

# 药品包装用金属容器元素杂质浸提条件探究

李颖, 袁淑胜, 赵霞\* (中国食品药品检定研究院, 北京 100050)

**摘要:**目的 对药品包装用金属容器的元素杂质浸提条件进行研究。方法 设定不同浸提条件,对收集到的6类药品包装用金属容器进行浸提,采用电感耦合等离子体质谱法测定浸提出的元素含量。结果 两种浸提介质水和体积分数4%乙酸相比,后者作为浸提介质时,各类容器溶出的元素杂质量均较多。以水为浸提介质分别在 $(121 \pm 2)^\circ\text{C}$ 、保温30 min或 $(70 \pm 2)^\circ\text{C}$ 、保温24 h条件下浸提时,各种容器溶出的As、Cd、Pb、V、Co、Ni、Cr、Cu元素的量基本一致。对于Mg、Al、Mn、Fe、Zn元素,有机内涂层容器在两种浸提条件下所得浸提量基本一致;阳极氧化和等离子喷涂内壁的容器、裸金属容器,在 $(121 \pm 2)^\circ\text{C}$ 、保温30 min条件下,除Mg外,其他元素均浸出更多量。结论 药品包装用金属容器元素杂质测定浸提时,可选用体积分数4%乙酸作为加严控制的浸提介质;以水浸提, $(70 \pm 2)^\circ\text{C}$ 、保温24 h,可满足ICH-Q3D中1类、2A类和3类元素的测定需求。

**关键词:**药品包装;金属容器;元素杂质;浸提介质;浸提条件;药品包装材料

doi:10.11669/cpj.2024.20.011 中图分类号:R917 文献标志码:A 文章编号:1001-2494(2024)20-1962-05

## Exploration and Determination of Leaching Conditions for Elemental Impurities in Metal Containers for Pharmaceutical Packaging

LI Ying, YUAN Shusheng, ZHAO Xia\* (National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To explore the extraction conditions for elemental impurities in metal containers used for drug packaging. **METHODS** Different extraction conditions were set, and the metal containers used for packaging 6 types of drugs were extracted separately. The content of the extracted elements was determined using inductively coupled plasma mass spectrometry. **RESULTS** When 4% acetic acid is used as the extraction medium, more impurities of elements are released from various containers. When using water as the extraction medium, the amount of As, Cd, Pb, V, Co, Ni, Cr, and Cu elements dissolved from various containers is basically the same when extracted at  $(121 \pm 2)^\circ\text{C}$ , held for 30 min or  $(70 \pm 2)^\circ\text{C}$ , and held for 24 h. For Mg, Al, Mn, Fe, and Zn elements, the extraction amount obtained by organic inner coating containers under two extraction conditions is basically the same. Containers with anodized and plasma sprayed inner walls, as well as bare metal containers, can leach more elements except for Mg at  $(121 \pm 2)^\circ\text{C}$  for 30 min of insulation. **CONCLUSION** When determining elemental impurities in metal containers for drug packaging, 4% acetic acid can be selected as the extraction medium with stricter control. By water extraction at  $(70 \pm 2)^\circ\text{C}$  and insulation for 24 h, it can meet the determination requirements of Class 1, Class 2A, and Class 3 elements in ICH-Q3D.

**KEY WORDS:** metal containers; pharmaceutical packaging; elemental impurity; extraction medium; leaching condition; pharmaceutical packaging material

药品包装用金属容器,是指应用于药品包装的各种金属(包含各种金属镀层及合金)材料制成的容器。在实际应用中,以基体材质主要分为两类:铝及其合金和不锈钢容器;以是否进行内表面处理可将其分为有内涂层/镀层和裸金属容器。药品包装用金属容器可用于包装气雾剂、喷雾剂及软膏剂等<sup>[1]</sup>。所涉及的剂型品种繁多,相应的质量控制备受关注。

药品包装用金属容器在生产加工过程中因原料引入、工艺残留的元素杂质,在包装药品后,可能出

现一定量的浸出,进而影响药品质量和安全。人用药品注册技术要求国际协调会议(ICH)元素杂质指导原则Q3D中,指出:原料药和制剂中元素杂质来源之一就是包装系统可能的浸出<sup>[2]</sup>。根据对特定药品类型与包装系统之间潜在相互作用的科学理解,识别包装系统引入的潜在元素杂质,以将药品中的含量控制在可接受的限度范围内<sup>[3]</sup>。因此开展对药品包装用金属容器元素杂质浸出量的测定和质控是十分必要。然而,不同于药品包装用玻璃或塑料容器<sup>[4-6]</sup>,各国药典和现行的药品包装用金属容器

