doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2021.17.007

药品标准物质规范化管理和使用探讨

李 瑶[1],尹良军[1],朱静君[1],张 鹏[2]

(1.陕西省铜川市食品药品检验检测中心,陕西 铜川 727031; 2.陕西省铜川市农畜产品质量安全检验检测中心,陕西 铜川 727031)

摘要:目的 建立药品标准物质的管理程序并规范使用范围。**方法** 对标准物质的采购、贮存、验收、使用、销毁等全过程管理进行分析,总结存在的问题,并提出解决对策。**结果** 存在的问题主要有对照品与标准品混用、将标准物质不用于其标定的测定方法;对策建议包括明晰对照品的概念和分类,建立采购、验收入库、分类贮存、正确使用、清库销毁等规范化管理程序。**结论** 药品标准物质是国家药品标准不可分割的组成部分,也是实验室开展检测/校准工作、控制药品质量必不可少的重要工具,规范化管理和使用药品标准物质,对于校正检验偏差,提高检验结果的准确性和可靠性具有重要意义。

关键词:药品;标准物质;规范化;药事管理

中图分类号:R95 **文献标志码:**A **文章编号:**1006－4931(2021)17－0024－04

Standardized Management and Use of Pharmaceutical Standard Materials

LI Yao[1], YIN Liangjun[1], ZHU Jingjun[1], ZHANG Peng[2]

(1. Tongchuan Institute for Food and Drug Control, Tongchuan, Shaanxi, China 727031; 2. Tongchuan Agricultural and Livestock Products Quality and Safety Inspection Center, Tongchuan, Shaanxi, China 727031)

Abstract:Objective To establish the management procedure and standardized use scope of pharmaceutical standard materials. **Methods** The whole process management of purchasing, storage, acceptance, use and destruction of pharmaceutical standard materials was analyzed, the existing problems were summarized, and the corresponding countermeasures were put forward. **Results** The main problems were as follows: the mixed use of reference materials and the standard materials, and the standard materials were not used in the determination method of its calibration. The countermeasures and suggestions included clarifying the concept and classification of reference materials, as well the establishment of standardized management procedures of procurement, acceptance and warehousing, classified storage, correct use, clearance and destruction. **Conclusion** As an integral part of the national drug standard, pharmaceutical standard materials are also an essential tool for laboratories to carry out testing/calibration work and control drug quality. Standardized management and use of pharmaceutical standard materials are of great significance for correcting test deviation and improving the accuracy and reliability of test results.

Key words: drug; standard material; standardization; pharmaceutical administration

国家药品标准物质是国家颁布的计量标准,是国家药品标准的重要组成部分,是药品检定的重要物质基础,是控制药品质量必不可少的工具,是实现量值传递的安全载体,也是作为校正测试仪器与方法的物质标准[1]。在药品的分析与检验中,标准物质的不规范贮藏与使用是偏差的来源之一,只有严格按使用说明书要求管理和使用标准物质,才能提高药品检验结果的准确性。规范化和制度化管理及使用标准物质,在一定程度上可反映实验室工作的高水准和高质量。为此,借鉴国际药品标准物质的管理要求,结合工作实践,阐述了药品标准物质管理和使用中的常见问题及解决办法,探索并建立了简便、实用、科学、有效的管理程序。现报道如下。

1 建立规范化管理程序

1.1 对照品的概念和分类

明晰标准物质的概念、熟悉标准物质的分类是有效管理对照品的基础。2020年版《中国药典(四部)》凡例[2]中规定:国家药品对照品系指国家药品标准中用于鉴别、检查、含量测定、杂质和有关物质检查等的标准物质,但不包括色谱法中的内标物质。标准品系指用于生物检定、抗菌药物或生物药品中含量或效价测定的标准物质,以效价单位(U)表示。两者均由国务院药品监督管理部门指定的单位制备、标定和供应[3]。

