

中图分类号: R927.2; R917 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2026)01-0078-05  
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2026.01.014



# 紫外 / 过硫酸盐湿法氧化非色散红外检测法测定药品 包装材料溶出物中总有机碳含量\*

聂 蕾<sup>1</sup>, 邓 方<sup>2</sup>, 郑金梅<sup>3</sup>, 范钦源<sup>4△</sup>, 聂 晶<sup>4</sup>

(1. 云南省医疗器械检验研究院, 云南 昆明 650106; 2. 昆明医科大学, 云南 昆明 650504; 3. 昆明医科大学海源学院药学系, 云南 昆明 650106; 4. 昆明积大制药股份有限公司, 云南 昆明 650106)

**摘要:**目的 建立测定不同材质、同种材质不同品种药品包装材料(简称药包材)溶出物中总有机碳(TOC)含量的紫外 / 过硫酸盐湿法氧化非色散红外检测(NDIR)法。方法 收集金属、塑料、橡胶、复合材料 4 类材质的 85 批样品, 选择过硫酸钠(质量浓度为 80 g/L)作为氧化剂, 以邻苯二甲酸氢钾(KHP)和蔗糖为标准物质, 采用 TOC 分析仪测定 TOC 响应值, 参考 2020 年版《中国药典(四部)》0862 制药用水中 TOC 测定法进行方法学考察。结果 KHP 和蔗糖 2 种标准物质的质量浓度分别在 0.20~20.00 mg/L 和 0.25~50.00 mg/L 范围内与仪器响应值线性关系良好( $r \geq 0.9999$ ); 仪器检测限为 33.11~34.30  $\mu\text{g/L}$ , 定量限为 100.34~103.93  $\mu\text{g/L}$ ; 精密度的 RSD 为 0.16%~7.46% ( $n=6$ ); KHP、蔗糖的加样回收率分别为 91.37%~119.78% 和 86.08%~121.82%, RSD 分别为 0.02%~5.31% 和 0.01%~8.78% ( $n=9$ )。4 类材质 85 批药包材样品中的 TOC 含量为 0.35~17.29 mg/L。结论 该方法操作简便, 灵敏度和精密度好, 方法重复性和准确度高, 能快速检测不同材质药包材中 TOC 的含量。

**关键词:** 紫外 / 过硫酸盐湿法氧化非色散红外检测法; 总有机碳; 药品包装材料; 溶出物; 含量测定

## Content Determination of Total Organic Carbon in Dissolved Substances of Pharmaceutical Packaging Materials by UV / Persulfate Wet Oxidation Non - Dispersive Infrared Testing Method

NIE Lei<sup>1</sup>, DENG Fang<sup>2</sup>, ZHENG Jinmei<sup>3</sup>, FAN Qinyuan<sup>4△</sup>, NIE Jing<sup>4</sup>

(1. Yunnan Province Medical Instrument Testing Research Institute, Kunming, Yunnan 650106, China; 2. Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650504, China; 3. School of Pharmacy, Kunming Medical University Haiyuan College, Kunming, Yunnan 650106, China; 4. Kunming Jida Pharmaceutical Co., Ltd., Kunming, Yunnan 650106, China)

**Abstract: Objective** To establish a UV / persulfate wet oxidation non - dispersive infrared (NDIR) testing method for the content determination of total organic carbon (TOC) in the dissolved substances of different materials and different varieties (same materials) of pharmaceutical packaging materials. **Methods** A total of 85 batches of samples were collected from four types of materials: metal, plastic, rubber, and composite. The sodium persulfate (with a mass concentration of 80 g / L) was selected as the oxidant, the potassium hydrogen phthalate (KHP) and sucrose were used as standard substances, the response value of TOC was determined by the TOC analyzer, and the methodology was investigated by referring to the TOC determination method in pharmaceutical water in the 0862 of the *Chinese Pharmacopoeia* (Edition 2020, Volume IV). **Results** The linear ranges of KHP and sucrose were 0.20 - 20.00 mg / L and 0.25 - 50.00 mg / L ( $r \geq 0.9999$ ), respectively. The limit of detection (LOD) of the instrument was 33.11 - 34.30  $\mu\text{g/L}$ , and the limit of quantification (LOQ) of the instrument was 100.34 - 103.93  $\mu\text{g/L}$ .

