



materials. **Methods** According to the relevant documents of the China National Accreditation Service for Conformity Assessment (CNAS), the uniformity and stability tests were conducted on the proficiency testing samples, and the ash content determination results from each participating laboratory were analyzed. The robust  $z$ -scores were used to evaluate the satisfaction of the proficiency testing results of the participating laboratories. **Results** The proficiency testing samples were uniform and stable. Among the 59 laboratories that participated in the proficiency testing, 58 laboratories retrieved their proficiency test results, and the results were evaluated as satisfactory, with a satisfaction rate of 98.31%. **Conclusion** The laboratories participating in the proficiency testing have an overall good ability to detect the ash content of rubber pharmaceutical packaging materials.

**Key words:** proficiency testing; rubber; pharmaceutical packaging materials; ash content

橡胶类药品包装材料(简称药包材)作为药用包装中不可或缺的一部分,其质量和安全性备受关注<sup>[1-2]</sup>。灰分是橡胶类药包材中重要的评价参数,是橡胶中无机盐和外来杂质的燃烧产物<sup>[3-5]</sup>。灰分测定可用于控制橡胶类药包材的配方稳定性和安全性,通过监测实验室灰分测定水平,可客观反映该实验室对于同类参数或实验项目的检测能力。能力验证是利用实验室间比对确定实验室的校准/检测能力的活动,作为日常监督检查的辅助手段,能有效提升实验室的检测能力<sup>[6-9]</sup>。能力验证活动可促进实验室保持有效、准确的检测能力,及时发现自身不足,并及时改进<sup>[10]</sup>。为评价各检测实验室对橡胶类药包材灰分的检测能力,中国食品药品检定研究院(简称中检院)于2023年按中国合格评定国家认可委员会(CNAS)相关文件要求,依据《检测和校准实验室能力认可准则》(CNAS CL01:2018)<sup>[11]</sup>及《能力验证提供者认可准则》(CNAS CL03:2010)<sup>[12]</sup>,组织实施橡胶类药包材灰分的检测能力验证计划(编号为NIFDC-PT-448),旨在提升各实验室对自身检测能力的认识。现报道如下。

## 1 材料与方法

### 1.1 仪器与能力验证样品

仪器:MSA225S-1CE-DI型电子天平(瑞士Mettler Toledo公司,精度为十万分之一);TXCS9型陶瓷纤维马弗炉(北京皮尔美特科技有限公司)。

能力验证样品:共3种,分别为样品A、样品B、样品C,其中样品A是最终进行数据统计的真实样品,样品B和样品C均为干扰样品。样品A、样品B、样品C均为能力验证用橡胶塞,采用塑料管包装,每管装2个橡胶塞样品。3种样品分别制备300支,均在室温下保存。

### 1.2 均匀性与稳定性考察

检测方法:依据《能力验证样品均匀性和稳定性评价指南》(CNAS GL003:2018)<sup>[13]</sup>及《标准物质/标准样品定值的一般原则和统计方法》(CNAS GL017:2018)<sup>[14]</sup>对样品A的均匀性和稳定性进行考察。

均匀性考察:样品B和样品C为干扰样品,不进行数据统计与分析。随机抽取15支样品A,每支测量2次,

采用单因子方差分析法对其灰分测定结果进行统计与分析,按95%置信度判断样品的均匀性。若 $F < F_{crit}$ ,则样品A的均匀性符合要求。参加实验室的检测结果返回后,根据能力验证评定标准差,采用 $S_s \leq 0.3\sigma$ 准则对样品A的均匀性进行进一步评价。

短期稳定性考察:随机抽取15支样品A,在温度60℃、相对湿度75%条件下放置0,5,10 d后各取5支,以直线拟合法判定样品的稳定性,若斜率 $|b_1| < t_{0.95, n-2} \cdot S_{b_1}$ ,则斜率不明显,表明样品A的稳定性符合要求。参加实验室的检测结果返回后,采用 $|\bar{x} - \bar{y}| \leq 0.3\sigma$ 准则进行验证。式中, $\bar{x}$ 为均匀性检验的总平均值, $\bar{y}$ 为数据回收后长期稳定性考察灰分结果的平均值, $\sigma$ 为能力验证计划的能力评定标准差。

