

丙泊酚乳状注射液在中国健康受试者中的生物等效性研究

Bioequivalence study of propofol injectable emulsion in healthy Chinese volunteers

药代动力学与生物等效性研究

Pharmacokinetics and Bioequivalence Study

孙守飞¹, 李文馨², 董江涛³,
张静³, 杨艳皎⁴, 刘瑞霞⁵

(1. 山东辰欣佛都药业股份有限公司, 山东 济宁 272500; 2. 山东省食品药品检验研究院, 山东 济南 250101; 3. 辰欣药业股份有限公司, 山东 济宁 272073; 4. 山东诺辰贝通医药科技有限公司, 山东 济宁 272073; 5. 河南(郑州)中汇心血管病医院 I 期研究中心, 河南 郑州 450000)

SUN Shou-fei¹, LI Wen-xin²,
DONG Jiang-tao³, ZHANG Jing³,
YANG Yan-jiao⁴, LIU Rui-xia⁵

(1. Shandong Cisen Fodu Pharmaceutical Co., Ltd., Jining 272500, Shandong Province, China; 2. Shandong Institute for Food and Drug Control, Jinan 250101, Shandong Province, China; 3. Cisen Pharmaceutical Co., Ltd., Jining 272073, Shandong Province, China; 4. Shandong Nuochen Beitong Pharmaceutical Technology Co., Ltd., Jining 272073, Shandong Province, China; 5. Henan Zhonghui Hospital, Zhengzhou 450000, Henan Province, China)

作者简介: 孙守飞(1987-), 男, 中级工程师, 主要从事药物临床试验相关的研究工作

通信作者: 董江涛, 副高级工程师
Tel: (0537)2985903

E-mail: 8011@cisengroup.com

摘要:目的 评价丙泊酚乳状注射液在中国健康受试者中的药代动力学和药效学,并考察丙泊酚脂肪乳注射液受试制剂和参比制剂在健康人体的生物等效性。**方法** 本研究用单剂量、两周期、双交叉空腹试验设计。入组的32例健康受试者以 $30\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 的速度缓慢静脉输注受试制剂或参比制剂30 min。用高效液相色谱串联质谱(HPLC-MS/MS)法测定血浆中丙泊酚的浓度,计算2种制剂的药代动力学参数;测定脑电双频指数(BIS),计算2种制剂的药效动力学参数;记录试验期间发生的不良事件。**结果** 31例受试者进入药代动力学参数集,受试制剂和参比制剂的主要药代动力学参数如下: $C_{\max}$ 分别为(660.87 ± 110.25)和(683.13 ± 125.75) $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$, AUC_{0-1} 分别为(473.50 ± 86.03)和(478.40 ± 80.25) $\text{h}\cdot\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$, $\text{AUC}_{0-\infty}$ 分别为(500.45 ± 96.49)和(507.84 ± 88.00) $\text{h}\cdot\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$, $t_{\max}$ 分别为0.47(0.25,0.53)和0.50(0.40,0.54) h , $t_{1/2}$ 分别为(2.97 ± 1.74)和(3.08 ± 1.82) h 。31例受试者进入生物等效性分析集,受试制剂与参比制剂主要药代动力学参数 $C_{\max}$ 、 AUC_{0-1} 、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 的几何均值比值的90%置信区间分别为92.64%~101.39%、96.43%~101.00%和95.67%~100.70%。受试制剂和参比制剂的主要药效动力学参数如下: $\text{BIS}_{\min}$ 分别为 75.94 ± 13.66 和 74.39 ± 12.32 , $\text{BIS}_{\text{AUC}_{0-60\text{ min}}}$ 分别为 5569.85 ± 182.78 和 5575.68 ± 166.19 , $T-\text{BIS}_{\min}$ 分别为23.00和29.00 min。本研究无严重不良事件发生。**结论** 2种制剂在中国健康受试者中具有生物等效性,安全性良好。

