

化妆品中地塞米松检测能力验证研究

高家敏, 李红霞, 项新华, 曹进*, 丁宏* (中国食品药品检定研究院, 北京 100050)

摘要 目的: 设计组织化妆品中地塞米松测定能力验证项目, 评价实验室检测化妆品中地塞米松的技术能力和水平, 促进各参加实验室对该类测试项目检测能力的提高。方法: 通过实施能力验证计划, 获得各参加实验室化妆品中地塞米松含量的测定结果, 对结果进行稳健统计分析, 通过Z比分数评价实验室检测能力。结果: 样品通过分析, 在 $P < 0.05$ 显著水平, 制备的300瓶样品均匀性符合要求且在整个计划周期内保持稳定, 满足能力验证计划要求。40家参加能力验证的实验室中39家结果为满意结果, 满意率为97.5%。结论: 多数参加实验室检测能力评价为满意, 表明化妆品中地塞米松检测水平总体良好。实验操作误差是造成个别实验室结果离群的主要原因。

关键词: 实验室质量管理; 能力验证; 地塞米松; 糖皮质激素; 化妆品; 液相色谱-串联质谱法; 水平测试

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2017)09-1017-04
doi:10.16153/j.1002-7777.2017.09.010

Proficiency Testing of Determination of Dexamethasone in Cosmetics

Gao Jiamin, Li Hongxia, Xiang Xinhua, Cao Jin*, Ding Hong* (National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050, China)

Abstract Objective: To design and organize the proficiency testing program (PTP) for determination of dexamethasone in cosmetics so as to assess the proficiency and level of the laboratories and to improve the proficiency of participant laboratories. **Methods:** Results of the content of dexamethasone in cosmetics of the participant laboratories were obtained through PTP and analyzed by robust statistics. The proficiency of the participant laboratories was evaluated by Z score. **Results:** All 300 bottles of prepared samples were homogeneous and stable in the whole program period at significant level of $P < 0.05$, which met the requirement of PTP. 39 laboratories among the 40 laboratories participating in the proficiency testing had satisfactory results, with a satisfaction rate of 97.5%. **Conclusion:** The majority of participant laboratories passed the proficiency testing with satisfactory results, indicating that the detection capability for determination of dexamethasone in cosmetics was generally good. The main reason for the outlier results found in few laboratories was due to experimental operation error.

Keywords: laboratory quality management; proficiency testing; dexamethasone; glucocorticoid; cosmetics; liquid chromatography-tandem mass spectrometry; level testing

作者简介: 高家敏, 硕士, 主管药师; 研究方向: 食品化妆品安全检测; E-mail: gaojiamin@nifdc.org.cn

通信作者: 曹进, 博士, 研究员; 研究方向: 食品化妆品安全检测; E-mail: caojin@gmail.com

丁宏, 主任药师; 研究方向: 食品化妆品安全检测; Tel: (010) 67095460; E-mail: dinghong@nifdc.org.cn

随着人民生活水平的提高,我国化妆品市场得到了快速发展,已成为全球第二大化妆品市场^[1-2]。国家食品药品监督管理部门近几年组织的化妆品监督抽检结果显示,化妆品不合格的主要原因是非法添加禁用物质^[3]。违法添加糖皮质激素等禁用物质,存在极大的安全风险隐患,影响消费者身体健康。糖皮质激素可以抑制纤维细胞增生,减少5-羟色胺形成,短期内使用含有糖皮质激素的化妆品可使皮肤光滑细腻、红润白嫩,有较好的美容效果。长期使用含有糖皮质激素类的化妆品可能导致面部皮肤产生黑斑、萎缩变薄等后果,还可能出现激素依赖性皮炎等问题^[4-6]。因此我国《化妆品安全技术规范》(2015年版)^[7]规定糖皮质激素为化妆品的禁用组分。通过技术手段发现和评价相关产品中非法添加的行为是化妆品日常监督检查的重要工作内容,其测定能力和准确性,也反映出检测机构的基本检验能力和水平。

能力验证(Proficiency Testing)是利用实验室间比对,按照预先制定的准则评价参加者的能力。目前,能力验证已经成为评价实验室技术能力的重要手段,也是实验室内部质量控制的有效补充^[8-9]。能力验证组织方应确保计划实施中出现的不满意结果并非源于样品本身的原因,因此,能力验证使用的样品必须进行均匀性和稳定性检验^[10]。本文概述了由中国合格评定国家认可委员会(CNAS)与中国食品药品检定研究院(以下简称“中检院”)质量管理处共同组织、中检院负责实施的能力验证项目NIFDC-PT-111的主要工作,并对离群值进行了技术分析,以期管理部门评价实验室资源提供参考,并促进相关实验室提高技术水平和质量管理能力。

1 研究内容

1.1 能力验证样品

1.1.1 样品制备

委托专业公司生产样品300瓶,样品为霜剂,样品中地塞米松含量约 $25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。样品采用玻璃瓶包装,每瓶不少于10 g,密封,标记,常温保存。