作者简介:李颖,女,博士,助理研究员 研究方向:药包材检测及质量控制 \* 通讯作者:赵霞,女,博士,主任药师 研究方向:药包材检测及质量控制 Tel:(010)67095721

标准中,均未对该品类容器元素杂质浸出条件设定检验方法。

药品包装用金属容器元素杂质浸出量测定法的建立,需分步考虑。首先关注的是如何浸提。其中包含3个方面:选用何种浸提溶剂、溶剂加入量以及在何种条件下浸提。其次需关注如何准确测定浸提液中的各种金属元素的种类和含量。筛选合适的浸出条件,再进行恰当种类元素杂质的测定,是建立该方法的有效路径。

基于此,本研究收集了市场上常见的药品包装用金属容器,选取不同的浸提条件,采用电感耦合等离子体质谱法(ICP-MS),以ICH-Q3D中元素分类为基础,结合容器基材中可能存在的元素,进行了13类元素含量的测定。为药品包装用金属容器元素杂质浸出条件的选择提供科学有效的参考。

## 1 仪器与试剂

### 1.1 仪器

SQ810C型高压灭菌器(美国赛默飞科技有限公司);电子天平(精度0.1 mg,瑞士特勒-托利多公

司);DKN612C型鼓风干燥箱(日本亚玛拓科技);iCAP RQ型电感耦合等离子体质谱仪(美国赛默飞科技有限公司);Millipore纯水仪(默克密理博有限公司)。

### 1.2 试剂

钴(Co)、锗(Ge)、铟(In)、铑(Rh)、铽(Tb)、钷(W)、镱(Lu)各单元素标准溶液(国家有色金属及电子材料分析测试中心,1 000  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ )以及含铝(Al)、砷(As)、硼(B)、钡(Ba)、铍(Be)、铋(Bi)、钙(Ca)、镉(Cd)、铬(Cr)、铜(Cu)、铁(Fe)、镓(Ga)、钾(K)、锂(Li)、镁(Mg)、锰(Mn)、钠(Na)、镍(Ni)、铅(Pb)、铈(Sb)、硅(Si)、锡(Sn)、锶(Sr)、钛(Ti)、铊(Tl)、钒(V)、锌(Zn)27种元素混合标准溶液(国家有色金属及电子材料分析测试中心,100  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ );无水乙醇为分析纯;硝酸、乙酸为优级纯;去离子水。

### 1.3 样品

按照是否进行内表面处理进行分类,分别收集了裸金属容器两批,有内涂层/镀层容器4批,具体信息见表1。

表1 药品包装用金属容器元素杂质浸出量测定样品信息

Tab. 1 Sample information for determination of element impurity leaching amount in metal containers for pharmaceutical packaging

No.	Category	Matrix material	Internal surface treatment method	Dosage forms	Indicating capacity/mL
1	Bare metal containers	Aluminium alloy	/	Aerosol	10
2	Bare metal containers	Stainless steel	/	Aerosol	19
3	Inner coating container	Aluminium alloy	Anodic oxidation	Aerosol	19
4	Inner coating container	Aluminium alloy	Plasma spraying	Aerosol	19
5	Inner coating container	Aluminium alloy	Organic coating application	Nebula	75
6	Inner coating container	Aluminium alloy	Organic coating application	Ointment	10

## 2 方法与结果

### 2.1 浸提条件

2.1.1 浸提比例 罐装入标示容量体积的浸提液。

2.1.2 浸提溶剂 按照表1中各容器的标示容量,分别精密量取水和体积分数4%乙酸溶液作为浸提液。罐装后,采用专用高温封口膜密封,再用玻璃烧杯压住封口。

2.1.3 浸提方式 水作为浸提溶剂时,在以下两个条件下进行浸提:①(121  $\pm$  2)  $^{\circ}\text{C}$ ,保温30 min;②(70  $\pm$  2)  $^{\circ}\text{C}$ ,保温24 h。体积分数4%乙酸作为浸提溶剂时,仅在条件②下进行浸提。