关键词: 丙泊酚乳状注射液; 药代动力学; 药效学; 生物等效性

DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.01.018

中图分类号: R971.2 **文献标志码:** A

文章编号: 1001-6821(2025)01-0086-05

Abstract: Objective To evaluate the pharmacokinetics (PK) and pharmacodynamics (PD) of propofol injectable emulsion, and to assess the bioequivalence of test and reference formulations in healthy Chinese adult volunteers. **Methods** Thirty-two healthy Chinese adult volunteers were recruited and randomly assigned to a fasting, single-dose, two-period and double-crossover study. Propofol was given to eligible subjects at a speed of $30\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ for 30 min. The concentration of propofol in plasma was determined by validated high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HPLC-MS/MS) method. The PK parameters of the two preparations were calculated. Bispectral index (BIS) was measured to calculate the PD parameters of two formulations. Adverse events during the trial were recorded. **Results** Thirty-one volunteers were included in the pharmacokinetic parameter set. The mean values of PK parameters of test

and reference formulations were as follows: $C_{\max}$ were (660.87 ± 110.25) and $(683.13 \pm 125.75) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$; AUC_{0-t} were (473.50 ± 86.03) and $(478.40 \pm 80.25) \text{ h} \cdot \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$; $\text{AUC}_{0-\infty}$ were (500.45 ± 96.49) and $(507.84 \pm 88.00) \text{ h} \cdot \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$; $t_{\max}$ were 0.47 (0.25, 0.53) and 0.50 (0.40, 0.54) h; $t_{1/2}$ were (2.97 ± 1.74) and $(3.08 \pm 1.82) \text{ h}$. Thirty-one volunteers were included in the bioequivalence set. The 90% confidence intervals (CI) for the geometric mean ratios of $C_{\max}$, AUC_{0-t} , $\text{AUC}_{0-\infty}$ were 92.64%–101.39%, 96.43%–101.00%, 95.67%–100.70%, respectively. The mean values of PD parameters of test and reference formulations were as follows: $\text{BIS}_{\min}$ were (75.94 ± 13.66) and (74.39 ± 12.32) ; $\text{BIS}_{\text{AUC } 0-60 \text{ min}}$ were $5\ 569.85 \pm 182.78$ and $5\ 575.68 \pm 166.19$; $T - \text{BIS}_{\min}$ were 23.00 and 29.00 min, respectively. There were no serious adverse events. **Conclusion** Two formulations of propofol injectable emulsion were bioequivalent and both of them exhibited good safety.

Key words: propofol injectable; pharmacokinetics; pharmacodynamics; bioequivalence

丙泊酚是临床常用的静脉麻醉药之一,主要用于全身麻醉诱导和维持,重症监护患者辅助通气治疗时的镇静等,具有麻醉诱导起效快,苏醒迅速且功能恢复完善,药物不良反应发生率低等优点,是一种理想的静脉全麻药^[1-3]。本研究以辰欣药业股份有限公司研制的丙泊酚乳状注射液(规格:每瓶 20 mL/0.2 g)为受试制剂(test, T),以持证商为英国 Aspen Pharma Trading Limited 的丙泊酚乳状注射液(商品名:得普利麻[®],规格:每瓶 20 mL/0.2 g)为参比制剂(reference, R),评价空腹状态下给予 2 种制剂在健康受试者体内的生物等效性。

材料与方法

1 材料

药品与试剂 丙泊酚乳状注射液(T),规格:每瓶 20 mL/0.2 g,批号:2105110631,辰欣药业股份有限公司生产;丙泊酚乳状注射液(R),规格:每瓶 20 mL/0.2 g,批号:X19138B,注册证号:H20171277,英国 Aspen Pharma Trading Limited 生产。丙泊酚对照品,规格:每瓶 100 mg,纯度:99.1%,批号:BCCB7863,美国 SIGMA 提供;内标丙泊酚-d17,规格:每瓶 100 mg,纯度:96.9%,批号:3258-094A2,加拿大 TLC Pharmaceutical Standards 提供。

