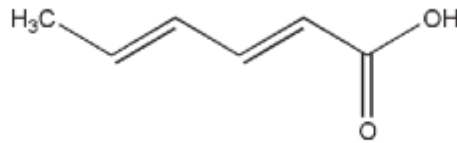


附件：山梨酸国家药用辅料标准草案公示稿（第二次）

山梨酸

Shanlisuan

Sorbic Acid

C₆H₈O₂ 112.13

[110-44-1]、[22500-92-1]

本品为(*E,E*)-2,4-己二烯酸。按无水物计算，含 C₆H₈O₂ 应为 98.0%~102.0%。

【性状】 本品为白色或类白色结晶性粉末。

本品在乙醇中易溶，在水中极微溶解。

熔点 本品的熔点（通则 0612）为 132~136℃。

【鉴别】（1）取本品约 0.2g，加乙醇 2ml 溶解后，加溴试液数滴，溴的颜色即消褪。

（2）取本品 25mg，置 100ml 量瓶中，加 0.1mol/L 盐酸溶液溶解并稀释刻度，摇匀，精密量取 1ml，置 100ml 量瓶中，用 0.1mol/L 盐酸溶液稀释至刻度，摇匀。照紫外-可见分光光度法（通则 0401）测定，在 264nm 的波长处有最大吸收。

（3）本品的红外光吸收图谱应与对照图谱（附图）一致。

（4）在含量测定项下记录的色谱图中，供试品溶液主峰的保留时间应与对照品溶液主峰的保留时间一致。

【检查】乙醇溶液的澄清度与颜色 取本品 1.0g，加乙醇 50ml 使溶解，依法检查（通则 0901 与通则 0902），溶液应澄清无色。

醛 取本品 1.0g，加水 30ml 与异丙醇 50ml 使溶解，用 0.1mol/L 氢氧化钠溶液调节 pH 至 4.0，加水稀释至 100ml，摇匀，取 10ml，加无色品红溶液（取碱性品红 0.1g，加水 60ml，加 10% 无水亚硫酸钠溶液 10ml，摇匀，边搅拌边滴加盐酸 2ml，加水至 100ml。避光放置 12 小时以上，加足量活性炭，振摇，滤过，直至得到无色溶液，避光保存。如溶液浑浊，

使用前需滤过) 1ml, 摇匀, 放置 15 分钟, 与标准乙醛溶液 (取乙醛适量, 加异丙醇稀释制成每 1ml 中含乙醛 0.1mg 的溶液) 1.5ml, 加水 4.5ml 与异丙醇 4ml, 摇匀, 自“加无色品红溶液 1ml”起, 同法操作所得的对照液比较, 不得更深 (0.15%)。

有关物质 避光操作。取本品适量, 精密称定, 加溶剂 (50% 甲醇) 溶解并定量稀释制成每 1ml 中约含 0.5mg 的溶液, 作为供试品溶液。

精密量取供试品溶液适量, 用溶剂定量稀释制成每 1ml 中约含 1 μ g 的溶液, 作为对照溶液。

精密量取对照溶液, 用溶剂定量稀释制成每 1ml 中约含 0.1 μ g 的溶液, 作为灵敏度溶液。

精密量取灵敏度溶液 10 μ l, 照含量测定项下的色谱条件, 注入液相色谱仪, 主成分峰高的信噪比应大于 5。另精密量取供试品溶液与对照溶液各 10 μ l, 照含量测定项下的色谱条件, 分别注入液相色谱仪, 记录色谱图。

供试品溶液色谱图中如有杂质峰, 单个杂质峰面积不得大于对照溶液主峰面积的 0.5 倍 (0.1%), 各杂质峰面积之和不得大于对照溶液主峰面积的 2.5 倍 (0.5%)。

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 0.5%。

炽灼残渣 取本品 1.0g, 精密称定, 加硫酸 1ml 使湿润, 依法检查 (通则 0841), 遗留残渣不得过 0.1%。

重金属

【含量测定】 照高效液相色谱法 (通则 0512) 测定。

色谱条件与系统适用性试验 用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂 (XSelect HSS C18 SB, 4.6mm \times 150mm, 3.5 μ m 或效能相当的色谱柱); 以 0.1% 的三氟乙酸水溶液为流动相 A, 0.1% 的三氟乙酸甲醇溶液为流动相 B, 按下表进行梯度洗脱, 流速 1.0ml/min; 柱温为 40 $^{\circ}$ C; 检测波长为 264nm。