### 2.2 测定方法

2.2.1 溶液制备 ①供试品溶液:分别选取“2.1”中制备得到的水浸提液和体积分数4%乙酸浸提液作为供试品溶液。根据具体测定时元素的浓度,一

些条件下的溶液需进行稀释后,再次进行测定。

②ICP-MS测定用标准溶液的制备:水浸提液样品测定用标液(标液1):精密量取1 mL多元素标准溶液和100  $\mu\text{L}$  Co元素标准溶液,至100 mL量瓶中,以体积分数2%硝酸稀释至刻度得母液1。精密量取母液1适量,以体积分数2%硝酸配制成质量浓度分别为0、2、5、10、20、50、100、200、500  $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 系列标准曲线溶液。

体积分数4%乙酸浸提液样品测定用标液(标液2):精密量取1 mL多元素标准溶液和100  $\mu\text{L}$  Co元素标准溶液至100 mL量瓶中,以体积分数4%乙酸稀释至刻度得母液2。精密量取母液2适量,以4%乙酸配制成质量浓度分别为0、2、5、10、20、50、100、200、500  $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 系列标准曲线溶液。

ICP-MS内标溶液的制备:精密量取Ge、In、Rh、

Tb、Sc、Lu 标准溶液适量,以体积分数 2% 硝酸配制质量浓度为 50 ng · mL<sup>-1</sup>的内标校正溶液。

**2.2.2 测定法** 测定<sup>24</sup>Mg、<sup>27</sup>Al、<sup>51</sup>V、<sup>52</sup>Cr、<sup>55</sup>Mn、<sup>57</sup>Fe、<sup>59</sup>Co、<sup>60</sup>Ni、<sup>63</sup>Cu、<sup>65</sup>Zn、<sup>75</sup>As、<sup>111</sup>Cd、<sup>208</sup>Pb 共 13 种元素,内标元素校正方式采用内插法,以<sup>45</sup>Sc、<sup>73</sup>Ge、<sup>103</sup>Rh、<sup>115</sup>In、<sup>159</sup>Tb、<sup>175</sup>Lu 为内标元素,校正因子根据各内标元素的回收率及内标元素与待测元素质量数的接近程度进行加权计算。采用标准模式,用调谐溶液对仪器条件进行优化;石英同心雾化器,射频功率 1.55 kW,等离子体氩气流速 14 L · min<sup>-1</sup>,载气流速 1.04 L · min<sup>-1</sup>,采样深度 5.0 mm,蠕动泵速 40 r · min<sup>-1</sup>,氦气流速 4.58 mL · min<sup>-1</sup>。

**2.2.3 方法学验证** 分别取“2.2.1”项下标液 1 和 2,进行测定,以元素响应强度作为纵坐标(*y*),以元素质量浓度为横坐标(*x*),进行线性回归绘制工作曲线。13 种元素在 0 ~ 500 ng · mL<sup>-1</sup>内线性良好,*r* > 0.999 0,且精密度与稳定性较好。

取纯化水和 4% 乙酸溶液分别平行测定 10 次。以测定值的 3 倍标准偏差对应的浓度作为各元素的检测限(LOD),测定值的 10 倍标准偏差对应的浓度作为各元素的定量限(LOQ)。两个体系检出限和定量限的结果见表 2。

**表 2** 药品包装用金属容器元素杂质浸出量测定在水体系和乙酸(Ac)体系的检出限(LOD)及定量限(LOQ)

**Tab. 2** Detection and quantification limits (LOD/LOQ) in water and acetic acid systems for determination of element impurity leaching from metal containers for pharmaceutical packaging

Element	Water		4% Ac	
	LOD /ng · mL <sup>-1</sup>	LOQ /ng · mL <sup>-1</sup>	LOD /ng · mL <sup>-1</sup>	LOQ /ng · mL <sup>-1</sup>
As	0.015	0.051	0.011	0.038
Cd	0.006	0.021	0.007	0.022
Pb	0.015	0.051	0.091	0.305
V	0.009	0.030	0.016 0	0.053
Co	0.005	0.018	0.007	0.025
Ni	0.032	0.107	0.045	0.150
Cr	0.031	0.106	5.638	18.792
Cu	0.062	0.206	0.054	0.150
Mg	0.382	1.272	1.657	5.523
Al	1.310	4.364	3.087	10.289
Mn	0.008	0.027	0.098	0.325
Fe	2.584	8.613	1.979	6.597
Zn	0.198	0.658	1.219	4.064

