

doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2021.9.03

非班太尔对照品的定值研究

马秋冉, 张璐, 董玲玲, 范强, 张秀英*

(中国兽医药品监察所, 北京 100081)

[收稿日期] 2021-03-14 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2021) 09-0015-08 [中图分类号] S859.795

[摘要] 采用质量平衡法与差示扫描量热法两种不同原理的定值方法测定非班太尔对照品的含量, 并评估研制过程中引入的不确定度。采用高效液相色谱法测定非班太尔对照品的纯度, 卡尔费休氏容量滴定法、炽灼残渣检查法、气相色谱法分别测定其水分、灰分和残留溶剂, 由质量平衡法公式计算非班太尔对照品的含量; 差示扫描量热法对非班太尔对照品含量加以佐证; 趋势分析法对非班太尔对照品的均匀性和稳定性进行考察; 采用不确定度评价方法对定值结果进行不确定度评价。结果表明: 质量平衡法和差示扫描量热法测定结果经科克伦判定互为等精度, 取其算术平均值作为最终定值结果, 即非班太尔对照品含量为 99.7%, 扩展不确定度为 0.3% ($k=2$), 均匀性和稳定性均符合要求。质量平衡法与差示扫描量热法对非班太尔对照品的定值结果基本一致, 两种方法能够更好地保证非班太尔对照品赋值的准确性。

[关键词] 非班太尔; 对照品定值; 质量平衡法; 差示扫描量热法; 不确定度评价

Assignment Study of Febantel Chemical Reference Substance

MA Qiu-ran, ZHANG Lu, DONG Ling-ling, FAN Qiang, ZHANG Xiu-ying*

(China Institute of Veterinary Drug Control, Beijing 100081, China)

Corresponding author: ZHANG Xiu-ying, E-mail: xiu1875@163.com

Abstract: To determine the content of febantel reference substance by the two methods including mass balance and differential scanning calorimetry (DSC), the chromatographic purity of febantel reference substance was determined by HPLC method. Moisture, ignition residue and residual solvents were determined by Karl-Fishier-titration method, sulfated ash test method and gas chromatography, respectively. Then the content of febantel reference substance was calculated by mass balance method, and verified by differential scanning calorimetry. The homogeneity and stability were investigated by trend analysis. The results of mass balance method and differential scanning calorimetry were of equal precision by Cochran test. Thus, the arithmetic average value was 99.7%, the expand uncertainty was 0.3% ($k=2$), the homogeneity and stability meet the specification. The assignment

作者简介: 马秋冉, 助理研究员, 硕士, 从事兽用化学药品检测与研究。

通讯作者: 张秀英, E-mail: xiu1875@163.com

results of mass balance and differential scanning calorimetry were consistent, and two methods can guarantee the accuracy of the assignment.

Key words: febantel; assignment of reference substance; mass balance; differential scanning calorimetry; uncertainty

非班太尔(Febantel),又名苯硫胍,其化学名称为[2-(甲氧乙酰氨基)-4-(苯硫基)苯基]亚氨基羧基二氨基甲酸二甲酯,最先由德国拜耳制药公司研制成功^[1],主要用于治疗和控制动物的胃肠道蛔虫、绦虫等蠕虫^[2-3]。非班太尔没有单独使用的剂型,通常将其与吡喹酮和噻嘧啶联合使用制成复方非班太尔片,作为宠物驱虫药^[4]。经国家兽药基础信息查询系统显示,已有3个厂家获批该制剂的新药证书并生产销售。在生产过程中,需使用非班太尔、吡喹酮和噻嘧啶对照品作为标尺,衡量产品质量。目前,国内已供应吡喹酮和噻嘧啶对照品,而非班太尔对照品只能依赖进口,其价格昂贵、购买周期长和供应不及时等问题,给国内企业的研发与生产带来不便。因此,为了更好地对该品种进行质量控制,降低企业研发生产成本,研制首批非班太尔对照品。本文根据《标准物质定值的通用原则及统计学原理》^[5]和《中华人民共和国兽药典》2015年版^[6]的要求,分别采用质量平衡法和差示扫描量热法(DSC法)2种方法对非班太尔对照品的含量进行定值研究。其中,质量平衡法^[7]也称为杂质扣除法,是通过测量其中所有杂质的含量,从100%中减去杂质的质量分数,获得主成分的质量分数即含量的方法。本文以高效液相色谱法作为有机杂质检查方法,以卡尔费休氏滴定法作为水分检查方法,以气相色谱法作为可挥发性溶剂检查法,以炽灼残渣检查法作为不可挥发性杂质检查法。DSC法基于热动力学原理,通过度量非班太尔对照品中的总杂质绝对含量来对其进行定值,该方法适用于加热过程中不发生热分解、不与外界产生热效应的有机纯物质的定值测定^[8]。2种方法的测定能够更好地保证非班太尔对照品赋值的准确性。

