



CNAS T0612
滴定法测定药品中氯化钠含量
能力验证计划结果报告

中国合格评定国家认可委员会

二〇一一年 十二月

组织机构：中国合格评定国家认可委员会

能力验证负责人：翟培军

能力验证联系人：贾汝静

联系地址：北京市崇文区南花市大街 8 号

邮政编码：100062

联系电话：010-67105376

传真：010-67105053/67105055

实施机构：北京市药品检验所

计划负责人：赵明

项目协调人：周荔

联系地址：北京市西城区新街口水车胡同 13 号

邮政编码：100035

联系电话：010-83228397

传真：010-83228397

技术专家：方颖 郭洪祝 胡琴

统计专家：王志斌 周荔 苏芳

目 录

一. 前言

二. 本次计划的特点

1. 计划的目的地和意义
2. 参加实验室的范围
3. 计划测试项目和要求
4. 样品情况描述
5. 日程安排
6. 保密性要求

三. 统计分析的设计及能力评价原则

四. 统计处理结果及能力评价

1. 检测结果统计量
2. 检测结果情况综述
3. 有问题结果及不满意结果实验室代码汇总

五. 技术分析和建议

六. 附录

附录 A 实验室的检测结果和统计处理

A-1 实验室检测结果和统计处理结果

A-2 实验室 Z 比分数柱状图

附录 B 样品制备和均匀性/稳定性检验

B-1 样品制备报告

B-2 样品均匀性评价报告

B-3 样品稳定性评价报告

附录 C 相关文件

C-1 被测物品接收状态确认表

C-2 作业指导书

C-3 结果报告单

附录 D 参考文献

一. 前言

本报告是对 CNAS T0612 《滴定法测定药品中氯化钠含量》能力验证计划结果的总结，由北京市药品检验所负责起草，中国合格评定国家认可委员会（CNAS）秘书处审核并批准发布。

CNAS T0612 《滴定法测定药品中氯化钠含量》能力验证计划由 CNAS 组织，北京市药品检验所负责具体实施。

CNAS 依据 ISO/IEC 17043 《合格评定 能力验证通用要求》的要求运作能力验证计划。

CNAS-RL02:2010《能力验证规则》中规定了申请认可和获准认可的合格评定机构必须满足的要求，包括领域的频次要求和出现不满意结果时的要求，请合格评定机构遵守。

二. 本次计划的特点

1. 计划的目的是意义

滴定法是常量组分定量分析经常使用的方法，也是药品检验中普遍采用方法之一。

CNAS T0612 能力验证计划的主要目的是为了评价参加实验室采用滴定法测定药品中氯化钠含量的技术水平和能力，促进参加实验室加强检测技术和实验室管理水平的提高，还能为合格评定机构提供参加能力验证和证明其能力的途径。对于检测结果不好的实验室，更要寻找原因，采取措施，保证日常检测结果的准确、可靠。

2. 日程安排

序号	计划过程	日程安排	备注
1	计划方案设计	2011 年 4 月	
2	报名截止日期	2011 年 6 月 20 日	
3	样品分发	2011 年 6 月 23 日	
4	结果回报	2011 年 7 月 25 日	
5	编制报告	2011 年 10 月	

本次能力验证结果的统计分析由计划小组的技术专家和统计专家完成。

3. 参加实验室的范围

本次能力验证计划共有 106 个实验室报名参加，分布于 21 个省（自治区）、直辖市。实验室分布见表 1。

表 1 实验室分布

省（自治区）、 直辖市	数量	省（自治区）、 直辖市	数量
上海	11	江西	1
天津	2	湖北	1
北京	20	吉林	3
福建	2	江苏	16
广东	11	辽宁	1
广西	3	山东	8
重庆	1	山西	1
河北	2	四川	3
河南	2	安徽	1
浙江	12	西藏	1
陕西	4		

参加的实验室主要为省、市、地区各级药品检验所、部队药品仪器检验所，也有药品生产企业、研究单位、医院、标准技术服务等分析测试中心和实验室。在这些实验室中，测试项目已通过 CNAS 认可的有 55 个，占参加实验室总数的 52%。106 个报名参加的实验室均报告了检测结果。

