

ICS XX.XXX

CCS X XX

团 体 标 准

T/CNPPA XXXX—202X

药品包装用（卤化）丁基橡胶密封件中 多环芳烃含量的测定 （征求意见稿）

Determination of polycyclic aromatic hydrocarbon content in halogenated butyl rubber seals for pharmaceutical packaging

202X-XX-XX 发布

202X-XX-XX 实施

中国医药包装协会 发布

目 次

前言	II
1 范围	1
2 规范性引用文件	1
3 术语和定义	1
4 概述	1
5 试剂和材料	2
6 仪器设备	2
7 样品制备	2
8 测定	3
9 结果计算	4
附录 A（资料性附录） 本文件检测的18种多环芳烃	5
附录 B（资料性附录） 18种多环芳烃和3种内标物的定量离子和定性离子	6
附录 C（资料性附录） 18种多环芳烃和3种内标物的选择离子流色谱图示例	7

前 言

本文件按照GB/T 1.1—2020《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

请注意本文件的某些内容可能涉及专利。本文的发布机构不承担识别专利的责任。

本文件由中国医药包装协会归口。

本文件起草单位：

本文件主要起草人：



药品包装用（卤化）丁基橡胶密封件中多环芳烃含量的测定

警示——使用本文件的人员应有正规实验室工作的实践经验。本文件并未指出所有可能的安全问题，使用者有责任采取适当的安全和健康措施，并保证符合国家有关法规规定的条件。

1 范围

本文件规定了药品包装用（卤化）丁基橡胶密封件中多环芳烃含量的测定方法。

本文件适用于药品包装用（卤化）丁基橡胶密封件。

2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本文件必不可少的条款，其中，注日期的引用文件，仅该日期对应的版本适用于本文件，不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本文件。

中华人民共和国药典（2020年版）四部

3 术语和定义

本文件无需要界定的术语和定义。

4 概述

多环芳烃具有致癌、致畸和致突变等危害，并且具有生物难降解性和累积性。药品包装用（卤化）丁基橡胶密封件在与药物的长期接触过程中，其中的多环芳烃可能会迁移进入药物，影响其安全有效性。

为了测定药品包装用（卤化）丁基橡胶密封件中多环芳烃的含量，本文件采用正己烷-丙酮混合溶剂为浸提介质，对样品中的多环芳烃进行超声浸提。浸提液经净化、浓缩处理后，采用气相色谱-质谱联用仪测定，内标法定量。经验证后，也可采用其他方法进行测定。

5 试剂和材料

- 5.1 二氯甲烷，色谱纯。
- 5.2 正己烷，色谱纯。
- 5.3 丙酮，色谱纯。
- 5.4 正己烷-丙酮混合溶剂：正己烷和丙酮体积比为 1:1。
- 5.5 18 种多环芳烃混合标准溶液，18 种多环芳烃的具体信息见附录 A。
- 5.6 内标物 1：萘-D8 (Naphthalene-d8, CAS 号 1146-65-2)，用于校正附录 A 中 1 号多环芳烃。
- 5.7 内标物 2：蒽-D10 (Anthracene-d10, CAS 号 1719-06-8)，用于校正附录 A 中 2 号~10 号多环芳烃。
- 5.8 内标物 3：苝-D12 (Perylene-d12, CAS 号 1520-96-3)，用于校正附录 A 中 11 号~18 号多环芳烃。
- 5.9 内标物混合溶液：分别取内标物萘-D8、蒽-D10 和苝-D12 适量，用二氯甲烷配制成每种内标物质量浓度约为 4 $\mu\text{g/mL}$ 的内标物混合溶液。
- 5.10 标准工作溶液：用二氯甲烷对 18 种多环芳烃标准溶液（5.5）进行逐级稀释，并加入适量内标物混合溶液（5.9），得到每种内标物质量浓度均为 40 ng/mL 、每种多环芳烃质量浓度范围分别在 1 ng/mL ~10 ng/mL 和 10 ng/mL ~200 ng/mL 的两组系列标准工作溶液，每组标准工作溶液应至少配制 5 个浓度。
- 5.11 固相萃取柱：填料骨架为聚苯乙烯-二乙烯苯，规格为 1g/6mL。

