

量测定项下的色谱条件,精密量取供试品溶液与对照品溶液各 40 μ l,分别注入液相色谱仪,记录色谱图。按外标法以峰面积计算每片的含量,应符合规定(通则 0941)。

水分 取本品研磨后,取细粉适量,照水分测定法(通则 0832 第一法 1)测定,含水分不得过 7.0%。

其他 应符合片剂项下有关的各项规定(通则 0101)。

【含量测定】 取本品 20 片,精密称定,研细,精密称取适量(约相当于含去氨加压素 0.178mg),置 10ml 量瓶中,加流动相 A 溶解并稀释至刻度,摇匀,滤过,取续滤液作为供试品溶液;另取醋酸去氨加压素对照品适量,精密称定,加流动相 A 溶解并稀释制成每 1ml 中约含去氨加压素 0.0178mg 的溶液,作为对照品溶液。精密量取供试品溶液与对照品溶液各 40 μ l,注入液相色谱仪,照醋酸去氨加压素含量测定项下的方法测定。按外标法以峰面积计算,即得。

【类别】 同醋酸去氨加压素。

【规格】 按 $C_{16}H_{64}N_{14}O_{12}S_2$ 计 (1)0.089mg (2)0.178mg

【贮藏】 遮光,密封,在 25 $^{\circ}$ C 以下干燥处保存。

曾用名:醋酸去氨加压素片

注射用去氨加压素

Zhusheyong Qu'anjiayasu

Desmopressin for Injection

本品为醋酸去氨加压素加适量赋形剂制成的无菌冻干品。含醋酸去氨加压素以去氨加压素($C_{16}H_{64}N_{14}O_{12}S_2$)计,应为标示量的 90.0%~110.0%。

【性状】 本品为白色或类白色的疏松状物或粉末。

【鉴别】 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】 **酸度** 取本品 5 支,分别加水 1ml 溶解后混匀,依法测定(通则 0631),pH 值应为 3.5~6.0。

溶液的澄清度 取本品 5 支,分别加水 1ml 溶解后混匀,溶液应澄清;如显浑浊,与 1 号浊度标准液(通则 0902 第一法)比较,均不得更浓。

有关物质 照高效液相色谱法(通则 0512)测定,用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂;流动相 A 为磷酸盐溶液(取 0.067mol/L 磷酸氢二钠溶液与 0.067mol/L 磷酸二氢钾溶液等体积混合,调节 pH 值至 7.0),流动相 B 为乙腈,按下表进行梯度洗脱;检测波长为 220nm。取含量测定项下系统适用性溶液 50 μ l 注入液相色谱仪,记录色谱图,杂质 I 峰、去氨加压素峰和缩宫素峰应依次出峰,且各峰之间的分离度应符合要求。取本品适量,加水制成每 1ml 中约含去氨加压素 7.12 μ g 的溶液,作为供试品溶液,精密量取供试品溶液 0.5ml,置 100ml 量瓶中,用流动相稀释至刻度,摇匀,作为灵敏度溶液。取灵敏度溶液 100 μ l 注入液相色谱

仪,去氨加压素峰的信噪比应大于 10。精密量取供试品溶液 100 μ l 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,杂质 I 峰和单个未知杂质的峰面积均不得大于总峰面积的 1.0%,各杂质峰面积的和不得大于总峰面积的 2.0%。供试品溶液色谱图中小于灵敏度溶液主峰面积的色谱峰忽略不计。

时间(分钟)	流动相 A(%)	流动相 B(%)
0	88	12
4	88	12
18	79	21
35	74	26
40	88	12
50	88	12

含量均匀度 以含量测定项下测得的每支含量计算,应符合规定(通则 0941)。

水分 取本品,照水分测定法(通则 0832 第一法 2)测定,含水分不得过 3.0%。

细菌内毒素 取本品,依法检查(通则 1143),每 1 μ g 去氨加压素中含内毒素的量应小于 0.50EU。

无菌 取本品,经薄膜过滤法处理,用 0.1% 无菌蛋白胨水溶液冲洗(每膜不少于 100ml),以金黄色葡萄球菌为阳性对照菌,依法检查(通则 1101),应符合规定。