4. 计划测试项目和要求

本次能力验证计划采用滴定法测定药品中氯化钠的含量，推荐的检测方法为《中国药典》2010 年版二部“氧氟沙星氯化钠注射液”含量测定项下氯化钠的测定方法。要求实验室按照日常检测的规定和流程进行样品的检测。

本计划实施单位在向每个参加实验室发送检测样品的同时，附有“被测物品接收状态确认表”、“作业指导书”、“检测结果报告单”，要求各参加实验室根据作业指导书进行检测，并在规定期限内上报检测结果。见附录 C。

5. 样品情况描述

本次能力验证计划选取的样品是“氧氟沙星氯化钠注射液”，性状为淡黄绿色澄明液体。样品来源为北京双鹤股份有限公司生产的市售产品，采用输液用玻璃瓶严封包装，每瓶装量 100ml。提供给每个参加实验室测试样品 1 瓶，样品编号粘贴于瓶外。

样品由北京市药品检验所进行了均匀性及稳定性检验，检验结果表明样品的均匀性和稳定性均符合要求，具体内容见附录 B。本次能力验证计划结果报告中出现的不满意结果或离群值不是由样品的差异所致。

6. 保密性要求

出于保密的要求，对于每个参加实验室赋予一个实验室代码。在本报告中，凡说明参加实验室的检测结果和能力评价时均以代码表示，结果报告将发送给每一个参加实验室。

三. 统计分析的设计及结果评价原则

本次能力验证计划统计分析采用稳健 (Robust) 技术处理，即采用稳健统计的中位值作为指定值，标准化四分位距 (NIQR) 作为变动性度量值 (目标标准偏差)，计算各实验室结果的 Z 比分数 (Z 值)。

对本次能力验证计划实验室的检测结果，按下式计算 Z 值：

$$Z = (x - X) / \sigma$$

式中：x — 实验室测试结果；

X — 指定值；

σ — 变动性度量值 (目标标准偏差)。

本此能力验证计划涉及的统计量有结果数、中位值、标准化四分位距 (NIQR)、稳健变异系数 (CV)、最小值、最大值和极差等 (见表 2)。各统计量的意义及相关计算方法参见 CNAS-GL02: 2006 《能力验证结果的统计处理和评价指南》。

本次能力验证计划以 Z 比分数评价实验室的结果，即：

$|Z| \leq 2$ ，为满意结果；

$2 < |Z| < 3$ ，为有问题结果；

$|Z| \geq 3$ ，为不满意结果 (离群值)。

为了清晰表示各实验室参加能力验证计划的结果，将 Z 值按大小顺序排列作柱状图 (附录 A2)，每一个柱条标有该实验室的代码。从该柱状图上，每一个实验室很容易将其结果与其他参加实验室的结果进行比较，了解其结果在本次计划中所处的水平。

四. 统计处理结果及结果评价

1. 检测结果统计量

本次能力验证计划的检测结果统计量汇总见表 2。

表 2 检测结果统计量汇总表

检测项目	结果数	中位值 (mg/ml)	标准化 四分位距 (mg/ml)	稳健变异 系数(%)	最大值 (mg/ml)	最小值 (mg/ml)	极差 (mg/ml)
氯化钠 含量	106	9.29	0.0274	0.30	9.49	8.99	0.50

2. 检测结果情况综述

参加本次能力验证计划的实验室共106家。有93家实验室的结果为满意，有6家实验室的结果有问题，7家实验室的结果为不满意。有问题结果和不满意结果各占参加实验室总数的5.7%和6.6%。实验室的检测结果见附录A-1。

3. 有问题结果及不满意结果实验室代码汇总

有问题结果及不满意结果实验室代码汇总见表 3。

表 3 有问题结果及不满意结果实验室代码汇总表

检测项目	结果情况	实验室代码
氯化钠含量	有问题结果	003, 037, 044, 057, 074, 078
	不满意结果	006, 052, 075, 081, 090, 091, 093