1 仪器与试剂

仪器、试验材料与试剂:Waters e2695 高效液相色谱仪(Empower 2 色谱工作站),Waters 2998 二极

管阵列检测器(PDA),Waters 2489 紫外检测器(UV),Mettler XS205 电子分析天平(精度0.01 mg),Agilent 7698A 气相色谱仪,Agilent 7697A 顶空进样器,瑞士万通 701KF 水分测定仪,美国 TA Q200 DSC 仪,CWF11/5 马弗炉。

非班太尔精制原料由陕西汉江药业集团股份有限公司提供(批号为1533015),非班太尔系统适用性对照品由EP提供(批号为1.1),甲醇、乙腈、四氢呋喃均为色谱纯,磷酸二氢钾为分析纯。

2 方法与结果

2.1 非班太尔对照品制备 采用红外分光光度法、紫外-可见分光光度法、元素分析法、X射线衍射法、核磁共振法、质谱法对非班太尔精制原料进行结构确认,测定结果与目标结构一致。将非班太尔精制原料分装成500份(每份约100 mg),遮光密闭,在2~8℃保存。非班太尔结构如图1所示。

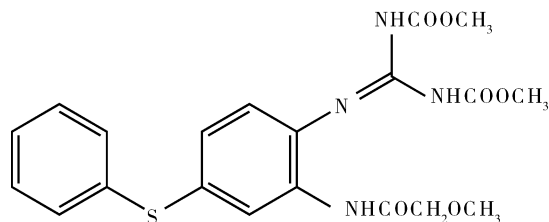


图1 非班太尔结构图

Fig 1 Structure of febantel

2.2 质量平衡法定量

2.2.1 纯度分析

2.2.1.1 色谱条件与系统适用性 用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂;以磷酸二氢钾(取磷酸二氢钾6.8 g,置1000 mL量瓶中,加水溶解并稀释至刻度)-乙腈(60:40)为流动相;检测波长为280 nm;流速为1.0 mL/min;进样量为10 μL。杂质A、杂质B和杂质C的分离度应符合要求。

2.2.1.2 溶剂空白制备 混合溶液(乙腈:四氢呋喃=1:1)。

2.2.1.3 供试品溶液制备 取非班太尔对照品样

品10 mg,置 10 mL 量瓶中,用混合溶液溶解并稀释至刻度,摇匀,即得。

2.2.1.4 系统适用性溶液制备 取非班太尔系统适用性对照品(含杂质 A、杂质 B 和杂质 C)5 mg 溶于 1 mL 混合溶液,摇匀,即得。

2.2.1.5 测定结果 按 2.2.1.3 项下配制方法,平衡制备 6 份供试品溶液。精密量取溶剂空白、系统适用性溶液和供试品溶液各 10 μ L,分别注入液相色谱仪,记录色谱图。其中溶剂空白(图 2)对非班太尔测定无干扰;系统适用性色谱图(图 3)中,杂质 A、B、C 和非班太尔峰与相邻色谱峰的分离度均符合要求;从供试品溶液色谱图(图 4)可知,非班太尔对照品样品中有关物质包括杂质 A、杂质 B 和 2 个未知杂质。按自身对照法以峰面积计算,非班太尔对照品样品纯度分别为:99.880%、99.907%、99.900%、99.903%、99.898%、99.901%,均值($n=6$)为 99.898%,标准偏差为 0.009%。