仪器 LC-20ADXR 高效液相色谱仪, SIL-30ACMP 自动进样器,均为日本 Shimadzu 公司产品; Triple Quad 6500+ 质谱仪,美国 AB Sciex 公司产品。

2 受试者选择

本试验方案经河南(郑州)中汇心血管病医院伦理委员会批准(伦理批号:2021HDEC PJ37,临床试验备案号:202100519-01)。所有受试者均签署知情同意书。本试验入组 32 例,31 例受试者完成了两周期给药。入组受试者包含 25 例男性(78.13%)和 7 例女性

(21.87%),平均年龄为 (29.53 ± 7.99) 岁,平均体质指数为 $(22.87 \pm 1.87) \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ 。

入选标准 ①受试者(包括男性受试者)自筛查前 14 d 内至试验结束后 3 个月内无妊娠、捐精及捐卵计划且自愿采取有效避孕措施;②年龄为 18~55 周岁男性和女性受试者(包括 18 周岁和 55 周岁);③男性受试者体质量不低于 50 kg,女性受试者体质量不低于 45 kg;④体质指数在 $19.0 \sim 26.0 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ 内(包括临界值);⑤受试者在试验过程中无增重或减重计划;⑥无心血管、肝、肾、消化系统、呼吸系统、神经系统、淋巴系统、精神异常及代谢异常等慢性疾病史或严重疾病史。

排除标准 ①有恶性高热遗传家族史者;②有潜在困难气道风险者;③有脂肪代谢障碍或须慎用脂肪乳剂者;④家族中有麻醉意外史者;⑤有严重呼吸暂停综合征者;⑥经临床医师判断有临床意义的异常情况,包括体格检查、生命体征检查(包括体温、脉率及血压)、心电图或临床实验室检查;⑦女性受试者在筛查期或试验过程中正处在哺乳期或妊娠检查结果阳性。

3 分组、给药方法与血样采集

本研究用单中心、开放、随机、单剂量、两周期、两序列、交叉试验设计^[4-6]。

受试者获得随机号后按照随机表分为 2 个给药序列(1 = TR, 2 = RT)。每例受试者进行 2 个周期试验,每周期给药 1 次,已随机的受试者隔夜空腹至少 10 h 后,给药当天按分配的给药序列 T 或 R,两周期给药量按第一周期体质量进行换算(以 $30 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 静脉输注 30 min)。连续 2 次给药期间设 7 d 清洗期。

在试验的每周期第 1 天进行相应的生命体征(包括体温、脉率及血压)检测(给药前 1 h 内及开始给药后 2、4、12 h),血样采集[给药 0 h(给药前 60 min 内)和开始给药后 2、5、10、15、20、24、28、30、32、34、36、

40、50 min 和 1、2、4、6、8 和 12 h], 注射痛评价(在给药完成后受试者意识、定向力完全恢复后 15 min 内)及脑电双频指数(bispectral index, BIS)监测(在给药前 5 min 至开始给药后 60 min 内), 并观察和记录不良事件和合并用药情况^[7-8]。

每次取静脉血约 4 mL 加入含 EDTA-K₂ 抗凝剂的真空采血管中, 立即轻柔地上下翻转采血管 6~8 次, 并于混匀后室温条件下直立放置, 之后置于低温离心机(温度范围为 2~8 ℃)以约 1 700 × g 离心 10 min, 获得血浆样品。冻存管使用前需在冰浴中预冷至少 10 min。

4 测定条件与样品处理

本研究方法学建立和生物样本检测由武汉宏韧生物医药股份有限公司完成。

色谱条件 色谱柱: Ultimate XB C18, 2.1 mm × 50.0 mm, 5.0 μm, Welch; 流动相 A: 含 2 mmol · L⁻¹ 乙酸铵水溶液; 流动相 B: 乙腈; 流速: 1.00 mL · min⁻¹; 进样体积: 20.0 μL。梯度洗脱程序: 0~1.40 min, 35% B→95% B; 1.40~2.20 min, 95% B; 2.20~2.80 min, 95% B→35% B。

