

## 紫外-可见分光光度法测定盐酸雷尼替丁胶囊含量的不确定度评定

袁国文, 金文丽, 隆旭红, 胡永清

(甘肃省嘉峪关市药品检验所, 嘉峪关 735100)

**摘要** 目的: 建立紫外-可见分光光度法测定盐酸雷尼替丁胶囊含量的不确定度评定方法; 方法: 根据测量过程, 全面鉴别不确定度来源, 计算各分量的不确定度, 建立数学模型, 最后计算出合成标准不确定度  $u_c$  和扩展不确定度  $U_{95}$ . 结果: 盐酸雷尼替丁胶囊含量测定的结果可表示为  $98.6\% \pm 1.0\%$  ( $k=2$ ), 合成标准不确定度  $u_c$  为  $0.5\%$  和扩展不确定度  $U_{95}$  为  $1.0\%$ ; 结论: 本方法适用于紫外-可见分光光度法含量测定的不确定度评定, 对合理地赋予被测定结果的分散性具有重要意义。

**关键词:** 盐酸雷尼替丁; 紫外-可见分光光度法; 不确定度评定

中图分类号: R917 文献标识码: A 文章编号: 0254-1793(2011)03-0579-04

## Evaluation of uncertainty measurement in content determination of ranitidine hydrochloride capsules by UV spectrophotometry

YUAN Guo-wen, JING Wen-li, LONG Xu-hong, HU Yong-qing

(JiaYuguan Institute for Drug Control, JiaYuguan 735100, China)

**Abstract Objective:** To establish a method for the evaluation of the uncertainty in the content determination of ranitidine hydrochloride capsules by UV. **Method:** According to the measurement process, each component of uncertainty was calculated by analyzing the various variable sources of uncertainty generally, and a mathematical model was established. The combined standard uncertainty  $u_c$  and the expanded uncertainty  $U_{95}$  were then binarily obtained. **Result:** The expression of the results of the content determination of ranitidine hydrochloride capsules was  $98.6\% \pm 1.0\%$  ( $k=2$ ), the combined standard uncertainty  $u_c$  was  $0.5\%$ , the expanded uncertainty  $U_{95}$  was  $1.0\%$ . **Conclusion:** This method is suitable for evaluating of the content determination by UV, and it is important meaning to give the dispersion of the determined results.

**Key words:** ranitidine hydrochloride; UV; evaluation of uncertainty

一切测量过程都不可避免地产生相应的不确定度。测量不确定度是对测量结果质量好坏的定量表征, 测量结果的可用性很大程度上取决于其不确定度的大小。本文以 2005 年版《中国药典》二部<sup>[1]</sup> 盐酸雷尼替丁胶囊的含量测定为例, 结合有关文献资料<sup>[2-5]</sup> 鉴别并量化出各不确定度分量, 评定出测定结果的不确定度, 建立了紫外-可见分光光度法含量测定结果的不确定度评定方法。

### 1 仪器

U-3900H 紫外-可见分光光度计; FA2004B 电子天平; TG332A 微量分析天平; 100 mL 容量瓶; 5 mL 单标线吸量管。

### 2 测定方法

供试品溶液的配制: 取本品 20 粒, 精密称定整囊重, 倾出内容物, 精密称定空囊重, 求出平均装量, 混合均匀, 精密称取适量 (约相当于雷尼替丁 25 mg), 置 100 mL 量瓶中, 加水使雷尼替丁溶解, 并稀释至刻度, 摇匀, 滤过, 精密量取 5 mL, 置 100 mL 量瓶中, 加水稀释至刻度, 摇匀, 在 314 nm 的波长处测定吸光度, 按  $C_{13}H_{22}N_4O_3S$  的吸收系数 ( $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ ) 为 495 计算。