五. 技术与建议

本次能力验证计划作业指导书推荐的氯化钠测定方法为《中国药典》2010年版二部“氧氟沙星氯化钠注射液”含量测定项下的方法，即以荧光黄为指示剂的沉淀滴定法(银量法)。根据参加实验室反馈的信息，绝大多数实验室采用了推荐的检测方法，有一家实验室采用了以硫酸铁铵为指示剂的国标方法(BG/T 6439-2007)检测样品中的氯化钠含量。

由于实验室提供的相关记录不能完全反映出造成不满意结果的原因，因此结合本次计划检测方法的特点，对本次计划测试结果的影响因素做如下几点分析：

1. 加入糊精溶液：荧光黄为吸附指示剂，等当点时指示剂的阴离子被带正电荷的胶状沉淀吸附，引起颜色变化指示滴定终点。为使滴定终点变色敏锐，在滴定前应将溶液稀释，同时加入亲水性高分子化合物—糊精以保护胶体，目的是尽可能使氯化银沉淀成胶体状态，并具有较大的表面积增强吸附作用。2%糊精溶液的配制很重要，应先用少量水（约 1/10 水量）将糊精搅匀，然后缓缓倒入剩余量的沸水中，搅拌并继续加热 2 分钟，放冷备用。若冷水配制，胶体分子在水中溶胀不完全，没有形成均匀的胶体溶液，

易造成检测结果的偏差。由于胶体溶液在放置过程中溶胶状态易被破坏，糊精溶液应新鲜配制。

2. 溶液的酸度要适当：吸附指示剂一般是有机弱酸，溶液的酸度应有利于指示剂呈阴离子状态。根据荧光黄的电离常数，在中性或弱碱性溶液中有利于荧光黄的电离，被卤化银沉淀所吸附。但考虑到待测样品溶液的性质以及溶液的pH值已近中性，可不对溶液的酸度进行调整或将溶液调至中性即可。另外，大量的中性盐存在容易使胶体产生凝聚，也可能影响结果的准确性。

3. 被测离子浓度：采用本检测方法，取样量不能太少，溶液中被测离子(Cl^{-})的浓度应在 0.006mol/L 以上，若浓度太低，沉淀过少，观察终点比较困难，容易使滴定结果产生偏差。

4. 环境影响：卤化银沉淀对光敏感，易分解析出金属银使沉淀变为灰黑色，影响终点观察，因此滴定过程应避免强光照射。

另外，还有硝酸银滴定液的浓度是否准确、实验人员操作是否规范以及操作的熟练程度等因素都可能影响到检测结果的准确性。由于导致实验数据离群的原因多种多样，出现不满意测试结果的实验室应根据具体情况进行分析，找出影响测试结果的真正原因。

六. 附录

附录 A 实验室的检测结果和统计处理

A-1 实验室检测结果和统计处理结果

A-2 实验室 Z 比分数柱状图

附录 B 样品制备和均匀性/稳定性检验

B-1 样品制备报告

B-2 样品均匀性评价报告

B-3 样品稳定性评价报告

附录 C 相关文件

C-1 被测物品接收状态确认表

C-2 作业指导书

C-3 结果报告单

附录 D 参考文献

附录 A

实验室的检测结果和统计处理

附录 A-1

实验室的检测结果和统计处理结果

单位代码	氯化钠含量检测结果 (mg/ml)	Z 比分数值
001	9.28	-0.36
002	9.29	0.00
003	9.22	-2.55*
004	9.26	-1.09
005	9.30	0.36
006	9.40	4.01 §
007	9.30	0.36
008	9.24	-1.82
009	9.28	-0.36
010	9.34	1.82
011	9.33	1.46
012	9.28	-0.36
013	9.26	-1.09
014	9.28	-0.36
015	9.31	0.73
016	9.29	0.00
017	9.28	-0.36
018	9.32	1.09
019	9.25	-1.46
020	9.27	-0.73
021	9.28	-0.36
022	9.30	0.36
023	9.32	1.09
024	9.25	-1.46
025	9.27	-0.73
026	9.31	0.73
027	9.30	0.36
028	9.31	0.73
029	9.25	-1.46
030	9.27	-0.73

