

塑料薄膜氧气透过量测定能力验证研究

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

摘要 目的: 组织实施塑料薄膜氧气透过量测定能力验证项目, 评价检验机构对氧气透过量的检测能力。方法: 制备单一水平样品, 采用单因素方差分析对样品均匀性进行检验。对能力验证结果进行统计分析, 以 z 比分数评价实验室检测能力。结果: 样品均匀性符合要求, 满足能力验证计划要求。38 家实验室参加塑料薄膜氧气透过量能力验证项目, 满意数为 34 家, 满意率为 89.5%。结论: 多数实验室检测结果满意, 部分实验室检测能力有待提高。

关键词: 能力验证; 塑料薄膜; 氧气透过量; 氧气透过量标准膜

中图分类号: R792 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2019)04-0422-07

doi:10.16153/j.1002-7777.2019.04.012

Proficiency Testing Study on the Determination of Oxygen Gas Transmission of Plastic Films

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

Abstract Objective: To carry out a proficiency testing program for determination of the oxygen gas transmission of plastic films in order to evaluate the testing capacity the inspection facilities in determining oxygen gas transmission. **Methods:** The single-level test sample was prepared for this program. The sample homogeneity of oxygen gas transmission of the plastic films was assessed by one-way analysis of variance (ANOVA). The results of the proficiency testing program were analyzed by statistical analysis and the proficiency of the participant laboratories was evaluated by Z scores. **Results:** The analysis results showed that the homogeneity of the sample met the requirements of the proficiency testing program. 38 laboratories participated in the program, among which 34 laboratories had satisfactory results and the satisfaction rate was 89.5%. **Conclusion:** The majority of participant laboratories have satisfactory results, while testing capabilities of some laboratories need to be improved.

Keywords: proficiency testing; plastic films; oxygen gas transmission; standard film for oxygen gas transmission

药品包装材料的阻隔性能通常包括两方面: 一方面, 阻隔环境中的空气、水蒸气、微生物等物质自外而内侵入药品; 另一方面阻隔药品中的挥发性组分、脂溶性组分, 药液中的水蒸气等自内而外逸出药品。药品包装材料的阻隔性能对于保护包

装内药品的质量具有重要作用, 阻隔性能不符合要求的包装易缩短药品有效期, 例如: 用普通多层共挤输液袋包装的复方氨基酸注射液短期内变色变质, 源于包装材料阻隔氧气的的能力过低; 注射用冷冻干燥用卤化丁基橡胶塞(简称冷冻塞)密封的生

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

化冻干制剂不到一年吸湿潮解,源于冷冻塞阻隔水蒸气的能力不足;低密度聚乙烯塑料瓶包装薄荷脑滴鼻剂出现包装冒油、组分损失的不合格现象,源于低密度聚乙烯无法阻隔挥发性组分及脂溶性辅料的逃逸;某些输液产品短期内水量失重超过20%,源于包装材料无法有效阻隔水蒸气的逃逸。因此,药包材的阻隔性能是药品选择适宜包材产品的重要考察指标^[1]。阻隔性能优良^[2]的包装容器可有效保护药品质量、延长药品的有效期^[3]。

通常药包材检测中以包装材料的氧气透过量^[4]和水蒸气透过量衡量包装材料的阻隔性能。国家药包材标准中收录的多个塑料类药包材品种,都对氧气透过量和水蒸气透过量有相应的检测要求。氧气透过量的分析方法有压差法^[5-7]和电量法^[8-10],水蒸气透过量分析方法有杯式法、电解法、重量法、红外法。以往,氧气透过量、水蒸气透过量测定时,不同方法测定结果间存在较大的差异,同方法不同品牌仪器测定结果间也存在较大的差异,氧气透过量测试结果表现尤为突出。测量数据缺乏可比性导致包装材料的关键质控项目难以发挥作用。中国食品药品检定研究院(以下简称“中检院”)从理论和实践层面分析了氧气透过量测量方法的内在一致性,研制了氧气透过量标准膜,对保障不同测定方法、不同品牌仪器的测量数据溯源一致性起到了积极的作用。