### 3 建立数学模型

$$X(\%) = \frac{A \times \frac{1}{100} \times \frac{V_1 \times V_3}{V_2} \times \frac{(m_{\text{整}} - m_{\text{空}}) \times 1000}{20}}{E_{1\text{cm}}^{1\%} \times m_{\text{样}} \times 0.15} \times 100\%$$

$X(\%)$  为供试品相当于标示量的百分含量;  $A$  为供试品的吸光度值;  $m_{整}$  为 20 粒整囊总重 (g);  $m_{空}$  为 20 粒空囊总重 (g);  $m_{样}$  为供试品取样量 (mg);  $V_1$  为供试品初次定容体积 (mL);  $V_2$  为供试品溶液稀释时吸量管取样体积 (mL);  $V_3$  为供试品溶液最后定容体积 (mL); 0.15 为每粒胶囊的标示规格 (g);

$E_{1cm}^{1\%}$  为供试品溶液的吸系数(495)。

#### 4 测量不确定度的来源

盐酸雷尼替丁胶囊含量测定不确定度的来源包括: 称量、供试品溶液稀释、吸光度三个方面。不确定度分量来源分析图(因果图)见图 1

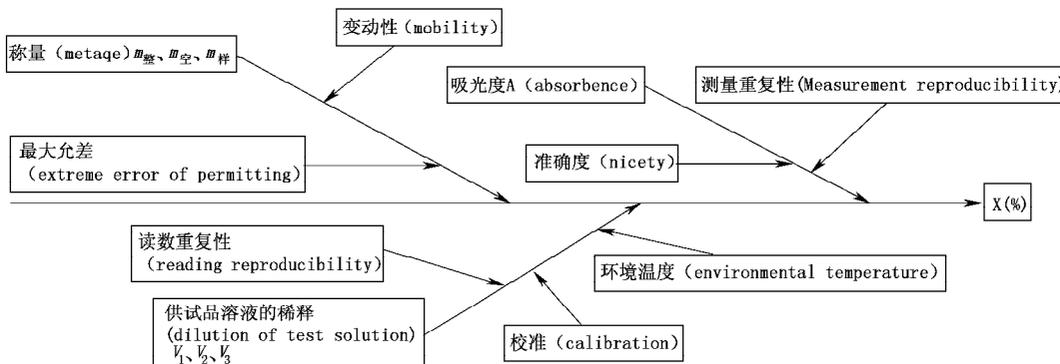


图 1 不确定度分量来源分析图  
Fig 1 Analysis of uncertainty source

#### 5 不确定度分量计算

##### 5.1 $m_{整}$ 引入的不确定度 (FA2004B 电子天平)

5.1.1 天平的最大允差引入的 B 类标准不确定度  
天平计量证书标明其称量的最大允差为 0.1 mg, 假设矩形分布 取包含因子  $k = \sqrt{3}$ ,

$$u_{B1}(m_{整}) = 0.1 / \sqrt{3} = 5.78 \times 10^{-2} \text{ mg} = 5.78 \times 10^{-5} \text{ g}$$

5.1.2 天平的变动性引入的 B 类标准不确定度  
由天平计量证书可知其变动性为 0.07 mg, 按矩形分布 取包含因子  $k = \sqrt{3}$ ,

$$u_{B2}(m_{整}) = 0.07 / \sqrt{3} = 4.04 \times 10^{-2} \text{ mg} = 4.04 \times 10^{-5} \text{ g}$$

$$m_{整} \text{ 的合成标准不确定度 } u_{c(rel)}(m_{整}) = \sqrt{u_{B1}^2(m_{整}) + u_{B2}^2(m_{整})} = 7.1 \times 10^{-5} \text{ g}$$

称量整胶囊的质量为 4.7741 g

$$m_{整} \text{ 的合成相对标准不确定度 } u_{c(rel)}(m_{整}) = 7.1 \times 10^{-5} / 4.7741 = 1.5 \times 10^{-5}$$

5.2  $m_{空}$  引入的不确定度 FA2004B 电子天平 标准不确定度评定过程及结果同  $m_{整}$   $m_{空}$  的合成标准不确定度  $u_c(m_{空}) 7.1 \times 10^{-5} \text{ g}$