附录 A-1

实验室的检测结果和统计处理结果

单位代码	氯化钠含量检测结果 (mg/ml)	Z 比分数值
031	9.26	-1.09
032	9.29	0.00
033	9.29	0.00
034	9.26	-1.09
035	9.30	0.36
036	9.32	1.09
037	9.21	-2.92*
038	9.28	-0.36
039	9.28	-0.36
040	9.29	0.00
041	9.26	-1.09
042	9.34	1.82
043	9.30	0.36
044	9.35	2.19*
045	9.29	0.00
046	9.29	0.00
047	9.31	0.73
048	9.30	0.36
049	9.31	0.73
050	9.30	0.36
051	9.28	-0.36
052	9.08	-7.66 §
053	9.28	-0.36
054	9.29	0.00
055	9.29	0.00
056	9.25	-1.46
057	9.36	2.55*
058	9.26	-1.09
059	9.29	0.00
060	9.28	-0.36

附录 A-1

实验室的检测结果和统计处理结果

单位代码	氯化钠含量检测结果 (mg/ml)	Z 比分数值
061	9.26	-1.09
062	9.33	1.46
063	9.32	1.09
064	9.26	-1.09
065	9.30	0.36
066	9.25	-1.46
067	9.27	-0.73
068	9.27	-0.73
069	9.27	-0.73
070	9.28	-0.36
071	9.26	-1.09
072	9.29	0.00
073	9.29	0.00
074	9.23	-2.19*
075	9.19	-3.65 §
076	9.27	-0.73
077	9.33	1.46
078	9.37	2.92*
079	9.31	0.73
080	9.26	-1.09
081	9.16	-4.74 §
082	9.28	-0.36
083	9.30	0.36
084	9.29	0.00
085	9.29	0.00
086	9.30	0.36
087	9.27	-0.73
088	9.24	-1.82
089	9.31	0.73
090	9.49	7.29 §

