

国家药典委员会

药典通函〔2022〕296号

关于征求《中国药典》药品包装用橡胶密封件 8 个通用检测方法草案意见的通知

各有关单位：

按照《“十四五”国家药品安全及促进高质量发展规划》和《中国药典》2025 年版编制大纲的规划，我委组织有关单位及专家拟定了《中国药典》药包材标准体系及相应标准草案，现就体系中药品包装用橡胶密封件 8 个通用检测方法标准草案（详见附件 1）征求相关单位意见。

为确保标准的科学性、合理性和适用性，请相关单位尽快组织认真研核，无论是否有异议，均请及时反馈。若有异议，请附相关说明、实验数据和联系方式。

本次征求意见为期 1 个月，请将反馈意见表（见附件 2）以 EXCEL 电子版形式发送至指定邮箱（jiangyan@scsyjs.org）。

联系电话：18080878984（四川省药品检验研究院（四

川省医疗器械检测中心))，010-67079620 (国家药典委员会)

- 附件：1. 药品包装用橡胶密封件通用检测方法草案
2. 药品包装用橡胶密封件通用检测方法反馈意见
表



附件 1-1 药包材溶出物测定法征求意见稿

4204 药包材溶出物测定法

药包材溶出物系指采用特定的浸提介质和浸提条件浸提药包材时，从药包材中释放的物质。溶出物的测定是药包材化学性能检验的重要内容，本法适用于药包材溶出物试验分析的化学分析。

溶出物试验总则

本法给出的分析方法大部分为非特异性分析方法，这些方法和指标一般用于产品质量控制，同时也可用于药包材化学危害的初步评估。但是在具体试验中出现不符合标准的情况，并不能说明该项不合格带来的风险不可接受，需要采用特异性分析方法进行识别并结合拟包装药物综合评价其安全性。

由于不同给药途径药品的包装材料和容器的生物学风险程度存在差别，制造商应根据所包装药品的风险程度，结合材质、加工工艺，设定适合的溶出物试验项目及指标。

由于供试液长时间放置可能会影响部分试验项目的检验结果，如易氧化物、紫外吸收、总有机碳等，因此宜在供试液制备后 4 小时内开始试验。为减少偶然误差，本方法中所有分析试验应以两个平行试验组进行。

溶出物的供试液制备

供试液制备是一个复杂的过程，受时间、温度、表面积（重量）与体积比、浸提介质以及材料的相平衡的影响。

浸提容器 浸提应在洁净、化学惰性、密闭的容器中进行。为确保浸提容器不干扰浸提液，除另有规定外，浸提容器应为硼硅酸盐玻璃容器。

浸提介质 选择浸提介质时，应充分考虑药包材的性质、使用以及所包装药品的成分特性。浸提介质的性质和种类应尽可能包括实际使用的所有状况。常用的浸提介质有：

- a) 水；
- b) 65%乙醇；
- c) 正己烷。

浸提温度和时间 浸提温度和时间的选择一般应参考药包材的工艺条件，结合生产、运输、贮存和使用的最差条件，特别是灭菌工艺条件，同时要与浸提介质相适应。聚合物的浸提温度应在其玻璃化转变温度以下，如果玻璃化转变温度低于使用温度，浸提温度应低于熔化温度。常用的浸提温度和时间有：

- a) $58^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$, 24h;
- b) $70^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$, 2h;
- c) $70^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$, 24h;
- d) $110^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$, 0.5h;
- e) $121^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$, 0.5h。

浸提比例 浸提比例的选取一般应考虑药包材的形态及用途，使样品所有被测表面都浸没在浸提介质中。浸提之前可将材料切成小块，如切成约 $5\text{cm}\times 0.5\text{cm}$ 或 $3\text{cm}\times 0.3\text{cm}$ 的小块，表 1 中给出了推荐的切割尺寸，如品类通则中给出了具体的尺寸应按照品类通则执行。对于橡胶密封件、涂层材料、复合材料、多层材料等，考虑完整表面与切割表面存在潜在的溶出性能差异，应尽可能完整浸提。如需切割样品时，应考虑新暴露表面（如内腔或切面）的影响。一般按照表面积进行浸提，不规则形状样品可按照质量进行浸提，对于某些袋、瓶等容器类药包材的浸提可采用公称容量。常用的浸提比例有：

- a) 表面积/体积为 $6\text{cm}^2/\text{ml}$;
- b) 表面积/体积为 $3\text{cm}^2/\text{ml}$;
- c) 表面积/体积为 $0.5\text{cm}^2/\text{ml}$;
- d) 质量/体积为 $0.2\text{g}/\text{ml}$;
- e) 公称容量。

药包材溶出物测定常用的供试液制备方法见表 1。

表 1 药包材溶出物测定常用供试液制备方法

序号	供试液制备方法
一	取样品平整部分，切成 $5\text{cm}\times 0.5\text{cm}$ 的小块，置于玻璃容器中，按表面积/体积为 $6\text{cm}^2/\text{ml}$ 的比例加水，振摇洗涤，弃去水，重复操作两次。然后加同体积水，密闭，置高压蒸汽灭菌器中，在 $121^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 下浸提 0.5h（若加热至 121°C 导致材料

	被破坏则采用 $100^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 浸提 2h), 取出放冷至室温, 将样品与液体分离, 作为供试液。另取同批水不加样品, 同法操作, 作为空白液。
二	取完整样品适量, 置于玻璃容器中, 按表面积/体积为 $0.5\text{cm}^2/\text{ml}$ 的比例加水, 煮沸 5 分钟, 放冷, 再用同体积水冲洗 5 次。移至玻璃容器中, 加同体积水, 密闭, 置高压蒸汽灭菌器中, 在 $121^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 下浸提 0.5h, 取出放冷至室温, 将样品与液体分离, 作为供试液。另取同批水不加样品, 同法操作, 作为空白液。
三	取样品适量, 置于玻璃容器中, 按质量/体积为 $0.2\text{g}/\text{ml}$ 的比例加水, 振摇洗涤, 弃去水, 重复操作两次。然后加同体积水, 密闭, 置高压蒸汽灭菌器中, 在 $121^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 下浸提 0.5h, 取出放冷至室温, 将样品与液体分离, 作为供试液。另取同批水不加样品, 同法操作, 作为空白液。
四	取样品平整部分, 切成 $3\text{cm}\times 0.3\text{cm}$ 的小块, 置于玻璃容器中, 按表面积/体积为 $3\text{cm}^2/\text{ml}$ 的比例加水, 振摇洗涤, 弃去水, 重复操作两次。然后加同体积水, 密闭, 置高压蒸汽灭菌器中, 在 $110^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 下浸提 0.5h, 取出放冷至室温, 将样品与液体分离, 作为供试液。另取同批水不加样品, 同法操作, 作为空白液。
五	取样品平整部分, 切成 $3\text{cm}\times 0.3\text{cm}$ 的小块, 置于玻璃容器中, 按表面积/体积为 $6\text{cm}^2/\text{ml}$ 的比例加水, 振摇洗涤, 弃去水, 重复操作两次。然后加同体积水, 密闭, 在 $70^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 下浸提 24h, 取出放冷至室温, 将样品与液体分离, 作为供试液。另取同批水不加样品, 同法操作, 作为空白液。
六	取样品平整部分, 切成 $3\text{cm}\times 0.3\text{cm}$ 的小块, 置于玻璃容器中, 按质量/体积为 $0.2\text{g}/\text{ml}$ 的比例加水, 振摇洗涤, 弃去水, 重复操作两次。然后加同体积水, 密闭, 在 $70^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 下浸提 24h, 取出放冷至室温, 将样品与液体分离, 作为供试液。另取同批水不加样品, 同法操作, 作为空白液。
七	取样品平整部分, 切成 $5\text{cm}\times 0.3\text{cm}$ 的小块, 置于玻璃容器中, 按表面积/体积为 $6\text{cm}^2/\text{ml}$ 的比例分别加水, 振摇洗涤, 弃去水, 重复操作两次。在 $30\sim 40^{\circ}\text{C}$ 下干燥后分别加同体积水、65%乙醇 (50%乙醇) 和正己烷, 密闭, 依次在 $70^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、 $70^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ ($70^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$) 和 $58^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 下浸提 24h, 取出放冷至室温, 将样品与液体分离, 用同批试验用浸提介质补充至原体积作为供试液。另取同批水、65%乙醇和正己烷不加样品, 同法操作, 作为空白液。
八	取样品适量, 切成 $1\text{cm}\times 1\text{cm}$ 的小块, 置于玻璃容器中, 按质量/体积为 $0.2\text{g}/\text{ml}$ 的比例分别加水, 振摇洗涤, 弃去水, 重复操作两次。在 $30\sim 40^{\circ}\text{C}$ 下干燥后分别加同体积水、65%乙醇和正己烷, 密闭, 依次在 $70^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、 $70^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 和 $58^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 下浸提 24h, 取出放冷至室温, 将样品与液体分离, 用同批试验用浸提

