

附件:

4214 药包材元素杂质测定法

本方法适用于药品包装容器及组件在生产加工过程中因原材料引入、工艺残留的元素杂质的检测。基于各品类药包材的材质及生产工艺，所包装药品质量要求及参考 ICH Q3D 元素杂质指导原则进行风险管理，控制元素杂质总量和（或）元素杂质浸出量。

供试液的制备

第一部分 元素杂质总量供试液的制备

1 塑料类

主要包含与药品直接接触的塑料容器及组件，如注射剂用塑料容器及组件、吸入制剂用塑料瓶及组件、滴眼剂用塑料瓶及组件等。重点关注的元素杂质包括但不限于钡、铜、镉、铅、锡、铬。

1.1 炽灼残渣法

将供试品剪碎，取 5.0g，精密称定，置坩埚中，缓缓炽灼至完全炭化，放冷，在 500~600℃ 炽灼使完全灰化，冷却后取出，加盐酸（1→2）5ml 溶解，低温加热至盐酸蒸气除尽后，加 2%硝酸溶液使残渣溶解，分次将溶解液转移至 25ml 量瓶中，并用 2%硝酸溶液稀释至刻度，摇匀，即用 0.45 μm 微孔滤膜过滤。同法制备空白液。

1.2 微波消解法

将供试品剪碎，取 0.2g，精密称定，置消解管中，加硝酸 6ml 和浓过氧化氢溶液（30%）2ml，旋紧消解管，静置过夜，置微波消解仪中，参照表 1 设置参数，进行微波消解（可根据实际情况调整参数设置）。

表 1 微波消解程序

步骤	功率 (W)	设置温度 (°C)	爬坡 (min)	保持时间 (min)
1	1600	120	5	3
2	1600	150	8	5
3	1600	190	10	30

消解完全后，消解液应澄清，将消解液赶酸至约 1ml。用 2%硝酸溶液将消解液转移至 25ml 量瓶中，稀释至刻度，摇匀，即用 0.45 μm 微

25 孔滤膜过滤。同法制备空白液。

26 2 含纸类

27 主要包含药用铝塑封口垫片的纸板、固体药用纸袋装硅胶干燥剂所用的
28 纸袋。重点关注的元素杂质包括但不限于砷、铅。

29 2.1 炽灼残渣法

30 砷 取经高温分离后的纸板或除去干燥剂的纸袋(必要时剪碎),取 2.0g,
31 精密称定,置坩埚中,加氧化镁 1g 及 15%硝酸镁溶液 10ml,混匀,浸泡 4 小
32 时。置水浴锅上蒸干,缓缓炽灼至完全炭化,放冷,在 500~600℃炽灼使完
33 全灰化,冷却后取出。加水 5ml 使润湿,用细玻棒搅拌,再用少量水洗涤玻
34 棒上附着的灰分至坩埚内。置水浴蒸干后再于 500~600℃炽灼 2 小时,冷却
35 后取出。加水 2ml 润湿,再缓慢加入盐酸溶液(1→2) 5ml,将溶液移入检砷
36 装置中,坩埚用盐酸溶液(1→2)洗涤 3 次,每次 2ml,再用水洗 3 次,每次
37 5ml,合并洗液并转移至检砷装置中。

38 铅 取经高温分离后的纸板或除去干燥剂的纸袋(必要时剪碎),取 1.0g,
39 精密称定,置坩埚中,缓缓炽灼至完全炭化,放冷,在 500~600℃炽灼使完
40 全灰化,冷却后取出。再加入硝酸-高氯酸溶液(4:1) 1ml,小火加热,必要
41 时反复处理,直至残渣中无炭粒,待坩埚稍冷,加 2%硝酸溶液溶解残渣后,
42 将试液转移至 25ml 量瓶中,坩埚用少量水洗涤,洗液并入量瓶,用水稀释至
43 刻度,作为供试液。必要时用 0.45 μm 微孔滤膜过滤。同法制备空白液。