其他 应符合注射剂项下有关的各项规定(通则 0102)。

【含量测定】 取本品 10 支,分别加水 1ml 溶解,作为供试品溶液;另取醋酸去氨加压素对照品适量,精密称定,加水溶解并稀释制成每 1ml 中约含去氨加压素 3.56 μ g(规格 3.56 μ g)或 13.35 μ g(规格 13.35 μ g)的溶液,作为对照品溶液。精密量取供试品溶液与对照品溶液各 100 μ l,注入液相色谱仪,照醋酸去氨加压素含量测定项下的方法测定。按外标法以峰面积计算,并求出 10 支的平均含量,即得。

【类别】 同醋酸去氨加压素。

【规格】 按 $C_{16}H_{64}N_{14}O_{12}S_2$ 计 (1)3.56 μ g (2)13.35 μ g

【贮藏】 密闭,在 2~8 $^{\circ}$ C 暗处保存。

曾用名:注射用醋酸去氨加压素

丙泊酚乳状注射液

Bingbofen Ruzhuangzhusheyeye

Propofol Injectable Emulsion

本品由丙泊酚、大豆油(供注射用)经蛋黄卵磷脂乳化并加甘油(供注射用)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(供注射用)	100g
	蛋黄卵磷脂	12g
	甘油(供注射用)	22.5g
	其他辅料	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,用异丙醇稀释制成每1ml中约含丙泊酚40 μ g的溶液,照紫外-可见分光光度法(通则0401)测定,在272nm的波长处有最大吸收。

(2)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】 pH值 应为6.0~8.5(通则0631)。

乳粒 取本品,照粒度和粒度分布测定法(通则0982第三法),依法检查(采用基于米氏散射理论的激光散射粒度分析仪,如Mastersizer MS2000;建议参数为吸收率0,0.001或0.01,折射率1.47~1.52,遮光度5%~10%;或其他等同的仪器),或照动态光散射法检查(附件1),体积平均粒径或光强平均粒径应小于0.5 μ m;另取本品,照基于单粒子光学传感技术的光阻法测定(附件2),大于5 μ m乳粒加权总体积不得过油相体积的0.05%。

游离脂肪酸 取本品,作为供试品溶液;取棕榈酸对照品约0.1795g(若处方中含有油酸,则取棕榈酸对照品约0.3077g),精密称定,置100ml量瓶中,加正庚烷溶解并定量稀释至刻度,摇匀,作为对照品溶液。精密量取供试品溶液与对照品溶液各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)混合溶液5.0ml,振摇1分钟,放置10分钟。供试品溶液试管中精密加入正庚烷与水各3ml,对照品溶液试管中精密加入正庚烷2ml与水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(取硫酸尼罗蓝0.04g,加水200ml使溶解,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 精密量取本品10ml,冻干或加无水乙醇20ml,于60℃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。加冰醋酸-三氯甲烷(3:2)溶液30ml使残渣溶解。精密加饱和碘化钾溶液0.5ml,密塞,准确振摇萃取1分钟,加新沸并放冷的水30ml与淀粉指示液5ml,立即用硫代硫酸钠滴定液(0.01mol/L)滴定至上层水相蓝色消失,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1.0ml。

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适量,用四氢呋喃-异丙醇(5:3)溶液稀释并制成每1ml中约含丙泊酚1 μ g的溶液,作为对照溶液。另精密称取3,3',5,5'-四异丙基联苯酚(杂质I)对照品适量,加四氢呋喃-异丙醇(5:3)溶液溶解并定量稀释制成每1ml中约含1 μ g的溶液,作为对照品溶液。照含量测定项下的色谱条件,精密量取供试品溶液、对照溶液与对照品溶液各10 μ 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杂质I保留时间一致的色谱峰,按外标法以峰面积计算,含杂质I不得过丙泊酚标示量的0.1%;其他单个杂质峰面积不得大于对照溶液主峰面积的2倍(0.2%),其他各杂质峰面积的和不得大于对照溶液主峰面积的4倍(0.4%)。供试品溶液色谱图中小于对照溶液主峰面积0.2倍的色谱峰忽略不计(0.02%)。