\*基金项目: 云南省市场监督管理局 2023 年度科技计划项目 [2023YSJK15]。

第一作者: 聂蕾, 女, 硕士研究生, 正高级工程师, 研究方向为药品包装材料检验检测及安全性, (电子信箱)nielei531@126.com。

△通信作者: 范钦源, 男, 大学本科, 助理工程师, 研究方向为药物分析及质量管理体系, (电子信箱)fanqy@jida.com.cn。

[8] 贺清辉, 罗 进, 杜 军. 人参黄精膏质量标准研究[J]. 广东药科大学学报, 2022, 38(3): 38 - 42.

[9] ZHANG C, XU YY, GU MM, et al. Biotransformation of ginsenoside Rc to Rd by endophytic bacterium *Bacillus* sp. G9y isolated from *Panax quinquefolius* [J]. *Antonie Van Leeuwenhoek*, 2021, 114(4): 437 - 444.

[10] 王艺璇, 李海涛, 刘 顺, 等. 参葵通脉颗粒的质量标准研究[J]. 中药新药与临床药理, 2020, 31(8): 984 - 989.

[11] 祝清灿, 徐 东, 汪 斌, 等. 仙灵骨葆胶囊 TLC 鉴别方法研究[J]. 中国民族民间医药, 2022, 31(14): 53 - 56.

[12] 单玲珍, 刘善新, 王 平. 颈痛舒贴膏的薄层鉴别及含量测定研究[J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(9): 2781 - 2785.

[13] 张冬青. 黄芪总黄酮及其活性成分对肿瘤细胞的抑制作用与机理研究[D]. 北京: 中国人民解放军军医进修学院, 2010.

[14] 李佳欣, 陈思琦, 葛鹏玲. 山茱萸药理学研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2022, 24(4): 63 - 66.

[15] 柳 洋, 王 丽. 山茱萸治疗糖尿病肾病研究概况[J]. 中医药临床杂志, 2022, 34(9): 1778 - 1782.

[16] 孙甜甜, 李 震, 尹 雷, 等. HPLC 法测定地黄补肾丸中 3 种有效成分含量[J]. 辽宁中医药大学学报, 2017, 19(4): 43 - 46.

(收稿日期: 2024 - 12 - 16; 修回日期: 2025 - 11 - 23)

The RSD of the precision test was in the range of 0.16% - 7.46% ( $n = 6$ ). The recoveries of KHP and sucrose were in the ranges of 91.37% - 119.78% and 86.08% - 121.82%, respectively, with RSDs of 0.02% - 5.31% and 0.01% - 8.78% ( $n = 9$ ), respectively. The TOC content in 85 batches of pharmaceutical packaging materials samples with four types of materials was in the range of 0.35 - 17.29 mg / L. **Conclusion** This method is simple, and has good sensitivity and precision, high repeatability and accuracy, which can quickly determine the content of TOC in different materials of pharmaceutical packaging materials.

**Key words:** UV / persulfate wet oxidation non - dispersive infrared testing method; total organic carbon; pharmaceutical packaging materials; dissolved substances; content determination

