

洋地黄国家标准品的标定

浙江省药检所 王 金 鼎

洋地黄含有洋地黄毒甙、狄戈辛、西地兰等多种强心甙，是治疗急性和慢性心功能不全的基本药物，已有多年的临床应用历史，疗效肯定，因此被许多国家药典所收载。洋地黄效价用生物检定法测定，这就需要有一种标准品。中国药典洋地黄生物检定用的是洋地黄国家标准品。中国药典洋地黄第四次国家标准品已在一九八〇年六月选制好，标定工作也已于1981年底完成。

一、概 述

中国药典洋地黄生物检定用的洋地黄第四次国家标准品系用杭州药物种植场1980年生产的玄参科植物紫花洋地黄(Digitalis purpurea L.)的鲜叶，在60℃以下干燥，磨粉，分装于10ml硬质安瓿中熔封(含大气压空气)制成。分装前后均由浙江省药品检验所和卫生部药品生物制品检定所进行水份、灰份、效价等项测定^{[1],[2]}，结果(平均值)见表1。

分装好的待标定洋地黄第四次国家标准

表 2

实 验 室		第三次国际标准品			待标定第四次国家标准品			第三次国家标准品		
编号	名 称	支数	提取溶液份数	家鸽只数	支数	提取溶液份数	家鸽只数	支数	提取溶液份数	家鸽只数
1	卫生部检定所	2	2	59	4	3	67	1	1	11
2	浙江药检所	2	2	40	4	3	62	1	1	21
3	重庆药检所	1	1	20	3	2	20	1	1	10
4	辽宁药检所	1	1	20	3	2	20	1	1	10
5	金华制药厂	1	1	20	3	2	20	1	1	14
合 计		7	7	159	17	12	189	5	5	66

表 1

项 目	水 份 (%)	灰 份 (%)	酸不溶性灰份 (%)	效 价 (ug ⁻¹)
分 装 前	6.09	8.18	未 测	16.54
分 装 后	6.16	8.40	1.76	16.44

品由卫生部药品生物制品检定所分发到分布在华北、华东、西南、东北四地区的五个实验室，统一用鸽法以洋地黄第三次国际标准品作对照进行协作标定。各实验室结果用半加权合并计算方法合并的效价为每克相当于16.70u。

