## 均匀性检验

### 均匀性检验方案

根据JJG 1006-1994 《一级标准物质技术规范》和JJF 1343-2012 《标准物质定值的通用原则及统计学原理》的技术要求，记总体单元*N*，当200<*N*≤500时，抽取单元数不少于15个。因此，本研究按照整个封装过程的前、中、后时间阶段，从已分装的甲砜霉素标准物质中随机抽取15个包装单位进行均匀性检验，对随机抽取的样品从1到15编号。每个单元重复测定3次，测定顺序为1，2，3，…，15；15，14，13，…，1；1，2，3，…，15。对抽取的单元，分别配置成浓度为100mg/L的甲醇溶液，采用高效液相色谱面积归一化法对其均匀性进行检验，测量的数据采用单因素方差分析法进行统计检验，通过比较*F*检验值与*F*临界值的大小来判定。

### 检验结果与统计分析

针对随机抽取的15瓶甲砜霉素，每瓶分3个子样，采用HPLC-UV法测定甲砜霉素主成分含量，测定结果如表1-1所示。

**表1-1 甲砜霉素纯度标准物质均匀性检验结果（质量分数：%）**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 瓶号 | 1 | 2 | 3 | 平均 |
| 1 | 99.13 | 99.13 | 99.13 | 99.13 |
| 2 | 99.14 | 99.13 | 99.13 | 99.13 |
| 3 | 99.13 | 99.11 | 99.12 | 99.12 |
| 4 | 99.14 | 99.13 | 99.13 | 99.13 |
| 5 | 99.12 | 99.13 | 99.11 | 99.12 |
| 6 | 99.11 | 99.13 | 99.11 | 99.12 |
| 7 | 99.13 | 99.14 | 99.12 | 99.13 |
| 8 | 99.12 | 99.13 | 99.14 | 99.13 |
| 9 | 99.12 | 99.13 | 99.13 | 99.13 |
| 10 | 99.12 | 99.14 | 99.13 | 99.13 |
| 11 | 99.12 | 99.14 | 99.13 | 99.13 |
| 12 | 99.11 | 99.12 | 99.11 | 99.11 |
| 13 | 99.13 | 99.11 | 99.12 | 99.12 |
| 14 | 99.12 | 99.11 | 99.13 | 99.12 |
| 15 | 99.12 | 99.13 | 99.12 | 99.12 |
| 总平均值 | 99.13 | | | |
| 总标准偏差 | 0.01 | | | |
| 组间方差 | 0.0001232 | | | |
| 组内方差 | =0.0000733 | | | |
| *F* | *F*=/=**1.68** | | | |
| *F*0.05（14,30） | 2.04 | | | |
| 结论 | *F*<*F*0.05(14，30)，样品均匀 | | | |

由数据统计分析可知，甲砜霉素纯度标准物质的均匀性良好，符合技术规范要求。

## 稳定性考察

为考察甲砜霉素纯度标准物质在长期储存条件以及外部环境变化条件影响下，物质物理化学性质和特性量值保持不变的能力，本研究根据《标准物质定值原则与统计学原理》的介绍，采用直线拟合法对甲砜霉素纯度标准物质开展了长期和短期的稳定性考察。

### 长期稳定性考察

**1.4.1.1考察方案**

根据JJG1006-1994《一级标准物质》技术规范JJF 1343-2012 《标准物质定值的通用原则及统计学原理》的要求，标准物质稳定性考察按照先密后疏的原则。因此，本研究分别在第0、1、3、6个月进行稳定性考察。每次抽取2个包装，采用重量-容量法配制溶液，每个单元平行测定三次，样品预处理及测量方法与均匀性检验采用的方法相同。最后取三个包装单元平均值作为该次长期稳定性监测结果，结果分析采用趋势分析法，以监测时间和结果拟合直线，并对结果统计分析。

**1.4.1.2 结果统计与分析**

长期稳定性检验结果如表1-2所示，以检测时间和结果拟合直线（见图1-7），采用趋势分析法，对稳定性检验结果统计分析。

**表1-2 甲砜霉素纯度标准物质稳定性监测结果（%）**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 时间（月） | 2018年2月 | 2018年3月 | 2018年5月 | 2018年7月 |
| #1 | 99.14 | 99.13 | 99.13 | 99.11 |
| 99.11 | 99.12 | 99.14 | 99.13 |
| 99.12 | 99.14 | 99.14 | 99.12 |
| #2 | 99.12 | 99.11 | 99.13 | 99.10 |
| 99.13 | 99.12 | 99.13 | 99.10 |
| 99.14 | 99.11 | 99.13 | 99.10 |
| 平均值 | 99.13 | 99.12 | 99.13 | 99.11 |
| *b*1 | -0.0026 | | | |
| *b*0 | 99.129 | | | |
| *s2* | 0.000044 | | | |
| *s*(*b*1) | 0.0014086 | | | |
| *t*0.95,*n-*2 | 4.3 | | | |
| 结论 | ∣b1∣<t0.95,n-2·s(b1), 稳定 | | | |

**图1-7 甲砜霉素6个月稳定性监测结果趋势图**

### 短期稳定性考察

**1.4.2.1 考察方案**

根据JJG 1006-1994《一级标准物质》技术规范和JJF 1343-2012 《标准物质定值的通用原则及统计学原理》的要求，标准物质短期稳定性考察主要评价标准物质在运输过程中特性量值受环境温度变化而产生变化或影响。本研究采用将随机抽取的样品置于20℃、40℃和60℃恒温箱中（模拟运输条件）保存，分别在第1、3、5、7、9天进行稳定性监测，测定方法与长期稳定性监测相同，同样采用趋势分析对监测数据进行统计分析。

**1.4.2.2 结果与统计分析**

短期稳定性监测结果见表1-3，趋势图如图1-8。

**表1-3 甲砜霉素固体纯度标准物质短期稳定性考察结果（%）**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 时间（天） | 温度条件（20℃） | 温度条件（40℃） | 温度条件（60℃） |
| 1 | 99.13 | 99.10 | 99.08 |
| 3 | 99.14 | 99.13 | 99.07 |
| 5 | 99.12 | 99.07 | 99.08 |
| 7 | 99.18 | 99.14 | 99.08 |
| 9 | 99.12 | 99.15 | 99.08 |
| 平均值 | 99.14 | 99.12 | 99.08 |
| *b*1 | 0.001 | 0.0055 | 0.0005 |
| *b*0 | 99.13 | 99.091 | 99.075 |
| *s2* | 0.0008133 | 0.0010238 | 0.0000238 |
| *s*(*b*1) | 0.0045092 | 0.0050590 | 0.0007706 |
| *t*0.95,*n-*2 | 3.18 | 3.18 | 3.18 |
| *t(0.95,n-2)·s(b1)* | 0.014339414 | 0.0160877 | 0.0024504 |
| 结论 | ∣*b*1∣<*t*0.95,*n-*2·*s*(*b*1), 稳定 | ∣*b*1∣<*t*0.95,*n-*2·*s*(*b*1), 稳定 | ∣*b*1∣<*t*0.95,*n-*2·*s*(*b*1), 稳定 |

**图1-8 甲砜霉素在20℃、40℃、60℃条件下的短期稳定性结果**

综上所述，甲砜霉素标准物质6个月长期稳定性良好，在20℃、40℃、60℃的模拟运输温度、9天的运输时间条件下特性量值稳定。