

附件：泊洛沙姆 188 药用辅料标准草案公示稿

泊洛沙姆 188
Poluoshamu 188
Poloxamer 188



本品为 α -氢- ω -羟基聚(氧乙烯)_a-聚(氧丙烯)_b-聚(氧乙烯)_a 嵌段共聚物。由环氧丙烷和丙二醇反应，形成聚氧丙烯二醇，然后加入环氧乙烷形成嵌段共聚物。在共聚物中氧乙烯单元(a)为 75~85，氧丙烯单元(b)为 25~30，氧乙烯(EO)含量 79.9%~83.7%，平均分子量为 7680~9510。

【性状】 本品为白色或类白色蜡状固体，微有异臭。

本品在水或乙醇中易溶，在无水乙醇或乙酸乙酯中溶解，在乙醚或石油醚中几乎不溶。

【鉴别】 本品的红外光吸收图谱应与对照图谱(附图)一致。

【检查】酸碱度 取本品 1.0g，加水 10ml 溶解后，依法测定(通则 0631)，pH 值应为 5.0~7.5。

溶液的澄清度与颜色 取酸碱度项下的溶液，依法检查(通则 0901 与通则 0902)，应澄清无色。

氧乙烯 取本品 0.1~0.2g，用含 1% 4, 4-二甲基-4-硅杂戊磺酸钠的氘代水 1ml 或者含四甲基硅烷的氘代三氯甲烷 1ml 溶解；将样品溶液装入核磁共振管中，如果是氘代三氯甲烷为溶剂，加氘代水 1 滴，振摇，在核磁共振仪中，从 0 到 5×10^{-6} 扫描，以直接比较法定量，按下式计算氧乙烯(EO)值：

$$\text{EO} = 3300\alpha / (33\alpha + 58)$$

$$\text{式中 } \alpha = (A_2/A_1) - 1$$

A_1 为约 1.15×10^{-6} 处双峰的积分面积，代表氧丙烯的甲基；

A_2 为 $(3.2 \sim 3.8) \times 10^{-6}$ 处复合峰的积分面积，代表氧丙烯、氧乙烯的 CH_2O 和氧丙烯的 CHO ；

EO 为氧乙烯在整个分子组成中所占的比例，应为 79.9%~83.7%。

不饱和度 称取研细后的本品约 15.0g，精密加醋酸汞溶液 50ml，在磁力搅拌下使完全溶解，静置 30 分钟，间断振摇，加溴化钠结晶 10g，在磁力搅拌下混合 2 分钟，立即加酚酞指示液 1ml，用甲醇制氢氧化钾滴定液(0.1mol/L)滴

定，以空白试验和初始酸度校正[取泊洛沙姆 15.0g，加中性甲醇（对酚酞指示液显中性）75ml 溶解后，用甲醇制氢氧化钾滴定液（0.1mol/L）中和至对酚酞指示液显中性]。用下式计算不饱和度（mmol/g），不得过 0.034mmol/g。

$$\text{不饱和度} = (V_{\text{供}} - V_{\text{空白}} - V_{\text{初始}}) N/W$$

式中 V 为供试品、空白和初始酸度消耗的甲醇制氢氧化钾滴定液（0.1mol/L）的体积，ml；

N 为甲醇制氢氧化钾滴定液的浓度，mol/L；

W 为供试品重量，g。

平均分子量 取本品适量（约相当于分子量×0.002g），精密称定，精密加邻苯二甲酸酐-吡啶溶液 25ml，再加少许沸石，加热回流 1 小时，放冷，用吡啶冲洗冷凝器两次，每次 10ml，加水 10ml，混匀，加塞放置 10 分钟，精密加 0.66mol/L 氢氧化钠溶液 50ml，再加酚酞-吡啶溶液（1→100）0.5ml，用氢氧化钠滴定液（0.5mol/L）滴定，显微粉红色，持续 15 秒不褪色，并将滴定的结果用空白试验校正，即得。按下式计算供试品的平均分子量，应为 7680~9510。

$$\text{平均分子量} = 2000W / [(B-S) N]$$

式中 W 为供试品重量，g；

B 为空白消耗氢氧化钠滴定液（0.5mol/L）的体积，ml；

S 为供试品消耗氢氧化钠滴定液（0.5mol/L）的体积，ml；

N 为氢氧化钠滴定液的浓度，mol/L。

环氧乙烷、环氧丙烷与 1, 4-二氧六环 取本品 1g，精密称定，置顶空瓶中，精密加水 5ml，密封，作为供试品溶液。

另取环氧乙烷、环氧丙烷与 1, 4-二氧六环适量，用水溶解并定量稀释制成每 1ml 中含 0.2μg、1μg 与 1μg 的混合溶液，精密量取 5ml，置顶空瓶中，密封，作为对照品溶液。

