

中图分类号: R917; R979.9 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)05-0080-04  
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.05.018



# 药用玻璃输液瓶线热膨胀系数测定能力验证

王颖, 齐艳菲, 赵霞<sup>△</sup>, 肖新月

(中国食品药品检定研究院, 北京 100050)

**摘要:**目的 组织实施药用玻璃输液瓶平均线热膨胀系数能力验证项目, 评价检验机构对线热膨胀系数项目检验检测的业务能力。方法 按《能力验证样品均匀性和稳定性评价指南》CNAS-GL003:2018 标准规定的方法进行均匀性检验。以 $z$ 比分数作为统计量, 对参加实验室提供的检测结果进行评价, 以稳健统计方法为选定算法, 选择指定值为全部参加实验室提供测定结果的中位值、能力评定标准差为中位绝对离差。结果 药用玻璃输液瓶样品的均匀性符合要求, 可满足能力验证项目要求。28家实验室中, 27家的检测结果判定为满意, 满意率为96.43%; 1家为可疑, 可疑率为3.57%。结论 多数实验室检测结果为满意, 个别实验室的检验检测能力有待提高。药品监管部门需持续关注实验室能力建设, 加强实验人员的业务培训。

**关键词:**能力验证; 玻璃输液瓶; 线热膨胀系数; 均匀性

## Proficiency Testing of Determination of Coefficient of Linear Thermal Expansion for Medicinal Glass Infusion Bottles

WANG Ying, QI Yanfei, ZHAO Xia, XIAO Xinyue

(National Institutes for Food and Drug Control, Beijing, China 100050)

**Abstract: Objective** To carry out a proficiency testing program for the determination of mean coefficient of linear thermal expansion for medicinal glass infusion bottles, and to evaluate the ability of the inspection institutions in testing the coefficient of linear thermal expansion. **Methods** The homogeneity testing was carried out in accordance with the method specified in the *Guidance on Evaluating the Homogeneity and Stability of Samples Used for Proficiency Testing* (CNAS-GL003:2018). The  $z$ -score was used as statistic to evaluate the testing results provided by the participating laboratories. The robust statistical method was taken as the algorithm, with the median value and the median absolute deviation of the testing results provided by all participating laboratories as the assigned value and the standard deviation for proficiency evaluation, respectively. **Results** The homogeneity of the medicinal glass infusion bottle samples met the requirements, and the testing ability of the inspection institutions met the requirements of proficiency testing program. Among the 28 laboratories, the testing results of 27 laboratories were rated as satisfactory, with a satisfactory rate of 96.43%, and the testing result of one laboratory was rated as suspicious, with a suspicious rate of 3.57%. **Conclusion** The testing results of most laboratories are satisfactory, while the testing ability of individual laboratories need to be improved. The drug administration departments should continue to pay attention to the laboratory ability building and strengthen the business training of laboratory personnel.

**Key words:** proficiency testing; glass infusion bottle; coefficient of linear thermal expansion; homogeneity

平均线热膨胀系数是玻璃重要的物理性质,也是药用玻璃包装材料检测的主要项目,在玻璃制品的成型、钢化、退火、热稳定性、玻璃与其他材料匹配度等方面具有重要意义<sup>[1]</sup>。项目检测主要用于控制药用玻璃产品的化学稳定性及材质水平,本次能力验证按照药包材行业预先制定的准则,比对各实验室之间检测结果,以评价实验室的专项目标业务能力,为评价参加实验室在日常工作中实施特定检测、测量或校准等工作时的工作能力及质量稳定性提供参考<sup>[2]</sup>。线热膨胀系数的测定水平可客观、较有代表性地反映各检测实验室药品包装材料(简称药包材)类的综合检测能力,以及各级药包材检验机构和药包材、药品生产企业实验室在药包材检测领域的整体水平。本项目遵从能力验证系

列文件<sup>[3-6]</sup>,通过能力验证,可促进参加实验室的外部质量控制,监控实验室检测能力<sup>[7-10]</sup>的维持情况,促进实验室检测能力的不断提高。现报道如下。

