

分子排阻色谱法测定抗菌药物中 高分子聚合物含量的不确定度评定

陈华龙,刘萌,姜丽君

(广东省韶关市食品药品检验所,韶关 512028)

摘要 目的 建立评定抗菌药物中高分子聚合物含量不确定度的方法和流程,为日常检验数据提供可信性分析。

方法 通过建立《中华人民共和国药典》2015 年版分子排阻色谱法测量高分子聚合物含量的数学模型,找出并评估不确定度的影响因素,计算合成标准不确定度和扩展不确定度。**结果** 合成标准不确定度为 0.013 50%,扩展不确定度为 0.027 00% ($k=2$)。**结论** 该方法可用于分子排阻法测定抗菌药物中高分子聚合物含量的不确定度评定。

关键词 抗菌药物;不确定度;高分子聚合物;色谱法;分子排阻

中图分类号 R978;R927.2

文献标识码 B

文章编号 1004-0781(2018)01-0095-06

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2018.01.025

不确定度是目前国际社会普遍接受和推荐使用的定量说明测量结果质量的一个参数^[1]。CNAS-CL01.2006《检验和校准实验室能力认可准则》中 5.4.6.2 条款明确规定检测实验室应具有并应用评定测量不确定度的程序^[2]。药品检测需进行大量的测量工作,当使用这些分析结果作为决策依据时,客观评价结果的可靠性非常重要。当检测结果处于限度值的边缘时,应该对整个检测过程进行一个不确定度的系统分析,以确定是否符合限度值标准。分子排阻色谱法是根据待测组分的分子大小进行分离的一种液相色谱技术。抗菌药物中的高分子聚合物是引发 β -内酰胺类抗菌药物药物变态反应的真正过敏原,严格控制抗菌药物中高分子聚合物的含量有重要的意义。目前青霉素类抗菌药物高分子聚合物的分析方法主要有离子交换色谱法、分子排阻法、高效液相色谱法、高效液相色谱-液质串联法、高效液相色谱-分子排阻色谱法串联法、高效毛细管电泳法等。分子排阻法具有灵敏、准确、简便、成本较低等优点而被《中华人民共和国药典》收录,作为青霉素类抗菌药物高分子聚合物的检查方法。注射用头孢曲松钠是第 3 代头孢菌素类抗菌药物,具有广谱、高效、长效、耐酶等特点而备受青睐,是临床用量和频率都较大的常用药^[3]。不确定度通过分析不确定度来源建立数学模型,评定数学模型中各个分量的不确定度,计算合成不确定度,确定扩展不确定度,报告不确定度结果等流程进行评价。笔者以注射用头孢曲松钠为例,应用分子排阻色谱法分析抗菌药物中高分子

聚合物含量的不确定度评定步骤和方法,为检验结果为边缘值提供解决思路,为检验者在日常工作中指出关注重点。

1 仪器与试剂

1.1 仪器 KGF-1 抗生素高聚物分析系统(上海金达生化仪器有限公司),定量重复性限:3%;METTLER TOLEDO XPE205 DR 分析天平, $max=81\text{ g}/220\text{ g}$, $d=0.01\text{ mg}/0.1\text{ mg}$, $e=0.1\text{ mg}/1\text{ mg}$ (81 g 量程,0~5 g,范围 MPEV=0.5e=0.05 mg;220 g 量程,0~50 g 范围, MPEV=5 e=0.5 mg);BOMEX 量瓶。

1.2 试剂 注射用头孢曲松钠(华北制药河北华民药业有限责任公司,批号:AD5131212,规格:1.0 g);头孢曲松对照品(批号:130480-201504,含量按头孢曲松 $C_{18}H_{18}N_8O_7S_3$ 计 83.9%,中国食品药品检定研究院);蓝色葡聚糖 2000(GE Healthcare);磷酸氢二钠(广州牌化学试剂,批号:20120701-1),磷酸二氢钠(广州牌化学试剂,批号:20111203-1)。