质谱条件 离子源: Electrospray ionization; 离子化模式: 负离子模式; 检测模式: 多反应监测; 电喷雾电压: -3 500 V; 涡轮离子喷雾温度: 550 ℃; 用于定量分析的监测离子分别为 m/z 177.1→177.1(丙泊酚)和 m/z 194.1→194.1(丙泊酚-d₁₇)。

血浆样品处理 移取血浆样品 100 μL 于 96 孔深孔板中, 加入 1 000 ng · mL⁻¹ 内标工作溶液 25 μL 及纯化水 100 μL, 涡旋混合 5 min; 给每个样品中加入甲醇 350 μL, 涡旋混合 5 min; 在 4 ℃ 下以 1 700 × g 离心 15 min; 转移上清液 150 μL 至另一块 96 孔板中, 涡旋混合 5 min 后进样。

5 方法学考察与评价

专属性 在样品测定条件下, 空白血浆样本处理后, 丙泊酚和内标的保留时间约为 0.97 和 0.96 min,

在样品峰处均无干扰。结果见图 1。

标准曲线和定量下限 用空白血浆将丙泊酚标准贮备液稀释成 5.00、10.00、20.00、50.00、150.00、450.00、1 080.00、1 200.00 ng · mL⁻¹ 的系列质量浓度溶液, 按“血浆样本处理”操作, 以丙泊酚面积与内标峰面积之比对浓度(权重 1/ x^2) 进行线性回归。结果显示, 在 5.00~1 000.00 ng · mL⁻¹ 内, 线性关系良好, 回归方程为 $y = 2.29 \times 10^{-4}x - 1.16 \times 10^{-4}$ ($R^2 = 0.9923$)。定量下限为 5.00 ng · mL⁻¹。

精密度与回收率 配制最低定量下限、低、中、高 4 个质量浓度的丙泊酚质控样本(5.00、15.00、110.00 和 900.00 ng · mL⁻¹), 每种质量浓度 6 份, 测定 3 个批次。按“血浆样品处理”项下操作, 以当日测得的浓度计算测定日内、日间精密度(relative standard deviation, RSD)。用低、中、高 3 个质量浓度水平的质控样本(15.00、110.00 和 900.00 ng · mL⁻¹) 计算人血浆提取样品加内标的峰面积比, 与空白人血浆经提取后的样品再加入待测物和内标后测得的峰面积比进行比较, 计算回收率, 结果见表 1。

基质效应 人血浆对待测物和内标的测定无显著影响, 高脂血基质对待测物和内标的测定无显著影响, 溶血基质对待测物和内标的测定无显著影响, RSD 均小于 10%。

稳定性 用甲醇配制的分析物储备液室温短期稳定性为 24 h; 用甲醇: 水(50:50, $v:v$) 配制的分析物工作溶液室温短期稳定性 24 h; 用甲醇配制的分析物储备液在 4 ℃ 储存条件长期稳定性为 31 d; 用甲醇: 水(50:50, $v:v$) 配制的分析物工作溶液在 4 ℃ 储存条件长期稳定性为 32 d; 样品离心分离前基质中分析物在室温下稳定性为 1 h; 样品前处理过程中在湿冰条件下的稳定性为 24 h; 血浆中分析物在 -20 ℃ 和 -80 ℃ 条件下经过 5 次冻融后稳定; 血浆中分析物储存在 -20 ℃ 和 -80 ℃ 条件下 32 和 89 d 稳定。

