率升温至230℃,维持5 min。进样口温度:150℃;检测器温度:250℃;顶空平衡温度:70℃;平衡时间45 min;流速:2.5 mL/min;分流比5:1。

2.1.3 专属性 取空白溶剂(超纯水)、环氧乙烷和二氧六环混合溶液、对照品溶液分别进样分析。

2.1.4 线性关系考察 取样品约1 g,精密称定于20 mL顶空瓶中。分别取10.116 μg/mL环氧乙烷和532.5 μg/mL二氧六环的混合溶液适量于量瓶中,配制成下列质量浓度标准溶液:环氧乙烷:0.339 9、0.505 8、0.809 3、1.012、1.214 μg/mL;二氧六环:5.325、17.89、26.63、42.60、53.25、63.90 μg/mL。取上述不同质量浓度的混合溶液1 mL于相应顶空瓶中,进样分析。

2.1.5 回收率 取样品约1 g,精密称定于20 mL顶空瓶中,共制9份,分成3组。取环氧乙烷和二氧六环贮备液适量,配制成含量限度80%、100%、120% 3种浓度的环氧乙烷和二氧六环混合溶液,分别取上述混合溶液1 mL于相应顶空瓶中,进样分析。

2.1.6 精密度 取样品约1 g,精密称定于20 mL顶空瓶中,共制9份,分成3组。取环氧乙烷和二氧六环贮备液适量,配制成含量限度80%、100%、120% 3种浓度的环氧乙烷和二氧六环混合溶液,分别取上述混合溶液1 mL于相应顶空瓶中,进样分析。

2.1.7 检测限和定量限 取样品约1 g,精密称定于20 mL顶空瓶中,分别加入稀释成不同浓度的环氧乙烷和二氧六环混合溶液1 mL,进样分析。当信噪比为3和10时,分别为仪器的检测限和定量限。

2.1.8 耐用性 分别使用Thermo公司Trace 1300气相色谱仪和安捷伦公司7697A气相色谱仪进行系统适用性实验,并使用不同批号色谱柱DB-1(30 m×0.32 mm,5 μm)进行系统适用性实验。

2.1.9 样品含量测定 取16个厂家的样品按照“2.1.1”项下方法配制供试品溶液及对照品溶液,并按照“2.1.2”项下方法进样分析,记录色谱图,按标准加入法计算,含环氧乙烷不得过0.000 1%,

含二氧六环不得过0.001%。

2.2 乙二醇和二甘醇含量测定

现行质量标准测定方法^[6]参见《中国药典》(2015版)四部聚山梨酯80项下乙二醇和二甘醇检查项进行,改进后的实验方法(乙二醇、二甘醇和三甘醇)如下。

2.2.1 溶液的制备

供试品溶液:取本品约4 g,精密称定,置100 mL量瓶中,精密加入内标溶液(取1,3-丁二醇适量,用丙酮制成每1毫升中约含0.4 mg的溶液)1 mL,加丙酮稀释至刻度,摇匀,作为供试品溶液。

对照品溶液:另取乙二醇和二甘醇各约40 mg,三甘醇约200 mg,精密称定,置同一100 mL量瓶中,加丙酮稀释至刻度,摇匀,精密量取1 mL置另一100 mL量瓶中,精密加入内标溶液1 mL,加丙酮稀释至刻度,摇匀,作为对照品溶液。

2.2.2 色谱条件 采用安捷伦色谱柱VF-17ms(30 m×0.53 mm,1 μm),起始温度40℃,以10℃/min的速率升温至60℃,维持5 min后,以2℃/min的速率升温至170℃,再以30℃/min的速率升温至290℃,维持60 min;进样口温度:270℃;检测器温度:290℃;流速:4 mL/min。

2.2.3 专属性 取空白溶剂(丙酮)、供试品溶液、对照品溶液和加样对照品溶液分别进样分析。

2.2.4 线性关系 混合对照溶液的配制:精密移取695.0 μg/mL乙二醇贮备液0.58 mL、842.2 μg/mL二甘醇贮备液0.48 mL和506.0 μg/mL三甘醇贮备液1.58 mL于10 mL量瓶中,加丙酮至刻度,摇匀,即得。其中乙二醇质量浓度为40.31 μg/mL、二甘醇质量浓度为40.425 6 μg/mL、三甘醇质量浓度为79.948 μg/mL。

