

程序可变波长HPLC法测定阿酚咖敏片中4种有效成分及不确定度评定^Δ

牟英迪^{1*}, 黄宝群², 盖成¹(1. 济南市食品药品检验检测中心, 济南 250001; 2. 山东电力中心医院, 济南 250001)

中图分类号 R927.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)17-1605-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.17.22

摘要 目的: 建立测定阿酚咖敏片中阿司匹林、对乙酰氨基酚、咖啡因与马来酸氯苯那敏含量的方法, 并对测量结果进行不确定度评价。方法: 采用程序可变波长高效液相色谱法, 以乙腈(A)-4.2%磷酸溶液(B)为流动相, 梯度洗脱; 分析测定过程和步骤, 量化各分量的相对标准不确定度。结果: 除色谱仪本身的不确定度分量外, 方法的准确性、对照品的纯度、称量的大小、样品测量的重复性、稀释过程对合成不确定度贡献较大。阿酚咖敏片样品含量分析中阿司匹林、对乙酰氨基酚、咖啡因和马来酸氯苯那敏相对扩展不确定度分别为1.8%、1.8%、2.0%、2.8%。结论: 以马来酸氯苯那敏的不确定度最大; 在试验方法的开发中应注意方法的准确性考察; 样品测量方面应注意样品的均匀性和样品处理操作过程的一致性, 稀释样品时应尽可能地减少稀释步骤。本次评价为提高阿酚咖敏片中有效成分含量测定的可信度提供了一种数学判断方法, 对阿酚咖敏片的质量控制具有指导意义。

关键词 阿酚咖敏片; 程序可变波长; 高效液相色谱法; 含量测定; 不确定度

Determination of 4 Components in Afenkamin Tablets by Programmed-wavelength HPLC and Uncertainty Evaluation

MU Ying-di¹, HUANG Bao-qun², GAI Cheng¹(1. Jinan Institute Center for Food and Drug Control, Jinan 250001, China; 2. Center Hospital of Shandong Electric Power Corporation, Jinan 250001, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To develop a method for the content determination of aspirin, paracetamol, caffeine and chlorphenamine maleate in Afenkamin tablets, and to evaluate the uncertainty of results. METHODS: The programmed-wavelength HPLC was adopted with acetonitrile (A)-4.2% phosphoric acid solution (B) as mobile phase (gradient elution); the procedure and steps of measurement were analyzed, and relative standard uncertainty of components were quantified. RESULTS: Besides the uncertainty of chromatographic instrument, the influential factors of uncertainty contained the accuracy of method, the purity of substance control, sampling amount, the repeatability of sample measurement, elution procedure. The relative expanded uncertainty of aspirin, paracetamol, caffeine and chlorphenamine maleate in Afenkamin tablets were 1.8%, 1.8%, 2.0% and 2.8%, respectively. CONCLUSIONS: The uncertainty of chlorphenamine maleate is most significant; the accuracy of the method should be investigated during the development of experiment method; the homogeneity of sample and sample processing procedure should be considered in the field of sample determination; the steps of elution should be reduced as much as possible. The evaluation of uncertainty provides a mathematical judgment method for improving the credibility of content determination of effective components in Afenkamin tablets. The method has a certain practical significance on quality control for Afenkamin tablets.

KEYWORDS Afenkamin tablets; Programmed-wavelength; HPLC; Content determination; Uncertainty

阿酚咖敏片为感冒用药类非处方药, 用于缓解普通感冒及流行性感引起的发热、头痛、四肢酸痛、打喷嚏、流鼻涕、鼻塞等症状。其主要成分为阿司匹林、对乙酰氨基酚、咖啡因与马来酸氯苯那敏, 其含量测定方法收载于《国家药品标准》化学药品第三册^[1]。在现行质量标准中, 采用化学滴定法对阿司匹林、对乙酰氨基酚、咖啡因进行含量测定, 操作过程相对烦琐, 测定结果易受到操作的影响。笔者采用程序可变波长高效液相色谱(HPLC)法^[2-3]对阿酚咖敏片所含4种有效成分进

