

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

谢兰桂, 赵萌, 项新华, 孙会敏, 赵霞*, 肖新月* (中国食品药品检定研究院 药用辅料质量研究与评价重点实验室, 北京 100050)

摘要 目的: 对2017-2020年开展的4次药包材阻隔性测定能力验证项目实施情况和数据进行回顾分析, 确证各实验室在药包材阻隔性测定方面存在溯源不一致的问题, 通过统一实验室的溯源物质和规范实验操作, 实现测试数据的统一, 促进药包材行业更好地服务于药品质量安全。方法: 按照ISO/IEC17043 实施4次能力验证计划, 对参与实验室的能力给予评价, 以描述性统计方法分析各实验室检测能力情况。结果: 全国有30个省、自治区、直辖市的65家实验室累计147次参加能力验证活动, 其中129次为满意, 4次为可疑, 14次为不满意。4次能力验证活动的满意率分别为92%、78%、94%和91%, 每次活动中都有实验室出现可疑或不满意结果, 原因集中在未使用统一的国家标准溯源物质。结论: 药包材阻隔性的准确测定直接影响对药品包装在药品全生命周期内保护性能的准确评估。在能力验证活动中推进国家标准溯源物质的应用、规范实验操作, 不仅有利于促进行业数据的统一, 提升药包材及相关实验室的检测能力, 更为药品生产企业选择合适药包材产品、保障药品质量提供准确的参考数据。

关键词: 药包材; 阻隔性能; 氧气透过量; 水蒸气透过量; 能力验证; 标准物质

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2021)11-1225-07

doi:10.16153/j.1002-7777.2021.11.004

Retrospective Analysis of Barrier Property Proficiency Testing Projects of Pharmaceutical Packaging Materials to Ensure Drug Quality and Safety

Xie Langui, Zhao Meng, Xiang Xinhua, Sun Huimin, Zhao Xia*, Xiao Xinyue* (National Institutes for Food and Drug Control, NMPA Key Laboratory for Quality Research and Evaluation of Pharmaceutical Excipients, Beijing 100050, China)

Abstract Objective: Through the review and analysis of the implementation status and data of the four times of proficiency testing projects on the barrier property measurement of packaging materials from 2017 to 2020, to identify the inconsistent traceability issues in the barrier property measurement of packaging materials in various laboratories. By unifying the trace materials in the laboratory and standardizing the experimental operation, the test data could be unified, and the pharmaceutical packaging industry could be promoted to ensure the drug quality and safety. **Methods:** According to ISO/IEC17043, the proficiency testing projects have been carried out

基金项目: 中国食品药品检定研究院学科带头人培养基金项目(编号 2017X2)

作者简介: 谢兰桂, 博士, 研究员; 研究方向: 药包材检测及质量控制; Tel: (010) 67095095; E-mail: pharm215@126.com

通信作者: 赵霞, 博士, 主任药师; 研究方向: 药包材检测及质量控制; Tel: (010) 67095110; E-mail: rayradix@126.com

肖新月, 硕士生导师/博士生导师, 研究员; 研究方向: 药用辅料及药包材质量控制; Tel: (010) 67095721

four times. The ability of participating laboratories was evaluated by descriptive statistical methods which were used to analyze the testing ability of each laboratory. **Results:** Sixty-five laboratories in 30 provinces, autonomous regions and municipalities were involved in 147 activities, 129 of which were satisfactory, 4 were suspicious and 14 were unsatisfactory. The satisfaction rates of the four competency verification activities were 92%, 78%, 94% and 91%, respectively. In each activity, there were laboratories with suspicious or unsatisfactory results, which is mainly attribute to the fact that the unified national standard traceability materials were not used. **Conclusion:** Accurate measurement of barrier property of packaging material could directly affect the accurate evaluation of protective performance of drug packaging in the whole life cycle of drugs. Promoting the application of national standard traceability materials and standardizing experimental operation in the ability verification activities will not only promote the unification of industry data, but also improve the detection ability of related laboratories, and provide accurate reference data for pharmaceutical manufacturers so as to select suitable packaging materials and ensure drug quality.