### 1 材料与方法

#### 1.1 仪器

L75VD1000C型玻璃线热膨胀系数测定仪(德国林赛斯公司,分辨率为0.125 nm);SYJ-150型金刚石切割机(沈阳科晶自动化设备有限公司,进给定位精确度为0.01 mm)。

#### 1.2 样品制备

能力验证样品制备:能力验证样品为玻璃输液瓶,规格为100 mL,采用纸包装盒密封,室温保存,每盒保存1个样品,共制备200个样品。

第一作者:王颖,女,大学本科,主管药师,研究方向为药包材检测及质量控制,(电子信箱)wangyingnifdc@163.com。

<sup>△</sup>通信作者:赵霞,女,博士,主任药师,研究方向为药包材检测及质量控制,(电话)010-67095110(电子信箱)rayradix@126.com。

样品均匀性考察:依据《能力验证样品均匀性和稳定性评价指南》CNAS - GL003:2018<sup>[11]</sup>,随机抽取20个能力验证样品进行均匀性评价,每支样品随机截取2份,每份样品长度20 mm。采用单因子方差分析法统计分析线热膨胀系数测定结果,按95%置信度判断样品均匀性。若 $F < F_{crit}$ 则判定能力验证样品的均匀性符合要求。

### 1.3 测定方法<sup>[12-13]</sup>

要求能力验证组织者通过中国药检能力验证服务平台,赋予每个参加实验室临时随机且具有唯一性代码,按随机分配的方式向每个参加实验室提供1个样品、1个玻璃平均线热膨胀系数对照物质(简称标准玻璃棒)。要求其参照《NIFDC - PT - 322玻璃输液瓶线热膨胀系数能力验证计划作业指导书》,按国家药包材标准《平均线热膨胀系数测定法》YBB00202003 - 2015<sup>[14]</sup>测定样品的线热膨胀系数,并在规定时间内上报测定结果。上报数据以 $\times 10^{-6} / K$ 为单位,要求结果精确至小数点后两位有效数字。

### 1.4 结果评价原则

参考《能力验证结果的统计处理和评价指南》CNAS - GL002:2018<sup>[15]</sup>,选用稳健统计方法进行统计与分析,同时对参加实验室进行能力评价。选用 $z$ 比分数作为核心统计量,按公式(1)计算。

$$z = (x - X) / \sigma \quad (1)$$

式中, $x$ 为参加实验室测试结果; $X$ 为指定值,为本次参加实验室结果的中位值; $\sigma$ 为能力评定标准差,由本次参加实验室结果得到的中位绝对离差确定<sup>[16-18]</sup>。

本研究以下列准则评价参加实验室的能力验证结果。若 $|z| \leq 2$ ,结果表明满意,无需采取进一步措施;若 $2 < |z| < 3$ ,结果表明可疑,需产生警戒信号;若 $|z| \geq 3$ ,结果表明不满意,需产生措施信号。

## 2 结果

### 2.1 均匀性

40次随机测定涉及20组样品,测定结果的 $F < F_{crit}$ ,表明本研究中采样样品的均匀性满足要求。详见表1。

表1 玻璃输液瓶线热膨胀系数均匀性检验方差分析结果  
Tab.1 ANOVA results of homogeneity testing of coefficient of linear thermal expansion for glass infusion bottles

差异源	平方和	自由度	均方	F值	P值	$F_{crit}$ 值
组间	0.018	19	0.0009	1.34	0.26	2.14
组内	0.014	20	0.0007			
合计	0.032	39				

### 2.2 实验室分布

涉及28家实验室,分布于全国21个省、自治区、直辖市。其中,省、市级食品药品检验机构13家(46.43%),省级包装材料、医疗器械检验检测机构10家(35.71%),药包材生产企业5家(17.86%)。

### 2.3 能力验证统计结果

28个测定结果均为有效数据,分布直方图见图1。结果表明,测定结果符合正态分布,均为有效数据,无可疑数据。按稳健统计方法计算得28个线热膨胀系数指定值为 $5.50 \times 10^{-6} / K$ (20~300℃),能力评定标准差为0.06,最大值为5.63,最小值为5.41,极差为0.22。经分析最终确定,指定值为全部结果的中位值 $5.50 \times 10^{-6} / K$ (20~300℃),能力评定标准差为全部结果的中位绝对离差0.06,详见表2。