称量空胶囊的质量为 1.2476 g

$$m_{空} \text{ 的合成相对标准不确定度 } u_{c(rel)}(m_{空}) = 7.1 \times 10^{-5} / 1.2476 = 5.7 \times 10^{-5}$$

##### 5.3 $m_{样}$ 引入的不确定度 (TG332A 微量分析天平)

5.3.1 天平的最大允差引入的 B 类标准不确定度  
天平计量证书标明其称量的最大允差为 0.01 mg, 假设矩形分布 取包含因子  $k = \sqrt{3}$ ,

$$u_{B1}(m_{样}) = 0.01 / \sqrt{3} = 5.78 \times 10^{-3} \text{ mg}$$

5.3.2 天平的变动性引入的 B 类标准不确定度  
由天平计量证书可知其变动性为 0.008 mg, 按矩形分布 取包含因子  $k = \sqrt{3}$ ,

$$u_{B2}(m_{样}) = 0.008 / \sqrt{3} = 4.62 \times 10^{-3} \text{ mg}$$

供试品净重为两次称量操作所得。每一次称量均为独立观测结果, 故计算两次。

$$m_{样} \text{ 的合成标准不确定度 } u_c(m_1) = \sqrt{2u_{B1}^2(m_1) + 2u_{B2}^2(m_1)} = 1.1 \times 10^{-2} \text{ mg}$$

供试品的质量为 30.03 mg

$$m_{样} \text{ 的合成相对标准不确定度 } u_{c(rel)}(m_1) = 1.1 \times 10^{-2} / 30.03 = 3.7 \times 10^{-4}$$

##### 5.4 $V_1$ 引入的不确定度

5.4.1 定容时体积重复性产生的 A 类标准不确定度  
通过对 100 mL 容量瓶进行 10 次移液称重, 计算得其标准偏差  $S_{xi} = 0.01633 \text{ mL}$ , 使用一次, 因此  $u_A(V_1) = 1.63 \times 10^{-2} \text{ mL}$ 。

5.4.2 校准引入的 B 类标准不确定度  
根据 JJG196-2006 规定, A 级 100 mL 容量瓶的最大允许误差为  $\pm 0.10 \text{ mL}$ , 假定为矩形分布, 取包含因子  $k = \sqrt{3}$  则其标准不确定度为:  $u_{B1}(V_1) = 0.10 / \sqrt{3} = 5.78 \times 10^{-2} \text{ mL}$ 。

5.4.3 温度效应引入的 B 类标准不确定度  
量瓶的校准温度为  $20 \text{ }^\circ\text{C}$ , 而实验室的温度在  $(20 \pm 8) \text{ }^\circ\text{C}$  的范围变化, 一般认为液体体积膨胀比量瓶体积膨

胀大,因此只考虑液体体积膨胀,水的膨胀系数是  $2.1 \times 10^{-4} \text{ } ^\circ\text{C}^{-1}$ ,由温度效应导致的体积变化为  $100.0 \times 2.1 \times 10^{-4} \times 8 = 0.168 \text{ mL}$

可假设为矩形分布,取包含因子  $k = \sqrt{3}$ ,因此  $u_{B2}(V_1) = 0.168 / \sqrt{3} = 9.70 \times 10^{-2} \text{ mL}$

$V_1$  的合成标准不确定度  $u_C(V_1) = \sqrt{u_A^2(V_1) + u_{B1}^2(V_1) + u_{B2}^2(V_1)} = 0.12 \text{ mL}$

$V_1$  的合成相对标准不确定度  $u_{Crel}(V_1) = 0.12 / 100.0 = 1.2 \times 10^{-3}$

### 5.5 $V_2$ 引入的不确定度

**5.5.1** 移液时体积重复性产生的 A 类标准不确定度 通过对 5 mL 单标线吸量管进行 10 次移液称重,计算得其标准偏差,  $S_{xi} = 0.004216 \text{ mL}$ ,使用一次,因此:  $u_A(V_2) = 4.22 \times 10^{-3} \text{ mL}$ 。