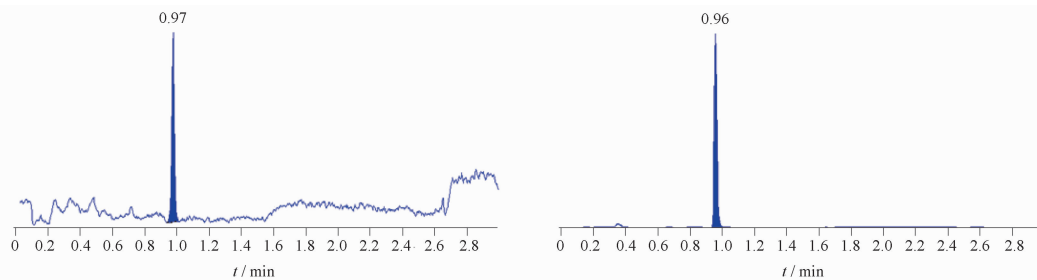


图 1 丙泊酚(I)和内标(IS; II)的典型色谱图

Figure 1 Representative chromatograms of propofol (I) and internal standard (IS; II)

A: Blank plasma; B: Plasma spiked with propofol and IS at the lower limit of quantification

表 1 用高效液相色谱串联质谱法检测丙泊酚在人血浆中的精密度和回收率**Table 1** Determination of precision and recovery of propofol in human plasma using high – performance liquid chromatography – tandem mass spectrometry

Concentration (ng · mL ⁻¹)	Intra – day			Inter – day			Extraction recovery(%)
	Measured (ng · mL ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	RSD(%)	RE(%)	Measured (ng · mL ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	RSD(%)	RE(%)	
5.00	4.03 ± 0.26	6.50	-19.47	4.73 ± 0.69	14.60	-5.53	–
15.00	13.87 ± 0.16	1.17	-7.56	14.63 ± 0.76	5.19	-2.43	103.64
110.00	104.00 ± 2.37	2.28	-5.45	104.67 ± 2.81	2.68	-4.97	107.78
900.00	857.67 ± 20.57	2.40	-4.70	849.00 ± 18.00	2.12	-5.70	101.32

RSD: Relative standard deviation; RE: Relative error.

6 统计学处理

用 Phoenix WinNonlin 8.2 或以上版本软件对药代动力学数据进行分析,用 SAS 9.4 或以上版本软件进行生物等效性评价及安全性数据统计分析。

结 果

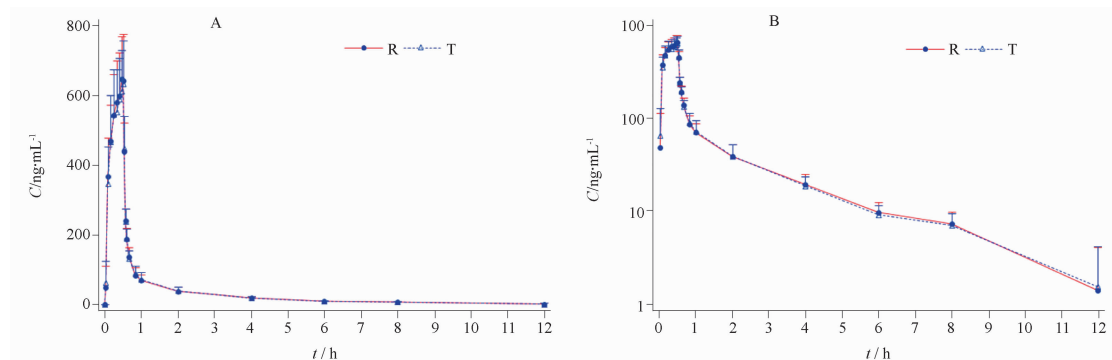
1 受试者入组情况

本试验共入组 32 例受试者,最终有 31 例受试者完

成试验。所有受试者用药依从性良好,1 例受试者第一周期给药过程中发生管路堵塞,采血点缺失,于给药后 10 min 退出试验,已采集血样未给予检测,第二周期未用药,其余受试者均按照方案完成两周期用药。