1.3 色谱条件 色谱柱:葡萄糖凝胶 G-10(10~120 μm),玻璃柱内径 1.4 cm,柱长 36 cm,流动相 A:pH 值 7.0 的 $0.1\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 磷酸盐缓冲液 [$0.1\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 磷酸氢二钠溶液- $0.1\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 磷酸二氢钠溶液(61:39)],流动相 B:水,流速: $1.5\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$,检测波长:254 nm,进样量:200 μL ^[4-5]。

2 实验操作流程

2.1 系统适用性实验 取 $0.4\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 蓝色葡聚糖 2000 溶液 200 μL 注入液相色谱仪,分别以流动相 A、B 为流动相进行测定,记录色谱图。按蓝色葡聚糖 2000 峰计算理论板数均不低于 400,拖尾因子均应小于 2.0。在两种流动相系统中蓝色葡聚糖 2000 峰保留时间的比值应为 0.93~1.07,对照溶液主峰和供试品

收稿日期 2016-10-19 修回日期 2017-01-14

作者简介 陈华龙(1979-),男,广东韶关人,副主任药师,学士,从事药品质量检验。电话:0751-8722993 E-mail:765482622@qq.com。

溶液中聚合物峰与相应色谱系统中蓝色葡聚糖 2000 峰的保留时间的比值均应为 0.93~1.07。称取头孢曲松约 0.2 g 置 10 mL 量瓶中,用 0.4 mg·mL⁻¹ 的蓝色葡聚糖 2000 溶液定容,摇匀,量取 200 μL 注入液相色谱仪,用流动相 A 进行测定,记录色谱图。高聚体的峰高与单体与高聚体之间的谷高比应大于 2.0。另以流动相 B 为流动相,精密量取对照溶液 200 μL,连续进样 5 次,峰面积的 RSD 应 ≤5.0%^[4-5]。本实验系统适用性全部符合要求。

2.2 对照品溶液的制备 精密称取头孢曲松对照品 W_s 约 12 mg,用纯化水溶解至 100 mL(V_s) 量瓶,作为对照品溶液。对照品溶液在流动相 B 中连续进 5 次对照品溶液,取 5 次峰面积(日常实验使用系统适用性实验中的 5 次对照品峰面积)平均值作为对照品峰面积 A_s ^[4-5]。

2.3 供试品溶液的制备 取注射用头孢曲松钠 5 瓶,除去标签、铝盖,容器外壁用乙醇擦净,干燥,分别迅速精密称定,倾出内容物,容器用水洗净,在 80 ℃ 干燥箱中至完全干燥后,分别精密称定每一容器的质量,求出每瓶的装量,计算其平均值,作为平均装量 W_a 。取上述内容物 W_t (相当于头孢曲松 0.2 g),用水定容至 10 mL(V_t) 量瓶,滤过,作为供试品溶液。在流动相 A 中进 1 次供试品溶液,将峰面积作为供试品峰面积 A_t ^[4-5]。

2.4 计算头孢曲松钠聚合物含量 按《中华人民共和国药典》2015 年版二部注射用头孢曲松钠检查项下头孢曲松聚合物[检查]规定含头孢曲松聚合物以头孢曲松计,不得过 0.8%^[4-5]。

3 测量模型和不确定度来源分析

3.1 测量模型 由《中华人民共和国药典》2015 年版二部注射用头孢曲松钠[检查]项下头孢曲松聚合物^[4-5],可得头孢曲松聚合物计算公式为:

$$X = \frac{W_j}{W_y} \times 100\%$$

W_j 为样品中头孢曲松聚合物的质量(g); W_y 为样品中头孢曲松的质量(g)

$$\text{其中 } W_j = \frac{W_s P}{A_s} V_t, W_y = W_t \frac{W_b}{W_a}, \text{整理得:}$$

$$X = \frac{\frac{W_s P}{V_s} A_t W_a}{\frac{W_t}{V_t} A_s W_b} \times 100\%$$

式中: X 为样品中头孢曲松聚合物含量(%); W_s

为对照品取样量(g); P 为对照品含量(83.9%); V_s 为对照品量瓶体积(mL); A_t 为供试品峰面积; V_t 为供试品量瓶体积(mL); A_s 为对照品峰面积; W_t 为供试品取样量(g); W_b 为标示量(1.0 g, 不确定度值为 0); W_a 为平均装量(g)。

$$\text{设 } \rho_s = \frac{W_s P}{V_s}, \rho_t = \frac{W_t}{V_t}, \text{整理后得:}$$

$$X = \frac{\rho_s A_t W_a}{\rho_t A_s W_b} \times 100\%$$

式中: ρ_s 为对照品溶液浓度(g·mL⁻¹); ρ_t 为供试品溶液浓度(g·mL⁻¹)