根据用途,药品标准物质可分为5类,包括标准品、对照品、对照提取物、对照药材、参考品[2]。常用对照品可分为以下5类:1)鉴别用,用于鉴别项下红外、薄层色谱等;2)检查用,用于检查项下有关物质、溶出度、含量均匀度等,纯度一般不低于99%;3)含量测定用,用于含量测定,纯度应不低于99.5%;4)熔点校正用,用于校正熔点温度计,如偶氮苯(69 ℃)、磺胺(166 ℃)、双氰胺(210.5 ℃)、糖精(229 ℃)、酚酞(263 ℃)等;5)溶出度校正片,通常为水杨酸校正片,用于校正溶出仪或试验操作技术。

1.2 采购

由实验室标准物质管理员申报标准物质采购计划,质量管理科负责购买。标准物质管理员应具有药学或分析专业知识,熟悉标准物质的性质、贮存条件、实验室质

第一作者:李瑶,女,大学本科,主管药师,研究方向为药品质量安全和药物分析,(电子信箱)463007751@qq.com。

量管理程序。管理员一般应在第 4 季度清查标准物质使用情况，对下年度的需求量进行预测，并制订采购计划。国内购买应首选国家标准计量主管部门批准、颁布并授权生产的标准物质，可直接从中国食品药品检定研究院（简称中检院）邮购，也可在被授权的二级供应商处购买。若确因工作需求要购买进口标准物质时，一定要对经销商的资质进行评估[4]。2015 年版《中国药典》涉及药品标准物质 1 019 种，中检院可提供 997 种（97.84%）；2020 年版《中国药典》涉及药品对照品 4 980 种，中检院可提供 4 298 种（86.31%）。

1.3 验收入库

专人验收：科室标准物质管理员负责接收和验收标准物质。

外观验收：对新购回的标准物质首先应进行外观验收。管理员要认真复核与购买单的一致性，核对名称、适用范围，退回不符合要求者，验收符合要求者。检查外包装密封是否完好，有无破损与泄漏。检查瓶贴标签、证书、标识是否清楚，物理性质是否正确，生产日期、效期、纯度是否满足试验条件，贮存条件有无特殊要求[5]。退回外观验收不合格者，验收合格者填写对照品入库入账记录，此账目可参考固定资产管理账目，一品一账。首页编写品种登记目录，内页 1 个品种 1 页账目。填写内容包括购进日期、品名、批号、编号、收入数量、来源、效期及存放地点，之后方可入库。做好纸质账目的同时可设置 Excel 电子表格账目，以方便查询。

技术性验收：1）采用不同标准物质间相互比对的方法，如不同制造商、同一制造商的不同批号，用一级标准物质对二级标准物质进行核查；2）通过实验室间比对确认量值；3）送至有资质的校准机构进行校准；4）测试样品时插入对照品溶液，采用间隔回测的方法；5）测试近期参加过水平测试结果满意的样品、检测足够稳定的不确定度与被核查对象相近的实验室质量控制样品，采用 t 检验法进行确认[6]。技术性验收合格者可正常使用，不合格者可视情况降级使用，并备注好该品种、该批号，以供下次购买参考。

1.4 分类贮存

贮存条件：2020 年版《中国药典（四部）》其他通则项下 0291 国家药品标准物质通则，第五条“国家药品标准物质的储存”规定，“国家药品标准物质的储存条件根据其理化特性确定。除另有规定外，国家药品标准物质一般在室温条件下储存”。因此，标准物质一般存放于干燥、阴凉、避光的常温环境中，特殊品种应按瓶贴标签或证书要求妥善保存，如维生素 E 需避光低温保存，某些批号的辅酶 Q10 需冷冻保存等。

贮存方式：检测实验室内设置专区有序存放标准物质，该区域应标识清楚、明显。由管理员编制存放目录，按类别分为一般化学对照品、抗菌药物、中药对照品、对照药材、麻精毒放、英国政策化学家实验室（LGC）杂质、体外诊断标准品、标准溶液等大类分柜保存。每柜可另设分区，选择查找方便、快速的方法分区域保存，建议以中文名首字母顺序摆放。

贮存期限：要注意标准物质的使用期限，过期、变质的不宜使用。对于中检院不再保障其效值的标准物质批号，使用前应对其做好评估，且开瓶后建议一次性用完，以免开瓶后长期不用，一经打开即应在开封标签上注明开启日期、开启人和有效期[7]。同时，重复使用过程中应尽量避免标准物质的分解、污染或吸潮，尽量使用称量纸条称量，使用完毕立即用封口膜封存，并按规定储存。

