

中图分类号: R917 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)19-0088-03
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.19.018



药包材密度测定能力验证结果与分析*

李颖, 赵霞[△], 杨会英

(中国食品药品检定研究院, 北京 100050)

摘要:目的 提高药品包装材料(简称药包材)检测的质控能力。方法 根据中国合格评定国家认可委员会(CNAS)相关文件要求, 委托药包材生产企业制备样品。实验室按2020年版《中国药典(四部)》通则4012 药包材密度测定法对样品进行能力验证试验, 将均匀性和运输稳定性试验合格的样品随机发放给参加能力验证的41家机构, 回收评定结果, 采用 z 比分数评价实验室的测定能力。结果 参加该次能力验证的41家机构中, 40家机构的能力验证结果评定为满意, 满意率为97.56%, 满意结果范围为0.945~0.951 g/cm³。结论 绝大部分实验室具备使用药包材密度测定法测定塑料密度的能力。

关键词:能力验证; 塑料棒; 药品包装材料; 密度测定法

Results and Analysis for the Proficiency Testing of the Density Determination Ability of Pharmaceutical Packaging Materials

LI Ying, ZHAO Xia, YANG Huiying

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

Abstract: Objective To improve the quality control ability of pharmaceutical packaging materials testing. **Methods** According to the requirements of the relevant documents of the China National Accreditation Service for Conformity Assessment (CNAS), the samples were prepared by a pharmaceutical packaging material manufacturer. The laboratory conducted proficiency testing of samples in accordance with the density determination method for pharmaceutical packaging materials in the general rule 4012 of the Chinese Pharmacopoeia (2020 Edition, Volume IV). After passing the homogeneity and stability test, the samples were randomly distributed to 41 institutions participating in the proficiency testing, and the evaluation results were collected. The laboratory's testing ability was evaluated by the z score. **Results** Among the 41 institutions participating in the proficiency testing, 40 institutions were evaluated as satisfactory, with a satisfaction rate of 97.56% and a satisfaction range of 0.945 - 0.951 g/cm³. **Conclusion** Most laboratories have the ability to use the density measurement method of pharmaceutical packaging materials to determine the density of plastics.

Key words: proficiency testing; plastic rod; pharmaceutical packaging materials; density measurement method

密度作为材料物理特性常数, 可用于控制塑料的纯度和配方^[1], 以鉴别塑料包装材料的材质。2020年版《中国药典(四部)》通则中新增的药品包装材料(简称药包材)密度测定法为浸渍法^[2]。为获得准确密度值, 测量时需严格控制环境温度、相对湿度, 正确使用高精度电子天平。通过评价实验室的药包材密度测定能力, 可客观、有代表性地反映出该实验室具备的药包材检测能力。能力验证作为国际通行的评价实验室能力的有效技术手段, 可识别实验室存在的问题, 促进质量管理体系持续改进^[3-9]。为了解各级药包材检验机构和药包材及药品生产企业实验室在药包材检测领域的整体水平, 为药包材的监管提供信息, 中国食品药品检定研究院组织了药包材密度测定能力验证活动, 以推动相关检测能力的提升, 为药包材检验检测机构技术能力监督及监管部门规范检验检测市场提供有效技术支持。

现报道如下。

1 材料与方法

1.1 仪器

XS205DU型电子天平(瑞士Mettler Toledo公司, 精度为0.000 01 g); 温度计(河北卓广仪器仪表有限公司, 精度为0.1℃); DK-98-II A型电热恒温水浴锅(天津市泰斯特仪器有限公司, 温度分辨率为0.1℃); DKN412C型可编程鼓风干燥箱(日本Yamato公司, 温度调节精度为±1℃)。

1.2 样品制备与均匀性、运输稳定性试验

样品制备: 根据中国合格评定国家认可委员会(CNAS)相关文件要求, 委托药包材企业制备长宽相同(55 mm×10 mm)、材质不同的3类塑料块(单个样品质量约2 g)样品, 命名为A, B, C, 对应材质为高密度聚乙烯、低密度聚乙烯和聚酯。其中, A样为考核样; B样和