药品包装材料(简称药包材)与药品直接接触,其本身的安全性和药物的相容性对药品有十分重要的影响<sup>[1]</sup>。药包材的原料、添加剂、生产过程中的助剂、胶黏剂、油墨等物质可能迁移或游离出析出物到药品中,进而影响药品的安全性,故进行溶出物试验对药包材进行质量控制有重要意义<sup>[2]</sup>。在药包材与药物关联审评审批、国家药典委员会正式发布《〈中国药典〉(2025年版)编制大纲》<sup>[3]</sup>等背景下,国家药典委员会网站公示的《4204 药包材溶出物测定方法》标准草案公示稿(以下简称《公示稿》)中的“溶出物试验”中新增了总有机碳(TOC)检测项目。因此,如何准确检测药包材溶出物中的TOC成为关键。TOC是对待测液中有有机物质的总量进行碳含量表征的综合指标,其值越高,则有机物含量越高。目前,TOC分析仪的检测过程涉及氧化和检测两方面。按氧化方式分为湿法和干法2种,前者适用于检测TOC含量较高的物质<sup>[4]</sup>;后者包括紫外氧化法、紫外/过硫酸盐氧化法等<sup>[5]</sup>,可分别测定TOC、总碳(TC)、无机碳(IC),其TOC检测结果较前者更准确。按检测方法分为选择性薄膜电导率检测法、非色散红外检测(NDIR)法、直接电导率检测法等,但通过美国实验材料科学会(ASTM)验证的仅前2种<sup>[6]</sup>。TOC检测现已广泛应用于环境监测领域的水质分析<sup>[7]</sup>,地表水和饮用水<sup>[8-10]</sup>,制药行业用水的质量控制<sup>[11]</sup>,药品生产工艺中的清洁验证<sup>[12-13]</sup>,岩矿分析<sup>[14]</sup>,农业<sup>[15]</sup>,土壤<sup>[16-17]</sup>等领域,但将TOC分析仪应用于药包材领域的报道还较少。故本研究中建立了测定不同材质、同种材质不同品种药包材溶出物中TOC含量的紫外/过硫酸盐湿法氧化NDIR法。现报道如下。

## 1 仪器、试剂与材料

### 1.1 仪器

Multi N / C pharma UV型TOC分析仪(耶拿分析仪器 <北京>有限公司);XP404S型电子天平(梅特勒-托利多仪器 <上海>有限公司,精度为0.1 mg);KM - 500VDE - 4型超声波清洗机(昆山美美超声仪器有限公司,功率为500 W,频率为80 kHz)。

### 1.2 试剂

蔗糖对照品(系统适用性溶液配制用,批号为111507 - 202105,含量为99.8%),1,4 - 对苯醌对照品

(批号为101197 - 201904),均购自中国食品药品检定研究院;蔗糖对照品(标准溶液配制用,上海易恩化学技术有限公司,批号为RH159835,含量 $\geq 99.5\%$ );邻苯二甲酸氢钾(KHP,上海化工研究院有限公司,批号为921120,含量为99.95 ~ 100.05%);过硫酸钠氧化剂(上海阿拉丁生化科技股份有限公司,批号为7775 - 27 - 1,含量为99.99%);磷酸(四川西陇科学有限公司,批号为2209151,含量 $\geq 85.0\%$ );高纯氮气( $N_2$ ,梅塞尔格里斯海姆 <昆明>气体产品有限公司,纯度大于99.99%);TOC检查用水为电阻率 $\geq 18.2 M\Omega \cdot cm$ 的超纯水。

### 1.3 材料

共收集代表金属、塑料、橡胶、复合材料等材质的4类85批药包材样品,每种材质的药包材分别选择有代表性的不同品种样品(同品种样品考虑来源不同的生产企业)进行水溶出物制备。

## 2 方法与结果

### 2.1 试验方法

TOC分析仪开机预热30 min,将供试品溶液置样品瓶中,并放入相应位置,仪器设定重复次数为3次,自动取样,被吸入的供试品溶液先被氧化剂氧化成易测定的二氧化碳( $CO_2$ ),被氧化成的 $CO_2$ 与 $N_2$ 一同放入红外检测室, $CO_2$ 在特定波长下被吸收,一定范围内 $CO_2$ 的浓度与吸收强度成正比,从而测出TC和IC,进而得TOC。

### 2.2 溶液制备

供试品溶液:取药包材样品,按《公示稿》中水供试液制备方法和2015年版《国家药包材标准》(简称YBB标准)<sup>[18]</sup>,将药包材制成水溶出物供试品溶液,将供试品溶液直接上机测试,得TOC。

系统适用性溶液:分别取1,4 - 对苯醌对照品0.018 79 g和蔗糖对照品0.030 06 g,精密称定,分别置500 mL容量瓶中,加TOC检查用水,超声溶解,定容,摇匀。再用移液管取5 mL,置250 mL容量瓶中,加TOC检查用水定容,摇匀,得碳的质量浓度均为0.50 mg / L的1,4 - 对苯醌和蔗糖系统适用性溶液。

