

浸渍法测量高密度聚乙烯瓶密度的不确定度评定

范艳芳

(广州市药品检验所, 广州 510160)

摘要: **目的** 研究浸渍法测量高密度聚乙烯瓶密度的不确定度来源。**方法** 采用浸渍法对同批口服固体药用高密度聚乙烯瓶的密度重复进行了多次测量, 分析了测量不确定度来源, 并画出了来源因果图; 建立了测量模型, 对影响测量结果的各个不确定度分量分别进行了评定, 并计算了合成标准不确定度和扩展不确定度。**结果** 被测量的同批次口服固体药用高密度聚乙烯瓶密度为 $0.950 \text{ g/cm}^3 \pm 0.002 \text{ g/cm}^3$, 其分散性在 $\pm 0.002 \text{ g/cm}^3$ 之间, 符合规定。**结论** 测量过程中对测得值影响较大的非重复性因素为浸渍液温度。

关键词: 测量不确定度; 浸渍法; 口服固体药用高密度聚乙烯瓶; 密度

中图分类号: TQ317.3

文献标识码: A

Uncertainty evaluation in the density determination of HDPE Bottles for Oral Solid Preparation by impregnation method

Fan Yanfang

(Guangzhou Institute for Drug Control, Guangzhou 510160)

Abstract: The densities of HDPE bottles with the same batch were determined by impregnation method. The measurement uncertainty sources were identified and analyzed and the cause-effect diagram was described. According to the measurement model, each of the contributors to the uncertainty was evaluated, and the combined standard uncertainty of the density measurement was calculated as well as the expanded uncertainty. The results indicated that the density of the HDPE bottles was measured to be $0.950 \text{ g/cm}^3 \pm 0.002 \text{ g/cm}^3$, with a dispersion between $\pm 0.002 \text{ g/cm}^3$, which conformed the national standard. The main contributor to the type B uncertainty of the density measurement was the auxiliary liquid temperature.

Key words: measurement uncertainty; impregnation method; high-density polyethylene bottles for oral solid preparation; density

口服固体药用高密度聚乙烯瓶是以高密度聚乙烯(HDPE)为主要原料, 采用注吹成型工艺生产的口服固体药用塑料瓶。国家药品监督管理局国家药品包装容器(材料)标准 YBB 00122002^[2]规定, 口服固体药用高密度聚乙烯瓶需检测其密度。YBB 00132003 规定了除泡沫塑料以外的塑料容器(材料)的密度测定方法^[3]采用浸渍法。由于该方法是药品包装材料密度检查的常用方法, 评定其方法的不确定度对药品包装材料检验具有十分重要的意义。

综合参考多种密度测定法的不确定度评定^[4-12]与标准 JJF 1059.1—2012《测量不确定度评定与表示》^[13]的有关规定, 对浸渍法测量高密度聚乙烯瓶的密度进行了不确定度评定。

1 实验

1.1 仪器设备

Satorius BT224 型密度电子天平: 最大量程为 220 g; 分度值 $d=0.1 \text{ mg}$, $e=10d=1 \text{ mg}$, 附密度测定装置, 所附温度计量程为 10~30 °C, 分度值为 0.5 °C。

*作者简介: 范艳芳(1984), 女, 博士, 主管药师, 主要研究方向为药品、保健品、药品包装材料安全性评价。E-mail: fyf1126@126.com

WTB-BINDER 型恒温干燥箱: 温度范围为 0~300 °C。

1.2 试剂与材料

浸渍液为无水乙醇(分析纯, $\geq 99.7\%$, 广州化学试剂厂, 批号: 20121202)。

口服固体药用高密度聚乙烯瓶(佛山南海中冠包装容器实业有限公司, 批号: 080101)。

1.3 环境条件

温度: $23^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$; 湿度: $50\% \pm 5\%$ 。

1.4 密度测量及不确定度评定

1.4.1 样品前处理:

用干净的剪刀将口服固体药用高密度聚乙烯瓶剪成大小约为 2 cm×2 cm 的片状,取其中 2 g 放入 150 mL 圆底烧瓶中,加纯水 100 mL,回流 2 h,放冷,80 °C 干燥 2 h 后使用电子密度天平测定密度。

1.4.2 密度测定过程

样品在温度 23°C±2°C,湿度 50%±5%环境下放置 4 h 以上,准备好密度电子天平各项附件装置。先将试样放入挂篮顶部托盘中,精密称定 (m_a),天平去皮,再将试样放入浸没于无水乙醇(密度为 ρ_{EtOH})中的挂篮下部称量网内,精密称定 (m_b)。

