

# 国家食品药品监督管理局

## 国家药品标准

### 丙泊酚注射用脂肪乳

#### Bingbofen Zhusheyongzhifangru

#### Propofol Injectable Emulsion

本品由丙泊酚、注射用大豆油经注射用蛋黄卵磷脂乳化并加注射用甘油制成的灭菌乳状液体。含丙泊酚( $C_{12}H_{18}O$ )应为标示量的95.0%~105.0%。

#### 【处方】

丙泊酚	10g
大豆油	100g
蛋黄卵磷脂	12g
甘油	22.5g
其它辅料	适量
注射用水	适量
制成	1000ml

【性状】 本品为白色的均匀乳状液体。

【鉴别】 (1) 取本品，加异丙醇稀释制成每1ml中约含40 $\mu$ g的溶液，照紫外-可见分光光度法(中国药典2010年版二部附录IV A)测定，在272nm的波长处有最大吸收。

(2) 在丙泊酚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】 pH值 取本品，依法测定(中国药典2010年版二部附录VI H)，pH值应为6.0~8.5。

乳粒 取本品，照粒度和粒度分布测定法(中国药典2010年版二部附录IX E 第三法)检查，平均粒径应为0.18~0.27 $\mu$ m，90%累计粒径不得过0.4 $\mu$ m；大于1 $\mu$ m的乳粒数不得过2%，并不得检出大于3 $\mu$ m的乳粒。

游离脂肪酸 取棕榈酸对照品约0.1795g，精密称定，置100ml量瓶中，加正庚烷溶解并稀释至刻度，摇匀，作为对照品溶液。精密量取本品与对照品溶液各1ml，分别置20ml具塞试管中，加异丙醇-正庚烷-0.5mol/L硫酸溶液(40:10:1)混合液5.0ml，振摇1分钟，放置10分钟。供试品溶液管精密加正庚烷和水各3ml，对照品溶液管精密加正庚烷2ml和水4ml，密塞，上下翻动10次，静置至少15分钟，使分层。分别精密量取上层液3ml，置10ml离心管中，加尼罗蓝指示液(取尼罗蓝0.04g，加水200ml，使溶解后，加正庚烷100ml振摇，弃去上层正庚烷，反复操作4次。取下层水溶液20ml，加无水乙醇180ml，混匀。置棕色瓶中，室温一个月内使用)1ml，在氮气流下，用氢氧化钠滴定液(0.01mol/L)滴定至溶液显淡紫色。

供试品溶液消耗氢氧化钠滴定液（0.01mol/L）的毫升数不得大于对照品溶液消耗氢氧化钠滴定液（0.01mol/L）的毫升数。

**过氧化值** 取冰醋酸-三氯甲烷（3:2）混合液30ml，置250ml碘瓶中，通氮气10分钟，密塞，精密量取本品5.0ml，迅速加入碘瓶中，轻轻振摇，精密加饱和碘化钾溶液0.5ml，密塞，准确振摇1分钟，加新沸过的冷水30ml与淀粉指示液2ml，立即用硫代硫酸钠滴定液（0.01mol/L）滴定至紫蓝色消失，并将滴定的结果用空白试验校正。消耗硫代硫酸钠滴定液（0.01mol/L）不得过0.50ml。

**2,6-二异丙基-1,4-苯醌** 取含量测定项下的供试品溶液作为供试品溶液。精密量取供试品溶液0.5ml，置500ml量瓶中，用四氢呋喃-异丙醇（5:3）稀释至刻度，摇匀，作为对照溶液。照含量测定项下的色谱条件，检测波长为254nm，取对照溶液10 $\mu$ l，注入液相色谱仪，调节检测灵敏度，使主成分色谱峰的峰高约为满量程的10%~25%；再精密量取供试品溶液与对照溶液各10 $\mu$ l，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与含量测定项下系统适用性试验溶液中杂质2保留时间一致的色谱峰，其峰面积与校正因子0.0307的乘积不得大于对照溶液主峰面积（0.1%）。

**有关物质** 取含量测定项下的供试品溶液作为供试品溶液。精密量取供试品溶液0.5ml，置500ml量瓶中，用四氢呋喃-异丙醇（5:3）稀释至刻度，摇匀，作为对照溶液。照含量测定项下的色谱条件，取对照溶液10 $\mu$ l注入液相色谱仪，调节检测灵敏度，使主成分色谱峰的峰高约为满量程的10%~25%；再精密量取供试品溶液与对照溶液各10 $\mu$ l，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与含量测定项下系统适用性试验溶液中杂质1保留时间一致的色谱峰，其峰面积与校正因子0.221的乘积不得大于对照溶液主峰面积（0.1%）；单个未知杂质峰面积不得大于对照溶液主峰面积的2倍（0.2%），各杂质峰面积的和不得大于对照溶液主峰面积的8倍（0.8%）。供试品溶液色谱图中任何小于对照溶液主峰面积0.2倍的色谱峰可忽略不计。