### 1.3 能力验证检测方法

能力验证组织者采用组合方式向每个实验室随机发放样品1套,每份样品中含2个橡胶塞,如样品A和样品B为1套,样品A和样品C为另1套,参考《橡胶灰分测定法》(YBB00262005—2015)进行检测,对2个橡胶塞进行测试,并在规定时间内上报检测结果。取橡胶塞1.0 g,精密称定,置已炽灼至恒定质量的坩埚中,缓缓炽灼至完全炭化(注意防止着火),放冷,在 $(800 \pm 25)$ ℃温度下炽灼使完全灰化,在干燥器内放冷,精密称定,再在 $(800 \pm 25)$ ℃温度下炽灼至恒定质量<sup>[15]</sup>。按公式计算灰分的百分含量( $X$ ), $X(\%) = (m_2 - m_1) / m_0 \times 100\%$ 。式中, $m_0$ 为样品的质量, $m_1$ 为空坩埚的质量, $m_2$ 为坩埚和灰分的质量。

### 1.4 能力验证统计方法与评价原则

依据《能力验证结果的统计处理和评价指南》(CNAS GL002:2018)<sup>[16]</sup>及《利用实验室时间比对进行能力验证的统计方法》(GB/T 28043—2019/ISO 13528:2015)<sup>[17]</sup>,对参加实验室提交的能力验证结果进行评价,采用稳健统计学方法对回收结果进行统计学处理和评价。采用 $z$ 比分数对结果进行评价, $z = (x - X) / \sigma$ 。式中, $x$ 为参加实验室的测定值, $X$ 为指定值。对各实验室提交的能力验证结果进行计算, $|z| \leq 2.0$ 为满意; $2.0 < |z| < 3.0$ 为可疑; $|z| \geq 3.0$ 为不满意。

## 2 结果

### 2.1 均匀性与稳定性

均匀性:样品A发样前的均匀性考察结果见表1。可见,  $F < F_{crit}$ ,  $P = 0.12 > 0.05$ , 表明能力验证样品A的均匀性符合要求。参加实验室的数据返回后,对样品的均匀性采用  $S_s \leq 0.3\sigma$  准则进行评价。样品间均方( $MS_1$ )为0.000 002 12, 样品内均方( $MS_2$ )为0.000 001 13, 测量次数( $n$ )为2次,能力评定标准差( $\sigma$ )为0.006 4, 计算  $S_s = \sqrt{(MS_1 - MS_2)/n} = 0.000 7$ 。则  $S_s < 0.3\sigma$ , 表明样品A在本次能力验证中是均匀的。详见表1。

表1 能力验证样品A的均匀性考察结果

Tab.1 Uniformity test result of the proficiency testing sample A

差异源	SS	df	MS	F值	$F_{crit}$ 值
组间	$2.97 \times 10^{-5}$	14	$2.12 \times 10^{-6}$	1.87	2.42
组内	$1.70 \times 10^{-5}$	15	$1.13 \times 10^{-6}$		
总计	$4.67 \times 10^{-5}$	29			

稳定性:能力验证样品A经0, 5, 10 d加速试验后,灰分测定结果平均值分别为38.2%, 38.3%, 38.2%, 自由度( $n - 2$ )为1,  $P = 0.05$  (95%置信水平),  $t = 12.71$ 。由于  $t_{0.95, n-2} \cdot S_{b_1} = 0.001 0$ ,  $|b_1| = 0.000 1$ ,  $|b_1| < t_{0.95, n-2} \cdot S_{b_1}$ , 故斜率不明显, 表明样品A在60 °C、75%条件下放置10 d未观测到不稳定。参加实验室数据回收后, 采用  $|\bar{x} - \bar{y}| \leq 0.3\sigma$  准则进行验证。  $|\bar{x} - \bar{y}|_{\text{结果回收后}} = |38.1\% - 38.2\%| = 0.001 < 0.3\sigma$ , 表明该样品在本次能力验证中的稳定性良好。

### 2.2 参加实验室情况

本次能力验证计划向59家实验室发放了样品, 其中58家实验室按作业指导书进行灰分测定, 并按时提交了结果报告, 1家实验室到期未提交结果报告。59家实验室分布于28个省(直辖市、自治区), 包括省级、市级食品药品检验机构45家(76.27%), 药品、药包材生产企业8家(13.56%), 其他科研单位及实验室6家(10.17%)。各地区参加能力验证的实验室分布见图1。