X 的测定值是以测定数据给出,重复性标准不确定度不可忽略。在 $X = \frac{\rho_s A_t W_a}{\rho_t A_s W_b} \times 100\%$ 中加入重复性修正量 R ,其值视为零,不确定度非零。加入重复性修正量变为 $Y = X + R$,式中: Y 为考虑重复性影响后,样品中头孢曲松聚合物含量(%); R 为重复性修正量,其值视为零,不确定度非零。

以 $X = \frac{\rho_s A_t W_a}{\rho_t A_s W_b} \times 100\%$ 和 $Y = X + R$ 组合作为评定不确定度的测量模型。

3.2 不确定度来源分析 不确定度来源用因果图表示见图 1。

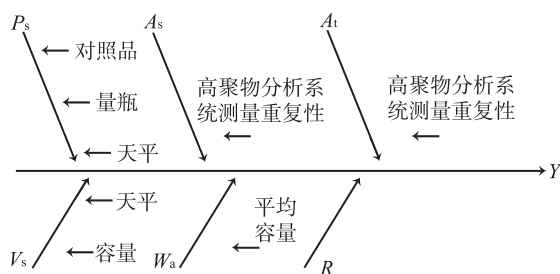


图 1 不确定度来源分析图

3.3 合成标准不确定度表达式 其中 A_t 和 A_s 有共同的不确定度来源,即高聚物分析系统的测量重复性,但是测量值是随机的,之间相关性不明显,且两者之间值相差较大(见具体数值),故两者之间的相关性可以忽略。同时 W_t 和 W_s 共用一个天平,但是两者取样量相差很大,相关性也可以忽略。 W_b 是一个常量,不确定度值为 0。故 X 的标准不确定度表达式为^[6-7]:

$$u_r(X) = \sqrt{u_r^2(\rho_s) + u_r^2(\rho_t) + u_r^2(A_s) + u_r^2(A_t) + u_r^2(W_a)}$$

式中:

$u_r(X)$ 为样品中头孢曲松聚合物含量的相对标准

不确定度; $u_r(\rho_i)$ 为供试品浓度的相对标准不确定度; $u_r(A_i)$ 为供试品峰面积的相对标准不确定度; $u_r(\rho_s)$ 为对照品浓度的相对标准不确定度; $u_r(A_s)$ 为对照品峰面积的相对标准不确定度; $u_r(W_a)$ 为平均装量的相对标准不确定度; X 为样品中头孢曲松聚合物含量(%); $u(Y)$ 为考虑重复性影响后, 样品中头孢曲松聚合物含量的合成标准不确定度; $u(X)$ 为样品中头孢曲松聚合物含量的标准不确定度; $u(R)$ 为重复性的标准不确定度。

4 标准不确定度的评定

4.1 对照品溶液的浓度 ρ_s 的相对标准不确定度 $u_r(\rho_s)$ $u_r(\rho_s)$ 对照品取样量 W_s 、对照品纯度 P 和对照品稀释体积 V_s 引入, $\rho_s = \frac{W_s P}{V_s}$, P 为头孢曲松对照品的纯度, 而头孢曲松对照品的提供方中国食品药品检定研究院暂时没有给出对照品的不确定度, 故暂时认为 P 的不确定度为 0。而 W_s 和 V_s 两者不相关, 故:

$$u_r(\rho_s) = \sqrt{u_r^2(W_s) + u_r^2(V_s)}$$

4.1.1 评定 $u_r(W_s)$ (B 类评定程序) 对照品取样量 W_s 的不确定度由天平引入, 天平的不确定度来源主要是允许误差和重复性界限性叠加, 其标准不确定度分别为 $u_{\text{允差}}(W_s)$ 和 $u_{\text{重复性}}(W_s)$ 。笔者采用法定允许误差值^[8], 两者均为 0.05 mg, 均认为矩形分布。

$$u_{\text{允差}}(W_s) = \frac{0.05 \text{ mg}}{\sqrt{3}} = 0.02887 \text{ mg} = 0.00002887 \text{ g}$$

$$u_{\text{重复性}}(W_s) = \frac{0.05 \text{ mg}}{\sqrt{3}} = 0.02887 \text{ mg} = 0.00002887 \text{ g}$$

$$u(W_s) = \sqrt{u_{\text{允差}}^2(W_s) + u_{\text{重复性}}^2(W_s)} =$$

$$\sqrt{0.00002887^2 + 0.00002887^2} = 0.00004083 \text{ g}$$

为保证不确定度的可靠性, 取最小对照品取样量计算 W_s 的相对不确定度, 故:

$$u_r(W_s) = \frac{0.00004083 \text{ g}}{0.01075 \text{ g}} = 0.003798$$

4.1.2 评定 $u_r(V_s)$ (B 类评定程序) 100 mL 量瓶(A 级)的不确定度来源主要是量瓶允许误差和温度影响线叠加。查阅 JJG196-2006《常用玻璃仪器》检定规程^[9], 容量为 100 mL 的量瓶(A 级)的容量误差为 $\pm 0.10 \text{ mL}$, 认为矩形分布, 故: $u_{\text{允差}}(V_s) = \frac{0.10 \text{ mL}}{\sqrt{3}} = 0.05774 \text{ mL}$ 。

笔者测量过程实验温度为 $(20 \pm 5)^\circ\text{C}$, 量瓶标定温度为 20°C , 液体的体积膨胀远大于量瓶体积膨胀, 故只考虑液体的体积膨胀, 将供试品的体积膨胀系数

作为水的膨胀系数: $0.00021^\circ\text{C}^{-1}$, 因此产生的体积增量为 $100 \times 0.00021 \times 5 = 0.1050 \text{ mL}$, 认为矩形分布, 故:

$$u_{\text{温度}}(V_s) = \frac{0.1050 \text{ mL}}{\sqrt{3}} = 0.06062 \text{ mL}$$

$$u(V_s) = \sqrt{u_{\text{允差}}^2(V_s) + u_{\text{重复性}}^2(V_s)} = \sqrt{0.05774^2 + 0.06062^2} = 0.08372 \text{ mL}$$

$$u_r(V_s) = \frac{0.08372 \text{ mL}}{100 \text{ mL}} = 0.0008372$$

4.1.3 评定 $u_r(\rho_s)$ $u_r(\rho_s) = \sqrt{u_r^2(W_s) + u_r^2(V_s)} = \sqrt{0.003798^2 + 0.0008372^2} = 0.003889$

4.2 供试品溶液的浓度 ρ_i 的相对标准不确定度 $u_r(\rho_i)$ 供试品溶液的浓度 ρ_i 的不确定度由供试品取样量 W_i 和 V_i 引入, $\rho_i = \frac{W_i}{V_i}$, 两者不相关, 故: $u_r(\rho_i) =$

$$\sqrt{u_r^2(W_i) + u_r^2(V_i)}。$$

4.2.1 评定 $u_r(W_i)$ (B 类评定程序) 其影响因素与“4.1.1”完全相同, 查阅分析天平检定证书, $0 \sim 50000 \text{ e}$ 的法定允许示值误差为 $\pm 0.5 \text{ e}$ ($\text{e} = 10 \text{ d} = 1 \text{ mg}$), 天平重复性误差为 10 d , 但其实验载荷为 200 g 。笔者采用法定允许误差值, 两者均为 0.5 mg , 均认为矩形分布。故:

$$u_{\text{允差}}(W_i) = \frac{0.5 \text{ mg}}{\sqrt{3}} = 0.2887 \text{ mg} = 0.0002887 \text{ g}$$