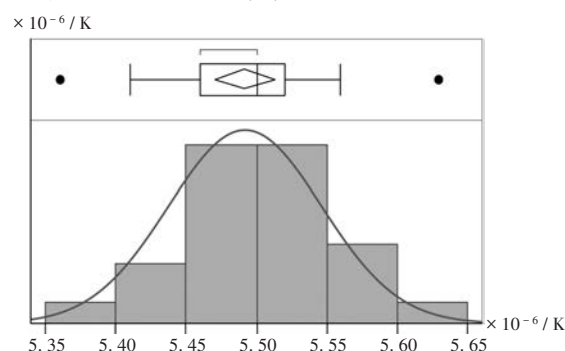


图1 参加实验室测定结果分布直方图

Fig.1 Histogram of the testing results of participating laboratories

表2 参加实验室编号及测试结果指定值 [ $\times 10^{-6} K^{-1}$  (20~300℃)]

Tab.2 Number of participating laboratories and assigned value of testing results [ $\times 10^{-6} K^{-1}$  (20~300℃)]

实验室编号	是否标准玻璃棒校准	指定值	实验室编号	是否标准玻璃棒校准	指定值
302	是	5.50	381	是	5.50
272	是	5.56	100	是	5.43
031	是	5.52	226	是	5.48
313	是	5.46	627	是	5.49
977	是	5.43	780	是	5.54
531	是	5.46	708	是	5.50
324	是	5.47	505	是	5.46
166	是	5.56	141	是	5.50
621	是	5.55	615	是	5.46
243	是	5.46	341	是	5.51
268	是	5.50	613	是	5.63
634	是	5.56	625	是	5.46
832	是	5.48	774	是	5.41
554	是	5.50	090	是	5.42

### 2.4 结果评价

按2.3项下结果计算得各参加实验室的 $z$ 比分数,以 $z$ 比分数作为统计量,对各检测结果进行评价,各参加实验室检测结果的 $z$ 比分数图见图2。28家实验室中,27家实验室 $|z| \leq 2$ ,评定为满意;1家实验室 $2 < |z| < 3$ ,评定为可疑。

## 3 讨论

### 3.1 参加实验室分布情况

本次能力验证中,28家实验室分布于全国21个省、

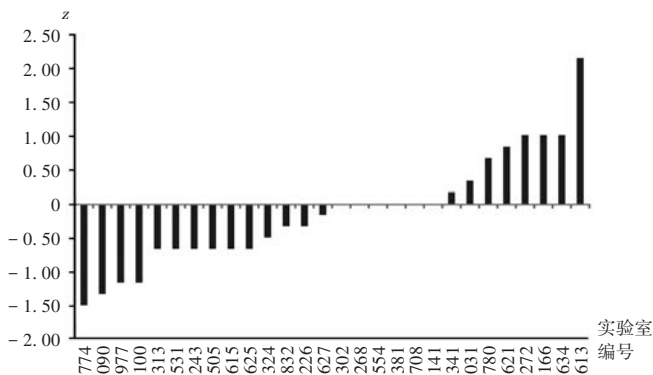


图2 玻璃输液瓶线热膨胀系数z比分数柱状图

Fig. 2 Histogram of z - score of coefficient of linear thermal expansion for glass infusion bottles

自治区、直辖市,尚未覆盖全国;参加实验室包括省、市级包装材料、医疗器械检验检测机构,省、市级食品药品检验机构及各企业实验室。线热膨胀系数可分别通过仪器法和拉丝法2种方法进行测定,部分检验检测机构及企业在日常工作中采用拉丝法进行测定。本次能力验证中规定采用仪器法进行测定,导致部分无相关设备和相关技能经验人员的实验室,无法参与。

### 3.2 能力验证结果

27家参加实验室的检测结果为满意,满意率为96.43%;1家参加实验室的检测结果为可疑,可疑率为3.57%。表明参加实验室已具备线热膨胀系数测定的技术检验检测能力。

