**附件1-15 预灌封注射器钨溶出量测定法征求意见稿**

**4226 预灌封注射器钨溶出量测定法**

玻璃预灌封注射器通常由玻璃管通过热成型工艺生产。其中一个重要步骤是锥体通道的形成，通常使用一个由耐高温材料制成的细针打通，如钨针。在使用钨针的情况下，可能在玻璃套筒内表面造成钨残留。

本法适用于玻璃预灌封注射器中钨溶出量的测定。

本法照电感耦合等离子体原子发射光谱法（通则0411）或电感耦合等离子体质谱法（通则0412）测定。

**仪器装置**

电感耦合等离子体原子发射光谱仪（ICP-OES），照电感耦合等离子体原子发射光谱法（通则0411）要求。

电感耦合等离子体质谱仪（ICP-MS），照电感耦合等离子体质谱法（通则0412）要求。

超声波恒温清洗机、高压蒸汽灭菌器。

**供试品溶液的制备**

**第一法**

用于玻璃预灌封注射器中水溶性钨溶出量的测定。

**灌装** 取1支预灌封注射器，并装配好配套的活塞和推杆，作为参比。精确量取一定体积（公称容量）的纯水至适宜容器中，通过针头或鲁尔通道将全部体积的水抽吸到注射器中，注意不要吸入空气。将注射器尖端朝上，小心地推动推杆，去除意外吸入的空气。然后加上配套的注入纯水的护帽，将注射器密闭，用永久性记号笔标记此时的灌装水平（基准线位置）。然后用合适的方法，如直尺等，将此灌装水平转移到待测注射器中，见图1。

另取预灌封注射器60支，并装配好配套的活塞和推杆，分别吸取纯水，使液面紧贴标记下方，注意不要吸入空气。在护帽中注入纯水，用其将注射器密闭。用纸巾擦去多余的液体。

**浸提** 将灌装好的预灌封注射器垂直（尖端朝下）放在架子上，再置于预先加热至75℃±5℃的超声波水浴中，在45kHz，功率至少为16W/L条件下，浸提1小时。然后取出架子，用纸巾轻轻擦拭每个注射器表面的液体。取出注射器，将其护帽朝上。敲击护帽，使气泡流向椎体通道，将活塞上的推杆旋紧，向后拉动推杆，将锥头/针头中的浸提液移出，然后取下护帽。将浸提液转移至样品管中。再在每个预灌封注射器中吸入纯水至标记处进行冲洗，合并冲洗液至同一样品管中，重复操作两次，完成第一次浸提。从“分别吸取纯水，使液面紧贴标记下方”起，重复操作，进行第二次浸提，合并浸提液至同一样品管中，即得供试品溶液。

