

(六)方法比较 将回收率试验中用本法测定的结果与《中国医院制剂规范》法测定的结果进行比较(见表 2),t 检验表明水杨酸的两种测定法没有显著性差异,而氯霉素的测定如用《中国医院制剂规范》所载的亚硝酸钠法终点不易判断,往往提前,结果偏低,两种测定法有高度的显著性差异。因此可以说本法可代替《中国医院制剂规范》法,而氯霉素的测定误差更小,结果更准确。

### 三、结论

作者进行了线性考察,精密度、回收率测定以及两种方法测定结果的比较,完全符合

含量测定方法学研究的要求。结果表明本法简便快速,结果准确,符合医院快速检验的要求。

### 参考文献

- [1]中华人民共和国卫生部药政局编. 中国医院制剂规范 西药制剂. 第二版. 北京:中国医药科技出版社,1995:103
- [2]安登魁主编. 药物分析. 第二版. 北京:人民卫生出版社,1986:317
- [3]钱丽华等. 中国医院药学杂志,1993;13(6):265~6
- [4]钱漪等. 实用药理学. 第一版. 湖南科技出版社,1983:302,313~9

## 药物分析方法学研究与质量保证体系的实践

陶巧凤

(浙江省药检所 杭州 310004)

**摘要** 本文论述了药物分析方法学的研究过程及其效能参数的选择,并提供了准确度(回收率)、选择性、精密度、线性与范围、灵敏度(检测限和定量限)、通用性、待测样品稳定性等参数的详细实验操作步骤。本文强调在分析方法学研究和实际样品测定过程中,建立质量保证体系的必要性和重要性,以便与 GLP 和 ISO 有关指南接轨。

**关键词** 质量保证;药物分析方法;认证

## Practice of study on pharmaceutical analysis methodology and quality assurance system

Tao Qiaofeng

(Zhejiang provincial institute for drug control Hangzhou 310004)

**ABSTRACT** This paper discussed the procedures for validating pharmaceutical analysis methods and selecting the validation parameters. The importance was stressed for developing the quality assurance system.

**KEY WORDS** Quality Assurance, pharmaceutical analysis method, validation

各种样品基质中药物分析方法学研究,在控制药品质量和研制新药质量标准中具有非常重要的作用。为了保证药物分析方法的可靠、有效和通用性,必须系统地与科学地研

究方法学,并采用特征性效能参数(performance parameters)加以认证(validation)。不同分析方法具有各自特点并随分析对象而变化,国外制药公司和药物分析实验室也都有

各自的药物分析方法学研究和认证规则<sup>[1-4]</sup>,并对实验过程进行质量控制(Quality Control)。现将各种效能参数的实验方法分述如下(见表1):

### 一、准确度(Accuracy)

系指分析方法测量值与真值的吻合程度,常用回收率表示。它反映分析方法各步操作加和误差对测量值的影响。一般是将一定量药物标准品加到空白样品基质中如处方量的剂型辅料、添加剂,经过从样品制备到最后测定的完整分析过程,将其结果与标准品直接测定值比较,即得到绝对回收率;常规分析方法的回收率应在100%左右,对微量和生物药物分析,视分析方法难易,可放宽到50%以上<sup>[5-6]</sup>。回收率试验可选高、中、低不同药物浓度,如主药浓度的80~120%;若含量测定的范围较窄,也可只试验一个浓度。只有当空白样品基质难以得到时,方可采用在真实样品中添加药物标准品的回收率试验方法,因为这种方法会不适当地减弱基质对分析方法的干扰,并且实际样品中药物浓度的高低以及所添加药物量的多少均对方法准确

性和精密度产生影响,另外计算方法不同,所得的回收率也有很大差别。

### 二、精密度(Precision)

系指对同一均匀样品平行多次测量的各测量值之间互相的吻合程度,它体现了方法的重现性。实验操作是将药物标准品添加到空白样品基质中,并经过从样品配制提取净化、测量等完整分析方法,一般分为天内、天间精密度。天内精密度是在一天内按测量浓度范围取2~3个浓度水平,每个浓度4~6个样品,依法测定,计算RSD;天间精密度则是在一段时间内重复天内精密度试验4~6次,计算RSD。也有报道用实际样品测定方法的精密度,对常规药物分析,精密度试验RSD<2%,对杂质和生物药物分析可放宽到10~20%<sup>[4-7]</sup>。美国药典在仪器系统适用性试验中,采用同一标准溶液,直接由仪器测量、根据待测组分浓度的高低,规定其RSD。若规定RSD≤2%则测定5次;RSD>2%则测定6次,这反映了仪器工作性能的重现性即稳定性。

