

附件：药包材环氧乙烷测定法公示稿

4209 药包材环氧乙烷测定法

本法适用于采用环氧乙烷灭菌的药包材中环氧乙烷残留量的测定。

本法在一定温度下，用水萃取样品中所含环氧乙烷，用顶空气相色谱法测定环氧乙烷的含量。

色谱柱

可选用能满足分离要求的毛细管柱。

系统适用性试验

- (1) 用环氧乙烷峰计算，毛细管色谱柱的理论塔板数一般不低于5000。
- (2) 色谱图中，环氧乙烷峰与其相邻色谱峰的分度应大于1.5。
- (3) 所用色谱条件应使供试品中的杂质和环氧乙烷完全分开，如应能保证环氧乙烷与乙醛实现完全分离。
- (4) 仪器的检出限或定量限应不低于限度要求。

供试品溶液的制备

供试品溶液的制备应在取样后立即进行。供试品溶液的制备方法为：

方法一：将供试品截为不超过5mm的碎块，称取1.0g放入20ml顶空瓶中加5ml水，立即压盖密闭。

方法二：对于容器类样品，吸入标示装量的水，在 $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ 条件下恒温1小时得到供试品溶液。取5ml供试品溶液于20ml顶空瓶中，立即压盖密闭。

测定法

测定方法一般采用第一法；当第一法测定结果不符合规定时，应采用第二法进行复验或测定；当存在干扰峰或不能判定是否为目标物时，采用第三法对环氧乙烷进行定性验证。

第一法（外标法）

色谱条件 柱温起始温度一般为 50°C ，保持10分钟；进样口温度为 200°C ；检测器（FID）温度为 250°C ；载气流速 $1.5\text{ml}/\text{min}$ 。或其他适宜的色谱条件。

对照品溶液的制备 对照品溶液浓度应与样品中残留浓度相近。在20ml顶空瓶中预先加入5ml水，用微量注射器精密吸取环氧乙烷标准溶液适量（根据供试品溶液中环氧乙烷的实际残留量确定对照品溶液浓度，通常对照品溶液的色谱峰面积与供试品溶液中对应的色谱峰面积比值不超过2倍），注入顶空瓶中，立即压盖密闭，摇匀。

测定法 将对照品溶液和供试品溶液分别置于 $60^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ 的条件下平衡40分钟。分别取1ml液上气体注入气相色谱仪中，记录色谱图，测定环氧乙烷的峰面积。分别平行测定不少于2份对照品溶液和供试品溶液。按外标法以峰面积计算供试品溶液中的环氧乙烷浓度，按下式计算供试品中的环氧乙烷残留量。

供试品溶液制备方法一可按照下式计算：

$$X = \frac{5c}{m}$$

式中 X 为供试品中的环氧乙烷残留量， $\mu\text{g/g}$ ；

5 为供试品溶液的体积， ml ；

c 为供试品溶液中环氧乙烷的浓度， $\mu\text{g/ml}$ ；

m 为供试品的质量， g 。

供试品溶液制备方法二可按下式计算：

$$X = Vc$$

式中 X 为每件供试品中的环氧乙烷残留量， μg ；

c 为供试品溶液中环氧乙烷的浓度， $\mu\text{g/ml}$ ；

V 为供试品的标示装量， ml 。

第二法（标准曲线法）

色谱条件 同第一法。

系列对照品溶液的制备 系列对照品溶液的浓度范围应包含供试品中残留环氧乙烷的浓度。取20ml顶空瓶数个，预先各加5ml水，用微量注射器吸取一定体积的环氧乙烷标准溶液分别注入各项空瓶，立即压盖密闭，摇匀，配成0.4~20 $\mu\text{g/ml}$ 系列对照品溶液，应不少于5个浓度点（必要时可根据供试品实际情况调整线性范围）。

测定法 将系列对照品溶液和供试品溶液分别置于 $60^\circ\text{C} \pm 1^\circ\text{C}$ 的条件下平衡40分钟。分别取1ml液上气体注入气相色谱仪中，测定环氧乙烷峰面积。分别平行测定不少于2份各系列对照品溶液和供试品溶液。以峰面积为纵坐标，对照品溶液的浓度为横坐标，回归计算标准曲线。根据标准曲线求得供试品溶液中环氧乙烷的浓度，按第一法中的公式计算供试品中的环氧乙烷残留量。

第三法（气质联用色谱法）

色谱条件 起始柱温一般为 35°C ，保持10分钟；以高纯氦气为载气，流速为 1.0ml/min ；进样口温度为 200°C ；检测器为质谱。或其他适宜的色谱条件。

质谱条件 离子源为电子轰击源（EI）；电离强度为 70eV ；离子源温度为 230°C ；辅助加热温度为 240°C ；采用全扫描方式测定，扫描范围为 $29\sim 300\text{m/z}$ ；溶剂切除时间为5分钟。或其他适宜的色谱条件。

对照品溶液的制备 对照品溶液的浓度应能够保证实现准确性。在20ml顶空瓶中预先加入5ml水，用微量注射器精密吸取环氧乙烷标准溶液适量，注入顶空瓶中，立即压盖密闭，摇匀。

测定法 将对照品溶液和供试品溶液，分别置于 $60^\circ\text{C} \pm 1^\circ\text{C}$ 的条件下平衡40分钟。分别取1ml液上气体注入气相色谱-质谱联用仪中，记录质谱图，所得质谱图与NIST谱库中的标准质谱图进行比对，同时结合与对照品保留时间的一致性，定性判断是否为环氧乙烷。

【附注】（1）供试品溶液制备时应优先取供试品中环氧乙烷残留量较大的部分，如高分子材料。一般情况下，金属、玻璃等环氧乙烷残留量较小。

（2）测定法中如采用手动进样，进样器应预热至与对照品溶液和供试品溶液相同温度。

（3）第三法的仪器检出限应高于第一法和第二法。

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、深圳市食品药品检验研究院

药包材环氧乙烷测定法起草说明

一、制修订的目的意义

环氧乙烷是一种可刺激体表并引起强烈反应的易燃性气体，能对体内的多个器官系统产生损害。1994年国际癌症研究机构（IARC）将其划分为人类致癌物质（一类）。

二、参考标准

YBB00242005-2015 环氧乙烷残留量测定法。

三、需重点说明的问题

环氧乙烷在药包材中的使用主要是作为灭菌剂，乙醛则是药包材中聚对苯二甲酸乙二醇酯（PET）材料的分解产生，二者可能同时存在于同一产品中。由于乙醛与环氧乙烷二者极性相似，不容易分离，故根据二者的分离情况对色谱柱进行了考察，下述色谱柱可实现环氧乙烷和乙醛完全分离，即中等极性色谱柱，固定相一般为(6%)氰丙基苯-(94%)二甲基硅氧烷，如 DB-624 (30m×0.25mm×1.4μm)、DB-VRX (30m×0.25mm×1.4μm)。

容器类样品的供试品溶液制备方法引用了 YBB00112004-2015 预灌封注射器组合件（带注射针）中的方法。

环氧乙烷标准溶液应选用市售有证标准溶液，标准溶液的溶剂宜为有机溶剂。

与 YBB00242005 环氧乙烷残留量测定法相比增加了第三法（气质联用色谱法），以对环氧乙烷进行定性验证。基于试验验证，本标准对 YBB00242005 环氧乙烷残留量测定法中的色谱条件进行了优化，给出了供参考的色谱条件。

本标准为方法标准，具体限度要求，参见相关通则。