2.2.2 水分 参照《中华人民共和国兽药典》2015 年版一部附录限量检查法(水分测定法),采用卡尔费休氏滴定法测定。实验前,精密称取标准水约 20 mg,注入水分测定仪,标定滴定液,平行标定 3 次,3 次连续标定结果的相对偏差小于 1%。精密称取非班太尔对照品样品 100 mg,迅速打开滴定池上玻璃塞将其置于反应瓶中,仪器触控面板处输入样品称样量,滴定结束后系统自动显示计算含水量。平行测定 6 份,结果为 0.068%、0.063%、0.067%、0.081%、0.084%、0.074%,均值($n=6$)为 0.073%,标准偏差为 0.008%。

2.2.3 炽灼残渣 参照《中华人民共和国兽药典》2015 年版一部附录限量检查法(炽灼残渣检查法)试验。平行测定 6 份,结果为:0.064%、0.056%、0.050%、0.045%、0.059%、0.054%,均值($n=6$)为 0.055%,标准偏差为 0.007%。

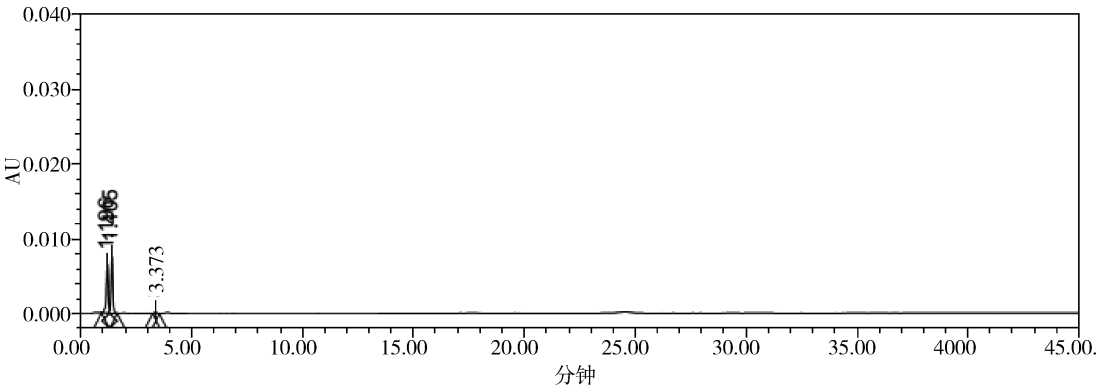


图 2 溶剂空白色谱图

Fig 2 Liquid chromatogram of blank solution

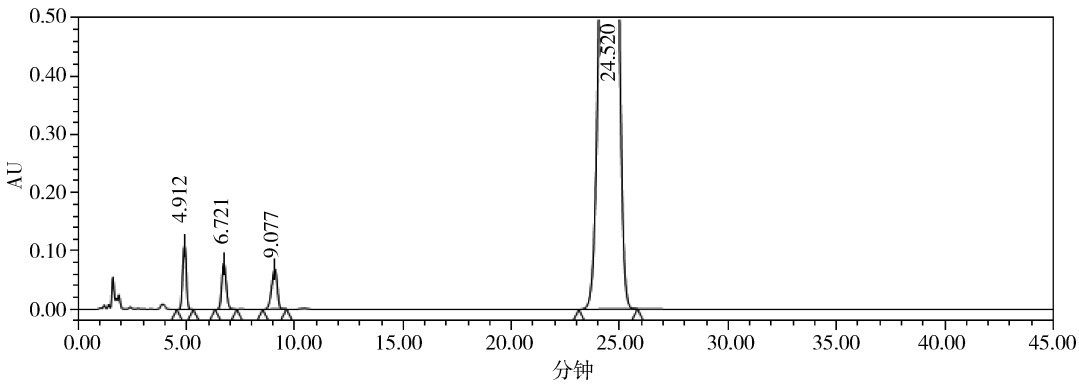


图 3 系统适用性溶液色谱图

Fig 3 Liquid chromatogram of system suitability solution

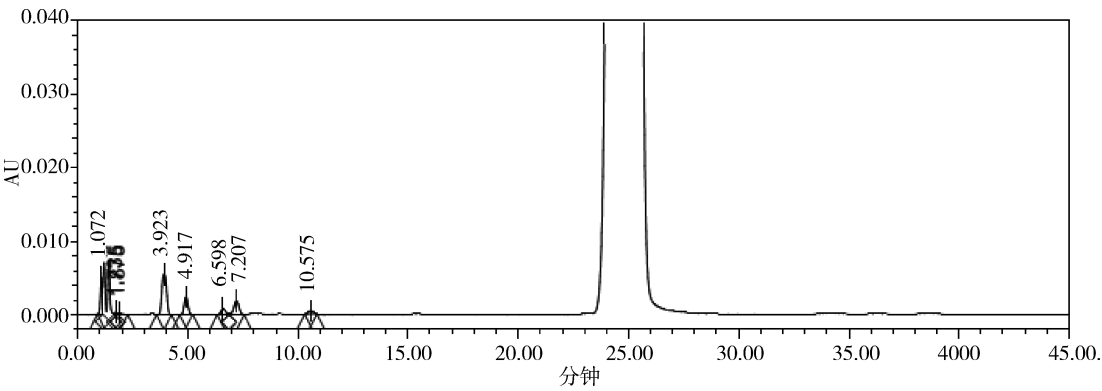


图 4 供试品溶液色谱图

Fig 4 Liquid chromatogram of test solution

2.2.4 残留溶剂 参照《中华人民共和国兽药典》2015 年版一部附录限量检查法(残留溶剂测定法),采用顶空进样方式。根据非班太尔精制原料合成路线可知,残留溶剂为甲醇。

2.2.4.1 气相色谱条件 以氰丙基苯基聚硅氧烷为固定液(DB624 Agilent 毛细管色谱柱 320 μm × 1.8 μm,30 m);起始温度为 50 ℃,保持 5 min,然后以每分钟 15 ℃的速率升温至 180 ℃,保持 3 min;进样口温度为 200 ℃;氢火焰离子化检测器(FID)温度为 230 ℃;氮气为载气,流速为 1 mL/min,分流比 20:1;顶空进样器平衡温度 80 ℃,平衡时间 30 分钟,传输线温度为 120 ℃。

2.2.4.2 空白溶剂制备 取 N,N-二甲基甲酰胺(DMF)1 mL 置 20 mL 顶空瓶中,立即用压盖器密封。