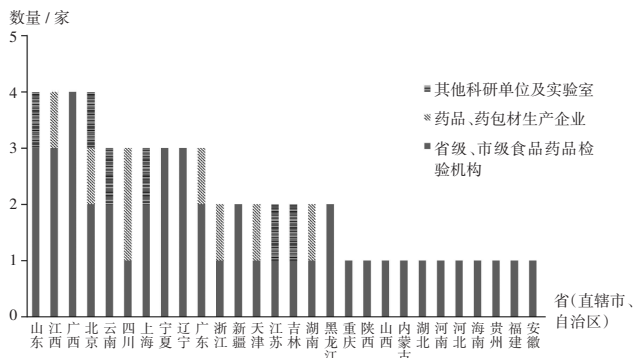


图1 参加能力验证实验室的地域与级别分布

Fig.1 Distribution of regional and levels of laboratories that participated in the proficiency testing

### 2.3 能力验证检测结果统计量

59家实验室共反馈58个结果, 对反馈结果进行汇总统计。所有数据中, 最大值为38.5%, 最小值为37.9%, 中位值与均值均为38.2%, 标准差为0.001 03, 分析数据分布发现, 所有提交结果的实验室数据均符合正态分布, 为有效数据。详见图2。

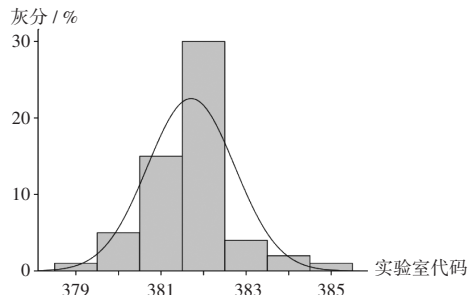


图2 参加实验室能力验证检测结果分布直方图

Fig.2 Distribution histogram of laboratory proficiency testing results

### 2.4 能力验证指定值与评定标准差

指定值由7家专家实验室的公议值确定, 这些专家实验室是本次能力验证计划的参加者和组织者。被选为专家实验室的均符合以下要求: 1) 数据可靠性强, 均为国家和省级检验检测机构; 2) 检测数据精密度良好, 数据相对平均偏差低于0.5%; 3) 地域代表性良好, 来自我国的华北、华东、东北、西北和西南地区; 4) 多次参与中国食品药品检定研究院组织的能力验证活动, 质量体系稳定。

按稳健统计方法中的迭代算法A进行指定值计算。迭代法是一种稳健统计方法<sup>[18]</sup>, 不需对离群值进行人为干预, 充分利用了全部测量数据的信息<sup>[19]</sup>。最终确定稳健均值38.2%为本次能力验证的指定值。参照《利用实验室间比对进行能力验证的统计方法》(GB/T 28043—2019/ISO 13528:2015)<sup>[17]</sup>, 指定值的标准不确定度为0.000 41。参考《实验室质量控制规范食品理化检测》(GB/T 27404—2008)<sup>[20]</sup>中对结果偏差的指导, 能力评定标准差由测定值的偏差指导范围确定, 本项目的能力评定标准差为0.64%。由于在本试验中指定值的不确定度小于0.3 $\sigma$ , 故指定值的不确定度可忽略。

### 2.5 能力验证结果

计算58家实验室结果的z比分数, 结果均为满意。采用柱状图<sup>[21]</sup>绘制所有参加者的z比分数分布图, 结果见图3。本次能力验证共59家实验室参与, 其中58家实验室反馈了结果, 满意的实验室有58家, 满意率为98.31%。

## 3 讨论

### 3.1 影响因素分析与建议

按《橡胶灰分测定法》(YBB00262005—2015)制订

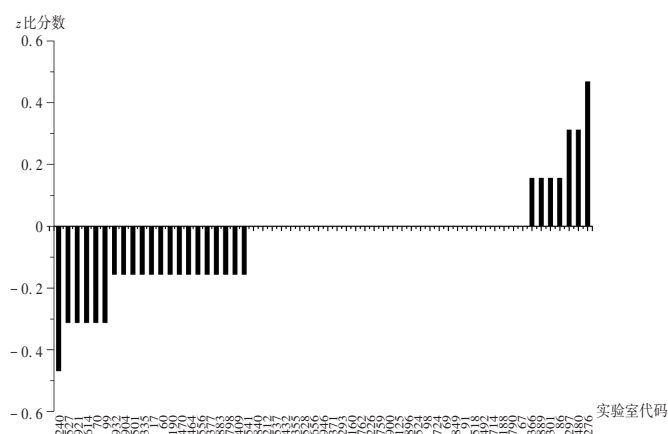


图3 实验室z比分数柱状图

Fig. 3 Bar chart of the laboratory z - scores

作业指导书,本次能力验证要求参加实验室按作业指导书进行检测。分析检测流程发现,本项目的主要误差来源涉及仪器的稳定性、样品的加工处理过程、操作环境条件、操作人员的技术水平和熟练程度等。具体分析与建议如下。