标准工作溶液:分别取110 °C干燥至恒定质量的KHP 2.125 4 g和蔗糖2.378 8 g,精密称定,分别溶于适量TOC检查用水中,再分别定容至1 000 mL容量瓶中,摇匀,即得质量浓度均为1 000 mg / L的TOC标准贮备

液。分别吸取 TOC 标准贮备液 10 mL, 分别置 100 mL 容量瓶中, 加 TOC 检查用水定容, 即得质量浓度均为 100 mg/L 的 TOC 中间标准溶液。临用前用 TOC 检查用水稀释成质量浓度分别为 0.20, 0.50, 1.00, 2.00, 5.00, 10.00, 20.00 mg/L 和 0.25, 1.00, 5.00, 10.00, 25.00, 50.00 mg/L 的 2 组标准工作溶液。

### 2.3 氧化剂选择

有机碳用湿法氧化 NDIR 法氧化, 常用氧化剂有过硫酸铵、过硫酸钠、过氧化氢、重铬酸钾、过氧化钾等, 考虑过硫酸钠和过硫酸铵最常用, 本研究中采用 15% 过硫酸铵和过硫酸钠(质量浓度为 80 g/L) 2 种氧化剂作为研究对象。取不同 TOC 含量的样品, 分别通过上述 2 种氧化剂, 按 2.1 项下方法进样检测, 记录仪器的 TOC 响应值。结果当 TOC 含量升高时, 后者较前者氧化更完全, 故选择 2 mL 过硫酸钠(质量浓度为 80 g/L) 作为氧化剂。详见表 1。

表 1 不同样品在不同氧化剂下的 TOC 含量测定结果(mg/L)

Tab. 1 Results of the content determination of TOC of different samples in different oxidants (mg/L)

样品简称(溶出条件)	15% 过硫酸铵	过硫酸钠(质量浓度为 80 g/L)
软膏管(70 °C, 24 h)	1.56	1.58
口服高密度聚乙烯(HDPE)瓶(70 °C, 24 h)	2.51	3.77
复合膜(70 °C, 2 h)	2.80	2.98
聚氯乙烯(PVC)硬片(121 °C, 0.5 h)	3.10	3.45
聚偏二氯乙烯(PVDC)硬片(121 °C, 0.5 h)	5.62	25.20
聚酰胺硬片(121 °C, 0.5 h)	6.88	46.46

### 2.4 方法学考察

系统适用性试验: 取 2.2 项下 1, 4 - 对苯醌和蔗糖的系统适用性溶液及 TOC 检查用水各适量, 分别进样测定, 记录仪器的 TOC 响应值, 按公式计算响应效率( $\eta$ )。 $\eta(\%) = (r_{ss} - r_w) / (r_s - r_w) \times 100\%$ 。式中,  $r_{ss}$  为 1, 4 - 对苯醌系统适用性溶液的响应值( $\mu\text{g/L}$ );  $r_w$  为 TOC 检查用水的空白响应值( $\mu\text{g/L}$ );  $r_s$  为蔗糖适用性溶液的响应值( $\mu\text{g/L}$ )。结果  $r_{ss}$ ,  $r_w$ ,  $r_s$  分别为 490.4, 14.2, 541.5  $\mu\text{g/L}$ , 计算得  $\eta$  为 90.31%, 表明湿法氧化 NDIR 法

测定药包材中 TOC 满足 2020 年版《中国药典(四部)》0682 制药用水中 TOC 测定法<sup>[19]</sup>相关分析要求。

线性关系考察: 分别取 2.2 项下 KHP 和蔗糖 2 组标准工作溶液各适量, 按仪器推荐量加入氧化剂量, 按 2.1 项下方法进样检测, 以 2 组标准工作溶液的质量浓度( $X, \text{mg/L}$ )为横坐标、仪器的 TOC 响应值( $Y$ )为纵坐标进行线性回归。结果 KHP 和蔗糖 2 种标准物质的质量浓度分别在 0.20 ~ 20.00 mg/L 和 0.25 ~ 50.00 mg/L 范围内与仪器的 TOC 响应值线性关系均良好。详见表 2。

表 2 线性关系考察与检测限和定量限确定结果

Tab. 2 Results of the linear relation test and determination results of LOD and LOQ