1.5 不确定度来源分析

不确定度来源用因果图表示见图 1。实验严格控制温湿度条件,并且做了 10 份平行试样的重复性测量,持续时间为 2 d^[14]。应用因果关系图的精简规则,组合类似影响因素,将由天平引起的重复性因素组合在一起,使每次称量的变异性均贡献给整个方法的重复实验所观测到的变异性 (R)^[15]。

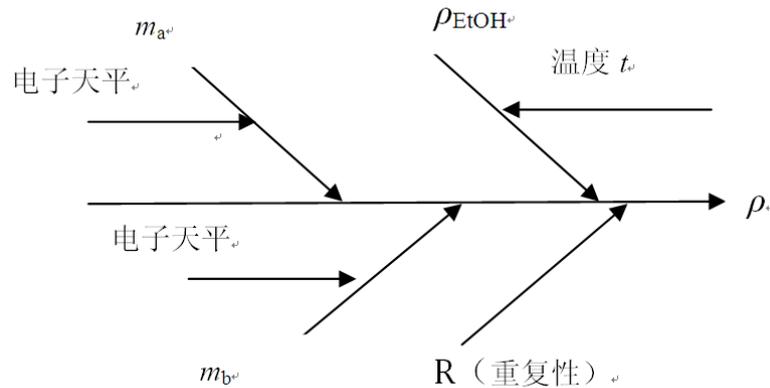


图 1 密度测定的不确定度来源因果图

Fig 1. Cause-effect diagram of uncertainty of density determination

1.6 测量模型

依据 YBB 00122002 和 YBB 00132003 的规定,HDPE 的密度应为 0.935~0.965 g/cm³。浸渍法密度计算公式为:

$$\rho = \frac{m_a \cdot \rho_{\text{EtOH}}}{0 - m_b} = \frac{m_a \cdot \rho_{\text{EtOH}}}{|m_b|} \quad (1)$$

1.7 不确定度传播律

式 (1) 仅包含输入量的积和商,相对标准不确定度合成:

$$\begin{aligned} u_r(\rho) &= \sqrt{[c_{m_a} u_r(m_a)]^2 + [c_{m_b} u_r(m_b)]^2 + [c_{\rho_{\text{EtOH}}} u_r(\rho_{\text{EtOH}})]^2} \\ &= \sqrt{u_{cr}^2(m_a) + u_{cr}^2(m_b) + u_{cr}^2(\rho_{\text{EtOH}})} \end{aligned} \quad (2)$$

$$c_{m_a} = 1$$

式中，个输入量的灵敏系数分别为： $c_{m_b} = -1$

$$c_{\rho_{EtOH}} = 1$$

由于各输入量的重复性归入到输出量 ρ 中考虑，从而不必分别求取各输入量重复性引起的标准不确定度。式（1）改写为：

$$\rho = \frac{m_a \cdot \rho_{EtOH}}{|m_b|} R \quad (3)$$

则不确定度传播率公式改写为：

$$\begin{aligned} u_r(\rho) &= \sqrt{[c_{m_a} u_r(m_a)]^2 + [c_{m_b} u_r(m_b)]^2 + [c_{\rho_{EtOH}} u_r(\rho_{EtOH})]^2 + [c_R u_r(R)]^2} \\ &= \sqrt{u^2_{cr}(m_a) + u^2_{cr}(m_b) + u^2_{cr}(\rho_{EtOH}) + u^2_{cr}(R)} \end{aligned} \quad (4)$$

式中，重复性修正因子 R 的期望值为 1，其灵敏系数 $c_R = 1$ 。

1.8 标准不确定度的评定

1.8.1 HDPE 在空气中的质量的测量不确定度评定

HDPE 在空气中的质量 m_a 的不确定度主要由天平引入，天平的不确定度来源主要考虑 3 项：示值误差、分辨力和重复性，重复性已归入到 R 中，不重复计算。其标准不确定度为 $u_{允差}(m_a)$ 和 $u_{分辨力}(m_a)$ ，线性叠加。