照气相色谱法（通则 0521）测定，用 6% 氰丙基苯基-94% 二甲基聚硅氧烷（或极性相近）为固定液的毛细管柱为色谱柱（30m×0.25mm，1.40μm），起始温度为 35℃，维持 5 分钟，以每分钟 5℃ 的速率升温至 120℃，维持 5 分钟，再以每分钟 35℃ 的速率升温至 220℃，维持 5 分钟；进样口温度为 250℃；检测器温度为 280℃；顶空瓶平衡温度为 80℃，平衡时间为 30 分钟。取对照品溶液顶空进

样，环氧乙烷峰、环氧丙烷峰与 1, 4-二氧六环峰之间的分离度应符合要求。再取供试品溶液与对照品溶液分别顶空进样，记录色谱图。按外标法以峰面积计算，含环氧乙烷不得过 0.0001%，环氧丙烷不得过 0.0005%，1, 4-二氧六环不得过 0.0005%。

乙二醇、二甘醇与三甘醇 取本品 1.0g，精密称定，置 10ml 量瓶中，精密加入内标溶液（取 1,3 丁二醇适量，精密称定，加乙醇溶解并定量稀释制成每 1ml 中含 0.1mg 的溶液）1ml，用乙醇稀释至刻度，摇匀，作为供试品溶液。

另取乙二醇、二甘醇与三甘醇适量，精密称定，用乙醇溶解并定量稀释制成每 1ml 中各含 0.1mg 的混合溶液，精密量取 1ml，置 10ml 量瓶中，精密加内标溶液 1ml，用乙醇稀释至刻度，摇匀，作为对照品溶液。

照气相色谱法（通则 0521）测定，用 50% 苯基-50% 二甲基聚硅氧烷（或极性相近）为固定液的毛细管柱为色谱柱（30m×0.53mm, 1.0 μ m），起始温度为 60 $^{\circ}$ C，维持 5 分钟，以每分钟 10 $^{\circ}$ C 的速率升温至 100 $^{\circ}$ C，再以每分钟 4 $^{\circ}$ C 的速率升温至 170 $^{\circ}$ C，最后以每分钟 30 $^{\circ}$ C 的速率升温至 290 $^{\circ}$ C，维持 30 分钟；进样口温度为 270 $^{\circ}$ C；检测器温度为 290 $^{\circ}$ C。精密量取供试品溶液和对照品溶液各 1 μ l，分别注入气相色谱仪，记录色谱图。按内标法以峰面积计算，含乙二醇、二甘醇与三甘醇均不得过 0.01%。

二丁基羟基甲苯（标示含二丁基羟基甲苯时测定） 取本品适量，精密称定，加乙醇溶解并定量稀释制成每 1ml 中含 10050mg 的溶液，作为供试品溶液。

另取二丁基羟基甲苯对照品适量，精密称定，加乙醇溶解并定量稀释制成每 1ml 中含 2010 μ g 的溶液，作为对照品溶液。

照气相色谱法（通则 0521）测定，以 50% 苯基-50% 二甲基聚硅氧烷（或极性相近）为固定液的毛细管柱为色谱柱（30m×0.53mm, 1.0 μ m），起始温度为 60 $^{\circ}$ C，维持 5 分钟，以每分钟 10 $^{\circ}$ C 的速率升温至 100 $^{\circ}$ C，再以每分钟 4 $^{\circ}$ C 的速率升温至 180 $^{\circ}$ C，最后以每分钟 30 $^{\circ}$ C 的速率升温至 290 $^{\circ}$ C，维持 30 分钟；进样口温度为 270 $^{\circ}$ C；检测器温度为 290 $^{\circ}$ C。精密量取供试品溶液与对照品溶液各 12 μ l，分别注入气相色谱仪，记录色谱图。按外标法以峰面积计算，含二丁基羟基甲苯不得过 0.02%。

