

多法测量塑料薄膜水蒸气透过量的一致性研究

谢兰桂, 赵霞, 窦思红, 孙会敏* (中国食品药品检定研究院, 北京 100050)

摘要 目的: 评价杯式法、电解法和红外法3种方法测量塑料薄膜水蒸气透过量的数据一致性。方法: 采用厚度均匀的塑料薄膜, 经杯式法、电解法和红外法3种方法测量其水蒸气透过量, 等效检验评价测定结果的一致性。结果: 杯式法、电解法和红外法测量塑料薄膜的水蒸气透过量分别为7.03、7.02和6.99 g/(m²·day)。结论: 3种方法的测量结果等效。这为多种方法测量塑料薄膜水蒸气透过量的实验室数据对比提供了一定的数据基础。

关键词: 一致性; 等效检验; 水蒸气透过量; 杯式法; 电解法; 红外法

中图分类号: R792 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2019)01-0073-06

doi:10.16153/j.1002-7777.2019.01.013

A Study on Consistency of Multi-Method Measurement of Water Vapor Permeation of Plastic Films

Xie Langui, Zhao Xia, Dou Sihong, Sun Huimin* (National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050, China)

Abstract Objective: To evaluate the data consistency of water vapor permeation of plastic films by three analytical methods, including cup method, electrolytic detection sensor method and infrared detection sensor method. **Methods:** Three analytic methods were used separately to determine the water vapor permeation of plastic films with uniform thickness. Then an equivalence test was used to evaluate the consistency of the data gained by using three methods. **Results:** The measurement of water vapor permeation of plastic films determined by cup method, electrolytic detection sensor method and infrared detection sensor method was 7.03, 7.02 and 6.99 g/(m²·day) respectively. **Conclusion:** The data obtained by using three methods were equivalent, which provided a good basis for comparison of laboratory data for measuring water vapor permeation of plastic films.

Keywords: consistency; equivalence test; water vapor permeation; cup method; electrolytic detection sensor method; infrared detection sensor method

水蒸气可经溶解、扩散^[1-2]穿透塑料药包材, 进入包装内药品, 引发包装内固体药物潮解、变质和霉败^[3]; 也可以经液体药品穿透塑料药包材, 进入环境, 导致液体药品溶液体积减少^[4], 溶质浓度增大, 引发不良后果。因此, 测量并根据药品性质选择阻隔水蒸气性能合适的塑料药包材, 对保障包

装内药品的质量具有重要意义。

水蒸气透过量是评价药包材阻隔水蒸气的能力, 定义为在规定温度、相对湿度、一定的水蒸气压差下, 样品在一定时间内透过水蒸气的量^[5]。国家药包材标准对许多塑料药包材品种设有水蒸气透过量检查项^[6-7]。检查用分析方法有杯式法、电解

作者简介: 谢兰桂, 副研究员; 研究方向: 药包材的质量评价; Tel: (010) 67095718; E-mail: 744934505@qq.com

通信作者: 孙会敏, 研究员; 研究方向: 药用辅料和药包材质量控制; Tel: (010) 67095721; E-mail: sunhm@126.com

法和红外法, 这些方法不仅被国家药包材标准收载, 也被GB^[8-10]、ISO^[11-13]、ASTM^[14-15]标准收载。

杯式法是最先用于测定塑料包材水蒸气透过的分析方法, 该法直观、简单、溯源清晰。但杯式法易受操作水平影响, 测试费时费力, 在测定水蒸气透过量低的样品时更甚。电解法和红外法是后续发展的仪器分析法, 通过将水蒸气信号转变为电信号和红外吸收信号, 实现测试自动化。这两种方法的计量溯源到杯式法。从理论上讲, 3种方法的测量数据应基本一致。测量数据的一致性开展实验室数据比对的基础, 因此, 本文拟通过具体实例分析, 为开展后续实验室数据比对工作提供数据基础。