2.2.4.3 对照品溶液制备 取甲醇约 30 mg 置

100 mL 量瓶中,加 DMF 稀释至刻度,摇匀。精密量取 1 mL 置 20 mL 顶空瓶中,立即用压盖器密封。

2.2.4.4 供试品溶液制备 取非班太尔对照品样品约 100 mg,精密称定,置 20 mL 顶空瓶中,加 1 mL DMF 溶剂溶解,立即用压盖器密封。

2.2.4.5 按 2.2.4.4 项下配制方法,平衡制备 6 份供试品溶液。按 2.2.4.1 项下色谱条件进行测定。结果为 0.106%、0.106%、0.101%、0.100%、0.106%、0.104%,均值($n=6$)为 0.104%,标准偏差为 0.003%。

2.2.5 质量平衡法计算 选用格拉布斯(Grubbs)准则,对上述试验数据是否存在可疑值进行判别,结果显示无可疑值。以含量=纯度×(1-水分含量-炽灼残渣含量-残留溶剂含量)×100%为公式,计算非班太尔对照品样品含量(表 1)。

表 1 质量平衡法定值结果

Tab 1 The result of mass balance method(%)

样品编号 No.	纯度 Purity	水分 Moisture	残留溶剂 Residual Solvents	灰分 Ignition Residue	含量 Content
1	99.880	0.068	0.106	0.064	99.64
2	99.907	0.063	0.106	0.056	99.68
3	99.900	0.067	0.101	0.050	99.68
4	99.903	0.081	0.100	0.045	99.68
5	99.898	0.084	0.106	0.059	99.65
6	99.901	0.074	0.104	0.054	99.67
平均 Average	99.989	0.073	0.104	0.055	99.67
标准偏差 Standard Deviation	0.009	0.008	0.003	0.007	0.018

2.3 差示扫描量热法定值

2.3.1 测定条件 测量采用动态法,连续加热使样品熔融,获得数据。升温速率:1 ℃/min;升温区间:110 ~ 140 ℃;炉内气体:氮气。

2.3.2 样品制备 平行称取 6 份,分别置 40 μL

的标准 AL₂O₃ 坩埚中,压盖。

2.3.3 测定结果 6 份样品的测定结果为 99.61%、99.71%、99.63%、99.60%、99.65%、99.63%,均值($n = 6$)为 99.64%,标准偏差为 0.039%。差示扫描量热曲线见图 5。

