

chromatography [J]. Chin J Anal Chem(分析化学), 2012, 40(2): 292-297.

[3] LI Y, JIANG J D. LC-MS/MS rapid determination of berberine in plasma [J]. Chemistry(化学通报), 2010, 77(8):

757-760.

[4] 盛美萍, 孙淇, 王宏. 盐酸小檗碱在Beagle狗静脉注射和口服动力学研究[J]. 中国药理学通报, 1993, 9(1): 64-67.

收稿日期: 2015-02-07

四苯硼钠滴定液浓度测量的不确定度评定

黎雪清^{1,2}, 张力扬^{1,2}, 殷果^{1,2}, 杨敏^{1,2}, 郑党儿³ (1.深圳市药品检验所, 深圳 518057; 2.深圳药品质量标准研究重点实验室, 深圳 518057; 3.广州铁路集团公司中心计量所, 广州 510080)

摘要:目的 对按中国药典2010年版第一增补本方法配制和标定的四苯硼钠滴定液($0.02 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$)浓度进行不确定度评定。方法 通过对不确定度来源分析, 建立测量模型, 对标定过程中各不确定度的分量进行分析评估。结果 通过计算各变量的不确定度分量, 得到本次标定浓度的相对标准不确定度为 4.46×10^{-3} , 合成标准不确定度为 $8.9 \times 10^{-5} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 扩展不确定度 $U=0.00018 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$, $k=2$ 。结论 建立了四苯硼钠滴定液浓度的测量不确定度评定方法, 通过分析评估各分量不确定度的大小而明确测量不确定度的主要因素, 优化实验条件使测定结果更加可靠准确。

关键词: 四苯硼钠滴定液; 不确定度; 评定

中图分类号: R927.11

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2015)08-0983-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.08.021

Evaluation of Uncertainty for Concentration Calibration of $(\text{C}_6\text{H}_5)_4\text{BNa}$ Titration Solution

LI Xueqing^{1,2}, ZHANG Liyang^{1,2}, YIN Guo^{1,2}, YANG Min^{1,2}, ZHENG Dang'er³ (1.Shenzhen Institute for Drug Control, Shenzhen 518057, China; 2.Shenzhen Key Laboratory of Drug Quality Standard Research, Shenzhen 518057, China; 3.Guangzhou Railway Group Company Center Measurement, Guangzhou 510080, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To evaluate for the uncertainty of the concentration of $(\text{C}_6\text{H}_5)_4\text{BNa}$ ($0.02 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$) titration solution prepared and calibrated according to the method in the Chinese Pharmacopoeia first addition of the 2010 edition. **METHODS** According to the sources of uncertainty analysis, the measurement model was established and the various influencing factors in the calibration process was evaluated. **RESULTS** By calculating each fraction of uncertainty in various variable parameters, the relative standard uncertainty was 4.46×10^{-3} , the combined uncertainty was 8.9×10^{-5} , and the expanded uncertainty was $0.00018 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$, $k=2$. **CONCLUSION** The method of the uncertainty evaluation for calibrating the concentration of $(\text{C}_6\text{H}_5)_4\text{BNa}$ titration solution is established. The more reliable results of the measurement could be obtained when the measure was optimized by magnitude analysis all uncertainty.

KEY WORDS: $(\text{C}_6\text{H}_5)_4\text{BNa}$ titration solution; uncertainty; evaluate

测量不确定度简称不确定度, 表征合理地赋予被测量值的分散性, 是与测量结果相联系的参数^[1-3]。本研究按中国药典2010年版第一增补本方法配制和标定四苯硼钠滴定液($0.02 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$)^[4]。参考《中国药品检验标准操作规范》^[5]滴定液的四苯硼钠滴定液($0.02 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$)8.3.5“标定中, 3份平行试验结果的相对平均偏差不得大于0.2%”的要求明显低于一般规定“5.7”中0.1%的要求。为预估该不同要求, 本研究对该滴定液进行测量不确定度评定, 依据分析结果, 采取合理措施, 提高四苯硼钠滴

定液浓度数据的可信度。

1 主要仪器、试剂及实验环境

滴定管(25 mL, A级); 单标线吸量管(10 mL, A级); 羟铵盐滴定液(0.01036 ± 0.00008) $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, $k=2$; 实验环境温度: $22.6 \text{ }^\circ\text{C}$ 。

2 方法与结果

2.1 测量方法

精密量取本液10 mL, 加醋酸-醋酸钠缓冲液(pH 3.7)10 mL与溴酚蓝指示液0.5 mL, 用羟铵盐滴定液($0.01 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$)滴定至蓝色, 并将滴定的结果

