

中图分类号: R917 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2025)20-0070-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.20.015



药用塑料硬片易氧化物能力验证研究*

韩小旭, 尹光, 袁淑胜, 赵霞[△]

(中国食品药品检定研究院, 北京 100050)

摘要:目的 提升各地区实验室对药用塑料硬片的检测能力。方法 按中国合格评定国家认可委员会相关文件要求,对能力验证样品进行稳定性和均匀性考察,分析各参加实验室的易氧化物测定结果,采用 z 比分数对参加实验室的能力验证结果进行评价。结果 参与能力验证样品稳定、均匀;参加能力验证的43家实验室中,满意37家,满意率为86.05%。结论 参加能力验证的实验室对药用塑料硬片易氧化物的检测能力总体良好。

关键词:能力验证;药品包装材料;药用塑料硬片;易氧化物;均匀性;稳定性

Study on Proficiency Testing of Readily Oxidizable Substance in Pharmaceutical Plastic Sheet

HAN Xiaoxu, YIN Guang, YUAN Shusheng, ZHAO Xia

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

Abstract: **Objective** To improve the detection ability of laboratories in various regions for pharmaceutical plastic sheets. **Methods** According to the requirements of the relevant documents of China National Accreditation Service for Conformity Assessment, the stability and homogeneity of the proficiency testing samples were investigated, and the determination results of the readily oxidizable substances from the participating laboratories were analyzed. The satisfaction of the proficiency testing results of the participating laboratories were evaluated by using the z -ratio score. **Results** The sample for proficiency testing were stable and uniform; among the 43 participating laboratories in the proficiency testing, 37 were satisfied, and the satisfaction rate was 86.05%. **Conclusion** The participating laboratories in the proficiency testing have a good ability to detect the readily oxidizable substance of pharmaceutical plastic sheets.

Key words: proficiency testing; pharmaceutical packaging article; pharmaceutical plastic sheet; readily oxidizable substance; homogeneity; stability

塑料硬片是药品泡罩包装常见基材,广泛用于固体制剂(如片剂、胶囊)的机械化包装,其中聚氯乙烯(PVC)硬片是一种典型材料,由氯乙烯单体加添加剂经

挤塑或压延工艺制成。为确保PVC硬片的质量安全,易氧化物通常被作为一项重要的化学性能评价指标^[1-2]。易氧化物又称还原性物质,是水溶性浸出液中易被氧

*基金项目:中国食品药品检定研究院中青年发展研究基金[2023C6]。

第一作者:韩小旭,女,硕士研究生,助理研究员,研究方向为药品包装材料质量控制,(电子信箱)hanxiaoxu@nifdc.org.cn。

[△]通信作者:赵霞,女,博士研究生,主任药师,研究方向为药用辅料与药品包装材料质量控制,(电子信箱)zhaoxia@nifdc.org.cn。

- [9] 张明发,沈雅琴. 氧化苦参碱的药动力学研究进展[J]. 药物评价研究,2020,43(9):1903-1911.
- [10] 董晓龙,沈佳捷,朱佳钰,等. 苦参的指纹图谱建立及差异性成分含量测定[J]. 中国药房,2023,34(3):298-302.
- [11] 赵一骋,杨素清,周佳静. 苦参碱治疗皮肤病的药理作用研究进展[J]. 现代药物与临床,2024,39(9):2437-2442.
- [12] 袁诗农,刘梦桐,段绪红,等. 蛇床子炮制历史沿革、化学成分及药理作用研究进展[J]. 中国野生植物资源,2023,42(3):74-81.
- [13] 都梦帆,向汝,范好,等. 蛇床子素的药理作用及抗炎活性机制研究进展[J]. 云南中医学院学报,2020,43(6):92-98.
- [14] 龚文胜,徐璇,程娟. 不同产地蛇床子药材中有效成分蛇床子素的含量比较[J]. 中华中医药学刊,2021,39(3):27-29.
- [15] 孙武,张欣欣,周文博,等. 蛇床子素抑制LPS诱导的肠上皮细胞株Caco2的炎症反应[J]. 南京医科大学学报(自然科学版),2017,37(7):814-817.
- [16] 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,2020:59.
- [17] 俞建芬,顾建明,张新民. 复方苦参乳膏的质量标准研究[J]. 内蒙古中医药,2012,31(17):146-147.
- [18] 刘京津,郜文卉,徐晓吟,等. 苓薤凉血颗粒质量标准研究[J]. 中国药业,2025,34(5):79-83.
- [19] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2020.
- [20] 丁佩兰,蒋司嘉,乔春峰,等. 苦参碱和氧化苦参碱的分离纯化以及山豆根药材的薄层色谱鉴别[J]. 中国药理学杂志,2004,39(5):333-335.