### 2.3 不同浸出条件下元素杂质测定结果

取各样品不同条件下的浸提液测定,结果见表 3。参考 ICH-Q3D 中元素杂质的分类,As、Cd、Pb 为

1 类元素;V、Co、Ni 为 2A 类元素;Cr、Cu 为 3 类元素;Mg、Al、Mn、Fe、Zn 为其他元素。

对比两种浸提介质的浸提结果,体积分数 4% 乙酸作为浸提介质时,各种容器溶出的元素杂质量均较多。

对比水作为浸提介质时,两种条件下的浸提结果,各种容器溶出的 1 类、2A 类和 3 类元素的量基本一致。对于其他元素,有机内涂层容器(金属容器 5 和 6)在两种浸提条件下所得浸提量基本一致;等离子喷涂内壁的容器(金属容器 4)、裸金属容器(金属容器 1 和 2),在作为“极限提取”的条件下,大部分元素浸出含量均更高;但其中的 Mg 元素,在铝基材的裸金属容器(容器 1)中,呈现了相反的情况。对于在不锈钢的裸金属容器(容器 2)中,Fe 元素浸出量在“极限提取”条件下远远高于“浸泡提取”,可能是由于不锈钢在高温高压水环境中更容易产生铁基体腐蚀,从而浸出更多 Fe 元素<sup>[7]</sup>。较为特别的是阳极氧化容器(金属容器 3),Al 元素在“极限提取”条件下浸出较多,Mg、Mn、Zn 则在两种浸提条件下所得浸提量基本一致。其可能的原因是:阳极氧化,改变了铝罐内表面微观结构,使铝罐内表面形成较厚的铝氧化膜(Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>);其他合金元素(Mg、Mn、Zn)则一定程度受到铝氧化膜保护,致使两种条件下提取时浸出量相当。

## 3 讨论

### 3.1 元素选择

在药品的生产、运输和长期放置过程中,药品包装用金属容器直接与药物接触,其所含有的元素,有可能发生浸出,迁移进入到药物中,对药物的质量安全产生影响。涉及的元素主要来源于金属容器的内表面材质和生产工艺过程。需要重点关注涂层(或镀层)以及基材中的元素,以及容器成形过程中可能引入的元素。

用于制备药品包装用金属容器的铝基材,除了主要成分 Al 外,还包括 Fe、Cu、Mg、Zn、Mn,其中还需要对 As、Cd、Pb 的含量进行严格限定<sup>[8]</sup>。铝制金属容器内表面进行处理,包含内覆有机涂层(例如,环氧酚醛树脂、丙烯酸树脂、聚酰亚胺等)和内表面镀无机镀层(例如,阳极氧化生成氧化膜层<sup>[9]</sup>)。有机涂层中的元素杂质来源于其加工过程;无机镀层中元素杂质来源于基材和加工过程。加工常用的设备多为不锈钢制品。其中会引入 V、Co、Ni、Cr 和 Fe。

用于制备药品包装用金属容器的不锈钢,多为 316L 不锈钢,除主要成分 Fe 外,还包含 Cu、Ni、Cr、Mn<sup>[10]</sup>。因该基材具有良好的耐腐蚀性,一般直接作为药品包装用容器使用。

本研究考察的 13 种元素,既结合了药品包装用金属容器本身涉及的元素,又参考了 ICH-Q3D 中对各类元素进行的分类。这 13 种元素可以满足考察药品包装用金属容器中的元素杂质迁移情况要求。

### 3.2 浸提条件选择

研究药品包装材料浸出条件包含 3 个方面:浸提比例、浸提溶剂和浸提方式<sup>[11]</sup>。

优化浸提比例时,结合实际运用中药品包装用金属容器包装药品,以内表面接触药品,且药品灌装量均小于容器的标示容量<sup>[12]</sup>。为最大限度反映容器内表面元素可能的浸出情况,选择罐装入标示容量体积的浸提液。

表 3 6 类药品包装用金属容器在不同浸出条件下元素杂质测定结果。ng · mL<sup>-1</sup>

Tab. 3 Determination results of elemental impurities in metal containers for packaging of 6 types of drugs under different leaching conditions. ng · mL<sup>-1</sup>