	介质补充至原体积作为供试液。另取同批水、65%乙醇和正己烷不加样品，同法操作，作为空白液。
九	取样品平整部分，切成 $3\text{cm} \times 0.3\text{cm}$ 的小块，置于玻璃容器中，按表面积/体积为 $6\text{cm}^2/\text{ml}$ 的比例分别加水、65%乙醇和正己烷，密闭，依次在 $70^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ 、 $70^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ 和 $58^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ 下浸提 2h，取出放冷至室温，将样品与液体分离，用同批试验用浸提介质补充至原体积作为供试液。另取同批水、65%乙醇和正己烷不加样品，同法操作，作为空白液。
十	取样品平整部分，切成 $3\text{cm} \times 0.3\text{cm}$ 的小块，置于玻璃容器中，按表面积/体积为 $3\text{cm}^2/\text{ml}$ 的比例分别加水、65%乙醇和正己烷，密闭，依次在 $70^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ 、 $70^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ 和 $58^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ 下浸提 2h，取出放冷至室温，将样品与液体分离，用同批试验用浸提介质补充至原体积作为供试液。另取同批水、65%乙醇和正己烷不加样品，同法操作，作为空白液。
十一	取完整样品适量，置于玻璃容器中，按 $0.05\text{g}/\text{ml}$ 的比例加水，加热回流 5h，放冷至室温，将样品与液体分离，作为供试液。另取同批水不加样品，同法操作，作为空白液。

51 注 1：50%乙醇仅适用于外用液体塑料瓶及组件。

52 溶出物分析方法

53 澄清度与颜色 取水供试液适量，照澄清度检查法（通则 0902）和溶液颜色
54 检查法（通则 0901 第一法）检查。

55 pH 变化值 取水供试液和空白液各 20ml，加入氯化钾溶液（1→1000）1ml，
56 照 pH 测定法（通则 0631）测定。

57 酸/碱度 取水供试液 20ml，加溴麝香草酚蓝溶液（取溴麝香草酚蓝 50mg，
58 加 $0.02\text{mol}/\text{L}$ 氢氧化钠溶液 4ml 和乙醇 20ml 的混合溶液，使溶解，再加水稀释
59 至 100ml，即得）0.1ml，如溶液显黄色，用氢氧化钠滴定液（ $0.01\text{mol}/\text{L}$ ）滴定
60 至溶液显蓝色；如溶液显蓝色，用盐酸滴定液（ $0.01\text{mol}/\text{L}$ ）滴定至溶液显黄色；
61 如溶液显绿色，无需滴定。同法操作空白液校正。

62 吸光度 取供试液适量，必要时用孔径为 $0.45\mu\text{m}$ 的滤膜过滤，照紫外-可见
63 分光光度法（通则 0401）测定。

64 易氧化物 精密量取水供试液 20ml，精密加入 $0.002\text{mol}/\text{L}$ 高锰酸钾溶液
65 20ml 与稀硫酸 1ml，煮沸 3 分钟，迅速冷却至室温，加碘化钾 0.1g，在暗处放
66 置 5 分钟，用硫代硫酸钠滴定液（ $0.01\text{mol}/\text{L}$ ）滴定至浅棕色，再加入 5 滴淀粉

指示液后滴定至无色。另取空白液同法操作。易氧化物含量以二者消耗硫代硫酸钠滴定液（0.01mol/L）的体积之差表示，按下式计算：

$$V = \frac{(V_0 - V_s)C_s}{0.01}$$

式中 V ——二者消耗硫代硫酸钠滴定液（0.01mol/L）的体积之差，mL；

V_s ——供试液消耗硫代硫酸钠滴定液的体积，mL；

V_0 ——空白液消耗硫代硫酸钠滴定液的体积，mL；

C_s ——硫代硫酸钠滴定液的实际浓度，mol/L；

0.01——标准中规定的硫代硫酸钠滴定液的浓度，mol/L。

不挥发物 精密量取供试液及空白液各 50ml，分别置于已恒重的蒸发皿中，水浴蒸干，在 105℃干燥至恒重，计算二者之差。

重金属 精密量取水供试液 20ml，照重金属检查法（通则 0821，第一法）检查。

金属离子 取水供试液，照药包材中金属元素金属离子测定法（通则 4214）测定。

电导率 用水冲洗电导率仪的电极（光亮铂电极或铂黑电极）数次，取空白液冲洗电极至少 2 次，测定空白液的电导率不得过 3.0μS/cm（20℃±1℃）；再用水供试液冲洗电极至少 2 次，测定水供试液的电导率。若测定不是在 20℃±1℃条件下进行，则应对温度进行校正。

铵离子 取 25ml 纳氏比色管一支，加入水供试液 10ml，另取一支，加入规定浓度的氯化铵标准溶液 10ml，再分别加入碱性碘化汞钾试液 2ml，放置 15 分钟，目测比较。

氯化铵标准贮备液：称取 0.297g 氯化铵，置 1000ml 量瓶中，加水适量溶解，并稀释至刻度（每 1ml 相当于 0.1mg 的 NH_4 ）。

氯化铵标准溶液：临用前精确量取氯化铵标准贮备液稀释至所需浓度。

锌离子 取 25ml 纳氏比色管一支，加入经孔径为 0.45μm 的滤膜过滤的水供试液 10ml，另取一支，加入标准锌溶液（称取 44.0mg 硫酸锌七水化合物，用新沸过的冷水溶解并稀释至 1000ml，应临用新制）3ml 和空白液 7ml，再分别加入 2mol/L 盐酸 1ml 和亚铁氰化钾溶液（称取亚铁氰化钾三水化合物 4.2g，加水溶解并稀释至 100ml，摇匀，即得）3 滴，混匀，目测比较。

96 总有机碳（TOC） 配制线性范围在0.5~20mg/L的标准曲线，照制药用水总
97 有机碳测定法（通则0682）分别测定水供试液和空白液，计算两者之差。如果
98 样品供试液超出了该线性范围的上限，则将其进行适当稀释后再分析。

起草单位：山东省医疗器械和药品包装检验研究院 联系电话：0531-82682912

药包材溶出物测定法起草说明

一、制修订的目的意义

1. 溶出物的测定是药包材化学性能检验的重要内容，一般用于产品质量控制，是评估药包材安全性的重要指标。因此考察药包材溶出物是非常有必要的。

2. 形成“药包材溶出物测定法”方法标准，科学有效指导药包材溶出物测定。

二、起草过程

1. 查阅国内外相关标准并进行了标准比对。

2. 根据与参与单位沟通交流，以及历史数据的收集，确定药包材溶出物测定法初稿。

3. 通过多次会议征求意见，优化完善溶出物测定法。

4. 形成“药包材溶出物测定法”征求意见稿。

三、制修订的总体思路

遵循药典委对药包材标准体系的架构思路，参考《国家药包材标准》、《化学药品注射剂与塑料包装材料相容性研究技术指导原则（试行）》国食药监注〔2012〕267号、GB/T14233.1-2008《医用输液、输血、注射器具检验方法 第1部分：化学分析方法》、日本药方局、美国药典、欧洲药典等标准中的相关内容，结合在日常试验时存在的问题，制定本测定法。

四、需重点说明的问题

本标准是新增方法标准，按《中国药典》2020年版格式编制。本标准确定的主要内容是：

1. 名称：按《中国药典》2020 年版及药包材标准命名原则，拟定标准名称为：药包材溶出物测定法。

2. 适用范围：本标准适用于药包材溶出物试验分析的化学分析。

3. 溶出物试验总则：本标准制定了溶出物试验总则，加强了溶出物试验的科学性和规范性。

4. 溶出物的供试液制备：本标准给出了进行药包材供试液制备的关键浸提参数，并对各浸提参数进行了说明。以列表的形式给出了药包材常用的供试液制备方法，便于其他中小通则引用。

5. 溶出物分析方法：本标准确定了澄清度与颜色、pH 变化值、酸/碱度、吸光度、易氧化物、不挥发物、重金属、金属离子、电导率、铵离子、锌离子及总有机碳（TOC）共 12 项试验项目，并给出了相应的试验方法。除 TOC 和酸/碱度外，其余 10 项是现行国家药包材标准中原有的试验项目，本标准对这些试验项目的试验方法进行了统一，试验方法可以直接引用药典的，修改为药典方法，试验方法不能直接引用药典的，给出了具体的试验步骤。TOC 灵敏度高，可反映溶出物中有机物的总体情况，是评价药包材溶出特性的有效手段，因此参照中国药典及美国药典中的相关内容，增加了 TOC 试验项目及方法。

另外，本标准与方法标准，不设立限度。具体限度要求，参见各中小通则项下。

附件 1-2 药包材不溶性微粒测定法征求意见稿

4206 药包材不溶性微粒测定法

本法系用以测定药品包装材料和容器（以下简称药包材）中不溶性微粒的大小和数量。包括注射剂包装用橡胶塞、注射液用塑料容器-塑料输液瓶和输液袋、塑料输液容器用内盖和接口、免洗预灌封注射器用活塞和免洗笔式注射器用活塞、半组装预灌封注射器的不溶性微粒大小及数量的测定。

本法包括光阻法和显微计数法。当光阻法测定结果不符合规定或供试品不适用于用光阻法测定时，应采用显微计数法进行测定，并以显微计数法的测定结果作为判定依据。

试验环境及检测，光阻法及显微镜法的测定原理、对仪器的一般要求、仪器的校准同通则 0903 不溶性微粒检查法中的要求。

第一法 光阻法

（1）注射剂包装用橡胶塞：除质量协议或内控质量标准另有规定外，取被测胶塞数个（总表面积约 100cm^2 ），置 250ml 锥形瓶中，加入微粒检查用水适量（取用微粒检查用水的毫升数与被测胶塞总面积的平方厘米数之比为 1:1），用铝箔（或其他适宜的封口材料）盖住锥形瓶瓶口，置振荡器中（水平圆周转动，直径 $(12\pm 1)\text{mm}$ ，振荡频率 300 ± 10 转/分钟）振荡 20 秒。小心移开铝箔（或其他适宜的封口材料），先倒出部分供试液冲洗开启口及取样瓶后，将供试液倒入取样瓶中（或直接置于取样器上），静置 15 分钟或适当时间，开启搅拌器，缓慢搅拌使溶液均匀（或将供试品容器直接脱气后置于取样器上，不加搅拌），依法测定至少 3 次，每次取样量应不少于 5ml，记录数据，弃去第一次数据，取后续测定数据的平均值作为测定结果。