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;另精密称取2,6-二异丙基-1,4-苯醌(杂质II)对照品适量,加四氢呋喃-异丙醇(5:3)溶液溶解并定量稀释制成每1ml中约含1 μ g的溶液,作为对照品溶液。照含量测定项下的色谱条件,检测波长为254nm。精密量取供试品溶液与对照品溶液各10 μ 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杂质II保留时间一致的色谱峰,按外标法以峰面积计算,含杂质II不得过丙泊酚标示量的0.1%。

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,置60℃水浴减压旋转蒸发15分钟。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)溶液使残渣溶解并定量转移至25ml量瓶中,再加上上述溶剂稀释至刻度,摇匀,用0.45 μ m的微孔滤膜滤过,取续滤液作为供试品溶液。精密量取供试品溶液与异丙醇-异辛烷(2:8)溶液各5ml,分别置甲、乙两支具塞试管中,各精密加0.25%4-甲氧基苯胺冰醋酸溶液(临用新制)1ml,密塞,摇匀,避光准确放置10分钟,以异丙醇-异辛烷(2:8)溶液为空白,照紫外-可见分光光度法(通则0401),在350nm的波长处分别测定吸光度 A_1 、 A_2 ;另取供试品溶液,以异丙醇-异辛烷(2:8)溶液为空白,在350nm的波长处测定吸光度 A_0 。按下式计算,本品的甲氧基苯胺值不得过5.0。

$$\text{甲氧基苯胺值} = \frac{25 \times [1.2 \times (A_1 - A_2) - A_0]}{C \times V}$$

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-甲氧基苯胺冰醋酸溶液后溶液的稀释因子;

A_1 为甲具塞试管中供试品溶液的吸光度值;

A_2 为乙具塞试管中供试品溶液的吸光度值;

A_0 为未加入4-甲氧基苯胺冰醋酸溶液的供试品溶液的吸光度值。

溶血磷脂酰胆碱和溶血磷脂酰乙醇胺 精密量取本品1ml,置10ml量瓶中,用异丙醇-正庚烷(2:1)溶液稀释至刻度,摇匀,作为供试品溶液。取溶血磷脂酰乙醇胺对照品适

量,加三氯甲烷-甲醇(2:1)溶液适量使溶解,用异丙醇-正庚烷(2:1)溶液稀释制成每1ml中约含0.5mg的溶液,量取该溶液0.5ml,加供试品溶液1ml,混匀,作为系统适用性溶液。照高效液相色谱法(通则0512)试验,用二羟基丙基硅烷键合硅胶为填充剂(Ultimate Diol, 250mm×4.6mm, 5 μ m或效能相当的色谱柱);以甲醇-水-冰醋酸-三乙胺(85:15:0.5:0.05)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;检测器为蒸发光散射检测器(以下参数供参考:雾化气为氮气,雾化气压力为25psi,漂移管温度为70 $^{\circ}$ C);柱温为40 $^{\circ}$ C。按下表进行梯度洗脱。溶血磷脂酰乙醇胺峰与相邻峰的分度应符合要求。另取溶血磷脂酰胆碱对照品与溶血磷脂酰乙醇胺对照品各适量,精密称定,加三氯甲烷-甲醇(2:1)溶液适量使溶解,用异丙醇-正庚烷(2:1)溶液定量稀释制成每1ml中分别约含溶血磷脂酰胆碱0.02、0.04、0.1、0.2mg和溶血磷脂酰乙醇胺0.01、0.02、0.05、0.1mg的混合溶液,作为系列对照品溶液;精密量取上述4种对照品溶液各20 μ l,分别注入液相色谱仪,记录色谱图。根据供试品溶液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,以浓度的对数和对应峰面积的对数计算线性回归方程。另精密量取供试品溶液20 μ l注入液相色谱仪,记录色谱图,由回归方程计算供试品溶液中溶血磷脂酰胆碱和溶血磷脂酰乙醇胺的含量。本品每1ml中含溶血磷脂酰胆碱不得过2.0mg,溶血磷脂酰乙醇胺不得过0.6mg。