2 血药浓度 – 时间曲线

31 例受试者空腹给予 30 μg · kg⁻¹ · min⁻¹ 丙泊酚乳状注射液,静脉输注 30 min 后的血药浓度 – 时间曲线,见图 2。

**图 2** 空腹静脉输注丙泊酚乳状注射液受试制剂(T)和参比制剂(R,A)以及静脉输注 30 min 后(B)的平均血药浓度 – 时间曲线**Figure 2** The mean blood concentration time curve of test (T) preparation and reference preparation (R, A) after fasting intravenous infusion of propofol emulsion injection and (B) after 30 min intravenous infusion

3 药代动力学参数

31 名受试者空腹给予 30 μg · kg⁻¹ · min⁻¹ 丙泊酚乳状注射液,静脉输注 30 min 后的药代动力学参数,见表 2。

4 生物等效性

C_{max} 受试制剂和参比制剂几何均值比值为 96.92%, 90% 置信区间为 92.64% ~ 101.39%; AUC_{0-1} 受试制剂和参比制剂几何均值比值为 98.69%, 90% 置信区间为 96.43% ~ 101.00%; $AUC_{0-\infty}$ 受试制剂和参比制剂几何均值比值为 98.15%, 90% 置信区间为 95.67% ~ 100.70%; C_{max} 、 AUC_{0-1} 、 $AUC_{0-\infty}$ 受试制剂和参比制剂几何均值比值

表 2 空腹静脉滴注丙泊酚乳状注射液受试制剂和参比制剂的药代动力学参数($\bar{x} \pm s$)**Table 2** Pharmacokinetic parameters of the test preparation and the reference preparation for fasting intravenous propofol emulsion injection ($\bar{x} \pm s$)

Item	Test (n = 31)	Reference (n = 31)
C_{max} (ng · mL ⁻¹)	660.87 ± 110.25	683.13 ± 125.75
AUC_{0-1} (h · ng · mL ⁻¹)	473.50 ± 86.03	478.40 ± 80.25
$AUC_{0-\infty}$ (h · ng · mL ⁻¹)	500.45 ± 96.49	507.84 ± 88.00
t_{max} (h) [#]	0.47 (0.25, 0.53)	0.50 (0.40, 0.54)
λ_z (1/h)	0.28 ± 0.10	0.27 ± 0.09
$t_{1/2}$ (h)	2.97 ± 1.74	3.08 ± 1.82
$AUC_{\%extrap}$ (%)	5.22 ± 1.83	5.68 ± 2.60

[#]: Median (minimum, maximum).

的90%置信区间均落在了80%~125%,可认为受试制剂和参比制剂满足生物等效。

5 药效学参数

参与受试制剂和参比制剂的 $BIS_{AUC0-60\text{ min}}$ 、 $BIS_{\min}$ 、 $T-BIS_{\min}$ 计算有31例,其中受试制剂的 $BIS_{AUC0-60\text{ min}}$ 、 $BIS_{\min}$ 算术均值分别为 $5\,569.85 \pm 182.78$ 和 75.94 ± 13.66 , $T-BIS_{\min}$ 的中位数(最小值,最大值)为 23.00 ($1.00, 59.00$) min; 参比制剂的 $BIS_{AUC0-60\text{ min}}$ 、 $BIS_{\min}$ 算术均值为 $5\,575.68 \pm 166.19$ 和 74.39 ± 12.32 , R 的 $T-BIS_{\min}$ 的中位数(最小值,最大值)为 29.00 ($3.00, 59.00$) min。

6 安全性评价

本研究进入安全性分析集的32例受试者中,17例受试者共发生29例次不良事件,发生率为53.13%,且全部为药物不良反应。在输注受试制剂周期内有15例受试者发生22例次不良事件,发生率为46.69%。严重程度均为1级轻度,均已转归。在输注参比制剂周期内有7例受试者发生7例次不良事件,发生率为21.88%。严重程度均为1级轻度,均已转归。本研究期间受试者未发生严重不良事件、严重药物不良反应、导致退出的不良事件和导致退出的药物不良反应。