（2）注射液用塑料容器-塑料输液瓶和输液袋：除质量协议或内控质量标准另有规定外，取被测样品适量，加入公称容量的微粒检查用水按照生产工艺进行灌装、封口、灭菌，用水将容器外壁洗净，小心翻转 20 次，使溶液混合均匀，立即小心开启容器，先倒出部分供试品溶液冲洗开启口，再将供试品溶液倒入取样杯中，静置 15 分钟或适当时间，开启搅拌器，缓慢搅拌使溶液均匀（或将供试品容器直接脱气后置于取样器上，不加搅拌），依法测定至少 3 次，每次取样

28 应不少于 5ml, 记录数据, 弃去第一次数据, 取后续测定数据的平均值作为测定
29 结果。

30 注: 如适用, 可直接检测由供试品包装的成品制剂。

31 (3) 塑料输液容器用内盖和接口: 除质量协议或内控质量标准另有规定外,
32 取塑料输液容器用内盖或塑料输液容器用接口 5 个, 置 500ml 锥形瓶或适当容
33 器中, 加入 250ml 微粒检查用水, 用铝箔 (或其他适宜的封口材料) 盖住锥形瓶
34 瓶口, 置振荡器中 (水平圆周转动, 直径 (12 ± 1) mm, 振荡频率 300 ± 10 转/分
35 钟) 振荡 20 秒。小心移开铝箔 (或其他适宜的封口材料), 先倒出部分供试液
36 冲洗开启口及取样瓶后, 将供试液倒入取样瓶中 (或直接置于取样器上), 静置
37 15 分钟或适当时间, 开启搅拌器, 缓慢搅拌使溶液均匀 (或将供试品容器直接脱
38 气后置于取样器上, 不加搅拌), 依法测定至少 3 次, 每次取样量应不少于 5ml,
39 记录数据, 弃去第一次数据, 取后续测定数据的平均值作为测定结果。

40 (4) 免洗预灌封注射器活塞和免洗笔式注射器用活塞: 除质量协议或内控
41 质量标准另有规定外, 取被测活塞数个 (总表面积不少于 50cm^2), 置 250ml 锥形
42 瓶中, 加入微粒检查用水适量 (取用微粒检查用水的毫升数与被测活塞总面积的
43 平方厘米数之比为 1:1), 用铝箔 (或其他适宜的封口材料) 盖住锥形瓶瓶口, 置
44 振荡器中 (水平圆周转动, 直径 (12 ± 1) mm, 振荡频率 300 ± 10 转/分钟) 振荡
45 20 秒。小心移开铝箔 (或其他适宜的封口材料), 先倒出部分供试液冲洗开启口
46 及取样瓶后, 将供试液倒入取样瓶中 (或直接置于取样器上), 静置 15 分钟或适
47 当时间, 开启搅拌器, 缓慢搅拌使溶液均匀 (或将供试品容器直接脱气后置于取
48 样器上, 不加搅拌), 依法测定至少 3 次, 每次取样量应不少于 5ml, 记录数据,
49 弃去第一次数据, 取后续测定数据的平均值作为测定结果。

50 (5) 半组装预灌封注射器: 除质量协议或内控质量标准另有规定外, 取灭
51 菌后注射器适量, 以标称体积的微粒检查用水充装注射器, 并使用清洁活塞封闭,
52 翻转注射器 20 次, 翻转过程中可能需要振摇溶液, 使微粒适当悬浮。取下锥头
53 帽/针套, 并用推杆下压活塞, 将注射器内容物排至取样瓶中, 静置 15 分钟或适
54 当时间, 依法测定至少 3 次, 每次取样量应不少于 5ml, 记录数据, 弃去第一
55 次数据, 取后续测定数据的平均值作为测定结果。

56 第二法 显微计数法

57 (1) 注射剂包装用橡胶塞: 除质量协议或内控质量标准另有规定外,

58 a. 取完整被测胶塞数个 (总表面积尽量约 100cm^2), 置 250ml 三角烧杯中,

加入微粒检查用水适量(取用微粒检查用水的毫升数与被测胶塞总面积的平方米数之比为 1:1), 用铝箔(或其他适宜的材料封口)盖住三角烧杯杯口, 置振荡器中(水平圆周转动, 直径 (12 ± 1) mm, 振荡频率 300 ± 10 转/分钟)振荡 20 秒。小心移开铝箔(或其他适宜的封口材料), 供试液供进一步测试。

b. 用适宜的转移容器抽取或量取适量(不少于 25ml)的供试液, 沿滤器内壁缓缓注入经预处理的滤器中, 缓缓抽滤至滤膜近干(如所取供试液的量大于过滤漏斗容积, 则在抽滤时分批注入)。供试液全部抽滤后, 再用转移容器抽取或量取微粒检查用水 25ml 沿壁洗涤过滤漏斗, 并抽滤至滤膜近干, 保持抽滤状态下, 移去过滤漏斗, 关掉真空泵, 用平头镊子将滤膜移至平皿上(必要时, 可涂抹极薄层的甘油使滤膜平整), 微启盖子使滤膜适当干燥后, 将平皿闭合, 置显微镜载物台上, 调好入射光, 放大 100 倍进行显微测量, 调节显微镜使滤膜格栅清洗可见后, 移动坐标轴, 分别测量有效过滤面积上最长粒径大于规定粒径的微粒数, 共进行平行试验两份, 计算两次测定结果的平均值。

c. 按规定粒径分别提交每 1ml 中所含平均微粒数。

(2) 注射液用塑料容器-塑料输液瓶和输液袋: 除质量协议或内控质量标准另有规定外, 照光阻法(2)制备供试品溶液, 照上述(1) b 同法测定, 按规定粒径分别提交每 1ml 中所含平均微粒数。注: 如适用, 可直接检测由供试品包装的成品制剂。

(3) 塑料输液容器用内盖和接口: 除质量协议或内控质量标准另有规定外, 照光阻法(3)制备供试品溶液, 照上述(1) b 同法测定, 按规定粒径分别提交每 1ml 中所含平均微粒数。

(4) 免洗预灌封注射器和免洗笔式注射器用活塞: 除质量协议或内控质量标准另有规定外, 照光阻法(4)制备供试品溶液, 照上述(1) b 同法测定, 按规定粒径分别提交每 1ml 中所含平均微粒数。

(5) 半组装预灌封注射器: 除质量协议或内控质量标准另有规定外, 照光阻法(5)制备供试品溶液, 照上述(1) b 同法测定, 按规定粒径分别提交每支注射器所含的平均微粒数。

药包材不溶性微粒测定法起草说明

一、制修订的目的与意义

药包材自身的不溶性微粒是关乎药包材质量的重要性能。通过药品和药包材传递给人体的微粒会给人体带来长期的严重的危害。中国药典 2020 版（四部）通则 0903 不溶性微粒检查法中详细介绍了药品（静脉用注射剂及供静脉注射用无菌原料药）中不溶性微粒的检查方法，给出了试验环境及检测，光阻法及显微镜法的测定原理、对仪器的一般要求、仪器的校准等方面的要求，并根据标示装量的不同给出了不同的结果判定指标。但因为药包材的形式多样，形状各异，受到形制、用途、材质三方面的约束，所盛装药品的风险等级不同，对不溶性微粒项目的指标也不相同，因此，有必要制定药包材的不溶性微粒检查法，满足药包材的生产、使用和监管需求。

二、起草过程

1. 查阅国内外相关标准并进行了标准比对。
2. 初步设计标准制定的方案，编写草案。
3. 形成“药包材不溶性微粒测定法”征求意见稿。

三、制修订的总体思路

遵循药典委对药包材标准体系的架构思路，参考了如下标准：中国药典 2020 版（四部）通则 0903 不溶性微粒检查法；ISO 11040-4《预充式注射器第 4 部分：注射用玻璃套筒和灭菌后待充装半组装注射器》；ISO 11040-6《预充式注射器第 6 部分：注射用塑料套筒和灭菌后待充装半组装注射器》；ISO 11040-8《预充式注射器第 7 部分：成品预充式注射器的要求和检测方法》；YBB 00272004-2015《包装材料不溶性微粒测定法》；YBB 00072004-2015《预灌封注射器用氯化丁基橡胶活塞》；YBB 00082004-2015《预灌封注射器用溴化丁基橡胶活塞》；YBB 00112004-2015《预灌封注射器组合件（带注射针）》；YBB 00042005-2015《注射液用卤化丁基橡胶塞》；YBB 00052005-2015《注射用无菌粉末用卤化丁基橡胶塞》；YBB 00022002-2015《聚丙烯输液瓶》；YBB 00342002-2015《多层共挤输液用膜、袋通则》；YBB 00242004-2015《塑料输液容器用聚丙烯组合盖（拉环式）》；YBB 00152004-2015《笔式注射器用氯化丁基橡胶活塞和垫片》；YBB 00162004-2015《笔

式注射器用溴化丁基橡胶活塞和垫片》，对上述标准进行了比对，结合在日常试验时各品种测试存在的问题，增加该检测方法的可操作性，完善本测定法。

四、需重点说明的问题

1. 范围

依据现行的药包材国家标准，适用的药包材品种包括：注射剂包装用橡胶塞、注射液用塑料容器-塑料输液瓶和输液袋、塑料输液容器用内盖和接口、免洗预灌封注射器用活塞和免洗笔式注射器用活塞、半组装预灌封注射器，主要是高风险的药包材品种，并且此处的命名表述与塑料、橡胶、预灌封中通则的表述保持一致。