附录 A-1

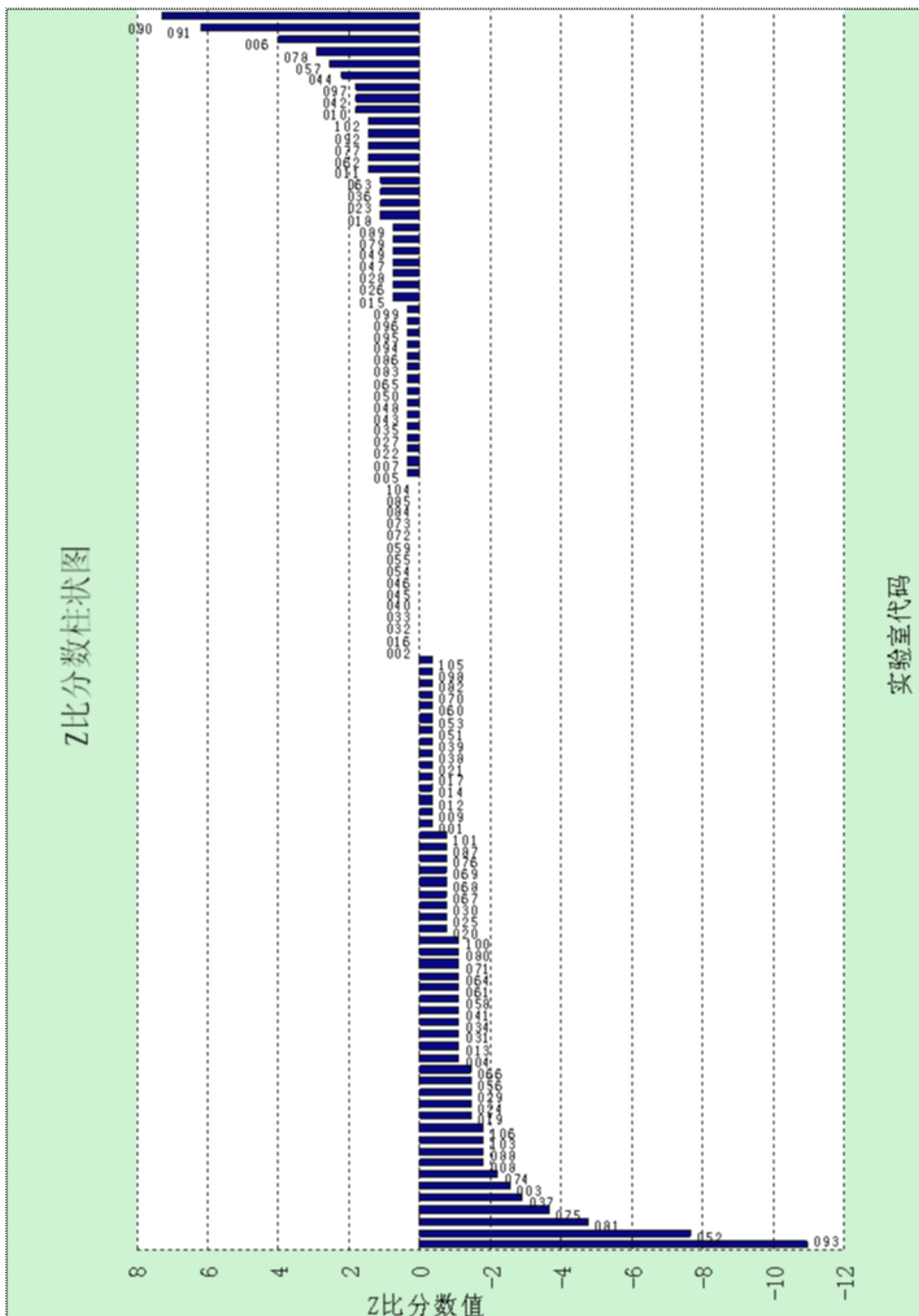
实验室的检测结果和统计处理结果

单位代码	氯化钠含量检测结果 (mg/ml)	Z 比分数值
091	9.46	6.20 §
092	9.33	1.46
093	8.99	-10.94 §
094	9.30	0.36
095	9.30	0.36
096	9.30	0.36
097	9.34	1.82
098	9.28	-0.36
099	9.30	0.36
100	9.26	-1.09
101	9.27	-0.73
102	9.33	1.46
103	9.24	-1.82
104	9.29	0.00
105	9.28	-0.36
106	9.24	-1.82
结果数	106	
中位值	9.29	
标准化 IQR	0.0274	
稳健 CV (%)	0.30	
最大值	9.49	
最小值	8.99	
极差	0.50	

注：“§”表示不满意或离群结果；“*”表示有问题或可疑结果。

附录 A-2

实验室 Z 比分数柱状图



附录 B

样品制备和均匀性/稳定性检验

附录 B-1

样品制备报告

本次能力验证计划采用单一样品设计,样品为北京双鹤股份有限公司生产的市售产品“氧氟沙星氯化钠注射液”,性状为淡黄绿色澄明液体。本产品采用稳定的工艺制备,自动化流水线灌装于输液用玻璃瓶中,轧铝盖严封,每瓶装量 100ml。取 200 瓶作为本次能力验证计划的样品。

附录 B-2

样品均匀性评价报告

随机抽取本次能力验证计划的样品 10 瓶,按《中国药典》2010 年版二部“氧氟沙星氯化钠注射液”含量测定项下规定的方法,精密量取样品 10ml,依法操作,测定样品中氯化钠的含量。每瓶样品在重复条件下测定 2 次,采用单因子方差分析法对检验结果进行统计处理。氯化钠含量测定结果及数据分析见表 B-1、表 B-2。

表 B-1 氯化钠含量测定结果

样品号 (<i>i</i>)	测定次数 (<i>j</i>)		\bar{X}_i (mg/ml)	\bar{X} (mg/ml)
	1	2		
1	9.319	9.307	9.31	9.31
2	9.313	9.325	9.32	
3	9.325	9.307	9.32	
4	9.301	9.313	9.31	
5	9.307	9.319	9.31	
6	9.319	9.313	9.32	
7	9.313	9.331	9.32	
8	9.307	9.301	9.30	
9	9.325	9.313	9.32	
10	9.313	9.301	9.31	

