

浅谈药品与化妆品理化检验结果修约与判定

高家敏, 张凤兰, 塔娜, 李婷婷, 冯孟鑫, 余振喜*, 王钢力

(中国食品药品检定研究院, 北京 100050)

中图分类号: O65

文献标志码: B

文章编号: 1001-4020(2024)09-0890-04

中华人民共和国主席令(第三十一号)中《中华人民共和国药品管理法》规定,药品是指用于预防、治疗、诊断人的疾病,有目的地调节人的生理机能并规定有适应证或者功能主治、用法和用量的物质,包括中药、化学药和生物制品等。中华人民共和国国务院令 第727号中《化妆品监督管理条例》规定,化妆品是指以涂擦、喷洒或者其他类似方法,施用于皮肤、毛发、指甲、口唇等人体表面,以清洁、保护、美化、修饰为目的的日用化学工业产品。药品与化妆品的检验工作是监管工作的重要环节,贯穿产品研发、生产、上市前、上市后的全过程,是保证药品与化妆品质量安全的有效措施,为我国药品与化妆品监管提供有力的技术支撑。对于药品与化妆品的理化检验,其结果可能需要修约后再与标准进行比较判定,得出是否符合要求的检验结论。因此,理化检验结果的修约和判定与检验结论密切相关,是理化检验工作的主要内容。本工作针对药品与化妆品的标准以及理化检验的特点,分析理化检验结果修约与判定的常见问题,探讨规范理化检验结果的修约与判定方法,以期监管部门和检验机构提供参考。

1 药品与化妆品检验标准和检验方法

任何检验都离不开标准。规范、正确地使用标准,采用正确的检验方法,科学合理地修约与判定检验结果,才能保证检验结果和检验结论的准确、有效,如实地反映产品的质量安全。无论是药品检验还是化妆品检验,都涉及标准的选择以及检验依据和判定依据的确定。药品和化妆品的产品属性不同,其标准和检验也都有各自的特点。

1.1 药品

《中华人民共和国药典》是我国药品标准体系的核心^[1-6]。《中华人民共和国药典(2020年版)》凡例是对药品检验的总体要求;通则是对药品检验的基

本要求,包含对各正文品种进行相同项目检验时所应采用的统一的设备、程序、方法及限度等,一般不包含样品的前处理方法,属于通用方法;各论是对药品检验的具体要求,包含各正文品种的样品前处理方法等,属于专用方法。药品检验的判定标准在各论标准及通则标准中都有涉及^[7-8]。

1.2 化妆品

《化妆品安全技术规范》是我国最重要的化妆品技术规范,是化妆品注册检验、备案检验、监督抽检、风险监测等的主要依据,它规定了我国化妆品安全的总体要求,也是对化妆品安全的最低要求;收录了化妆品中禁用组分、限用组分、准用组分等的部分理化检验方法以及化妆品中有害物质、限用组分、准用组分的安全限值要求,因此《化妆品安全技术规范》既可以作为化妆品理化检验的方法依据,也可以作为理化检验结果的判定依据^[9-13]。

需要注意的是,药品标准针对具体的药品品种,包含该药品需要检验的检验项目、检验方法和含量要求等,而《化妆品安全技术规范》中的理化检验方法是针对具体检验项目的方法,为通用标准,一个检验方法适用于化妆品或化妆品原料相同项目的检测。同一化妆品的不同检验项目涉及不同的方法标准。《化妆品安全技术规范》中的检验方法规定了取样量和试剂用量以及样品前处理方法等内容,但并不涉及判定依据的相关内容。

2 药品与化妆品理化检验结果要求

2.1 药品

对于《中华人民共和国药典》收录的药品品种而言,《中华人民共和国药典》正文品种药品标准里有具体的检验项目、检验方法和判定依据,依据该药品标准就能完成药品的检验和结果判定工作^[8],且药品的检验结果应符合《中华人民共和国药典》正文品种药品标准的要求。

例如《中华人民共和国药典》正文中己烯雌酚片的标准规定了具体的检验项目,包括含量测定

收稿日期: 2023-12-01

*通信联系人。yuzhx@nifdc.org.cn

等,也规定了己烯雌酚含量应为标示量的90.0%~110.0%(质量分数,下同),即含量测定的结果要求,己烯雌酚片含量测定的结果应符合该要求,即检验结果应在标示量的90.0%~110.0%内。