作者简介: 黎雪清, 女, 硕士, 主管药师 Tel: (0755)26031762

E-mail: lixueqing-1987@163.com

用空白试验校正^[4]。

2.2 计算公式

$$C_{(C_6H_5)_4BNa} = \frac{C_{\text{羟铵盐}} \times V_{\text{羟铵盐}}}{V_{(C_6H_5)_4BNa}}$$

其中, $V_{\text{羟铵盐}} = V_1 - V_2$; $C_{(C_6H_5)_4BNa}$ 为四苯硼钠滴定液的浓度, $\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$; $V_{\text{羟铵盐}}$ 为滴定过程消耗羟铵盐滴定液的终体积, mL; $C_{\text{羟铵盐}}$ 为羟铵盐滴定液的浓度, $\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$; $V_{(C_6H_5)_4BNa}$ 为四苯硼钠滴定液的体积, mL; V_1 为滴定过程消耗羟铵盐滴定液的体积, mL; V_2 为空白试验中消耗羟铵盐滴定液的体积, mL。

2.3 测得值

2 人共 6 份平行样的标定结果见表 1。

表 1 四苯硼钠滴定液浓度的标定结果

Tab. 1 Calibration result of sodium tetraphenylborate concentration

No.	$C_{\text{羟铵盐}} / \text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	V_1 / mL	V_2 / mL	$V_{\text{羟铵盐}} / \text{mL}$	$V_{(C_6H_5)_4BNa} / \text{mL}$	$C_{(C_6H_5)_4BNa} / \text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	$\bar{C}_{(C_6H_5)_4BNa} / \text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$
1	0.010 36	20.17	19.67	0.50	10.00	0.020 378	0.020 38
		20.15	0.50	19.65	0.020 357		
		20.16	19.66	0.020 368			
		20.18	19.68	0.020 388			
2	0.010 36	20.16	0.50	19.66	0.020 368	0.020 388	
		20.18	19.68	0.020 388			

2.4 不确定度来源分析与测量模型

不确定度来源用因果图表示, 见图 1。图中 3 个主要不确定度来源的符号和含义与浓度计算公式和测量模型式一致。

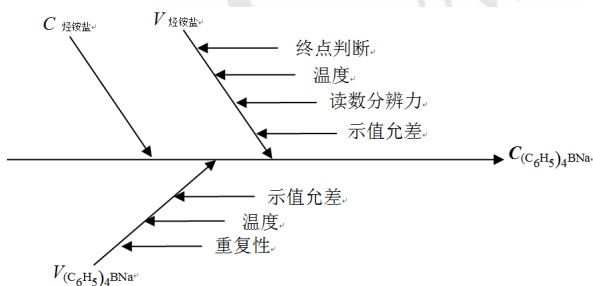


图 1 四苯硼钠滴定液 $C_{(C_6H_5)_4BNa}$ 的不确定度来源因果图

Fig. 1 Uncertainty sources causality diagram of $C_{(C_6H_5)_4BNa}$

依据 JJF1135-2005^[1]和 JJF1059.1-2012^[6]及本文上述测量方法不确定度来源分析, 并对复现性测量数据作不确定度预估, 认为整个测量过程的复现性可忽略, 确定以“2.2”项下公式为测量模型。

2.5 评定四苯硼钠滴定液的浓度的标准不确定度 $u(C_{(C_6H_5)_4BNa})$

2.5.1 评定羟铵盐滴定液的浓度的相对标准不确定度 $u_{\text{rel}}(C_{\text{羟铵盐}})$ 按照中国药典 2010 年版第一增补本“滴定液”羟铵盐滴定液标定羟铵盐滴定液 ($0.01 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$) 的浓度^[5], 并对其进行测量不确定度评定, 得到羟铵盐滴定液 ($0.01 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$) 的浓度为 $0.010 36 \pm 0.000 08 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$, $k=2$, 得:

$$u_{\text{rel}}(C_{\text{羟铵盐}}) = \frac{0.000 08}{2 \times 0.010 36} = 3.86 \times 10^{-3}$$

2.5.2 评定羟铵盐滴定液消耗终体积的相对标准不确定度 $u_{\text{rel}}(V_{\text{羟铵盐}})$ $u(V_{\text{羟铵盐}})$ 由滴定过程消耗羟铵盐滴定液体积的标准不确定度 $u(V_1)$ 和空白试验消耗羟铵盐滴定液体积的标准不确定度 $u(V_2)$ 合成。 $u(V_1)$ 和 $u(V_2)$ 分别由滴定管最大允差引起的标准不确定度 $u_1(V)$ 、分辨力引起的标准不确定度 $u_2(V)$ 、温度影响的标准不确定度 $u_3(V)$ 和滴定终点判断引起的标准不确定度 $u_4(V)$ 合成。经分析, V_1 和 V_2 虽然存在 4 个共同的小分量, 但均存在较大的随机性, 故 V_1 和 V_2 相关性不强, 本文忽略其相关性。