Element	Metal container 1			Metal container 2			Metal container 3		
	Water		4% Ac	Water		4% Ac	Water		4% Ac
	Con. 1	Con. 2	Con. 2	Con. 1	Con. 2	Con. 2	Con. 1	Con. 2	Con. 2
As	-	-	0.097	0.052	-	0.196	-	-	0.183
Cd	-	-	0.455	-	0.052	-	-	-	0.064
Pb	-	-	8.924	-	-	-	0.294	<0.051	17.876
V	<0.027	<0.027	335.022	0.600	0.274	9.197	0.034	-	88.558
Co	-	-	3.846	0.152	-	1.510	-	-	0.418
Ni	-	-	57.003	-	-	5.550	0.412	0.295	7.542
Cr	-	-	450.832	1.062	0.234	570.204 <sup>1)</sup>	2.990	1.108	1571.81 <sup>1)</sup>
Cu	-	-	14.586	-	-	41.036	6.399	4.483	3.714
Mg	478.817	875.534 <sup>1)</sup>	47316.92 <sup>2)</sup>	/	/	/	301.216	409.615	6427.18 <sup>2)</sup>
Al	375.585	368.912	104213.2 <sup>3)</sup>	/	/	/	87.474	28.153	72846.6 <sup>3)</sup>
Mn	3.840	0.844	1114.74 <sup>1)</sup>	/	/	/	39.872	51.493	547.243 <sup>1)</sup>
Fe	-	-	4308.69 <sup>1)</sup>	1273.244 <sup>1)</sup>	22.519	15774.600 <sup>2)</sup>	-	-	676.142 <sup>1)</sup>
Zn	<0.658	-	109.899	/	/	/	44.512	55.838	341.626

  

Element	Metal container 4			Metal container 5			Metal container 6		
	Water		4% Ac	Water		4% Ac	Water		4% Ac
	Con. 1	Con. 2	Con. 2	Con. 1	Con. 2	Con. 2	Con. 1	Con. 2	Con. 2
As	-	-	0.066	-	-	-	-	-	-
Cd	-	0.052	0.036	-	-	-	-	-	-
Pb	-	-	3.756	-	-	0.541	-	-	-
V	-	0.035	230.892	<0.026	<0.026	0.426	0.031	0.033	0.431
Co	-	-	3.581	-	-	0.025	-	-	-
Ni	<0.107	0.440	14.622	<0.107	<0.107	0.360	0.040	0.041	0.229
Cr	-	-	4579.80 <sup>1)</sup>	0.184	0.180	3.668	0.023	0.022	-
Cu	-	<0.206	6.724	<0.206	<0.206	16.610	-	-	0.185
Mg	751.026 <sup>1)</sup>	108.804	44316.4 <sup>2)</sup>	<1.272	<1.272	<5.523	46.707	47.220	619.864 <sup>1)</sup>
Al	658.204 <sup>1)</sup>	247.858	103833.1 <sup>3)</sup>	-	-	851.428 <sup>1)</sup>	3.406	2.112	2036.16 <sup>1)</sup>
Mn	5.086	0.830	612.648 <sup>1)</sup>	-	-	<0.325	0.117	0.072	2.256
Fe	<8.613	-	5913.78 <sup>2)</sup>	13.870	14.842	27.175	13.890	13.621	23.265
Zn	<0.658	<0.658	154.924	1.137	1.025	10.438	1.573	0.677	76.836

注: / - 不涉及; - - 未检出; <sup>1)</sup> - 供试液稀释 10 倍后测定得到数据; <sup>2)</sup> - 供试液稀释 100 倍后测定得到数据; <sup>3)</sup> - 供试液稀释 1 000 倍后测定得到数据。

Note: / - not involved; - - not detected; <sup>1)</sup> - dilute the test solution 10 times and measure the data obtained; <sup>2)</sup> - dilute the test solution 100 times and determine the data obtained; <sup>3)</sup> - dilute the test solution 1 000 times and measure the data obtained.

选择浸提溶剂时,优先考虑到药品包装用金属容器多用于包装气雾剂、喷雾剂或软膏剂,可采用极性溶剂进行浸提。同时,一些特殊的制剂可能会出现 pH 值偏酸性的情况(例如,硫酸沙丁胺

醇吸入气雾剂<sup>[13]</sup>)。结合常见的药包材元素杂质测定方法中浸提介质的种类<sup>[14-16]</sup>,选择水和体积分数 4% 乙酸作为浸提溶剂。

选择浸提方式时,有极限和浸泡提取可进行

选择<sup>[17]</sup>。其本质是通过浸提时间、温度的改变优化出合适的条件。药品包装材料常用的极限和浸泡提取方式分别为:(121±2)℃,保温30 min;(70±2)℃,保温24 h<sup>[1]</sup>。