### 3.3 产生可疑结果的原因分析

仪器校准的影响:线热膨胀系数测定的准确度与仪器的校准密切相关。目前,玻璃膨胀系数测定仪的种类较多,以基本结构分类,主要分为卧式与立式结构2种。本次能力验证试验中的各实验室涉及6种仪器,分别为德国LINSEIS型线热膨胀系数测定仪(立式)、德国Netzch型线热膨胀系数测定仪(卧式)、国产Zno-TⅢ型线热膨胀系数仪、国产ZRPY-1000型高温卧式膨胀仪、美国TA Instrumens型静态热机械分析仪、国产DIL-100型电脑型高精度膨胀仪。同时,试验操作细节对测试结果的准确度影响也较大。应间隔一段时间使用国家标准物质对线热膨胀系数测定仪进行校准,保证测定结果的准确性。从反馈的报告情况看,能力验证结果可疑的1家参加单位,采用线热膨胀系数仪的实际操作过于烦琐,建议相关单位的技术人员熟练操作,且该仪器测定样品与石英推杆之间无加持力,仪器周围产生振动时可能导致样品晃动,严重影响测量结果的准确性。建议参加单位采用国家标准平均线热膨胀系数对照物质校准或自检仪器,待仪器通过自检测试后,再测定样品的平均线热膨胀系数。

实验操作注意事项:有些仪器要求样品测定前需用切割机进行切割,加工成仪器规定的形状,并细工研磨使其光滑平整。若样品切面不平整、不光滑,会影响样品初始长度的测定,并影响最终测定结果。故样品的切割影响最终线热膨胀系数的测定结果。样品加工对试验人员的操作技能有较高要求,部分试验人员操作不够熟练,出现损坏切割片、样品破碎、割伤划伤试验人员等现象。实验室测试温度等环境条件直接影响线热膨胀系数实验结果。实验环境温度差异直接影响测试起始温度的准确性,对最终测量结果产生一定影响。

### 3.4 实验室标准玻璃棒

本次试验中,不同品牌的仪器测定结果存在差异,导致数据不精准。随着2016年标准玻璃棒的推广使用,可有效保障不同品牌仪器数据溯源的一致性。由2016年至2021年开展的线热膨胀系数测定能力验证评价结果可知,2016年、2019年、2021年的满意率分别为95.00%,94.12%,96.43%,推广使用标准玻璃棒后全国线热膨胀系数测定项目的满意率在逐步上升。

### 3.5 小结

本次能力验证计划预制了均匀玻璃输液瓶,按国家药包材标准《平均线热膨胀系数测定法》YBB00202003-2015方法进行了相关检测工作。共有28家实验室参加,总体满意。中检院研制的标准玻璃棒适用于平均线热膨胀系数方法仪器的校准溯源,有利于在安全、有效、可靠的统一检验条件下,最大限度地减少误差,保证全国线热膨胀系数测量数据的一致性。

个别实验室存在操作误差,个别实验室结果数值偏离指定值。能力验证参加者的业务能力或检测技术水平的优劣不能仅以某一次检测结果来判定,但结果可疑的实验室人员应及时自查自纠,提出有针对性的整改措施,做好相关风险评估,提高项目检测水平。

### 参考文献

- [1] 李永安,蔡弘,金宏,等.药品包装实用手册[M].北京:化学工业出版社,2003:40-63.
- [2] 中国合格评定国家认可委员会秘书处.能力验证的本质与作用[M].北京:中国质检出版社,2015:23-28.
- [3] CNAS-RL02:2018,能力验证规则[S].
- [4] GB/T 27043-2012/ISO IEC17043:2010,合格评定能力验证的通用要求[S].
- [5] CNAS-GL017,标准物质标准样品定值的一般原则和统计方法[S].
- [6] CNAS-GL032,能力验证的选择核查与利用指南[S].
- [7] 马冲先.能力验证及其评价[J].理化检验(化学分册),2005,41(11):861-864.
- [8] 谢兰桂,赵霞,孙会敏.塑料薄膜水蒸气透过量测定能力验证[J].塑料科技,2019,47(6):103-108.