(收稿日期:2025-04-08;修回日期:2025-08-09)

化杂质的总称,多来源于药品包装材料(简称药包材)中的添加剂或其降解产物,如不饱和烃、抗氧化剂、增塑剂等^[3-4],其超标可能会造成药包材中析出的还原性物质与药液发生反应,导致药液降解,甚至变质^[5]。现行《国家药包材标准》^[6]中易氧化物的测定均采用氧化还原滴定法,所需仪器设备简单,技术较成熟。为掌握药包材检测机构的检验能力及生产企业实验室在药包材检测领域的整体水平,提高检测机构的检验能力,为监管机构提供基础数据,中国食品药品检定研究院组织实施易氧化物测定的能力验证项目。本项目遵循能力验证系列文件的要求展开工作,通过实验室比对,发现、分析并解决问题,监控通过认证、认可实验室检测能力的维持情况^[7-11]。本研究中对易氧化物能力验证项目的系列工作进行总结分析,为提高实验室检测能力,改进质量管理体系提供依据。现报道如下。

1 仪器与方法

1.1 仪器

SQ810C 型高压灭菌器(日本 Yamato 公司); BS2202S型电子天平(德国Sartorius公司,精度为0.001 mg)。

1.2 能力验证样品

能力验证样品为聚氯乙烯固体药用硬片,规格为20 cm × 20 cm。样品采用纸制包装盒密封,室温保存,每个包装盒中含1片样品。样品标签信息包括样品编号和储存条件。试验所用试剂均为分析纯,水为纯化水。

1.3 方法

1.3.1 溶液制备和易氧化物测定

溶液制备:取样品中间部位,裁成内表面积为75 cm²(任一单面面积即可)的2份样品,每份切成长3 cm × 0.3 cm的样片,用水清洗,置100 mL锥形瓶中,加水50 mL,封口,置高压蒸汽灭菌器内,(121 ± 2)℃保持30 min,取出,冷却至室温,即得供试品溶液。取水适量,同法操作,即得空白溶液。

易氧化物测定:参照《国家药包材标准》^[6]聚氯乙烯固体药用硬片(YBB00212005-2015)中易氧化物测定方法。测定时精密量取供试品溶液20 mL,精密加入高锰酸钾滴定液(0.002 mol/L)20 mL与稀硫酸1 mL,煮沸3 min,迅速冷却,加碘化钾0.1 g,在暗处放置5 min,用硫代硫酸钠滴定液(0.01 mol/L)滴定,滴定至近终点时,加入淀粉指示液5滴,继续滴定至无色。另取空白溶液同法操作。计算空白溶液与供试品溶液分别消耗硫代硫酸钠滴定液(0.01 mol/L)的体积差。每个样品测定2次,取平均值。

1.3.2 稳定性与均匀性考察

稳定性考察^[12]:发样前从已包装的样品中随机抽

取15个,在温度60℃,相对湿度75%条件下放置0,5,10 d时各取5个样品,进行试验,以线性回归拟合法检验样品稳定性。若斜率 $|b_1| < t_{0.95,n-2} \cdot S_{b1}$,则斜率不明显,表明样品的短期稳定性良好。

均匀性考察^[12]:发样前从已包装的样品中随机抽取15个,每个样品裁出2个规定大小的样片,进行试验,数据采用单因素方差分析法分析,按95%置信区间(CI)检验样品的均匀性。当 $F < F_{\text{crit}}$ (临界值), $P > 0.05$ 时,判定样品的均匀性良好。参加实验室的检测结果显示,采用 $S_s \leq 0.3\sigma$ 准则,进一步评价样品的均匀性,若结果满足 $S_s \leq 0.3\sigma$,则表明样品均匀性符合要求。式中, MS_1 为样品间均方, MS_2 为样品内均方, n 为测量次数。

