

中华人民共和国医药行业标准

YY/T 0123-93

药用中间体 D-山梨醇溶液

1 主题内容与适用范围

本标准规定了药用中间体 D-山梨醇溶液的技术要求、试验方法、检验规则、包装、标志、运输和贮存的要求。

本标准适用于葡萄糖与氢气在中压条件下,以活性镍为催化剂制得的山梨醇溶液。本品用作合成维生素 C 的主要原料。

2 引用标准

中华人民共和国药典

GB 601 化学试剂 滴定分析(容量分析)用标准溶液的制备

GB 602 化学试剂 杂质测定用标准溶液的制备

GB 603 化学试剂 试验方法中所用制剂及制品的制备

GB 611 化学试剂 密度测定通用方法

GB 614 化学试剂 折光率测定通用方法

GB 4472 化工产品密度、相对密度测定通则

GB 6680 液体化工产品采样通则

GB 6682 实验室用水规格

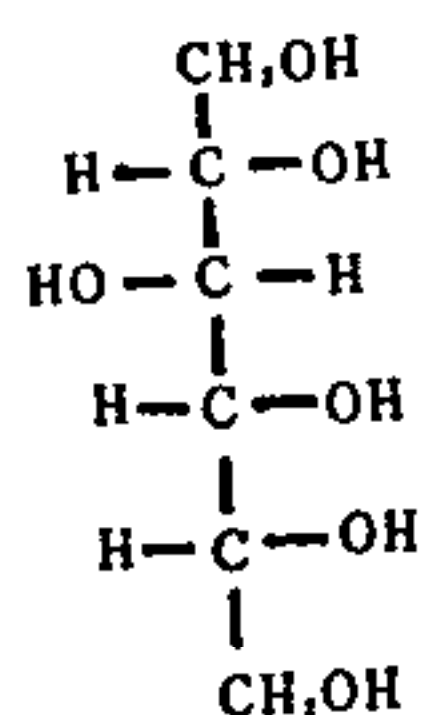
3 化学名称、分子式、结构式、分子量

化学名称:D-山梨醇

D-Sorbitol

分子式: $C_6H_{14}O_6$

结构式:



分子量:182.17(按 1987 年国际原子量)

国家医药管理局 1993-05-06 批准

1993-10-01 实施

4 技术要求

4.1 性状

- 本品为微黄色或无色透明的粘稠液体,味甜,有保湿性、旋光性。

4.2 项目和指标

项 目	指 标
干物质, % (m/m)	≥ 50
山梨醇含量, %	≥ 47.5
以干物质计的山梨醇含量, % (m/m)	≥ 95.0
甘露醇含量, %	≤ 1.3
以干物质计的甘露醇含量, %	≤ 2.6
残糖, % (m/V)	≤ 0.2
镍, µg/mL	≤ 1
铁, µg/mL	≤ 2
比旋度 $[\alpha]_D^{20}$, (°)	≤ 5.5

5 试验方法

除特别注明外,试验中所用试剂为分析纯试剂,水为蒸馏水或相应纯度的水,溶液按 GB 603 配制,标准溶液按 GB 601、GB 602 配制。

5.1 干物质的测定

5.1.1 试剂

5.1.1.1 山梨醇标准样品。

5.1.2 仪器

5.1.2.1 密度计:测量范围在 1.150 0~1.3 000 g/mL 之间。

5.1.2.2 密度瓶:容积为 15~25 mL,温度计分度值为 0.2 °C。

5.1.2.3 韦氏天平:浮锤内温度计分度值为 0.1 °C。

5.1.2.4 折光仪:阿贝型,精密度为 ±0.000 2。

5.1.2.5 恒温水浴及循环泵:温度可控制在 20.0 ± 0.1 °C。

5.1.3 测定方法

5.1.3.1 干物质标准曲线的绘制

以水作为溶剂,配制山梨醇样品为 20.0、30.0、40.0、45.0、50.0、55.0、60.0% (m/m) 的溶液,分别用密度计法、密度瓶法、韦氏天平法、折光率法依次测定上述各溶液的密度或折光率,以浓度为横坐标,各测得值为纵坐标绘制曲线。

5.1.3.2 样品的测定

a. 密度计法:按 GB 4472 中规定的方法测定。

b. 密度瓶法:按 GB 611 中 5.1 条规定的方法测定。

c. 韦氏天平法:按 GB 611 中 5.2 条规定的方法测定。

d. 折光率法:按 GB 614 中规定的方法测定,并以本法作为仲裁用方法。

5.2 残糖的测定

5.2.1 试剂和溶液

5.2.1.1 费林溶液

溶液 I: 称取 200 g 硫酸铜($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$), 溶于水并稀释至 1 000 mL, 放置一个月后, 量取 200 mL 溶液, 用水稀释至 1 000 mL。