1.1.2 均匀性检验

从分装好的样品中各随机抽取15份样品进行

均匀性考察,每瓶样品重复测定2次,每次都单独取样,采用单因子方差分析(one way ANOVA)判断样品均匀性。

1.1.3 稳定性检验

在样品实际储存状态下,分别在均匀性检验完成后的4、8周和发样前各随机抽取3瓶样品进行测定,测定结果与均匀性结果比较,时间覆盖整个计划周期,采用 t 检验法考察样品的稳定性。

1.2 检测方法

规定采用GB/T 24800.2-2009^[11]规定的液相色谱-串联质谱法进行测定。

1.3 结果评价原则

参见CNAS-GL02《能力验证结果的统计处理和能力评价指南》^[12],采用稳健中位统计技术,所有参加者结果的中位值作为指定值,标准化四分位距(NIQR)作为能力评定标准差,对地塞米松测定结果计算 Z 比分数。当 $|Z| \leq 2$ 时,结果为满意;当 $2 < |Z| < 3$ 时,结果为可疑,鼓励实验室复查;当 $|Z| \geq 3$ 时,结果为离群,要求开展纠正措施。

2 结果与分析

2.1 样品均匀性和稳定性考察结果

按照CNAS-GL03《能力验证样品均匀性和稳定性评价指南》^[13]的要求,采用单因素方差分析法对样品进行均匀性检验。当测定结果的 F 值 $< F_{\alpha}(\gamma_1, \gamma_2)$ 时,才认为样品是充分均匀的。本次能力验证测试样品均匀性检验的 F 值=1.56,小于临界值 $[F_{0.05}(14, 15) = 2.42]$,表明在 $P < 0.05$ 显著性水平时,测试样品中的地塞米松是均匀的。测试结果表明,样品内和样品间均无显著性差异,样品是均匀的。将稳定性数据进行 t 检验, t 值均小于95%置信区间查表值,表明样品在本计划实施期间测试样品中的地塞米松是稳定的。

2.2 参加实验室概况

本次能力验证共向45家实验室发放了样品,其中有5家实验室由于自身原因退出,其余40家实验室按要求反馈了结果。40家实验室分布于26个省份,均为食品药品检验机构,其中22家为省级食品药品检验机构,18家为地市级食品药品检验机构。参加实验的分布情况见表1和图1。

表1 参加实验室地域分布情况

省(直辖市)	实验室数	省(直辖市)	实验室数	省(直辖市)	实验室数	省(直辖市)	实验室数
广东	4	天津	1	辽宁	2	青海	1
内蒙古	1	北京	1	陕西	2	山西	1
广西	3	湖南	1	福建	1	甘肃	1
山东	2	新疆	1	云南	2	四川	2
浙江	4	河南	1	上海	1	湖北	1
江苏	2	重庆	1	安徽	1	河北	1
贵州	1	黑龙江	1				

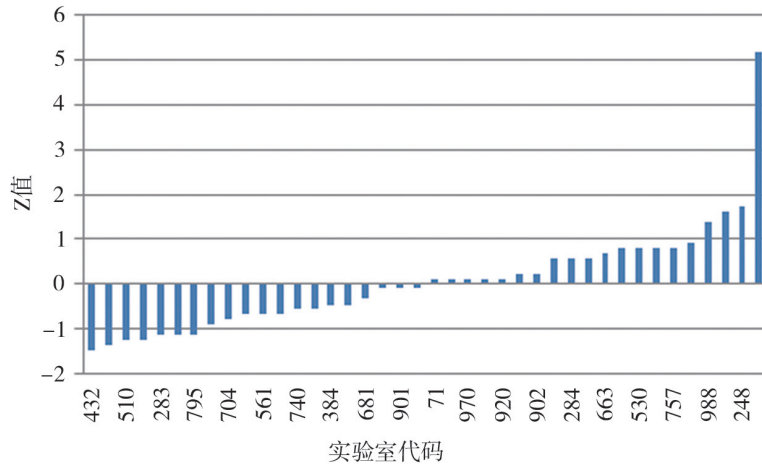


图1 地塞米松检测结果 Z 比分数柱状图

2.3 回收数据的总体分布特征

本次能力验证共收回 40 个实验室的检测结果, 统计测定结果数据的频次, 根据浓度分组及频率绘制直方图并进行正态拟合, 本次能力验证回收的检测结果近似服从正态分布, 可以用基于正态分布的稳健中位统计技术进行数据分析^[14-15]。

2.4 检测结果总体统计量和结果评价

对本次能力验证的总体情况进行了统计, 包括

中位值、标准四分位数间距 (NIQR)、变异系数、最大值、最小值和极差, 详见表 2。

应用稳健统计分析方法, 计算各反馈结果实验室的实验室 Z 比分数。各参加实验室 Z 比分数分布结果见图 2。反馈结果的 40 家实验室中, 39 家实验室的结果为满意, 1 家结果为不满意, 满意率为 97.5%。检测结果总体情况见表 3。

表2 检测结果统计量汇总

项目	结果个数	中位值 / (mg · kg ⁻¹)	NIQR / (mg · kg ⁻¹)	变异系数 CV/%	最大值 / (mg · kg ⁻¹)	最小值 / (mg · kg ⁻¹)	极差 / (mg · kg ⁻¹)
地塞米松	40	21.9	0.8710	4.6926	26.4	20.6	5.8