方法：与药典相似，包括光阻法和显微计数法。并给出了仲裁方法：显微计数法。

2. 基本要求

因现行的包装材料不溶性微粒测定法（YBB 00272004-2015）在试验环境及检测，方法的测定原理、对仪器的一般要求、仪器的校准等几方面同中国药典 2020 版中的要求基本一致，故在此不再赘述。

3. 测定方法

测定方法包括两部分：第一法光阻法和第二法显微计数法。

3.1 光阻法

3.1.1 供试液制备：

注射剂包装用橡胶塞：属于包装系统的一部分，供试液的制备遵循微粒检查用水的毫升数与被测胶塞总面积的平方厘米数之比为 1:1 的原则，如总表面积为 100cm^2 的胶塞需要加入 100mL 的微粒检查用水；

注射液用塑料容器-塑料输液瓶和输液袋：考虑到有些情况可能无法完成对空包装的灌装、封口、灭菌，因此在“注”里明确：“如适用，可直接检测由供试品包装的成品制剂”。测试数量可根据抽样方案进一步确定。现行药包材标准 YBB00022002-2015《聚丙烯输液瓶》标准中对不溶性微粒测试项目给出了检验水平及接收质量限的要求。

塑料输液容器用内盖和接口：因接口尺寸过大，无法放入 500ml 锥形瓶，故“置 500ml 锥形瓶或适当容器中”。供试液的制备遵循微粒检查用水的毫升

数与被测胶塞总面积的平方厘米数之比为 1:1 的原则，取 5 个内盖或接口，加入 250ml 微粒检查用水。

免洗预灌封注射器用活塞和免洗笔式注射器用活塞：属于包装系统的一部分，供试液的制备遵循微粒检查用水的毫升数与被测胶塞总面积的平方厘米数之比为 1:1 的原则，样品总表面积约 50cm^2 是最低要求，以常用的 1ml 预灌封注射器用活塞为例，表面积约为 5cm^2 ，测试数量约 10 个，低于 10 个会存在测试样品数量过少，测试结果不准确情况。

半组装预灌封注射器：依法测定至少 3 次，每次取样量不少于 5ml，总取样量不少于 25ml。预灌封注射器通则中对不溶性微粒指标要求是“

$\geq 10\mu\text{m}$ 的微粒：不得过 600 粒/支；

$\geq 25\mu\text{m}$ 的微粒：不得过 60 粒/支”，因预灌封注射器规格较多，现行标准中最小 0.5ml，最大 20ml，所以测试时需要结合样品规格的大小，确定需要测试的注射器数量。

对于半组装预灌封注射器，属于包装容器，供试液的制备以标称体积的微粒检查用水充装注射器，并使用清洁活塞封闭，尽量排除活塞对半组装预灌封注射器不溶性微粒测试结果的影响。清洁活塞的说法参考 ISO 11040-4 附录 D.2 微粒测试中“D.2.3.7 以标称体积充装注射器，并使用清洁活塞封闭”。

3.1.2 振荡设备的要求：“置振荡器中（水平圆周转动，直径 $(12\pm 1)\text{mm}$ ，振荡频率 300 ± 10 转/分钟）振荡 20 秒”。

国内药包材标准 YBB00112004-2015 和国外标准 ISO 8871-3 中都对振荡条件（瓶直径、频率、时间）做了要求，避免不同实验条件对洗脱效果的影响。

3.1.3 振荡后静置时间的确定：标准概况：现行 YBB00272004-2015《包装材料不溶性微粒测定法》标准里光阻法部分对静置时间的要求是：“静置，在 15~30 分钟范围内连续测定 3 次”；中国药典 2020 版 0903 不溶性微粒检查法里的要求是：“…静置 2 分钟或适当时间脱气泡…”；ISO8871-3: 2003《非肠道和药用器械用弹性件第 3 部分：释出粒子计数测定》不溶性微粒测试时要求“在振荡之后的起始 15 min 至终止 30min 的时间间隔内测试”；

对成品胶塞的测试结果表明：振荡完成后不静置直接测试，测试结果偏大，静置两分钟与静置 15 分钟相比，测试结果无影响。咨询企业胶塞的硅化标准，

二级是 $5\text{-}10\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ，三级是 $10\text{-}15\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ，以 $5\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 为例，向 100ml 水中加入 500 μg 硅油，静置 2 分钟与静置 15 分钟相比，静置时间越长，测试结果越小，

综上，静置时间越长，越能排除气泡和硅油对测试结果造成假阳性的影响，且方法中给出了测试过程中“开启搅拌器，缓慢搅拌使溶液均匀（或将供试品容器直接脱气后置于取样器上，不加搅拌）”，能够排除静置时间过长，不溶性微粒沉积到溶液下部导致假阴性的影响，因此，确定静置时间为：“静置 15 分钟或适当时间”。此处“静置 15 分钟或适当时间”有两个目的：一是排除气泡的影响，二是排除经硅化处理样品表面硅油对测试结果的影响。

3.2 显微计数法

3.2.1 供试液制备：同光阻法。

3.2.2 测试次数：考虑到 YBB 标准的延续性，仍延续“共进行平行试验两份”的表述，一共进行两次测试。

3.2.3 测试结果：测量有效过滤面积上最长粒径大于规定粒径的微粒数，规定粒径及其指标要求在各品种通则中给出，本方法标准中不做规定。

附件 1-3 药包材金属元素、金属离子测定法征求意见稿

4214 药包材金属元素、金属离子测定法

药包材金属元素、金属离子测定法，主要对塑料输液容器、玻璃及橡胶密封件在生产加工过程中因原料引入、工艺残留的有害金属元素及金属离子进行检测的方法。本方法主要对钡（Ba）、铜（Cu）、镉（Cd）、铅（Pb）、锡（Sn）、铬（Cr）、铝（Al）、砷（As）、锑（Sb）等元素进行考察，但不限于这些元素。根据各品种不同的工艺要求、产品特点，针对具体的金属元素、金属离子进行控制，保证产品质量和安全。

第一部分 供试品溶液的制备

第一类 塑料输液容器

塑料输液容器应重点关注的金属元素、金属离子包括但不限于钡、铜、镉、铅、锡、铬、铝。

1. 金属元素

1.1 微波消解法

将供试品剪成细小碎片，准确称取约 0.2g，放入消解罐中（经 10%硝酸浸泡过夜后清洗），加硝酸 6ml 和浓过氧化氢溶液（30%）2ml，旋紧消解罐，置微波消解仪中，使消解罐位置保持对称。静置过夜，推荐参照表 1 参数设置升温程序，进行微波消解（可根据不同品牌微波消解仪调整参数设置）。

表 1 微波消解程序

步骤	功率		设置温度 (℃)	爬坡 (分钟)	保持时间 (分钟)	限定压力 (PSI)
	最大功率 (W)	使用 (%)				
1	800	100	120	5	3	800
2	800	100	150	8	5	800
3	1600	100	190	10	30	800

消解完成后，消解液应澄清，将消解液赶酸至约 1ml。用超纯水将消解液转移置 25ml 量瓶中，并用 5%硝酸溶液稀释至刻度，摇匀，即得。同法制备空白溶液。必要时用 0.45μm 微孔滤膜过滤。

1.2 炽灼残渣法

取供试品 5.0g，剪碎，置坩埚内，在电热炉上缓慢灼烧至完全炭化，然后在 550℃条件下灼烧 2 小时，冷却后取出坩埚。加盐酸（1→2）5ml 溶解，蒸干，加 5%硝酸溶液使残渣溶解，分次将溶解液完全转移置 25ml 量瓶中，并用 5%硝酸溶液稀释至刻度，摇匀，即得。同法制备空白。必要时用 0.45μm 微孔滤膜过滤。

2. 金属离子

取容器平整部分内表面积 600cm²，切成 5cm×0.5cm 的小片，水洗，室温干燥后置具塞锥形瓶中，加水 200ml，密封，置高压蒸汽灭菌器中，121℃加热 30 分钟，放冷至室温，作为供试品溶液。同法制备空白溶液。必要时用 0.45μm 微孔滤膜过滤。

第二类 玻璃

玻璃类药包材应重点关注的金属离子包括但不限于砷、锑、铅、镉。

玻璃容器的金属离子浸出量测定结果以 mg/L 表示。药用玻璃管的金属离子浸出量测定结果以 mg/dm² 表示。

1. 玻璃容器

供试品为容器时，按照表 2 的取样数量取样，将供试品清洗干净，并用 4%醋酸溶液灌装至满口容量的 90%，对于安瓿等容量较小的容器，则灌装至瓶身缩肩部，用倒置烧杯（用平均线热膨胀系数 α （20℃～300℃）约为 $3.3 \times 10^{-6} \text{K}^{-1}$ 的硼硅玻璃制成，新烧杯须经过老化处理）或惰性材料（测定铝浸出量时不宜使用锡纸和铝箔等含铝材料）盖住口部。98℃±1℃蒸煮 2 小时。冷却后取出，溶液即为供试品溶液。同法制备空白溶液。必要时用 0.45μm 微孔滤膜过滤。

