

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 ± 0.002) g/cm^3 , 其分散性在 ± 0.002 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: TB484.3; TB487 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-3563(2016)01-0015-04

Uncertainty Evaluation in the Density Determination of HDPE Bottles for Oral Solid Preparation by Impregnation Method

FAN Yan-fang

(Guangzhou Institute for Drug Control, Guangzhou 510160, China)

ABSTRACT: The aim of this study was to study the uncertainty sources for density measurements of HDPE bottles by impregnation method. Impregnation method was used to repeatedly measure the same batch of HDPE bottles for oral solid medicine, the measurement uncertainty sources were analyzed and the cause-effect diagram was depicted. A measurement model was established, each of the contributors to the uncertainty of the measurement results was evaluated respectively, and the combined standard uncertainty of the density measurement was calculated as well as the expanded uncertainty. The density of the HDPE bottles for oral solid medicine was measured to be (0.950 ± 0.002) g/cm^3 , with a dispersion between ± 0.002 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

Satourius BT224 型密度电子天平: 最大量程为

收稿日期: 2015-06-27

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。

220 g;分度值 $d=0.1$ mg, $e=10$ $d=1$ mg,附密度测定装置,所附温度计量程为 $10\sim 30$ $^{\circ}\text{C}$,分度值为 0.5 $^{\circ}\text{C}$ 。

WTB-BINDER 型恒温干燥箱:温度范围为 $0\sim 300$ $^{\circ}\text{C}$ 。

1.2 试剂与材料

1) 浸渍液为无水乙醇(分析纯,广州化学试剂厂,批号 20121202)。

2) 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

温度为 (23 ± 2) $^{\circ}\text{C}$,相对湿度为 $(50 \pm 5)\%$ 。

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 $2\text{ cm} \times 2\text{ cm}$ 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 $^{\circ}\text{C}$ 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 ± 2) $^{\circ}\text{C}$,相对湿度 $(50 \pm 5)\%$ 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]。

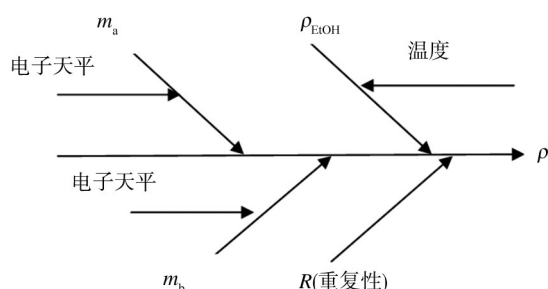


图1 密度测定的不确定度来源因果

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 $0.935 \sim 0.965\text{ g/cm}^3$ 。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:

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

式中,各输入量的灵敏系数分别为: $c_{m_a}=1$, $c_{m_b}=-1$, $c_{\rho_{\text{EtOH}}}=1$ 。

由于各输入量的重复性归入到输出量中考虑,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:

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

则不确定度传播率公式改写为:

$$u_r(\rho) = \sqrt{[c_{m_a} u_r(m_a)]^2 + [c_{m_b} u_r(m_b)]^2 + [c_{\rho_{\text{EtOH}}} u_r(\rho_{\text{EtOH}})]^2 + [c_R u_r(R)]^2} = \sqrt{u_{cr}^2(m_a) + u_{cr}^2(m_b) + u_{cr}^2(\rho_{\text{EtOH}}) + u_{cr}^2(R)} \quad (4)$$

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 $u_{\text{允差}}(m_a)$ 和 $u_{\text{分辨力}}(m_b)$,线性叠加。

查电子天平检定证书和计量检定规程,量程为 $0\sim 50\text{ g}$ 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:

$$u_{\text{允差}}(m_a) = 0.289\text{ mg}$$

$$u_{\text{分辨力}}(m_b) = 0.057\text{ mg}$$

$$u(m_a) = \sqrt{u_{\text{允差}}^2(m_a) + u_{\text{分辨力}}^2(m_a)} = 0.295\text{ mg}$$

