**附件1-6 橡胶密封件水分测定法征求意见稿**

**4221 橡胶密封件水分测定法**

本法适用于橡胶密封件中水分含量的测定。

**第一法（烘干法）**

取供试品至少10个，分别从不同供试品的不同部位剪取适量，快速制成大小不超过3mm×3mm×3mm的颗粒，混匀，取2～5g，平铺于干燥至恒重的扁形称量瓶中，厚度不超过5mm，精密称定，在110℃干燥5小时。根据减失的重量和取样量，计算供试品中水分含量（%）。

**第二法（卡氏干燥炉-库仑滴定法）**

**1.直接法**

取供试品至少10个，在温度23℃±2℃，相对湿度50%±5%的条件下，从每个供试品冠部垂直切取至少一块，每个切块长度约为4～7mm，取所有切块，精密称取适量（含水量约为0.5～5mg），置卡氏干燥炉中，于140℃±2℃条件下测定，以永停滴定法（通则0701）指示终点；同时做空白试验，计算或从仪器直接读取供试品中水分含量，其中每1mg水相当于10.72库仑电量。

**2.外推法**

取供试品至少10个，在温度23℃±2℃，环境湿度50%±5%的条件下，从每个供试品冠部垂直切取至少一块，每个切块长度约为4～7mm，取所有切块，精密称取适量（含水量约为0.5～5mg），置卡氏干燥炉中，于140℃±2℃条件下测定，记录含水量随时间递增曲线直至曲线斜率为常数。取曲线斜率为常数的5个时间点（如90、85、80、75、70分钟）的数据，以测试时间为X轴，含水量为Y轴，绘制含水量曲线，截距即为供试品含水量；另做空白试验，按下式计算：



式中 m为供试品的重量，mg；

m0为外推法测出的空白含水量，μg；

m1为外推法测出的供试品含水量，μg。

【附注】采用第二法测定，当外推法与直接法结果不一致时，以外推法结果为准。

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：上海市食品药品包装材料测试所、中国食品药品检定研究院、江西省药品检验检测研究院、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、山东绿叶制药有限公司、湖北华润科技有限公司

**橡胶密封件水分测定法起草说明**

一、制定的目的意义

冻干制剂是一种常见的注射用药物剂型，具有存储时间长、易于复溶和稳定性好等优点。但是其包装如果选择不恰当，冷冻干燥的优势往往难以体现，甚至还会影响药物质量，有文献报道冻干制剂的水分增加与所用橡胶密封件中所含水分相关，而《中国药典》2020年版、《国家药包材标准》暂无橡胶密封件的水分测定方法。起草该方法对橡胶密封件的水分进行测定。

二、起草过程

1. 查阅国内外相关标准并进行标准比较。

2. 结合目前国内各企业实际情况和上海市食品药品包装材料测试所提供的冻干胶塞中残留水分的方法验证资料，设计标准草案并进行实验考察。

3. 形成“橡胶密封件水分测定法”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ISO 8871-2：2020附录F、ISO 8362-5:2016附录A、ISO 8536-6：2016附录E卡氏干燥炉-库仑滴定法和冻干胶塞企业标准，确定以下思路：本标准制定第一法（烘干法）及第二法（卡氏干燥炉-库仑滴定法），第二法包括1.直接法及2.外推法。

四、需重点说明的问题

1. 本标准未收载样品的预处理方法，可根据产品的预期用途选择不同的预处理方法，参考标准ISO8871-2:2020(E)。

2. 考察了烘干法加热时间及样品切割：结果表明，完整供试品，加热失重速率较慢；而供试品颗粒，失重速率加快，加热5小时已基本达到平衡。故将供试品剪成大小不超过3mm×3mm×3mm的颗粒，110℃干燥5小时，进行烘干试验测定含水量。

3. 考察了测定方法：烘干法专属性差，一些挥发性物质在高温条件下会随水分一起挥发出来；而卡氏干燥炉-库仑滴定法是目前测定水分含量最为专属和准确的方法，结果更可靠。考虑到日常检查的便利性和水分测定仪的可获得性，橡胶密封件水分的测定采用两种方法，第一法为烘干法；第二法为卡氏干燥炉-库仑滴定法。