

附件：药包材环氧乙烷测定法公示稿（第三次）

1 4209 药包材环氧乙烷测定法

2 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。

3 本法在一定温度下，用水萃取试样中所含环氧乙烷，用顶空气相色谱法测定环氧乙烷的
4 含量。

5 本法照气相色谱法（通则0521）测定。

6 色谱柱

7 可选用能满足分离要求的毛细管柱。

8 系统适用性试验

9 （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。

10 （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。

11 （3）对照品溶液连续进样5次，所得环氧乙烷峰面积的RSD应不大于10%。

12 （4）仪器的检出限或定量限应不低于限度要求。

13 供试品溶液的制备

14 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：

15 方法一：将试样截为不超过5mm的碎块，称取1.0g放入20ml顶空瓶中，然后精密加入水
16 5ml，立即密封。

17 方法二：对于容器类试样，加入标示装量的水，在 $37^{\circ}\text{C}\pm 1^{\circ}\text{C}$ 条件下恒温1小时得到供试
18 品溶液。精密量取供试品溶液5ml，置20ml顶空瓶中，立即密封。

19 测定法

20 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
21 测定。

22 第一法（外标法）

23 色谱条件 固定液为(6%)氰丙基苯基-(94%)二甲基聚硅氧烷的毛细管柱(30m×0.25mm
24 ×1.4 μm)或极性相近的其他等效色谱柱；柱温起始温度为 50°C ，保持10分钟；进样口温度
25 为 200°C ；检测器(FID)温度为 250°C ；以高纯氮气或高纯氦气为载气，流速1.5ml/min。

26 对照品溶液的制备 应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，
27 通常对照品溶液的色谱峰面积不宜超过供试品溶液中对应的色谱峰面积的2倍。取环氧乙烷
28 对照品适量，用水逐步稀释成所需浓度的对照品溶液。精密量取对照品溶液5ml，置20ml顶
29 空瓶中，立即密封。

30 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
31 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
32 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
33 下式计算试样中的环氧乙烷残留量。

34 供试品溶液制备方法一可按照下式计算：

$$35 \quad X = \frac{5c}{m}$$

36 式中 X 为试样中的环氧乙烷残留量， $\mu\text{g/g}$ ；

37 5 为供试品溶液的体积， ml ；

38 c 为供试品溶液中环氧乙烷的浓度， $\mu\text{g/ml}$ ；

39 m 为试样的质量， g 。

40 供试品溶液制备方法二可按下式计算：

$$41 \quad X = Vc$$

42 式中 X 为每件试样中的环氧乙烷残留量， μg ；

43 c 为供试品溶液中环氧乙烷的浓度， $\mu\text{g/ml}$ ；

44 V 为试样的标示装量， ml 。

45 第二法（标准曲线法）

46 色谱条件 同第一法。

47 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
48 浓度。取环氧乙烷对照品适量，用水逐步稀释成浓度为 $0.4\sim 20\mu\text{g/ml}$ 的系列对照品溶液，应
49 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），线性相关系数 r 应不小于
50 0.995 。精密量取系列对照品溶液各 5ml ，置 20ml 顶空瓶中，立即密封。

51 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
52 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
53 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
54 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
55 环氧乙烷残留量。

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

58 （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。

59 （3）所用色谱条件应使试样中的杂质和环氧乙烷完全分开，如应能保证环氧乙烷与乙
60 醛实现完全分离。

61 （4）当第一法和第二法供试品溶液的色谱图中存在干扰峰或不能判定是否为目标物时，
62 可参考下面的气质联用色谱法对环氧乙烷进行定性验证。由于定性需要，必要时可适当加大
63 试样取样量。

64 推荐色谱条件 固定液为(6%)氰丙基苯基-(94%)二甲基聚硅氧烷的毛细管柱
65 ($60\text{m}\times 0.25\text{mm}\times 1.4\mu\text{m}$)或极性相近的其他等效色谱柱；起始柱温为 35°C ，保持 10 分钟；以
66 高纯氮气为载气，流速为 1.0ml/min ；进样口温度为 200°C ；检测器为质谱。

67 推荐质谱条件 离子源为电子轰击源(EI)；电离强度为 70eV ；采用全扫描方式测定，

68 扫描范围为29~300m/z；溶剂切除时间为5分钟。

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，在附注中增加了气质联用色谱法，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。

本标准与方法标准，具体限度要求，参见相关指导原则。

四、主要意见反馈及处理情况

公示稿（第二次）在公示期间收到 1 条意见反馈，具体情况如下：

意见：建议明确方法一中的载气类型。

回复：采纳。增加“以高纯氮气或高纯氦气为载气”。