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℃),乙醇在不同温度下的密度曲线可表示为: $\rho_{\text{EtOH}}=0.806\ 50-0.000\ 86t$,其中 t 表示温度。得到直线斜率 $\frac{\partial\rho_{\text{EtOH}}}{\partial t}=0.000\ 86$,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^[16],量程10~30℃,分度值为0.5℃的温度计示值允许误差为 $\pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$,认为矩形分布。温度计可估读至0.1℃,区间半宽为0.05℃,按照矩形分布。则:

$$u_{\text{允差}}(t)=0.577\text{ }^{\circ}\text{C}$$
$$u_{\text{分辨力}}(t)=0.0289\text{ }^{\circ}\text{C}$$
$$u(t)=\sqrt{u_{\text{允差}}^2(t)+u_{\text{分辨力}}^2(t)}=0.578\text{ }^{\circ}\text{C}$$
$$u(\rho_{\text{EtOH}})=\frac{\partial\rho_{\text{EtOH}}}{\partial t}u(t)=0.000\ 497\text{ g/cm}^3$$

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 $u(R)=0.000\ 473\text{ (g/cm}^3\text{)}$ 。

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 calculation results for the initial data of the measured density of 10 parallel HDPE bottles for oral solid preparation

序号	m_a/g	m_b/g	浸渍液温度/ $^{\circ}\text{C}$	$\rho_{\text{EtOH}}/(\text{g}\cdot\text{cm}^{-3})$	$\rho/(\text{g}\cdot\text{cm}^{-3})$
1	1.9928	-1.6474	24.8	0.785 23	0.950
2	2.0886	-1.7281	24.8	0.785 23	0.949
3	2.0430	-1.6898	24.2	0.785 75	0.950
4	2.0401	-1.6868	24.2	0.785 75	0.950
5	2.0332	-1.6830	24.2	0.785 75	0.949
6	2.0178	-1.6695	24.1	0.785 83	0.950
7	1.9994	-1.6544	24.0	0.785 92	0.950
8	2.0188	-1.6702	23.9	0.786 00	0.950
9	2.0263	-1.6758	23.8	0.786 09	0.951
10	2.0069	-1.6605	23.5	0.786 35	0.950
算数平均值					0.950
实验标准差					0.000 473

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。由于 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1样品的数据, $m_a=1.9928\text{ g}$, $m_b=1.6474\text{ g}$, $\rho_{\text{EtOH}}=0.785\ 23\text{ g/cm}^3$, $\rho=0.950\text{ g/cm}^3$,则:

$$u_r(\rho)=\sqrt{u_{cr}^2(m_a)+u_{cr}^2(m_b)+u_{cr}^2(\rho_{\text{EtOH}})+u_{cr}^2(R)}=0.000\ 838$$

$$\text{所以 } u(\rho)=u_r(\rho)\times\rho=0.000\ 779\ 6\text{ g/cm}^3$$

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:

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

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/cm³项为扩展不确定度 $U,k=2$ 。不确定度详细信息见表2。

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0.935~0.965 g/cm³。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

表2 不确定度
Tab.2 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	0.000 497 g/cm ³
$u(R)$	测量重复性	0.000 473 g/cm ³
$u(\rho)$	合成标准不确定度	0.000 796 g/cm ³
U	扩展不确定度	0.002 g/cm ³
测量模型	$\rho = \frac{m_a \cdot \rho_{\text{EtOH}}}{0 - m_b} = \frac{m_a \cdot \rho_{\text{EtOH}}}{ m_b }$	

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以下几方面。

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。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 结语

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 ± 0.002) g/cm³,其分散性在 ± 0.002 g/cm³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 Pycnometer 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/MS[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

(下转第88页)