表 B-2 方差分析结果

方差来源	自由度	平方和	均方	<i>F</i>
样品间	9	0.00061	0.000068	0.90
样品内	10	0.00076	0.000076	

F 临界值 $F_{0.05(9,10)} = 3.02$, 统计量 F 值为 0.90, 该值小于 F 临界值, 表明在 0.05 显著性水平时, 样品是均匀的。

注 X_j : 每个样品每次测定的含量

\bar{X}_i : 每个样品 2 次测试的平均值

\bar{X} : 全部样品测试的总平均值

m : 抽取的样品数 $m = 10$

n_i : 每个样品测定次数 $n_i = 2$

N : 测试总次数 $N = n_i \times m = 20$

SS_1 : 样品间平方和 $= \sum_{i=1}^m n_i (\bar{x}_i - \bar{x})^2$ 均方 $MS_1 = SS_1 / f_1$

SS_2 : 样品内平方和 $= \sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^{n_i} (x_{ij} - \bar{x}_i)^2$ 均方 $MS_2 = SS_2 / f_2$

自由度: $f_1 = m - 1 = 9$ $f_2 = N - m = 10$

F : 统计量 $F = MS_1 / MS_2$

附录 B-3

样品稳定性评价报告

“氧氟沙星氯化钠注射液”为《中国药典》收录的品种, 生产工艺稳定, 产品包装密封性良好。查阅相关资料, 氧氟沙星和氯化钠稳定性较好, 制剂有效期为 24 个月。

稳定性检验考察了从均匀性试验开始至数据回馈之后, 样品在能力验证实施期间的稳定性。随机抽取 10 瓶样品, 按样品发送条件常温下放置, 在完成样品均匀性检验后的第 150 天, 同法测定氯化钠的含量, 每瓶样品在重复条件下测定 2 次。按照《CNAS-GL03:2006 能力验证样品均匀性和稳定性评价指南》, 采用 t 检验法, 评价本次测得的总平均值和均匀性检验的总平均值之间是否存在显著性差异。

计算公式:

$$t = \frac{|\bar{x}_2 - \bar{x}_1|}{\sqrt{\frac{(n_1 - 1)S_1^2 + (n_2 - 1)S_2^2}{n_1 + n_2 - 2} \times \frac{n_1 + n_2}{n_1 \times n_2}}}$$

样品稳定性试验结果见表 B-3、表 B-4。

表 B-3 氯化钠含量测定结果

测试次数 样品号	第一次检验 (0 天)		第二次检验 (第 150 天)	
	1	2	1	2
1	9.319	9.307	9.328	9.311
2	9.313	9.325	9.323	9.305
3	9.325	9.307	9.293	9.317
4	9.301	9.313	9.299	9.317
5	9.307	9.319	9.305	9.305
6	9.319	9.313	9.293	9.311
7	9.313	9.331	9.293	9.305
8	9.307	9.301	9.311	9.323
9	9.325	9.313	9.305	9.293
10	9.313	9.301	9.299	9.317
总平均值 (%)	$\bar{x}_1 = 9.314$		$\bar{x}_2 = 9.308$	

表 B-4 样品 t 检验法分析结果

	标准偏差(S)	平均值	检验次数(n)	t
第一次检验样品	0.00849	9.314	20	1.97
第二次检验样品	0.01063	9.308	20	

查表得在显著性水平 $\alpha = 0.05$ ，自由度为 38 ($n_1 + n_2 - 2$) 的临界值 $t_{0.05, (38)} = 2.02$ 。样品测得的 t 值小于 t 临界值，表明二个平均值之间无显著性差异，即样品在本次能力验证活动期间是稳定的。

附录 C

相关文件

C-1 被测物品接收状态确认表

C-2 作业指导书

C-3 结果报告单

附录 C-1

被测物品接收状态确认表

编号：ZQ -

能力验证计划名称	CNAS T0612 滴定法测定药品中氯化钠含量		
组 织 机 构	CNAS		
发 送 机 构	北京市药品检验所		
电 话 / 传 真	010—83228397	联 系 人	周荔
发 送 日 期	2011年6月23日	运输单据号码	
发 送 状 态	完好 <input checked="" type="checkbox"/> 不完好 <input type="checkbox"/>	发送人签名	苏芳
接收实验室名称：			
联系地址：			
邮编：			
联系电话/传真：			
联系人：	接收人签名：	接收时间：	
接收时，被测物品状态是否良好： 是 <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/>			
如需要，对接收状态的详细说明：			
注(此栏适用于传递被测物品的方式)：			
1. 请于_____年_____月_____日前完成测试，并将被测物品于_____年 月_____日前传送到_____			
(详细信息见 CNAS “能力验证样品发送表”);			
2. 传送被测物品时，请注意填写随附的能力验证样品发送表，并传真至指定机构和 上述实验室；			
3. 注意计划的保密性，请勿向下一实验室通告本实验室的测试结果。			