2.2 化妆品

对于化妆品而言,不同的检验目的涉及不同的检验项目、检验方法和判定依据。化妆品的检验目的主要有化妆品注册检验、备案检验、监督抽检、风险监测等;理化检验项目主要包括禁用组分、有害物质、限用组分、准用组分、酸度等。因此,应根据检验目的来确定检验项目,选择对应的检验标准,明确判定依据。对于不同的检验目的,同一化妆品的检验项目可以不同,同一检验项目的检验方法也可以不同。国家药品监督管理局2019年第72号公告《化妆品注册和备案检验工作规范》规定了化妆品注册和备案检验的检验项目,主要针对《化妆品安全技术规范》中的有害物质、限用组分、准用组分(例如防晒剂、染发剂等功效成分)、酸度等,注册和备案检验必须依据《化妆品安全技术规范》的检验方法。化妆品监督抽检重点筛查非法添加的禁用成分,例如祛斑美白产品中非法添加的氢醌、苯酚等,应依据法定方法(包括已批准的补充检验方法)开展检验工作。化妆品风险监测关注产品中潜在的安全风险,主要采用自建方法(非法定方法)进行检测。

注册检验和备案检验是化妆品上市前的重要环节,目的是确保化妆品质量安全,检验结果应准确、可靠,应当符合《化妆品安全技术规范》以及产品执行的标准的要求。化妆品产品执行的标准是化妆品新法规的新要求,是针对化妆品安全、生产和质量控制的标准。《化妆品监督管理条例》规定每个产品都要有对应的产品执行的标准,旨在引导化妆品行业推行“一品一标”,用标准的手段推动产品质量和品牌提升。国家药品监督管理局2021年第32号公告《化妆品注册备案资料管理规定》中指出,企业在办理产品的注册备案事项时要提交产品执行的标准,包含产品质量安全控制指标和其他技术要求等信息。企业应在符合《化妆品安全技术规范》《化妆品注册和备案检验工作规范》的基础上,根据产品生产和质量控制情况制订有针对性的微生物和理化控制指标及相应的质量控制措施,确保产品的安全性和质量的可控性^[14]。产品执行的标准中的理化项目通常包含有害物质、限用组分、准用组分和酸度等,理化指标

的控制范围既是表征产品安全性的安全要求,又是表征产品品质的质量要求,必须符合《化妆品安全技术规范》的要求,可以根据产品生产和质量控制情况制定严于《化妆品安全技术规范》安全限值要求的质量控制范围。防晒剂、染发剂等功效成分指标的控制范围在符合《化妆品安全技术规范》要求的基础上,还应当依据配方使用量并结合产品质量控制情况设置合理的区间范围,确保产品工艺的稳定性 and 质量的可控性。

例如防晒产品配方中含有化学防晒剂水杨酸乙基己酯,产品执行标准中该防晒剂指标的质量分数控制范围为3.6%~5.0%。该防晒产品注册检验时依据《化妆品注册和备案检验工作规范》应检测水杨酸乙基己酯,检验依据是《化妆品安全技术规范》第四章理化检验方法中5防晒剂检验方法5.1苯基苯并咪唑磺酸等15种组分。该方法中并无防晒剂水杨酸乙基己酯的含量要求,而在《化妆品安全技术规范》表5化妆品准用防晒剂中规定了该防晒剂在化妆品中使用时的最大允许浓度水平为5%(质量分数,下同),因此水杨酸乙基己酯的检验结果应不大于5%。同时,水杨酸乙基己酯的检验结果还要符合产品执行标准的要求,即检验结果应在3.6%~5.0%(质量分数,下同)内。

3 理化检验结果的修约与判定要求

理化检验结果是否符合相关要求,涉及检验结果的修约和判定。

3.1 修约与判定的相关标准

GB/T 8170—2008《数值修约规则与极限数值的表示和判定》是一个基础性标准,适用于科学技术与生产活动中测试和计算得出的各种数值,适用于各种标准或其他技术规范的编写和对测试结果的判定。该国家标准规定数值修约是指通过省略原数值的最后若干位数字,调整所保留的末位数字,使最后得到的值最接近原数值的过程,同时明确了数值修约的进舍规则以及不允许连续修约的规则。

该国家标准对于检验结果的判定,即测定值或其计算值与标准规定的极限数值的比较方法,规定了两种方法:全数值比较法和修约值比较法。全数值比较法是将测试所得的测定值或计算值不经修约处理,用该数值与规定的极限数值作比较,只要超出极限数值规定的范围(不论超出程度大小),都判定为不符合要求。修约值比较法是将测定值或其计算值进行修约,修约数位应与规定的极限数值数位一