1.3.3 评价原则

依据《能力验证结果的统计处理和能力评价指南》(CNAS-GL002:2018)^[13]及《利用实验室间比对进行能力验证的统计方法》(GB/T 28043-2019)^[14]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参加者结果进行统计和能力评价。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,由专家实验室测量结果的稳健均值确定; σ 为能力评定标准差,由全部参加实验室结果的标准化四分位距确定。按以下原则评定参加者的能力验证结果, $|z| \leq 2$ 为满意,无须采取进一步措施; $2 < |z| < 3$ 为可疑,产生警戒信号; $|z| \geq 3$ 为不满意,产生措施信号^[15]。

2 结果

2.1 稳定性与均匀性

稳定性:样品经0,5,10 d加速试验后,易氧化物检测结果平均值分别为0.61,0.63,0.62 mL,以 x 代表加速时间、 y 代表塑料硬片的易氧化物值,拟合直线,自由度($n-2$)为1, $P = 0.05$ (95%CI),计算相应参数。结果显示, $|b_1| = 0.001$, $t_{0.95,n-2} \cdot S_{b1} = 0.012$, $|b_1| < t_{0.95,n-2} \cdot S_{b1}$,故斜率不明显,样品在加速试验条件下10 d内稳定。详见表1。

均匀性:发样前的均匀性考察结果 $F < F_{\text{crit}}$, $P > 0.05$,表明在95%CI水平下,样品均匀性符合要求。参加实验室的检测结果显示,采用 $S_s \leq 0.3\sigma$ 准则进一步评价样品的均匀性。样品间均方(MS_1)为0.003,样品内均方(MS_2)为0.002,测量次数(n)为2次, σ 为0.12,0.3 σ 为0.036,计算 S_s 为0.022,结果显示 $S_s < 0.3\sigma$,表明样品在本次能力验证中均匀。详见表2。

2.2 参加者情况

本次能力验证计划向43家实验室发放了样品,其

表 1 样品稳定性考察结果

Tab. 1 Results of sample stability investigation

加速时间(d)	样品	易氧化物(mL)	$\bar{X}$ (mL)	$ b_1 $	$t_{0.95,n-2} \cdot S_{b1}$
0	S143	0.59	0.61	0.001	0.012
	S095	0.61			
	S115	0.61			
	S100	0.62			
	S119	0.64			
5	S019	0.65	0.63	0.001	0.012
	S006	0.64			
	S165	0.62			
	S111	0.61			
	S151	0.62			
10	S127	0.64	0.62	0.001	0.012
	S194	0.66			
	S081	0.62			
	S160	0.65			
	S007	0.56			

表 2 样品均匀性考察结果

Tab. 2 Results of sample homogeneity investigation

差异源	SS	df	MS	F 值	F_{crit} 值	P 值
组间	0.047	14	0.003	1.39	2.42	0.27
组内	0.036	15	0.002			
总计	0.084	29				

中 42 家实验室按时提交了结果报告,1 家实验室逾期提交结果报告。参加本次能力验证的 43 家实验室分布于 21 个省(自治区、直辖市),包括省级、市级食品药品检验机构 27 家(62.79%),药品、药包材生产企业 11 家(25.28%),其他科研单位及实验室 5 家(11.62%)。见图 1。

2.3 参加实验室能力检验结果统计

对 43 家实验室的检测结果分布进行分析,回收结果均为有效数据。采用稳健统计方法进行数据处理,经

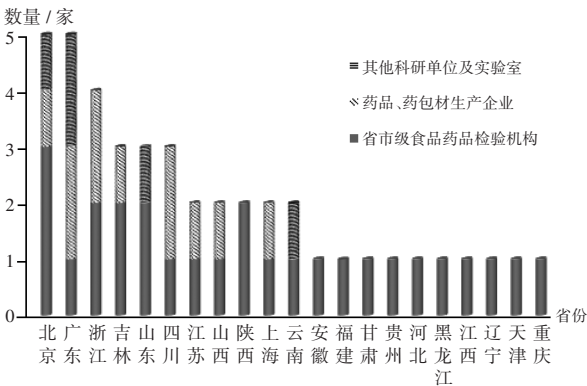


图 1 参加实验室地域与级别分布

Fig. 1 Regional and level distribution of participating laboratories in proficiency testing