标准工作溶液	回归方程	$r$	线性范围(mg/L)	$S$	检测限( $\mu\text{g/L}$ )	定量限( $\mu\text{g/L}$ )
邻苯二甲酸	$Y = 0.9505X + 0.0249$	0.9999	0.20 ~ 20.00	0.9505	33.40	101.21
氢钾(KHP)	$Y = 0.9256X + 0.2398$	0.9999	0.25 ~ 50.00	0.9256	34.30	103.93
蔗糖	$Y = 0.9587X + 0.0968$	1.0000	0.20 ~ 20.00	0.9587	33.11	100.34
	$Y = 0.9320X + 0.1384$	1.0000	0.25 ~ 50.00	0.9320	34.06	103.22

检测限(LOD)和定量限(LOQ)确定: 取 TOC 检查用水 11 份, 直接装入样品瓶中, 每份样品检测 4 次, 记录仪器的 TOC 响应值, 取后 3 次数据计算平均值分别为 47.91, 46.54, 35.12, 33.92, 48.57, 40.95, 40.77, 37.93, 45.07, 26.93, 63.47, 标准偏差( $\sigma$ )为 9.62, 相对标准偏差(RSD)为 22.65%。结合线性关系考察中的斜率( $S$ )计算 LOD 和 LOQ,  $LOD = 3.3\sigma/S$ ,  $LOQ = 10\sigma/S$ 。结果见表 2, 表明方法的仪器 LOD 均满足 2020 年版《中国药典(四部)》0682 制药用水中 TOC 测定法<sup>[19]</sup>相关分析要求, 且 LOQ 远低于《公示稿》中 0.2 mg/L 的线性范围要求。

精密度试验: 取质量浓度分别为 0.5, 1.0, 5.0, 10.0, 25.0, 50.0 mg/L 的蔗糖和 KHP 标准工作溶液各适量, 各平行 6 份, 按 2.1 项下方法分别进样检测, 记录仪器的 TOC 响应值。结果见表 3, 表明仪器精密度良好。

重复性试验和加样回收试验: 考虑药包材测试结果差异大, 故选择不同 TOC 测试结果的样品进行加样回收试验及方法重复性试验。以药用低密度聚乙烯袋(A)、聚

表 3 精密度试验结果

Tab. 3 Results of the precision test

质量浓度	KHP			蔗糖		
	TOC 响应值(mg/L)	$\bar{X}$ (mg/L)	RSD(%)	TOC 响应值(mg/L)	$\bar{X}$ (mg/L)	RSD(%)
0.5 mg/L	0.58, 0.59, 0.56, 0.59, 0.59, 0.56	0.58	2.62	0.61, 0.60, 0.71, 0.62, 0.71, 0.62	0.65	7.46
1.0 mg/L	0.99, 1.11, 1.03, 1.06, 1.05, 1.00	1.04	4.13	1.13, 1.03, 1.08, 1.10, 1.09, 1.07	1.08	3.07
5.0 mg/L	4.69, 4.77, 4.80, 4.76, 4.78, 4.73	4.76	0.83	5.00, 4.98, 4.84, 4.75, 4.78, 4.94	4.88	2.18
10.0 mg/L	9.68, 9.66, 9.60, 9.69, 9.58, 9.62	9.64	0.44	9.83, 9.88, 9.76, 9.80, 9.83, 9.88	9.83	0.47
25.0 mg/L	24.23, 24.08, 24.94, 24.89, 24.97, 24.08	24.03	0.51	23.61, 23.59, 23.67, 23.64, 23.69, 23.66	23.64	0.16
50.0 mg/L	48.21, 48.07, 48.42, 48.18, 47.98, 48.05	48.15	0.33	48.05, 47.97, 47.82, 48.20, 48.18, 48.30	48.09	0.36