Keywords: pharmaceutical packaging materials; barrier properties; oxygen transmission; water vapor transmission; proficiency testing; reference materials

阻隔性能是塑料类药包材重要的技术指标,指的是药品包装材料(简称药包材)阻隔气体或水蒸气透过量的能力。阻隔气体或水蒸气透过量能力强的包装材料可以有效延长药品的有效期,保障药品质量;阻隔性能弱的包装材料使得药品的有效期明显缩短,甚至危及药品质量安全。药品生产企业研发新药时,了解药包材的阻隔性能,对维持药品在全生命周期的安全性、有效性及稳定性方面具有重要意义。

药包材常见的阻隔指标有氧气透过量和水蒸气透过量,分别指的是单位时间内透过材料单位面积的氧气体积量和水蒸气体积量。国家药包材标准^[1]收录了氧气透过量和水蒸气透过量分析方法(现收录于《中华人民共和国药典》2020年版^[2]),氧气透过量的方法有压差法和电量分析法,水蒸气透过量的方法有重量法、红外法和电解法。应用这些方法可以有效评估药包材的透氧、透湿类阻隔性能,帮助药品生产企业选择适宜的药品包装材料。

2016年以前,塑料类药包材产品的氧气透过量和水蒸气透过量项目的行业测试数据呈非单峰形式的离散分布,而数据的过于离散不利于药品生产企业评价药包材的阻隔性能,也不利于药包材阻隔性能的提升。为保障该性能测试数据的准确与统一,促进药包材质量的提升,中国食品药品检定研究院(以下简称中检院)开展了药包材阻隔性能测

定能力验证活动。能力验证(Proficiency Testing, PT)是利用实验室间比对来判定实验室和检查机构能力的活动,是检验实验室检测水平的一项重要手段。中国合格评定国家认可委员会(CNAS)颁布的《实验室认可规则》^[3]、《能力验证规则》^[4]规定申请认可和获准认可的实验室必须通过参加能力验证活动(包括CNAS组织实施或承认的能力验证计划、测量审核)以证明其技术能力。

根据实验室认可和实验室资质认可的有关要求,中检院按照ISO/IEC 17043:2010《合格评定能力验证的通用要求》^[5]于2017-2020年先后4次在全国范围内开展氧气透过量和水蒸气透过量2个项目的能力验证活动^[6-7],旨在评价实验室的检测能力,持续推进行业测试数据的准确和统一,帮助行业相关实验室逐年提升阻隔性能检测质量水平,进而实现对药品质量安全的保障。

1 方案与方法

1.1 能力验证方案的设计

能力验证活动的首要环节是方案设计,包含测试项目的选择、样品制备方式、均匀性检验方式、稳定性检验方式、参加者测试结果的评价方式等关键信息,是能力验证活动的关键技术文件。氧气透过量和水蒸气透过量测定方法分别收录于国家药包材标准。4次能力验证活动详情见表1。

表1 能力验证项目详情

编号	计划名称	测试参数	样品数	方法
NIFDC-PT-103	塑料薄膜氧气透过量的测定	氧气透过量	1	定量
NIFDC-PT-164	塑料薄膜透湿性的测定	水蒸气透过量	1	定量
NIFDC-PT-279	塑料薄膜氧气透过量的测定	氧气透过量	1	定量
NIFDC-PT-292	塑料薄膜透湿性的测定	水蒸气透过量	1	定量

1.2 样品的制备、均匀性和稳定性检验

4次能力验证活动用样品均为附保护膜的塑料薄膜，被加工成长、宽各15厘米的正方形片材。该样品尺寸可满足市面上大部分仪器的测样要求。样品用包装为垫有保护材料的纸盒。依据《能力验证样品均匀性和稳定性评价指南》^[8]进行均匀性和稳定性评价。均匀性评价方法通常为方差分析检验，稳定性评价方法通常为直线拟合检验。

样品发放前，中检院组织技术专家对能力验证活动方案、测试项目选择、样品制备、均匀性检验、稳定性检验以及作业指导书等内容进行审核，通过审核的项目可发放样品，未通过审核的项目不得发放样品。