为推进国内包装材料氧气透过量测量数据的一致性,考查评价检验机构测定氧气透过量的准确性,促进该项目检验能力的提高,中检院组织实施了氧气透过量测定能力验证项目。该项目遵从能力验证系列文件^[11-13],是中检院发放氧气透过量标准膜后开展的首次氧气透过量测定能力验证工作。本文对该能力验证项目的一系列工作进行总结和分析,为参加实验室提高技术能力、改进质量管理体系,以及管理部门评价实验室能力^[14-18]提供帮助。

1 材料、仪器与方法

1.1 材料

采用单一量值的样品,购买市售聚对苯二甲酸乙二醇酯(Polyethylene terephthalate, PET)膜材产品。批号 A4300-201702,厚度约50 μm ,膜材两面附有绿色保护膜,避免膜材被污染和划伤。

1.2 仪器与试剂

N530气体透过率测定仪(广州标际包装设备

有限公司);OXTRAN-W 2/21氧气渗透率测定仪(美国Mocon公司)。

高纯氧气($\text{O}_2 \geq 99.999\%$,北京普莱克斯实用气体有限公司);氮氢混合气(N_2 98%, H_2 2%,北京普莱克斯实用气体有限公司);氧气透过量分别为20.53、589.69、1163.07 $\text{cm}^3 \cdot \text{m}^{-2} \cdot (\text{0.1MPa})^{-1} \cdot \text{day}^{-1}$ 或 $\text{m}^3 \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{day}^{-1}$ 的标准膜(中国食品药品检定研究院)。

1.3 样品制备

大面积的PET膜材不能直接用于测试,需依据透氧仪要求将样品切割成一定尺寸。基于市面现有透氧仪对样品尺寸的要求将PET膜材切割成长宽各为15 cm的方形片。切割后的PET片采用方形纸盒包装,内附缓冲材料,每盒装薄膜样品5片,5片薄膜样品均为随机发样。常温保存。

1.4 样品状态调节

在 $23 \text{ }^\circ\text{C} \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$ 环境下,将样品置于干燥器中,放置48 h以上。待样品状态调节完成后,开始测试实验。

1.5 实验方法

1.5.1 压差法

打开透气腔,首先在试验台上涂一层真空油脂。随后在试验台的圆盘上放置滤纸,从干燥器中取出样品,轻轻按压试样与试验台上的真空油脂良好接触。盖上透气室盖,紧固密封好。打开真空泵,开始抽真空直到27 Pa以下,并持续脱气0.5 h以上。再打开高纯氧阀门,使上腔压力始终保持在101~102 KPa之间。试验温度 $23 \text{ }^\circ\text{C} \pm 0.5 \text{ }^\circ\text{C}$ 、相对湿度0%。测试样品直至相邻3次显示的氧气透过量值变化在5%以内时结束试验。鉴于大部分药包材品种的氧气透过量的测定记载方法为压差法,本次能力验证推荐使用压差法,但不强制使用该方法。

1.5.2 等压法

打开透气室,沿透气室边缘涂一层密封油脂。随后从干燥器中取出样品,轻轻按压试样与密封油脂良好接触。盖上透气室盖,紧固密封好。打开高纯氧和氮氢混合气阀门,以 $10 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 的流速试验。试验温度 $23 \text{ }^\circ\text{C} \pm 0.5 \text{ }^\circ\text{C}$ 、相对湿度0%。测试样品直至相邻3次显示的氧气透过量值变化在5%以内时结束试验。

1.6 样品的均匀性考察

给各参加实验室发放样品之前,根据《CNAS-

GL03:2006评价指南》^[19]对样品的均匀性进行考察。均匀性考察从分装好的样品中随机抽取10组,每组包含2个样品,2个样品在空间位置上相邻。每个样品依照随机序列列表进行测量,采用单因子方差分析法对样品均匀性进行检验。