精密移取混合对照溶液适量于10 mL量瓶中,并分别精密加入407.6 μg/mL的1,3-丁二醇溶液0.1 mL,用丙酮定容至刻度,配制成下列质量浓度标准溶液:乙二醇,1.008、2.016、3.225、4.031、4.837、6.047 μg/mL;二甘醇,1.011、2.021、3.234、4.043、4.851、6.064 μg/mL;三甘醇,1.999、3.997、6.396、7.995、9.594、11.992 μg/mL。

2.2.5 回收率 取样品约0.4 g,精密称定于10 mL量瓶中,分成3组。精密移取混合对照液0.8、1.0和1.2 mL于相应量瓶中,并分别精密加入407.6 μg/mL的1,3-丁二醇溶液0.1 mL,配制

成 80%、100%、120% 3 种浓度的回收率溶液,进样分析。

2.2.6 精密度 取混合对照溶液 1 mL 于 10 mL 量瓶,丙酮定容至刻度,平行制备 6 份,进样分析。

2.2.7 检测限和定量限 精密移取混合对照溶液适量于量瓶中,用丙酮稀释至不同浓度,分别进样分析。

2.2.8 耐用性 分别使用不同批号 VF-17ms 色谱柱(30 m×0.53 mm,1 μm)进行系统适用性实验。

2.2.9 样品含量测定 取 16 个厂家的样品按照“2.2.1”项下方法配制供试品溶液及对照品溶液,并按照“2.2.2”项下色谱条件进样分析,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%,三甘醇不得过 0.05%。

2.3 红外光谱测定

取样品适量,用红外光谱仪扫描样品在 4 000 ~ 400 cm⁻¹的红外光谱图。

3 结 果

3.1 环氧乙烷和二氧六环含量测定

3.1.1 系统适用性和专属性 取空白溶剂(超纯水)、环氧乙烷和二氧六环混合溶液、对照品溶液分别进样分析。结果表明,该方法专属性良好,空白溶剂和样品在目标峰出峰位置无干扰,环氧乙烷和二氧六环色谱峰理论塔板数均大于 5 000,各相邻峰的分离度均大于 1.5,色谱图见图 1。

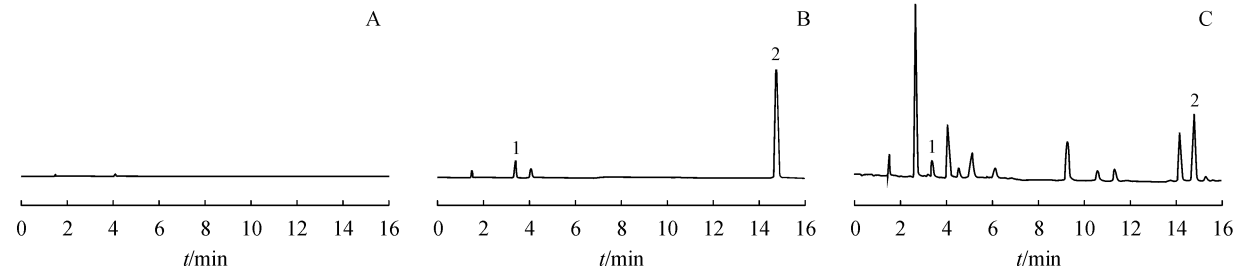


Figure 1 Chromatograms of blank solution(A),mixed of standard solution(B)and reference solution(C)
1;Ethylene oxide;2;Dioxane

3.1.2 线性关系考察 环氧乙烷在 0.339 9 ~ 1.214 μg/mL 范围内线性关系良好,线性方程为 $y=0.058\ 5x+0.005\ 2$, $r=0.999\ 2$;二氧六环在 5.325 ~63.90 μg/mL 范围内线性关系良好,线性方程为 $y=0.014\ 8x+0.015\ 6$, $r=0.999\ 8$ 。

3.1.3 回收率试验 结果显示各浓度环氧乙烷的回收率在 102.7% ~ 107.2%,二氧六环的回收率在 95.0% ~ 102.3%,环氧乙烷和二氧六环的平均回收率分别为 104.9% 和 99.1%,RSD 分别为 2.2% 和 3.8% ($n=9$),符合《中国药典》要求。