1.3 方法

样品发放时，中检院在能力验证平台发布详尽的项目作业指导书，涉及内容有仪器的性能确认要求，样品前处理、检测和保存要求，测试方法说明，数据报告要求，保密要求以及项目实施人联系方式。4次能力验证活动采用的测试方法均为国家药包材标准收载的方法。国家标准收载了多种测试方法，项目不限定参与实验室的测试方法。原因有二：一是中检院在项目实施前已完成多种测试方法的等效性检验；二是中检院提供了一系列透氧、透

湿类标准物质供参与实验室对人员、仪器、环境等自身条件进行监测，实现测试数据的溯源。

参与实验室按照作业指导书完成能力验证活动，根据数据报告要求在能力验证平台填报测试结果。另外，参与实验室需要提供能力验证活动的原始记录和原始图谱，以便后续开展综合评价和技术交流。

1.4 结果评价

4次能力验证活动均为定量测量，中检院采用Z比分数^[9]评价各参与实验室的检测能力。

依据4次能力验证项目活动参与实验室的情况以及测试结果，笔者回顾、统计和分析活动情况以及各实验室检测能力情况。

2 结果

2.1 实验室地域分布及参与频次

全国有30个省、自治区、直辖市的65家实验室累计147次参加了4个能力验证计划，共计发放样本数148份。按实验室参与频次统计，26%的实验室参与次数为4，20%的实验室参与次数为3，8%的实验室参与次数为2，46%的实验室参与次数为1。全国各地域参与药包材阻隔性能测定能力验证活动频次详情见图1。

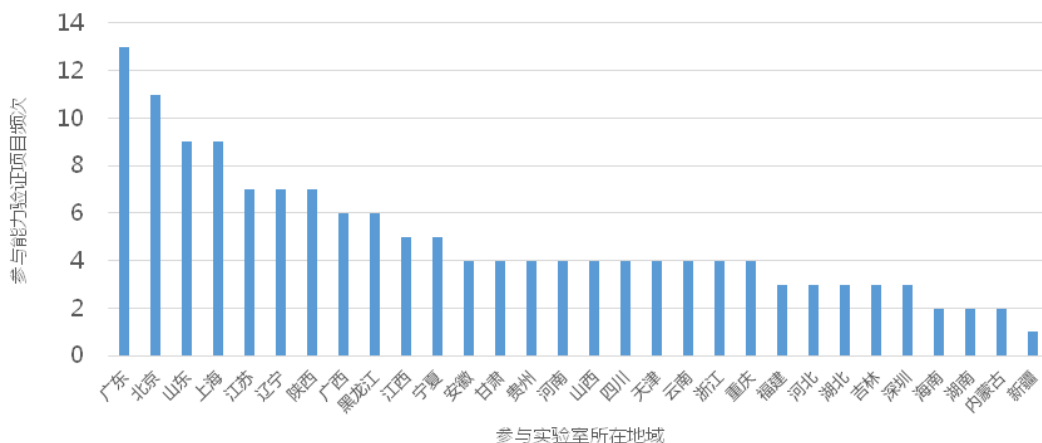


图1 2017-2020年全国各地域实验室参与能力验证活动频次

2.2 实验室类型

参与实验室来自各省、市级食品药品检验机构, 省级包装材料、医疗器械检验检测机构, 药品生产企业, 其他科研检测实验室和仪器生产企业。其中, 国家食品药品包材和器械类实验室是参与能

力验证项目的主体力量, 参与次数占比为78%; 其他科研检测实验室、药品生产企业、仪器生产企业的实验室参与次数占比为22%。各类型实验室参与情况见表2。

表2 各类型实验室参与能力验证活动的次数和占比

实验室类型	参与次数 / 次	占比 / %
省市级食品药品检验机构	78	53
省级包装材料、医疗器械检验检测机构	37	25
药品生产企业	11	7
其他科研检测实验室	13	10
仪器生产企业	7	5
总计	147	100

2.3 实验室测定结果满意情况

项目的总体情况: 从各计划满意率看, 3个计划的满意率高于90%, 1个计划的满意率低于90%; 满意率最高的项目为2020年的PT272 (94%), 满意率最低的项目为2018年的PT164 (78%)。4个项目中, 不满意结果出现14次, 涉及13家实验室; 可疑结果出现4次, 涉及4家实验室。