查电子天平检定证书和计量检定规程，量程为 0~50 g 的量程允差绝对值为 0.5 mg，分辨力 0.1 mg，均认为矩形分布，则：

$$u_{允差}(m_a) = \frac{0.5}{\sqrt{3}} = 0.289(\text{mg})$$

$$u_{分辨力}(m_a) = \frac{0.1}{\sqrt{3}} = 0.057(\text{mg})$$

$$\begin{aligned} u(m_a) &= \sqrt{u^2_{允差}(m_a) + u^2_{分辨力}(m_a)} \\ &= \sqrt{0.289^2 + 0.0577^2} \\ &= 0.295(\text{mg}) \end{aligned}$$

1.8.2 HDPE 在浸渍液中的质量的测量不确定度评定

HDPE 在浸渍液中的质量 m_b 的不确定度，主要由天平引入，即：

$$u(m_b) = u(m_a) = 0.295(\text{mg})$$

1.8.3 受温度影响的浸渍液无水乙醇密度的不确定度评定

由于温度波动对浸渍液无水乙醇的密度有明显影响，可查乙醇在不同温度下的密度表，在实验条件下（23~25 °C），乙醇在不同温度下的密度曲线可表示

为: $\rho_{\text{EtOH}} = 0.80650 - 0.00086t$, 其中 t 表示温度。得到直线斜率 $\frac{\partial \rho_{\text{EtOH}}}{\partial t} = -0.00086$, 则:

$$u(\rho_{\text{EtOH}}) = \frac{\partial \rho_{\text{EtOH}}}{\partial t} u(t)$$

温度的不确定度来源主要考虑温度计的示值误差和分辨力。其标准不确定度为 $u_{\text{允差}}(t)$

和 $u_{\text{分辨力}}(t)$, 线性叠加。

根据《JJG 130—2011 工作用玻璃液体温度计》^[16], 量程 $10 \sim 30$ °C, 分度值为 0.5 °C 的温度计示值允许误差为 ± 1 °C, 认为矩形分布。温度计可估读至 0.1 °C, 区间半宽为 0.05 °C, 按照矩形分布。则:

$$u_{\text{允差}}(t) = \frac{1}{\sqrt{3}} = 0.577(^{\circ}\text{C})$$

$$u_{\text{分辨力}}(t) = \frac{0.05}{\sqrt{3}} = 0.0289(^{\circ}\text{C})$$

$$\begin{aligned} u(t) &= \sqrt{u_{\text{允差}}^2(t) + u_{\text{分辨力}}^2(t)} \\ &= \sqrt{0.577^2 + 0.0289^2} \\ &= 0.578(^{\circ}\text{C}) \end{aligned}$$

$$u(\rho_{\text{EtOH}}) = \frac{\partial \rho_{\text{EtOH}}}{\partial t} u(t) = 0.00086 \times 0.578 = 0.000497(\text{g}/\text{cm}^3)$$

1.8.4 测量重复性引起的测量不确定度评定

重复测量结果见表 1。以贝塞尔公式计算标准差, 由表 1 可知 $u(R) = 0.000473(\text{g}/\text{cm}^3)$ 。

表 1 口服固体药用高密度聚乙烯瓶 10 份平行样测量原始数据计算结果

Tab. 1 The initial data of the experiment and density of HDPE bottles for oral solid preparation after calculating

序号	m_a/g	m_b/g	浸渍液温度 /°C	$\rho_{\text{EtOH}}/(\text{g}/\text{cm}^3)$	$\rho/(\text{g}/\text{cm}^3)$
1	1.9928	- 1.6474	24.8	0.78523	0.950
2	2.0886	- 1.7281	24.8	0.78523	0.949
3	2.0430	- 1.6898	24.2	0.78575	0.950
4	2.0401	- 1.6868	24.2	0.78575	0.950
5	2.0332	- 1.6830	24.2	0.78575	0.949
6	2.0178	- 1.6695	24.1	0.78583	0.950
7	1.9994	- 1.6544	24.0	0.78592	0.950
8	2.0188	- 1.6702	23.9	0.78600	0.950
9	2.0263	- 1.6758	23.8	0.78609	0.951
10	2.0069	- 1.6605	23.5	0.78635	0.950