3.1.4 精密度试验 结果显示,各浓度环氧乙烷 RSD 均小于 8%,二氧六环 RSD 均小于 6%,表明色谱系统精密度良好,结果见表 1。

Table 1 Precision test for ethylene oxide and dioxane ($n=3$)

Component	Concentration/%	RSD/%
Ethylene oxide	80	3.5
	100	3.4
	120	1.2
Dioxane	80	4.1
	100	1.6
	120	3.6

3.1.5 检测限和定量限 以信噪比 $S/N=10$ 为定量限,环氧乙烷和二氧六环的定量限分别为 0.339 9 和 0.745 5 μg/mL。以信噪比 $S/N=3$ 为检测限,环氧乙烷和二氧六环的检测限分别为 0.101 2 和 0.063 9 μg/mL。

3.1.6 耐用性 分别使用 Thermo 公司 Trace 1300 气相色谱仪、安捷伦公司 7697A 气相色谱仪和不同批号的 DB-1 色谱柱进行试验,系统适用性均符合要求。

3.1.7 样品检测结果 16 批样品均未检出环氧乙烷,1~12 号样品未检出二氧六环,13、14、15 和 16 号样品检测出二氧六环,但其二氧六环含量均小于 0.001%,检测结果见表 2。

Table 2 Concentration of ethylene oxide and dioxane in several samples ($n=3$)

Sample No.	Ethylene oxide ($\times 10^{-4}\%$)	Dioxane ($\times 10^{-4}\%$)
13	n. a.	0.97 ± 0.08
14	n. a.	3.51 ± 0.21
15	n. a.	2.75 ± 0.08
16	n. a.	3.33 ± 0.05

Note:“n. a.” means that the detection limit has not been reached

3.2 乙二醇、二甘醇和三甘醇含量测定

3.2.1 系统适用性试验和专属性 取空白溶剂(丙酮)、供试品溶液和对照品溶液分别进样分析,

标峰出峰位置无干扰,乙二醇、二甘醇和三甘醇色谱峰理论塔板数均大于5 000,各相邻峰的分离度均大于1.5,色谱图见图2。

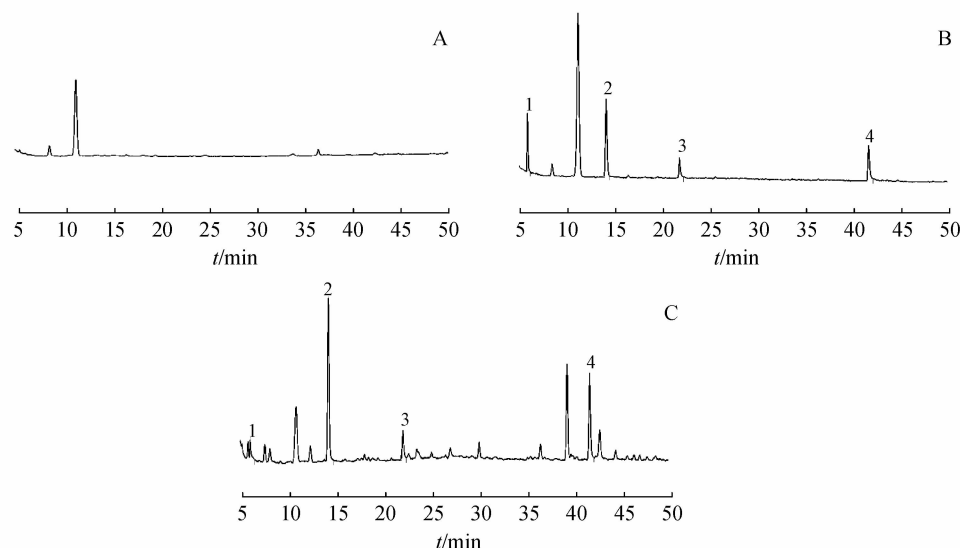


Figure 2 Chromatograms of blank solution (A), reference solution (B) and sample test solution (C)

1: Ethylene glycol; 2: 1,3-Butanediol; 3: Diethylene glycol; 4: Triethylene glycol