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及溴甲酚紫指示液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(临用新制)100ml,置37~40 $^{\circ}$ C水浴中保温15分钟,并不断振摇。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C₃H₈O₃。每1ml中含甘油(C₃H₈O₃)应为20.2~24.8mg。

磷 精密量取本品3ml,置坩埚中,加氧化锌2g,缓慢灼烧至烟雾消失,将坩埚置600 $^{\circ}$ C灼灼1小时,取出,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;取磷酸二氢钾对照品约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与盐酸溶液(1→2)10ml

使溶解,用水稀释至刻度,摇匀,作为对照品溶液。精密量取供试品溶液与对照品溶液各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0.5mol/L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,临用新制)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(通则0401),在720nm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(通则0632),渗透压摩尔浓度应为280~330mOsmol/kg。

细菌内毒素 取本品,依法检查(通则1143),每1mg丙泊酚中含内毒素的量应小于0.33EU。

无菌 取本品,经薄膜过滤法处理,依法检查(通则1101)应符合规定。

其他 应符合注射剂项下有关的各项规定(通则0102)。

【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(4.6mm×150mm, 5 μ m或效能相当的色谱柱),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 $^{\circ}$ C。按下表进行梯度洗脱。取丙泊酚与杂质II对照品各适量,加四氢呋喃-异丙醇(5:3)溶液溶解并稀释制成每1ml中约含丙泊酚1mg与杂质II 3 μ g的溶液,作为系统适用性溶液。取该溶液10 μ l注入液相色谱仪,记录色谱图,丙泊酚峰与杂质II峰之间的分离度应符合要求。

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)溶液定量稀释制成每1ml中约含丙泊酚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;另取丙泊酚对照品适量,精密称定,加四氢呋喃-异丙醇(5:3)溶液溶解并定量稀释制成每1ml中约含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。

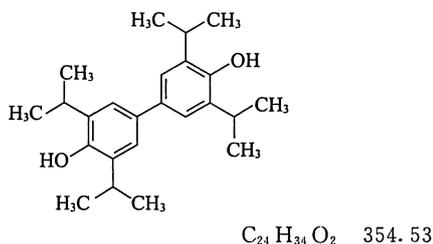
【规格】 (1)10ml:0.1g (2)20ml:0.2g (3)50ml:0.5g

【贮藏】 密闭,在2~25 $^{\circ}$ C之间保存,不能冰冻。

曾用名: 丙泊酚注射液

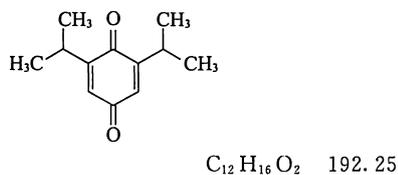
附:

杂质 I



3,3',5,5'-四异丙基联苯酚

杂质 II



2,6-二异丙基-1,4-苯醌

硫酸尼罗蓝

分子式: $C_{40}H_{40}N_6O_6S$; 分子量: 732.84

英文名: Nile blue A

CAS 号: 3625-57-8

附件 1 动态光散射法

动态光散射(Dynamic Light Scattering, DLS), 也称光子相关光谱(Photon Correlation Spectroscopy, PCS)。动态光散射技术是基于对散射光强度快速而短暂的波动进行分析, 这种波动是悬浮在液体中的粒子(包括脂肪乳粒)由于随机布朗运动或扩散引起的。采用合适的检测器(如光电倍增管), 在给定的角度(如 90°)测定快速波动的散射光强度。由散射光强度数据计算得自相关函数, 通过适当的解卷积算法, 转换得到强度加权扩散系数的近似分布。再通过 Stokes-Einstein 方程和经典(米氏)光散射理论计算小粒径乳粒的分布。