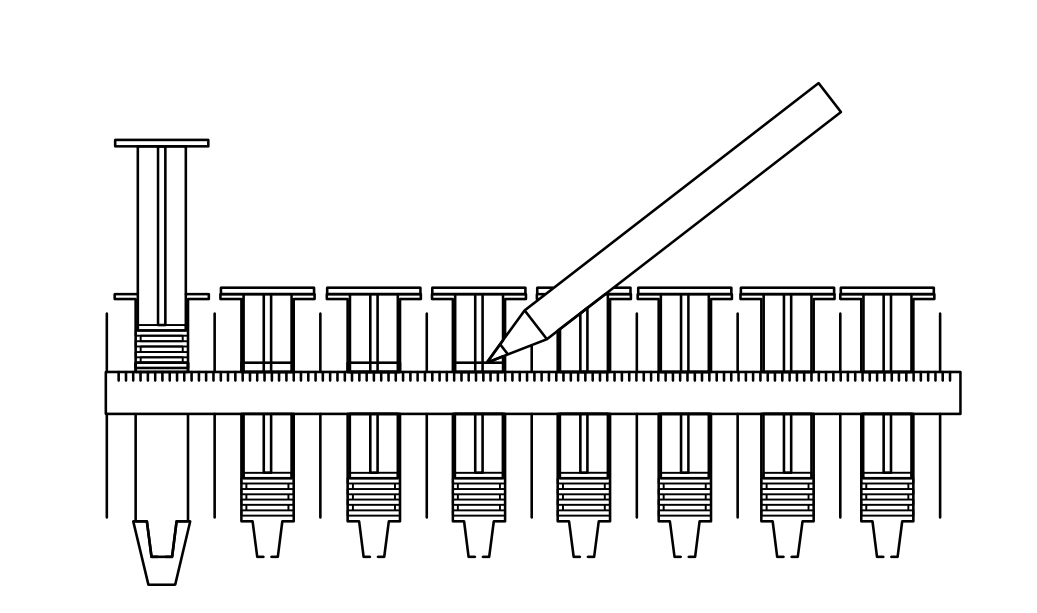


图1 灌装水平转移示意图

**第二法**

用于玻璃预灌封注射器中不同形态钨溶出量的测定。

以“0.01mol/L氢氧化钠溶液”为浸提介质和冲洗液，以“121℃±2℃（高压蒸汽灭菌器），提取1小时”为浸提条件，照第一法操作进行两次浸提，制备供试品溶液。

**标准溶液的制备**

精密量取钨标准溶液适量，用适宜介质稀释成不同浓度的标准系列溶液，应至少包括5个浓度水平。

**测定法**

仪器应符合使用要求，工作参数根据具体情况进行优化。在选定的分析条件下，测定不同浓度的标准系列溶液和供试品溶液，以标准溶液的响应值为纵坐标（如使用内标法进行测定，则以标准溶液待测元素分析峰响应值与内标元素参比峰响应值的比值为纵坐标），浓度为横坐标，绘制标准曲线，计算回归方程，相关系数应不低于0.99。根据回归方程，计算供试品溶液中钨的浓度。在同样的分析条件下，进行空白试验，根据仪器说明书要求扣除空白。如有必要，可将供试品溶液进行适当稀释后测定。

**结果表示**

根据测得的钨浓度（ng/ml）计算每支预灌封注射器钨溶出的绝对量，结果以每支预灌封注射器中的钨溶出量（ng/支注射器）表示。

【附注】实验过程中推荐使用硬质塑料容器，如聚四氟乙烯容器，如使用玻璃容器应注意使用的容器不应影响检测结果。

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

**预灌封注射器钨溶出量测定法起草说明**

一、制修订的目的意义

1. 玻璃预灌封注射器通常由玻璃管通过热成型工艺生产。其中一个重要步骤是锥体通道的形成，通常使用一个由耐高温材料制成的细针打通，如钨针。在使用钨针的情况下，可能在玻璃套筒内表面形成钨残留。这些残留钨会影响药品质量，例如导致蛋白质类药物的聚集。因此，考察玻璃预灌封注射器中的钨溶出量是非常有必要的。

2. 形成“预灌封注射器钨溶出量测定法”方法标准，科学有效地指导预灌封注射器中钨溶出量的测定。

1. 起草过程

1. 查阅研究国内外相关标准，进行标准对比。

2. 参考ISO标准《Glass syringes-Determination of extractable tungsten》（ISO 3749:2022），与企业咨询沟通，以及初步的实验验证，确定了玻璃预灌封注射器钨溶出量测定法初稿。

3. 收集代表性样品进行了钨溶出量测定，对测定方法进行了实验验证和结果分析，以优化测定方法。

4. 形成“预灌封注射器钨溶出量测定法”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，参考国际标准ISO 3749:2022中相关内容，并结合玻璃预灌封注射器的预期用途及进行钨溶出量测定的目的，制定玻璃预灌封注射器钨溶出量测定法，并对关键方法进行验证，为实际检测提供可行可靠的方法依据。

四、需重点说明的问题

本标准为新增方法标准，按《中国药典》2020年版格式编制，确定的主要内容有：

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：预灌封注射器钨溶出量测定法。

2. 适用范围：本标准适用于玻璃预灌封注射器中钨溶出量的测定。

3. 仪器装置：本标准规定了可提取物测定使用的仪器装置，包括ICP-OES、ICP-MS、超声波恒温清洗机、高压蒸汽灭菌器。

4. 供试品溶液的制备：参照ISO标准《Glass syringes-Determination of extractable tungsten》（ISO 3749:2022）规定了供试品溶液制备第一法，用于玻璃预灌封注射器中水溶性钨的测定。但是考虑到预灌封注射器与药液长期接触，并且接触的药液性质不局限于纯水，还包括酸性缓冲液、碱性缓冲液等。因此，该方法可能不能反映某些情况下钨的实际溶出量。因此，本标准在相关文献研究的基础上，结合残留钨的性质，通过试验考察了不同酸碱度的浸提介质对钨的溶出能力，并进行了极限浸提研究。最终，本标准确定了供试品溶液制备第二法，用于玻璃预灌封注射器中不同形态钨溶出量的测定。

5. 测定法：ISO标准《Glass syringes-Determination of extractable tungsten》（ISO 3749:2022）和《中国药典》（2020年版）规定了2种钨的测定法，分别为电感耦合等离子体原子发射光谱法（通则0411）和电感耦合等离子体质谱法（通则0412）测定，可根据具体情况，任选一种。

6. 结果表示：本标准规定结果以每支预灌封注射器中的钨溶出量（ng/支注射器）表示。另外，本标准为方法标准，规定玻璃预灌封注射器中钨溶出量的检测方法，不设立限度。具体限度要求，参见中通则项下。