

附件 3：药包材溶剂残留量测定法征求意见稿

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。药包材中的残留溶剂系指药包材原辅材料和生产过程中使用的，但在药包材生产工艺过程中未能完全除去的有机挥发物，如甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇、丙酮、丁酮、乙酸乙酯、乙酸丙酯、乙酸异丁酯、乙酸丁酯、苯、甲苯、乙苯、对二甲苯、邻二甲苯、间二甲苯等。

本法以气-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，不仅局限本标准中举例的溶剂。

本法照残留溶剂测定法（通则 0861）测定，残留溶剂的限度应符合各品种项下的要求，其中苯及苯类每个溶剂的方法检出限应不得高于 $0.01\text{mg}/\text{m}^2$ ，而且随着检验方法灵敏度的提高而改变。

色谱柱

色谱柱可选用能满足待测溶剂分离要求的毛细管柱或其他适宜色谱柱，经方法学验证后方可使用。常用色谱柱包括非极性色谱柱：100%二甲基聚硅氧烷、极性色谱柱：聚乙二醇 PEG20M、中极性色谱柱：6%氰丙基苯基-94%二甲基硅氧烷、弱极性色谱柱：5%苯基-95%甲基硅氧烷。

系统适用性试验

用待测物的色谱峰计算，毛细管色谱柱的理论塔板数一般不低于 5000。

色谱图中，待测物色谱峰与其相邻色谱峰的分离度应大于 1.5。

供试品的制备

取内表面为 200cm^2 的试样：剪成 $1\text{cm}\times 3\text{cm}$ 大小，置顶空瓶中，压盖，密封，平行试验 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适量，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）稀释成一定浓度。

第一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；

第二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应包含供试品中残留溶剂的质量；

第三法中苯及苯类溶剂的对照品溶液浓度应与第一法或第二法中的苯及苯类溶剂检出限对应的浓度一致。

对照品溶液用微量进样器精密量取 20 μ l，注入顶空瓶中迅速压盖密封。

测定法

第一法 外标法

色谱条件 色谱柱采用以聚乙二醇为固定液的毛细管柱（如：INNOWAX 60m \times 0.25mm, 0.5 μ m），柱温起始温度一般为 50 $^{\circ}$ C，保持 10 分钟，再以每分钟 10 $^{\circ}$ C 的速率升温至 150 $^{\circ}$ C，保持 10 分钟；以氮气为载气，流速为每分钟 1ml/min；顶空温度为 100 $^{\circ}$ C，顶空平衡时间为 60min。进样口温度 200 $^{\circ}$ C，检测器（FID）温度 290 $^{\circ}$ C。

具体到具体品种的溶剂残留量检查时，可根据该品种项下残留溶剂的种类调整升温程序。

测定法 取对照品溶液和供试品，分别进样（对照品溶液应连续进样不少于 3 次，所得待测物峰面积的 RSD 应不大于 10%），测定待测峰的峰面积，按外标法计算供试品中各溶剂的含量。

第二法 标准曲线法

色谱条件 同第一法。

测定法 取供试品和系列对照品溶液，分别进样（选取中间浓度的对照品溶液连续进样不少于 3 次，所得待测物峰面积的 RSD 应不大于 10%；其余浓度的对照品溶液应连续进样不少于 2 次），测定待测峰的峰面积，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。

第三法 气质联用色谱法

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，应参考下面的气质联用色谱法对苯及苯类溶剂进行定性定量验证。

色谱条件 柱温起始温度一般为 65 $^{\circ}$ C，保持 10min，以 10 $^{\circ}$ C/min 升温至 150 $^{\circ}$ C，保持 10min；以高纯氦气为载气，流速为每分钟 1ml/min；顶空温度为 100 $^{\circ}$ C，顶空平衡时间为 60min；进样口温度 260 $^{\circ}$ C，检测器为质谱（MS）。

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 $^{\circ}$ C，质谱传输接口温度 200 $^{\circ}$ C。质谱监测模式为选择性离子（SIM）各化合物参考保留时间、监测离子对与检出限参考值见表 1。

测定法 取供试品和对照品溶液 20 μ l 顶空进样，根据选择性离子进行定性定量测定。

当用第一法和第二法测定样品中除苯及苯类之外的溶剂不符合规定时，可以参照第三法中色谱条件进行定性验证，溶剂保留时间、选择性离子参考值见表 1。

表 1 溶剂保留时间、选择性离子参考值（残留溶剂种类不局限以下举例的溶剂）

编号	溶剂中文名称	溶剂英文名称	保留时间	母离子	特征离子
----	--------	--------	------	-----	------

1	甲醇	methanol	8.720	32	15/29/31/32
2	乙醇	ethanol	9.890	46	27/29/31/43/45/46
3	异丙醇	isopropyl alcohol	9.523	-	27/29/43/45/59
4	正丁醇	1-Butanol	17.198	-	27/29/31/41/43/56
5	丙酮	acetone	7.027	58	27/29/31/42/43/58
6	丁酮	butanone	9.029	72	27/29/43/57/72
7	乙酸乙酯	ethyl acetate	8.494	88	29/43/45/61/70/88
8	乙酸丙酯	propyl acetate	11.503	-	43/61/73
9	乙酸异丁酯	isobutyl acetate	12.843	-	43/56/73/86
10	乙酸丁酯	butyl acetate	15.019	-	43/56/61/73
11	苯	Benzene	10.652	78	39/51/78
12	甲苯	Toluene	14.239	91	39/51/65/91
13	乙苯	Ethylbenzene	17.205	106	39/51/65/77/91/106
14	对二甲苯	p-xylene	17.456	106	39/51/65/77/91/106
15	邻二甲苯	o-xylene	17.667	106	39/51/65/77/91/106
16	间二甲苯	m-xylene	19.080	106	39/51/65/77/91/106
注：1.若样品中检出本标准举例范围外的残留溶剂，其特征离子可参考国内外相关文献确定。 2.本表中列出的保留时间为参考值，具体实验应以对照品的保留时间为准。					

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

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《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. 溶剂种类举例：通过对产品工艺的调研和日常检验的积累，溶剂举例中新增了 4 个溶剂。分别是乙醇、正丁醇、乙酸丙酯、乙酸异丁酯。同时强调“需要检测的溶剂种类，应根据产品配方工艺特点确定，不仅局限本标准中举例的溶剂。”。

2. 增加第三法：针对原标准定性能力不足，尤其是苯及苯类的定性，建立第三法气质联用色谱法，同时将溶剂保留时间、选择性离子参考值以表格形式列出。并规定“当用第一法和第二法测定样品中除苯及苯类之外的溶剂不符合规定时，可以参照第三法中色谱条件进行定性验证”。

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、三法对照品溶液的制备的描述。在第一法中强调“各对照组分的质量应与供试品中残留溶剂的质量相近”。

5. 色谱条件、色谱柱和系统适应性：按照药典习惯将色谱柱和系统适应性实验内容单独列出；删除填充柱信息；将色谱条件写入各方法下，并规定“具体到具体品种的溶剂残留量检查时，可根据该品种项下残留溶剂的种类调整升温程序”。

6. 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。