算数平均值	0.950
实验标准差	0.000473

1.8.5 合成标准不确定度的评定

由于质量 m_b 和 m_a 是用同一台电子天平测量，是相关量。二者相除，故为负相关。但 m_b 和 m_a 均来源于同一被测物，因此其相关性远大于由天平引起的相关性，故采用不相关处理。根据 JJF 1059.1—2012 中公式^[13] (29)，采用相对标准不确定度计算，取表 1 中序号为 1 样品的数据， $m_a=1.9928\text{g}$ ， $m_b=$ ， $\rho_{\text{EtOH}}=0.78523\text{ g/cm}^3$ ， $\rho=0.950\text{ g/cm}^3$ ，则：

$$\begin{aligned}
 u_r(\rho) &= \sqrt{u^2_{cr}(m_a) + u^2_{cr}(m_b) + u^2_{cr}(\rho_{\text{EtOH}}) + u^2_{cr}(R)} \\
 &= \sqrt{\frac{0.295^2}{(1.9928 \times 1000)^2} + \frac{0.295^2}{(-1.6474 \times 1000)^2} + \frac{0.000497^2}{0.78523^2} + \frac{0.000473^2}{0.950^2}} \\
 &= \sqrt{2.19173 \times 10^{-8} + 3.21 \times 10^{-8} + 4.01 \times 10^{-7} + 2.48 \times 10^{-7}} \\
 &= 0.000838
 \end{aligned}$$

$$\text{所以 } u(\rho) = u_r(\rho) \times \rho = 0.000838 \times 0.950(\text{g/cm}^3) = 0.000796(\text{g/cm}^3)$$

1.8.6 扩展不确定度的评定

根据 JJF 1059.1-2012 规定，一般测量，可取包含因子 $k=2$ ，则扩展不确定度为：

$$U = u(\rho) \times 2 = 0.000796(\text{g/cm}^3) \times 2 = 0.00159(\text{g/cm}^3) \approx 0.002(\text{g/cm}^3)$$

2 结果与讨论

2.1 测量结果

浸渍法测定口服固体药用高密度聚乙烯瓶的密度测量结果为 $(0.950 \pm 0.002)\text{ g/cm}^3$ ， 0.002 g/cm^3 项为扩展不确定度 U ， $k=2$ 。不确定度详细信息见表 2。

表 2 不确定度一览表

Tab2 Uncertainties in measurement

不确定度分量	不确定度来源	不确定度数值
$u(m_a)$	空气中质量的标准不确定度	0.295 mg
$u(m_b)$	浸渍液中质量的标准不确定度	0.295 mg
$u(\rho_{\text{EtOH}})$	浸渍液密度的标准不确定度	0.000497 g/cm^3
$u(R)$	测量重复性	0.000473 g/cm^3
$u(\rho)$	合成标准不确定度	0.000796 g/cm^3
U	扩展不确定度	0.002 g/cm^3
测量模型	$\rho = \frac{m_a \cdot \rho_{\text{EtOH}}}{0 - m_b} = \frac{m_a \cdot \rho_{\text{EtOH}}}{ m_b }$	

2.2 分析与讨论

浸渍法测量口服高密度聚乙烯瓶的密度的不确定度结果为 $(0.950 \pm 0.002) \text{ g/cm}^3$ ，符合标准要求的 $0.935 \sim 0.965 \text{ g/cm}^3$ 。对其各不确定度分量进行分析可知，影响测量结果的主要因素为浸渍液密度，其次为重复性，而温度对浸渍液的密度影响则较大。可见，每次测量时准确获取浸渍液的温度可以提高测量的准确性，减小不确定度。

忽略的不确定度来源主要有：

(1) 浸渍液表面张力。浸渍液对挂篮的附着力可引起被测物质最大 3 mg 的质量增加；但是，在实验过程中，由于被测物质每次在空气中与浸渍液中称量前，均对天平进行了去皮处理，因此，浸渍液表面张力引起的称量值变化可忽略不计。

(2) 天平偏载误差。在密度测定过程中，浸渍液容器与放置被测样品的挂篮均位于天平称量盘中央，因此忽略天平的偏载误差。

(3) 空气密度。被测物质在空气中的质量受到空气密度的影响，由于本实验严格控制检测环境，空气密度波动可忽略不计，且其密度与浸渍液密度相比，差距在 100 倍以上，因此忽略其在测量中的不确定度。

3 结论

采用浸渍法对口服固体药用高密度聚乙烯瓶密度进行测定，并对测量方法的不确定度进行了评定。结果表明，被测量的同批次口服固体药用高密度聚乙烯瓶密度为 $(0.950 \pm 0.002) \text{ g/cm}^3$ ，其分散性在 $\pm 0.002 \text{ g/cm}^3$ 之间，符合标准要求，测量方法可靠。浸渍液温度为影响测量值的最大非重复性因素，严格控制浸渍液温度可减小测量不确定度。