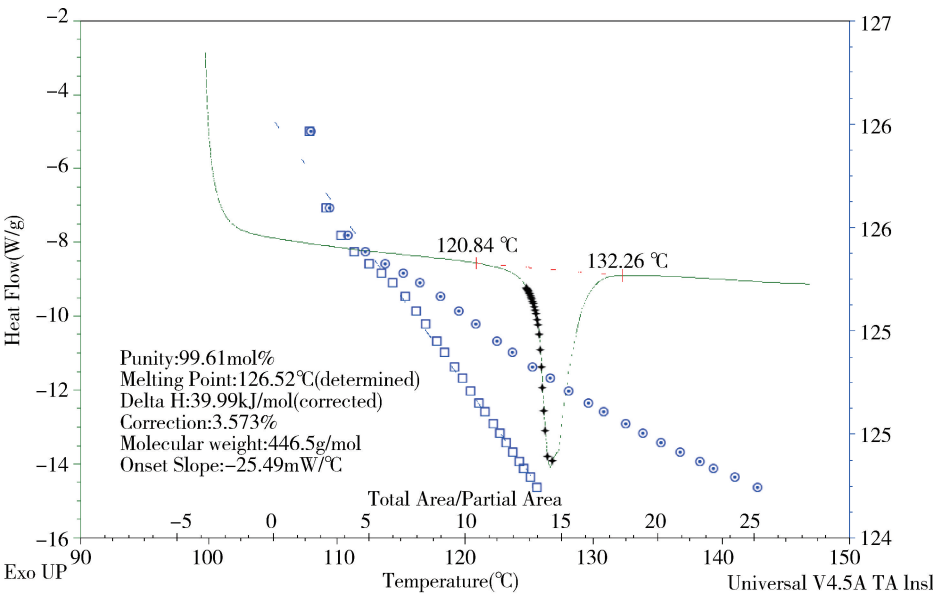


图 5 非班太尔差示扫描量热曲线图

Fig 5 DSC curve of febantel

2.4 两种方法含量定值结果等精度检验 采用科克伦法对两种方法定值结果进行等精度判定。科克伦计算公式:

$$C = \frac{S_{\max}^2}{\sum_i^m S_i^2}$$

S_i 为每种方法单次测量的标准偏差; $S_{\max}$ 为 S_i 中最大值。判断准则:当 $C \leq C(\alpha, m, n)$ 时,表明组数据平均值间为等精度,反之判为不等精度。其中 m 为实验测量组数, n 为每组实验检测次数, α 取 0.05。 $C = 0.018^2 / (0.018^2 + 0.039^2) = 0.18$, 查科克伦检验临界值表,得 $C(0.05, 2, 6) = 0.8534$ 。说明两种方法互为等精度,因此取算术平均值作为最终定值结果,即非班太尔含量定值结果为 99.7%。

2.5 均匀性检验 根据 JJF 1006 - 1994《一级标准物质技术规范》和 JJF1343 - 2012《标准物质定值的通用原则及统计学原理》的技术要求,本研究从已分装的 500 瓶非班太尔对照品中随机抽取 15 个

包装单元进行均匀性检验,对随机抽取的样品从 1 到 15 编号,每个单元取 3 个子样,按 2.2.1 项下方法进行均匀性检验,测量的数据采用单因素方法分析进行统计检验,非班太尔均匀性检验结果如表 2 所示。 $F < F_{0.05(14, 30)}$, 无显著性差异,结果表明,对照品均匀性良好。

表 2 均匀性检验结果

Tab 2 The result of homogeneity test	
名称 (variety)	结果 (result)
总平均值 (average)	99.90%
总标准偏差 (standard deviation)	0.0087
组间方差 (between - column variance)	0.0014
组内方差 (intraclass variance)	0.0020
F	$F = S_1^2 / S_2^2 = 1.50$
$F_{0.05(14, 30)}$	2.04
结论 (conclusion)	$F < F_{0.05(14, 30)}$, 样品均匀