行了含量测定, 结果表明方法简便快捷, 试验结果有效可靠。

任何测量方法都不可避免地会引入不确定度。测量不确定度是与测量结果相关联的一个参数, 用以表征合理地赋予被测量之值的分散性^[4]。在一份完整的检测报告中, 应该包含不确定度的评定报告, 给出相应的不确定度, 一方面便于评定其可靠性, 另一方面也增强了测量结果之间的可比性^[5-6]。在实际工作中, 虽然测量不确定度的分析评定在药品检验领域的应用还很少, 实验人员对测量不确定度评定过程缺少足够的理论基础知识和实际经验, 但测量不确定度评价在分析检测包括药物分析领域已逐渐引起众多研究者的重视^[7-10]。

笔者在本文中对照标准中的测定方法进行了改进, 对阿司匹林、对乙酰氨基酚、咖啡因与马来酸氯苯那敏含量测定过

^Δ 基金项目: 中国食品药品检定研究院学科带头人培养基金(No.2012X1-08)

* 主管药师。研究方向: 药物分析。电话: 0531-67883713。E-mail: muyingdi79@163.com

程中引入的不确定度因素进行了量化,并对测量不确定度进行分析评价,得到阿酚咖敏片测量结果的置信度和准确性,为评价分析方法、准确判定药品质量提供了依据。

1 材料

1.1 仪器

1200型HPLC仪、G1314C型可变波长紫外检测器(美国Agilent公司);UV-2550型紫外-可见分光光度计(日本岛津公司);AE-240型电子分析天平(十万分之一)、AE-100型电子分析天平(万分之一)均由瑞士梅特勒-托利多仪器厂提供;SK2200LH型超声波清洗器(上海科导超声仪器有限公司)。

1.2 药品与试剂

阿司匹林对照品(批号:100113-201104,纯度:100.0%)、对乙酰氨基酚对照品(批号:100018-200408,纯度:100.0%)、咖啡因对照品(批号:171215-2004061,纯度:100.0%)、马来酸氯苯那敏对照品(批号:100047-200606,纯度:99.7%)均来源于中国食品药品检定研究院;阿酚咖敏片(山东某制药厂,批号:20121008,规格:每片含阿司匹林230 mg、对乙酰氨基酚126 mg、咖啡因30 mg、马来酸氯苯那敏1 mg);甲醇、乙腈均为色谱纯,水为重蒸馏水,其余试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

色谱柱:XDB-C₁₈(250 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相:乙腈(A)-4.2%磷酸溶液(B),流速:1.0 ml/min;柱温:25℃;进样量:20 μl。流动相梯度洗脱程序和检测波长的变化见表1。

表1 流动相和检测波长梯度程序

Tab 1 Program of mobile phase and detection wavelength gradient

时间,min	流动相A,%	流动相B,%	波长,nm
0~10	25	75	262
10.01~25	25→40	75→60	257
25.01~70	40→25	60→75	275

2.2 溶液的制备

2.2.1 对照品溶液。分别称取阿司匹林对照品116.60 mg、对乙酰氨基酚对照品73.16 mg、咖啡因对照品15.22 mg与马来酸氯苯那敏对照品1.40 mg,分别置于100 ml量瓶中,各加甲醇约30 ml使溶解,并加流动相稀释至刻度,摇匀,即分别得到4种对照品贮备溶液。分别精密量取上述贮备溶液各10 ml,置于50 ml量瓶中,加流动相稀释至刻度,作为混合对照品溶液。

2.2.2 供试品溶液。取阿酚咖敏片20片,准确称定,研细,精密称取细粉适量(约相当于阿司匹林115 mg),置于100 ml量瓶中,加甲醇30 ml,超声使溶解,再加流动相20 ml,超声溶解,用流动相稀释至刻度,摇匀,滤过;弃去初滤液,精密量取续滤液10 ml,置于50 ml量瓶中,加流动相稀释至刻度,摇匀,即得。