**甲氧基苯胺值** 精密量取本品10ml，置250ml圆底烧瓶中，加无水乙醇20ml，于60 $^{\circ}$ C水浴减压旋转蒸发除去水分；自“加无水乙醇20ml”起，依法重复操作三次除尽水分。加异丙醇-异辛烷（2:8）使残渣溶解并定量转移至25ml量瓶中，再用上述溶液稀释至刻度，摇匀，滤过，取续滤液作为供试品溶液。取供试品溶液，以异丙醇-异辛烷（2:8）为空白，照紫外-可见分光光度法（中国药典2010年版二部附录IV A），在350nm的波长处测定吸光度（ $A_0$ ）。精密量取供试品溶液5ml，置具塞试管中，作为供试品管；另精密量取异丙醇-异辛烷（2:8）5ml，置另一具塞试管中，作为空白管；分别精密加入0.25%的4-甲氧基苯胺冰醋酸溶液（临用新配）1ml，具塞，振摇，避光准确放置10~30分钟；立即在350nm的波长处以空白管溶液为空白测定供试品管溶液的吸光度（A）。按下式计算，本品的甲氧基苯胺值不得过3.0。

$$\text{甲氧基苯胺值} = \frac{25 \times (1.2 \times A - A_0)}{C \times V}$$

式中：V 为供试品的取样量，ml；

C 为供试品中大豆油在处方中的标示量，g/ml；

1.2 为加入4-甲氧基苯胺的冰醋酸溶液后的溶液稀释因子。

**溶血磷脂酰胆碱** 精密量取本品1ml，置10ml量瓶中，加异丙醇-正庚烷（2:1）稀释至刻度，摇匀，作为供试品溶液。另取溶血磷脂酰胆碱对照品适量，精密称定，加异丙醇-正

庚烷（2:1）溶解并定量稀释制成每1ml中分别含0.02、0.04、0.1与0.2mg的溶液，作为对照品溶液。照高效液相色谱法（中国药典2010年版二部附录V D）试验，用硅胶为填充剂（250mm×4.6mm，5μm）；以甲醇-水-冰醋酸-三乙胺（85:15:0.45:0.05）为流动相A，以正己烷-异丙醇-流动相A（20:48:32）为流动相B；流速为每分钟1.0ml；按下表进行梯度洗脱。检测器为蒸发光散射检测器。理论板数按溶血磷脂酰胆碱峰计算不低于5000。精密量取上述4种对照品溶液各20μl注入液相色谱仪，记录色谱图。根据供试品中溶血磷脂酰胆碱的含量，选择3个相邻浓度的对照品溶液，以对照品溶液浓度的对数值与相应的峰面积对数值计算回归方程。另精密量取供试品溶液20μl，注入液相色谱仪，记录色谱图，由回归方程计算供试品中溶血磷脂酰胆碱含量。本品每1ml中含溶血磷脂酰胆碱不得过1.2mg。

时间（分钟）	流动相A（%）	流动相B（%）
0	5	95
10	22	78
22	90	10
23	5	95
27	5	95

**甘油** 精密量取本品2ml，置锥形瓶中，加水100ml与溴甲酚紫指示液6滴，摇匀，若供试品溶液呈酸性，滴加0.1mol/L氢氧化钠溶液，使溶液呈蓝紫色；若供试品溶液呈碱性，应先滴加0.5mol/L硫酸溶液调节至溶液恰呈黄色，再滴加0.1mol/L氢氧化钠溶液，使溶液呈蓝紫色，加0.7%高碘酸钾溶液（临用新配）100ml，置37~40℃水浴中保温15分钟，并时时振摇。加1,2-丙二醇3ml，放置5分钟，用氢氧化钠滴定液（0.1mol/L）滴定至溶液呈蓝紫色。每1ml氢氧化钠滴定液（0.1mol/L）相当于9.21mg的C<sub>3</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>。本品每1ml中含甘油应为20.2~24.8mg。

