**附件1-3 药包材金属元素、金属离子测定法征求意见稿**

**4214 药包材金属元素、金属离子测定法**

药包材金属元素、金属离子测定法，主要对塑料输液容器、玻璃及橡胶密封件在生产加工过程中因原料引入、工艺残留的有害金属元素及金属离子进行检测的方法。本方法主要对钡（Ba）、铜（Cu）、镉（Cd）、铅（Pb）、锡（Sn）、铬（Cr）、铝（Al）、砷（As）、锑（Sb）等元素进行考察，但不限于这些元素。根据各品种不同的工艺要求、产品特点，针对具体的金属元素、金属离子进行控制，保证产品质量和安全。

**第一部分 供试品溶液的制备**

**第一类 塑料输液容器**

塑料输液容器应重点关注的金属元素、金属离子包括但不限于钡、铜、镉、铅、锡、铬、铝。

**1. 金属元素**

**1.1 微波消解法**

将供试品剪成细小碎片，准确称取约0.2g，放入消解罐中（经10%硝酸浸泡过夜后清洗），加硝酸6ml和浓过氧化氢溶液（30%）2ml，旋紧消解罐，置微波消解仪中，使消解罐位置保持对称。静置过夜，推荐参照表1参数设置升温程序，进行微波消解（可根据不同品牌微波消解仪调整参数设置）。

表1微波消解程序

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 步骤 | 功率 | | 设置温度（℃） | 爬坡  （分钟） | 保持时间（分钟） | 限定压力（PSI） |
| 最大功率（W） | 使用（%） |
| 1 | 800 | 100 | 120 | 5 | 3 | 800 |
| 2 | 800 | 100 | 150 | 8 | 5 | 800 |
| 3 | 1600 | 100 | 190 | 10 | 30 | 800 |

消解完成后，消解液应澄清，将消解液赶酸至约1ml。用超纯水将消解液转移置25ml量瓶中，并用5%硝酸溶液稀释至刻度，摇匀，即得。同法制备空白溶液。必要时用0.45μm微孔滤膜过滤。

**1.2 炽灼残渣法**

取供试品5.0g，剪碎，置坩埚内，在电热炉上缓慢灼烧至完全炭化，然后在550℃条件下灼烧2小时，冷却后取出坩埚。加盐酸（1→2）5ml溶解，蒸干，加5%硝酸溶液使残渣溶解，分次将溶解液完全转移置25ml量瓶中，并用5%硝酸溶液稀释至刻度，摇匀，即得。同法制备空白。必要时用0.45μm微孔滤膜过滤。

**2. 金属离子**

取容器平整部分内表面积600cm2，切成5cm×0.5cm的小片，水洗，室温干燥后置具塞锥形瓶中，加水200ml，密封，置高压蒸汽灭菌器中，121℃加热30分钟，放冷至室温，作为供试品溶液。同法制备空白溶液。必要时用0.45μm微孔滤膜过滤。

**第二类 玻璃**

玻璃类药包材应重点关注的金属离子包括但不限于砷、锑、铅、镉。

玻璃容器的金属离子浸出量测定结果以mg/L表示。药用玻璃管的金属离子浸出量测定结果以mg/dm2表示。

**1. 玻璃容器**

供试品为容器时，按照表2的取样数量取样，将供试品清洗干净，并用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3.3×10-6K-1的硼硅玻璃制成，新烧杯须经过老化处理）或惰性材料（测定铝浸出量时不宜使用锡纸和铝箔等含铝材料）盖住口部。98℃±1℃蒸煮2小时。冷却后取出，溶液即为供试品溶液。同法制备空白溶液。必要时用0.45μm微孔滤膜过滤。

表2 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 |

**2. 玻璃管**

供试品为玻璃管时，取总表面积（包括每截管的内、外表面及两端的截面）约为500cm2的玻璃管, 两端截面细工研磨后清洗干净。置装有4%醋酸溶液1000ml的容器中，98℃±1℃蒸煮2小时。冷却后取出，溶液即为供试品溶液。同法制备空白溶液。必要时用0.45μm微孔滤膜过滤。