3.2.2 线性关系考察 乙二醇在 1.008 ~ 6.047 $\mu\text{g/mL}$ 范围内线性关系良好,线性方程为 $y = 0.1811x - 0.0189$, $r = 0.9992$; 二甘醇在 1.011 ~ 6.064 $\mu\text{g/mL}$ 范围内线性关系良好,线性方程为 $y = 0.1571x - 0.0663$, $r = 0.9991$; 三甘醇在 1.999 ~ 11.992 $\mu\text{g/mL}$ 范围内线性关系良好,线性方程为 $y = 0.16x - 0.1647$, $r = 0.9991$ 。

3.2.3 回收率试验 结果显示各浓度乙二醇的回收率在 102.4% ~ 103.3%, 二甘醇的回收率在 94.1% ~ 100.5%, 三甘醇的回收率在 93.9% ~ 98.0%, 乙二醇、二甘醇和三甘醇的平均回收率分别为 102.8%、97.6% 和 96.4%, RSD 分别为 0.4%、3.2% 和 2.3% ($n = 9$), 均符合《中国药典》要求。

3.2.4 精密度试验 计算结果显示,乙二醇、二甘醇和三甘醇峰面积的平均 RSD 分别为 1.7%、2.4% 和 1.4% ($n = 6$), 表明色谱系统精密度良好。

3.2.5 检测限和定量限 以信噪比 $S/N = 10$ 为定量限,乙二醇、二甘醇和三甘醇的定量限分别为 0.4031、1.0106 和 1.5990 $\mu\text{g/mL}$ 。以信噪比 $S/N = 3$ 为检测限,乙二醇、二甘醇和三甘醇的检测限分别 0.2016、0.4043 和 0.6076 $\mu\text{g/mL}$ 。

3.2.6 耐用性 分别使用不同批号 VF-17ms 色谱柱进行试验,系统适用性均符合要求。

3.2.7 样品检测结果 16 批样品乙二醇和二甘醇含量均小于 0.01%, 三甘醇含量均小于 0.05%。各样品检测结果见表 3。

Table 3 Concentration of ethylene glycol, diethylene glycol and triethylene glycol in 16 batches samples ($n = 3$)

Sample No.	Ethylene glycol/%	Diethylene glycol/%	Triethylene glycol/%
1	0.005 \pm 0.001	0.003 \pm 0.000	0.011 \pm 0.001
2	0.004 \pm 0.000	0.004 \pm 0.001	0.023 \pm 0.001
3	0.009 \pm 0.001	0.007 \pm 0.001	0.022 \pm 0.000
4	0.005 \pm 0.000	0.005 \pm 0.000	0.011 \pm 0.000
5	0.004 \pm 0.000	0.004 \pm 0.000	0.010 \pm 0.000
6	0.006 \pm 0.000	0.004 \pm 0.000	0.017 \pm 0.001
7	0.004 \pm 0.001	0.003 \pm 0.001	0.012 \pm 0.000
8	0.003 \pm 0.000	0.004 \pm 0.000	0.010 \pm 0.001
9	0.004 \pm 0.000	0.004 \pm 0.000	0.017 \pm 0.000
10	0.002 \pm 0.001	0.004 \pm 0.000	0.011 \pm 0.001

(Continued)

Sample No.	Ethylene glycol/%	Diethylene glycol/%	Triethylene glycol/%
11	0.002 ± 0.001	0.004 ± 0.000	0.013 ± 0.000
12	0.003 ± 0.000	0.005 ± 0.000	0.014 ± 0.000
13	0.007 ± 0.000	0.010 ± 0.000	0.018 ± 0.000
14	0.008 ± 0.000	0.008 ± 0.000	0.012 ± 0.000
15	0.006 ± 0.001	0.006 ± 0.000	0.009 ± 0.000
16	0.008 ± 0.000	0.008 ± 0.000	0.015 ± 0.000

3.3 红外光谱测定

16 批样品的红外图谱均与美国药典标准品图谱一致,美国药典聚山梨酯 80 标准品及每厂家各一批样品红外图谱见图 3。如图所示,聚山梨酯 80 样品中 3 385 cm⁻¹ 处的峰为羟基的伸缩振动峰,

2 923 cm⁻¹和 2 863 cm⁻¹处为甲基、亚甲基的伸缩振动峰,1 456 cm⁻¹和 1 350 cm⁻¹处为甲基、亚甲基的弯曲振动峰,1 736 cm⁻¹处为酯键的伸缩振动峰,1 296、1 249、1 107 cm⁻¹处为酯键和醚键的伸缩振动峰,950 cm⁻¹处为烯烃的弯曲振动峰。