鉴于中检院研制氧气透过量标准膜时已检查过该类材质的稳定性,发现其稳定性符合要求,因此本次能力验证不再对该膜材做稳定性检验。

1.7 能力验证数据处理及统计方法

基于以往的工作经验,以专家实验室公议值作为结果的指定值,以经验预期值作为能力评定标准差,计算参加者结果的 z 比分数^[20-22]。结果评

定规则: $|z| \leq 2$ 时,结果评为满意; $2 < |z| < 3$ 时,评为可疑,警告信号; $|z| \geq 3$ 时,评为不满意,行动信号。能力验证结果的评价依据为《CNAS-GL02能力验证结果的统计处理和评价指南》^[23]。

2 结果

2.1 样品均匀性考察结果

对于10组样品共20次随机测定的结果进行单因素方差分析(F 检验)。测定结果的 F 值 $< F_{crit}$,样品视为均匀。由表1可见,样品的均匀性满足要求。

表1 塑料薄膜样品氧气透过量均匀性检验方差分析结果

差异源	平方和	自由度	均方	F 值	P -value	F_{crit}
组间	16.05	9	1.78	1.34	0.33	3.02
组内	13.28	10	1.33			
总计	29.33	19				

2.2 能力验证结果

2.2.1 参加者情况

本次能力验证向27个省(自治区、直辖市)的38家实验室发放了样品,其中37家参加单位反馈了结果。参加实验室地域分布见表2。38家参加单位中,食品药品检验机构20家,占参加者数量的

53%;省级包装材料、医疗器械检验检测机构12家,占参加者数量的32%;其他省级检验检测机构1家,占参加者数量的3%;药品生产企业及检验检测企业3家,占参加者数量的8%;其他科研单位及实验室1家,占参加者数量的3%。

表2 参加实验室地域分布表

省(自治区)、直辖市	实验室数	省(自治区)、直辖市	实验室数	省(自治区)、直辖市	实验室数
安徽	1	黑龙江	4	山西	1
北京	4	湖北	1	陕西	2
福建	1	湖南	1	上海	2
甘肃	1	吉林	1	四川	1
广东	1	江苏	1	天津	1
广西	2	江西	1	新疆	1
贵州	1	辽宁	1	云南	1
河北	1	宁夏	1	浙江	1
河南	2	山东	2	重庆	1

2.2.2 结果总体情况

参与单位测定3张膜的氧气透过量，以其平均值作为最终测试结果。38家参与单位实际返回数据37份，1家单位确认收样未返回数据，判为不满意。对返回的37份结果剔除可疑值，剔除方法为Grubbs准则。所有数据均未超出限值，予以保留。

2.2.3 参加者的能力评价

使用z比分数法评价实验室的结果。以专家实

验室公议值作为指定值（见表3），以经验预期值作为能力评定标准差，计算参加者结果的z值。37家实验室测定结果的统计参数见表4。能力验证结果评价汇总表见表5。37家实验室的z值从小到大排列，形成z比分数柱状图，见图1。使用JMP10软件，对z值非不满意的35份数据做正态分布，其呈现良好的正态分布，见图2。

表3 7个专家实验室代码及测试结果汇总表

实验室代码	氧气透过量 / $\text{cm}^3 \cdot \text{m}^{-2} \cdot (0.1\text{MPa})^{-1} \cdot \text{day}^{-1}$ 或 $\text{m}^3 \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{day}^{-1}$				标准偏差	变异系数 /%
	测量值 1	测量值 2	测量值 3	平均值		
663	31.21197	31.41210	30.64551	31.090	0.40	1.28
854	32.000	32.615	31.441	32.027	0.59	1.83
84	32.606	32.458	32.701	32.588	0.12	0.38
838	31.5	31.8	31.5	31.600	0.17	0.55
258	32.519	32.357	32.051	32.309	0.24	0.74
767	31.76003	31.79986	31.63388	31.731	0.09	0.27
795	30.8	31.6	32.3	31.567	0.75	2.38
平均值				31.8		