致。当测试或计算精度允许时,应先将获得的数值按指定的修约数位多一位或几位报出,然后再修约至规定的数位。将修约后的数值与规定的极限数值进行比较,只要超出极限数值规定的范围(不论超出程度大小),都判定为不符合要求。对同样的极限数值,若测定值或其计算值本身符合要求,则全数值比较法比修约值比较法相对较严格。标准或有关文件中,若对极限数值无特殊规定时,均应使用全数值比较法;若规定采用修约值比较法,应在标准中加以说明。

3.2 药品理化检验结果的修约与判定要求

对于药品检验结果的修约和判定,《中华人民共和国药典(2020年版)》凡例有明确规定:试验结果在运算过程中,可比规定的有效数字多保留一位数,而后根据有效数字的修约规则进舍至规定有效位。计算所得的最后数值或测定读数值均可按修约规则进舍至规定的有效数,取此数值与标准中规定的限度数值比较,以判断是否符合规定的限度要求。

《中国药品检验标准操作规范》是执行药典标准的重要依据和补充。《中国药品检验标准操作规范:2019年版》中“有效数字和数值的修约及其运算”根据《中华人民共和国药典(2015年版)》凡例和GB/T 8170—2008,对有效数字、数值修约及其进舍规则、运算规则作了详细的规定,可归纳成如下口诀:四舍六入五考虑,五后非零则进一,五后全零看五前,五前偶舍奇进一,不论数字多少位,都要一次修约成^[15]。

药品标准对检验结果的修约和判定作了明确的规定,其数值修约及其进舍规则可以概括为一次修约及“四舍六入五留双”,并且按照《中华人民共和国药典》凡例及GB/T 8170—2008中规定的修约值比较法进行检验结果的表示和判定。例如,依据药品的相关规定,当己烯雌酚片测定结果为89.95%(质量分数)时,可以修约为90.0%,检验结论为符合要求。

3.3 化妆品理化检验结果的修约与判定要求

我国化妆品的相关标准中,《化妆品安全技术规范》尚未规定化妆品理化检验结果修约与判定的相关原则^[16],仅在针对注册备案检验工作的《化妆品注册和备案检验工作规范》中对理化检验报告中检验结果的数据修约作了指导性的规定:数据修约及有效数位的保留,应根据采用的仪器设备,参考GB/T 8170—2008处理;同时,考虑所依据的检验方法

的具体技术规定,不按限值对数据进行修约及有效数位的保留。但是《化妆品注册和备案检验工作规范》未对理化检验结果的判定原则做出相关规定。

例如,当防晒剂水杨酸乙基己酯的测定结果为5.01%(质量分数,下同)时,若采用全数值比较法与产品执行标准中含量控制范围的上限进行比较判定,即 $5.01\% > 5.0\%$,检验结论为不符合要求;若采用修约值比较法,5.01%修约为5.0%,检验结论为符合要求。可见,对于理化检验来说,检验结果的修约与判定至关重要,特别是限值附近的数值,修约方法不同可能导致检验结论的不同。

4 化妆品理化检验结果的修约与判定的建议

从以上分析可以看出,我国药品标准对理化检验结果的修约与判定作了明确的规定,而我国仅在针对化妆品注册备案检验工作的《化妆品注册和备案检验工作规范》中对理化检验报告中检验结果的数据修约作了指导性的规定,对化妆品理化检验结果的判定尚未作出明确的规定。因此,对化妆品理化检验结果的修约与判定提出如下建议。

4.1 化妆品理化检验结果修约原则

参考GB/T 8170—2008、《中华人民共和国药典》等相关国家标准的有关要求,结合化妆品的产品特点、检验目的和监管要求,制定化妆品理化检验结果的修约与判定原则,对理化检验结果如何与限值进行比较作出明确规定,指导和规范化妆品的检验工作。在《化妆品安全技术规范》中明确化妆品理化检验结果数据修约及有效数位的保留原则,可以引用《化妆品注册和备案检验工作规范》中的相关规定,并明确检验结果数值修约的原则为一次修约及“四舍六入五留双”。

4.2 化妆品理化检验结果判定要求

鉴于化妆品产品执行的标准,理化指标控制范围中的限值可以是基于产品安全性的《化妆品安全技术规范》中的安全限值,也可以是严于《化妆品安全技术规范》的基于产品质量稳定性的质量控制限值,对化妆品理化检验结果与不同限值的比较应分情形考虑。