$$u_{\text{重复性}}(W_i) = \frac{0.5 \text{ mg}}{\sqrt{3}} = 0.2887 \text{ mg} = 0.0002887 \text{ g}$$

$$u(W_i) = \sqrt{u_{\text{允差}}^2(W_i) + u_{\text{重复性}}^2(W_i)} =$$

$$\sqrt{0.0002887^2 + 0.0002887^2} = 0.0004083 \text{ g}$$

同样为保证不确定度的可靠性, 取最小供试品取样量计算 W_i 的相对不确定度, 故:

$$u_r(W_i) = \frac{0.0004083 \text{ g}}{0.2050 \text{ g}} = 0.001992$$

4.2.2 评定 $u_r(V_i)$ (B 类评定程序) 10 mL 量瓶(A 级)的不确定度来源主要是量瓶允许误差和温度影响线性叠加, 与“4.1.2”相同。

$$u_{\text{允差}}(V_i) = \frac{0.020 \text{ mL}}{\sqrt{3}} = 0.01155 \text{ mL}$$

笔者测量过程实验温度为 25°C , 量瓶标定温度为 20°C , 液体的体积膨胀远大于量瓶体积膨胀, 故只考虑液体的体积膨胀, 将供试品的体积膨胀系数看做水的膨胀系数: $0.00021^\circ\text{C}^{-1}$, 因此产生的体积增量为 $10 \times 0.00021 \times 5 = 0.0105 \text{ mL}$, 认为矩形分布, 故:

$$u_{\text{温度}}(V_1) = \frac{0.010\ 5\ \text{mL}}{\sqrt{3}} = 0.006\ 062\ \text{mL}$$
$$u(V_1) = \sqrt{u_{\text{允差}}^2(V_1) + u_{\text{重复性}}^2(V_1)} = \sqrt{0.011\ 55^2 + 0.006\ 062^2} = 0.013\ 30\ \text{mL}$$

故： $u_r(V_1) = \frac{0.013\ 30\ \text{mL}}{10\ \text{mL}} = 0.001\ 330$ 。

4.2.3 评定 $u_r(\rho_1)$ $u_r(\rho_1) = \sqrt{u_r^2(W_1) + u_r^2(V_1)} = \sqrt{0.001\ 992^2 + 0.001\ 330^2} = 0.002\ 395$ 。

4.3 评定对照品峰面积 A_s 的相对标准不确定度 $u_r(A_s)$ (A 类评定程序) 在系统适用性实验中要求精密量取对照溶液 200 μL , 连续进样 5 次, 峰面积的 RSD 应不大于 5.0%。11 次独立实验中 5 次对照品峰面积的 RSD 均不大于 2.0%。设 5 次进样峰面积 (表 1) 实验标准差为 S_{A_s} , 根据 JJF 1059.1-2012 中 4.3.2.4 合并标准差的评定方法^[6],

$$u(A_s) = \sqrt{\frac{1}{m \times n} \sum_{i=1}^m S_{A_{si}}^2} = 8\ 493.1$$

其中 $m=11, n=5$ 。为保证不确定度的可靠性, 取最小对照品峰面积计算对照品峰面积相对不确定度:

$$u_r(A_s) = \frac{8\ 493.1}{4\ 158\ 342.5} = 0.002\ 042$$

由供试品峰面积 A_1 的相对标准不确定度可见取 5 次对照品峰面积平均值作为对照品峰面积, 可显著降低对照品峰面积引入的不确定度。

4.4 评定供试品峰面积 A_1 的相对标准不确定度 $u_r(A_1)$ (A 类评定程序) 由于供试品峰面积取一次测量数据作为最后结果, 故查阅抗生素高聚物分析系统检定证书, 其定量重复性为 1.4%。故: $u_r(A_1) = 0.014\ 00$ 。