注：测试中可结合实际需要，选用其他规格型号的固相萃取柱，同时应对所用试剂和固相萃取柱进行考察、筛选，以避免对目标物的测定产生干扰，并确保固相萃取柱的使用不会导致目标物的损失。

6 仪器设备

- 6.1 气相色谱-质谱联用仪。
- 6.2 恒温超声波清洗机。
- 6.3 氮吹浓缩仪。
- 6.4 涡旋混合器。
- 6.5 分析天平（精度：0.1 mg）。

7 样品制备

7.1 样品供试液的制备

7.1.1 样品浸提

将样品剪成粒径约 3 mm 的颗粒，称取 1 g（精确至 0.1 mg），置于 20 mL 玻璃瓶中，加入 5 mL 正己

烷-丙酮混合溶剂(5.4)和 10 μL 内标物混合溶液(5.9), 涡旋混匀后密封, 于 $(60\pm 2)^\circ\text{C}$ 水浴下超声 60 min。待冷却至室温, 将浸提液转移至玻璃试管中, 向盛放样品的玻璃瓶中加入 5 mL 正己烷-丙酮混合溶剂(5.4), 重复上述操作 2 次, 并将 3 次的样品浸提液合并至玻璃试管中, 即得样品浸提液。

7.1.2 净化

将样品浸提液(7.1.1)于 35°C 水浴中氮吹至近干(切勿吹干), 用 2 mL 正己烷复溶, 并转移至固相萃取柱(5.11)中(预先依次用 20 mL 二氯甲烷和 10 mL 正己烷活化)。用 2 mL 正己烷冲洗玻璃试管, 重复操作 2 次, 将冲洗液一并过柱, 弃去上述滤液。用 10 mL 二氯甲烷淋洗萃取柱, 将淋洗液收集至刻度试管中。

7.1.3 浓缩

将淋洗液(7.1.2)在 35°C 水浴中氮吹浓缩至略小于 1 mL, 再用二氯甲烷定容至 1 mL, 如有必要, 采用 0.22 μm 有机滤膜过滤, 即得样品供试液。

注: 上述净化和浓缩步骤旨在提高测试灵敏度、减少假阳性结果和测试仪器污染。测试中可结合实际情况, 对样品供试液的制备步骤进行适当的优化。所采用的样品供试液制备方法应保证目标物具有良好的回收率, 回收率限度要求可参见《中华人民共和国药典》(2020 年版) 四部 9101 分析方法验证指导原则。

7.2 空白对照液的制备

照样品供试液, 同法制备空白对照液。

8 测定

8.1 气相色谱-质谱联用仪参考工作条件

a) 毛细管色谱柱: DB-EUPAH (60 m \times 250 μm , 0.25 μm)或等效色谱柱;

注: 色谱柱应能够实现 18 种多环芳烃的有效分离, 各目标物色谱峰之间的分离度一般不小于 1.5。

b) 进样口温度: 300°C ;

c) 进样量: 1 μL , 不分流进样;

d) 载气: 氦气, 1.4 mL/min;

e) 柱温: 60°C 保持 2 min, 以 $25^\circ\text{C}/\text{min}$ 升温至 200°C , 再以 $20^\circ\text{C}/\text{min}$ 升温至 320°C 并保持 24 min;

f) 传输线温度: 300°C ;

g) 离子源类型: EI 源;

h) 离子源温度: 230°C ;

- i) 四级杆温度：150 °C；
- j) 溶剂延迟：7.5 min；
- k) 扫描模式：选择离子监测（SIM）模式，推荐的定量离子和定性离子见附录 B。

注 1：选择离子流色谱图示例见附录 C，色谱图中萘与萘-D8、菲与蒽-D10 的峰重叠现象，可通过目标物与内标物的定性、定量离子不同来区分。

注 2：上述气相色谱-质谱联用仪工作条件仅为推荐选择的参考条件，考虑到所用仪器和色谱柱的差异，测试中可对上述条件进行适当调整，所用仪器工作条件应进行方法学验证，方法学验证中的各项限度要求可参见《中华人民共和国药典》（2020 年版）四部 9101 分析方法验证指导原则。