**5.5.2** 校准引入的 B 类标准不确定度 根据 JJG196-2006 规定, A 级 5 mL 单标线吸量管的最大允许误差为  $\pm 0.015 \text{ mL}$ ,假定为矩形分布,取包含因子  $k = \sqrt{3}$ ,则其标准不确定度为:  $u_{B1}(V_2) = 0.015 / \sqrt{3} = 8.66 \times 10^{-3} \text{ mL}$ 。

**5.5.3** 温度效应引入的 B 类标准不确定度 由温度效应导致的体积变化为

$$5.0 \times 2.1 \times 10^{-4} \times 8 = 0.0084 \text{ mL}$$

温度变量可假设为矩形分布,取包含因子  $k = \sqrt{3}$ ,因此:

$$u_{B2}(V_2) = 0.0084 / \sqrt{3} = 4.85 \times 10^{-3} \text{ mL}$$

$V_2$  的合成标准不确定度  $u_C(V_2) =$

$$\sqrt{u_A^2(V_2) + u_{B1}^2(V_2) + u_{B2}^2(V_2)} = 1.1 \times 10^{-2} \text{ mL}$$

$$V_2 \text{ 的合成相对标准不确定度 } u_{Crel}(V_2) = 1.1 \times 10^{-2} \text{ mL} / 5.0 = 2.2 \times 10^{-3}$$

**5.6**  $V_3$  引入的不确定度 使用 100 mL 容量瓶,其标准不确定度评定过程及结果同  $V_1$ :

$V_3$  的合成标准不确定度  $u_{Crel}(V_3) = 0.12 \text{ mL}$

$V_3$  的合成相对标准不确定度  $u_{Crel}(V_3) = 0.12 / 100.0 = 1.2 \times 10^{-3}$

**5.7** 吸光度 A 引入的不确定度 (U-3900H 紫外-可见分光光度计)

**5.7.1** 吸光度测量重复性引入的 A 类标准不确定度 将供试品溶液独立重复测量 9 次,吸光度重复性引入的标准不确定度由 9 次测量结果的平均值的标准偏差表示: 计算得其标准偏差为:  $S_{Ai} = 0.001871$  ( $\bar{A} = 0.609$   $n = 9$ )

$$u_A(A) = 0.001871 / \sqrt{9} = 6.24 \times 10^{-4}$$

**5.7.2** 吸光度的准确度引入的 B 类标准不确定度 准确度为  $\pm 0.003$  (来自说明书),按矩形分布,取包含因子  $k = \sqrt{3}$ ,则:  $u_B(A) = 0.003 / \sqrt{3} = 1.73 \times 10^{-3}$  供试品赋形剂的吸光度忽略不计,空白溶液引入的不确定度忽略。

$$A \text{ 的合成标准不确定度 } u_C(A) = \sqrt{u_A^2(A) + u_B^2(A)} = 1.9 \times 10^{-3}$$

$$A \text{ 的合成相对标准不确定度 } u_{Crel}(A) = 1.9 \times 10^{-3} / 0.609 = 3.2 \times 10^{-3}$$