2.5.2.1 评定 $u(V_1)$ 评定 $u_1(V_1)$: 查检定证书及检定规程 JJG196-2006《常用玻璃量器》^[7], 50 mL 滴定管最大允许误差绝对值为 0.05 mL, 历年检定结果显示误差均较小, 视为三角分布:

$$u_1(V_1) = \frac{0.05}{\sqrt{6}} = 0.020 4 \text{ mL}$$

评定 $u_2(V_1)$: 根据滴定管的最小刻度为 0.1 mL, 分辨力为 0.05 mL, 视为矩形分布:

$$u_2(V_1) = \frac{0.05}{2 \times \sqrt{3}} = 0.014 4 \text{ mL}$$

评定 $u_3(V_1)$: 实验室温度为 $22.6 \text{ }^\circ\text{C}$, 水的体积膨胀系数为 $0.000 21 \text{ }^\circ\text{C}^{-1}$ ($20 \text{ }^\circ\text{C}$), 查表 1 得: 滴定过程消耗羟铵盐滴定液的体积 V_1 约为 20 mL, 故体积增量半宽为 $(20 \times 0.000 21 \times 2.6 = 0.010 9 \text{ mL})$ 。假设矩形分布:

$$u_3(V_1) = \frac{0.010 9}{\sqrt{3}} = 6.29 \times 10^{-3} \text{ (mL)}$$

评定 $u_4(V_1)$: 终点判断的分散性是因人而异、因检测项目而异。 V_1 重复实验数据的变化就主要反映终点判断的分散性(只是一种近似)。实验数据

见表 2。

表 2 终点判断重复性测量数据(n=10)

Tab. 2 Results of determination(n=10)

No.	$V_{(C_6H_5)_4BNa}$ /mL	V_1 /mL
1	10	20.17
2	10	20.15
3	10	20.15
4	10	20.18
5	10	20.18
6	10	20.14
7	10	20.15
8	10	20.17
9	10	20.16
10	10	20.17

用贝塞尔公式计算标准差:

$$s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (V_i - \bar{V})^2}{n-1}} = 0.0140 \text{ mL}$$

$$u_4(V_1) = s / \sqrt{n} = 0.0140 / \sqrt{10} = 0.0140 \text{ mL}$$

评定 $u(V_1)$

$$\begin{aligned} u(V_1) &= \sqrt{u_1^2(V_1) + u_2^2(V_1) + u_3^2(V_1) + u_4^2(V_1)} \\ &= \sqrt{0.0204^2 + 0.0144^2 + (6.29 \times 10^{-3})^2 + 0.0140^2} \\ &= 0.0293 \end{aligned}$$

2.5.2.2 评定 $u(V_2)$ 经分析,除了温度影响的标准不确定度 $u_3(V_2)$ 外,其余 3 个分量均与“2.5.2.1”中一致。

$$u_1(V_2) = u_1(V_1) = 0.0204 \text{ mL}$$

$$u_2(V_2) = u_2(V_1) = 0.0144 \text{ mL}$$

$$u_4(V_2) = u_4(V_1) = 0.0140 \text{ mL}$$

评定 $u_3(V_2)$: 实验室温度为 22.6 °C, 空白试验中消耗羟铵盐滴定液的体积 V_2 为 0.50 mL, 体积增量半宽为 $(0.50 \times 0.00021 \times 2.6) = 2.73 \times 10^{-4}$ mL, 假设矩形分布:

$$u_3(V_2) = \frac{2.73 \times 10^{-4}}{\sqrt{3}} = 1.58 \times 10^{-4} \text{ mL}$$

评定 $u(V_2)$:

$$\begin{aligned} u(V_2) &= \sqrt{u_1^2(V_2) + u_2^2(V_2) + u_3^2(V_2) + u_4^2(V_2)} \\ &= \sqrt{0.0204^2 + 0.0144^2 + (1.58 \times 10^{-4})^2 + 0.0140^2} \\ &= 0.0286 \end{aligned}$$