2.6 稳定性考察 为考察非班太尔对照品在长期储存条件下以及外部环境变化条件影响下,特性量值保持不变的能力,本研究按照《标准物质定值的通用原则与统计学原理》的有关要求,按 2.2.1 项下方法开展了长期和短期的稳定性考察。长期稳定性考察分别在第 0、1、3、6、9、12 个月进行考察;短期稳定性考察,则将样品分别置于高温(60℃)、

高湿(90% ± 5%, 25℃)、光照(照度 4500 Lx ± 500 Lx)条件下,分别于 2、4、6、8、10 d 进行考察。采用趋势分析对稳定性监测结果进行考察,若 $|b_1| < t_{0.95,n-2} \cdot s(b_1)$,则表明斜率不明显,没有观察到不稳定性,统计分析结果见表 3。非班太尔对照品 12 个月长期稳定性良好,并且在高温、高湿和光照条件下的特性量稳定。

表 3 长期稳定性与短期稳定性统计

Tab 3 The statistics of long-term and short-term stability test

稳定性 (stability)	条件 (condition)	平均值 (average)	b_1	$b_0/\%$	s^2	$s(b_1)$	$t_{0.95,n-2}$	结论(conclusion)
长期 (long-term)	4℃	99.90%	-0.0003	99.90	0.0001	0.0011	0.003	$ b_1 < t_{0.95,n-2} \cdot s(b_1)$
	高温 high temperature	99.91%	0.0010	99.90	0.0001	0.0010	0.003	$ b_1 < t_{0.95,n-2} \cdot s(b_1)$
短期 (short-term)	高湿 high humidity	99.90%	-0.0010	99.91	0.0001	0.0014	0.004	$ b_1 < t_{0.95,n-2} \cdot s(b_1)$
	光照 illumination	99.90%	-0.0006	99.90	0.0006	0.0029	0.008	$ b_1 < t_{0.95,n-2} \cdot s(b_1)$

2.7 不确定度评估 根据非班太尔对照品研制过程,详细分析了每个环节引入的不确定度。不确定度主要由 3 部分组成,即均匀性引入的不确定度、稳定性引入的不确定度(短期稳定性和长期稳定性)以及定值过程中引入的不确定度。

2.7.1 质量平衡法定值不确定度

2.7.1.1 色谱纯度不确定度 ①高效液相色谱法测量重复性引入的不确定度 u_1 由 6 次测量结果的标准偏差计算, $u_1=0.0038\%$;②测量影响因素引起的偏差主要是由仪器的精密度产生,根据液相色谱检定证书可知误差为 0.9%,按均匀分布换算, $u_2=0.0052\%$ 。色谱纯度合成标准不确定度为: $u_{LC} = \sqrt{u_1^2 + u_2^2} = \sqrt{0.0038^2 + 0.0052^2} = 0.0064\%$ 。

2.7.1.2 水分不确定度 ①卡尔-费休氏滴定法测量重复性引入的不确定度 u_1 由 6 次测量结果的标准偏差计算, $u_1=0.0034\%$;②由水分测定仪检定证书可知测量误差为 0.001%,按均匀分布换算, $u_2=0.00058\%$ 。水分合成标准不确定度为: $u_W =$

$\sqrt{u_1^2 + u_2^2} = \sqrt{0.0034^2 + 0.00058^2} = 0.0035\%$ 。

2.7.1.3 灰分不确定度 ①炽灼残渣检查法测定重复性引入的不确定度 u_1 由 6 次测量结果的标准偏差计算, $u_1=0.0027\%$;②由天平检定证书可知,天平的称量误差为 0.01 mg,按均匀分布换算, $u_2=0.0058\%$ 。炽灼残渣合成标准不确定度为: $u_{Ash} = \sqrt{u_1^2 + u_2^2} = \sqrt{0.0027^2 + 0.0058^2} = 0.0064\%$ 。

2.7.1.4 残留溶剂不确定度 ①顶空气相色谱法测定重复性引入的不确定度 u_1 由 6 次测量结果的标准偏差计算, $u_1=0.0012\%$;②由气相色谱检定证书可知,误差为 0.7%,按均匀分布换算, $u_2=0.0040\%$ 。残留溶剂合成标准不确定度 $u_{RS} = \sqrt{u_1^2 + u_2^2} = \sqrt{0.0012^2 + 0.0040^2} = 0.0042\%$ 。