结 论

本研究以 BIS 作为主要药效动力学评价指标。在丙泊酚给药剂量为 $2\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的中国健康受试者研究中 $BIS_{\min}$ 值在35和55之间;丙泊酚中/长链脂肪乳注射液给药剂量为 $0.9\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的研究中 $BIS_{\min}$ 值约为 $70^{[9-12]}$ 。本研究的 $BIS_{\min}$ 值约为75,这可能是跟研究给药量小($0.9\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)、给药速度慢(30 min)、受试者基本处于意识清醒状态等有关。

根据文献报道,丙泊酚乳状注射液(规格:20 mL:0.2 g)的主要药代动力学参数的个体内变异系数(intra-subject coefficient of variation, CV%)约为25%。假设检验的显著性水平设置为0.05,检出受试制剂与参比制剂生物等效的把握度为80%,假设 T/R 几何均值比(geometric mean ratio, GMR)为0.95,等效界值为0.80~1.25,同时考虑受试者脱落风险,拟入组32例受试者。空腹试验结果中 $C_{\max}$ 的个体内变异度为10.48%,说明试验设计是合理的。

本研究根据《化学药品注射剂(特殊注射剂)仿制药质量和疗效一致性评价技术要求》,选择在中国上市的“得普利麻”作为参比制剂。研究结果显示,药代动力学参数与已上市同品种同剂量“得普利麻”和“静安”的公开的药代动力学参数非常相似。本研究受试制剂安全性良好,与原研参比制剂相比无差异,发生不良事件类型与原研参比制剂说明书报道不良事件类型基本一致。2种制剂在空腹状态下具有生物等效性。

参考文献:

- [1] BAKER M T, NAGUIB M. Propofol: The challenges of formulation [J]. *Anesthesiology*, 2005, 103(4): 860—876.
- [2] 彭妮,贾振飞,程刚. 丙泊酚及其制剂的研究进展[J]. 中国药理学杂志, 2012, (1): 17—25.
- [3] 顾庆玲,黄民,李嘉丽. 丙泊酚药物不良反应潜在机制的研究现状[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(12): 1815—1819.
- [4] SAHINOVIC M M, STRUYS M M, ABSALOM A R. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2018, 57(12): 1539—1558.
- [5] JUNGHEINRICH C, SCHARPF R, WARGENAU M, et al. Pharmacokinetics of the generic formulation propofol 1% fresenius in comparison with the original formulation (Disoprivan® 1%) [J]. *Clinical Drug Investigation*, 2002, 22(7): 417—427.
- [6] WARD D S, NORTON J R, GUIVARC' H P H, et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of propofol in a medium-chain triglyceride emulsion [J]. *Anesthesiology*, 2002, 97(6): 1401—1408.
- [7] 田鑫,陈霞,单爱莲,等. 丙泊酚脂肪乳注射液生物等效性研究实施和管理的专家共识[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(2): 204—208.
- [8] ABAD-SANTOS F, GALVEZ-MUGICA M A, SANTOS M A, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single bolus of propofol 2% in healthy volunteers [J]. *J Clin Pharmacol*, 2013, 43(4): 397—405.
- [9] TANG L, WANG K, PENG C, et al. A simplified and sensitive LC-APCI-MS/MS method for the quantification of propofol: Application to a bioequivalence study in healthy Chinese subjects [J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2020, 58(11): 664—674.
- [10] 曹婉雯,许重远,黄鹏翔,等. 丙泊酚注射液在中国健康受试者的药代动力学和药效动力学[J]. 中国临床药理学杂志, 2014, 30(5): 421—435.
- [11] 杨柳,阳国平,黄洁,等. 丙泊酚注射液在健康志愿者中的药代动力学与药效动力学[J]. 中国临床药理学杂志, 2013, 29(2): 136—138.
- [12] 詹甦,赵昌骏. 丙泊酚中/长链脂肪乳注射液生物等效性及药效动力学分析[J]. 创伤与急危重病医学, 2019, 7(4): 252—253.

(收稿日期 2024-07-13; 本文编辑 吴焕贤)