2.5.2.3 评定 $u_{rel}(V_{羟铵盐})$ 查表 1, $V_{羟铵盐} \approx 20$ mL, 故:

$$\begin{aligned} u_{rel}(V_{羟铵盐}) &= \frac{u(V_{羟铵盐})}{V_{羟铵盐}} = \frac{\sqrt{u_1^2(V_1) + u_2^2(V_2)}}{V_{羟铵盐}} \\ &= \frac{\sqrt{0.0293^2 + 0.0286^2}}{20} = 2.05 \times 10^{-3} \end{aligned}$$

2.5.3 评定四苯硼钠滴定液体积的相对标准不确定度 $u_{rel}(V_{(C_6H_5)_4BNa})$ $u(V_{(C_6H_5)_4BNa})$ 由单标线吸量管最大允差引起的标准不确定度 $u_1(V_{(C_6H_5)_4BNa})$ 、单标线吸量管体积示值重复性引起的标准不确定度 $u_2(V_{(C_6H_5)_4BNa})$ 和温度影响的标准不确定度 $u_3(V_{(C_6H_5)_4BNa})$ 合成。

2.5.3.1 评定 $u_1(V_{(C_6H_5)_4BNa})$ 10 mL 单标线吸量管最大允许误差绝对值为 0.020 mL, 视为三角分布:

$$u_1(V_{(C_6H_5)_4BNa}) = \frac{0.020}{\sqrt{6}} = 8.16 \times 10^{-3} \text{ mL}$$

2.5.3.2 评定 $u_2(V_{(C_6H_5)_4BNa})$ 按检定规程 JJG 196-2006《常用玻璃量器》, 环境为 20.0 °C, 水温为 20.0 °C。用同一 10 mL 单标线吸量管吸取 10 mL 纯化水, 精密称定, 重复 6 次, 重量分别为 9.9710, 9.9706, 9.9705, 9.9707, 9.9708, 9.9707 g, 体积分别为 9.9994, 9.9990, 9.9989, 9.9991, 9.9992, 9.9991 mL。计算标准差:

$$s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n-1}} = 1.72 \times 10^{-4} \text{ mL}$$

$$\begin{aligned} u_2(V_{(C_6H_5)_4BNa}) &= s / \sqrt{n} \\ &= 1.72 \times 10^{-4} / \sqrt{6} = 1.72 \times 10^{-4} \text{ mL} \end{aligned}$$

2.5.3.3 评定 $u_3(V_{(C_6H_5)_4BNa})$ 实验温度为 22.6 °C, 水的体积膨胀系数为 $0.00021 \text{ } ^\circ\text{C}^{-1}$ (20 °C), 吸取体积为 10 mL。体积增量为 $(10 \times 0.00021 \times 2.6) = 5.46 \times 10^{-3}$ (mL)。假设矩形分布:

$$u_3(V_{(C_6H_5)_4BNa}) = \frac{5.46 \times 10^{-3}}{\sqrt{3}} = 3.15 \times 10^{-3} \text{ mL}$$

2.5.3.4 评定 $u_{rel}(V_{(C_6H_5)_4BNa})$

$$\begin{aligned} u_{rel}(V_{(C_6H_5)_4BNa}) &= \frac{u(V_{(C_6H_5)_4BNa})}{V_{(C_6H_5)_4BNa}} \\ &= \frac{\sqrt{u_1^2(V_{(C_6H_5)_4BNa}) + u_2^2(V_{(C_6H_5)_4BNa}) + u_3^2(V_{(C_6H_5)_4BNa})}}{V_{(C_6H_5)_4BNa}} \\ &= \frac{\sqrt{(8.16 \times 10^{-3})^2 + (1.72 \times 10^{-4})^2 + (3.15 \times 10^{-3})^2}}{10} = 8.75 \times 10^{-4} \end{aligned}$$

2.5.4 四苯硼钠滴定液的浓度的相对标准不确定度 $u_{\text{rel}}(C_{(\text{C}_6\text{H}_5)_4\text{BNa}})$

$$u_{\text{rel}}(C_{(\text{C}_6\text{H}_5)_4\text{BNa}}) = \sqrt{u_{\text{rel}}^2(C_{\text{羟铵盐}}) + u_{\text{rel}}^2(V_{\text{羟铵盐}}) + u_{\text{rel}}^2(V_{(\text{C}_6\text{H}_5)_4\text{BNa}})}$$
$$= \sqrt{(3.86 \times 10^{-3})^2 + (2.05 \times 10^{-3})^2 + (8.75 \times 10^{-4})^2}$$
$$= 4.46 \times 10^{-3}$$