4.5 评定平均装量 W_a 的相对标准不确定度 $u_r(W_a)$ (A 类评定程序) 样品装量均匀性不确定度的考察,

通过 11 次独立实验, 每次取 5 瓶进行装量称量 (表 2), 取平均值作为平均装量, 按 JJF 1059.1-2012 中 4.3.2.5 合并标准差的评定方法评定^[6], 故 $S(W_a) = \sqrt{\frac{1}{m} \sum_{i=1}^m S_i^2} = 0.0121\ 5\ \text{g}$, $u(W_a) = \frac{S(W_a)}{\sqrt{n}} = 0.0121\ 5\ \text{g}$, 其中 $m=11, n=1$ 。

同样为保证不确定度的可靠性, 取最小平均装量计算平均装量相对不确定度: $u_r(W_a) = \frac{0.012\ 15\ \text{g}}{1.138\ 9\ \text{g}} = 0.010\ 67$ 。

4.6 计算 $u_r(X)$ $u_r(X) = \sqrt{u_r^2(\rho_s) + u_r^2(\rho_l) + u_r^2(A_s) + u_r^2(A_l) + u_r^2(W_a)} = \sqrt{0.004\ 075^2 + 0.002\ 182^2 + 0.004\ 704^2 + 0.014\ 00^2 + 0.003\ 958^2} = 0.018\ 30$

取 11 次独立实验中最大值作为 X , $u(X) = u_r(X) \times X = 0.018\ 30 \times 0.215\ 4\% = 0.003\ 942\%$ 。

4.7 评定 $u(R)$ 重复性不确定度: 按贝塞尔公式计算 11 次注射用头孢曲松钠聚合物含量 (表 3) 标准差 $S(X)$:

$$S(X) = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2} = 0.000\ 129\ 1$$

其中 $n=11$, $u(R) = \frac{S(X)}{\sqrt{n}} = 0.000\ 129\ 1$, 其中 $n=1$ 。

4.8 计算合成标准不确定度 $u_c(Y)$ $u_c(Y) = \sqrt{u^2(X) + u^2(R)} = \sqrt{0.000\ 394\ 2^2 + 0.000\ 129\ 1^2} = 0.000\ 135\ 2 = 0.013\ 50\%$ 。

4.9 扩展不确定度评估 取包含因子 $k=2$, 扩展不确定度为: $U = u_c(Y) \times 2 = 0.013\ 50\% \times 2 = 0.027\ 00\%$ 。

4.10 测量结果 本次被检样品中头孢曲松聚合物含量以头孢曲松计含量为 0.190 1% ($U=0.027\ 00\%, k=2$)。

表 1 对照品峰面积

序号	1	2	3	4	5	\bar{x}	s
1	4 406 826.5	4 413 329.3	4 406 730.0	4 411 218.0	4 431 766.5	4 413 974.1	10 345.850 9
2	4 463 518.9	4 478 089.8	4 429 167.7	4 450 744.1	4 518 139.3	4 478 681.8	25 424.435 9
3	4 498 958.8	4 478 605.3	4 483 701.4	4 491 011.3	4 474 706.8	4 485 396.7	9 730.434 3
4	4 500 206.9	4 522 664.4	4 537 230.0	4 510 604.0	4 524 511.3	4 519 043.3	14 140.360 6
5	4 383 361.5	4 383 361.5	4 388 563.9	4 423 455.8	4 430 455.2	4 401 839.6	23 158.352 9
6	4 215 340.9	4 266 652.4	4 270 822.3	4 288 927.1	4 317 090.0	4 271 766.5	37 281.361 6
7	4 604 833.4	4 598 374.7	4 589 427.8	4 601 846.0	4 639 525.2	4 606 801.4	19 184.155 9
8	4 427 427.2	4 405 887.5	4 416 293.9	4 419 258.0	4 425 670.3	4 418 907.4	8 584.796 3
9	4 479 036.9	4 484 420.4	4 488 708.5	4 492 673.6	4 505 160.2	4 489 999.9	9 873.819 8
10	4 679 100.3	4 664 294.7	4 668 432.7	4 659 636.9	4 627 710.1	4 659 834.9	19 345.604 1
11	4 161 691.1	4 152 449.3	4 146 479.7	4 169 275.6	4 161 816.8	4 158 342.5	8 920.095 1