44 2.2 微波消解法

45 取经高温分离后的纸板或除去干燥剂的纸袋,将供试品剪碎,取 0.2g,
46 精密称定,置消解管中,加硝酸 6ml 和浓过氧化氢溶液(30%) 2ml,旋紧消解
47 管,100℃预消解 1 小时,置微波消解仪中,推荐参照表 2 参数设置升温程序,
48 进行微波消解(可根据实际情况调整参数设置)。

49 表 2 微波消解程序

步骤	功率 (W)	设置温度 (°C)	爬坡 (min)	保持时间 (min)
1	1600	80	15	30
2	1600	120	20	30

3	1600	160	20	30
4	1600	180	15	25

50 消解完全后，消解液应澄清，将消解液赶酸至约 1ml。用 2%硝酸溶液将
51 消解液转移至 25ml 量瓶中，稀释至刻度，摇匀，即得。必要时用 0.45 μm 微
52 孔滤膜过滤。同法制备空白液。

53 第二部分 元素杂质浸出量供试液的制备

54 1 塑料类及弹性体类

55 主要包含与药品直接接触的塑料类及弹性体类容器或组件，如注射剂用
56 塑料容器及组件、注射剂用的弹性体、吸入制剂用塑料瓶及组件、眼用制剂用
57 塑料瓶及组件、预灌封注射器等。重点关注的元素杂质包括但不限于钡、铜、
58 镉、铅、锡、铬、铝。

59 参照药包材溶出物测定法（通则 4204）项下或各品种项下溶出物试验的
60 方法制备的供试液及空白液进行测定。

61 2 玻璃类

62 2.1 玻璃容器

63 重点关注的元素杂质包括但不限于砷、锑、铅、镉。浸出量测定结果以
64 mg/L 表示。

65 供试品为容器时，按照表 3 的取样数量取样，将供试品清洗干净，并用
66 4%醋酸溶液灌装至满口容量的 90%，对于安瓿等容量较小的容器，则灌装至
67 瓶身缩肩部，用倒置烧杯（用平均线热膨胀系数 α （20℃~300℃）约为 3.3
68 $\times 10^{-6}K^{-1}$ 的硼硅玻璃制成，新烧杯须经过老化处理）或其它惰性材料盖住口部。
69 98℃±1℃蒸煮 2 小时。冷却后取出，溶液即为供试液。必要时用 0.45 μm 微
70 孔滤膜过滤。同法制备空白液。

71 表 3 玻璃容器容量与取样数量

容量 (ml)	数量 (支)
≤ 10	30
>10~50	10
>50~250	2

> 250

1

72 2.2 玻璃管

73 重点关注的元素杂质包括但不限于砷、锑、铅、镉。浸出量测定结果以
74 mg/dm²表示。

75 供试品为玻璃管时，取总表面积（包括每截管的内、外表面及两端的截
76 面）约为 100cm²的玻璃管，两端截面细工研磨后清洗干净，置装有 4%醋酸溶
77 液 200ml 的容器中（必要时取样面积与浸提液体积等比例放大），98℃±1℃
78 蒸煮 2 小时，冷却后取出，溶液即为供试液。必要时用 0.45 μm 微孔滤膜过
79 滤。同法制备空白液。

80 2.3 预灌封玻璃组件

81 重点关注的元素杂质包括但不限于砷、锑、铅、镉。

82 预灌封注射器用硼硅玻璃针管：按 2.1 玻璃容器项下的方法制备供试液。

83 笔式注射器用硼硅玻璃套筒：取供试品，选用适宜的瓶塞物（如硅橡胶），
84 封住套筒的小口端，按 2.1 玻璃容器项下的方法制备供试液。

85 笔式注射器用硼硅玻璃珠：取供试品，按每 5 粒玻璃珠加浸提液 2ml 的
86 比例（建议浸提液总体积不少于 50ml），取玻璃珠适量，置装有 4%醋酸溶液
87 适量的容器中，98℃±1℃保持 2 小时，制备供试液。必要时用 0.45 μm 微孔
88 滤膜过滤。同法制备空白液。