4.2.1 化妆品安全限值判定要求

从保证产品安全性的角度考虑,由于全数值比较法比修约值比较法相对较严格,在判定化妆品理化检验结果是否符合《化妆品安全技术规范》安全限值要求时,采用全数值比较法进行判定能更有效

保证产品安全。例如有害物质铅在《化妆品安全技术规范》中的限值要求为 $10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,当该物质的检验结果为 $10.1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 时,采用全数值比较法与《化妆品安全技术规范》中的安全限值要求进行比较判定,即 $10.1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}>10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,检验结论为不符合要求。防晒剂水杨酸乙基己酯在《化妆品安全技术规范》中的限值要求为5%,当该物质检验结果为5.01%时,采用全数值比较法与《化妆品安全技术规范》中的安全限值要求进行比较判定,即 $5.01\%>5\%$,检验结论为不符合要求。

4.2.2 化妆品质量控制限值判定要求

从科学控制产品质量的角度考虑,当理化指标控制范围中的限值是严于《化妆品安全技术规范》安全限值要求的质量控制限时,可以参考药品的修约判定方式,采用修约值比较法进行判定,此方式比全数值比较法相对宽松。在理化指标控制范围严于《化妆品安全技术规范》安全限值的前提下,采用修约值比较法也能有效保证产品的质量安全。例如产品执行的标准中防晒剂水杨酸乙基己酯的控制范围为3.6%~5.0%,当该物质的检验结果为3.59%时,采用修约值比较法修约为3.6%,与产品执行标准中该指标的质量分数控制范围下限(即3.6%)进行比较判定,检验结论为符合要求。

5 结语

理化检验结果的修约与判定在检验工作中至关重要,制定科学合理的相关规则,正确处理试验数据,是确保检验结果准确有效的重要前提,亦是检验结论正确无误的重要保证。药品与化妆品理化检验结果的修约与判定对于保证药品与化妆品理化检验工作中检验结果及结论的科学正确具有重要意义,可用于指导和规范药品与化妆品生产、上市前、上市后各环节相关部门的检验工作,为我国药品与化妆品安全监管提供有力的技术支撑。

参考文献:

- [1] 麻广霖,赵宇新,张伟.学习贯彻新修订《药品管理法》强化药品标准的地位和作用[J].中国食品药品监管,2020(1):18-31.
- [2] 麻广霖,张伟.改革开放40年中国药品标准工作回顾与展望[J].中国药品标准,2018,19(6):421-429.
- [3] 王平,王国荣.浅析我国药品标准及其在新时期的地位与作用[J].中国药事,2006,20(1):22-25.
- [4] 王平.药品的质量控制与质量标准[J].中国执业药师,2008,5(7):38-39.
- [5] 张伟.试论药品标准与药品质量[J].中国药品标准,2016,17(1):3-9.
- [6] 赵宇新,麻广霖,张伟.中国药典的发展历史及启示[J].中国药品标准,2020,21(6):481-486.
- [7] 高家敏,曹进,丁宏.化妆品标准体系与药品标准体系比较及检验特点分析[J].中国药事,2017,3(8):887-893.
- [8] 张敏波,陈龙珠.浅谈食品、药品检验标准及其合理应用[J].中国药事,2008,22(2):112-113.
- [9] 刘宪萍.浅析我国化妆品质量安全及其标准化工作[J].日用化学品科学,2010,33(10):39-40.
- [10] 孙波,耿莉,王艳.化妆品标准体系的探讨[J].日用化学品科学,2013,36(5):34-38.
- [11] 刘敏,邢书霞.我国化妆品标准现状分析[J].香料香精化妆品,2021(4):98-102.
- [12] 吴景,李琳.化妆品安全技术规范修订工作介绍[J].中国食品药品监管,2019(7):91-94.
- [13] 邢书霞,吴景,张凤兰,等.《化妆品安全技术规范》修订工作介绍及建议[J].环境与健康杂志,2017,34(5):456-460.
- [14] 高家敏,张凤兰,袁欢,等.新法规下特殊化妆品注册技术要点分析[J].香料香精化妆品,2022(4):58-62.
- [15] 中国食品药品检定研究院组织.中国药品检验标准操作规范:2019年版[M].北京:中国医药科技出版社,2019.
- [16] 于海英,林钰镓,王小兵,等.浅谈《化妆品安全技术规范》理化检验结果的数值修约[J].香料香精化妆品,2020(3):29-32.