两类项目的满意情况: 氧气透过量测定项

目, 2020年PT272项目的满意率为94%, 2017年PT103项目的满意率为92%, 2020年满意率略高于2017年; 水蒸气透过量测定项目, 2020年PT292项目的满意率为91%, 2018年PT164项目的满意率为78%, 2020年满意率远高于2018年。具体情况见表3。总体而言, 全国氧气透过量测定项目和水蒸气透过量测定项目的满意率在逐步上升。

表3 药包材阻隔性能力验证项目的综合评价结果

综合评价结果	2017年	2018年	2020年	2020年
项目编号	PT103	PT164	PT272	PT292
参与实验室数 / 个	37	46	32	32
满意率 / %	92	78	94	91
可疑率 / %	3	2	0	6
不满意率 / %	5	19	6	3

从各实验室测试结果的满意趋势进行统计, 结果显示, 有17家实验室连续参与4次能力验证项目活动, 其中, 15家满意率为100%, 1家满意率为75%, 1家满意率为50%; 有13家实验室参与3次能力验证项目活动, 满意率为100%; 有5家实验室参与2次能力验证项目活动, 满意率为100%; 有30家

实验室参与1次能力验证项目活动, 其中有15家的测试结果满意, 3家可疑, 12家不满意。有15家实验室因测试结果可疑或不满意, 仅参与1次能力验证活动。

2.4 实验室使用仪器情况

国家药包材标准收载的氧气透过量分析方法

有压差法^[10-12]和电量法^[13-15]，收载的水蒸气透过量分析方法有杯式法^[16-17]、电解法^[18-19]、重量法和红外法^[20-21]。

从参与实验室使用仪器情况看，国产仪器在4次能力验证中应用比例为25%~38%。其中，氧气透过量测定用国产仪器参与能力验证最高比例为38%，水蒸气透过量测定用国产仪器参与能力验证

最高比例为44%。具体情况见表4。

2.5 实验室使用标准膜情况

从参与实验室使用标准膜的情况看，氧气透过量标准膜的使用占比由2017年PT103项目的70%增加至2020年PT279项目的84%，水蒸气透过量标准膜的使用占比由2018年PT164项目的43%增加至2020年PT292项目的94%。具体情况见表5。

表4 4个能力验证项目中各参与实验室应用国产和进口仪器占比

能力验证项目	国产仪器		进口仪器	
	使用数量 / 台	占比 / %	使用数量 / 台	占比 / %
PT103	14	38	23	62
PT164	13	30	31	70
PT279	14	44	18	56
PT292	8	25	24	75

表5 4个能力验证项目中各参与实验室使用标准膜情况

校准方式	中检院标准膜		其他方式	
	使用数目 / 套	占比 / %	使用数目 / 套	占比 / %
PT103	26	70	11	30
PT279	27	84	5	16
PT164	20	43	26	57
PT292	30	94	2	6

3 讨论

3.1 情况分析

3.1.1 参与实验室情况

4个能力计划吸引了30个地区的实验室参与，具有良好的代表性。大部分实验室在能力验证活动中受益，检测能力得到了同行验证，并已逐渐将药包材阻隔性能力验证活动列为其外部质量控制的重要手段。参与实验室即使出现不满意或可疑结果，通过实施纠正措施，加强检测能力的建设，持续参加能力验证项目或测量审核，亦可逐步获得满意的测试结果。但是部分实验室在结果不理想的情况下，未能持续跟进能力验证活动。建议这些实验室根据能力验证报告提示进行结果回顾分析，实施纠

正措施，加强检测能力的建设，持续参加能力验证项目或测量审核，以便紧跟行业检测水平。

3.1.2 实验室使用仪器情况

4个能力验证项目没有限定测试方法，可采用仪器实现测试。以往，阻隔性能测试仪器大多为进口仪器。近年来，随着科技的迅猛发展，国产仪器性能不断提升，越来越多的国产仪器被应用于药品包装材料气体透过量和水蒸气透过量的测定。

3.1.3 实验室使用标准膜情况

以往，用于氧气透过量、水蒸气透过量仪器溯源的阻隔参考物质来源于仪器生产商。但是在实际工作中发现，不同方法测定结果间存在较大的差异，相同方法不同品牌仪器测定结果间也存在较大