二、标 定

标定方法：鸽法^[1]。

标定用标准品：洋地黄第三次国际标准品。

协作单位：卫生部药品生物制品检定所，重庆市药品检验所，辽宁省药品检验所，金华制药厂，浙江省药品检验所。

参加协作标定的各实验室标定使用的标准品支数、动物数等资料见表2。五个实验

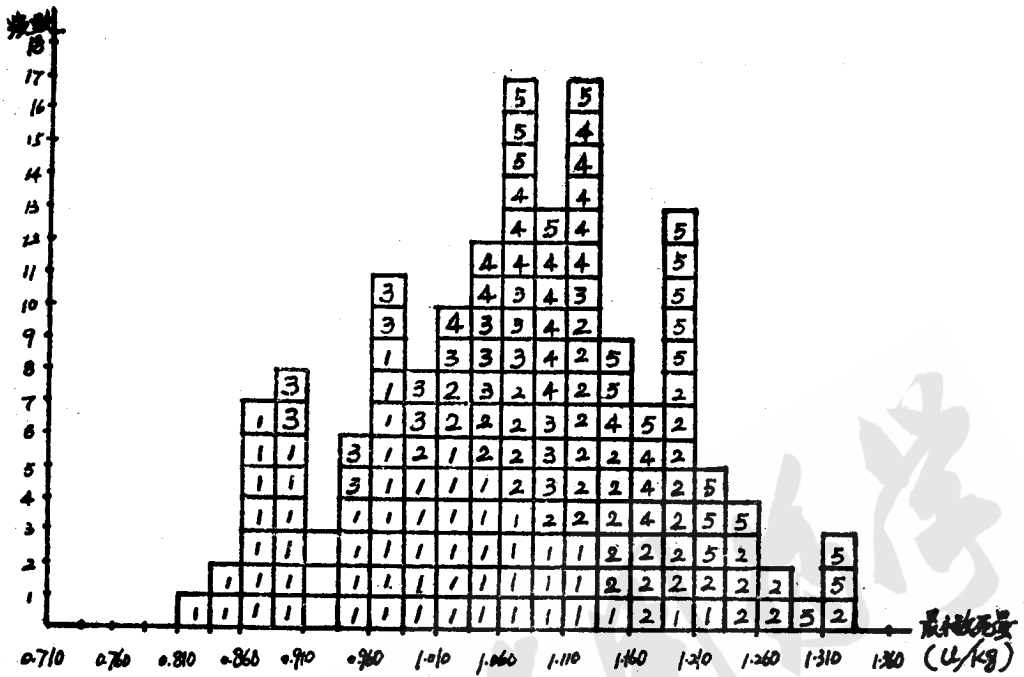


表3 各实验室标定结果

实验室编号	测定次数	均一性测验		加权平均效价 $P_T (\mu g^{-1})$	标准误差 S_M	可信限 ($P=0.95$)	平均可信限率 (%)
		χ^2	P				
1	3	1.4	>0.05	16.61	0.008289	16.00~17.25	3.76
2	3	0.8	>0.05	17.10	0.006288	16.61~17.59	2.87
3	2	0	>0.05	15.69	0.007479	15.26~16.13	2.77
4	2	0.1	>0.05	18.31	0.010882	17.41~19.21	5.02
5	2	1.2	>0.05	16.02	0.008301	15.42~16.65	3.84

三、结果的合并

的有关数据见表4。各个实验室测得的M之间有无显著性差异用 χ^2 测验进行检验。

来自五个实验室的测定结果经统计分析

表4 洋地黄第四次国家标准品实验结果的合并计算

实验室编号	P_T	M	S_M	S_M^2	$W = \frac{1}{S_M^2}$	$S_M^2 + S_m^2$	$W' = \frac{1}{S_M^2 + S_m^2}$
1	16.61	1.2205	0.008289	0.00006871	14554.4	0.00068591	1457.9
2	17.10	1.2329	0.006288	0.00003954	25291.5	0.00065674	1522.7
3	15.69	1.1955	0.007479	0.00005594	17877.8	0.00067314	1485.6
4	18.31	1.2626	0.010882	0.00011842	8444.7	0.00073562	1359.4
5	16.02	1.2048	0.008301	0.00006891	14512.4	0.00068611	1457.5
合计		6.1163	0.041239	0.00035152	80680.8	0.00343752	7283.1

$$\begin{aligned}
 \chi^2 &= \Sigma WM^2 - \frac{(\Sigma WM)^2}{\Sigma W} = 14554.4 \times (1.2205)^2 + 25291.5 \\
 &\times (1.2329)^2 + \dots + 14512.4 \times (1.2048)^2 \\
 &- \frac{(14554.4 \times 1.2205 + 25291.5 \times 1.2329 + \dots + 14512.4 \times 1.2048)^2}{80680.8} \\
 &= 120203.56 - 120170.04 = 33.52
 \end{aligned}$$

查 χ^2 表, 自由度 $=5-1=4$ 时, $\chi^2_{0.01}=12.28$,

$P<0.01$, 即五个实验室测得的M之间有非常显著的差异, 所以先对权重进行校正再用加权合并计算方法^{[3],[4]}进行合并。

$$\begin{aligned}
 S_m^2 &= \frac{\Sigma M^2 - \frac{(\Sigma M)^2}{K}}{K-1} - \frac{\Sigma (S_M^2)}{K} \\
 &= \frac{1.2205^2 + 1.2329^2 + \dots + 1.2048^2 - \frac{(6.1163)^2}{5}}{4} - \frac{0.00035152}{5} \\
 &= 0.0006875 - 0.0000703 = 0.0006172 \\
 \bar{M} &= \frac{\Sigma (W'M)}{\Sigma W'} = \frac{1457.9 \times 1.2205 + 1522.7 \times 1.2329 + \dots + 1457.5 \times 1.2048}{7283.1}
 \end{aligned}$$

$$= \frac{8905.1}{7283.1} = 1.2227$$

$$\bar{P} = \text{antilog} \bar{M} = \text{antilog} 1.2227 = 16.70 (\text{ug}^{-1})$$