89 3 陶瓷类

90 重点关注的元素杂质包括但不限于铅、镉。

91 按表 4 的要求取供试品，清洗干净，用 4%醋酸溶液灌装至距容器溢出口
92 5mm 处，若内部有装饰颜色或容积小于 20ml，灌装至溢出口沿，必要时测定
93 浸泡液的体积，准确到±2%。在 22℃±2℃浸提 24 小时，用不含铅、镉的硼
94 硅玻璃或惰性材料铝箔等盖住供试品口部，以防溶液蒸发。浸泡结束后，将浸
95 提液搅拌均匀，立即移入聚乙烯或聚丙烯容器中，浸提液即为供试液。必要时
96 用 0.45 μm 微孔滤膜过滤。同法制备空白液。

97 表 4 药用陶瓷容器容量与取样数量

容量 (ml)	数量 (支)
---------	--------

≤ 10	30
>10~50	10
>50~250	2
> 250	1

98 4 金属类

99 主要包含直接接触药品的药用金属组件和容器，重点关注的元素杂质包
100 括但不限于砷、汞、铅、镉、钴、镍、钒、铬、铜、钼、铝。

101 4.1 片材类金属药包材

102 取完整供试品适量（表面积接近于 200cm^2 ），参照药包材溶出物测定法
103 （通则 4204）表 1 方法四制备供试液和空白液。必要时用 $0.45\ \mu\text{m}$ 微孔滤膜
104 过滤。

105 4.2 金属容器

106 取完整供试品适量，加水或 4%醋酸溶液（或其它所需浸提溶液）至标示
107 容量，密闭，在 $70^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ 下浸提 24h，放冷至室温，浸提液即为供试液。必
108 要用 $0.45\ \mu\text{m}$ 微孔滤膜过滤。同法制备空白液。

109 4.3 预灌封注射器不锈钢针

110 将 25 支除去护帽和玻璃针管的供试品，加水（或其它所需浸提溶液）
111 250ml ，在 $37\sim 40^\circ\text{C}$ 下浸提 1 小时，浸提液即为供试液。必要时用 $0.45\ \mu\text{m}$ 微
112 孔滤膜过滤。同法制备空白液。

113 标准溶液的制备

114 各品种分别制备相应的标准溶液，标准溶液的介质和酸度应与供试液保
115 持一致，标准曲线应至少包含 5 个浓度水平。可根据待测元素的含量调整系
116 列标准溶液的浓度。

117 测定法

118 第一法 电感耦合等离子体质谱法

119 照电感耦合等离子体质谱法（通则 0412）测定。

120 第二法 电感耦合等离子体原子发射光谱法

121 照电感耦合等离子体原子发射光谱法（通则 0411）测定。

122 第三法 原子吸收分光光度法

123 照原子吸收分光光度法（通则 0406）测定。

124 第四法 原子荧光光谱法

125 本法可测定的元素杂质包括但不限于砷、锑。

126 1. 砷浸出量

127 **试验原理** 在酸性条件下，供试液加入硫脲和抗坏血酸使五价砷预还原为
128 三价砷，再与还原态氢生成砷化氢，由氩气载入原子化器中分解为原子态砷，
129 在砷空心阴极灯的发射光激发下产生原子荧光，其荧光强度与被测液中的砷
130 浓度成正比，与系列标准溶液比较定量。

131 **测定法** 精密量取砷标准品适量，用 4%醋酸溶液稀释制成每 1ml 中含砷
132 0~30ng 的标准系列溶液。分别精密取供试液与标准溶液 20 ml，加入盐酸 1ml，
133 加入预还原剂溶液 5ml（分别称取硫脲 5.0g 与抗坏血酸 5.0g，加水适量使溶
134 解，用水稀释至 100ml，临用新制），室温放置 30 分钟后测定，同时取 4%醋
135 酸溶液 20ml 自“加入盐酸 1ml……”起，依法制得标准空白液。