**样品的炽灼:**在样品放入马弗炉前应将样品进行炽灼;称取样品时应将样品切(剪)成较小的颗粒,并将其平铺在恒定质量的坩埚中;加热炽灼时需缓慢进行,防止着火,同时防止炽灼剧烈引起碳化不完全,影响最终结果。因此,样品在炽灼前应切(剪)成较小的颗粒,为使结果更准确、可控,建议将样品制成大小不超过5 mm × 5 mm × 5 mm的颗粒。

**实验人员的操作技能:**灰化后的样品很轻,从马弗炉或干燥器内取出坩埚时应轻拿轻放,以防残灰飞散,导致最终结果偏小。因此,实验人员应熟悉整个操作过程,防止试验过程中样品污染或飞散,导致结果偏离。

**实验室环境的稳定性:**实验室温度对冷却时间有一定影响;样品转移过程中,若实验室环境不佳,可能导致样品粉尘污染,影响最终结果。因此,冷却过程中应放置在恒定温度的房间;实验室环境要求洁净,以防转移过程中污染样品。

### 3.2 小结

本次能力验证选择橡胶塞为样品,参考《橡胶灰分测定法》(YBB00262005 — 2015)进行检测。共59家实验室参加,回收58家实验室结果,满意率为98.31%。参加实验室能力验证,可对实验室进行质量控制,提高实验室的检测能力。但1次能力验证结果只能代表本次能力验证活动的情况,不能说明实验室的检测水平,根据《能力验证的选择核查与利用指南》<sup>[22]</sup>,无论是参加者还是利益相关方,均不应过度关注结果。实验室只有持续参加能力验证活动,其总体结果才能反映实验室的检测能力。各实验室应综合考虑各因素,做好风险评

估,以便更好地保障该项目能力有效开展,促进实验室检测能力不断提升。

### 参考文献

- [1] 孟伟娟,邱迎昕,俞培富,等. 我国药包材相关法规及卤化丁基药用胶塞与药物相容性分析方法研究进展[J]. 药物分析杂志,2021,41(11):1860-1867.
- [2] 贾菲菲,赵霞,杨会英,等. 药用卤化丁基橡胶塞中常用硫化体系及其相容性研究进展[J]. 中国药事,2022,36(8):913-920.
- [3] 周姝,袁怡,胡敏. 热重法分析卤化丁基橡胶塞的成分[J]. 医药导报,2019,38(4):491-494.
- [4] 陆敏,徐娜,董诗成. 药用丁基胶塞产品质量主要影响因素的研究[J]. 安徽化工,2012,38(6):27-30.
- [5] 徐晶莹,赵成哲. 药用丁基胶塞灰分的热重分析条件优化[J]. 分析测试技术与仪器,2013,19(3):171-174.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 姚尚辰,马步芳,张培培,等. 抗生素HPLC含量测定能力验证研究[J]. 中国抗生素杂志,2020,45(10):1034-1039.
- [9] 谢兰桂,赵霞,孙会敏. 塑料薄膜氧气透过量测定能力验证研究[J]. 中国药事,2019,33(4):422-428.
- [10] 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.
- [11] CNAS CL01:2018,检测和校准实验室能力认可准则[S].
- [12] CNAS CL03:2010,能力验证提供者认可准则[S].
- [13] CNAS GL003:2018,能力验证样品均匀性和稳定性评价指南[S].
- [14] CNAS GL017:2018,标准物质标准样品定值的一般原则和统计方法[S].
- [15] YBB00262005 — 2015,国家药包材标准 橡胶灰分测定法[S].
- [16] CNAS GL002:2018,能力验证结果的统计处理和评价指南[S].
- [17] 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].
- [18] 毛燕. 四分位法和迭代法对数据分散的能力验证检测数据统计分析结果的比较[J]. 冶金分析,2016,36(5):76-81.
- [19] 王珏,许凯,杨洋,等. 药用辅料二丁基羟基甲苯吸收系数测定的能力验证研究[J]. 中南药学,2023,21(8):2224-2227.
- [20] GB/T 27404 — 2008,实验室质量控制规范食品理化检测[S].
- [21] 寻延滨,教红光,王林波,等. 关于实验室能力比对Z比分数统计结果的几种图示方式的比较[J]. 中南药学,2016,14(12):1404-1407.
- [22] CNAS GL032:2018,能力验证的选择核查与利用指南[S].

(收稿日期:2023-12-26;修回日期:2024-05-15)