表 1 不确定度分量表

Tab 1 Each components of uncertainty

符号 (mark)	说明 (explanation)	数值 (value)	标准不确定度 (standard uncertainty)	相对标准 不确定度 (related standard uncertainty)
$m_{整}/g$	20 粒整囊总重 (whole weight 20 capsules powder)	4.7741	$7.1 \times 10^{-5}$	$1.5 \times 10^{-5}$
$m_{空}/g$	20 粒空囊总重 (whole weight 20 capsules uncontained powder)	1.2476	$7.1 \times 10^{-5}$	$5.7 \times 10^{-5}$
$m_{样}/mg$	供试品取样量 (sample weight to be tested)	30.03	$1.1 \times 10^{-2}$	$3.7 \times 10^{-4}$
$V_1 / mL$	供试品初次定容体积 (the initial dilution volume of sample solution)	100.0	0.12	$1.2 \times 10^{-3}$
$V_2 / mL$	供试品溶液稀释时取样体积 (volume of sample solution when diluted)	5.0	$1.1 \times 10^{-2}$	$2.2 \times 10^{-3}$
$V_3 / mL$	供试品溶液最后定容体积 (the last dilution volume of sample solution)	100.0	0.12	$1.2 \times 10^{-3}$
A	供试品的吸光度值 (absorbance of sample solution)	0.609	$1.9 \times 10^{-3}$	$3.2 \times 10^{-3}$

$$u_{C(rel)}(X) = \sqrt{u_{C(rel)}^2(m_{整}) + u_{C(rel)}^2(m_{空}) + u_{C(rel)}^2(m_{样}) + u_{C(rel)}^2(V_1) + u_{C(rel)}^2(V_2) + u_{C(rel)}^2(V_3) + u_{C(rel)}^2(A)}$$

$$= 4.3 \times 10^{-3}$$

盐酸雷尼替丁胶囊含量的最终计算结果  $X(\%) = 98.6\%$

$$u_C(X) = X(\%) \times u_{C(rel)}(X) = 98.6\% \times 4.3 \times 10^{-3} = 0.5\%$$

## 6 包含因子及扩展不确定度的计算

95% 置信概率下,取包含因子  $k = 2$  将合成标准不确定度乘以包含因子计算得到测量结果的扩展不确定度为:  $U = k u_C(X) = 2 \times 0.5\% = 1.0\%$ 。

## 7 测量结果及不确定度表达

本品含雷尼替丁  $C_{13}H_{22}N_4O_3S$  相当于标示量的百分含量为  $(98.6 \pm 1.0)\%$ ,  $k = 2$ 。

## 8 结果与讨论

**8.1** 经评定,测量结果的合成标准不确定度为 0.5%, 扩展不确定度( $u_{95}$ ) 为 1.0%。不同不确定度分量对合成标准不确定度贡献不同,稀释过程中的不确定度分量贡献最大,吸光度引入的不确定度次之,称量过程引入的不确定度最小。因此,在实验过程中应可能控制好稀释与吸光度测量两因素,以降低其不确定度贡献。

**8.2** 本文基本全面分析了该药品测量过程中的各种因素,并估算出相应的不确定度。因此,所建立的

紫外-可见分光光度法测定盐酸雷尼替丁胶囊含量的不确定度评定方法是可靠的,具有一定的实用性。

## 参考文献

- 1 ChP(中国药典). 2005. Vol II (二部): 584
- 2 General administration of quality supervision, inspection and quarantine of PRC(国家质量监督局), National measure criterion of China (中华人民共和国国家计量技术规范), Verification Regulation of Working Glass Container(《常用玻璃量器检定规程》) JJG196 - 2006
- 3 General administration of quality supervision, inspection and quarantine of PRC(国家质量监督局), Evaluation and Expression of uncertainty in Measurement(《测量不确定度评定与指南》) JJF 1059-1999
- 4 NI Xiao-li(倪晓丽). Guidelines and Assessment of Measurement Uncertainty in Chemical Analysis(化学分析测量不确定度评定与指南). Beijing(北京): China Metrology Press(中国计量出版社) 2008. 98, 104
- 5 SU Xiao-li(粟晓黎), YAN Hua(严华), DING Li-xia(丁丽霞). Studies on eones in Chinese traditional medicine by Soxhlet's extracted colourimetric method(索氏提取、比色法测定中药材中总黄酮会计师不确定度评定研究). *Chin Pharm J*(中国药学杂志) 2009, 44(24): 1928

(本文于 2010 年 4 月 9 日收到)