2.7.1.5 质量平衡法定值不确定度 将质量平衡法定值中各分量的合成标准不确定度的平方和开平方作为定值过程中的不确定度,即 $u_{MB} = \sqrt{0.0064^2 + 0.0035^2 + 0.0064^2 + 0.0042^2} = 0.0106\%$ 。

2.7.2 DSC 法定值不确定度 ① 由测量引入的不确定度 u_1 由 6 次测量结果的标准偏差计算, $u_1 = 0.0159\%$; ② 温度误差产生的不确定度来源有两个, 一是热分析仪温度准确性产生的不确定度, 二是在校准 DSC 时所用的钢标准物质熔点带来的不确定度, 两者可通过查询仪器检定证书和标准物质证书获得; 温度误差不确定度 $u_2 = 0.1505\%$; ③ 热量误差产生的不确定度主要来自热分析仪热量准确性, 通过查询仪器检定证书可知, $u_3 = 0.0104\%$; 将上述三项不确定度合成后得 DSC 定值不确定度, $u_{\text{DSC}} = \sqrt{0.0159^2 + 0.1505^2 + 0.0104^2} = 0.1517\%$ 。

2.7.3 均匀性与稳定性的不确定度 根据《标准物质定值的通用原则及统计学原理》中均匀性与稳定性不确定评估的计算公式, 计算均匀性不确定度 (u_{ss}) 为 0.0033%, 稳定性不确定 (u_s) 为 0.0072%。

2.7.4 定值结果的不确定度 将上述质量平衡法定值不确定度、DSC 法定值不确定度、均匀性定值不确定度和稳定性不确定度所得结果的平方和方根作为定值结果的不确定度, $u_c = \sqrt{0.0106^2 + 0.1517^2 + 0.0033^2 + 0.0072^2} = 0.15\%$, 拓展不确定度: $U = k \times u_c = 2 \times 0.15\% = 0.3\%$ (k 为包含因子, 取值 2)。

3 小结与讨论

本文采用质量平衡法和差示扫描量热法联合对非班太尔对照品进行定值, 两种方法测定含量的结果基本一致。经上述两种定值方法的测定, 非班太尔对照品最终定值结果为 $99.7\% \pm 0.3\%$, $k=2$, $P=0.95$ 。

其中, 质量平衡法是一种具有较高准确度的方法, 其能够直接溯源到 SI 中质量单位 (kg), 世界卫生组织及欧洲药典均推荐使用该方法作为药物标准物质的定值方法^[9]。但该方法也具有一定的局限性, 如不同杂质响应值的差异及色谱分离能力的限制, 这些因素都将导致质量平衡法测定结果与实际值偏离。本文采用《欧洲药典》非班太尔有关物质检查方法的色谱条件作为纯度分析方法, 该方法能够检出非班太尔对照品的全部有机杂质, 保证了

纯度分析的准确性。DSC 法是一种热分析方法, 能够在程序控制温度下, 测量输入到试样与参比物的功率差与温度之间的关系, 主要用于材料的研发、性能检测与质量控制。近年来, 科研工作者将该方法拓展用于化学药品对照品的纯度分析。刘毅^[10]等采用该方法测定安替比林、异丙安替比林等化学药品对照品纯度。王路^[11]等利用 DSC 法对熊果苷对照品进行定值研究, 并制备出首批熊果苷对照品应用于化妆品行业的质量控制。DSC 方法的测定结果受称样量、升温速率、气体种类影响较大。应根据样品热效应大小调节样品量, 通常为 1 ~ 3 mg 之间; DSC 用于纯度分析时升温速率应在 0.5 ~ 1 °C/min, 较快的升温速率虽能提高灵敏度, 但分辨率会显著下降, 造成测定结果偏差; 使用惰性气体可避免产生氧化反应峰, 同时又可减少试样挥发对监测器的腐蚀^[12]。

本文首次对非班太尔对照品进行定值研究, 其结果符合国家兽用对照品的相关要求, 并经过兽药标准物质化学药品专业委员会审批, 可作为国家兽用标准品发放和使用。此次定值研究不仅填补了国内非班太尔在定值研究方面的空白, 而且为我国兽药行业的发展, 特别是宠物用药的发展提供了支持, 具有重大意义。