评价数据一致性, 即数据的等效性起步于20世纪70~80年代, 最初由美国FDA提出。FDA为解决专利药过期后仿制药的申请需求, 提出生物等效性评价^[16]。随后数据的等效性研究向其他领域逐渐推广。无论是黄热病疫苗的减量有效性评价^[17], 还是仿制药的一致性评价^[18-20], 抑或产品的合规性检验、方法确认都属于等效性研究的范畴。等效性研究能对两组数据做出相一致的结论, 出现错判的风险低^[21], 适于评价本文中3种分析方法测量结果的一致性。

1 材料、仪器与方法

1.1 材料

PET (聚对苯二甲酸乙二醇酯, Polyethylene terephthalate; 批号 11604271, 日本东丽公司); 高纯氮气 ($N_2 \geq 99.999\%$, 北京普莱克斯实用气体有限公司); 无水氯化钙 (批号 20160329, 国药集团化学试剂有限公司); 标准膜[水蒸气透量为 $2.94 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{day})$, 中国食品药品检定研究院]; 标准膜[水蒸气透量为 $6.97 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{day})$, 中国食品药品检定研究院]; F70 thickness analyzer 测厚仪用BK7厚度标准片 (标示值 $222.28 \mu\text{m}$, Film公司)。

1.2 仪器

Permatran-W 3/33水蒸气透过测试仪 (美国Mocon公司); W3/330水蒸气透过率测试系统 (济南兰光机电技术有限公司); SDJ4025F高低温试验箱 (重庆银河试验仪器有限公司); MSE524S-000DA电子天平 (德国Sartorius公司); F70

thickness analyzer测厚仪 (Film公司)。

1.3 样品预处理

将厚度均匀的PET膜材切割成边长为17 cm正方形片, 共裁取54片。依照水蒸气透过量仪器测试腔要求, 裁切成适宜尺寸, 作为待测样品。样品应保证无褶皱、折痕、针孔及其他缺陷。样品随机分成3组, 每组18片, 分别测定厚度和水蒸气透过量。

1.4 厚度测定

测试前, 先获取背景, 用BK7标准片调好物镜焦距, 备用。将PET膜片置于物镜下, 测定其中间、上、下、左、右5个点的厚度, 取平均厚度作为每片薄膜的厚度。

1.5 杯式法测定水蒸气透过量

将无水氯化钙置于 $200 \text{ }^\circ\text{C}$ 条件下烘干, 称取适量置于透湿杯中。将样品固定在透湿杯上。随后用熔融的密封蜡浇灌透湿杯的凹槽, 待密封蜡凝固后, 再将透湿杯放入 $38 \text{ }^\circ\text{C} \pm 0.5 \text{ }^\circ\text{C}$, 相对湿度 $90\% \pm 2\%$ 的恒温恒湿箱中, 16 h后从箱中取出, 放入处于 $23 \text{ }^\circ\text{C} \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$ 环境下的干燥器中, 平衡30 min后进行称量。称量后将透湿杯重新放入恒温恒湿箱中, 以后每两次称量的时间间隔为12 h。重复称量, 直到前后两次质量增量相差不大于5%时, 结束试验。以最后透湿值为样品的水蒸气透过量。

1.6 电解法测定水蒸气透过量

采用标示值为 $2.94 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{day})$ 和 $6.97 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{day})$ 的水蒸气透过量校准膜校正W3/330水蒸气透过率测试仪, 仪器工作正常后再开展试验。将样品放置到渗透腔中, 关闭且密封好渗透腔。设置试验温度为 $38 \text{ }^\circ\text{C} \pm 0.5 \text{ }^\circ\text{C}$, 相对湿度 $90\% \pm 2\%$, 流量 $(100 \pm 2) \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 。开始测定样品, 直至相邻3次显示的水蒸气透过量值变化在5%以内时结束试验。以最后透湿值为样品的水蒸气透过量。