表4 总体统计量汇总表

项目	结果个数	指定值	能力评定标准差	变异系数 CV/%	最大值	最小值	极差
薄膜透氧	37	31.8	1.06	3.33	33.2	23.2	10.0

表5 能力验证结果评价表

项目	结果个数	满意结果数	满意率 /%	结果不满意实验室代码 ($ z \geq 3$)	结果可疑实验室代码 ($2 < z < 3$)
薄膜透氧	38	34	89.5	976, 184, 377	770

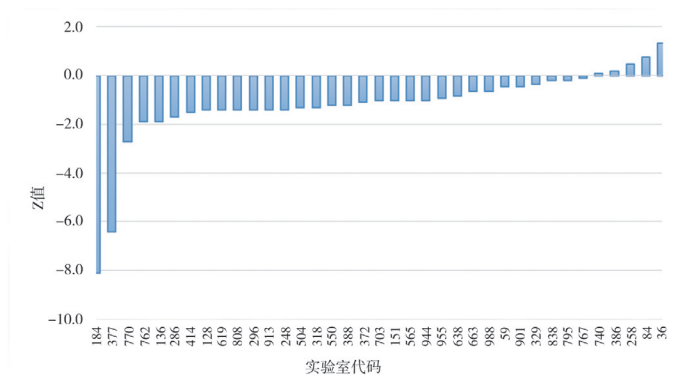


图1 PET 塑料薄膜 z 比分数柱状图

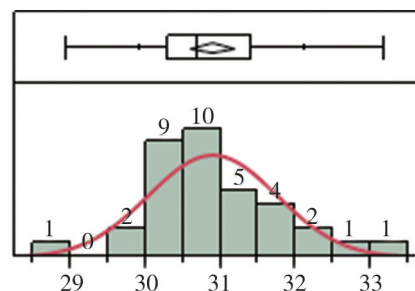


图2 参加者测量结果正态分布直方图

2.2.4 测试方法情况及等效性分析

能力验证计划推荐检测方法为压差法,有26家单位使用了推荐方法,占70%,11家单位采用了等压法,占30%。研究中对2种方法测定的满意结果做等效性检验。

首先,汇总2种方法的结果数,并对2种方法与测量算数平均值做单因子分析,结果如图3。其次,设定两种方法等效的临界值 θ 及统计学的 α 水准。 θ 根据以下公式计算, α 设为0.05。

$$\theta = 0.1 \times \mu_R = 3.18$$

其中, μ_R 为样品的测量真值,此处为指定值;0.1对应于国家药包材标准《气体透过量测定法》(YBB00082003-2015)规定,即测定氧气透过量测定值在指定值的 $\pm 10\%$ 以内可以接受。最后,采用JMP软件计算两种方法的等效性。计算结果见表6。等效性结果显示,左、右侧单尾检测均大于t临界值,拒绝不等效假设,接受两种方法等效性,即两种方法测量结果等效,见图3和表7。

表6 依据测定方法分类的结果表

方法	压差法	等压法
对应单位数量	24	11
结果均值 $\text{m}^3 / (\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h} \cdot 0.1 \text{ Mpa})$ 或 $\text{m}^3 / (\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h})$	30.9	30.7

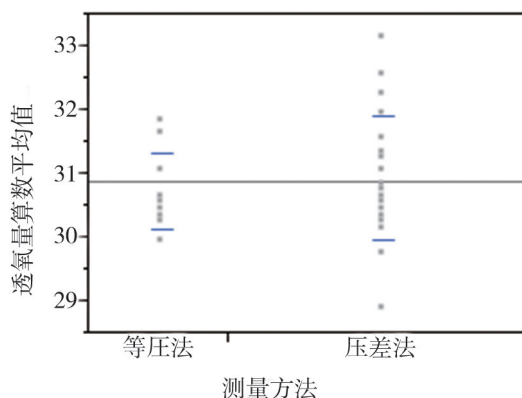


图3 “测量方法 - 测量算数平均值”单因子分析

表7 两种方法等效性检验结果

检验	<i>t</i> 比	<i>p</i> 值
阈值上限	-9.43964	< .0001*
阈值下限	10.69252	< .0001*
两者中的最大值		< .0001*

