**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。但是如果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℃±2℃, 24h；

b) 70℃±2℃, 2h；

c) 70℃±2℃, 24h；

d) 110℃±2℃, 0.5h；

e) 121℃±2℃, 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5cm×0.5cm或3cm×0.3cm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，不规则形状的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6cm2/ml；

b) 表面积/体积为3cm2/ml；

c) 表面积/体积为0.5cm2/ml；

d) 质量/体积为0.2g/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5cm×0.5cm的小块，置于玻璃容器中，按表面积/体积为6cm2/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℃±2℃下浸提0.5h（若加热至121℃导致材料被破坏则采用100℃±2℃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0.5cm2/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℃±2℃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0.2g/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℃±2℃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3cm×0.3cm的小块，置于玻璃容器中，按表面积/体积为3cm2/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℃±2℃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3cm×0.3cm的小块，置于玻璃容器中，按表面积/体积为6cm2/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℃±2℃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3cm×0.3cm的小块，置于玻璃容器中，按质量/体积为0.2g/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℃±2℃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5cm×0.3cm的小块，置于玻璃容器中，按表面积/体积为6cm2/ml的比例分别加水，振摇洗涤，弃去水，重复操作两次。在30~40℃下干燥后分别加同体积水、65%乙醇（50%乙醇）1和正己烷，密闭，依次在70℃±2℃、70℃±2℃（70℃±2℃）和58℃±2℃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1cm×1cm的小块，置于玻璃容器中，按质量/体积为0.2g/ml的比例分别加水，振摇洗涤，弃去水，重复操作两次。在30~40℃下干燥后分别加同体积水、65%乙醇和正己烷，密闭，依次在70℃±2℃、70℃±2℃和58℃±2℃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3cm×0.3cm的小块，置于玻璃容器中，按表面积/体积为6cm2/ml的比例分别加水、65%乙醇和正己烷，密闭，依次在70℃±2℃、70℃±2℃和58℃±2℃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3cm×0.3cm的小块，置于玻璃容器中，按表面积/体积为3cm2/ml的比例分别加水、65%乙醇和正己烷，密闭，依次在70℃±2℃、70℃±2℃和58℃±2℃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0.05g/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。 |

注1：50%乙醇仅适用于外用液体塑料瓶及组件。

**溶出物分析方法**

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

**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，照pH测定法（通则0631）测定。

**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,加0.02mol/L氢氧化钠溶液4ml和乙醇20ml的混合溶液，使溶解，再加水稀释至100ml，即得）0.1ml，如溶液显黄色，用氢氧化钠滴定液（0.01mol/L）滴定至溶液显蓝色；如溶液显蓝色，用盐酸滴定液（0.01mol/L）滴定至溶液显黄色；如溶液显绿色，无需滴定。同法操作空白液校正。

**吸光度** 取供试液适量，必要时用孔径为0.45μm的滤膜过滤，照紫外-可见分光光度法（通则0401）测定。

**易氧化物** 精密量取水供试液20ml，精密加入0.002mol/L高锰酸钾溶液20ml与稀硫酸1ml，煮沸3分钟，迅速冷却至室温，加碘化钾0.1g，在暗处放置5分钟，用硫代硫酸钠滴定液（0.01mol/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:

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*o── 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 NH4）。

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。

**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，本标准为方法标准，不设立限度。具体限度要求，参见各中小通则项下。