

一次性输液器还原物质测定中不确定度的分析

付步芳

(中国药品生物制品检定所, 北京 100050)

摘要 目的: 建立一次性输液器还原物质测定中不确定度的分析方法模型。方法: 根据还原物质的计算公式, 建立不确定度的数学模型, 分别采用 A 类和 B 类不确定度的计算方法, 对各分量进行量化, 最后合成、扩展。结果: 用该法计算出了一次性输液器还原物质测定中不确定度为 $\pm 0.009 \text{ mL}$ 。结论: 本方法可用于一次性医疗器械还原物质测定中不确定度的分析, 也可作为其它间接碘量滴定法测定中不确定度分析的参考。

关键词: 还原物质; 不确定度; 数学模型

中图分类号: R917 文献标识码: A 文章编号: 0254-1793(2009)07-1227-04

Analysis on uncertainty in test of reducing substances of disposable infusion sets

FU Bu-fang

(National Institute for the Control of Pharmaceutical and Biological Products Beijing 100050 China)

Abstract Objective A method model was established for analysis on uncertainty in test of reducing substances of disposable infusion sets. **Method** An uncertainty mathematical model was established according to the formula of reducing substances. Then, every fraction was quantitative analyzed by the method of uncertainty A or uncertainty B. Finally, uncertainty was compounded and extended. **Results** Uncertainty in test of reducing substances of disposable medical device has been computed. It is 0.009 mL . **Conclusion** The method can be used for analysis on uncertainty in test of reducing substances of disposable medical device, and can also be a reference to analysis on uncertainty in other test of indirect iodimetry.

Key words reducing substances; uncertainty; mathematical model

还原物质(易氧化物)测定是一次性医疗器械的基础检验项目之一, 一般是通过间接碘量滴定法来进行。其实验原理是: 测定水浸提液中的还原物质在酸性条件下被 KMnO_4 氧化, 过量的 KMnO_4 将 KI 氧化成 I_2 , 而 I_2 被 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 还原。还原物质的量以消耗 KMnO_4 溶液的体积来表示, 计算公式为

$$V = (V_{\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3(\text{空白})} - V_{\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3(\text{样品})}) C_{\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3} / (5C_{\text{KMnO}_4}) \quad (1)$$

本文对一次性使用输液器还原物质测定的不确定度进行了分析。

1 实验内容

1.1 检验液制备

选择同批均一样品, 按以下步骤制备检验液和空白液: 将三套一次性输液器样品和一 300 mL 的硅硼玻璃烧瓶连成一封闭循环系统, 加 250 mL 蒸馏水

于烧瓶中, 并将该容器置于 $37^\circ\text{C} \pm 1^\circ\text{C}$ 的水浴中, 循环回路中接蠕动泵, 以 1 L/h 的速度循环两小时, 收集该浸提液并冷却。循环回路中不接输液器, 同法制备空白液。

1.2 标准溶液配制

$0.002 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ KMnO_4 标准溶液: 临用前用 10 mL 移液管取 10 mL $0.02 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ KMnO_4 标准储备液置 100 mL 容量瓶中, 纯化水定容。

$0.005 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 标准溶液: 临用前用 5 mL 移液管取 5 mL $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 标准储备液置 100 mL 容量瓶中, 纯化水定容。

1.3 还原物质测定实验操作

在锥形瓶中依次加入 10 mL 浸提液, 10 mL KMnO_4 标准溶液 ($0.002 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$), 1 mL 稀 H_2SO_4

($1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$), 振摇后在室温下静置反应 15 min, 然后加入 1 mL KI 溶液 (10%) 振摇均匀, 立即用 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 标准溶液 ($0.005 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$) 滴定至淡黄色, 加入 5 滴淀粉指示剂溶液继续滴定至蓝色消失, 记录消耗的 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 标准溶液的体积。同法滴定空白液。根据公式 (1) 计算还原物质的体积。

1.4 还原物质测定结果

KMnO_4 标准储备液浓度: $0.02016 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$,
GBW (E) 080458, 批号 0805 国家标物中心

$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 标准储备液浓度: $0.1008 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$,
GBW (E) 080457, 批号 08042 国家标物中心

KMnO_4 标准溶液浓度: $0.002016 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$

$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 标准溶液浓度: $0.005040 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$

空白液消耗 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 标准溶液体积 V_0 : 21.20 mL,
21.24 mL, 平均: 21.22 mL

检验液消耗 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 标准溶液体积 V_s ($n = 6$ mL):
20.56 20.50 20.54 20.56 20.55 20.55

还原物质检验结果 ($n = 6$ mL): 0.33 0.36 0.34
0.33 0.34 0.34 平均: 0.340 mL

2 数学模型 [1]

$$V = x + \Delta$$

V ——还原物质测量结果

x ——还原物质测量值

Δ ——误差的影响

不确定度传播率:

$$u_2(V) = u^2(x) + u^2(\Delta)$$

其中, $u(x)$ 可通过对测量值进行 A 类评定获得, $u(\Delta)$ 可通过对还原物质测定有影响的各因素进行 B 类评定获得。

3 不确定度 $u(x)$ 的计算 [2]