酯/铝/聚乙烯药用复合膜(B)、药用铝箔(C)、低密度聚乙烯药用滴眼剂瓶(D)、外用高密度聚乙烯瓶(E)、聚酰胺/铝/聚氯乙烯(PA/AL/PVC)冷冲压成型固体药用复合硬片(F)、PVC/聚偏二氯乙烯(PVDC)药用复合硬片(G)、聚异戊二烯垫片(H)、PVC/PVDC药用复合硬片(I)、PVC/聚乙烯/PVDC固体药用复合硬片(J)为测试样品(分别代表低、中、高含量的TOC样品),分别加入KHP和蔗糖对照品,按2.2项下方法制得低、中、高3种浓度的加标样品,按2.1项下方法进样检测,每个加标样品重复测定3次,记录仪器的响应值,计算加标回收率和方法重复性试验的RSD。结果见表4,表明

表4 方法重复性试验与加标回收试验结果

Tab. 4 Results of the method repeatability test and the recovery test

样品	本底浓度 ( $\times 10^{-6}$ )	加样质量 浓度 (mg/L)	加样 体积 (mL)	KHP			蔗糖		
				TOC平均值 (mg/L)	平均回收 率(%)	RSD (%)	TOC平均值 (mg/L)	平均回收 率(%)	RSD (%)
A	0.646	5	5	0.52	113.17	4.00	0.45	86.08	8.78
			10	0.71	93.83	5.31	0.67	86.13	2.64
			15	0.98	98.16	5.19	1.01	103.17	0.47
B	1.300	5	5	0.71	119.78	0.13	0.72	121.82	0.05
			10	1.47	106.21	1.60	1.43	102.21	1.15
			15	1.96	103.47	0.48	2.06	110.14	3.88
C	2.370	10	10	1.60	93.06	1.47	1.64	91.73	0.43
			20	2.72	100.03	1.21	2.65	96.36	1.60
			40	4.72	100.01	1.15	4.56	95.93	1.55
D	2.380	20	10	2.65	98.53	0.09	2.59	95.19	0.73
			20	4.58	97.51	0.21	4.45	94.10	2.49
			40	8.52	98.01	0.44	8.35	95.80	0.37
E	3.030	20	10	2.76	96.86	0.85	2.95	106.02	1.36
			20	4.65	95.67	0.41	4.96	103.34	0.57
			40	8.43	95.05	0.17	9.07	103.09	0.21
F	13.780	100	5	8.16	92.65	0.38	8.17	92.78	0.69
			15	18.33	98.68	0.37	18.32	98.62	0.06
			25	27.55	96.09	0.34	27.20	94.67	0.17
G	13.780	100	10	14.40	97.74	0.05	14.32	96.91	0.03
			15	19.24	97.42	0.33	19.24	97.42	0.04
			30	32.97	94.48	0.04	32.77	93.83	0.18
H	29.530	200	5	17.56	100.84	0.64	16.90	102.31	2.09
			10	27.05	97.89	0.04	17.64	101.61	0.31
			25	55.09	95.22	0.20	26.42	94.72	0.29
I	34.070	200	5	18.37	97.56	1.75	18.34	97.32	0.94
			15	36.85	94.12	0.19	36.74	93.78	0.16
			25	56.15	95.07	0.02	55.64	94.06	0.01
J	36.010	200	10	27.37	91.37	0.10	27.27	90.85	0.81
			20	46.73	94.08	0.09	46.67	93.92	0.28
			40	82.90	92.25	0.06	83.27	92.71	0.45

方法重复性和准确度均良好。其中,样品G、样品H、样品J的浸提条件为原YBB标准中的部分硬片浸提条件(121℃、0.5h),《公示稿》中已将其浸提条件统一为70℃、2.0h,条件更温和、更实际,但考虑更高浓度样品的准确度验证,故同样对上述样品进行了回收率考察。

### 2.5 样品含量测定

取收集到的4类85批样品,按2.2项下方法制备供试品溶液,按2.1项下方法进样检测,记录仪器的TOC响应值,结果85批样品的TOC含量为0.35~17.29 mg/L。详见表5,仅列出浸提条件为70℃、2.0h的数据。