的差异。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。中检院从理论和实践层面分析了氧气透过量和水蒸气透过量测量方法的内在一致性,研制了氧气透过量和水蒸气透过量标准膜,适用于不同方法和品牌仪器的溯源。标准膜的使用促进了行业阻隔测量数据的统一,有效地保障了不同测定方法、不同品牌仪器的测量数据溯源一致性。

3.2 相关建议

3.2.1 充分了解项目要求,做到有备而来

中检院组织实施的能力验证项目均通过中国药检能力验证服务平台来开展,参与实验室可登陆该平台,完成报名缴费、样品确认、结果上报,以及评价报告下载。鉴于项目实施有较长的时间跨度,每个项目至多每年开展1次。

参与实验室需提前了解项目的基本情况,包括参照标准及仪器性能要求,避免因缺乏检测能力或者仪器性能不达标,无法正常参加能力验证活动。项目要求参与实验室采用国家氧气透过量标准膜或水蒸气透过量标准膜校准或自检仪器,且仪器性能确认结果符合规定。

建议参与实验室根据自身条件(人员、设备、资质等)对能否顺利完成能力验证活动做出合理判断,并依据变化及时做出调整。按照能力验证项目的评价规则,实验室在2种情况下可退出项目:第一种是实验室报名参加能力验证计划后,发现自身不具备相应检测能力,在样本发放前提出申请,退出项目;第二种是实验室在收到样品、未开始实验前,因特殊原因无法开展检测,亦可申请退出项目,并原封退回样品。但是,对于已经接收样品并已开展检测工作的情况,实验室的退出申请通常不被接受,组织方通常按不满意处理。

3.2.2 认真研读关键技术要求,避免不必要的失误

参与实验室报名后,可在平台获得能力验证计划项目通知书、作业指导书等相关文件。实验室技术人员应仔细阅读,并对照作业指导书开展检测工作。在以往的能力验证项目活动中,笔者发现不少参与实验室忽视作业指导书中的要求如“采用国家氧气透过量标准膜或水蒸气透过量标准膜校准或自检仪器,且仪器性能确认结果符合规定”,忽视关键的技术要求,极易导致测试结果可疑或不满意。

3.2.3 及时采取纠正措施,持续改进质量管理体系

参与实验室上报结果一段时间后,可在平台收到中检院发布的整体评价报告。对于可疑或不满意的测试结果,实验室需要认真分析原因,参考评价报告中的不满意结果原因分析,回顾实验过程、审视质量管理体系,及时采取有效的纠正措施。实验室纠偏后,可参加测量审核,对不满意结果进行纠正。在以往项目中,参与实验室未采用国家氧气透过量标准膜或水蒸气透过量标准膜校准或自检仪器,是产生不满意结果的主要原因。不满意的实验室通过采用纠偏措施,参加中检院的测量审核项目对不满意结果进行了纠正。

3.3 能力验证项目的社会效益

能力验证活动的开展旨在提高实验室的质量管理水平和质量控制能力,一方面为实验室提供评价和证明其检测能力、出具可信数据和结果的重要机会;另一方面为实验室提供有效的外部质量监控方式,为实验室提供有效改进的契机。中检院具备的氧气透过量和水蒸气透过量测定参数均已获得中国合格评定国家认可委员会(认可委)能力验证提供者(Proficiency Testing Provider, PTP)资质认可,为国内相关检测实验室的质量管理提供了有效、便利的外部质量控制渠道,可满足国内相关检测行业的外部质量控制要求。

3.3.1 行业数据实现统一

通过2017–2020年4项能力验证活动的开展,逐步扭转了药包材行业阻隔测试数据过于离散的局面,参与实验室有意识地跟随行业步伐统一了仪器溯源,检测数据逐步呈现为单峰。行业测试数据的可比性迅速提高,既促进药包材及相关实验室检测能力的迅速提升,也为药品生产企业选择合适药包材产品提供了准确的数据参考。

3.3.2 药包材检测能力不断提升

在历次能力验证活动中,各省市药包材检测机构均积极参与,且体现了较高水平的检测能力,整体满意率达到97%以上。数据不满意的实验室采取纠偏措施后,测试结果提升为满意。目前,参与过药包材能力验证的各省市药包材检测机构的整体满意率为100%。同时,第三方检测实验室、药包材行业外的实验室,以及药品生产企业的检测实验室也在积极参与药包材能力验证项目,体现了全国各实验室对于包装材料阻隔性能、药包材质量控制