1.7 红外法测定水蒸气透过量

采用标示值为 $2.94 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{day})$ 和 $6.97 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{day})$ 的水蒸气透过量校准膜校正Permatran-W 3/33水蒸气透过测试仪, 仪器工作正常后再开展试验。随后将样品放置到渗透腔内, 关闭且密封好渗透腔。设置试验温度为 $38 \text{ }^\circ\text{C} \pm 0.5 \text{ }^\circ\text{C}$, 相对湿度 $90\% \pm 2\%$, 流量 $(10 \pm 0.5) \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 。开始测定样品, 直至试验稳定时相邻3次显示的水蒸气透过量值变化在5%以

内时结束试验。以最后透湿值为样品的水蒸气透过量。

2 结果

2.1 厚度测量结果及均匀性分析

54片样品测定结果如表1所示。

表1 厚度测定结果

序号	样品厚度 / μm		
	杯式法	电解法	红外法
1	81.32	82.35	80.92
2	81.78	82.03	81.93
3	81.74	82.20	82.06
4	81.88	81.91	82.46
5	81.12	81.43	82.91
6	82.51	81.52	82.16
7	82.30	81.42	82.04
8	81.44	81.47	81.32
9	82.42	82.32	81.70
10	82.20	80.83	82.97
11	81.88	82.00	81.79
12	81.78	82.34	82.24
13	82.43	82.90	82.43
14	82.42	82.56	82.63
15	81.82	81.03	81.95
16	81.78	81.96	81.86
17	83.16	83.01	81.54
18	83.12	82.35	82.44
平均值	82.06	81.98	82.08
RSD/%	0.68	0.73	0.64
总平均值		82.04	
总 RSD/%		0.68	

为评价3种测试样品的厚度，对3种样品的厚度做单因素方差分析， F 值为0.15， F 临界值为3.18， F 值小于 F 临界值，说明样品厚度均匀。样品厚度与水蒸气透过量相关，厚度均匀的同一批样品，其对应水蒸气透过量通常也应均匀。

2.2 杯式法、电解法和红外法测定水蒸气透过量结果及一致性检验

54片样品测定结果如表2所示。

表2 杯式法、电解法和红外法测定水蒸气透过量结果

序号	水蒸气透过量 [$\text{g}/(\text{m}^2 \cdot 24\text{h})$]		
	杯式法	电解法	红外法
1	6.79	7.03	6.94
2	7.09	7.24	6.70
3	7.21	7.12	7.02
4	6.91	6.80	6.95
5	6.91	7.02	6.98
6	7.09	7.07	6.87
7	7.03	7.04	6.85
8	7.27	7.15	7.08
9	7.09	7.16	7.07
10	7.27	6.97	6.96
11	7.04	7.04	7.06
12	7.16	7.02	6.93
13	7.16	6.88	7.15
14	6.68	6.94	6.84
15	6.80	6.89	6.88
16	6.80	6.98	6.91
17	7.15	6.97	7.26
18	7.15	7.01	7.37
平均值	7.03	7.02	6.99
RSD/%	2.52	1.53	2.28

以杯式法测量结果作为对照值,分别评价电解法、红外法与杯式法的一致性。为方便评价,现定义如下: T_e 为电解法测定的结果, T_i 为红外法测定的结果, C 为杯式法测定的结果。 δ 为等效阈值, α 为检验水准 ($\alpha=0.05$), 双侧检验。

原假设和备择假设分别用 H_0 和 H_1 表示。

首先评价电解法与杯式法测量结果是否等效。拟定电解法与杯式法测量结果是否等效的原假设和备择假设如下:

H_0 : 两种方法测定结果不等效, $|T_e - C| \geq \delta$

H_1 : 两种方法测定结果等效, $|T_e - C| < \delta$

一致性检验为双侧检验, 检验计算公式有2个, 分别为与下限及上限的比较:

$$\text{与下限比较时, } t_{\text{下限}} = \frac{\bar{x}_{T_e} - \bar{x}_C - (-\delta)}{S\bar{x}_{T_e} - \bar{x}_C}$$

$$\text{与上限比较时, } t_{\text{上限}} = \frac{\bar{x}_{T_e} - \bar{x}_C - \delta}{S\bar{x}_{T_e} - \bar{x}_C}$$

其中, \bar{x}_{T_e} 和 \bar{x}_C 分别为电解法和杯式法测量均值, $S\bar{x}_{T_e} - \bar{x}_C$ 为差值标准误差。

$\bar{x}_{T_e}=7.02$, $\bar{x}_C=7.03$, $S\bar{x}_{T_e} - \bar{x}_C=0.05$, $\delta = \bar{x}_C \times 5\% = 7.03 \times 5\% = 0.35$

$$t_{\text{下限}} = \frac{\bar{x}_{T_e} - \bar{x}_C - (-\delta)}{S\bar{x}_{T_e} - \bar{x}_C} = \frac{7.02 - 7.03 - (-0.35)}{0.05} = 6.66,$$

$P < 0.01$;

$$t_{\text{上限}} = \frac{\bar{x}_{T_e} - \bar{x}_C - \delta}{S\bar{x}_{T_e} - \bar{x}_C} = \frac{7.02 - 7.03 - 0.35}{0.05} = -7.25,$$

$P < 0.01$

两个单侧检验的 P 值均小于0.01, 拒绝 H_0 , 接受 H_1 , 表明两种测定方法的测定结果等效。图1反映了一致性检验的两个单侧检验结果。

同理, 评价红外法与杯式法测量结果是否等

效。拟定红外法与杯式法测量结果是否等效的原假设和备择假设如下:

H_0' : $|T_i - C| \geq \delta$

H_1' : $|T_i - C| < \delta$

$$t_{\text{下限}} = \frac{\bar{x}_{T_i} - \bar{x}_C - (-\delta)}{S\bar{x}_{T_i} - \bar{x}_C} = \frac{6.99 - 7.03 - (-0.35)}{0.05} = 6.09,$$

$P < 0.01$;

$$t_{\text{上限}} = \frac{\bar{x}_{T_i} - \bar{x}_C - \delta}{S\bar{x}_{T_i} - \bar{x}_C} = \frac{6.99 - 7.03 - 0.35}{0.05} = -7.81,$$

$P < 0.01$ 。

两个单侧检验的 P 值均小于0.01, 拒绝 H_0 , 接受 H_1 , 表明两种测定方法的测定结果等效。图1反映了一致性检验的两个单侧检验结果。

同理, 评价红外法与电解法测量结果是否等效。拟定红外法与电解法测量结果是否等效的原假设和备择假设如下:

H_0'' : $|T_i - T_e| \geq \delta$

H_1'' : $|T_i - T_e| < \delta$

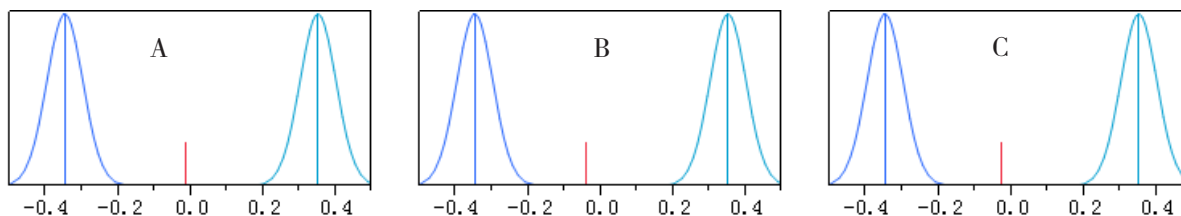
$$t_{\text{下限}} = \frac{\bar{x}_{T_i} - \bar{x}_{T_e} - (-\delta)}{S\bar{x}_{T_i} - \bar{x}_{T_e}} = \frac{6.99 - 7.02 - (-0.35)}{0.05} = 6.39,$$