**3. 预灌封玻璃组件**

**3.1 预灌封注射器用硼硅玻璃针管**

制样方法参见1. 玻璃容器。

**3.2 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），封住套筒的底部端，再按1. 玻璃容器方法制备供试品溶液。

**3.3 玻璃珠类**

取供试品，按每5粒玻璃珠加浸提液2ml的比例，再按2. 玻璃管制样方法“置装有4%醋酸溶液……”制备供试品溶液。

**第三类 橡胶密封件**

橡胶密封件应重点关注的金属离子包括但不限于钡、铜、镉、铅、锡、铬、铝。

取相当于总表面积200cm2的完整胶塞若干个，加水400ml，浸没胶塞，煮沸5分钟，放冷，再用同体积水冲洗5次，转移至锥形瓶，加水400ml，置高压蒸汽灭菌器中，121℃保持30分钟，冷却至室温，即得供试品溶液。同法制备空白溶液。必要时用0.45μm微孔滤膜过滤。

**第二部分 标准溶液的制备**

各品种按以下方法制备相应的标准溶液，标准溶液的介质和酸度应与供试品溶液一致，标准曲线应至少6个校正浓度水平（对下述未列出的金属元素、金属离子，必要时进行方法学验证）。可根据待测元素的含量合理调整标准系列溶液的浓度。

**第一类 塑料输液容器**

分别精密量取钡、铜、镉、铅、锡、铬、铝标准品溶液适量，用适宜的介质稀释成不同浓度的标准系列溶液。

**第二类 玻璃**

分别精密量取砷、锑、铅、镉标准品溶液适量，用4%醋酸溶液稀释成不同浓度的标准系列溶液。

**第三类 橡胶密封件**

分别精密量取钡、铜、镉、铅、锡、铬、铝标准品溶液适量，用适宜的介质稀释成不同浓度的标准系列溶液。

**第三部分 测定法**

**第一法 电感耦合等离子体质谱法(ICP-MS)**

照电感耦合等离子体质谱法（通则0412）测定。

本法可用于钡、铜、镉、铅、锡、铬、铝、砷、锑的同时测定。

仪器应符合使用要求。工作参数根据具体情况进行优化。注意保持供试品、标准品及内标溶液的介质一致。

测定时宜选用与待测元素质量数接近，电离能与待测元素电离能相近，且对待测元素无干扰的元素作为内标。必要时根据不同仪器的要求选用适宜校正方程对待测元素进行校正。

**第二法 电感耦合等离子体原子发射光谱法(ICP-OES)**

照电感耦合等离子体原子发射光谱法（通则0411）测定。

本法可用于钡、铜、镉、铅、锡、铬、铝、砷、锑的同时测定。

仪器应符合使用要求。工作参数根据具体情况进行优化。应根据实际情况选择干扰少、灵敏度高的分析谱线。

**第三法 原子吸收分光光度法**

照原子吸收分光光度法（通则0406）测定。

**1. 火焰原子吸收分光光度法**

本法可用于钡、铜、镉、铅、铬、砷、锑元素的测定。

参考分析谱线分别为：

钡：553.6nm；铜：324.7nm；镉：228.8nm；铅：217.0nm；铬：357.9nm；

砷：197.3nm；锑：217.4nm。

**2. 石墨炉原子吸收分光光度法**

本法可用于钡、铜、镉、铅、锡、铬、铝、砷、锑元素的测定。

参考分析谱线分别为：（必要时，使用适宜的基体改进剂）

钡：553.6nm；铜：324.7nm；镉：228.8nm；铅：217.0nm或283.3nm；

锡：286.3nm或235.5nm；铬：357.9nm；铝：309.3nm；砷：193.7nm；

锑：217.6nm。

**3. 氢化物法**

本法可用于玻璃中砷、锑浸出量的测定。

**3.1 砷浸出量测定**

精密量取砷标准溶液适量，用4%醋酸溶液稀释制成每1ml中含锑0〜40ng的标准系列溶液。分别精密量取供试品溶液与标准品溶液10ml，置25ml量瓶中，加25%碘化钾溶液（临用前配制）1ml，摇匀，加10%抗坏血酸溶液（临用前配制）1ml，5%盐酸溶液稀释至刻度。摇匀，密塞，置80℃水浴中加热3分钟，取出，放冷。取适量，吸入氢化物发生装置（以含1%硼氢化钠和0.3%氢氧化钠溶液作为还原剂，临用新制），测定吸光度，以吸光度为纵坐标，浓度为横坐标，绘制标准曲线，计算供试品溶液中砷的含量。测量波长193.7nm，灯电流75%，狭缝0.5nm，乙炔气流量1.0L/min。