以及药包材能力验证工作的重视。

3.3.3 实验室质控不断增强

有效地利用能力验证活动,不仅可以促进药包材、药品及相关行业的检测机构利用外部质量保证工具识别自身与其他实验室间的差异,监督和改进行业自身检测能力,持续改进和完善质量管理体系,提高质量管理和质量控制意识,提高检测能力和技术水平,还可以帮助监督和管理机构利用能力验证结果,判断实验室是否具备从事检测活动的的能力,并监督其能力的持续状况。

4 结语

中检院在行业阻隔测试数据过于离散的情况下,研制一系列氧气透过量和水蒸气透过量标准膜,并组织实施4次能力验证工作,在基于掌控药品包装材料阻隔性能的基础上,进而实现药品质量安全的保障。中检院的质控策略已使药包材行业在阻隔性能测试上逐步形成共识,行业测试数据一致性逐步增强,检测实验室的检测能力逐步提升。氧气透过量、水蒸气透过量能力验证活动已成为保障药品质量的有力抓手,亦成为我国药包材行业常规、有效、便利、可及的实验室检测能力监控手段。

参考文献:

- [1] 国家药包材标准[S]. 2015: 344-351.
- [2] 中华人民共和国药典: 四部[S]. 2020: 379-380, 381-383.
- [3] 中国合格评定国家认可委员会. CNAS-RL01: 2019实验室认可规则[S]. 2019.
- [4] 中国合格评定国家认可委员会. CNAS-RL02: 2018能力验证规则[S]. 2018.
- [5] ISO. ISO/IEC 17043: 2010 Conformity Assessment General Requirements for Proficiency Testing[S]. 2010.
- [6] 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.
- [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] 中国合格评定国家认可委员会. CNAS-GL003《能力验证样品均匀性和稳定性评价指南》[S]. 2018.
- [9] 国家市场监督管理总局国家标准化管理委员会. GB/T28043-2019利用实验室间比对进行能力验证的统计方法[S]. 2019.
- [10] ASTM International. ASTM D1434-82(2015) Standard Test Method for Determining Gas Permeability Characteristics of Plastic Film and Sheeting[S]. 2015.
- [11] ISO. ISO 15105-1(2007) Plastics-Film and Sheeting-Determination of Gas-transmission Rate-Part 1: Differential-pressure Methods[S]. 2007.
- [12] 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.
- [13] ASTM International. ASTM D3985-17 Standard Test Method for Oxygen Gas Transmission Rate Through Plastic Film and Sheeting Using a Coulometric Sensor[S]. 2017.
- [14] ISO. ISO 15105-2(2003) Plastics-Film and Sheeting-Determination of Gas-transmission Rate-Part 2: Equal-pressure Methods[S]. 2003.
- [15] 国家质量监督检验检疫总局, 国家标准化管理委员会. 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.
- [16] 国家化学工业部. GB1037-88 塑料薄膜和片材透水蒸气性试验方法杯式法[S]. 1988: 1-5.
- [17] ISO. ISO 2528:1995 Sheet Materials-determination of Water Vapour Transmission Rate-gravimetric (dish) Method[S]. Switzerland: ISO, 1995: 1-11.
- [18] 国家质量监督检验检疫总局, 国家标准化管理委员会. GB/T21529-2008 塑料薄膜和薄片水蒸气透过率的测定电解传感器法[S]. 2008: 1-10.
- [19] ISO. ISO 15106-3 Plastics-film and Sheeting-determination of Water Vapour Transmission Rate: Part 3, Electrolytic Detection Sensor Method[S]. 2003: 1-6.
- [20] 国家质量监督检验检疫总局, 国家标准化管理委员会. GB/T26253-2010 塑料薄膜和薄片水蒸气透过率的测定红外检测器法[S]. 2010: 1-5.
- [21] ISO. ISO 15106-2 Plastics-film and Sheeting-determination of Water Vapour Transmission Rate: Part 2, Infrared Detection Sensor Method[S]. 2003: 1-5.

(收稿日期 2021年8月24日 编辑 郑丽娥)