8.2 样品分析

取标准工作溶液、空白对照液和样品供试液进样分析，采用内标法进行定量。

9 结果计算

以每种多环芳烃浓度为横坐标、以多环芳烃和对应内标物的相对响应比为纵坐标，建立标准工作曲线和回归方程，计算样品供试液中多环芳烃的质量浓度，单位为 ng/mL。

样品中每种多环芳烃含量和多环芳烃总量分别按式（1）、式（2）计算：

$$X_i = \frac{\rho_i \times V}{m} \times 10^{-3} \quad (1)$$

$$X_{\text{总量}} = \sum X_i \quad (2)$$

式中：

X_i ——样品中每种多环芳烃的含量，单位为毫克每千克（mg/kg）；

ρ_i ——样品供试液中每种多环芳烃的质量浓度，单位为纳克每毫升（ng/mL）；

V ——样品供试液的体积，单位为毫升（mL）；

m ——样品的质量，单位为克（g）；

$X_{\text{总量}}$ ——样品中多环芳烃的总量，单位为毫克每千克（mg/kg）。

附录 A

(资料性附录)

本文件检测的 18 种多环芳烃

本文件检测的 18 种多环芳烃具体信息见表 A.1。

表 A.1 本文件检测的 18 种多环芳烃

序号	化合物中文名称	英文名称	CAS 号	分子式
1	萘	Naphthalene	91-20-3	C ₁₀ H ₈
2	萘烯	Acenaphthylene	208-96-8	C ₁₂ H ₈
3	萘	Acenaphthene	83-32-9	C ₁₂ H ₁₀
4	芴	Fluorene	86-73-7	C ₁₃ H ₁₀
5	菲	Phenanthrene	85-01-8	C ₁₄ H ₁₀
6	蒽	Anthracene	120-12-7	C ₁₄ H ₁₀
7	荧蒽	Fluoranthene	206-44-0	C ₁₆ H ₁₀
8	芘	Pyrene	129-00-0	C ₁₆ H ₁₀
9	苯并(a)蒽	Benzo(a)anthracene	56-55-3	C ₁₈ H ₁₂
10	蒽	Chrysene	218-01-9	C ₁₈ H ₁₂
11	苯并(b)荧蒽	Benzo(b)fluoranthene	205-99-2	C ₂₀ H ₁₂
12	苯并(k)荧蒽	Benzo(k)fluoranthene	207-08-9	C ₂₀ H ₁₂
13	苯并(j)荧蒽	Benzo(j)fluoranthene	205-82-3	C ₂₀ H ₁₂
14	苯并(e)芘	Benzo(e)pyrene	192-97-2	C ₂₀ H ₁₂
15	苯并(a)芘	Benzo(a)pyrene	50-32-8	C ₂₀ H ₁₂
16	二苯并(a,h)蒽	Dibenz(a, h)anthracene	53-70-3	C ₂₂ H ₁₄
17	茚并(1,2,3-cd)芘	Indeno(1, 2, 3-cd)pyrene	193-39-5	C ₂₂ H ₁₂
18	苯并(g,h,i)芘	Benzo(g, h, i)perylene	191-24-2	C ₂₂ H ₁₂

附录 B
(资料性附录)