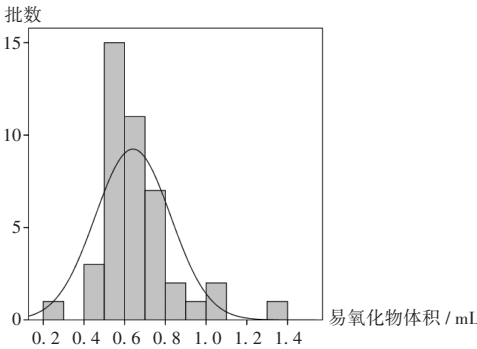


图 2 参加实验室测定结果分布直方图

Fig. 2 Histogram of determination results for participating laboratories

分析,数据范围为 0.21 ~ 1.30 mL,极差为 1.09 mL。分析数据分布发现,实验室的数据满足单峰、近似正态分布条件。详见图 2。

2.4 能力验证指定值与评定标准差

指定值由 5 家专家实验室的公议值确定,专家实验室是本次能力验证计划的参加者和组织者。选定的专家实验室均符合以下要求: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,数据的相对平均偏差低于 5%;3)地域代表性良好,来自我国的华北、华东、东北和西南地区。

采用稳健统计方法进行数据分析,最终确定专家实验室测量结果的稳健均值 0.60 mL 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 / T28043 - 2019 / ISO 13528:2015)^[14],指定值的标准不确定度为 0.01。本次能力验证评定标准差为 0.12。由于本项目中指定值的不确定度小于 0.3σ ,故指定值的不确定度可忽略。

2.5 能力验证结果评价

以 z 比分数作为统计量,对各检测结果进行评价,参加者检测结果的 z 比分数柱状分布图见图 3。经统计,43 家实验室中,满意的实验室有 37 家(86.05%);可疑的实验室有 1 家(2.32%),不满意的实验室有 5 家(11.63%),

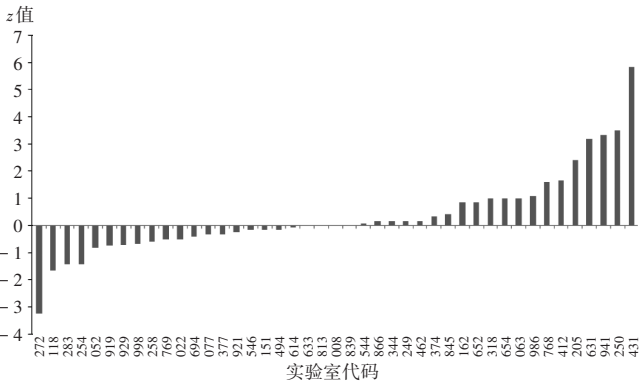


图 3 参加实验室 z 比分数柱状图

Fig. 3 Bar chart of z - ratio score for participating laboratories

满意结果范围为易氧化物体积0.40~0.80 mL。

3 讨论

3.1 影响因素分析与建议

供试品溶液制备:供试品溶液的制备是从药包材中浸提出易氧化物的关键步骤,直接影响最终结果。制备时应关注样品的裁剪面积,依据标准明确取内表面积还是总表面积,不同的取样面积所得易氧化物值存在差异。样品需切成规定尺寸的样条,由于样品具有厚度,若剪裁的样条大小不统一,暴露的横截面积不同,也会直接影响可提取物的含量,进而影响最终结果。

浸出温度和浸出时间:有研究对药用复合膜的易氧化物检测影响因素进行考察,选取样品裁切规格、浸出温度、煮沸时间和碘化钾加入量、暗处放置时间作为考察因素,结果表明,5个影响因素中,浸出温度对易氧化物检测结果的影响显著,浸出温度越高,样品中被浸提出的还原性物质越多,从而导致易氧化物结果偏大^[15-16]。对于塑料硬片,浸出温度为 $(121 \pm 2)^\circ\text{C}$,所涉及设备为高压灭菌器。检测所用灭菌器,应确保按时计量,按照要求严格控制灭菌温度。此外由于浸出温度较高,浸出时间的掌控较重要。裁剪好的样品加水后,置高压灭菌器内, $(121 \pm 2)^\circ\text{C}$ 保持30 min取出。需重点关注取出时间,灭菌后应及时将样品与供试品溶液分离。若样品与供试品溶液长时间接触,会增加可提取物的量,最终导致结果会偏大。

