

附件：药包材溶剂残留量测定法标准草案公示稿（第二次）

4207 药包材溶剂残留量测定法

本法适用于药品包装材料中溶剂残留量的测定。

本法参照残留溶剂（通则 0861）测定，以气-固平衡为基础，取一定面积的试样置于密封容器内，在一定的温度和时间条件下，试样中残留的有机溶剂受热挥发，达到平衡后，取顶空气体定量注入色谱仪中分析，以保留时间定性，峰面积定量。需要检测的溶剂种类，应根据产品配方工艺特点确定，必要时对产品中的残留溶剂种类进行筛查、验证。残留溶剂的限度应符合各品类项下的要求，其中苯及苯类每个溶剂的方法检出限应不得高于 $0.01\text{mg}/\text{m}^2$ ，判定结果时，苯及苯类每个溶剂残留量小于 $0.01\text{mg}/\text{m}^2$ 时视为未检出。

色谱柱和系统适用性试验

参照残留溶剂（通则 0861）的规定选择色谱柱，并进行系统适用性试验。

供试品的制备

取内表面积为 0.02m^2 的试样：剪成约 $1\text{cm}\times 3\text{cm}$ 大小，置顶空瓶中，压盖，密封，平行试验不少于 2 份，或按照企业标准或质量协议中规定的方式制备。

固体药用纸袋装硅胶干燥剂：取本品适量，除去干燥剂，取纸袋同法操作。

对照品溶液的制备

分别取供试品中含有的有机溶剂对照品适量，根据所用测定方法不同，按要求加溶剂（该溶剂应不干扰所有组分的测定，推荐使用 N,N-二甲基甲酰胺或正己烷）稀释成相应浓度。

第一法（外标法）中加至顶空瓶中的各对照品组分的质量应与供试品中残留溶剂的质量相近（对照品与供试品中对应的色谱峰面积比值通常不宜超过 2 倍）；

第二法（标准曲线法）中逐级稀释成不少于五个浓度的对照品溶液系列，加至顶空瓶中的各对照品组分的质量范围应包含供试品中残留溶剂的质量；

对照品溶液用微量进样器精密量取适量（通常不超过 $20\mu\text{l}$ ），注入顶空瓶中迅速压盖密封。

测定法

色谱条件 一般使用以聚乙二醇为固定液的毛细管柱，柱温起始温度一般为 50°C ，保持 10 分钟，再以每分钟 10°C 的速率升温至 150°C ，保持 10 分钟；以氮气为载气，流速为每分钟 $1\text{ml}/\text{min}$ ；顶空温度为 100°C ，顶空平衡时间为 60min 。进样口温度 200°C ；检测器（FID）温度 290°C 。

具体品种的溶剂残留量检查时，可根据该品种中含有的残留溶剂的种类调整色谱柱和升温程序。

第一法 外标法

34 取供试品和对照品溶液，分别进样（对照品溶液应连续进样不少于3次，所得待测溶剂
35 峰面积的RSD应不大于10%），测定待测溶剂的峰面积，按外标法计算供试品中各溶剂的
36 含量。

37 第二法 标准曲线法

38 取供试品和系列对照品溶液，分别进样（选取一个中间浓度的对照品溶液连续进样不少
39 于3次，所得待测溶剂峰面积的RSD应不大于10%；其余浓度的对照品溶液应连续进样不
40 少于2次），测定待测溶剂的峰面积，绘制峰面积与对照品溶液浓度的标准曲线，其相关系
41 数 r 应不小于0.995，并从标准曲线读取各待测溶剂的浓度，计算供试品中各溶剂的含量。

42 [附注]

43 当第一法和第二法样品色谱图中溶剂存在与苯及苯类溶剂保留时间一致的色谱峰时，可
44 参考下面的气相色谱-质谱联用法对苯及苯类溶剂进行定性验证。

45 推荐色谱条件 使用以聚乙二醇为固定液的毛细管柱，柱温起始温度一般为65℃，保
46 持10min，以10℃/min升温至150℃，保持10min；以高纯氦气为载气，流速为每分钟1ml/min；
47 顶空温度为100℃，顶空平衡时间为60min；进样口温度260℃，检测器为质谱（MS）。