平均值 $\bar{x} = 0.340 \text{ mL}$

标准偏差 $s(x) = 0.010954 \text{ mL}$

平均值的标准偏差:

$$s(\bar{x}) = s(x) / \sqrt{6} = 0.0045 \text{ mL}$$

$$u(x) = s(\bar{x}) = 0.0045 \text{ mL}$$

4 不确定度 $u(\Delta)$ 的计算

4.1 还原物质计算公式

ISO 8536-4 2004 中规定 [2], 一次性使用输液器的还原物质用 10 mL 浸提液消耗 $0.002 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ (当量浓度为 $0.01 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$) 高锰酸钾 (KMnO_4) 溶液的体积 (以 mL 为单位) 来表示还原物质的量 (应不大于 2.0 mL), 另外考虑标准溶液是经过稀释得到的, 上述 (1) 式可转化为 (2) 式:

$$V = (V_0 - V_s) C_s \frac{V_{\text{移液管}}}{V_{\text{容量瓶}}} / 0.01 \quad (2)$$

式中: V ——消耗高锰酸钾溶液的体积, mL

V_0 ——空白液消耗滴定液硫代硫酸钠溶液的体积, mL

V_s ——检验液消耗滴定液硫代硫酸钠溶液的体积, mL

C_s ——滴定液硫代硫酸钠溶液的实际浓度, $\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$

$V_{\text{移液管}}$ ——稀释滴定液硫代硫酸钠溶液时所用移液管的刻度容量, mL

$V_{\text{容量瓶}}$ ——稀释滴定液硫代硫酸钠溶液时所用容量瓶的刻度容量, mL

4.2 不确定度传播率 [4~5]

由于还原物质计算公式是连乘积的形式, 可采用相对标准不确定度合成公式:

$$u_{r2}(\Delta) = u_2(V_0) + u_2(V_s) + u_2(C_s) + u_2(V_{\text{移液管}}) + u_2(V_{\text{容量瓶}})$$

4.3 不确定度 $u_r(\Delta)$ 各分量的量化

4.3.1 $u_r(V_0)$

滴定管校准误差的影响 u_1 : 滴定管的校准证书给出的 25 mL 滴定管的校准误差为 $\pm 0.03 \text{ mL}$, 三角分布, 包含因子 $k = \sqrt{6}$, 即 $u_1 = 0.03 / \sqrt{6} = 0.012 \text{ mL}$ 。

实际温度与校准温度不一致的影响 u_2 : 设实验室的温度变化范围为 $\pm 4^\circ\text{C}$, 滴定管的膨胀系数为 $2.1 \times 10^{-4} / ^\circ\text{C}$, 滴定管的体积为 25 mL, 矩形分布, 包含因子 $k = \sqrt{3}$, 即 $u_2 = 25 \times 2.1 \times 10^{-4} \times 4 \times 1 / \sqrt{3} = 0.012 \text{ mL}$ 。

终点判定偏差的影响 u_3 : 肉眼判断的标准不确定度约为 0.03 mL, 即 $u_3 = 0.03 \text{ mL}$ 。

重复滴定偏差的影响 u_4 : 通过对 25 mL 滴定管的容积进行 10 次重复测量, 可得其测量重复性偏差为 0.013 mL, 即 $u_4 = 0.013 \text{ mL}$ 。

以上 4 项合成:

$$u^2(V_0) = u_1^2 + u_2^2 + u_3^2 + u_4^2$$

$$u(V_0) = \sqrt{0.012^2 + 0.012^2 + 0.03^2 + 0.013^2} = 0.037 \text{ mL}$$

$$u_r(V_0) = 0.037 / 21.22 = 0.17\%$$

4.3.2 $u_r(V_s)$

$u(V_s)$ 和 $u(V_0)$ 的不确定度来源相当, 即

$$u(V_s) = u(V_0) = 0.037 \text{ mL}$$

$$u_r(V_s) = 0.037 / 20.54 = 0.18\%$$

4.3.3 $u_r(C_s)$

本比对实验所用的滴定液硫代硫酸钠溶液为从中国计量院购买的硫代硫酸钠容量分析用标准物质,证书中给出的不确定度为 $0.1008 \pm 0.0002 (\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}, k=2)$, 则标准偏差 $u(C_s) = 0.0002/2 = 0.0001 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$,

$$u_r(C_s) = 0.0001/0.1008 = 0.01\%$$

4.3.4 $u_r(V\text{移液管})$

移液管校准误差的影响 u_1 : 移液管的校准证书给出的 5mL 移液管的校准误差为 $\pm 0.01 \text{ mL}$, 三角分布, 包含因子 $k = \sqrt{6}$, 即 $u_1 = 0.01/\sqrt{6} = 0.004 \text{ mL}$ 。

实际温度与校准温度不一致的影响 u_2 : 设实验室的温度变化范围为 $\pm 4^\circ\text{C}$, 移液管的膨胀系数为 $2.1 \times 10^{-4} / ^\circ\text{C}$, 移液管的体积为 5 mL , 矩形分布, 包含因子 $k = \sqrt{3}$, 即 $u_2 = 5 \times 2.1 \times 10^{-4} \times 4 \times 4/\sqrt{3} = 0.0024 \text{ mL}$ 。