参考文献:

- [1] 王志强, 王庆华, 李 浩, 等. 拜宠清对犬自然感染蠕虫的驱虫效果试验[J]. 中国兽医杂志, 2010, 46(1): 69-71.
Wang Z Q, Wang Q H, Li H, et al. The insecticidal effect of drontal plus on dogs naturally infected with helminth. Chinese Journal of Veterinary Medicine, 2010, 46(1): 69-71.
- [2] 史景东. 常见的苯并咪唑类兽药及临床应用[J]. 畜牧兽医科技信心, 2018, (10): 154.
Shi J D. Common benzimidazole veterinary drugs and their clinical application. Chinese Journal of Animal Husbandry and Veterinary Medicine, 2018, (10): 154.
- [3] 李智红, 齐莹莹, 王 晶. 犬常用驱虫药的介绍[J]. 黑龙江畜牧兽医, 2014, (22): 104-105.
Li Z H, Qi Y Y, Wang J. The introduction of the commonly used deworming drugs for dogs. Helongjiang Animal Science and Veterinary Medicine, 2014, (22): 104-105.

- [4] Kolling Heinrich, Thomas Herbert, Arno Widding, *et al.* Febantel, a new broad-spectrum anthelmintic. *Arzneimittelforschung* [J]. 1978, 28(12): 2193–2195.
- [5] 国家质量监督检验检疫总局. JJF 1343–2012 标准物质定值的通用原则及统计学原理[S].
General Administration of Quality Supervision, Inspection and Quarantine of the People's Republic of China. JJF1343–2012 General and Statistical Principles for Characterization of Reference Materials[S].
- [6] 中国兽药典委员会. 中华人民共和国兽药典 2015 年版一部[M]. 北京: 中国农业出版社, 2015.
Chinese Veterinary Pharmacopoeia Committee. People's republic of China veterinary pharmacopoeia 2015 Part I[M]. Beijing: China Agriculture Press, 2015.
- [7] 郑子繁, 刘卫晓, 金芑军, 等. 质量平衡法及其在标准物质定值中的应用进展[J]. 生物技术进展, 2020, 10(6): 623–629.
Zheng Z F, Liu W X, Jin W J, *et al.* Progress on reference materials based on mass balance method. [J]. *Current Biotechnology*, 2020, 10(6): 623–629.
- [8] 刘伟, 王海峰, 吴志杰, 等. 差示扫描量热法测量有机纯物质纯度的研究进展[J]. 计量技术, 2015, (8): 7–11.
Liu W, Wang H F, Wu Z J, *et al.* Progress on differential scanning calorimetry on determination of purity of organic substances. [J]. *Measurement Technique*, 2015, (8): 7–11.
- [9] 牛剑锋, 宁保明, 张启明. 国内外化学药品标准物质的研究与应用[J]. 中国药学杂志, 2011, 46(11): 878–880.
Niu J F, Ning B M, Zhang Q M. Research and application of chemical standard substances [J]. *Chinese Pharmacy Journal*, 2011, 46(11): 878–880.
- [10] 刘毅, 吴建敏, 鲁涓, 等. 差示扫描量热法在化学药品对照品纯度分析中的应用[J]. 中国新药杂志, 2017, 26(10): 1115–1118.
Liu Y, Wu J M, Lu J, *et al.* Application of differential scanning calorimetry in the purity analysis of chemical reference substances [J]. *Chinese Journal of New Drugs*, 2017, 26(10): 1115–1118.
- [11] 王路, 张乐, 杨佳颖, 等. 熊果苷对照品的定值研究[J]. 药物分析杂志, 2019, 39(1): 171–177.
Wang L, Zhang L, Yang J Y, *et al.* Assignment of arbutin chemical reference substance [J]. *China J Pharm Anal*, 2019, 39(1): 171–177.
- [12] 黄钰香, 庞承焕, 林木良. DSC 检测过程影响因素的探讨研究[J]. 广州化工, 2008, 36(5): 1–6.
Huang Y X, Pang C H, Lin M L. A study on factors influencing the result of differential scanning calorimeter [J]. *Guangzhou Chemical Industry*, 2008, 36(5): 1–6.

(编辑: 侯向辉)