表1 效能参数选择参考表

效能指标	原料和制剂			合成起始物和中间体			杂质检查		生物药物分析
	<0.01%	0.01-10%	>10%	<0.01%	0.01-10%	>10%	定量	限度试验	
准确性	✓	✓	✓	✓			✓		✓
精密度	✓	✓	✓			✓	✓		✓
线性与范围	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		✓
选择性	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
检测限								✓	✓
定量限	✓			✓	✓		✓		

### 三、线性与范围(Linearity and Range)

系指仪器响应值与被测药物浓度在一定范围内的比例关系。它既用于评价分析仪器的工作效能,也用作测量药物浓度的标准曲线。通常在较宽的浓度范围内选择一系列标准品浓度点,如主药浓度的25~150%<sup>[4]</sup>,加溶剂或空白样品基质,依法操作,将测量值统计回归,从回归方程的相关系数,斜率和截

距,可以判断分析方法的线性范围和偏差。实验要求至少6个浓度点,其中包括一空白样品,并覆盖被测药物在样品中可能的浓度范围。不同的仪器或检测器有不同的线性范围,并随分析的样品基质和药物不同而发生变化。在药物低或高浓度区会失去线性。

### 四、选择性(Specificity)

系指分析方法排除干扰的能力。药物分析中可能遇到许多干扰测定的组分如:残留

的合成前体和中间体、降解产物,剂型辅料,复方制剂中各组分之间的干扰等。分析方法应将待测组分与各种干扰组分互相分离,若干扰组分难以得知,可采用不同系统如色谱不同极性固定相,不同极性流动相,不同检测器或专一性更强的方法如 GC/MS、LC/MS、GC/FTIR 等来研究,通过加入标准品或加速试验,比较空白样品、已分解样品等的实验结果,来确定方法的选择性。

### 五、灵敏度(Sensitivity)

系指分析仪器对一定量药物所产生的信号大小。分析方法的检出限(LOD)是指分析仪器产生能显著地与空白相区分的响应时的最小药物浓度,规定其信噪比(S/N)等于 2~3。LOD 仅作为定性鉴别的依据,缺乏定量意义。而定量限(LOQ)是指分析仪器可以常规测量并具有可接受的准确性和精密度的最低药物浓度,一般  $S/N \geq 10$ 。LOD 和 LOQ 仅对微量或痕量药物分析才作要求,可采用空白样品基质稀释药物并按照完整分析方法操作来测定;也可采用统计等计算方法<sup>[12]</sup>。

### 六、通用性(Ruggedness)

系指分析方法在各种正常实验条件下,如不同仪器,不同批号试剂药,不同实验人员,不同实验室,不同时间等对同一样品测定结果的重现性。

### 七、待测样品稳定性(Stability of Solutions)<sup>[5,7]</sup>

在日常分析工作中收到待测样品后有时需要贮存一段时间,因此贮存条件如光、温度湿度、空气等对药物的稳定性均有影响。有时在完成样品的制备后,由于意外原因,样品不能及时测定。因此需要考察待测样品稳定性,并在日后的测定中不致于影响测量值的准确。对光谱分析推荐室温下待测溶液应能稳定 6h 以上<sup>[8]</sup>,对色谱分析推荐应能稳定 16h 以上<sup>[4]</sup>。

### 八、质量控制(QC)<sup>[3,5]</sup>

药物分析要获得准确结果,除对分析方

法进行认证外,还应加强实验室的 GLP 建设,并以 SOP 形式加以固定和标准化。QC 体系是 GLP 的重要内容,主要用于经常性地检查所用药物分析方法的效能如检测偶然误差(精密度)、系统误差(准确性),检品基质的影响,分析仪器的校正等<sup>[9,10]</sup>。一种分析方法的实验室内部 QC 可用校正样品(Calibration Samples)和质控样品(QC Samples)来监测整个测量范围和每批测定样品分析过程,考察分析仪器响应变化,并建立质控图(QC charts)。而实验室之间的 QC 则需要多个实验室协作进行,以定期检查实验室之间的分析误差。例如对常规药物分析,在测定一定数目的样品如 10~15 个后或使用仪器达到一定时间后,再次测定标准溶液,两次标准溶液的测量结果应一致(误差 $\leq 10\%$ )。样品测定时每个批号样品同时配制两份,如果两份样品的测量结果差值 $> 2\%$ 时,应配制第三份样品并测定比较。