136 将系列标准溶液由低浓度到高浓度依次导入原子荧光光度计后测定其荧
137 光强度值，以浓度为横坐标，荧光强度值为纵坐标，制作标准曲线，计算供试
138 液中砷的浓度。

139 可根据仪器的灵敏度、线性范围及浸提液中砷的实际浓度确定标准曲线
140 线性范围。

141 2. 锑浸出量

142 **试验原理** 浸出液在盐酸介质中，用硫脲将试液中的五价锑还原为三价锑，
143 再加入硼氢化钾与三价锑还原生成锑化氢，以氩气为载气，将锑化氢导入原
144 子化器中原子化，用原子荧光光谱法测定锑的含量。

145 **测定法** 取锑标准品适量，用 4%醋酸溶液稀释制成每 1ml 中含锑 0~30ng 的
146 系列标准溶液。分别精密取供试液与标准溶液 20ml，加入盐酸 1ml，加入预还
147 原剂溶液 5ml（分别称取硫脲 10.0g 与抗坏血酸 10.0g，加水适量使溶解，用水
148 稀释至 100ml，临用新制），放置 30 分钟后进行测定，同时取 4%醋酸溶液 20ml
149 自“加入盐酸 1ml……”起，依法制得标准空白液。

150 将系列标准溶液由低浓度到高浓度依次导入原子荧光光度计后测其荧光

151 强度值，以浓度为横坐标，荧光强度值为纵坐标，制作标准曲线，计算供试液
152 中铈的浓度。

153 可根据仪器的灵敏度、线性范围及浸提液中铈的实际浓度确定标准曲线
154 线性范围。

155 第五法 砷盐检查法

156 本法适用于含纸类 2.1 炽灼残渣法中砷的测定，照砷盐检查法(通则 0822
157 第一法)测定。

158 【附注】(1)注意实验器皿对测定结果的影响，所用器皿均应经10%~20%
159 硝酸溶液浸泡过夜，再用去离子水洗净并晾干后使用。(2)经陶瓷坩埚炽灼
160 的样品不得用于铝元素的测定。(3)根据可获得的试验条件，微波消解法可
161 调整预消解过程。

起草单位：四川省药品检验研究院（四川省医疗器械检测中心）联系电话：
028-64020264

参与单位：中国食品药品检定研究院、湖南省药品检验检测研究院、广东省医
疗器械研究所、上海市食品药品包装材料测试所、江苏博生医用新材料股份
有限公司、山东省医疗器械和药品包装检验研究院、中国医药包装协会、江阴
市海华橡塑有限公司

药包材元素杂质测定法起草说明

一、制定的目的意义

药品包装容器及组件在生产加工过程中因原料引入、工艺残留的有害元
素杂质可能影响药品质量和安全，因此对其进行控制是非常有必要的。形成
“药包材元素杂质测定法”方法标准，科学有效指导药品包装容器及组件元
素杂质的测定。

二、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，基于《国家药包材标准》中塑
料类、玻璃类、橡胶类包材金属元素及金属离子的测定方法，以及国内外药典
中关于元素杂质的测定方法，制定本测定法。

三、需说明的问题

1. 供试品的制备：“元素杂质总量”项下塑料类及含纸类的制样方法按照 YBB 标准中相关方法，增加了微波消解法。“元素杂质浸出量”项下塑料类及弹性体类、金属类参照药包材溶出物测定法（通则 4204）项下或各品种项下溶出物试验的方法制备样品；玻璃类、陶瓷类的制样方法按照 YBB 标准中相关方法。

2. 测定法：本方法收录了《中国药典》2020 版四部通则中电感耦合等离子质谱法、电感耦合等离子体原子发射光谱法、原子吸收分光光度法、砷盐检查法。新增了原子荧光光谱法测定砷、锑浸出量，未收录前处理复杂、污染环境的紫外-分光光度法。本方法中各测试方法项下载明的元素杂质已经过方法学验证，本方法中未载明的元素杂质如采用上述方法进行测定，需进行方法学验证。