表 2 平均装量							g
序号	1	2	3	4	5	\bar{x}	s
1	1.147 1	1.104 1	1.147 3	1.129 5	1.166 6	1.138 9	0.023 48
2	1.135 7	1.150 8	1.129 8	1.146 5	1.142 1	1.141 0	0.008 382
3	1.140 5	1.144 6	1.147 3	1.127 1	1.138 7	1.139 6	0.007 781
4	1.139 6	1.129 8	1.147 6	1.149 3	1.137 4	1.140 7	0.007 945
5	1.134 1	1.167 8	1.131 9	1.139 2	1.141 3	1.142 9	0.014 45
6	1.141 3	1.148 7	1.132 3	1.127 3	1.150 6	1.140 0	0.010 13
7	1.137 6	1.139 6	1.145 8	1.123 2	1.150 2	1.139 3	0.010 29
8	1.125 1	1.148 2	1.130 2	1.142 7	1.152 0	1.139 6	0.011 58
9	1.146 0	1.147 9	1.124 1	1.141 9	1.149 9	1.142 0	0.010 41
10	1.138 7	1.142 5	1.160 2	1.131 9	1.137 6	1.142 2	0.010 77
11	1.139 5	1.136 3	1.140 6	1.154 2	1.159 2	1.146 0	0.010 09

表 3 样品重复测定						
序号	对照品 取样量/g	对照品峰面积	供试品 取样量/g	供试品峰面积	平均 装量/g	头孢曲松聚合物 含量/%
1	0.011 87	4 413 974.1	0.210 7	1 558 431.5	1.138 9	0.190 1
2	0.011 93	4 478 681.8	0.213 3	1 566 068.9	1.141 0	0.187 2
3	0.011 95	4 485 396.7	0.233 7	1 835 341.1	1.139 6	0.200 2
4	0.012 33	4 519 043.3	0.218 4	1 801 411.8	1.140 7	0.215 4
5	0.011 83	4 401 839.6	0.230 7	1 790 952.0	1.142 9	0.200 1
6	0.011 59	4 271 766.5	0.229 2	1 517 187.4	1.140 0	0.171 8
7	0.012 36	4 606 801.4	0.226 6	1 621 533.3	1.139 3	0.183 5
8	0.011 98	4 418 907.4	0.228 0	1 595 050.1	1.139 6	0.181 3
9	0.012 16	4 489 999.9	0.226 6	1 552 142.8	1.142 0	0.177 7
10	0.012 62	4 659 834.9	0.225 4	1 588 920.4	1.142 2	0.183 0
11	0.011 35	4 158 342.5	0.225 6	1 713 342.8	1.146 0	0.199 3

5 讨论

系统适用性实验只是用于验证高聚物分析系统和色谱柱是否达到实验要求,不代入计算,不影响最终测量值,故系统适用性实验无需进行测量不确定度的评定。而为保证实验的稳定性以及结果的可靠性和准确性,在实验过程中不间断地进行系统适用性实验。

不确定度的分析应尽可能地考察所有不确定度分量,以免遗漏。由结果可以看出,重复性对不确定度值影响最大,故在日常实验操作过程中应严格控制实验条件,操作流程规范化,以保证实验结果有较好的重复性。

供试品峰面积和平均装量引入的不确定度值较大。供试品峰面积由于取一次结果作为最后结果,故引入较大的不确定度,对于结果为边缘值的检品,可进行多次进样,以降低供试品峰面积引入的不确定度,增加结果的可靠性。对照品峰面积取系统适用性实验中的 5 次平均值,且 RSD 值应小于 5.0%,可以验证仪器重复性和稳定性,同时也显著降低了仪器重复性引入的不确定度。平均装量的测量是取 5 支供试品的平均值,称量过程对不确定度值影响较小,主要受厂家装载工艺水平影响。

对照品浓度引入的不确定度中,对照品由于称取量较少(约 12 mg),故而在称量上引入的不确定度值较大,天平操作流程规范化,选择高灵敏度的天平可降低称量带入的不确定度。中国食品药品检定研究院的对照品并没有给出对照品的不确定度值,在计算对照品浓度时,将对照品纯度的不确定度值设为 0。

笔者通过注射用头孢曲松钠的高分子聚合物含量的不确定度评定,提示日常药品检验工作中需要注意的关键环节,作为检验报告数据的补充,更完善准确地反映测量值,同时也为抗菌药物中高分子聚合物不确定度评定提供参考。

参考文献

[1] 王丽楠,杨美华,陈建民.不确定度分析在药物研究中的应用[J].中草药,2008,39(3):464-467.