### 3 讨论

药包材溶出物试验是指使用特定模拟溶剂提取溶出物,并采用合适的分析方法进行定性、定量分析的过程,其中TOC项目作为新增检测项目尚未形成大规模研究。由于药包材材质复杂,种类繁多,生产中的原料来源主要为石油化工产品,生产中的助剂、添加剂多且复杂,常存在无法预知的有机物迁移入溶出物中,故采用TOC检测项目对其未知总有机物进行控制是适宜的。本研究中发现,不同材质、同种材质不同品种药包材溶出物的TOC响应值差异较大,测试的塑料、金属、橡胶、复合材料4类材质的85批药包材样品的TOC含量为0.35~17.29 mg/L,尤其是PA硬片类测试结果较大。分析原因,可能为材质、品种、生产的原材料、生产工艺等不同导致其溶出的有机物不同,高TOC产品的有机物来源可能为原材料和生产过程中添加的抗氧化剂、塑化剂、光稳定剂、热稳定剂等生产助剂。高TOC响应值的PA/AL/PVC冷冲压成型固体药用复合硬片由三层结构组成,这种设计旨在提供优异的阻隔性能,以达到防止药品受潮、避光、避免氧气进入的目的,从而保证药品的保质期。其是在铝基材表面通过与PA薄膜和PVC硬片间分别涂布复合胶水,通过干式复合机进行冷冲压成型。不同厂家具体产品工艺可能略有不同,这些原材料和生产过程均可能引入有机物。

TOC检测项目的灵敏度高、干扰因素多、易受污染,导致TOC响应值偏高,在检测中应关注以下五点。1)样品处理与供试品溶液制备时应选择洁净的容器,供试品溶液应避免长时间接触空气。2)药包材溶出物试验制备方法和条件不同对检测结果的影响较大,应控制试验条件。3)仪器校准与维护是保证结果准确的关键。应按仪器说明书进行定期校准和日常状态维护,校准范围应覆盖待测药包材产品TOC响应值的范围。4)环境应保持洁净,避免污染。5)使用TOC分析仪时,应避免氧化不完全的情况。

本研究中在建立方法时考虑了不同标准物质(易氧化和难氧化),线性范围,仪器、方法的LOD和LOQ,

表5 不同材质、同种材质不同品种药品包装材料中TOC含量测定结果(mg/L)

Tab. 5 Results of the content determination of TOC in different materials and different varieties (same materials) of pharmaceutical packaging materials (mg/L)

材质	样品类别	简称	不同厂家样品的TOC检测结果(mg/L)	TOC检测范围(mg/L)	
金属	铝箔	铝箔	2.22, 2.31, 2.33, 2.74	2.22~2.74	
塑料	药用复合膜、低密度聚乙烯(LDPE)袋	复合膜	0.63, 0.70, 0.71, 1.17, 1.47, 1.89	0.35~1.89	
		LDPE袋	0.35, 0.53, 1.05		
	输液瓶及袋类	聚丙烯(PP)输液瓶	1.90, 1.90, 2.12, 2.19	1.11~5.30	
		五层共挤输液袋	3.76, 4.31, 5.28		
		三层共挤输液袋	1.11		
		输液组合盖	3.86, 5.22, 5.30		
	药用滴眼剂瓶	聚乙烯(PE)滴眼剂瓶	3.78, 4.04, 4.39, 6.16, 6.45	0.42~6.45	
		PE滴眼剂瓶塞	0.42		
		PE滴眼剂瓶盖	1.95		
		PP滴眼剂瓶	4.29, 4.49		
		单剂量滴眼剂瓶	2.12		
	口服(外用)固体(液体)药用瓶	口服PP瓶	1.40, 1.50, 1.77, 1.91, 2.25	0.79~4.79	
		口服HDPE瓶	1.37, 1.99, 2.79		
		口服聚对苯二甲酸乙二酯(PET)瓶	0.91, 1.04, 1.07		
		外用HDPE瓶	4.79		
		外用HDPE瓶内塞	1.19		
		外用HDPE瓶外盖	1.32		
		开塞露瓶(异形)	2.37		
		酮康唑瓶PP	0.79		
橡胶		药用胶塞	胶塞	0.71, 1.38, 1.73, 1.82, 2.07, 2.38, 2.57, 2.81	0.71~2.81
	复合材料	药用金属或金属塑料复合软管/金属罐/组合盖	复合软管(表面积/体积法)	1.76, 1.87, 2.45, 3.57	0.40~14.48
		复合软管(质量/体积)	0.40, 0.47, 1.58, 1.87		
		铝制软管	1.61, 14.48		
		组合盖	2.28, 6.32		
	药用(复合)硬片	PVC硬片	0.37, 0.54, 0.70, 0.73, 0.89	0.37~17.29	
		PVDC二层	0.96, 1.19, 1.35, 1.64		
		PVDC三层	2.21, 7.50		
		聚酰胺(PA)硬片	9.89, 11.82, 12.62, 17.29		