1.5 正确使用

标准物质使用原则：标准物质使用原则为节约成本，杜绝浪费，减少误差，称样量的差异应能保证更低的相对误差，实际工作中用精度为万分之一的天平精密称定 10 mg 标准物质，就能满足普通药品含量测定的稳定性和重复性需求；标准物质使用后，应及时记录，包括使用日期、使用批号、使用数量、使用人，同时在 Excel 电子表格账目上下账。

正确开启：很多标准物质置玻璃安瓿中保存，启开时必须严格防止玻璃屑掉入瓶中。正确操作方法如下：轻微振敲安瓿，尽量使内容物聚集于底部，砂轮切割几圈后，平置或头部略向下斜置安瓿，带好防护手套，双手拇指顶住颈部发力，注意拇指与食指不要捏得过紧，以免捏碎头部。启开安瓿后，将安瓿稍许向下倾斜，轻微振敲，因玻璃屑较重，若混入内容物中，可将其振出。

严格密封：使用后，应严格密封，或转移至经 105 ℃烘干后并置干燥器中冷却至室温的西林瓶中密封，置干燥器中，某些品种应按使用说明再置冰箱中冷藏。对于易吸潮的标准品、对照品，如奥美拉唑等用于含量测定，启开后应立即使用，剩余部分可再次用于鉴别，建议不再用于含量测定；对于引湿性较弱、稳定性良好的品种，如氯霉素等启开后若保存得当，可用于含量测定，使用时间视储存条件而定，必要时做期间检查[8-11]。

保证药品检验结果量值的可溯源和准确性，标准品溶液应制订贮存期限并进行相应验证：标准物质溶液一般贮存于 2～8 ℃冰箱中，其间隔时限可根据其具体特性来确定[12]。按照药品质量标准，配制标准物质溶液，计算浓度，按质量标准进行正常产品检验。待标准物质溶液放置到期限（通常根据稳定性确定为 3 d、7 d、1 个月等），按照药品质量标准，新配制的标准物质溶液（按药品质量标准进行检测）计算含量；同时，将旧的标准物质溶液（当做产品）按药品质量标准进行检测，并计算含量。相对偏差不大于 1.0%，表明标准物质溶液稳定，期限内可用于检验；依此，继续重复确定标准品的具体贮存时间[13]。

标准物质期间核查：已开封使用的标准物质要定期进行期间核查，核查方法可参考技术性验收方法。本实验室常用的方法为将需要做期间核查的标准物质与新开封的标准物质进行比对，采用药典检测方法或标准曲线法，计算其含量。采用 t 检验法双侧检验判断期间核查与标准证书赋值的符合性。查 t 分布表，$t_{0.05}$ 与 $t_{0.02}$ 自由度为 $n-1$。若 $t \leqslant t_{0.05}$ 说明该标准物质的核查结果与标准值无显著差异，可正常使用；若 $t_{0.05} < t \leqslant t_{0.02}$ 说明该标准物质的核查结果与标准值稍有差异，可疑，需采取其他方法再次核查；若 $t > t_{0.02}$ 说明该标准物质的核查结果与标准值有显著差异，不能正常使用，或降级或销毁[14]。

1.6 清库销毁

标准物质管理员以固定频次登录国家标准品网站，对即将失效、停用品种名单及批号，执行清库销毁程序或采取重新验证其特性量值及适用性，本着节约的原则，或可降级使用。

2 存在的问题及对策建议

2.1 存在的问题

对照品与标准品混用：对照品与标准品是2个不同的概念，药典凡例中已作出明确定义，“对照品系指用于鉴别、检查、含量测定和校正检定仪器性能的标准物质”。文献中常将两种概念混淆，认为对照品就是标准品，是一种物质两种提法而已，造成错误的原因是有的药品既有对照品，又有标准品。如当用微生物法测定头孢克洛效价时使用头孢克洛标准品，采用高效液相色谱（HPLC）法或紫外分光光谱（UV）法测定时，以头孢克洛作对照品；非那西丁当用作熔点校准物质时用熔点标准品，测定含量时用对照品。即使是同一种物质的标准品和对照品，其规格、标定方法及用途都是不同的。