溶液 II: 称取 150 g 氢氧化钠、200 g 酒石酸钾钠, 溶于水并稀释至 1 000 mL。

溶液 III: 称取 30 g 碘化钾, 溶于水并稀释至 100 mL。

使用时, 将溶液 I、溶液 II、溶液 III 按 1:1:0.5 体积比混合均匀。

5.2.1.2 硫酸: $c(\text{H}_2\text{SO}_4) = 3 \text{ mol/L}$ 。

5.2.1.3 葡萄糖(HG3—1094)。

5.2.1.4 硫代硫酸钠标准滴定溶液: $c(\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3) = 0.1 \text{ mol/L}$ 。

5.2.1.5 淀粉指示液: 5 g/L。

5.2.2 操作步骤

5.2.2.1 糖含量标准曲线的绘制

将于 $105 \pm 2^\circ\text{C}$ 烘至恒重的葡萄糖配制成每 100 mL 含 0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0 g 的溶液, 分别精密取 1.00 mL 于已盛有 25.0 mL 费林溶液的 150 mL 三角烧瓶中, 摇匀, 置于电炉上煮沸 3 min, 冷却后, 加入 10 mL 硫酸 [$c(\text{H}_2\text{SO}_4) = 3 \text{ mol/L}$], 用 0.1 mol/L 硫代硫酸钠标准滴定溶液滴定, 近终点时, 加 2 mL 淀粉指示液 (5 g/L), 继续滴定至溶液蓝色消失为终点。同时做空白试验。

以标准葡萄糖溶液浓度 (g/100 mL) 为横坐标, 0.1 mol/L 硫代硫酸钠标准滴定溶液的量 (mL) 为纵坐标, 绘制曲线。

5.2.2.2 样品的测定

精密量取 1.00 mL 样品, 按 5.2.2.1 方法测定。

5.2.3 分析结果的表述

根据 0.1 mol/L 硫代硫酸钠标准滴定溶液的用量 (mL), 从糖含量标准曲线上查得残糖的含量 (g/100 mL)。

5.3 镍的测定

5.3.1 试剂和溶液

5.3.1.1 1% (m/V) 二甲基乙二醛肟乙醇溶液: 称取 1.0 g 二甲基乙二醛肟, 溶于 100 mL 乙醇中。

5.3.1.2 氨水溶液: 浓氨水稀释 (1:5)。

5.3.1.3 20% (m/V) 酒石酸溶液。

5.3.1.4 镍标准溶液 (1 mL 溶液含有 $5 \mu\text{gNi}$): 按 GB 602 中 4.58 条制备, 量取 5.0 mL 镍标准溶液 (1 mL 溶液中含有 0.1 mgNi), 用水稀释至 100 mL。

5.3.2 操作步骤

取样品和镍标准溶液各一滴, 分别置于点滴板上, 各加一滴酒石酸溶液和二滴氨水溶液, 使混合液呈碱性, 再加二滴二甲基乙二醛肟乙醇溶液, 放置 5 min, 应无色 (同时做空白试验); 如显微红色, 与镍标准溶液所呈颜色比较, 不得更深。

5.4 铁的测定

5.4.1 试剂和溶液

5.4.1.1 过硫酸铵 (GB 655)。

5.4.1.2 硫氰酸铵溶液: 30% (m/m)。

5.4.2 测定方法

取样品 5.0 mL, 按《中华人民共和国药典》一九九〇年版二部附录的方法与 1 mL 铁标准溶液 (0.01 mg/mL) 相同方法显色进行比较, 不得更深。

5.5 比旋度的测定

5.5.1 试剂

硼砂($\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$):含量 99.5%以上。

5.5.2 测定方法

称取硼砂($\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$)6.4 g,置于 50 mL 量瓶中,以少量蒸馏水冲洗瓶壁后,准确加入相当于山梨醇干物质 5 g 的样品及适量的水,于 60~70 °C 水浴中温热振摇,使之全部溶解,待冷至室温后,补加水至刻度,摇匀,放置 2 h 以上,过滤,调整滤液温度近 20 °C,加入 20 cm 旋光测定管中,按《中华人民共和国药典》一九九〇年版二部的规定测定比旋度,测定温度为 20 ± 2 °C。

本方法两次平行测定的允许绝对差以旋光仪读数计在 0.05°以内,相当于比旋度在 0.025°以内。

5.6 含量测定

5.6.1 试剂

5.6.1.1 山梨醇标准样品。

5.6.1.2 甘露醇标准样品。

5.6.2 仪器

高效液相色谱仪。

5.6.3 操作步骤

5.6.3.1 标准样品溶液的制备

称取 3.9~4.1 g 山梨醇标准样品和 0.078~0.082 g 甘露醇标准样品,准确至 0.000 1 g,置于 100 mL 量瓶中,加水至刻度,摇匀,静置 1 h,备用。