2.2.3 阴性样品溶液。制备不含对乙酰氨基酚、阿司匹林、咖啡因与马来酸氯苯那敏的样品,再按“2.2.2”项下方法制备得到阴性样品溶液。

2.3 专属性试验

分别量取20 μl混合对照品溶液、供试品溶液(批号:20121008)、阴性样品溶液注入色谱仪,按“2.1”项下的色谱条

件分别测定,得到3种溶液的色谱图,结果显示阴性样品对4种成分测定未见干扰,详见图1。

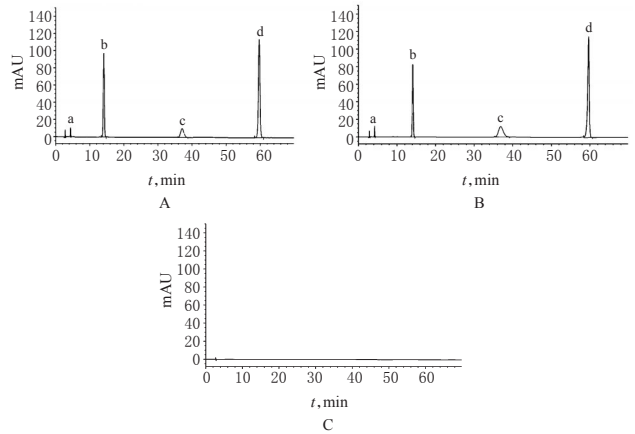


图1 高效液相色谱图

A. 对照品; B. 样品; C. 阴性样品; a. 马来酸氯苯那敏; b. 对乙酰氨基酚; c. 咖啡因; d. 阿司匹林

Fig 1 HPLC chromatograms

A. substance control; B. sample; C. negative control; a. chlorphenamine maleate; b. paracetamol; c. caffeine; d. aspirin

2.4 线性关系考察

取混合对照品溶液,采用倍比稀释法进行操作。分别取混合对照品溶液1、2、4、8、10 ml,置于10 ml量瓶中,加流动相稀释至刻度,制得5个质量浓度水平的对照品溶液。按“2.1”项下的色谱条件进样,记录色谱图,以峰面积(A)对质量浓度(c)进行线性回归。结果阿司匹林、对乙酰氨基酚、咖啡因、马来酸氯苯那敏的线性方程分别为 $A=37.765c+287.22$ ($r=0.9998$)、 $A=45.747c-34.706$ ($r=0.9999$)、 $A=83.901c+23.458$ ($r=0.9998$)、 $A=116.6c+15.16$ ($r=0.9998$),线性范围分别为23.32~233.2、14.63~146.3、3.044~30.44、0.2800~2.800 μg/ml。

2.5 精密度试验

取同一对照品溶液重复进样5次,得阿司匹林、对乙酰氨基酚、咖啡因、马来酸氯苯那敏峰面积的RSD分别为0.070%、0.011%、0.023%、0.041% ($n=5$),表明方法的精密度良好。

2.6 稳定性试验

精密量取供试品溶液20 μl,分别于0、2、4、6、8、10、12 h进样,测定峰面积。结果阿司匹林、对乙酰氨基酚、咖啡因、马来酸氯苯那敏的RSD分别为0.36%、0.52%、0.58%、0.66% ($n=7$),表明供试品溶液在12 h内稳定。

2.7 重复性试验

按“2.2.2”项下方法配制同一批次供试品溶液10份,进样记录峰面积。测得样品中阿司匹林、对乙酰氨基酚、咖啡因、马来酸氯苯那敏平均标示含量分别为98.1%、96.5%、92.1%、99.2%,RSD分别为0.26%、0.32%、0.52%、0.78% ($n=10$),表明方法重复性良好。