18 种多环芳烃和 3 种内标物的定量离子和定性离子

18 种多环芳烃和 3 种内标物的定量离子和定性离子见表 B.1。

表 B.1 18 种多环芳烃和 3 种内标物的定量离子和定性离子（推荐选择）

序号	化合物中文名称	定量离子	定性离子
1	萘	128	127, 129
2	萘烯	152	151, 153
3	萘	153	151, 152, 154
4	苊	166	163, 165, 167
5	菲	178	176, 179
6	蒽	178	176, 179
7	荧蒽	202	200, 203
8	芘	202	200, 203
9	苯并(a)蒽	228	226, 229
10	蒽	228	226, 229
11	苯并(b)荧蒽	252	126, 250
12	苯并(k)荧蒽	252	126, 250
13	苯并(j)荧蒽	252	126, 250
14	苯并(e)芘	252	126, 250
15	苯并(a)芘	252	126, 250
16	二苯并(a,h)蒽	278	139, 279
17	茚并(1,2,3-cd)芘	276	138, 277
18	苯并(g,h,i)芘	276	138, 274, 277
内标物 1	萘-D8	136	135, 137
内标物 2	蒽-D10	188	184, 189
内标物 3	芘-D12	264	260, 265

附录 C

(资料性附录)

18 种多环芳烃和 3 种内标物的选择离子流色谱图示例

在本文件 7.1 部分所列的气相色谱-质谱联用仪参考工作条件下, 18 种多环芳烃和 3 种内标物的选择离子流色谱图示例见图 C.1。

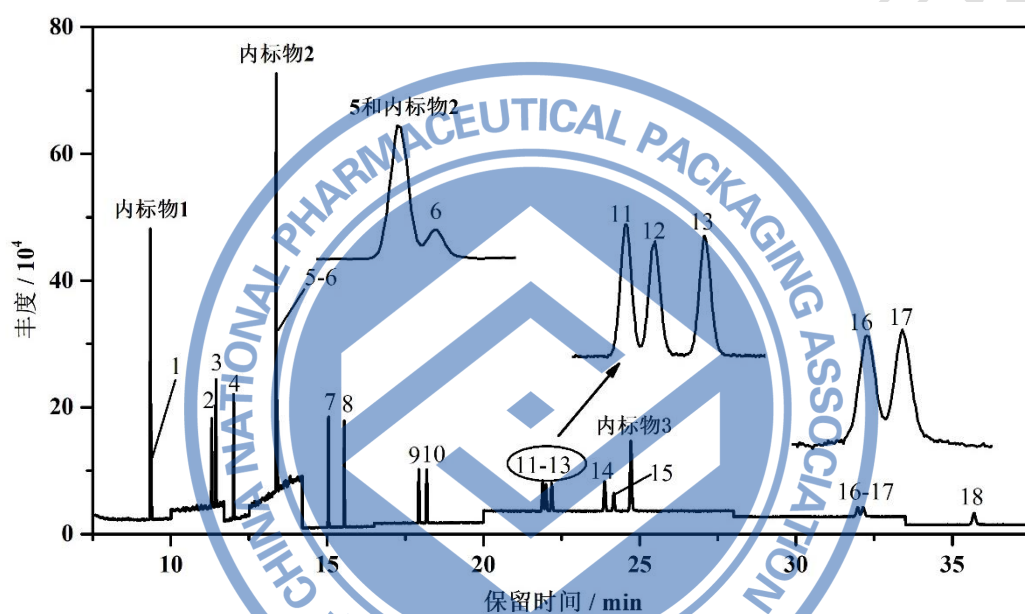


图 C.1 18 种多环芳烃和 3 种内标物的选择离子流色谱图示例

标引序号说明:

- | | |
|--------------|--------------------|
| 1——萘; | 12——苯并(k)荧蒹; |
| 2——芴烯; | 13——苯并(j)荧蒹; |
| 3——芘; | 14——苯并(e)芘; |
| 4——芴; | 15——苯并(a)芘; |
| 5——菲; | 16——二苯并(a,h)蒽; |
| 6——蒽; | 17——苊并(1,2,3-cd)芘; |
| 7——荧蒹; | 18——苯并(g,h,i)花; |
| 8——芘; | 内标物 1——萘-D8; |
| 9——苯并(a)蒽; | 内标物 2——蒽-D10; |
| 10——蒽; | 内标物 3——芘-D12。 |
| 11——苯并(b)荧蒹; | |