$$S_{\bar{M}} = \sqrt{\frac{1}{\Sigma W'}} = \sqrt{\frac{1}{7283.1}} = 0.0117$$

$$\bar{M} \text{ 的可信限} = \bar{M} \pm ts\bar{M} = 1.2227 \pm 1.96 \times 0.0117 = 1.2227 \pm 0.0229$$

$$= 1.1998 \sim 1.2456 (P = 0.95)$$

$$\bar{P}_T \text{ 的可信限为 } 15.84 \sim 17.60 (\text{ug}^{-1})$$

$$\bar{P}_T \text{ 的平均可信限率} = \frac{17.60 - 15.84}{2 \times 16.70} \times 100\% = 5.27\%$$

另用加权合并计算方法和不加权合并计算方法合并，结果分别为 16.61ug^{-1} (95%可信限为 $15.74 \sim 17.53$) 和 16.72ug^{-1} (95%可信限为 $15.87 \sim 17.62$)。由此看来，用不同的合并计算方法对合并的结果影响并不大。

作参考标定洋地黄第四次国家标准品的五个结果之间差异不显著 ($P > 0.05$)，用加权合并计算方法合并的效价为 16.27ug^{-1} ，95%可信限为 $15.89 \sim 16.65 \text{ug}^{-1}$ 完全落在用第三次国际标准品标定的可信限范围之内。用洋地黄第三次国家标准品测定66只家鸽的最小致死量的频数分布见图3。

四、附 注

各协作单位用洋地黄第三次国家标准品

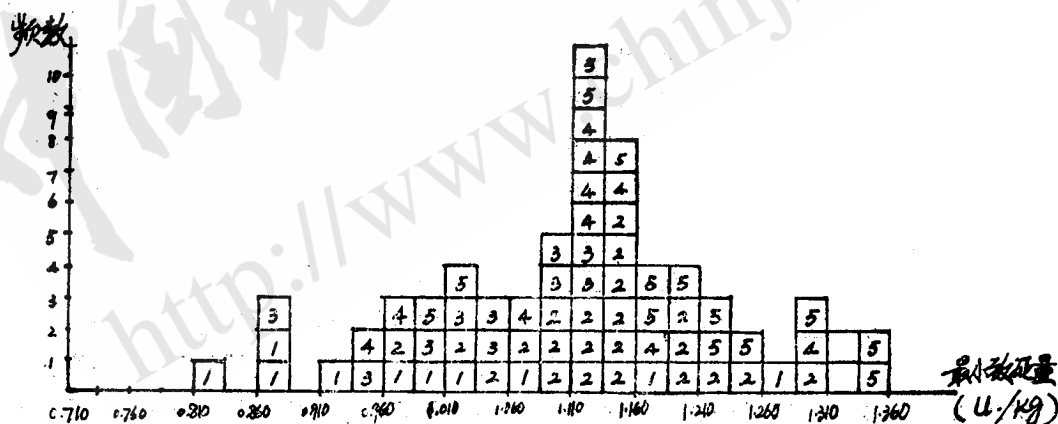


图3 洋地黄第三次国家标准品对家鸽的最小致死量分布图

卫生部药品生物制品检定所还用豚鼠法，以洋地黄第三次国际标准品作对照进行了标定。标定结果为每克相当于 16.08 个洋地黄单位，95%可信限： $13.85 \sim 18.69 (\text{ug}^{-1})$ 。在 $15.85 \sim 17.60$ 部分与用鸽法标定的结果是重合的。但由于使用的动物数较少(标准品

组与待标定组各用12只豚鼠)，因而误差较大(平均可信限率15.11%)。

洋地黄第四次国家标准品的效价，经卫生部药品生物制品检定所审核，确定为每克相当于 16.70 单位。

(下接31页)

(上接13页)

参考文献

- [1] 中国药典(一部), 附录15页62页, 1977
- [2] 中国药典(二部), 附录58页, 1963

- [3] The United States Pharmacopeia XX,
p898—899, 1980
- [4] 周海均等: 生物检定统计方法, 179, 1983(人
民卫生出版社)
- [5] 中国药典, 附录45页, 1953