1. 对仪器的一般要求

具备(或不具备)样品自动稀释功能的合适的动态光散射仪, 一般散射角设置为 90° 。取 100、250 和 400nm 的标准粒子(聚苯乙烯标准粒子或其他合适的微球体), 每种粒子测定 3 次, 平均粒径的相对标准偏差应不大于 10%, 光强平均粒径和标准偏差应在可接受的误差范围内。

2. 测定方法

在预先经 $0.2\mu\text{m}$ 孔径过滤器过滤并经超声脱气的水中, 加入适量样品。缓慢搅拌得到均匀的轻微浑浊的混悬液。将仪器散射角度设置为 90° 进行测定。只要卡方(χ^2)拟合优度

参数保持可接受的低值(视每台仪器的规格而定), 样品的测试结果就是可接受的。

如果仪器中配有自动稀释系统, 可直接将初始高浓度的样品注入仪器中, 由仪器自动稀释至适合的浓度进行检测。需确保浓度不过高, 否则会因为多重散射和液滴间相互作用产生假象。如果仪器不具备自动稀释功能, 则需手动稀释(第一次至少稀释 10 倍), 然后装入一个插入式的样品池中。依据仪器规格及技术参数制定最佳的稀释方案, 使待测样品池中的浓度能产生合适的散射强度以适于测定。

附件 2 光阻法测定乳状注射液中大于 $5\mu\text{m}$ 的乳粒

乳状注射液中大于 $5\mu\text{m}$ 的大粒子尾部的比例, 采用基于光阻或光消减原理的单粒子光学传感技术进行测定。应用单粒子光学传感技术时, 单个粒子通过狭窄的光感区域阻挡了一部分入射光线, 引起到达检测器的光强度瞬间降低, 此信号的衰减幅度理论上与粒子横截面(假设横截面积小于传感区域的宽度), 即粒子直径的平方成比例。用系列标准粒子建立粒径与信号大小的校正曲线。仪器测得样品中乳粒通过光感区产生的信号, 根据校正曲线算出样品中乳粒的粒径。使用光消减单粒子光学传感技术传感器时, 需知道重合限和最佳流速。

1. 对仪器的一般要求

将仪器的阈值设为 $1.8\mu\text{m}$, 上限为 $50\mu\text{m}$ 。分别测定 $5\mu\text{m}$ 、 $10\mu\text{m}$ 两种规格的标准粒子, 每一种标准粒子检测三次, 所测得的标准粒子的平均数均粒径的相对标准偏差应不大于 10%, 与其标示值的偏差应小于 10%。此外, 所测得的每毫升标准粒子的数目应在标准粒子标示浓度的 $\pm 10\%$ 以内。

2. 测定法

如果仪器配有自动稀释系统, 直接用注射器或聚四氟乙烯管线将高浓度的样品注入仪器中, 由仪器自动稀释至适合的浓度再进行检测; 如果仪器不具备自动稀释功能, 则需手动稀释(第一次至少稀释 10 倍), 在预先经 $0.2\mu\text{m}$ 孔径过滤器过滤并经超声脱气的水中加入适量乳状注射液, 缓慢搅拌得到轻微浑浊的均匀混悬液。无论哪种稀释方式, 最终粒子浓度均应低于传感器的重合限。将检测器的阈值设为 $1.8\mu\text{m}$, 上限为 $50\mu\text{m}$, 测定样品, 每个样品测定 3 次。按下式计算大于 $5\mu\text{m}$ 乳粒的总体积占油相体积的百分比。

大乳粒% = 测得的大于 $5\mu\text{m}$ 乳粒的总体积(ml) × 稀释倍数 × 油相密度(g/ml) × 100 / [取样量(ml) × 油相标示浓度(g/100ml)] × 100%