取山梨酸对照品适量, 加溶剂溶解并定量稀释制成每 1ml 中约含 0.1mg 的溶液, 置紫外光灯下照射至产生约 1% 的降解 (按峰面积比), 作为系统适用性溶液 (紫外照射参考条件: 光照波长 254nm 和 365nm, 在 18w 下照射约 2 小时。若照射后能产生约 1% 的降解 (按峰面积比), 其他等效紫外条件也适用)。

取系统适用性溶液 10 μ l, 注入液相色谱仪, 记录色谱图, 系统适用性溶液色谱图中, 山梨酸峰的保留时间约为 15 分钟, 山梨酸主峰前应检出 3 个降解产物峰, 主成分峰前相邻降解产物峰 (相对保留时间约为 0.92) 与主成分峰的分离度应符合要求。

时间 (分钟)

流动相 A (%)

流动相 B (%)

<u>0</u>	<u>75</u>	<u>25</u>
<u>17.0</u>	<u>75</u>	<u>25</u>
<u>18.0</u>	<u>5</u>	<u>95</u>
<u>23.0</u>	<u>5</u>	<u>95</u>
<u>23.1</u>	<u>75</u>	<u>25</u>
<u>30.0</u>	<u>75</u>	<u>25</u>

测定法 取本品适量，精密称定，加溶剂（50%甲醇）溶解并定量稀释制成每 1ml 中含 0.1mg 的溶液，作为供试品溶液，精密量取 10 μ l，注入液相色谱仪，记录色谱图。

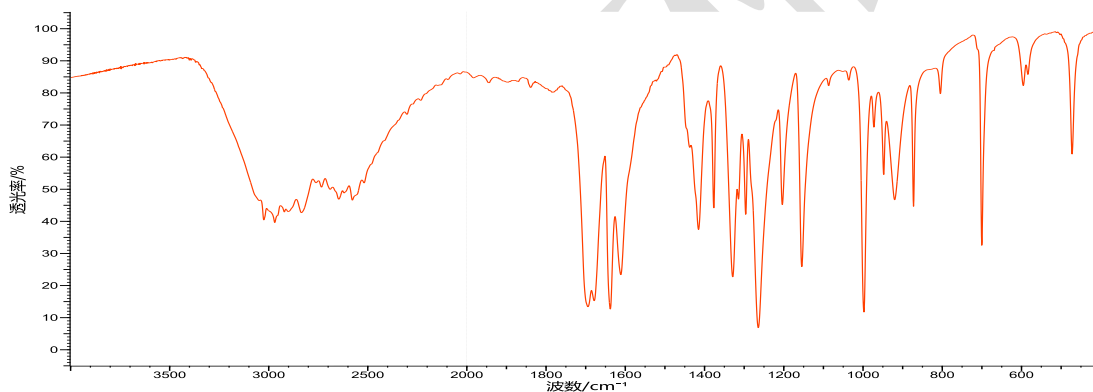
另取山梨酸对照品适量，精密称定，加溶剂溶解并定量稀释制成每 1ml 中含 0.1mg 的溶液，作为对照品溶液，同法测定。

按外标法以峰面积计算。

【类别】 药用辅料，抑菌剂。

【贮藏】 遮光，密封，在阴凉处保存。

附：药用辅料山梨酸红外光吸收对照图谱



注：本品在乙醇中易溶，在水中极微溶解。

起草单位：湖南省药品检验检测研究院

电话：0731-82275835

复核单位：深圳市药品检验研究院

山梨酸药用辅料标准草案起草说明

- 1、CAS号：**110-44-1 和 22500-92-1 为山梨酸的一对 CAS 号，故并列刊载。
- 2、性状：**根据样品的实际情况修订。
- 3、鉴别：**标准草案中的鉴别包括山梨酸的化学鉴别、紫外鉴别和红外鉴别，根据修订的含量测定项，增订液相色谱鉴别。
- 4、醛：**结合实际操作过程中存在的问题进行修订。

5、**有关物质**：本项目参考 USP 制定。系统适用性试验表明，一定浓度的山梨酸溶液经紫外光照射会发生降解，生成山梨酸异构体。

6、**炽灼残渣**：结合实际操作过程中存在的问题修订。

7、**重金属**：根据 ICH Q3D 指导原则，对本品的元素杂质进行评估后删除现行标准中的重金属检查项。

8、**含量测定**：增加液相色谱法测定山梨酸含量。

9. 为方便标准执行，直接附药用辅料山梨酸红外光吸收对照图谱。

仅供内部参考