参考文献

- [1] 杨光.药品包装材料与药品相容性试验在新药研发中的重要作用[J].中国包装, 2008 (6): 78-79.
YANG Guang.Importance of Drug Packaging and Compatibility Test in New Drug Research and Development[J].China Packaging, 2008 (6):78-79.
- [2] YBB 00122002, 口服固体药用高密度聚乙烯瓶[S].
YBB 00122002, Oral Solid Medicinal High-density Polyethylene Bottle[S].
- [3] YBB 00132003, 密度测定法[S].
YBB 00132003, Density Measurement[S].
- [4] FARRANCE I,FRENKEL R.Uncertainty of Measurement: A Review of the Rules for Calculating Uncertainty Components through Functional Relationships[J].The Clinical Biochemist Reviews, 2012,33(2):49-75.
- [5] ESTLER W T.A Distribution-Independent Bound on the Level of Confidence in the Result of a Measurement[J].Journal of Research of the National Institute of Standards & Technology, 1997,102(5): 587-588.
- [6] 段行军.测量不确定度对合格评定的影响[J].工业计量, 2003,13(1): 48-50.
DUAN Xing-jun.The Influence of Uncertainty Measurement on the Conformity Assessment [J]. Industrial Measurement, 2003,13(1): 48-50.
- [7] GB/T 1033.1—2008, 塑料 非泡沫塑料密度的测定 第1部分: 浸渍法、液体比重瓶法和滴定法[S].
GB/T 1033.1—2008, Plastics—Methods for Determining the Density of Non-cellular Plastics—Part 1:Immersion Method, Liquid Pyknometer Method and Titration Method [S].
- [8] 姜连阁,刘永成,白政忠.HPLC 法含量测定不确定度分析及实例[J].药物分析杂志, 2007 (11):1803-1805.
JIANG Lian-ge,LIU Yong-cheng,BAI Zheng-zhong.Evaluation Uncertainty measurement

- for the determination of Ribavirin by HPLC[J].Chinese Journal of Pharmaceutical Analysis, 2007 (11) :1803-1805.
- [9] 华正江,袁丽凤,俞雄飞.塑料密度测量的不确定度评定[J].计量与测试技术, 2007(10):15-16.
HUA Zheng-jiang,YUAN Li-feng,YU Xiong-fei.Measurement Uncertainty Evaluation of Plastic Density[J].Metrology and Measurement Technique,2007(10):15-16.
- [10] 吴凡.浸渍法测量片状结晶性塑料密度的不确定度评估[J].塑料制造, 2009 (12) :64-66.
WU Fan.Evaluation of the Uncertainty of Density Measurement of Crystalline Plastic Sheet by Immersion Method[J].Plastic Manufacture, 2009 (12) :64-66.
- [11] 张现化,杨毅恒,杨丽,等.液质联用法测定人血浆中利培酮浓度的不确定度评定[J].药物分析杂志, 2010 (3) :366-371.
ZHANG Xian-hua,YANG Yi-heng,YANG Li, et al.Uncertainty Evaluation on Determination of Risperidone in Human Plasma by HPLC-MS/MST[J].Chinese Journal of Pharmaceutical Analysis, 2010 (3) :366-371.
- [12] KREUZEDER A,SANTNER J,HAO Z, et al.Uncertainty Evaluation of the Diffusive Gradients in Thin Films Technique[J]. Environmental Science & Technology, 2015,49(3).
- [13] JJF 1059.1—2012, 测量不确定度评定与表示[S].
JJF 1059.1—2012, Evaluation and Expression of Uncertainty in Measurement[S].
- [14] 李宝林.浸渍法测定塑料包装材料密度的测量不确定度评定[J].包装与食品机械, 2013,31: 70-72.
LI bao-lin.Evaluation of Measurement Uncertainty for Plastic Density Determined by Immersion Method [J].Packaging and Food Machinery, 2013,31:70-72.
- [15] 周霞.直接干燥法测定大豆中水分的不确定度分析[J].北方药学, 2011,8(3):119-120.
ZHOU Xia.The Uncertainty Analysis of Determination of Moisture Content in Soybean by Direct Drying Method[J].Journal of Northern Medicine, 2011,8(3):119-120.
- [16] JJG 130—2011,工作用玻璃液体温度计[S].
JJG 130—2011, Liquid-in-Glass Thermometers for Working[S].