表 2 玻璃容器容量与取样数量

容量 (ml)	数量 (支)
≤ 10	30
> 10～50	10
> 50～250	2
> 250	1

2. 玻璃管

供试品为玻璃管时，取总表面积（包括每截管的内、外表面及两端的截面）约为 500cm^2 的玻璃管，两端截面细工研磨后清洗干净。置装有 4%醋酸溶液 1000ml 的容器中， $98^\circ\text{C}\pm 1^\circ\text{C}$ 蒸煮 2 小时。冷却后取出，溶液即为供试品溶液。同法制备空白溶液。必要时用 $0.45\mu\text{m}$ 微孔滤膜过滤。

3. 预灌封玻璃组件

3.1 预灌封注射器用硼硅玻璃针管

制样方法参见 1. 玻璃容器。

3.2 笔式注射器用硼硅玻璃套筒

取供试品，选用适宜的瓶塞物（如硅橡胶），封住套筒的底部端，再按 1. 玻璃容器方法制备供试品溶液。

3.3 玻璃珠类

取供试品，按每 5 粒玻璃珠加浸提液 2ml 的比例，再按 2. 玻璃管制样方法“置装有 4%醋酸溶液……”制备供试品溶液。

第三类 橡胶密封件

橡胶密封件应重点关注的金属离子包括但不限于钡、铜、镉、铅、锡、铬、铝。

取相当于总表面积 200cm^2 的完整胶塞若干个，加水 400ml，浸没胶塞，煮沸 5 分钟，放冷，再用同体积水冲洗 5 次，转移至锥形瓶，加水 400ml，置高压蒸汽灭菌器中， 121°C 保持 30 分钟，冷却至室温，即得供试品溶液。同法制备空白溶液。必要时用 $0.45\mu\text{m}$ 微孔滤膜过滤。

第二部分 标准溶液的制备

各品种按以下方法制备相应的标准溶液，标准溶液的介质和酸度应与供试品溶液一致，标准曲线应至少 6 个校正浓度水平（对下述未列出的金属元素、金属离子，必要时进行方法学验证）。可根据待测元素的含量合理调整标准系列溶液的浓度。

第一类 塑料输液容器

分别精密量取钡、铜、镉、铅、锡、铬、铝标准品溶液适量，用适宜的介质稀释成不同浓度的标准系列溶液。

第二类 玻璃

分别精密量取砷、铈、铅、镉标准品溶液适量，用4%醋酸溶液稀释成不同浓度的标准系列溶液。

第三类 橡胶密封件

分别精密量取钡、铜、镉、铅、锡、铬、铝标准品溶液适量，用适宜的介质稀释成不同浓度的标准系列溶液。

第三部分 测定法

第一法 电感耦合等离子体质谱法(ICP-MS)

照电感耦合等离子体质谱法（通则 0412）测定。

本法可用于钡、铜、镉、铅、锡、铬、铝、砷、铈的同时测定。

仪器应符合使用要求。工作参数根据具体情况进行优化。注意保持供试品、标准品及内标溶液的介质一致。

测定时宜选用与待测元素质量数接近，电离能与待测元素电离能相近，且对待测元素无干扰的元素作为内标。必要时根据不同仪器的要求选用适宜校正方程对待测元素进行校正。

第二法 电感耦合等离子体原子发射光谱法(ICP-OES)

照电感耦合等离子体原子发射光谱法（通则 0411）测定。

本法可用于钡、铜、镉、铅、锡、铬、铝、砷、铈的同时测定。

仪器应符合使用要求。工作参数根据具体情况进行优化。应根据实际情况选择干扰少、灵敏度高的分析谱线。

第三法 原子吸收分光光度法

照原子吸收分光光度法（通则 0406）测定。

1. 火焰原子吸收分光光度法

本法可用于钡、铜、镉、铅、铬、砷、铈元素的测定。

参考分析谱线分别为：

钡：553.6nm；铜：324.7nm；镉：228.8nm；铅：217.0nm；铬：357.9nm；

砷：197.3nm；铈：217.4nm。

2. 石墨炉原子吸收分光光度法

本法可用于钡、铜、镉、铅、锡、铬、铝、砷、铈元素的测定。

参考分析谱线分别为：（必要时，使用适宜的基体改进剂）

钡：553.6nm；铜：324.7nm；镉：228.8nm；铅：217.0nm 或 283.3nm；
锡：286.3nm 或 235.5nm；铬：357.9nm；铝：309.3nm；砷：193.7nm；
铋：217.6nm。

3. 氢化物法

本法可用于玻璃中砷、铋浸出量的测定。

3.1 砷浸出量测定

精密量取砷标准溶液适量，用 4%醋酸溶液稀释制成每 1ml 中含铋 0~40ng 的标准系列溶液。分别精密量取供试品溶液与标准品溶液 10ml，置 25ml 量瓶中，加 25%碘化钾溶液（临用前配制）1ml，摇匀，加 10%抗坏血酸溶液（临用前配制）1ml，5%盐酸溶液稀释至刻度。摇匀，密塞，置 80℃水浴中加热 3 分钟，取出，放冷。取适量，吸入氢化物发生装置（以含 1%硼氢化钠和 0.3%氢氧化钠溶液作为还原剂，临用新制），测定吸光度，以吸光度为纵坐标，浓度为横坐标，绘制标准曲线，计算供试品溶液中砷的含量。测量波长 193.7nm，灯电流 75%，狭缝 0.5nm，乙炔气流量 1.0L/min。

3.2 铋浸出量测定

精密量取铋标准溶液适量，用 4%醋酸溶液稀释制成每 1ml 中含铋 0~40ng 的标准系列溶液。分别精密量取供试品溶液与标准品溶液 10 ml，置 25ml 量瓶中，加 25%碘化钾溶液（临用新制）1ml，摇匀，加 10%抗坏血酸溶液（临用新制）1ml，5%盐酸溶液稀释至刻度。摇匀，密塞，置 80℃水浴中加热 3 分钟，取出，放冷。取适量，吸入氢化物发生装置（以含 1%硼氢化钠和 0.3%氢氧化钠溶液作为还原剂，临用新制），测定吸收值，以吸光度为纵坐标，浓度为横坐标，绘制标准曲线，计算供试品溶液中铋的含量。

可根据仪器的灵敏度、线性范围及供试品溶液中铋的实际浓度确定线性范围。

第四法 原子荧光光谱法

本法可用于玻璃中砷、铋浸出量的测定。

1. 砷浸出量测定

试验原理 在酸性条件下，供试品溶液加入硫脲和坏血酸使五价砷预还

原为三价砷，再与还原态氢生成砷化氢，由氩气载入原子化器中分解为原子态砷，在砷空心阴极灯的发射光激发下产生原子荧光，其荧光强度与被测液中的砷浓度成正比，与系列标准品溶液比较定量。

测定法 精密量取砷标准溶液适量，用4%醋酸溶液稀释制成每1ml中含砷0~30ng的标准系列溶液。分别精密取供试品溶液与标准品溶液20ml，加入盐酸1ml，加入预还原剂溶液5ml（分别称取硫脲5.0g与抗坏血酸5.0g，加水适量使溶解，用水稀释至100ml，临用新制），室温放置30分钟后测定，同时取4%醋酸溶液20ml自“加入盐酸1ml……”起，依法制得标准空白溶液。

将标准系列溶液由低浓度到高浓度依次导入原子荧光光度计后测定其荧光强度值，以浓度为横坐标，荧光强度值为纵坐标，制作标准曲线，计算供试品溶液中砷的浓度。

可根据仪器的灵敏度及浸提液中砷的实际浓度调整标准曲线的线性范围。

2. 铈浸出量测定

试验原理 浸出液在盐酸介质中，用硫脲将试液中的五价铈还原为三价铈，再加入硼氢化钾与三价铈还原生成铈化氢，以氩气为载气，将铈化氢导入原子化器中原子化，用原子荧光光谱法测定铈的含量。

测定法 取铈标准溶液适量，用4%醋酸溶液稀释制成每1ml中含铈0~30ng的标准系列溶液。分别取供试品溶液与标准品溶液20ml，加入盐酸1ml，加入预还原剂溶液5ml（分别称取硫脲10.0g与抗坏血酸10.0g，加水适量使溶解，用水稀释至100ml，临用新制），放置30分钟后进行测定，同时取4%醋酸溶液20ml自“加入盐酸1ml……”起，依法制得标准空白溶液。

将标准系列溶液由低浓度到高浓度依次导入原子荧光光度计后测其荧光强度值，以浓度为横坐标，荧光强度值为纵坐标，制作标准曲线，计算供试品溶液中铈的浓度。

可根据仪器的灵敏度、线性范围及浸提液中铈的实际浓度确定标准曲线线性范围。

159 【附注】 实验过程中推荐使用硬质塑料容器，如聚四氟乙烯容器，如使
160 用玻璃容器应注意使用的容器不应影响检测结果。

起草单位：四川省药品检验研究院（四川省医疗器械检测中心）
联系电话：028-64020264

参与单位：中国食品药品检定研究院、湖南省医疗器械检验检测所、广东省医疗器械研究所、上海市食品药品包装材料测试所、江苏博生医用新材料股份有限公司、山东省医疗器械和药品包装检验研究院、中国医药包装协会、江阴市海华橡塑有限公司

药包材金属元素、金属离子测定法起草说明

一、制定的目的意义

1. 塑料输液容器、玻璃及橡胶密封件在生产加工过程中因原料引入、工艺残留的有害金属元素及金属离子可能影响药品质量和安全，因此对其进行控制是非常有必要的。

2. 形成“药包材金属元素、金属离子测定法”方法标准，科学有效指导塑料输液容器、玻璃及橡胶密封件金属元素、金属离子的测定。

二、起草过程

1. 查阅国内外相关标准并进行了标准比对。
2. 结合中国食品药品检定研究院“药用玻璃材料和容器砷、锑、铅、镉浸出量测定法”和湖南省医疗器械检验检测所“塑料输液容器中金属离子测定法”标准提高课题研究资料，并与参与单位沟通交流，设计标准制定的方案，编写草案。