[2] CNAS-CL01.检测和校准实验室能力认可准则[S].2006.

- [3] 刘翠丽,刘太雨,田春华.注射用头孢曲松钠临床使用中常见问题刍议[J].中国药物警戒,2013,10(8):497-500.
- [4] 国家药典委员会.中华人民共和国药典(二部)[M].北京:中国医药科技出版社,2015:253.
- [5] 国家药典委员会.中华人民共和国药典(四部)[M].北京:中国医药科技出版社,2015:62-63.
- [6] 中华人民共和国国家计量技术规范.JJF1059.1-2012 测量不确定度评定与表示[S].2012.
- [7] 中华人民共和国国家计量技术规范.JJF1135-2005 化学分析测量不确定度评定[S].2005.
- [8] 中华人民共和国国家计量检定规程.JJG 1036-2008 电子天平[S].2008.
- [9] 中华人民共和国国家计量检定规程.JJG 196-2006 常用玻璃量器[S].2006.

2018 年全国医药学术交流会 暨临床药学与药学服务研究进展培训班征文通知

2017 年,我国医疗改革全面深化,公立医院全部取消药品加成,实行医药分开管理,医疗机构药学服务工作面临新的任务和挑战。在新医改的背景下,提升临床药学与药学服务能力,保证民众用药合理、安全和有效,是当今医院药学工作者不容忽视的重要工作。为此,中国药理学会和《医药导报》编辑部通过研究决定,拟于 2018 年 5 月下旬在湖北武汉市举办“2018 年全国医药学术交流会暨临床药学与药学服务研究进展培训班”。会议主题为“强化临床合理用药 确保民众用药安全”。会议由中国药理学会主办,《医药导报》编辑部承办。届时将邀请国内专家、学者就会议主题作专题报告,并进行学术交流和研讨,参加会议代表均可获得国家继续医学教育学分 10 分。现将征文内容及有关事项通知如下。

1 征文内容

①规范医疗服务行为、完善药事管理质量控制体系;②加强处方审核和处方点评工作的实践与案例分析;③抗菌药物临床应用专项督查和整治效果分析;④药品零加成后的医院药学管理与建设实践;⑤药学服务信息化技术的建设和新进展;⑥实施阳光用药工程的经验与体会;⑦临床药师培训与开展药学服务的典型案例分析;⑧做好用药安全监测和差错上报工作体会;⑨开展静脉用药集中调配和职业防护工作的研究;⑩围绕临床用药问题展开的临床研究;⑪提升医院药学学科建设能力的实践;⑫与会议主题相关的其他内容。

2 征文要求

未公开发表的论文均可作为本次会议征文稿件,来稿全文在 5 000 字以内,综述不超过 6 000 字。论文撰写格式请参照《医药导报》2017 年第 1 期第 IX 页《医药导报》简介与投稿须知或登陆《医药导报》网站首页查看。投稿论文请通过《医药导报》网站(www.yydbzz.com 或者 www.yydb.cn)在线投稿,请在论文首页右上角注明“会议征文”。与会代表提交的论文均将作为大会交流材料,若经大会学术组研究同意,优秀论文可作大会发言,请论文发言者预先制作 PPT 课件并按时与会。征文经有关专家审阅通过后,可在《医药导报》(中国药理学会主办,国家科技部中国科技论文统计源期刊,中国科技核心期刊)正刊或增刊上发表。

征文截止时间:2018 年 3 月 30 日。会议具体时间地点将另行通知。联系方式:武汉市解放大道 1095 号同济医院《医药导报》编辑部,邮编:430030,电话:027-83643083,027-83666619(fax),E-mail:yydbzz@163.com。

中国药理学会