注：*提示 *P* 值小于 0.05，数据有显著性差异。

3 讨论

3.1 指定值和能力评定标准差的确定

鉴于中检院氧气透过量标准膜研制工作基础，笔者从技术层面和返回的数据分布考虑，指定值不采用中位数，而由专家实验室的公议值确定。本次能力验证从参加本项目并返回数据的37家实验室中选出7家专家实验室，选择依据如下：

1) 实验室应采用国家氧气透过量标准膜20.53 m³/(m²·24h·0.1Mpa) 校准仪器，且校准偏差控制在3%以下；2) 实验室提供的3个数据的变异系数应低于5%，数据精密度良好；3) 实验室所用的仪器应具有较好的代表性，涵盖国产仪器、进口仪器，也涵盖两种方法压差法和等压法的仪器；4) 实验室最好有国家氧气透过的协作标定工作经验，具有较强的试验操作能力，历史数据可靠性强。

能力评定标准差由经验预期值确定。国家药包材标准《气体透过量测定法》量标准膜(YBB00082003-2015)规定测定氧气透过量测定值与在指定值的±10%以内是可以接受的，由此计算能力评定标准差：

$$\sigma = 10\% \times \frac{X}{3.0} = 10\% \times \frac{31.9}{3.0} = 1.06$$

此处的系数3.0对应于*Z*值的临界值3.0。

3.2 不满意结果的原因分析

3.2.1 仪器校准

氧气透过量测定的准确度与仪器的校准或自检合格密切相关。压差法和等压法测定透氧量的仪器都需要进行仪器的校准或自检，原因在于仪器检测器信号的衰减和功能元件的损耗导致检测信号“透氧量”偏离原来的校准曲线，间隔一定时间采用标准膜校准或自检仪器，修订或检查信号曲线，可以保证测试结果的准确性。同时，试验操作细节

对测试结果的准确度也有较大的影响，应用标准膜检查操作的可靠性必不可少。

能力验证结果不满意的机构未按照国家氧气透过量标准膜校准或自检仪器，导致数据偏离严重。建议相关单位采用国家氧气透过量标准膜校准或自检仪器，待仪器通过自检测试后，再测定材料的氧气透过量。

3.2.2 实验操作注意事项

压差法仪器测定的氧气透过量受试样的实际透过面积、支撑试样用滤纸(或熔融金属等物质)实际透过面积和污损情况、低压室体积、高压室压力、低压室初始压力、仪器温度、环境温度等多种因素影响。试验人员在试验过程中应尽可能控制影响因素的变异情况，减少相关影响因素对测试结果离散度的贡献，提高测量精密度。

等压法仪器测定的氧气透过量受试样的实际透过面积、实验温度、流量等多种因素的影响。试验人员在实验过程中同样应尽可能控制影响因素的变异情况，提高测量精密度。

3.3 发放调查表了解参与实验室工作情况

为了更详细了解参与实验室测定塑料薄膜氧气透过量情况，组织单位特编制了塑料膜的氧气透过量测定能力验证试验原始信息调查表，了解各实验室使用的仪器情况。调查表内容包括仪器厂商、型号、测试前是否校准、校准膜来源。根据各参与实验室返回的调查结果，笔者发现2家实验室的仪器校准存在问题。其中，1家实验室的仪器没有采用标准膜校准，另一家实验室仪器使用的校准膜溯源与国家氧气透过量标准膜的量值有较大出入。两家实验室的测试数据也显示有较大的离异，被判为不满意。

4 结论

本次能力验证计划制备了均匀、稳定的塑料薄膜样品,参加实验室按国家药包材标准《气体透过量测定法》(YBB00082003-2015)方法进行检验,多数实验室提交的结果较好,满意率为89.5%。进一步研究发现,压差法与等压法测定的氧气透过量数据等效性很好。由此可见,中检院研制的氧气透过量标准膜适用于压差法与等压法两类方法仪器的校准溯源,有利于提高全国氧气透过量测量数据的一致性。

上述研究结果及参与单位返回的调查表显示,个别实验室存在操作错误,部分实验室结果偏离指定值。结果不满意的实验室应对照技术分析开展自查并实施针对性改进措施,将有助于本项目检测水平的提高。