根据表3不同浸提条件下的元素测定结果,可知体积分数4%乙酸可一定程度上破坏内涂层,并溶解部分基材(例如,在阳极氧化和等离子喷涂内壁的容器3和4中,Cr元素来源于表面涂层的制备过程。Cr富集于表面的涂层中。在水体系中,阳极氧化所得的氧化铝层和等离子喷涂所得的表面涂层均未受到破坏,由此在水体系中提取出的Cr含量较低;但是,在乙酸体系下,铝罐内表面涂层受到了乙酸侵蚀,并且溶解,其中Cr元素直接释放出来,致使乙酸体系下出现较高浓度Cr浸出,而水体系中无检出的情况)。在使用体积分数4%乙酸浸提时,对金属容器的内涂层和基材本身的元素杂质含量提出了更高要求。在需要加严控制或有特定酸性药液罐装需求时,药品包装用金属容器元素杂质的提取可考虑使用体积分数4%乙酸浸提。

在重点控制ICH-Q3D中1类、2A类和3类元素杂质的浸出量时,以水为浸提介质,选取浸泡提取[(70±2)℃,保温24 h]即可。

### 3.3 结论

本研究在不同的浸提条件下药品包装用金属容器的元素杂质含量进行了测定,为金属类药品包装材料的质量控制提供参考。

本研究以水和4%乙酸作为浸提介质为例,进行了药品包装用金属容器元素杂质的浸提,结合实际生产和包装需求,可选择其他浸提条件,参照本研究所提供思路及方法,为药品包装用金属容器元素杂质浸提与测定方法的完善提供数据支持。

### REFERENCES

[1] YBB00142002-2015, Guidelines of Evaluating Compatibility Between Pharmaceutical Packaging and Pharmaceuticals(药品包装材料与

药物相容性试验指导原则)[S]. 2015:446-448.

- [2] International conference on harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. ICH Q3D: guideline for elemental impurities [EB/OL]. [2024-04-18]. [https://da-tabase.ich.org/sites/default/files/Q3D-R2\\_Guideline\\_Step4\\_2024\\_0402.pdf](https://da-tabase.ich.org/sites/default/files/Q3D-R2_Guideline_Step4_2024_0402.pdf).
- [3] DING H. Determination of 32 elemental impurities in COVID-19 vaccine by ICP-OES [J]. *Chin Pharm J* (中国药学杂志), 2024, 59(3): 270-274.
- [4] USP-NF 43 <660> Containers-glass[S]. 2023: 1-7.
- [5] EP11.0 3.2.1 GLASS Containers for pharmaceuticals [S]. 2023: 479-485.
- [6] USP-NF 43 <661> Plastic packaging systems and their materials of construction [S]. 2023: 1-9.
- [7] TAN J, WANG X, WU X, et al. Corrosion fatigue behavior of 316LN stainless steel hollow specimen in high-temperature pressurized water [J]. *Acta Metall Sin* (金属学报), 2021, 57(3): 309-316.
- [8] BB 0009-1996, Slugs of aluminum for aerosol cans (喷雾罐用铝材)[S]. 1996: 1-6.
- [9] CENTER FOR DRUG EVALUATION, NMPA, Registration data for pharmaceutical packaging materials: aluminum for aerosol cans [EB/OL]. [2024-04-18]. <https://www.cde.org.cn/main/xxgk/listpage/ba7aed094c29ae31467c0a35463a716e>.
- [10] GB 4234. 1-2017 Implants for surgery-metallic materials-wrought stainless steel (外科植入物金属材料第1部分锻造不锈钢)[S]. 2017:1-13.
- [11] ISO 10993-18:2020 Biological evaluation of medical devices-Part 18: Chemical characterization of medical device materials within a risk management process [EB/OL]. [2024-04-18]. <https://www.nifdc.org.cn/directory/web/nifdc/infoAttach/532444fa50b14dbb-bb4a-90c2465e3fa9.pdf>.
- [12] T/CNPPA 3007-2020 Guidance for extractable study on packaging system of inhalation aerosols [S]. 2020:3-4.
- [13] *Ch. P* (2020) Vol II (中国药典2020年版·二部)[S]. 2020: 1585-1586.
- [14] USP-NF 43 <233> Elemental impurities-procedures [S]. 2023: 2-4.
- [15] EP 11.0 2.4.20 Determination of elemental impurities [S]. 2023: 154-157.
- [16] YBB00372004-2015, Test for release of Arsenic Antimony Lead and Cadmium [S]. 2015: 354.
- [17] USP-NF 43 USP <1663> Assessment of extractables associated with pharmaceutical packaging: delivery system [S]. 2023: 1-7.

(收稿日期:2024-04-18)