- ologies and the Effects on Load Containment and Retention[J]. Packaging Technology And Science, 2015, 28: 15—30.
- [36] ZHANG Zhi-kun, ZHAO Yue-li. Honeycomb Paperboard Vibration Transmissibility Analysis and Modeling[C]// Proceedings of the 17th IAPRI World Conference on Packaging. America, 2010.
- [37] 李晓刚. 运输包装系统随机振动频域分析[J]. 包装工程, 2012, 33(7): 50—54.
- LI Xiao-gang. Random Vibration Frequency Domain Analysis of Transport Packaging System[J]. Packaging Engineering, 2012, 33(7): 50—54.
- [38] 张鸣宇, 张连文, 洛紫晨, 等. 库尔勒香梨物流堆码运输包装件振动传递试验研究[J]. 包装与食品机械, 2012, 30(4): 13—17.
- ZHANG Ming-yu, ZHANG Lian-wen, LUO Zi-chen, et al. Research on Vibration Transmissibility Tests of Korla Pear Transporting Stacking Packages[J]. Packaging and Food Machinery, 2012, 30(4): 13—17.
- [39] 张琴, 王宝升. 随机振动下蜂窝纸板振动传递特性分析[J]. 包装工程, 2013, 34(15): 7—10.
- ZHANG Qin, WANG Bao-sheng. Vibration Transmissibility Properties of Honeycomb Paperboard under Random Vibration[J]. Packaging Engineering, 2013, 34(15): 7—10.
- [40] 孙中振, 王珺, 王军. 疲劳振动对蜂窝纸板缓冲性能影响[J]. 包装工程, 2013, 34(23): 1—4.
- SUN Zhong-zhen, WANG Jun, WANG Jun. Effect of Vibration Fatigue on Cushion Performance of Honeycomb Paperboard[J]. Packaging Engineering, 2013, 34(23): 1—4.
- [41] BACELOS M S. Analysis of Conical Spouted Bed Fluid Dynamics Using Carton Mixtures[J]. Chemical Engineering and Processing: Process Intensification, 2013, 70(8): 37—47.
- [42] LARISSA M A, THIAGO P X, MARCOS A B. Dynamic Analysis of Reaction Kinetics of Carton Packaging Pyrolysis[J]. Computer Aided Chemical Engineering, 2012, 31: 180—184.
- [43] NEWTON R E. Fragility Assessment Theory and Practice[M]. California: Monterey Research Laboratory, 1968.
- [44] LOW K H. Drop Cushioning Effects of Electronics Products Formed by Plates[J]. Advances in Engineering Software, 2003, 34: 34—49.
- [45] 曾克俭, 刘珊. 蜂窝纸板动态缓冲性能分析研究[J]. 包装工程, 2014, 35(17): 15—18.
- ZENG Ke-jian, LIU Shan. Analysis on Dynamic Cushioning Property of Honeycomb Paperboard[J]. Packaging Engineering, 2014, 35(17): 15—18.
- [46] 刘晶, 刘乘, 陈满儒. 不同预压程度下蜂窝纸板动态缓冲特性的研究[J]. 包装工程, 2010, 31(13): 45—46.
- LIU Jing, LIU Cheng, CHEN Man-ru. Research on Dynamic Cushioning Properties of Honeycomb Type Board under Different Extent of Precompression[J]. Packaging Engineering, 2010, 31(13): 45—46.
- [47] 文奇. 基于纸质件缓冲的洗衣机运输包装技术及其性能评价[D]. 无锡: 江南大学, 2012.
- WEN Qi. Research on Washing Machine Transportation Packaging Technology and Performance Evaluation Based on Buffer of Paper[D]. Wuxi: Jiangnan University, 2012.
- [48] 卢富德, 高德. 考虑蜂窝纸板箱缓冲作用的产品包装系统跌落冲击研究[J]. 振动工程学报, 2012, 25(3): 335—341.
- LU Fu-de, GAO De. Study on Drop Impact Packaging System Considering the Cushioning Action of Honeycomb Paperboard Box[J]. Journal of Vibration Engineering, 2012, 25(3): 335—341.
- [49] 王志伟, 姚著. 蜂窝纸板冲击压缩的试验研究和有限元分析[J]. 机械工程学报, 2012, 48(12): 49—55.
- WANG Zhi-wei, YAO Zhu. Experimental Investigation and Finite Element Analysis for Impact Compression of Honeycomb Paperboards[J]. Journal of Mechanical Engineering, 2012, 48(12): 49—55.

(上接第18页)

- [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(2): 70—72.
- LI Bao-lin. Evaluation of Measurement Uncertainty for Plastic Density Determined by Immersion Method[J]. Packaging and Food Machinery, 2013, 31(2): 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].