参考文献:

- [1] 国家药典委员会,中国食品药品检定研究院 YBB00132002—2015 药用复合膜、袋通则[S]. 2015.
- [2] 马庆忠. 论影响药物制剂稳定性的外界因素及稳定化方法[J]. 中外健康文摘, 2013, (47): 42-43.
- [3] 人人健康编辑部. 药没用完包装别丢[J]. 人人健康, 2014, (7): 50.
- [4] 国家药典委员会,中国食品药品检定研究院. YBB00082003—2015 气体透过量测定法[S]. 2015.
- [5] 国家质量技术监督局. GB/T 1038—2000塑料薄膜和薄片气体透过性试验方法压差法[S]. 2000.
- [6] ISO. ISO15105-1 (2007) Plastics—Film and Sheeting—Determination of Gas—transmission Rate—Part 1: Differential—pressure Methods [S]. 2007.
- [7] ASTM International. ASTM D1434-82 (2015) Standard Test Method for Determining Gas Permeability Characteristics of Plastic Film and Sheeting[S]. 2015.
- [8] 国家质量监督检验检疫总局,国家标准化委员会. GB/T 19789-2005包装材料塑料薄膜和薄片氧气透过性试验库仑计检测法[S]. 2005.
- [9] ISO. ISO 15105-2 (2003) Plastics—Film and Sheeting—Determination of Gas—transmission Rate—Part 2: Equal—pressure Methods[S]. 2003.
- [10] ASTM International. ASTM D3985-17 Standard Test Method for Oxygen Gas Transmission Rate Through Plastic

Film and Sheeting Using a Coulometric Sensor[S]. 2017.

- [11] 中国合格评定国家认可委员会. CNAS-RL02能力验证规则[S]. 2010.
- [12] 国家质量监督检验检疫总局,中国国家标准化管理委员会. GB/T 27043-2012/ISO IEC 17043:2010合格评定能力验证的通用要求[S]. 2012.
- [13] 中国合格评定国家认可委员会. CNAS-CL03 能力验证提供者认可准则[S]. 2006.
- [14] 孙姗姗,张会亮,黄传峰. 乳粉中维生素B₆和B₂含量测定的能力验证分析[J]. 食品安全质量检测学报, 2017, 8(7): 2523-2530.
- [15] Heather E L, Ana M S, M Patricia D' Souza, et al. Development and Implementation of a Proficiency Testing Program for Luminex Bead-Based Cytokine Assays[J]. J Immunol Methods, 2014, (7): 62-71.
- [16] Masao U, Tadao H, Tetsuo M. et al. Report on HbA1c Proficiency Testing in Asia in 2012[J]. Ann Lab Med, 2015, (35): 352-355.
- [17] Bainbridge J, Wilkeningb CL, Rountree W, et al. The Immunology Quality Assessment Proficiency Testing Program for CD3+4+ and CD3+8+ Lymphocyte Subsets: A Ten Year Review Via Longitudinal Mixed Effects Modeling[J]. J Immunol Methods, 2014, (7): 82-90.
- [18] 陆其聪,钟宇思,王立博,等. 金黄色葡萄球菌定量检测能力验证结果与分析[J]. 食品研究与开发, 2017, 38(16): 153-156.
- [19] 中国合格评定国家认可委员会. CNAS-GL03 能力验证样品均匀性和稳定性评价指南[S]. 2006.
- [20] 国家质量监督检验检疫总局,国家标准化委员会. GB/T 28043-2011/BS ISO 13528 利用实验室间比对进行能力验证的统计方法[S]. 2011.
- [21] 中国合格评定国家认可委员会. CNAS-CL06 测量结果的溯源性要求[S]. 2014.
- [22] GB-BSI. ISO IEC 17043 合格评定能力验证的一般要求[S]. 2010.
- [23] 中国合格评定国家认可委员会. CNAS-GL02 能力验证结果的统计处理和评价指南[S]. 2014.

(收稿日期 2018年11月29日 编辑 郑丽娥)