**3.2 锑浸出量测定**

精密量取锑标准溶液适量，用4%醋酸溶液稀释制成每1ml中含锑0〜40ng的标准系列溶液。分别精密量取供试品溶液与标准品溶液10 ml，置25ml量瓶中，加25%碘化钾溶液（临用新制）1ml，摇匀，加10%抗坏血酸溶液（临用新制）1ml，5%盐酸溶液稀释至刻度。摇匀，密塞，置80℃水浴中加热3分钟，取出，放冷。取适量，吸入氢化物发生装置（以含1%硼氢化钠和0.3%氢氧化钠溶液作为还原剂，临用新制），测定吸收值，以吸光度为纵坐标，浓度为横坐标，绘制标准曲线，计算供试品溶液中锑的含量。

可根据仪器的灵敏度、线性范围及供试品溶液中锑的实际浓度确定线性范围。

**第四法 原子荧光光谱法**

本法可用于玻璃中砷、锑浸出量的测定。

**1. 砷浸出量测定**

**试验原理** 在酸性条件下，供试品溶液加入硫脲和坏血酸使五价砷预还原为三价砷，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，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浓度成正比，与系列标准品溶液比较定量。

**测定法** 精密量取砷标准溶液适量，用4%醋酸溶液稀释制成每1ml中含砷0〜30ng的标准系列溶液。分别精密取供试品溶液与标准品溶液20 ml，加入盐酸1ml，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%醋酸溶液20ml自“加入盐酸1ml……”起，依法制得标准空白溶液。

将标准系列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，计算供试品溶液中砷的浓度。

可根据仪器的灵敏度及浸提液中砷的实际浓度调整标准曲线的线性范围。

**2. 锑浸出量测定**

**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，再加入硼氢化钾与三价锑还原生成锑化氢，以氩气为载气，将锑化氢导入原子化器中原子化，用原子荧光光谱法测定锑的含量。

**测定法** 取锑标准溶液适量，用4%醋酸溶液稀释制成每1ml中含锑0〜30ng的标准系列溶液。分别取供试品溶液与标准品溶液20ml，加入盐酸1ml，加入预还原剂溶液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自“加入盐酸1ml….”起，依法制得标准空白溶液。

将标准系列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，计算供试品溶液中锑的浓度。

可根据仪器的灵敏度、线性范围及浸提液中锑的实际浓度确定标准曲线线性范围。

**【**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：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、湖南省医疗器械检验检测所、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

**药包材金属元素、金属离子测定法起草说明**

一、制定的目的意义

1. 塑料输液容器、玻璃及橡胶密封件在生产加工过程中因原料引入、工艺残留的有害金属元素及金属离子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。

2. 形成“药包材金属元素、金属离子测定法”方法标准，科学有效指导塑料输液容器、玻璃及橡胶密封件金属元素、金属离子的测定。

二、起草过程

1. 查阅国内外相关标准并进行了标准比对。

2. 结合中国食品药品检定研究院“药用玻璃材料和容器砷、锑、铅、镉浸出量测定法”和湖南省医疗器械检验检测所“塑料输液容器中金属离子测定法”标准提高课题研究资料，并与参与单位沟通交流，设计标准制定的方案，编写草案。

3. 形成“药包材金属元素、金属离子测定法”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，基于《国家药包材标准》中塑料、玻璃、橡胶类包材金属元素、金属离子的测定方法、《中国药典》中关于金属元素、金属离子的测定方法以及《美国药典》和《欧洲药典》，制定本测定法。

四、需说明的问题

1. 本标准分为三个部分，第1部分为供试品溶液的制备，包括塑料输液容器、玻璃、橡胶密封件三个大品类；第2部分为标准溶液的制备，分别为塑料输液容器、玻璃、橡胶密封件；第3部分为测定法，包括电感耦合等离子体质谱法（ICP-MS）、电感耦合等离子体原子发射光谱法（ICP-OES）、原子吸收分光光度法、原子荧光光谱法。

2. 供试品的制备：塑料输液容器的金属元素与金属离子制样均按照YBB标准中相关方法，金属元素的制样方法增加了微波消解法。玻璃类制样方法按照YBB标准中相关方法。橡胶密封件金属离子制样方法按照YBB标准中相关化学性能的制样方法。

3. 测定法：本方法收载了《中国药典》2020版四部通则中原子吸收分光光度法、电感耦合等离子质谱法（ICP-MS）、电感耦合等离子体原子发射光谱法（ICP-OES），新增了原子荧光光谱法测定玻璃中砷、锑浸出量，删除了前处理复杂、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金属元素、金属离子已经过方法学验证，本方法中未载明的金属元素、金属离子如采用上述方法进行测定，需经过方法学验证。