$P < 0.01$;

$$t_{\text{上限}} = \frac{\bar{x}_{T_i} - \bar{x}_{T_e} - \delta}{S\bar{x}_{T_i} - \bar{x}_{T_e}} = \frac{6.99 - 7.02 - 0.35}{0.05} = -7.52,$$

$P < 0.01$

两个单侧检验的 P 值均小于0.01, 拒绝 H_0 , 接受 H_1 , 表明两种测定方法的测定结果等效。图1反映了一致性检验的两个单侧检验结果。图1中红色竖线为两种方法的差值, 该值分别与下限 (-0.35) 和上限 (0.35) 比较, 3张图的单侧 P 值都非常低, 反映3种方法两两等效。



A. 电解法与杯式法间一致性检验; B. 红外法与杯式法间一致性检验;

C. 红外法与电解法间一致性检验。

图1 3种方法两两一致性检验两个单侧检验结果

3 讨论

3.1 3种方法的测量数据一致性

水蒸气测定仪器经校准膜校准后, 电解法与杯式法测量数据等效, 红外法与杯式法测量数据等效, 电解法与红外法测量数据等效, 表明同一样品经3种方法测试, 测量数据等效, 数据一致性良好。这为今后开展塑料薄膜水蒸气透过的实验室比对工作提供了一定的技术基础, 即对于同一塑料薄膜而言, 其水蒸气透过量不仅采用同一方法在不同实验室测定的结果应具有可比性, 采用不同测量方法在不同实验室测定的数据也应具有可比性。

3.2 厚度均匀是一致性检验的前提条件

本文在评价3种方法的一致性之前, 先对3组样品的厚度做均匀性分析, 原因在于对于同一配方和生产工艺制备的膜材, 其厚度是判断水蒸气透过量是否均匀的关键指标。为科学评价不同测量方法的数据一致性, 首先应排除样品本身不均匀引入的误差。本文中厚度均匀性检验结果显示膜材厚度均匀, 表明膜材水蒸气透过量均匀, 3种水蒸气透过量测量方法数据具有可比性。否则, 当样品的水蒸气透过量不均匀时, 3种水蒸气透过量测量方法数据缺乏可比性。

3.3 等效性检验有别于 t 检验

文中3种方法的一致性检验采用等效检验, 而非 t 检验, 原因在于 t 检验为差异性检验, 侧重的是差异, 并不能做出相一致的结论。而等效性检验则是根据设定的等效界值, 分别对两侧界值进行检验, 最终判断是否一致。

3.4 等效界值设定依据

3种方法的等效检验采用的界值为杯式法测量结果的5%, 即置信区间为杯式法测量结果的95%~105%。杯式法通过测定无水氯化钙的吸湿变化量(重量变化), 评价塑料薄膜的水蒸气透过量。杯式法又可理解为重量法, 计量溯源到天平。电解法和红外法作为后续发展的仪器方法, 计量都溯源到杯式法。杯式法为研制水蒸气透过量标准物质的基准方法, 因而以杯式法的测量结果作为基准数值。5%来源于3种方法判断测量终点的参数, 即当相邻3次水蒸气透过量数值变化在5%以内时, 可认为测量数值已趋于稳定, 测定结果趋于一致, 可结束试验。因此, 5%的比例差异被视为两个水蒸气透过量数值保持一致的界定指标。本文以杯式法

测量结果的5%作为界值进行检验, 是对3种方法相对比较严格的一致性评价。

参考文献:

