

附件：药包材溶出物测定法公示稿

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29

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。

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，应根据所包装药品的风险程度，结合材质和加工工艺等，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、电导率、总有机碳等，因此宜在供试液制备后4小时内试验。为减少偶然误差，本方法中所有分析试验宜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，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，浸提温度应低于熔融温度。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；

30 e) 121℃ ±2℃, 0.5h。

31 **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, 使试样所有被测表面都浸没
32 在浸提介质中。浸提之前可将材料切成小块, 下表中给出了推荐的切割尺寸; 如相关通则中给
33 出了具体的尺寸, 应按照通则执行。对于橡胶密封件、涂层材料、复合材料、多层材料等, 考
34 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。如需切割试样时, 应考
35 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, 不规则形状的试样可按照
36 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标示装量。常用的浸提比例有:

37 a) 表面积/体积为 6cm²/ml;

38 b) 表面积/体积为 3cm²/ml;

39 c) 表面积/体积为 0.5cm²/ml;

40 d) 质量/体积为 0.2g/ml;

41 e) 标示装量。

42 药包材溶出物测定常用的供试液制备方法见下表。

43 **表 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	适用的产品
一	取试样平整部分, 切成约 5cm×0.5cm 或更小的块, 置于玻璃容器中, 按表面积/体积为 6cm ² /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, 将试样与液体分离, 作为供试液。另取同批水不加试样, 同法操作, 作为空白液。	适用于规则的注射剂用塑料容器及组件。
二	取完整试样适量, 置于玻璃容器中, 按表面积/体积为 0.5cm ² /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, 将试样与液体分离, 作为供试液。另取同批水不加试样, 同法操作, 作为空白液。	适用于(卤化)丁基橡胶和聚异戊二烯橡胶密封件。
三	取试样适量, 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,	适用于不规则的注射剂用塑料容器及组件。

	取出放冷至室温，将试样与液体分离，作为供试液。另取同批水不加试样，同法操作，作为空白液。	
四	取试样平整部分，切成约 3cm×0.3cm 或更小的块，置于玻璃容器中，按表面积/体积为 3cm ² /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，将试样与液体分离，作为供试液。另取同批水不加试样，同法操作，作为空白液。	适用于口服制剂用铝箔。
五	取试样平整部分，切成约 3cm×0.3cm 或更小的块，置于玻璃容器中，按表面积/体积为 6cm ² /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，将试样与液体分离，作为供试液。另取同批水不加试样，同法操作，作为空白液。	适用于规则的滴眼剂用塑料瓶及组件。
六	取试样平整部分，切成约 3cm×0.3cm 或更小的块，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，将试样与液体分离，作为供试液。另取同批水不加试样，同法操作，作为空白液。	适用于不规则的滴眼剂用塑料瓶及组件。
七 ^①	取试样平整部分，切成约 5cm×0.3cm 或更小的块，置于玻璃容器中，按表面积/体积为 6cm ² /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）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，将试样与液体分离，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%乙醇和正己烷不加试样，同法操作，作为空白液。	适用于规则的外用软膏药用塑料复合管及组件、外用液体药用塑料瓶及组件、口服药用塑料瓶及组件。
八	取试样适量，切成适宜的小块，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，将试样与液体分离，用同批试验用浸提介质	适用于不规则的外用软膏药用塑料复合管及组件、外用液体药用塑料

	补充至原体积作为供试液。另取同批水、65%乙醇和正己烷不加试样，同法操作，作为空白液。	瓶及组件、口服药用塑料瓶及组件。
九 ^②	取试样平整部分，切成约3cm×0.3cm或更小的块，置于玻璃容器中，按表面积/体积为6cm ² /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，将试样与液体分离，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%乙醇和正己烷不加试样，同法操作，作为空白液。	适用于口服固体药用塑料复合膜袋。
十	取试样平整部分，切成约3cm×0.3cm或更小的块，置于玻璃容器中，按表面积/体积为3cm ² /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，将试样与液体分离，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%乙醇和正己烷不加试样，同法操作，作为空白液。	适用于口服固体药用塑料硬片。
十一	取完整试样适量，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，将试样与液体分离，作为供试液。另取同批水不加试样，同法操作，作为空白液。	适用于硅橡胶密封件。

44 注：①50%乙醇仅适用于外用液体药用塑料瓶及组件。另外，如果材料表面印刷对外用软膏药用塑料复合管及组件的溶出物试验结果有影响，可按内表面积/体积为6cm²/ml的比例分别加入水、65%乙醇、正己烷，尽可能去除管内空气，将管尾热封，按照上述条件进行制备。

47 ②对于含纸类的复合膜，可制成内表面积（不含热封边）约150cm²的三边封袋适量（袋则按实际试样尺寸内表面积计），按内表面积/体积为6cm²/ml的比例，分别加入水、65%乙醇、正己烷，尽可能去除袋内空气，将第四边热合封口，按照上述条件进行制备。

50 溶出物分析方法

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

53 **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，计算二者之差。

55 **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

57 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
58 （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。

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

61 **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
62 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
63 （0.01mol/L）滴定至淡黄色，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
64 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：

$$65 \quad V = \frac{(V_0 - V_s) C_s}{0.01}$$

66 式中 V 为二者消耗硫代硫酸钠滴定液（0.01mol/L）的体积之差，ml；

67 V_s 为供试液消耗硫代硫酸钠滴定液的体积，ml；

68 V_0 为空白液消耗硫代硫酸钠滴定液的体积，ml；

69 C_s 为硫代硫酸钠滴定液的实际浓度，mol/L；

70 0.01 为标准中规定的硫代硫酸钠滴定液的浓度，mol/L。

71 **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
72 105 $^{\circ}$ C 干燥至恒重，计算二者之差。

73 **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
74 少 2 次，测定空白液的电导率不得过 3.0 μ S/cm（20 $^{\circ}$ C \pm 1 $^{\circ}$ C）；再用水供试液冲洗电极至少 2 次，
75 测定水供试液的电导率。若测定不是在 20 $^{\circ}$ C \pm 1 $^{\circ}$ C 条件下进行，则应对温度进行校正。

76 **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
77 标准溶液 10ml，再分别加入碱性碘化汞钾试液 2ml，放置 15 分钟，目测比较颜色深浅。

78 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
79 （每 1ml 相当于 0.1mg 的 NH_4 ）。

80 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。

81 **锌离子** 取 25ml 纳氏比色管一支，加入经孔径为 0.45 μ m 的滤膜过滤的水供试液 10ml，另取
82 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 100ml，
83 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
84 三水化合物 4.2g，加水溶解并稀释至 100ml，摇匀，即得）3 滴，混匀，目测比较浊度大小。

85 **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
86 （通则 0682）分别测定水供试液和空白液，计算两者之差。如果供试液的 TOC 值超出了该线性
87 范围的上限，则将其进行适当稀释后再分析。

88 【附注】在TOC试验中，通常可采用邻苯二甲酸氢钾或蔗糖作为对照品进行标准曲线的配
89 制。

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

参与单位：上海市食品药品包装材料测试所、四川省药品检验研究院、山西省检验检测中心

国家药监局

药包材溶出物测定法起草说明

一、制修订的目的意义

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。

二、参考标准

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》、美国药典、欧洲药典、日本药典等标准中的相关内容。

三、需重点说明的问题

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、电导率、铵离子、锌离子及总有机碳(TOC)共10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8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规范统一。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。本标准与方法标准，具体限度参见相关通则。