3. 形成“药包材金属元素、金属离子测定法”征求意见稿。

三、制修订的总体思路

遵循药典委对药包材标准体系的架构思路，基于《国家药包材标准》中塑料、玻璃、橡胶类包材金属元素、金属离子的测定方法、《中国药典》中

关于金属元素、金属离子的测定方法以及《美国药典》和《欧洲药典》，制定本测定法。

四、需说明的问题

1. 本标准分为三个部分，第 1 部分为供试品溶液的制备，包括塑料输液容器、玻璃、橡胶密封件三个大品类；第 2 部分为标准溶液的制备，分别为塑料输液容器、玻璃、橡胶密封件；第 3 部分为测定法，包括电感耦合等离子体质谱法（ICP-MS）、电感耦合等离子体原子发射光谱法（ICP-OES）、原子吸收分光光度法、原子荧光光谱法。

2. 供试品的制备：塑料输液容器的金属元素与金属离子制样均按照 YBB 标准中相关方法，金属元素的制样方法增加了微波消解法。玻璃类制样方法按照 YBB 标准中相关方法。橡胶密封件金属离子制样方法按照 YBB 标准中相关化学性能的制样方法。

3. 测定法：本方法收录了《中国药典》2020 版四部通则中原子吸收分光光度法、电感耦合等离子质谱法（ICP-MS）、电感耦合等离子体原子发射光谱法（ICP-OES），新增了原子荧光光谱法测定玻璃中砷、锑浸出量，删除了前处理复杂、污染环境的紫外-分光光度法。本方法中各测试方法项下载明的金属元素、金属离子已经过方法学验证，本方法中未载明的金属元素、金属离子如采用上述方法进行测定，需经过方法学验证。

附件 1-4 橡胶密封件挥发性硫化物检查法征求意见稿

4219 橡胶密封件挥发性硫化物检查法

橡胶材料常使用硫或含硫化合物作为交联剂，硫化过程中交联剂难以反应完全，过量的硫或含硫化合物会产生游离硫。将这种硫化的橡胶材料置于水溶液提取的介质中，在一定的酸度条件下，会形成挥发性硫化物，这种释放出来的硫化物可以通过与醋酸铅试纸反应生成硫斑，通过比较试纸上留下的硫斑目视测得。

本法适用于药品包装系统组成部分的橡胶密封件挥发性硫化物的测定。

标准硫化钠溶液的制备 临用新制。取硫化钠 1.0g，加水溶解成 200ml，摇匀。精密量取 50ml，置碘瓶中，精密加碘滴定液（0.05mol/L）25ml 与盐酸 2ml，摇匀，用硫代硫酸钠滴定液（0.1mol/L）滴定，至近终点时，加淀粉指示液 1ml，继续滴定至蓝色消失，并将滴定的结果用空白试验校正。每 1ml 碘滴定液（0.05mol/L）相当于 1.603mg 的 S。根据上述测定结果，量取剩余的原溶液适量，用水精密稀释成每 1ml 中含有 20 μ g 的 S，即得。

第一法

标准硫斑的制备 精密量取标准硫化钠溶液 1ml，加入锥形瓶（推荐使用口径：19/26）中，再加 2%柠檬酸溶液 50ml，将一张醋酸铅试纸置于锥形瓶瓶口上，用烧杯反扣其上，置高压灭菌器内，121 $^{\circ}$ C $\pm$ 2 $^{\circ}$ C加热 30 分钟，取出醋酸铅试纸，即得。

测定法 取总表面积为 20cm² $\pm$ 2cm² 的供试品（如有必要可切割），置于锥形瓶（推荐使用口径：19/26）中，加水 1ml，再加 2%柠檬酸溶液 50ml，将一张醋酸铅试纸置于锥形瓶瓶口上，用烧杯反扣其上，置高压灭菌器内，121 $^{\circ}$ C $\pm$ 2 $^{\circ}$ C加热 30 分钟，取出醋酸铅试纸，将生成的硫斑与上述标准硫斑比较。

第二法

仪器装置 照砷盐检查法（通则 0822）第一法（古蔡氏法）的仪器装置，A 为 250ml 磨口锥形瓶（推荐使用口径 19/26），测试时，上连导气管 C（其中不装入醋酸铅棉花），旋塞 D 的顶端平面上放一片醋酸铅试纸。

标准硫斑的制备 精密量取标准硫化钠溶液适量,用水精密稀释成每 1ml 中含有 10.0 μ g 的 S,精密量取该液 1ml,置于锥形瓶 A 中,加 2%柠檬酸溶液 50ml,将黏合固定好醋酸铅试纸的导气管 C 密塞于 A 瓶中,置高压灭菌器内, 121 $^{\circ}$ C $\pm$ 2 $^{\circ}$ C 加热 30 分钟,取出醋酸铅试纸,即得。

测定法 取总表面积为 10cm² $\pm$ 1cm² 的供试品 (如有必要可切割),置于锥形瓶 A 中,加水 1ml,再加 2%柠檬酸溶液 50ml,将黏合固定好醋酸铅试纸的导气管 C 密塞于 A 瓶中,置高压灭菌器内, 121 $^{\circ}$ C $\pm$ 2 $^{\circ}$ C 加热 30 分钟,取出醋酸铅试纸,将生成的硫斑与上述标准硫斑比较。

【附注】

(1) 若用硫化钠标准物质制备标准硫化钠溶液,则精密称取硫化钠标准物质适量,加水溶解,并准确稀释制成每 1ml 中含有 20 μ g 的 S,即得。

(2) 称取硫化钠时,应尽量避免使用潮解的试剂。

起草单位:四川省药品检验研究院(四川省医疗器械检测中心) 联系电话:028-64020264

参与单位:江西省药品检验检测研究院、中国食品药品检定研究院、安徽省食品药品检验研究院、上海市食品药品包装材料测试所、江苏博生医用新材料股份有限公司、山东省医疗器械和药品包装检验研究院、中国医药包装协会、郑州翱翔医药科技股份有限公司、湖北华润科技有限公司

橡胶密封件挥发性硫化物检查法起草说明

一、制修订的目的意义

完善橡胶密封件挥发性硫化物检查法的试验细节,提升了测定方法的灵敏度和准确度,规范橡胶密封件挥发性硫化物检查法的操作,提高测定结果重现性。

二、起草过程

1. 查阅国内外相关标准并进行标准比对。
2. 结合江西省药品检验检测研究院国家药品标准提高课题“药包材挥发

性硫化物测定法”研究资料，并与参与单位沟通交流，设计标准制定的方案，编写草案。

3. 形成“橡胶密封件挥发性硫化物检查法”征求意见稿。

三、制修订的总体思路

遵循药典委对药包材标准体系的构架思路，参考《国家药包材标准》YBB00302004-2015 挥发性硫化物检查法、《中国药典》2020 年版四部通则 0803 硫化物检查法，结合日常试验时存在的问题，增加该方法的准确性和可操作性，完善本检查法。

四、需说明的问题

1. 修订标准名称修订为：橡胶密封件挥发性硫化物检查法。
2. 增加并统一了测定用磨口锥形瓶的使用口径为 19/26，提高了标准方法的重现性、测定结果的准确度。
3. 将“标准硫化钠溶液的制备”方法另列，并增加了对标准硫化钠溶液进行硫含量的标定或采用硫化钠标准物质配制的要求，提高了检测方法的准确性和可靠性。
4. 规范了硫斑限度的表述方法。用每 1ml 中含有 20 μ g 的 S 替换了原标准中每 1ml 中含有 50 μ g 的 Na₂S 的表示方法，将限量 50 μ g Na₂S/20cm²用 1.0 μ g S/cm²表示。限度规定，见相关通则项下。
5. 新增第二法。采用砷盐检查法（通则 0822）第一法的古蔡氏法测定仪器装置，使测定的仪器装置得到了统一，并与《中国药典》收载的“硫化物检查法”（《中国药典》2020 年版四部通则 0803）保持了一致，提升了测定方法的灵敏度和准确度。
6. 增加了附注说明。
7. 在第二法“标准硫斑的制备”及“测定法”项下对于“黏合固定好的导气管 C”改为了“黏合固定好醋酸铅试纸的导气管 C”，使标准更易理解。
8. 按照《中国药典》标准文字描述方式，规范了部分文字。