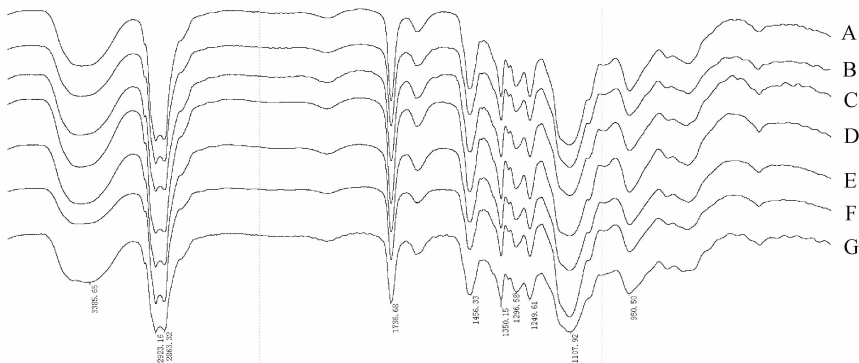


Figure 3 FTIR spectra of Sample 1 (A), Sample 4 (B), Sample 7 (C), Sample 10 (D), Sample 13 (E), Sample 14 (F) and USP reference standard sample (G)

4 讨论

4.1 环氧乙烷和二氧六环的含量测定

环氧乙烷和二氧六环均为致癌性物质,其中环氧乙烷被世界卫生组织列为一类致癌物质,二氧六环在《中国药典》(2015 版)中被列为限制使用的二类溶剂^[6]。聚山梨酯 80 中的环氧乙烷主要是生产过程中的残留原料,二氧六环主要由环氧乙烷自身聚合而成。

现行《中国药典》标准中使用聚乙二醇 400 配制环氧乙烷储备液,实际检测过程中发现聚乙二醇 400 里存在残留杂质对环氧乙烷的检测有干扰,即使旋蒸 6 h 也无法除尽。目前已有市售的以水为溶剂的环氧乙烷标准溶液,且美国药典中也用超纯水作为溶剂,故实验过程中选用市售环氧乙烷标准溶液作为储备液,用水稀释后作为环氧乙烷对照品溶液。同时在现行标准中对照品溶液浓度下的环氧乙烷和二氧六环峰面积均较小,重复性差,难以达到仪器的定量限,且环氧乙烷浓度和二氧六环浓

度均与杂质限度(0.000 1% 和 0.001%)不一致,当采用限度法计算杂质含量时,对照品溶液浓度如果和判定标准浓度不一致,不能保证不同浓度对照品呈线性关系,本研究中使用的方法通过调整对照品溶液的配制过程,适当提高对照品溶液浓度,降低分流比,使目标峰均可稳定达到仪器定量限,且对照品浓度与杂质限度一致,以确保含量测定的准确性。

4.2 乙二醇、二甘醇和三甘醇含量测定

乙二醇、二甘醇和三甘醇均为环氧乙烷水化产物^[9],对中枢神经系统有抑制作用,能够引起肾脏病理改变及尿路结石^[10]。《中国药典》(2015 版)聚山梨酯 80 品种项下仅规定了乙二醇和二甘醇的检测方法和限度,未检查三甘醇。而聚山梨酯 80 (供注射用)、聚乙二醇系列品种及 USP41-NF36 通则 <469> 中均同时检查了乙二醇、二甘醇和三甘醇。

由于非注射用聚山梨酯 80 纯度不及注射用聚山梨酯 80 等原因,研究过程中采用聚山梨酯 80

(供注射用)品种项下乙二醇、二甘醇和三甘醇色谱条件检测样品时,三甘醇与杂质不能分离。调整升温程序,减慢升温速率,提高三甘醇色谱峰与杂质色谱峰分离度,以满足系统适用性要求。且现行质量标准中乙二醇和二甘醇对照品溶液浓度与杂质限度(0.01%)均不符,改变对照液配制浓度,并相应调整内标溶液浓度,使对照品溶液浓度与杂质限度保持一致。检测结果显示,各样品中三甘醇含量明显高于乙二醇和二甘醇,可能原因是《中国药典》(2015 版)中没有规定三甘醇限度,厂家在生产过程中并未控制三甘醇含量,故在质量标准中增加三甘醇检查是有实际意义的。由于美国药典和普通级聚山梨酯系列辅料中均未规定三甘醇限度,聚山梨酯 80(供注射用)中规定三甘醇限度为 0.01%,结合样品检测结果来看,国内外厂家生产的 16 批聚山梨酯 80 样品中,共有 13 批样品的三甘醇含量超过了 0.01%,且另外 3 批含量也均在 0.01% 附近,综合考虑,将三甘醇的含量限度拟定为 0.05%。