备注：请各实验室将填好的表格传真至指定机构。

附录 C-2

《CNAS T0612 滴定法测定药品中氯化钠含量》能力验证计划

作业指导书

《CNAS T0612 滴定法测定药品中氯化钠含量》是由北京市药品检验所负责实施的中国合格评定国家认可委员会（CNAS）的能力验证计划。本次计划中，贵实验室的代码为_____。

本次能力验证计划的要求和相关信息如下：

1. 样品

本次能力验证计划提供给各参加实验室测试样品 1 瓶，为淡黄绿色澄明液体，输液用玻璃瓶严封包装，每瓶装量约 100ml。样品的编号为_____。样品请遮光、密闭保存，样品打开后应尽快开展检验工作。

各实验室在收到样品时，应首先对样品是否完好进行确认。同时将确认信息填写在《被测物品接收状态确认表》中，以传真方式尽快返回实施机构。

2. 检测

本次能力验证计划要求实验室按照日常检测程序检测样品中氯化钠含量。推荐的检测方法为《中国药典》2010 年版二部“氧氟沙星氯化钠注射液”含量测定项下氯化钠的测定方法，也可以采用实验室常用的方法。每份样品在重复条件下检测 2 次。

检测结果等相关信息填写在《CNAS T0612 滴定法测定药品中氯化钠含量能力验证计划结果报告单》中，测试结果以每 1ml 中含氯化钠的 mg 数表示，保留小数点后两位，如 X.XX (mg/ml) 这样的形式表示。

3. 结果反馈

请各实验室于 2011 年 7 月 25 日前，将《CNAS T0612 滴定法测定药品中氯化钠含量能力验证计划结果报告单》传真到实施机构，同时将该结果报告单原件及原始记录复印件邮寄到实施机构。无故未按时提交结果报告单的实验室，其结果将不列入本次计划统计。

4. 保密

为对实验室的相关信息保密，本次能力验证计划为每个参加实验室提供一个代码，最终的结果报告中均使用该代码。

本计划实施过程中，严禁参加实验室相互串通结果，一经发现 CNAS 将撤销相关项目的认可资格。

5. 联系方式

实施机构：北京市药品检验所

联系人：周荔 苏芳

电话：010—83228397

传真：010—83228397

通讯地址：北京市西城区新街口水车胡同 13 号

邮政编码：100035

E-mail: zb@bidc.org.cn

附录 C-3

《CNAS T0612 滴定法测定药品中氯化钠含量》能力验证计划
结果报告单

实验室名称：_____ 代码：_____

样品编号		
氯化钠含量	(1)	
	(2)	
	平均值	
相关信息	检测方法	
其他需要说明的情况(如有)		

备注：1. 测试结果以每 1ml 中含氯化钠的 mg 数表示，保留小数点后两位，如 X.XX (mg/ml) 这样的形式表示。并将各次测定的结果、平均值及相关信息填入结果报告单。

2. 请于 2011 年 7 月 25 日前，将结果报告单传真到实施机构，同时将结果报告单原件及原始记录复印件邮寄到实施机构联系人（时间以当地邮戳为准）。

检测人员：_____ 检测日期：_____

实验室负责人：_____
(单位盖章)

附录 D 参考文献

1. CNAS-RL02:2007能力验证规则
 2. CNAS-GL02:2006能力验证结果的统计处理和评价指南
 3. CNAS-GL03:2006 能力验证样品均匀性和稳定性评价指南
- (上述文件均可从 CNAS 网站上下载, 网址: www.cnas.org.cn)