2.8 回收率试验

采用加样回收率法。取已知含量的样品9份,每份约66 mg,精密称定,分别加入混合对照品溶液,按“2.2.2”项下方法

制备供试品溶液并进行测定,计算回收率。结果表明该方法回收率良好,详见表2。

表2 加样回收率试验结果(n=9)

Tab 2 Result of recovery test(n=9)

组分	已知量,mg	加入量,mg	测得量,mg	回收率,%	RSD,%
阿司匹林	5.65	4.66	10.34	100.3	0.80
对乙酰氨基酚	3.04	2.93	5.96	99.8	0.73
咖啡因	0.69	0.61	1.29	99.2	1.11
马来酸氯苯那敏	0.025	0.056	0.082	101.2	0.64

2.9 数学模型的建立

根据2010年版《中国药典》^[11]规定和文献^[12],建立下面的数学模型:

$$X = \frac{A_X \times \frac{M_R}{V_{1R}} \times \frac{V_{2R}}{V_{3R}} \times \bar{M} \times C_R}{A_R \times \frac{M_X}{V_{1X}} \times \frac{V_{2X}}{V_{3X}} \times S} \times 100\%$$

式中,X为按标示量计算主药的百分含量(%); M_R 为对照品的称量; A_R 为对照品峰面积; V_{1R} 、 V_{2R} 、 V_{3R} 为对照品溶液的稀释体积; C_R 为对照品的纯度; M_X 为样品的称量; A_X 为样品峰面积; V_{1X} 、 V_{2X} 、 V_{3X} 为样品溶液的稀释体积; S 为标示量; \bar{M} 为平均片重。

2.10 阿司匹林测定的不确定度的主要来源分析及评定

2.10.1 不确定度的来源。从检测过程和数学模型分析,样品中4种组分含量的相对标准不确定度 u_{rel} 来源^[12]主要包括:①对照品的纯度、称量及溶液配制过程引入的;②供试品称量与溶液配制过程引入的;③HPLC法测定峰面积响应值引入的;④其他因素引入的。各相对不确定度分量及其影响因素构成见图2。

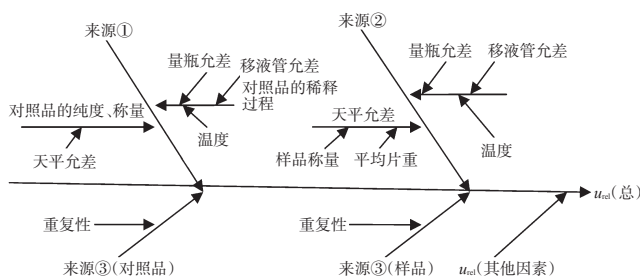


图2 不确定度影响因素构成图

Fig 2 Influential factors constitution of uncertainty

2.10.2 对照品的纯度引入的不确定度分量。对照品阿司匹林纯度为100%,由于没有获得不确定度的其他说明,故暂定分散区间的半峰宽 $a=0.25\%$ ^[13-14],按均匀分布计算 $K=\sqrt{3}$,故标准不确定度 $u(C_R)=0.0025/\sqrt{3}=0.0014$,因此 $u_{rel}(C_R)=u(C_R)/100\%=1.40 \times 10^{-3}$ 。

2.10.3 对照品称量引入的不确定度分量。对照品称量使用AE-240型电子分析天平,由天平的校准证书得知,其最大允许误差为 ± 0.01 mg,服从矩形分布,区间半宽度 $a=0.01$ mg,包含因子 $K=\sqrt{3}$,故标准不确定度为 $u_1(M_R)=0.01(\text{mg})/\sqrt{3}=0.0058$ mg。该天平重复性标准偏差为0.01 mg,标准不确定度 $u_2(M_R)$ 为0.01(mg),在称量过程采用减重法,因此合成相对标准不确定度为 $u_{rel}(M_R)=\sqrt{2 \times [u_1^2(M_R)+u_2^2(M_R)]}/M_R=1.40 \times 10^{-4}$ 。