**磷** 取在105℃干燥至恒重的磷酸二氢钾约0.135g，精密称定，置250ml量瓶中，加水溶解并稀释至刻度，摇匀，精密量取10ml，置100ml量瓶中，加氧化锌2g，盐酸溶液（1→2）10ml，使溶解，用水稀释至刻度，摇匀，作为对照品溶液。精密量取本品3ml，置坩埚中，加氧化锌2g，缓慢炽灼至烟雾消失，将坩埚置600℃炽灼1小时，放冷，加盐酸溶液（1→2）10ml，缓缓加热至微沸，煮沸5分钟使残渣溶解，用水定量转移至100ml量瓶中，用水稀释至刻度，摇匀，作为供试品溶液。精密量取对照品溶液与供试品溶液各5ml，分别置25ml量瓶中，依次分别加水10ml、钼酸铵硫酸溶液（取钼酸铵5g，加2.8%硫酸溶液100ml使溶解）1ml、对苯二酚硫酸溶液（取对苯二酚0.5g，加0.14%硫酸溶液100ml使溶解，临用新配）1ml与50%醋酸钠溶液3ml，用水稀释至刻度，摇匀，放置5分钟，照紫外-可见分光光度法（中国药典2010年版二部附录IV A），在720nm的波长处测定吸光度，并将测定结果用空白试验校正，计算，即得。本品每1ml中含磷（P）应为0.40~0.50mg。

**渗透压摩尔浓度** 取本品，依法检查（中国药典2010年版二部附录IX G），渗透压摩尔浓度应为270~330 mOsmol/kg。

**细菌内毒素** 取本品，依法检查（中国药典2010年版二部附录XI E），每1ml中含内毒素的量应小于3.3EU。

**无菌** 取本品，用薄膜过滤法处理后，依法检查（中国药典2010年版二部附录XI H）应符合规定。

**异常毒性** 取本品5ml，加5%葡萄糖注射液稀释成15ml，依法检查（中国药典2010年版二部附录XI C），按静脉注射法给药，每只小鼠注射0.2ml，注射速度为每分钟0.4ml，应符合规定。

**其他** 应符合注射剂项下有关的各项规定（中国药典2010年版二部附录I B）。

**【含量测定】** 照高效液相色谱法（中国药典2010年版二部附录V D）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（4.6mm×150mm，5μm），以磷酸二氢钠溶液（取磷酸二氢钠一水合物2.76g，加水900ml使溶解，用85%磷酸调节pH值至3.0，用水稀释至1000ml）为流动相A，以乙腈为流动相B，流速为每分钟1.0ml，检测波长为275nm，柱温40℃，按下表进行梯度洗脱。取丙泊酚对照品、3,3',5,5'-四异丙基联苯酚（杂质1）对照品与2,6-二异丙基-1,4-苯醌（杂质2）对照品适量，加四氢呋喃-异丙醇（5:3）溶液溶解并稀释制成每1ml中含丙泊酚1mg、杂质1 1μg与杂质2 1μg的溶液，作为系统适用性试验溶液。取10μl，注入液相色谱仪，记录色谱图，丙泊酚峰与杂质2峰之间的分离度应不小于1.4，理论板数按丙泊酚峰计算不低于2000。

时间（分钟）	流动相A（%）	流动相B（%）
0	60	40
22	60	40
38	30	70
40	30	70
41	10	90
45	10	90
46	60	40

**测定法** 精密量取本品适量，用四氢呋喃-异丙醇（5:3）定量稀释制成每1ml中约含丙泊酚1mg的溶液，摇匀，精密量取10μl注入液相色谱仪，记录色谱图；另取丙泊酚对照品适量，精密称定，加四氢呋喃-异丙醇（5:3）溶解并定量稀释制成每1ml中含丙泊酚1mg的溶液，同法测定，按外标法以峰面积计算，即得。

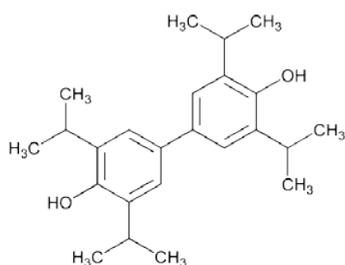
**【类别】** 麻醉药。

**【规格】** （1）10ml:100mg （2）20ml:200mg （3）50ml:500mg

**【贮藏】** 密闭，在2~25℃之间保存，不能冰冻。

附：

杂质1：

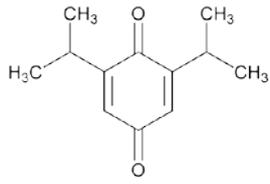


C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>O<sub>2</sub> 354.53

中文名：3,3',5,5'-四异丙基联苯酚

英文名：3,3',5,5'-Tetraisopropyldiphenol

杂质2:



$C_{12}H_{16}O_2$  192.25

中文名: 2,6-二异丙基-1,4-苯醌

英文名: 2,6-Diisopropylbenzoquinone

广东省药品检验所起草

征求意见稿