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

1.0%。

炽灼残渣 取本品 1.0g，依法检查（通则 0841），遗留残渣不得过 0.4%。

重金属 取炽灼残渣项下遗留的残渣，依法检查（通则 0821 第二法），含重金属不得过百万分之二十。

砷盐 取本品 1.0g，加盐酸 5ml 与水 23ml，振摇使溶解，依法检查（通则 0822 第一法），应符合规定（0.0002%）。

细菌内毒素（供注射用） 取本品，依法检查（通则 1143），每 1mg 中含内毒素的量应小于 0.012EU。

【类别】 药用辅料，增溶剂和乳化剂等。

【贮藏】 遮光，密闭保存。

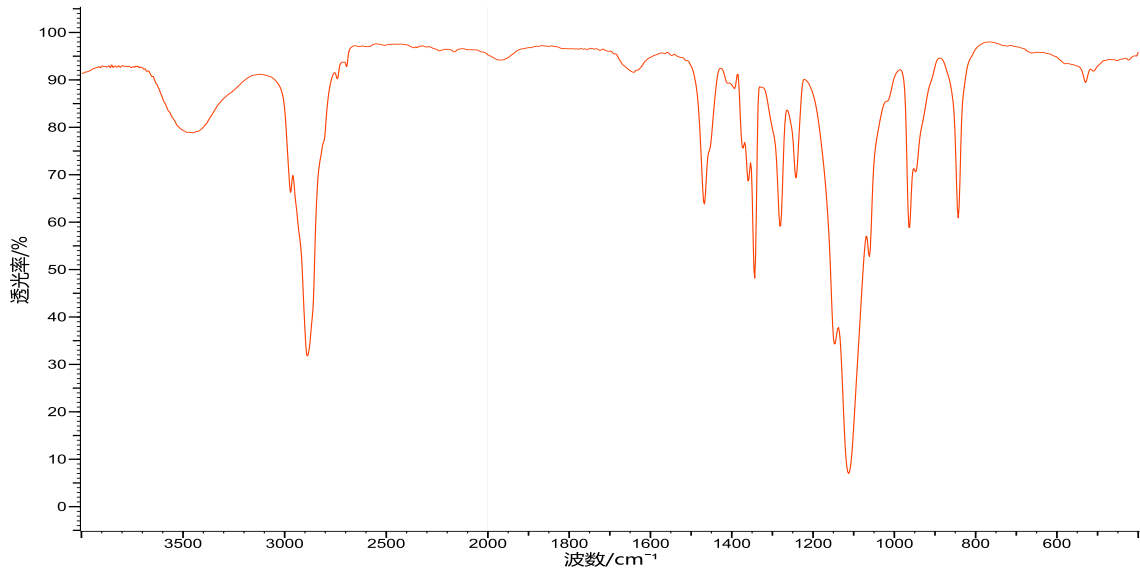
【标示】 如加抗氧剂，应标明抗氧剂名称与用量。

附：醋酸汞溶液的配制 取醋酸汞 50g，用加有冰醋酸 0.5ml 的甲醇 900ml 溶解，加甲醇稀释到 1000ml，摇匀，如显黄色不能使用；如显浑浊，应滤过，如滤后仍浑浊或呈黄色则不能用。本品宜临用时新制。贮于棕色瓶中，在暗处保存。

邻苯二甲酸酐-吡啶溶液的配制与标定 取吡啶 500ml（吡啶含水量应小于 0.1%；或取吡啶 500ml，加邻苯二甲酸酐 30g，溶解后，进行蒸馏，取其中间馏分应用），加邻苯二甲酸酐 72g，剧烈振摇至完全溶解或在 40℃ 水浴上加热使其完全溶解，避光，放置过夜，即得。

精密量取上述溶液 10 ml，加吡啶 25ml 与水 50ml，混匀，放置 15 分钟，加酚酞-吡啶溶液（1→100）0.5ml，用氢氧化钠滴定液（0.5mol/L）滴定，消耗滴定液量应为 37.6~40.0ml。

附图：药用辅料泊洛沙姆 188 红外光吸收对照图谱



注：本品在水或乙醇中易溶，在无水乙醇或乙酸乙酯中溶解，在乙醚或石油醚中几乎不溶。

起草单位：南京威尔生物科技有限公司

复核单位（指导单位）：江苏省食品药品监督检验研究院 联系电话：025-86251150

参与单位：（法国）赛诺菲（北京）制药有限公司

泊洛沙姆 188 药用辅料标准草案起草说明

一、**性状**：根据《国家药用辅料标准编写细则（2023 年暂行版）》，微有异臭的描述不便于试验验证，故删除此描述；另外将溶解度放在正文最后，以注的形式体现。

二、**氧乙烯**：2020 年版《中国药典》中 A_1 为 1.15×10^{-6} 处双峰的积分面积，代表氧丙烯的甲基，因征集样品的核磁图显示，该处的峰型不一定是双峰，将此处描述修订为“ A_1 为约 1.15×10^{-6} 处峰的积分面积”。

三、**二丁基羟基甲苯（标示含二丁基羟基甲苯时测定）**：2020 年版《中国药典》中的供试品溶液在室温较低时会出现析出的情况，故将原标准中的供试品浓度和对照品浓度降低一半，进样体积增加一倍，可避免析出。将供试品浓度由 100mg/ml 修订为 50mg/ml，对照品浓度由 20 μ g/ml 修订为 10 μ g/ml；进样体积由 1 μ l 修订为 2 μ l，绝对进样量不变。