2.10.4 样品称量引入的不确定度分量。样品称量使用

AE-100型电子分析天平,其最大允许误差为 ± 0.1 mg,天平分辨率为0.1 mg,标准不确定度为 $u_1(M_X)=0.01(\text{mg})/\sqrt{3}=0.0058$ mg。 $u_2(M_X)=0.01$ mg,样品称量 M_X 为126.4 mg,合成相对标准不确定度为 $u_{rel}(M_X)=\sqrt{2 \times [u_1^2(M_X)+u_2^2(M_X)]}/M_X=1.29 \times 10^{-3}$ 。

2.10.5 平均片重引入的不确定度分量。平均片重不确定度评定与样品称量过程的评定相同。20片的片重为5.2821 g,平均片重为264.10 mg,所以平均片重的相对标准不确定度为 $u_{rel}(\bar{M})=\sqrt{2 \times [u_1^2(\bar{M})+u_2^2(\bar{M})]}/\bar{M}=6.17 \times 10^{-4}$ 。

2.10.6 对照品、样品稀释过程引入的不确定度分量。稀释过程由玻璃量器来完成,其不确定度来源包括校准、重复性及温度变化。重复性引入的不确定度归入样品的重复性中,在此只评定校准和温度引入的标准不确定度,见表3。

表3 玻璃量器校准和温度变化引入的标准不确定度

Tab 3 The uncertainty for volumetric glass calibration and temperature variation

玻璃量器(A级)	体积最大允差(ΔV)	体积标准不确定度(u) ($\Delta V/\sqrt{6}$)	温度标准不确定度(u) $V \times \Delta t \times \alpha / \sqrt{3}$	合成标准不确定度 $\sqrt{u^2+u^2}$	相对合成标准不确定度 $\sqrt{u^2+u^2}/V$
50 ml量瓶	± 0.050	0.020	0.0303	0.0363	$u_1=7.3 \times 10^{-4}$
100 ml量瓶	± 0.10	0.041	0.0606	0.0732	$u_2=7.3 \times 10^{-4}$
10 ml移液管	± 0.020	0.008	0.0152	0.0172	$u_3=1.7 \times 10^{-3}$

注:校准(三角分布 $K=\sqrt{6}$);温度(矩形分布 $K=\sqrt{3}$);实验室温度变化 Δt 为 ± 5 °C;水膨胀系数 $\alpha=2.1 \times 10^{-4}$ °C

note: calibration (triangular distribution $K=\sqrt{6}$); temperature (rectangular distribution $K=\sqrt{3}$); laboratory temperature variation Δt is ± 5 °C; water swellable coefficient $\alpha=2.1 \times 10^{-4}$ °C

由表3数据结合稀释步骤可知,对照品 $u_{rel}(V_R)=\sqrt{u_1^2+u_2^2+u_3^2}=2.0 \times 10^{-3}$;样品 $u_{rel}(V_X)=\sqrt{u_1^2+u_2^2+u_3^2}=2.0 \times 10^{-3}$ 。

2.10.7 HPLC数据处理系统引入的不确定度分量。HPLC仪峰面积积分处理过程的最大误差为0.2%~1.0%。取1.0%,按均匀分布处理,峰面积的相对不确定度 $u_{rel}(A_R)=u_{rel}(A_X)=1.0\%/\sqrt{3}=5.77 \times 10^{-3}$ 。

2.10.8 样品测量重复性引入的不确定度分量。精密称取同一样品10份,平行处理,进行重复性测定,结果 $\bar{X}_1=98.1\%$,标准偏差计算公式 $s(X)=\sqrt{\sum_{i=1}^{10}(X_i-\bar{X})^2/(n-1)}=2.6 \times 10^{-3}$ ($n=10$),因此样品测量重复性引入的 $u_{rel}(f_{rep})=s(X)/(\sqrt{2} \times \bar{X})=1.87 \times 10^{-3}$ 。