供试品溶液滴定:易氧化物检测时,供试品溶液中的还原性物质在酸性条件下加热,被高锰酸钾氧化,过量的高锰酸钾将碘化钾氧化为碘单质,而碘单质被硫代硫酸钠还原为碘离子。根据硫代硫酸钠的消耗量求得高锰酸钾的消耗量,从而得到供试品溶液中还原性物质的含量。在滴定过程中,煮沸状态及时间和淀粉指示液加入时间均会影响检测结果的准确性^[17-18]。分析原因为供试品溶液与高锰酸钾和稀硫酸混合后,需煮沸3 min,整个过程保持微沸状态,过度煮沸会使可提取物析出,从而导致结果偏大。淀粉指示液应在滴定接近终点时加入,若过早加入淀粉指示液,则部分碘单质与淀粉结合,淀粉变色将会提前,导致滴定结果偏低;而过晚加入则易滴过,导致滴定结果偏高。

3.2 小结

本次能力验证制备了均匀性和稳定性良好的药用塑料硬片样品,参加实验室均按照作业指导书中的方法进行检测。本次共43家实验室参加,满意率为

86.05%。个别实验室存在操作误差,部分实验室结果明显偏离指定值,表明易氧化物项目的测定还存在一定的问题。建议能力验证结果显示有疑问或不满意的实验室及时进行自查自纠,重点关注供试品溶液制备、灭菌时间及淀粉指示液加入时间,针对自身存在的问题,提出相应改进措施,提升检验水平。

参考文献

- [1] 袁佳伟. 高压蒸汽灭菌器对PVC硬片易氧化物测定的影响[J]. 上海包装, 2010(4): 17-18.
- [2] 沈沁. 测定条件对PVC硬片的影响物测定[J]. 上海包装, 2005(1): 14-15.
- [3] 陈祖国, 杨福馨, 李绍菁, 等. HPMC改性PVA薄膜易氧化物残留研究[J]. 功能材料, 2020, 51(12): 12088-12093.
- [4] 聂蕾, 缪俊蓉, 刘颖玲, 等. 剪碎法和成袋法浸提液制备对药用纸/AL/PE复合膜易氧化物检测结果影响的研究[J]. 中南药学, 2019, 17(3): 376-378.
- [5] 姚琳, 张芳芳. 口服液体药用聚酯瓶易氧化物不确定度评定[J]. 上海医药, 2022, 43(13): 107-109.
- [6] YBB00262005—2015, 国家药包材标准 聚氯乙烯固体药用硬片法[S].
- [7] 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.
- [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.
- [9] 谢兰桂, 赵萌, 项新华, 等. 回顾分析药品包装材料阻隔性测定能力验证保障药品质量安全[J]. 中国药事, 2021, 35(11): 1225-1231.
- [10] 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.
- [11] CNAS-RL02:2023, 能力验证规则[S].
- [12] CNAS-GL003:2018, 能力验证样品均匀性和稳定性评价指南[S].
- [13] CNAS-GL002:2018, 能力验证结果的统计处理和评价指南[S].
- [14] 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].
- [15] JJF 1343-2022, 标准物质的定值及均匀性、稳定性评估[S].
- [16] 常亮, 熊马剑, 朱碧君. 药用复合膜易氧化物检验方法影响因素探讨[J]. 药品评价, 2020, 17(18): 20-22.
- [17] 史国华, 王丽, 杨光, 等. 自动电位滴定法和氧化还原滴定法测定输液器中易氧化物含量的比较[J]. 中国医疗器械杂志, 2016, 40(4): 292-293.
- [18] 黄勇. 聚丙烯输液瓶易氧化物测量不确定度的评定[J]. 药物分析杂志, 2013, 33(2): 340-342.

(收稿日期:2024-09-20;修回日期:2025-04-10)