*基金项目: 中国食品药品检定研究院中青年发展研究基金课题[2023C10]。

第一作者: 李颖, 女, 博士, 助理研究员, 研究方向为药包材检测及质量控制, (电子信箱)liyingbit@nifdc.org.cn。

[△]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, (电子信箱)rayradix@126.com。

C 样为干扰样, 不进行分析。

均匀性试验: 采用简单随机抽样法^[10-11]随机抽取样品 A 10 个, 每个样品按 2020 年版《中国药典(四部)》通则 4012 药包材密度测定法进行试验。测试前, 需将单个样品加水 100 mL, 回流 2 h, 放冷, 80 ℃干燥 2 h, 每个样品检测 2 次, 以平均值作为密度值。采用单因素方差分析法对均匀性试验结果进行统计^[12]。

运输稳定性试验: 为监测寄送中高温、急冷对样品的影响, 本研究中采用不同温度下加速放置的方法进行试验。随机抽取样品 A 5 份(每份 5 个), 置不同温度(−25 ℃和 60 ℃)下, 每隔 5 d 取出, 每个样品检测 2 次, 取平均值作为密度值。在相同放置温度下, 放置时间是单一变量, 可参考经典线性模型, 以线性回归拟合法进行模拟运输条件下的稳定性数据评估。采用最小二乘法计算放置时间和密度值关系的斜率及截距的估计值(β_1 和 β_0)。计算相应标准偏差(s)和斜率的不确定度 $[S(\beta_1)]$, 采用 t 检验比较 β_1 和 β_0 的差异^[13]。

1.3 样品分装与发放

将均匀性试验和运输稳定性试验合格的样品随机发放给全国报名参加本次能力验证的 41 家机构。样品编号由随机数字生成。样品采用塑料离心管单独密封, 标签上有样品编号、储存温度等必要信息。随机将参试机构均分为两组, 每组发放 2 个样品, 即 1 组发放样品 A 和样品 B, 另 1 组发放样品 A 和样品 C。

1.4 数据统计与结果评价

本次能力验证活动采用 z 比分数作为评定实验室能力的技术参数, 计算实验室测定结果 x_j 的 z 值^[14-15], $z = (x_j - x_{pt}) / \sigma$ 。式中, x_{pt} 为专家实验室结果的稳健均值, σ 为稳健标准差。 $|z| \leq 2$ 为满意; $2 < |z| < 3$ 为可疑; $|z| \geq 3$ 为不满意。

2 结果

2.1 均匀性

结果见表 1。样品 A 密度的 F 值(1.840)小于临界值 $[F_{0.05}(9, 10) = 3.020]$, 表明在 0.05 显著性水平上该样品均匀。

表 1 塑料棒样品密度均匀性测定结果(g / cm³)

Tab. 1 Results of the homogeneity test of the density of plastic rod samples(g / cm ³)					
样品编号	第 1 次测量值	第 2 次测量值	样品编号	第 1 次测量值	第 2 次测量值
100	0.948 83	0.948 63	134	0.949 26	0.948 76
043	0.948 63	0.948 21	142	0.948 60	0.948 34
090	0.948 69	0.948 61	035	0.948 93	0.948 42
164	0.948 64	0.948 35	087	0.948 77	0.948 45
138	0.948 49	0.948 39	F 值	1.840	
003	0.948 35	0.947 73	F_{crit} 值	3.020	

2.2 运输稳定性

结果见表 2。以 X 代表时间、 Y 代表密度, 将经不同温度放置的样品密度分别拟合, 并计算对应参数, 结果见表 3, 表明在 −25 ℃和 60 ℃放置 10 d 的斜率均不明显, 在设计的条件下放置稳定。

表 2 塑料棒样品运输稳定性测定结果(g / cm³)

Tab. 2 Results of the transportation stability test of plastic rod samples (g / cm ³)							
加速时间	加速温度	密度	$\bar{X}$	加速时间	加速温度	密度	$\bar{X}$
0 d		0.948 04	0.948 56	5 d	60 ℃	0.948 53	0.949 07
		0.949 01				0.947 98	
		0.948 47				0.949 17	
		0.948 68				0.949 17	
		0.948 61				0.949 12	
5 d	- 25 ℃	0.948 69	0.948 65	10 d	60 ℃	0.949 12	0.948 60
		0.948 52				0.948 76	
		0.948 63				0.948 76	
		0.948 69				0.948 56	
		0.948 74				0.948 34	
10 d	- 25 ℃	0.949 06	0.948 55				
		0.948 54					0.948 80
		0.948 66					