2.10.9 其他因素引入的不确定度分量。试验过程中测量回收率所产生的标准不确定度为 $u(R)=\text{RSD}/\sqrt{n}=2.7 \times 10^{-3}$ ($n=9$); $u_{rel}(R)=u(R)/\bar{R}=2.66 \times 10^{-3}$ 。同时,对回收率进行t检验,以判断标准不确定度公式是否需要校正, $t=|1-R|/u(R)=1.111$,小于临界值 $t_{(95,8)}=1.153$,故 $u(R)$ 无需进行校正。

2.10.10 合成标准不确定度。将以上各相对不确定度分量合成,按公式计算得阿司匹林的合成标准不确定度 $u_{c,rel}(X_{阿})$:

$$u_{c,rel}(X_{阿})=\sqrt{u_{rel}^2(C_R)+u_{rel}^2(M_R)+u_{rel}^2(M_X)+u_{rel}^2(V_R)+u_{rel}^2(V_X)+2u_{rel}^2(A)+u_{rel}^2(f_{rep})+u_{rel}^2(R)}=0.9\%$$

参照阿司匹林含量测定不确定度分析及评定过程,对咖啡因、对乙酰氨基酚、马来酸氯苯那敏含量测定不确定度进行同样的分析和评定,得到咖啡因 $u_{c,rel}(X_{咖})=1.0\%$, $X=92.1\%$;

对乙酰氨基酚的 $u_{c,rel}(X_{对})=0.9\%$, $X=96.5\%$;马来酸氯苯那敏的 $u_{c,rel}(X_{马})=1.4\%$, $X=99.2\%$ 。

2.11 扩展不确定度

取置信概率为95%,包含因子 $K=2$,则相对扩展不确定度为:阿司匹林 $U(X_1)=2\times 0.9\%=1.8\%$,对乙酰氨基酚 $U(X_2)=2\times 0.9\%=1.8\%$,咖啡因 $U(X_3)=2\times 1.0\%=2.0\%$,马来酸氯苯那敏 $U(X_4)=2\times 1.4\%=2.8\%$ 。

2.12 测量结果报告

以标示量计算,样品中含有阿司匹林 $X_1=(98.2\pm 1.8)\%$;对乙酰氨基酚 $X_2=(96.5\pm 1.8)\%$;咖啡因 $X_3=(92.1\pm 2.0)\%$;马来酸氯苯那敏 $X_4=(99.2\pm 2.8)\%$ 。包含因子 $K=2$,置信概率 $P=95\%$ 。

3 讨论

3.1 流动相

本文对阿酚咖敏片的含量测定方法进行了改进,在国家标准中采用化学滴定法分别测定了阿司匹林、对乙酰氨基酚与咖啡因的含量,操作过程相对烦琐。采用程序可变波长HPLC法对阿酚咖敏片中4种有效成分进行梯度洗脱,方便、快捷,含量测定的专属性更强。选择流动相时,曾先后试用甲醇-水、乙腈-水、甲醇-4.2%磷酸溶液、乙腈-4.2%磷酸溶液。结果在试验过程中发现,阿司匹林在含水体系中水解严重,而流动相保持酸性条件有利于改善峰形及抑制阿司匹林水解为水杨酸。相对于其他几种流动相,乙腈-4.2%磷酸溶液流动相能成功分离4组组分,并且保留时间、峰形及分离度都比较理想。

3.2 检测波长

分别取阿司匹林、对乙酰氨基酚、咖啡因与马来酸氯苯那敏的对照品贮备溶液,稀释至合适倍数,在200~400 nm波长处采用紫外-可见分光光度计进行扫描。结果发现阿司匹林与咖啡因在275 nm波长处有最大吸收,马来酸氯苯那敏和对乙酰氨基酚分别在262、257 nm波长处有最大吸收,因此本试验采用程序可变波长法分别在各组分的最大吸收波长下对组分进行含量测定。