2.6 合成标准不确定度 $u_c(C_{(\text{C}_6\text{H}_5)_4\text{BNa}})$

$$u_c(C_{(\text{C}_6\text{H}_5)_4\text{BNa}}) = u_{\text{rel}}(C_{(\text{C}_6\text{H}_5)_4\text{BNa}}) \cdot C_{(\text{C}_6\text{H}_5)_4\text{BNa}}$$
$$= 4.46 \times 10^{-3} \times 0.02$$
$$= 8.9 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$$

2.7 评定扩展不确定度 U

依据 JJF1059.1-2012《测量不确定度评定与表示》，取 $k=2$ 。

$$U = k u_c(C_{(\text{C}_6\text{H}_5)_4\text{BNa}}) = 2 \times 8.9 \times 10^{-5} = 1.8 \times 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$$

3 结论

标定浓度名义值为 $0.02 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的四苯硼钠滴定液的浓度测量结果为 $(0.02038 \pm 0.00018) \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，第二项为扩展不确定度 U 的值， $k=2$ 。

依据 JJF1135—2005 和 JJF1059.1—2012 及测量方法不确定度来源分析，并对复现性测量数据进行不确定度预估，在各类化学分析方法中，容量法的精密度是比较高的，因而测得值的复现性标准不确定度比较小，认为整个测量过程的复现性可忽略。

终点判断引起的标准不确定度，国内外目前暂无现成的资料给出一个统计平均值。权威文献 CNAS-GL06《化学分析中不确定度的评估指南》A2.4：“方法确认表明滴定实验的重复性为

0.05%。该值可直接用于合成不确定度的计算。”^[8]但没有说明该数据的来源、计算方法以及代表的范围。故本文专门对该分量进行考察，更全面进行不确定度影响因素的评定。

在药品检验检测工作中，方法测量中不确定度评定应尽量分析不确定度可能来源。本文分析了中国药典第一增补本中四苯硼钠滴定液标定过程不确定度的分量来源，建立了测量不确定度评定方法。根据各分量数据分析，表明羟铵盐滴定液的浓度带来的不确定度是影响该滴定液浓度准确性的最大因素，因此在实际检验工作中应尽量提高羟铵盐滴定液的浓度准确性。其次，选择检定合格的 A 级玻璃量器，严格控制实验室温度以及严格规范操作等措施以提高测量值的可靠性。

REFERENCES

- [1] 化学分析测量不确定度评定[S]. 2005: JJF 1135-2005.
- [2] CHENG Y, LI T, WANG H Y, et al. Uncertainty evaluation on the concentration of Potassium dichromate volumetric solution [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2014, 31(1): 90-92.
- [3] YUAN L J, ZHENG Z D, SONG H M, et al. Evaluation of uncertainty for determination of As, Pb, Cd, Hg in mylabris by ICP-MS [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2014, 31(11): 1383-1387.
- [4] 中国药典, 第一增补本[S]. 2010: 541.
- [5] 中国药品检验标准操作规范[S]. 2010: 501-516.
- [6] 测量不确定度评定与表示[S]. 2012: JJF 1059.1-2012.
- [7] 常用玻璃量器[S]. 2006: JJG 196-2006.
- [8] 化学分析中不确定度的评估指南[S]. 2006: CNAS-GL06.

收稿日期: 2015-02-03

HPLC 同时测定黄石感冒片中阿魏酸、芦丁、大黄酸、大黄素和大黄酚的含量

柴军, 汪佳萍, 吕林峰(绍兴市食品药品检验中心, 浙江 绍兴 312071)

摘要: 目的 建立 HPLC 同时测定黄石感冒片中阿魏酸、芦丁、大黄酸、大黄素和大黄酚的含量。方法 采用 HPLC, 色谱柱为 Welch Topsil-C₁₈ 柱(4.6 mm×250 mm, 4 μm); 以甲醇-0.1%磷酸溶液(78:22)为流动相; 流速: 1.0 mL·min⁻¹; 柱温: 30 ℃; 检测波长: 280 nm。结果 阿魏酸、芦丁、大黄酸、大黄素和大黄酚峰线性范围分别为 0.020 82~0.416 3 μg·mL⁻¹($r=0.9997$), 0.011 32~0.278 3 μg·mL⁻¹($r=0.9993$), 0.017 22~0.344 3 μg·mL⁻¹($r=0.9995$), 0.015 79~0.315 8 μg·mL⁻¹($r=0.9996$)和 0.051 34~1.027 μg·mL⁻¹($r=0.9999$), 平均加样回收率分别为 97.4%(RSD=1.1%), 95.0%

作者简介: 柴军, 男, 硕士, 主管药师 Tel: (0575)88338151 E-mail: smmu@163.com