48 推荐质谱条件 以四级杆质谱仪检测，离子源为电子轰击源（EI），离子源温度230℃，
49 质谱传输接口温度200℃。质谱监测模式为选择性离子（SIM），苯及苯类溶剂特征离子参
50 考值见表1。

51

表1 苯及苯类溶剂特征离子参考值

编号	溶剂中文名称	特征离子
1	苯	39/51/78
2	甲苯	39/51/65/91
3	乙苯	39/51/65/77/91/106
4	对二甲苯	39/51/65/77/91/106
5	邻二甲苯	39/51/65/77/91/106
6	间二甲苯	39/51/65/77/91/106

起草单位：中国食品药品检定研究院

联系电话：6709 5095

参与单位：江西省药品检验检测研究院

药包材溶剂残留量测定法起草说明

52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83

一、制修订的目的意义

药用复合膜、复合硬片是应用广泛的药包材，溶剂残留量是复合膜、复合硬片中一项重要的安全性质量控制指标。在复合膜和复合硬片的生产过程中会用到粘合剂和油墨印刷，都会引入有机溶剂，它们对人体都有不同程度的毒性，但在生产过程中不能完全除去。在终产品中就需要对溶剂的残留进行限度控制，以免影响到包装药物的安全性。

《国家药包材标准》中有收载，但该方法标准在标准的样品处理、系统适应性、定性能力和具体测定方法步骤等方面都亟待提高。

二、参考标准

参考《中国药典》四部残留溶剂（通则 0861）、《国家药包材标准》中《包装材料溶剂残留量测定法》（YBB00312004-2015）、国家标准《包装用塑料复合膜、袋 干法复合、挤出复合》（GB10004-2008）、烟草行业标准《卷烟条与盒包装纸中挥发性有机物的限量》（YC 263-2008）、欧洲包装标准包装 挠性包装材料 用静态净空气相色谱法测定残余溶剂（EN 13628-1-2002）等标准中的相关内容，结合实验研究结果和在日常试验时存在的问题，制定本测定法。

三、需重点说明的问题

1. 本方法参考《中国药典》四部残留溶剂（通则 0861）起草，色谱柱及系统适用性试验与通则 0861 一致，本方法中不再重复描述。

2. 明确了苯及苯类的结果判定要求，参考 GB10004-2008，增加“判定结果时，苯及苯类每个溶剂残留量小于 0.01mg/m² 时视为未检出。”的描述。

3. 供试品制备：在《国家药包材标准》中，虽然不同类型的品种表述略有不同，但它表达的制样方式是相同的，即“取内表面为 200cm² 的样品，剪成 1cm×3cm 大小。”即“取内表面为 200cm² 的样品，剪成 1cm×3cm 大小。”故在本次修订中加入了“取内表面为 200cm² 的样品”。“固体药用纸袋装硅胶干燥剂”操作稍有不同故单独列出。

4. 对照品溶液的制备：将“上述有机溶剂”改为“供试品中含有的有机溶剂”，增加 N,N-二甲基甲酰胺做为推荐溶剂，增加了第一、二法对照品溶液的制备的描述。在第一法中强调“各对照品组分的质量应与供试品中残留溶剂的质量相近”。同时为方便实验，增加“对照与供试品中对应的色谱峰面积比值通常不宜超过 2 倍”的规定。

5. 第二法中增加了对照连续进样次数、RSD 和标准曲线相关系数 r 的规定。

6. 增加附注，当第一法和第二法样品色谱图中溶剂存在与苯及苯类溶剂保留时间一致的色谱峰时，建议采用气相色谱-质谱联用法对苯及苯类溶剂进行定性验证。同时给出推荐色谱条件及质谱条件。