3.3 测量结果不确定度评定

在本试验中采用程序可变波长HPLC法测定阿酚咖敏片中阿司匹林、对乙酰氨基酚、咖啡因与马来酸氯苯那敏的含量,并且参考《化学分析中不确定度的评估指南》^[15]及《测量不确定度评定与表示》^[16],对含量测定过程中的不确定度来源进行分析评价。从试验过程可以看出,由于马来酸氯苯那敏的含量相对较低,其对照品的称取量较少,导致其相对不确定度较大。通过比较4种待测成分的合成不确定度,进一步证实马来酸氯苯那敏的不确定度最大。由评定过程可知,除色谱仪本身的不确定度分量外,方法的准确性、对照品的纯度、称量的大小、样品测量的重复性、稀释过程对合成不确定度贡献较大。因此,在试验方法的开发中应注意方法的准确性考察;样品测量方面,应注意样品的均匀性和样品处理操作过程的一致性,稀释样品时应尽可能地减少稀释步骤。

参考文献

- [1] 国家药典委员会.WS-10001-(HD-0236)-2002 阿酚咖敏片标准[S].2002-12-01.
- [2] 邓远雄,刘李,俞森,等.HPLC程序波长法同时测定黄连解毒汤中栀子苷和4种黄酮类成分的含量[J].药物分析杂志,2008,28(2):182.
- [3] 廖秀英.HPLC程序可变波长法测定绞股蓝中芦丁、人参皂苷Rb1和槲皮素[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(3):127.
- [4] 吴迪,郭伟英.HPLC法同时测定缙沙坦氢氯噻嗪胶囊中缙沙坦和氢氯噻嗪的含量[J].中国药房,2012,23(9):846.
- [5] 毋永龙,聂继云,李静,等.微波消解-火焰原子吸收法测定鲜果中钙含量的不确定度评定[J].食品科学,2012,33(4):182.
- [6] 曹玲,吴嫣艳,张好琳,等.高效液相色谱法测定保健食品中西地那非的不确定度评定[J].现代食品科技,2012,28(7):890.
- [7] Semeraro A, Altieri I, Patriarca M, et al. Evaluation of uncertainty of measurement from method validation data: An application to the simultaneous determination of retinol and α -tocopherol in human serum by HPLC[J]. *J Chromatogr B*, 2009, 877(11):1 209.
- [8] 申安.HPLC法测定头孢氨苄胶囊含量的测量不确定度评定[J].药物分析杂志,2009,29(8):1 384.
- [9] Banerjee K, Oulkar DP, Patil SB, et al. Multiresidue determination and uncertainty analysis of 87 pesticides in mango by liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. *J Agric Food Chem*, 2009, 57(10):4 068.
- [10] 吴国兰,徐起扬,陈俊春,等.LC-MS/MS法测定人血浆中培美曲塞浓度的不确定度评定[J].药物分析杂志,2013,33(4):678.
- [11] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:二部[S].2010年版.北京:中国医药科技出版社,2010:附录28.
- [12] 孙莉.HPLC法测定炔诺酮片含量及含量均匀度的不确定度分析[J].中国药房,2009,20(4):294.
- [13] 谭洁,樊宏伟,于翠霞,等.液相色谱-串联质谱测定米格列奈血药浓度的不确定度评价[J].中国药师,2012,15(8):1 070.
- [14] 王玮.HPLC法测定头孢克肟胶囊含量的不确定度的评价[J].安徽医药,2010,14(11):1 284.
- [15] 中国实验室国家认可委员会.CNAS-GL06 化学分析中不确定度的评估指南[S].2006-06.
- [16] 国家质量监督检验检疫总局.JJF1059.1-2012 测量不确定度评定与表示[S].2013-06-03.

(收稿日期:2013-07-23 修回日期:2013-08-30)