在药物分析方法认证和样品测定过程中,有时会出现很难找到原因的偏高和偏低测定值,对这些可疑数据不应随便取舍,应该采用统计检验方法确定其是否来源于同一总体再决定取舍。在测量次数较少的情况下,多采用 Grubbs 法<sup>[11]</sup>。

随着制药工业的迅速发展,新药和新剂型不断增加,对药物分析方法的要求也日益严格。为了保证药品的质量,分析方法的可靠性也就为人们所关注,其实验认证的重要性更是不言而喻的。由于药物分析方法的认证和质量控制是一项复杂和费时的的工作,因此一些国家的法定机构和制药公司正在寻求将药物分析方法认证和质量控制方法标准化和一致性<sup>[2,7,10,12]</sup>。

### 参考文献

- [1]Lang J R, et al. J Pharm Biomed Anal, 1991;9:357
- [2]USP XX I 1995;1982~9
- [3]Buick AR, et al. J Pharm Biomed Anal, 1990;8:629
- [4]Inman EL. J. Chromatogr Sci, 1987;25:252
- [5]萧参等. 中国药学杂志,1993;28(7):425

- [6]曾苏. 药物分析杂志, 1989;9(4):249  
 [7]Shah V P, et al. Pharm Res, 1992;9(4):588  
 [8]Fabre H, et al. Analyst, 1993;118:1061  
 [9]Causey A G, et al. J Pharm Biomed Anal, 1990;8:625  
 [10]NIDA. Lab Tnspector Iraining mannual for the Na-  
 tional Lab Certification Program. DHHS Publication. 1991.  
 [11]罗旭. 化学统计学基础, 辽宁人民出版社, 1985;195~200  
 [12]曾苏. 中国医药工业杂志, 1995, 26(3):136

## 紫外分光光度法测定萘普生片的含量

黄金强 傅利道

(浙江台州市药品检验所 临海 317000)

**摘要** 采用乙醇为溶剂的紫外分光光度法测定萘普生片的含量, 不受辅料干扰, 简单、快速、准确。萘普生乙醇溶液的吸光系数( $E_{1\%}^{1\text{cm}}$  331nm)为 85.6, RSD 为 0.90% ( $n=20$ )。平均回收率为 100.4%, RSD 为 0.51% ( $n=5$ )。本法与中和法作了比较, 结果无明显差异 ( $P>0.05$ )。

**关键词** 萘普生片; 紫外分光光度法; 含量测定

### UV spectrophotometric determination of Naproxen tablet

Huang Jingqiang, Fu lidao

(Taizhou District Institute for Drug Control Zhejiang 317000)

**ABSTRACT** A UV spectrophotometric method for the determination of Naproxen tablet was studied. The results showed that the method was simple, rapid and accurate and was not interfered by vehicle. The absorption coefficient ( $E_{1\%}^{1\text{cm}}$  331nm) of Naproxen in alcohol was 85.6 and RSD was 0.90% ( $n=20$ ). The average recovery was 100.4% and RSD was 0.51% ( $n=5$ ). No significant difference was noticed between the results of this method and the volumetric method.

**KEY WORDS** UV spectrophotometry, Naproxen tablet, Determination

萘普生片的含量测定方法, 中国药典<sup>[1]</sup>为中和法, 专属性不强, 英国药典<sup>[2]</sup>采用紫外分光光度法, 但以易挥发且毒性较大的甲醇为溶剂。本文试以乙醇为溶剂的紫外分光光度法测定本品的含量, 结果准确, 操作简单。

#### 一、仪器与试剂

紫外分光光度计(日本岛津 UV-265FW 型, 国产 WFZ-800D<sub>2</sub> 型, 53W<sub>B</sub> 型, 751 型, 751G 型)。

萘普生精制品(原料药经无水乙醇重结

晶 2 次, 符合中国药典 1995 年版二部规定, 中和法含量为 100.01%), 萘普生片(规格 0.25g, 浙江仙居制药股份有限公司), 淀粉、硬脂酸镁(均药用规格), 乙醇(分析纯)。

#### 二、方法与结果

##### (一) 紫外吸收光谱的测定

取萘普生精制品制成每 1ml 中含萘普生 50 $\mu$ g 的乙醇溶液, 用 UV-265FW 型紫外分光光度计于 260~350nm 波长处扫描, 结果本品在 262、272、317 与 331nm 波长处均