并在加样回收试验中考虑低、中、高浓度不同种类的药包材样品的准确度和方法重复性,建立的方法操作简便、灵敏度和精密度好、方法重复性和准确度高,能快速检测不同材质药包材中TOC的含量。检测的85批样品涵盖了常见药包材产品的材质和品种,故本研究结果可为制订TOC检测项目限度提供参考。

### 参考文献

- [1] 康可欣,李莎,韩祥东,等.我国药品包装材料的应用现状及发展方向[J].医药导报,2024,43(5):722-726.
- [2] 李亦文,薛森.医用高分子材料溶出物的研究及意义[J].国外医学:生物医学工程分册,1992,15(3):147-151.
- [3] 国家药典委员会.关于发布《中国药典》(2025年版)编制大纲的通知[EB/OL].(2022-12-19)[2025-01-10].<https://www.chp.org.cn/#/newsDetail?id=17490>.
- [4] 彭容,何亮,柴欣生,等.顶空气相色谱法测定含氯漂白废水中的总有机碳含量[J].造纸科学与技术,2017,36(5):58-62.
- [5] HJ/T 71—2001,水质 总有机碳的测定 燃烧氧化-非分散红外吸收法[S].
- [6] 徐涛,高玉成,叶振忠,等.水质TOC分析仪器的现状及其检测技术的新进展[J].仪器仪表学报,2002,23(S3):224-227.
- [7] 谭琴,钟美芳,骆兆宇.高盐工业废水中总有机碳测定[J].广东化工,2023,50(13):157-159.
- [8] 任昉,张遥奇,李娅,等.硫酸盐氧化-薄膜电导率法测定自来水中总有机碳[J].化学分析计量,2021,30(4):7-10.
- [9] 李庆波,毕智棋,崔厚欣,等.地表水总有机碳含量紫外-可见光谱检测方法[J].光谱学与光谱分析,2022,42(11):3423-3427.
- [10] 董硕.应用总有机碳分析仪测定海水中的总有机碳[J].中国给水排水,2013,29(12):98-100.
- [11] 张振巍,张娜娜,石磊.高温催化燃烧氧化法测定制药用水中总有机碳的含量[J].中国药师,2014,17(1):69-71.
- [12] 李昕,钱浩洲,孙非非,等.总有机碳(TOC)测定方法在疫苗生产企业清洁验证中的初步应用研究[J].药物分析杂志,2016,36(8):1465-1469.
- [13] 谢姗姗,廖丹,杨勇,等.总有机碳检测法在无细胞百日咳疫苗生产清洁验证中的应用[J].中国生物制品学杂志,2017,30(11):1196-1202.
- [14] 许智超,孙玮琳,王晓芳,等.沉积岩中总有机碳测定的自动预处理方法[J].岩矿测试,2023,42(6):1230-1239.
- [15] 李朝英,郑路.总有机碳分析仪测定植物总有机碳含量的方法[J].江苏农业科学,2017,45(9):155-158.
- [16] WIESMEIER M, HÜBNER R, SPÖRLEIN P, et al. Carbon sequestration potential of soils in southeast Germany derived from stable soil organic carbon saturation[J]. Global Change Biology, 2014, 20(2): 653-665.
- [17] GUO LC, XIONG SF, CHEN YL, et al. Total organic carbon content as an early warning indicator of soil degradation[J]. Science Bulletin, 2023, 68(2): 150-153.
- [18] 中国食品药品检定研究院.国家药包材标准[M].北京:中国医药科技出版社,2015:103-234.
- [19] 国家药典委员会.中华人民共和国药典(四部)[M].北京:中国医药科技出版社,2020:92.

(收稿日期:2025-02-26;修回日期:2025-09-17)