5.6.3.2 样品溶液的制备

称取 3.9~4.1 g 样品,准确至 0.000 1 g,置于 50 mL 量瓶中,用水稀释至刻度,摇匀,静置 1 h 后,用 0.3 μm 微孔滤膜过滤。

5.6.3.3 测试条件

- 示差检测器:Range $0.010 \times 10^{-3} \Delta RI$;
- 分析柱: Sugar-Park I;
- 流动相:纯水(比阻大于 $2\text{M}\Omega \cdot \text{cm}$);
- 流量:0.5 mL/min;
- 柱温:75~90 °C。

5.6.3.4 测定方法

量取 5.6.3.1 条所制备的标准样品溶液,进样 10 μL,记录所得色谱峰的面积。

量取 5.6.3.2 条所制备的样品溶液,进样 10 μL,记录所得色谱峰的面积。

5.6.4 分析结果的表述

5.6.4.1 山梨醇含量

- 样品中山梨醇的质量百分含量 Q_1 按式(1)计算:

$$Q_1 = \frac{m_2 \cdot V_1 \cdot A_1}{m_1 \cdot V_2 \cdot A_2} \dots\dots\dots (1)$$

式中: m_1 ——样品的质量,g;

V_1 ——样品稀释的体积,mL;

A_1 ——样品中山梨醇峰的面积;

m_2 ——标准样品溶液中山梨醇的质量,g;

V_2 ——标准样品溶液的体积,mL;

A_2 ——标准样品中山梨醇峰的面积。

允许差:本方法两次平行测定的允许相对差在 2% 以内。

注:以本方法所得的结果作为仲裁的依据。

b. 以干物质计的山梨醇质量百分含量 P_1 按式(2)计算:

$$P_1 = \frac{Q_1}{D_m} \times 100 \quad \dots\dots\dots(2)$$

式中: D_m ——样品的干物质,%(m/m)。

5.6.4.2 甘露醇含量

a. 样品中甘露醇的质量百分含量 Q_2 按式(3)计算:

$$Q_2 = \frac{m_3 \cdot V_1 \cdot A_4}{m_1 \cdot V_2 \cdot A_3} \times 100 \quad \dots\dots\dots(3)$$

式中: m_3 ——标准样品溶液中甘露醇的质量,g;

A_3 ——标准样品溶液中甘露醇的峰面积;

A_4 ——样品溶液中甘露醇的峰面积。

允许差:本方法两平行测定的允许相对差在 5% 以内。

注:以本方法所得的结果作为仲裁的依据。

b. 以干物质计的甘露醇质量百分含量 P_2 按式(4)计算:

$$P_2 = \frac{Q_2}{D_m} \times 100 \quad \dots\dots\dots(4)$$

6 检验规则

6.1 本产品应由生产厂的质量检验部门进行检验,生产厂应保证所有出厂的产品都符合本标准的要求,每件出厂的产品都应附有产品质量合格证。

6.2 使用单位可按照本标准对所收到的产品进行质量检验。

6.3 取样量按 GB 6680 的规定进行。取样工具为玻璃取样器。取样需备有清洁、干燥、具有密闭性和避光性的样品瓶,瓶上贴有标签,注明产品名称、批号和取样日期、取样人签名及必要的说明。

6.4 如果在检验中有一项指标不符合标准,应加倍取样件数,重新取样品进行核验,产品重新检验的结果如有一项指标不符合标准,则整批产品为不合格品。

6.5 如供需双方对产品质量发生异议,可由双方协商选定仲裁单位,按本标准进行仲裁。

7 标志、包装、运输和贮存

7.1 包装上应有牢固的标志,内容应包括:产品名称(标明“药用中间体”字样)、批号、产品批文号、生产日期、净重、商标、生产厂名称和贮存条件。

7.2 本品应用洁净、干燥的铝桶包装,包装规格为每桶 110 kg。包装应符合运输和贮藏的要求。

7.3 本品在装卸和运输时,应避免猛烈撞击。

7.4 本品应在凉暗处保存,防止日晒变质。

7.5 按规定包装,原包装保质期为 2 年。

附加说明：

本标准由国家医药管理局提出。

本标准由国家医药管理局天津药物研究院归口。

本标准由华北制药厂负责起草。

本标准起草人于伯英、夏桂珍、李妍茹、孙卫、王均平、杨奋、高丽颖、唐洁宇、王万富。