重复滴定偏差的影响 u_3 : 通过对 5 mL 移液管的容积进行 10 次重复测量, 可得其测量重复性偏差为 0.002 mL ,

$$\text{即 } u_3 = 0.002 \text{ mL}$$

以上 3 项合成:

$$u^2(V\text{移液管}) = u_{12}^2 + u_{22}^2 + u_{32}^2$$

$$u(V\text{移液管}) = \sqrt{0.004^2 + 0.0024^2 + 0.002^2} = 0.0051 \text{ mL}$$

$$u_r(V\text{移液管}) = 0.0051/5 = 0.10\%$$

4.3.5 $u_r(V\text{容量瓶})$

容量瓶校准误差的影响 u_1 : 容量瓶的校准证书给出的 100 mL 容量瓶的校准误差为 $\pm 0.03 \text{ mL}$, 三角分布, 包含因子 $k = \sqrt{6}$, 即 $u_1 = 0.03/\sqrt{6} = 0.012 \text{ mL}$ 。

实际温度与校准温度不一致的影响 u_2 : 设实验室的温度变化范围为 $\pm 4^\circ\text{C}$, 移液管的膨胀系数为 $2.1 \times 10^{-4} / ^\circ\text{C}$, 容量瓶的体积为 100 mL , 矩形分布, 包含因子 $k = \sqrt{3}$, 即 $u_2 = 100 \times 2.1 \times 10^{-4} \times 4 \times 4/\sqrt{3} = 0.048 \text{ mL}$ 。

重复滴定偏差的影响 u_3 : 通过对 100 mL 容量瓶的容积进行 10 次重复测量, 可得其测量重复性偏差为 0.009 mL , 即 $u_3 = 0.009 \text{ mL}$ 。

以上 3 项合成:

$$u^2(V\text{容量瓶}) = u_{12}^2 + u_{22}^2 + u_{32}^2$$

$$u(V\text{容量瓶}) = \sqrt{0.012^2 + 0.048^2 + 0.009^2} = 0.05 \text{ mL}$$

$$u_r(V\text{容量瓶}) = 0.05/100 = 0.05\%$$

4.4 计算 $u_r(\Delta)$ 及 $u(\Delta)$

根据不确定度传播率:

$$u_{r2}(\Delta) = u_{r2}(V_0) + u_{r2}(V_s) + u_{r2}(C_s) + u_{r2}(V\text{移液管}) + u_{r2}(V\text{容量瓶})$$

$$u_r(\Delta) = \sqrt{0.17\%^2 + 0.18\%^2 + 0.01\%^2 + 0.10\%^2 + 0.05\%^2} = 0.27\%$$

$$u(\Delta) = 0.27\% \times 0.340 = 0.00092 \text{ mL}$$

5 计算合成不确定度

根据不确定度传播率:

$$u_{c2}(V) = u^2(x) + u^2(\Delta)$$

$$u_c(V) = \sqrt{0.0045^2 + 0.00092^2} = 0.0046 \text{ mL}$$

6 计算扩展不确定度

取 $k = 2$

$$U(V) = 2 \times u_c(V) = 2 \times 0.0046 \approx 0.009 \text{ mL}$$

7 结果表达

$$V = (0.340 \pm 0.009) \text{ mL}$$

8 小结

由以上不确定度的计算可知, 在一次性医疗器械的还原物质实验中, 不确定度的主要来源是随机误差 [即 $u(x)$, 由 A 类评定得到], 而系统误差 [$u(\Delta)$] 的影响较小。因此, 要提高该实验测定结果的质量和水平, 关键是要提高检测人员的检测能力。另外, 在条件许可的情况下, 增加平行样本量 n , 也能有效减小测量的不确定度。如本文中 $n = 6$ 时, 其不确定度只影响到结果的小数点后第三位数字。本文分析了还原物质测定过程中的不确定度, 而未考虑浸提液制备过程中各种因素的影响, 因为空白液和样品浸提液是同时同条件进行的, 测定结果扣除空白后, 浸提过程中各因素对测量不确定度的影响可以忽略不计。

本文所采用的方法模型简便可行, 可用于一次性医疗器械还原物质实验中不确定度的分析, 也可作为其它间接碘量滴定法实验中不确定度分析的参考。

参考文献

- 1 The EURACHEM Working Group on Uncertainty in Chemical Measurement. Quantifying Uncertainty in Analytical Measurement. 1995. 21
- 2 Administration of Quality Supervision and Inspection of China (国家质量技术监督局). Evaluation and Expression of Uncertainty in Measurement (测量不确定度评定与表示), JJF1059-1999.
- 3 Infusion equipment for medical use- Part 4 Infusion sets for single use gravity feed. MOD. ISO8536 2004. 6
- 4 ISO Standards Handbook 3: Statistical Methods 1981. 30
- 5 Taylor J.K. Handbook for SRM Users NBS Spec Publ 1985. 260

(本文于 2008 年 12 月 4 日收到)