- [1] Wijmans J. G., Baker R. W.. The Solution-diffusion Model: a Review[J]. Journal of Membrane Science, 1995, (107): 1-21.
- [2] 苗丽莹, 董春莹. 包装渗透原理及应用[J]. 塑料包装, 2009, 19(1): 30-34.
- [3] 范玉玲, 金毅群, 李森, 等. 防止传统中药生脉饮浸膏粉吸潮的研究[J]. 中成药, 2007, (8): 1159-1160.
- [4] 李炯, 胡斌, 杜仕明, 等. 软塑袋装输液合理性探讨[J]. 医药导报, 2001, 20(5): 333.
- [5] 国家药典委员会, 中国食品药品检定研究院. YBB00092003—2015 水蒸气透过量测定法[S]. 2015: 347.
- [6] 国家药典委员会, 中国食品药品检定研究院. YBB00182002—2015 聚酯/低密度聚乙烯药用复合膜、袋[S]. 2015: 180.
- [7] 国家药典委员会, 中国食品药品检定研究院. YBB00202005—2015 聚氯乙烯/聚乙烯/聚偏二氯乙烯固体药用复合硬片[S]. 2015: 199.
- [8] 国家标准化管理委员会, 国家质量监督检验检疫总局. GB1037-88 塑料薄膜和片材透水蒸气性试验方法杯式法[S]. 1988.
- [9] 国家标准化管理委员会, 国家质量监督检验检疫总局. GB/T21529—2008 塑料薄膜和薄片水蒸气透过的测定电解传感器法[S]. 2008.
- [10] 国家标准化管理委员会, 国家质量监督检验检疫总局. GB/T26253—2010 塑料薄膜和薄片水蒸气透过的测定红外检测器法[S]. 2010.
- [11] ISO. ISO 2528: 1995 Sheet Materials—Determination of Water Vapour Transmission Rate—Gravimetric (Dish) Method[S]. 1995.
- [12] ISO. ISO 15106-3 Plastics—Film and Sheeting—Determination of Water Vapour Transmission Rate—Part 3: Electrolytic Detection Sensor Method[S]. 2003.
- [13] ISO. 15106-2 Plastics—Film and Sheeting—Determination of Water Vapour Transmission Rate—Part 2: Infrared Detection Sensor Method[S]. 2003.
- [14] ASTM. ASTM-E96(2015) Standard Test Methods for Water Vapor Transmission of Materials[S]. 2015.

- [15] ASTM. ASTM F1249-06 Standard Test Methods for Water Vapor Transmission Rate Through Plastic Film and Sheeting Using a Modulated Infrared Sensor[S]. 2011.
- [16] Lawrence X. Yu, Bing V. Li. FDA Bioequivalence Standards[M]. USA: Aapspress, 2014: 1-29.
- [17] Ahuka-Mundeke S, Casey RM, Harris JB, et al. Immunogenicity of Fractional-Dose Vaccine During a Yellow Fever Outbreak – Preliminary Report[J]. N. Engl. J. Med, 2018, (14): 1-9.
- [18] A. Herchuelz. Bioequivalence Assessment and the Conduct of Bioequivalence Trials: A European Point of View[J]. European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, 1996, 21 (2): 149-152.
- [19] Khalid A. Al-Rashooda, Khalil I. Al-Khamisa, Yoursy M. El-Sayeda, et al. Bioequivalence Evaluation of Lomefloxacin 400 mg Tablets (Lomax[®] Versus Maxaquin[®]) in Healthy Human Volunteers[J]. Biopharmaceutics & Drug Disposition Biopharm. Drug Dispos, 1999, (20): 407 - 410.
- [20] Ibarra M, Valiante C, Sopena P, et al. Integration of in Vitro Biorelevant Dissolution and in Silico PBPK Model of Carvedilol to Predict Bioequivalence of Pral Drug Products[J]. Eur J Pharm Sci, 2018, (29): 176 - 182.
- [21] 谭德讲, 冯国双, 朱容蝶, 等. 一致性评价所用统计分析方法辨析[J]. 中国新药杂志, 2017, (24): 2881-2886.

(收稿日期 2018年4月8日 编辑 郑丽娥)