4.3 红外光谱测定

聚山梨酯 80 中含有甲基、亚甲基、酯键、醚键、羟基等特征官能团,在 $4\,000 \sim 1\,300\text{ cm}^{-1}$ 特征区内均有明显的吸收峰,可用于定性分析。除《中国药典》(2015 版)外,现行的国外主流药典标准中均已采用红外分光光度法鉴别聚山梨酯 80。《中国药典》(2015 版)聚山梨酯 80 鉴别项下反应分别为脂肪酸皂化反应、溴与双键加成反应、凝胶反应以及聚乙氧基和硫氰酸钴铵的反应,以上反应的特征性均不强,故增加特征性相对较强的红外鉴别更具有鉴别意义。但目前国内并没有市售的聚山梨酯 80 标准品,故实验中选用了美国药典标准品作为对照。建议今后应制备符合国内标准的聚山梨酯 80 标准品,或在药品红外光谱集中收载聚山梨酯 80 的红外图谱。

4.4 总 结

本文对 16 批聚山梨酯 80 样品进行质量研究,考察了《中国药典》(2015 版)四部聚山梨酯 80 质

量标准的合理性和可行性,对进一步提高聚山梨酯 80 质量标准进行了研究。优化了环氧乙烷和二氧化六环的对照品溶液配制过程并调整了分流比;降低了乙二醇、二甘醇检查项的对照品溶液浓度以符合限度,并增加了三甘醇检查项;利用红外分光光度法采用溴化钾压片的方法测定聚山梨酯 80 的红外图谱。优化后的质量标准专属性更强,更具有安全性和规范性,为提高聚山梨酯 80 的质量标准提供了重要理论依据。

参 考 文 献

- [1] Tu JS. Formulation and significance of standards for medicinal excipients[J]. *China Food Drug Admin Magazine* (中国食品药品监管), 2018, 176(9): 33–37.
- [2] Sun HM, Yang R, Luan L, et al. Quality analysis and allergen study of Tween 80[J]. *Chin J Pharm Anal* (药物分析杂志), 2011, 35(3): 1850–1855.
- [3] Qin XY, Wu RR, Shen Y, et al. Effects of polysorbate 80 of different sources on the quality of docetaxel injection[J]. *J China Pharm Univ* (中国药科大学学报), 2012, 43(4): 312–317.
- [4] Sun H, Yang R, Wang J, et al. Component-based biocompatibility and safety evaluation of polysorbate 80[J]. *RSC Adv*, 2017, 7(25): 15127–15138.
- [5] Wu RR, Pen WY, Tu JS. Study on hemolysis of polysorbate 80 ingredients[J]. *Pharm Biotechnol* (药物生物技术), 2016, 23(1): 39–43.
- [6] Chinese Pharmacopoeia Commission. *Chinese Pharmacopoeia*: part 4(中华人民共和国药典: 四部)[S]. Beijing: China Medical Science Press, 2015: 107, 623–624.
- [7] The United States Pharmacopeial Convention. *US Pharmacopoeia* [S]. 36th ed. America: The United States Pharmacopeial Convention, 2017: 7835–7837.
- [8] Japan Pharmacopeial Convention. *The Japanese Pharmacopoeia* [S]. 16th ed Tokyo: Yakuji Nippo Limited, 2012: 2745–2748.
- [9] Li YC, He WJ, Chen YF. Advances in the researches in preparation of ethylene glycol via ethylene oxide catalytic hydration[J]. *Industrial Catalysis* (工业催化), 2002, 2: 38–45.
- [10] Li LL, Wang HP, Tian HW, et al. Determination of 6 residual solvents in selexipag by headspace gas chromatography[J]. *J China Pharm Univ* (中国药科大学学报), 2018, 49(1): 93–96.