附件 1-5 橡胶密封件灰分测定法征求意见稿

4220 橡胶密封件灰分测定法

本法适用于各类药品包装系统组成部分的橡胶密封件灰分的测定。

取供试品适量，剪成大小不超过 5mm×5mm×5mm 的颗粒，取 1.0g，置已炽灼至恒重的坩埚中，精密称定，缓缓炽灼至完全炭化（应防止试样着火），放冷；在 800℃±25℃ 炽灼 2 小时，移置干燥器内，放冷，精密称定，按下式计算灰分百分含量，即得。

$$X(\%) = \frac{m_2 - m_1}{m_0} \times 100\%$$

式中 X 为灰分的百分含量，%；

m_0 为供试品重量，g；

m_1 为空坩埚重量，g；

m_2 为空坩埚加灰分的重量，g。

起草单位：四川省药品检验研究院（四川省医疗器械检测中心）

联系电话：028-64020264

参与单位：上海市食品药品包装材料测试所、江苏博生医用新材料股份有限公司、山东省医疗器械和药品包装检验研究院、中国医药包装协会、江阴市海华橡塑有限公司

橡胶密封件灰分测定法起草说明

一、制修订的目的意义

灰分是橡胶密封件的一个重要评价指标，在一定程度上反映了橡胶密封件的配方稳定性及其耐用性等，因此考察橡胶密封件灰分是非常有必要的。

二、起草过程

结合橡胶灰分测定法以及标准执行以来多方意见的反馈，对样品的制备和炽灼时间进行了考察、细化，对原标准中部分内容予以修订。

三、制修订的总体思路

遵循药典委对药包材标准体系的架构思路，参考《国家药包材标准》YBB00262005-2015 橡胶灰分测定法，结合在日常试验时存在的问题，完善本测定法。

四、需说明的问题

1. 将“橡胶灰分测定法”修订为“橡胶密封件灰分测定法”，适用范围修改为“本法适用于各类药品包装系统组成部分的橡胶密封件灰分的测定”，继续作为单独的方法标准，对于不同橡胶密封件产品的灰分限度要求在品类通则项下规定。

2. 将“ $800^{\circ}\text{C}\pm 25^{\circ}\text{C}$ 炽灼至恒重”，修改为了“ $800^{\circ}\text{C}\pm 25^{\circ}\text{C}$ 炽灼 2 小时”，不再恒重，提高了灰分测定的效率，也能满足灰分限度检查的要求。

3. 对样品剪碎程度作了相应的要求：剪碎成大小不超过 $5\text{mm}\times 5\text{mm}\times 5\text{mm}$ 的颗粒，以使样品测定结果更可控。

4. 按《中国药典》文字描述方式对文字部分作了规范。

附件 1-6 橡胶密封件水分测定法征求意见稿

4221 橡胶密封件水分测定法

本法适用于橡胶密封件中水分含量的测定。

第一法（烘干法）

取供试品至少 10 个，分别从不同供试品的不同部位剪取适量，快速制成大小不超过 3mm×3mm×3mm 的颗粒，混匀，取 2~5g，平铺于干燥至恒重的扁形称量瓶中，厚度不超过 5mm，精密称定，在 110℃干燥 5 小时。根据减失的重量和取样量，计算供试品中水分含量（%）。

第二法（卡氏干燥炉-库仑滴定法）

1. 直接法

取供试品至少 10 个，在温度 23℃±2℃，相对湿度 50%±5%的条件下，从每个供试品冠部垂直切取至少一块，每个切块长度约为 4~7mm，取所有切块，精密称取适量（含水量约为 0.5~5mg），置卡氏干燥炉中，于 140℃±2℃条件下测定，以永停滴定法（通则 0701）指示终点；同时做空白试验，计算或从仪器直接读取供试品中水分含量；其中每 1mg 水相当于 10.72 库仑电量。

2. 外推法

取供试品至少 10 个，在温度 23℃±2℃，环境湿度 50%±5%的条件下，从每个供试品冠部垂直切取至少一块，每个切块长度约为 4~7mm，取所有切块，精密称取适量（含水量约为 0.5~5mg），置卡氏干燥炉中，于 140℃±2℃条件下测定，记录含水量随时间递增曲线直至曲线斜率为常数。取曲线斜率为常数的 5 个时间点（如 90、85、80、75、70 分钟）的数据，以测试时间为 X 轴，含水量为 Y 轴，绘制含水量曲线，截距即为供试品含水量；另做空白试验，按下式计算：

$$\text{供试品中水分含量 (\%)} = \frac{m_1 - m_0}{m \times 1000} \times 100\%$$

式中 m 为供试品的重量，mg；

m_0 为外推法测出的空白含水量， μg ；

m_1 为外推法测出的供试品含水量， μg 。

27 【附注】采用第二法测定，当外推法与直接法结果不一致时，以外推法结
28 果为准。

起草单位：四川省药品检验研究院（四川省医疗器械检测中心）
联系电话：028-64020264

参与单位：上海市食品药品包装材料测试所、中国食品药品检定研究院、
江西省药品检验检测研究院、江苏博生医用新材料股份有限公司、山东省医
疗器械和药品包装检验研究院、中国医药包装协会、山东绿叶制药有限公司、
湖北华润科技有限公司

橡胶密封件水分测定法起草说明

一、制定的目的意义

冻干制剂是一种常见的注射用药物剂型，具有存储时间长、易于复溶和
稳定性好等优点。但是其包装如果选择不恰当，冷冻干燥的优势往往难以体
现，甚至还会影响药物质量，有文献报道冻干制剂的水分增加与所用橡胶密
封件中所含水分相关，而《中国药典》2020 年版、《国家药包材标准》暂无
橡胶密封件的水分测定方法。起草该方法对橡胶密封件的水分进行测定。

二、起草过程

1. 查阅国内外相关标准并进行标准比较。
2. 结合目前国内各企业实际情况和上海市食品药品包装材料测试所提供
的冻干胶塞中残留水分的方法验证资料，设计标准草案并进行实验考察。
3. 形成“橡胶密封件水分测定法”征求意见稿。

三、制修订的总体思路

遵循药典委对药包材标准体系的架构思路，参考 ISO 8871-2: 2020 附录
F、ISO 8362-5:2016 附录 A、ISO 8536-6: 2016 附录 E 卡氏干燥炉-库仑滴定
法和冻干胶塞企业标准，确定以下思路：本标准制定第一法（烘干法）及第二
法（卡氏干燥炉-库仑滴定法），第二法包括 1.直接法及 2.外推法。

四、需重点说明的问题

1. 本标准未收载样品的预处理方法，可根据产品的预期用途选择不同的预处理方法，参考标准 ISO8871-2:2020(E)。

2. 考察了烘干法加热时间及样品切割：结果表明，完整供试品，加热失重速率较慢；而供试品颗粒，失重速率加快，加热 5 小时已基本达到平衡。故将供试品剪成大小不超过 $3\text{mm}\times 3\text{mm}\times 3\text{mm}$ 的颗粒， 110°C 干燥 5 小时，进行烘干试验测定含水量。

3. 考察了测定方法：烘干法专属性差，一些挥发性物质在高温条件下会随水分一起挥发出来；而卡氏干燥炉-库仑滴定法是目前测定水分含量最为专属和准确的方法，结果更可靠。考虑到日常检查的便利性和水分测定仪的可获得性，橡胶密封件水分的测定采用两种方法，第一法为烘干法；第二法为卡氏干燥炉-库仑滴定法。

附件 1-7 橡胶密封件表面硅油量测定法征求意见稿

4222 橡胶密封件表面硅油量测定法

本法适用于橡胶密封件表面硅油量的测定。

橡胶密封件需要硅化处理以增加润滑性，使其在贮存及运输过程中减少因摩擦产生的微粒，便于分装与压塞。硅油是一种使用广泛、性能优良的橡胶密封件润滑剂，最常用的是二甲基硅油。本方法采用红外光谱原理进行测定，二甲基硅油在 $(1260 \pm 10) \text{ cm}^{-1}$ 波数具有明显的特征吸收峰，利用特征波数的吸收峰高进行测定。

仪器装置 采用傅里叶变换红外光谱仪测定。仪器应符合通则 4002 的要求，需配备液体池附件。

对照品溶液的制备 取二甲基硅油（推荐使用运动黏度 $300 \sim 1000 \text{ mm}^2/\text{s}$ ）约 0.5g，精密称定，置 25ml 量瓶中，用环己烷溶解并稀释至刻度，摇匀，作为对照品贮备液。精密量取对照品贮备液适量，用环己烷定量稀释制成每 1ml 中分别约含 0.3mg、0.5mg、1.0mg、2.0mg、4.0mg 和 10mg 的溶液，作为对照品溶液（必要时可根据供试品实际情况调整线性范围）。

供试品溶液的制备 取供试品（表面积约 200 cm^2 ），按表面积与异丙醇体积 $2.5 \text{ cm}^2/\text{ml}$ 的比例加入异丙醇，浸泡 5 分钟，振摇，将溶液转移至鸡心瓶中，橡胶密封件用异丙醇 20ml 荡洗，洗液合并至鸡心瓶中，于 65°C 旋转蒸干，加环己烷适量溶解，转移至 2ml 量瓶中，用环己烷稀释至刻度，摇匀，作为供试品溶液。同法制备空白溶液。

测定法 照透射法（通则 4002 第一法）或衰减全反射法（通则 4002 第二法）测定，将对照品溶液及供试品溶液注入液体池，封口。以环己烷为背景进行扫描，在 $4000 \sim 700 \text{ cm}^{-1}$ 波数扫描对照品溶液及供试品溶液的红外光谱，分辨率 4 cm^{-1} ，计算在 1260 cm^{-1} 波数附近的吸光度（以峰高计），绘制标准曲线，按下式计算橡胶密封件表面硅油的含量。

$$X = \frac{c \times V}{n} \times 1000$$

式中 X 为供试品硅油的含量， $\mu\text{g}/\text{个}$ ；

c 为标准曲线求出的供试品溶液中硅油浓度, mg/ml;

V 为环己烷复溶体积, ml;

n 为橡胶密封件取样量, 个。

或

$$X = \frac{c \times V}{n \times S} \times 1000$$

式中 X 为供试品硅油含量, $\mu\text{g}/\text{cm}^2$;

C 为标准曲线求出的供试品溶液中硅油浓度, mg/ml;

V 为环己烷复溶体积, ml;

n 为橡胶密封件取样量, 个;

S 为橡胶密封件表面积, $\text{cm}^2/\text{个}$ 。

起草单位: 四川省药品检验研究院 (四川省医疗器械检测中心)