表 3 塑料棒样品运输稳定性分析结果

Tab. 3 Analysis results of transportation stability of plastic rod samples							
加速温度	拟合直线斜率(β_1)	截距(β_0)	直线标准偏差(s^2)	斜率的不确定度 $[S(\beta_1)]$	t 值	自由度($n-2$)	$t_{0.95, n-2}$
−25 ℃	-7.04×10^{-6}	0.948 72	6.12×10^{-9}	1.11×10^{-5}	-6.34×10^{-1}	1	12.71
60 ℃	3.61×10^{-6}	0.948 72	1.58×10^{-7}	5.62×10^{-5}	6.42×10^{-2}		

2.3 参加实验室

参加能力验证的 41 家机构分布于我国 27 个省(自治区 / 直辖市), 均提交验证结果报告。其中, 省、市食品药品检验机构 23 家(56.10%), 省包装材料、医疗器械检验检测机构 9 家(21.95%), 药品企业实验室 3 家(7.32%), 省检验检测机构及科研单位 6 家(14.63%)。

2.4 统计结果与能力评价^[12]

能力验证结果数据分布特征: 41 家机构的能力验证结果均为有效数据, 分布直方图见图 1。本次能力验证回收结果满足单峰、近似正态分布条件, 可采用稳健统计方式进行数据处理。

能力评价: 计算各参加实验室的 z 比分数, 对各检测结果进行评价, 各参加机构检测结果的 $|z|$ 见表 4, 能力验证结果评价量表见表 5。可见, 样品 A 的检测结果有 1 家机构(实验室代码为 008)可能混淆了干扰样检测结果和目标样检测结果, 直接判定为不满意, 其余均为满意, 满意率为 97.56%。

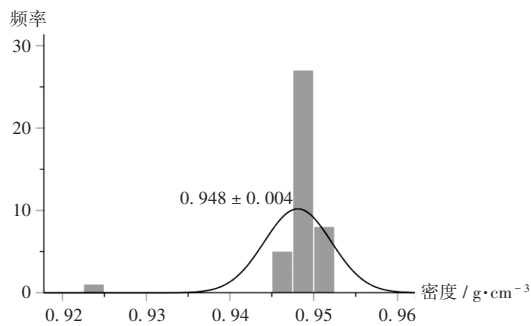


图 1 41 家机构样品均匀性测定结果分布

Fig. 1 Results of the homogeneity test of samples from 41 institutions

表 4 塑料棒密度值 z 比分数绝对值

Tab. 4 Absolute value of z score of the density value of plastic rods

实验室代码	$ z $	实验室代码	$ z $	实验室代码	$ z $	实验室代码	$ z $
064	0.0	032	1.4	672	0.7	769	2.0
866	0.7	861	0.7	654	0.7	981	0.7
891	0.7	494	0.7	644	0.7	948	0.7
758	0.0	318	1.4	176	0.7	544	0.7
300	2.0	955	0.0	444	1.4	994	0.7
134	0.7	606	0.0	839	0.7	077	0.7
337	0.7	357	0.0	026	0.7	991	0.7
420	1.4	837	1.4	805	0.7	523	0.7
759	0.0	501	1.4	939	1.4		
254	0.0	813	0.7	821	0.0		
377	0.0	768	0.7	008	16.2		

表 5 能力验证结果评价量表

Tab. 5 Evaluation scale for the proficiency testing results

指标	结果	指标	结果
指定值 x_{pt} (g/cm^3)	0.948	满意率 (%)	97.56
指定值的不确定度	0.001	可疑率 (%)	0
能力评定标准差 σ	0.001 48	不满意率 (%)	2.44
满意结果范围 (g/cm^3)	0.945 ~ 0.951		

3 讨论

本研究中能力验证满意率为 97.56%，表明多数实验室具备了 2020 年版《中国药典(四部)》中新增药包材密度测定法的检测能力。针对不满意的报告和数据分析原因可能为混淆了能力验证样和干扰样的检测结果。面对多样品的能力验证项目，检测人员应核查实验过程，并标记好各样品，以确保结果填报能和编号对应。