表3 检测结果总体情况

项目	结果个数	满意结果数	满意率 /%	检测结果不满意 (离群) 实验室代码 Z ≥ 3	检测结果可疑实验室代码 (2< Z <3)
地塞米松	40	39	97.5	029	无

3 结论与讨论

3.1 检测方法

本次能力验证的检测依据为GB/T 24800.2-2009, 检测方法为液相色谱-串联质谱法。40家参加实验室均采用液相色谱-串联质谱法进行测定。本次能力验证活动中, 各实验室使用的液质联用仪品牌共5种, 包括Waters (12家, 占30%); Agilent (11家, 占27.5%); AB (8家, 占20%); Shimadzu (5家, 占12.5%), Thermo (4家, 占10%), 使用不同仪器未造成测定结果的偏离。

3.2 前处理技术

化妆品基质复杂, 根据日常检验中发现的较多添加糖皮质激素的化妆品类别, 此次能力验证的样品选取美白产品中常见的霜剂为主要基质。在检测方法GB/T 24800.2-2009中, 样品前处理需要用乙腈提取2次, 固相萃取1次, 这对实验人员的操作技能要求较高, 因为在提取和固相萃取过程中的操作误差可能会导致结果差异。在试验中可以采用加标回收试验, 考察检测方法的整体准确性, 降低试验误差^[16-18]。

3.3 不满意结果的技术分析

此次能力验证有1家实验室检测结果不满意, 该实验室检测结果偏高。通过对该实验室反馈的原始记录分析, 发现该实验室可能存在的问题是标准物质未按对照品使用说明书干燥后再使用, 造成标准物质浓度偏低而使样品测定结果偏高。该实验室所用地塞米松标准物质为中检院的化学对照品, 该对照品要求105℃干燥2小时后使用。该实验室原始记录未包含标准物质按对照品使用说明书干燥后使用的内容。该实验室原始记录包含的内容较少, 难以追溯其数据出现问题是否还存在其他原因。影响检测结果的因素很多, 检测情况也比较复杂, 检测结果离群的实验室应根据具体情况进行分析, 找出影响测试结果的原因。

3.4 技术建议

此次能力验证中绝大部分实验室结果为满意, 说明参加本次能力验证的大多数实验室在进行化妆品中地塞米松检验时能够满足测定结果的重现性和准确性的要求。结果不满意的相关实验室需按照CNAS的有关规定, 认真追溯试验过程, 查找离群的原因, 完善检测能力, 控制实验误差和不

确定度。

参考文献:

- [1] 刘玉亮, 邓静. 中国化妆品行业的现状与未来[J]. 日用化学品科学, 2016, 39(1): 1-8.
- [2] 何蕊, 李超英, 车焱, 等. 化妆品行业的现状与趋势分析[J]. 日用化学品科学, 2015, 38(3): 9-11.
- [3] 吴景, 张凤兰, 邢书霞, 等. 祛斑美白类化妆品质量现状分析及监管建议[J]. 中国卫生检验杂志, 2016, 26(16): 2429-2432.
- [4] 起珏, 李薇, 何黎. 外用糖皮质激素对皮肤屏障的结构和功能的影响[J]. 中国美容医学, 2011, 20(1): 171-173.
- [5] 窦侠, 刘玲玲, 朱学骏. 外用糖皮质激素在皮肤科的应用[J]. 临床药物治疗杂志, 2006, 4(4): 32-36.
- [6] 吴大南, 郑和辉, 王萍, 等. 超高效液相色谱法检测化妆品中8种糖皮质激素[J]. 中国卫生检验杂志, 2008, 18(2): 197-198.
- [7] 国家食品药品监督管理总局公告2015年第268号 化妆品安全技术规范[S]. 2015.
- [8] CNAS-RL02 能力验证规则[S]. 2016.
- [9] CNAS-CL03 能力验证提供者认可准则[S]. 2010.
- [10] ISO/IEC 17043 合格评定能力验证的通用要求[S]. 2010.
- [11] GB/T 24800.2-2009 化妆品中四十一一种糖皮质激素的测定液相色谱/串联质谱法和薄层层析法[S]. 2010.
- [12] CNAS-GL02 能力验证结果的统计处理和评价指南[S]. 2014.
- [13] CNAS-GL03 能力验证样品均匀性和稳定性评价指南[S]. 2006.
- [14] GB/T 28043-2011 利用实验室间比对进行能力验证的统计方法[S]. 2011.
- [15] CNAS-CL06 测量结果的溯源性要求[S]. 2014.
- [16] 周崇黎, 张雷. 常见能力验证不满意结果原因分析及对策[J]. 现代测量与实验室管理, 2013, 21(3): 38-39.
- [17] 田丽霞. 浅谈实验室内部质量控制管理[J]. 中国卫生检验杂志, 2009, 12(2): 429-429.
- [18] 杨红. 浅谈化学检测实验室的质量控制[J]. 现代测量与实验室管理, 2015, 23(2): 55-56.

(收稿日期 2017年5月9日 编辑 郑丽娥)