联系电话: 028-64020264

参与单位: 国家食品药品监督管理局药品包装材料科研检验中心、上海市食品药品包装材料测试所、江苏博生医用新材料股份有限公司、山东省医疗器械和药品包装检验研究院、湖北省药品监督检验研究院、中国医药包装协会

橡胶密封件表面硅油量测定法起草说明

一、制定的目的意义

1. 橡胶密封件通常需要使用硅油以增加润滑性, 使其在贮存及运输过程中减少因摩擦产生的微粒, 便于胶塞的分装与压塞。但过多的硅油可能会影响药品质量和安全, 因此对其进行控制是非常有必要的。

2. 现行国家药包材标准中仅有预灌封注射器用橡胶活塞产品设置有硅油量检测项目, 且方法较粗糙, 其余橡胶密封件产品标准均未设置, 应填补此空白。

3. 形成“橡胶密封件表面硅油量测定法”方法标准, 指导橡胶密封件表面

硅油量测定。

二、起草过程

1. 查阅国内外相关标准并进行标准比对。

2. 根据与企业咨询沟通及文献调研，并结合原国家食品药品监督管理局药品包装材料科研检验中心“胶塞表面硅油量测定法”标准提高研究资料，初步确定了橡胶密封件表面硅油量测定法。

3. 收集代表性样品进行了橡胶密封件表面硅油量测定，对测定方法进行了实验验证和结果对比，以优化测定方法。

4. 形成“橡胶密封件表面硅油量测定法”征求意见稿。

三、制修订的总体思路

遵循药典委对药包材标准体系的架构思路，基于《国家药包材标准》中硅油量测定方法以及 ISO 国际标准、《美国药典》和《欧洲药典》，制定本测定法。

四、需重点说明的问题

本标准是新增方法标准，确定的主要内容是：

1. 适用于橡胶密封件表面硅油量的测定。

2. 规定了检测橡胶密封件表面硅油量所用仪器，包括傅里叶变换红外光谱仪，明确仪器需配备液体池附件。

3. 确定了供试品的制备方法。

为保证使用仪器可准确测量，对样品的数量、溶剂比例及整个提取过程做了相应规定要求。对于测试含量超过标准曲线上限的样品应进行稀释后送样。

4. 测试方法的选用。

考虑到企业自身仪器配置的不同，收载了透射法和衰减全反射法两种测试方法，满足不同需求。

5. 设置了两种结果表示方式。

考虑到企业不同需求，分别采用两种结果表示方式评价橡胶密封件表面硅油量。

6. 本标准为方法标准，不设立限度。限度规定，见相关通则项下。

附件 1-8 硅橡胶密封件特定残留物测定法征求意见稿

4223 硅橡胶密封件特定残留物测定法

本法适用于硅橡胶密封件中来源于配方和工艺的特定残留物的测定。

含苯化合物 取供试品 2.0g, 精密称定, 加正己烷 100ml, 称重。加热回流 4 小时, 用正己烷补足减失重量。用孔径为 10~16 μ m 的垂熔玻璃滤器快速过滤, 取续滤液作为供试液, 同法制备空白液。取上述两种溶液, 照紫外-可见分光光度法 (通则 0401), 在 250~340nm 的波长处测定最大吸光度。

正己烷不挥发物 量取含苯化合物项下供试液及空白液各 25.0ml, 分别置已恒重的蒸发皿中, 水浴蒸干, 再在 105℃干燥 1 小时后称重, 计算两者重量之差。

$$X = m_0 - m_1$$

式中 m_0 为供试液不挥发物重量, mg;

m_1 为空白液不挥发物重量, mg。

挥发性物质 取经无水氯化钙干燥 48 小时后的供试品 5.0g, 精密称定, 置已恒重的称量瓶中, 在 200℃干燥 4 小时, 精密称定, 计算供试样减失重量。

$$X (\%) = \frac{(m_0 + m_b) - m_1}{m_0} \times 100\%$$

式中 X 为减失重量的百分比, %;

m_0 为供试品初始重量, g;

m_b 为已恒重称量瓶重量, g;

m_1 为加热干燥后供试品和称量瓶总重量, g。

矿物油 取供试品 2.0g 置具塞锥形瓶中, 加氨水-吡啶 (5:95) 混合液 30ml, 振摇 2 小时, 滤过, 取续滤液至纳氏比色管中, 置 365nm 的紫外光下检查, 观察是否呈荧光; 若呈荧光, 与每 1ml 含有 10 μ g 硫酸奎宁的 0.005mol/L 的硫酸溶液比较。

过氧化物 取供试品 5.0g, 加二氯甲烷 150ml, 密闭, 机械搅拌 16 小时。快速过滤, 滤液收集在碘量瓶中。使瓶中充满氮气, 加入 20%碘化钠冰醋酸

27 溶液 1ml, 加塞密闭, 充分振摇, 避光静置 30 分钟。加水 50ml, 用淀粉溶液
28 0.25ml 作为指示剂, 立即用硫代硫酸钠滴定液 (0.01mol/L) 滴定至二氯甲烷
29 层无色。同法做空白试验。

30 铂 取供试品 1.0g, 置于石英坩埚中, 点燃并逐渐升温至生成白色残渣,
31 将残渣转移至石墨坩埚中。石英坩埚中加入新配制的硝酸-盐酸 (1:3) 混合溶
32 液 10ml, 水浴加热 1~2 分钟后转移至石墨坩埚。石墨坩埚中加入氯化钾 5mg
33 和氢氟酸 5ml, 水浴蒸发至干。加入氢氟酸 5ml 并水浴蒸发至干, 重复操作两
34 次。加入盐酸溶液 (1mol/L) 5ml, 水浴加热溶解残渣。冷却后将溶液转移至
35 盐酸溶液 (1 mol/L) 配制的氯化亚锡溶液 (250 g/L) 1ml 中, 再用少量盐酸
36 溶液 (1mol/L) 冲洗石墨坩埚, 转移合并, 用盐酸溶液 (1mol/L) 稀释至 10.0ml,
37 作为供试液。另取标准铂溶液 (30mg/L) 1ml, 加入盐酸溶液 (1mol/L) 配制
38 的氯化亚锡溶液 (250g/L) 1ml, 用盐酸溶液 (1mol/L) 稀释至 10.0ml, 作为
39 对照液。比较对照液和供试液的颜色。

起草单位: 四川省药品检验研究院 (四川省医疗器械检测中心)
联系电话: 028-64020264

参与单位: 上海市食品药品包装材料测试所、江苏博生医用新材料股份
有限公司、山东省医疗器械和药品包装检验研究院、中国医药包装协会

硅橡胶密封件特定残留物测定法起草说明

一、制定的目的意义

配套《药品包装用橡胶密封件通则》的实施, 规范硅橡胶材料中特定残留物的检查。

二、起草过程

根据橡胶密封件类通则制订工作的调整与完善, 需制定硅橡胶材料中特定残留物的检查方法。我院在 YBB000222004-2015《口服制剂用硅橡胶胶塞、垫片》相关测试方法的基础上, 参照 EP 3.1.9《管路及密封件用硅橡胶弹性体》, 增加催化剂铂的残留量测试, 并对标准的文字部分进行了整理和规范。

三、制修订的总体思路

考虑与现有国家标准的衔接,方法主体等同采用 YBB000222004-2015《口服制剂用硅橡胶胶塞、垫片》规定的测试方法;考虑在部分硅橡胶中采用铂作为催化剂使用的现状以及与国外药典的协调,等同采用 EP 3.1.9《管路及密封件用硅橡胶弹性体》规定的铂测试方法。以满足《药品包装用橡胶密封件通则》配套使用的要求,为相关质量协议的制定提供统一的评价工具。

征求意见稿

附件 橡胶密封件主要通用检测方法标准草案汇总表

序号	标准名称	《中国药典》2020 年版 名称	YBB 标准名称
1	1142 热原检查法	1142 热原检查法	YBB00022003-2015 热原检查法
2	4002 包装材料红外光谱测定法	4002 包装材料红外光谱测定法	YBB00262004-2015 包装材料红外光谱测定法
3	4012 药包材密度测定法	4012 药包材密度测定法	YBB00132003-2015 密度测定法
4	4015 注射剂用胶塞、垫片 穿刺力测定法	4015 注射剂用胶塞、垫片 穿刺力测定法	YBB00322004-2015 注射剂用胶塞、垫片穿刺力 测定法
5	4016 注射剂用胶塞、垫片 穿刺落屑测定法	4016 注射剂用胶塞、垫片 穿刺落屑测定法	YBB00332004-2015 注射剂用胶塞、垫片穿刺落 屑测定法
6	4204 药包材溶出物测定法	/	/
7	4206 药包材不溶性微粒测定法	/	YBB00272004-2015 包装材料不溶性微粒测定法
8	4214 药包材金属元素、金属 离子测定法	/	/
9	4219 橡胶密封件挥发性硫化 物检查法	/	YBB0030204-2015 挥发性 硫化物测定法
10	4220 橡胶密封件灰分测定 法	/	YBB00262005-2015 橡胶灰分测定法
11	4221 橡胶密封件水分测定 法	/	/
12	4222 橡胶密封件表面硅油 量测定法	/	/
13	4223 硅橡胶密封件特定残 留物测定法	/	/

附件2

药品包装用橡胶密封件通用检测方法反馈意见表

标准编号	行号	原文	建议修改为	说明	反馈意见单位及联系电话

备注：请一个意见填写一行，并在“行号”栏标注首行编号。