通过分析检测方法及其所有参加机构提供的原始记录，发现应关注以下两点注意事项：1) 所用温度计需定期计量。密度测定涉及仪器包括电子天平和温度计。电子天平作为主要测量仪器，计量是仪器使用和维护的必要操作。但所用温度计作为密度测定装置中的配件，计量极易被忽视。所用温度计需满足最小分度值为 $0.1\text{ }^{\circ}\text{C}$ 的要求。同时，温度计应在密度测定时一直放置

于浸渍液中，以实时监测温度。通常该温度计须专门定制，更须定期计量。2) 所用浸渍液需在测试环境中放置一定时间。常见密度测定用浸渍液有新沸腾放冷的水和无水乙醇，浸渍液密度直接影响最终测定结果。而浸渍液的温度直接影响其密度，测定的环境温度应控制在 $(23 \pm 2)^{\circ}\text{C}$ 。为保证塑料密度测定结果的准确性，除随时监测浸渍液的温度外，建议将密封的浸渍液预先在测试环境中放置一定时间。

参考文献

[1] 梁秀丽, 王建国, 王 强, 等. 影响塑料密度测量准确性因素的探讨[J]. 工程塑料应用, 2014, 42(3): 86-89.

[2] 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: 384-385.

[3] 刘雅丹, 项新华, 黄维金, 等. 2020 年国家级疫苗检测能力验证的结果与分析[J]. 中国药学杂志, 2021, 56(13): 1099-1103.

[4] 黄翠薇, 席 静, 梁瑞婷. 浅析实验室参加能力验证活动的过程及意义[J]. 中国检验检测, 2017(6): 59-60.

[5] GB/T 27043 — 2012 / ISO / IEC 17043: 2010, 合格评定能力验证的通用要求[S].

[6] 中国合格评定国家认可委员会. CNAS-GL017 标准 / 物质标准样品定值的一般原则和统计方法[EB/OL]. (2018-03-01) [2023-09-01]. <https://www.cnas.org.cn/images/rkgf/sysrk/rkzn/2018/03/01/16412267878D37E28B278123A229E449.pdf>.

[7] 王 颖, 齐艳菲, 赵 霞, 等. 药用玻璃输液瓶线热膨胀系数测定能力验证[J]. 中国药业, 2023, 32(5): 80-83.

[8] 赵燕君, 田 霖, 仪忠勋, 等. 我国 15 家检验检测机构洁净环境风速检测能力验证[J]. 中国药业, 2023, 32(18): 77-80.

[9] 肖 璜, 戴 翬, 周发友, 等. 基于板蓝根颗粒需氧菌总数计数的药品微生物检测能力验证研究[J]. 中国药业, 2021, 30(13): 60-63.

[10] GB/T 10111 — 2008, 随机数的产生及其在产品质量抽样检验中的应用程序[S].

[11] 中国合格评定国家认可委员会. CNAS-CL01 检测和校准实验室能力认可准则[EB/OL]. (2018-03-01) (2023-09-01). <https://www.cnas.org.cn/images/rkgf/sysrk/rkgz/2018/03/01/FDA020B3D209CC84770C072984078E9E.pdf>.

[12] 中国合格评定国家认可委员会. CNAS-GL003 能力验证样品均匀性和稳定性评价指南[EB/OL]. (2018-03-01) [2023-09-01]. <https://www.cnas.org.cn/images/rkgf/sysrk/rkzn/2020/09/08/1599547096673027726.pdf>.

[13] JJF 1343 — 2022, 标准物质的定值及均匀性、稳定性评估[S].

[14] 中国合格评定国家认可委员会. CNAS-GL002 能力验证结果的统计处理和评价指南[EB/OL]. (2018-03-01) [2023-09-01]. <https://www.cnas.org.cn/fwzl/nlyzzl/nlyxgzcyzl/images/2022/03/15/1647325529885023455.pdf>.

[15] GB/T 28043 — 2019 / ISO 13528: 2015, 利用实验室间比对进行能力验证的统计方法[S].

(收稿日期: 2023-09-15; 修回日期: 2024-03-15)