将标准物质不用于标定的测定方法：尽管同一批对照品不同标定方法的含量有很好的相关性，但并不完全相同，有时差异会很大。如英国Glaxo公司提供的头孢呋肟酯对照品，HPLC法标定为96.9%，供含量测定用；UV法为98.8%，供溶出度测定用。药典凡例明确规定，中检院所发对照品仅用于正文中所规定的分析方法。但由于中检院提供的对照品使用说明书不够详尽，大多无对照品质量要求及标定方法；药典中也常存在对照品的问题，如常将含量测定用的标准物质用于溶出度检查，而含量测定方法与溶出度分析方法又不同，使用混乱，导致结果偏差。

2.2 对策建议

应严格按说明书使用对照品：一般情况下，供鉴别、检查用的标准物质不能用于含量测定。使用红外鉴别用的标准物质时应注意样品晶型上的差异，必要时可采用相同的方法对样品和标准物质重结晶。如氨苄西林钠具有多种晶型，可用丙酮对样品和标准物质重结晶后测定，以确保二者晶型和红外光谱图一致。

应采用适宜方法测定标准物质水分含量：除另有规定外，标准物质使用时应采用适宜的方法测定其水分含量，应按干燥品（或无水物）进行计算后使用，否则会造成含量测定结果偏高。对于热稳定的标准物质，可按瓶签说明直接干燥后使用；对于热不稳定的标准物质，可同时另取1份作干燥失重，扣除水分后使用。此外，标准物质若含有结晶水或盐基，使用时应换算[15]。

以中检院提供的标准物质为法定对照品：以法定标准物质作对照标化的原料可称为二级对照品或工作对照品[16]。药品生产单位为节约成本，可使用工作对照品进行日常检验，但市场监督管理部门下属的药品检验所必须使用法定对照品，这样出具的检验报告书才具有法律效力。

加强贵细对照品的使用及保存管理：实验室使用的大部分对照品都很昂贵，如大部分的杂质对照品，如硫酸长春地辛对照品还不好买，如果按标准管理方法，开启后一次性使用，显然难以实现。应评估对照品开瓶后稳定性研究的方案，如1支对照品用5次，大概1个月用完，开瓶后的稳定性既要考虑化合物性质，又要关注实际使用中是否发生变化，还要定量稀释成浓溶液，分装保存，并研究其稳定性[17]。

加强特殊管理对照品（精神类、麻醉类、毒性类、放射类）的管理：精神类、麻醉类、毒性类、放射类特殊管理对照品应按国家《特殊药品管理办法》管理，在验收、领用、销毁时双人签字、发放、下账。

3 结语

药品标准物质规范化管理和使用是为了指导标准物质管理员和使用者严格按规范操作，便捷查询标准物质库存，试验时使用放心，购买时目标明确，保障管理全过程完整、透明、可追溯。Excel电子账目的动态监测可避免重复购买或中途停止试验等待标准物质到货的情况发生，造成不必要的浪费，或影响检验工作的正常开展，不仅能提高检验效率，还可最大限度地保证药品检验检测数据的准确、可靠、真实、有效[18-20]。

参考文献

[1] 封海霞. 药品检验检测实验室标准物质规范化管控的探讨[J]. 中国药业，2017，26(22)：71-72.
[2] 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，2015：33-34.
[3] 国家认证认可监督管理委员会. 实验室资质认定工作指南(第2版)[M]. 北京：中国计量出版社，2007：36-42.
[4] 叶华锋，叶红芳，刘 卫，等. 浅谈药品生产企业标准品/对照品的管理与使用[J]. 中国医药指南，2017，15(16)：292-293.
[5] 刘 静，何 轶，张聿梅，等. 中药化学对照品标定常见问题分析[J]. 中国药事，2017，31(10)：1171-1175.
[6] 冯婉姗，袁汝顺. 浅谈已开封对照品管理中存在的问题及对策[J]. 海峡药学，2014，26(1)：152-153.
[7] 王国荣，石上梅，张庆生. 世界卫生组织有关化学对照品建立、保