

受控文件

JJF

河南省地方计量技术规范

JJF(豫)191—2015

溶出试验仪校准规范

Calibration Specification for Dissolution Testers

2015—04—30 发布

2015—06—30 实施

河南省质量技术监督局 发布

引 言

本规范是依据 JJF 1001《通用计量术语及定义》、JJF 1059.1《测量不确定度评定与表示》、并参照 JJF 1101—2003《环境试验设备温度、湿度校准规范》、中华人民共和国药典(2010 年版 二部附录 XC)的规定而制定的。

本规范校准的主要项目有：

- 温度设定值误差；
- 温度波动度；
- 温度均匀度；
- 转速相对误差；
- 定时器的计时相对误差。

本规范为首次制定。

溶出试验仪校准规范

1 范围

本规范适用于测定药物溶出度和释放度的溶出试验仪(以下简称仪器)的校准。其它用途的仪器,可参照本规范的全部项目或部分项目进行校准。

2 引用文件

本规范引用下列文件:

JJF 1059.1 测量不确定度评定与表示

JJF 1101—2003 环境试验设备温度、湿度校准规范

中华人民共和国药典(2010年版 二部附录 XC)

凡是注日期的引用文件,仅注日期的版本适用于本规范;凡是不注日期的引用文件,其最新版本(包括所有的修改单)适用于本规范。

3 概述

溶出度是指活动性药物成分从片剂、胶囊剂或颗粒剂等制剂在规定条件下溶出的速率和程度;释放度是指药物从缓释制剂、控释制剂、肠溶制剂及透皮贴剂等在规定条件下释放的速率和程度,是评价药物制剂质量的指标。

溶出试验仪是为溶出度和释放度测定法提供一种由微机控制的机电一体化试验设备,主要由电动机、恒温装置、计时器、转篮、搅拌桨、溶出杯及杯盖等组成,是我国药典规定的用于测量药物溶出度的专用仪器。仪器利用电动机带动搅拌桨(转篮)在溶出杯中转动,使活性药物成分在一定的时间、转速、温度下从制剂中溶出,模拟制剂在胃肠道中崩解和溶出的过程。

4 计量特性

校准项目及技术指标参见表1。

5 校准条件

5.1 环境条件

5.1.1 环境温度:(10~35)℃。

表1 计量特性

序号	校准项目	技术指标
1	温度设定值误差	±0.5℃
2	温度波动度	±0.3℃
3	温度均匀度	0.5℃
4	转速相对误差	±4%
5	定时器的计时相对误差	±1%

注:以上技术指标不适用于合格性判别,仅供参考。

- 5.1.2 相对湿度:不大于 85%。
- 5.1.3 电源:电压为(220±22) V,频率为(50±1) Hz。
- 5.1.4 操作环境应洁净无灰尘。
- 5.1.5 仪器不应受强光直射,周围无强磁场、电场干扰,无强气流及腐蚀性气体,应避免其他冷、热源影响。
- 5.2 校准用计量器具
- 5.2.1 测温仪:分度值不大于 0.1 °C。
- 5.2.2 转速表:分度值不大于 0.1 r/min,级别不低于 1.0 级。
- 5.2.3 秒表:分度值不大于 0.1 s。

6 校准项目和校准方法

6.1 校准前检查

仪器的外壳平整,显示完整清晰,无影响其功能的缺陷。仪器的转篮、搅拌桨、溶出杯等应符合《中华人民共和国药典》要求,无影响计量特性的缺陷。

6.2 温度设定值误差

注水至刻度线并开机,将温度按药典要求设定为 37.0 °C 并加热。待温度稳定后,平衡时间 1 小时,将温度探头分别放入各溶出杯中,每 5 分钟记录一次测温仪读数,测量 30 分钟。其温度设定值误差按公式(1)计算:

$$\Delta t_i = 37.0 - (\bar{t}_i + \Delta t_0) \quad (1)$$

式中:

Δt_i ——第 i 个溶出杯温度设定值误差,°C;

\bar{t}_i ——第 i 个溶出杯测量平均值,°C;

Δt_0 ——测温仪的修正值,°C。

6.3 温度波动度

按 6.2 要求记录测温仪在每个溶出杯 7 次测量中的最高值和最低值,按公式(2)计算温度波动度:

$$\Delta_{i,f} = \pm (t_{i,\max} - t_{i,\min})/2 \quad (2)$$

式中:

$\Delta_{i,f}$ ——第 i 个溶出杯的温度波动度,°C;

$t_{i,\max}$ ——第 i 个溶出杯 7 次测量值的最高值,°C;

$t_{i,\min}$ ——第 i 个溶出杯 7 次测量值的最低值,°C。

6.4 温度均匀度

按 6.2 要求记录各个溶出杯每次的测量值,按公式(3)计算温度均匀度:

$$\Delta t_u = \sum_{i=1}^n (t_{i,\max} - t_{i,\min})/n \quad (3)$$

式中:

Δt_u ——温度均匀度,°C;

$t_{i,\max}$ ——各溶出杯在第 i 次测量的最高值, °C;

$t_{i,\min}$ ——各溶出杯在第 i 次测量的最低值, °C;

n ——测量次数。

6.5 转速相对误差

将搅拌浆转速分别设定为 50 r/min、100 r/min 和 200 r/min, 或其他常用转速, 但不少于 3 点, 每点测量 3 次, 取平均值为该点的测量值, 按公式(4)计算转速相对误差:

$$\Delta\omega = \frac{\omega - \omega_0}{\omega_0} \times 100\% \quad (4)$$

式中:

$\Delta\omega$ ——仪器的转速相对误差, %;

ω ——转速表 3 次测量的平均值, r/min;

ω_0 ——转速设定值, r/min。

6.6 定时器的计时相对误差

将定时器设定为 30 分钟, 测量 1 次, 按公式(5)计算计时相对误差:

$$\Delta t = \frac{t - t_0}{t_0} \times 100\% \quad (5)$$

式中:

Δt ——定时器的计时相对误差, %;

t ——测量值, s;

t_0 ——仪器设定值, s。

7 校准结果表达

校准结果应在校准证书或校准报告上反映, 校准证书或报告至少包括以下信息:

- a) 标题, 如“校准证书”或“校准报告”;
- b) 实验室名称和地址;
- c) 进行校准的地点(如果不在实验室内进行校准);
- d) 证书或报告的唯一性标识(如编号), 每页及总页数的标识;
- e) 送校单位的名称和地址;
- f) 被校对象的描述和明确标识;
- g) 进行校准的日期, 如果与校准结果的有效性和应用有关时, 应说明被校对象的接受日期;
- h) 如果与校准结果的有效性和应用有关时, 应对抽样程序进行说明;
- i) 对校准所依据的技术规范的标识, 包括名称及代码;
- j) 本次校准所用测量标准的溯源性及有效性说明;
- k) 校准环境的描述;
- l) 校准结果及测量不确定度的说明;
- m) 校准证书或校准报告签发人的签名、职务或等效标识、以及签发日期;

- n) 校准结果仅对被校对象有效的声明；
- o) 未经实验室书面批准,不得部分复制证书或报告的声明。

8 复校时间间隔

仪器的复校时间间隔一般为 1 年。在相邻两次校准期间,如果对仪器的检测数据有怀疑或仪器更换主要部件及修理后应对仪器重新校准。

附录 A

校准记录格式

计量器具名称								
申请者名称					申请人			
申请者地址					型号			
样品生产厂家					编号			
校准日期								
校准技术依据								
环境温度(°C)				环境湿度(%RH)			其它	
主标准器名称				型号			编号	
准确度等级				测量范围				
标准器证书号								
校准员				核验员				

1. 校准前检查: _____

2. 温度设定值误差、温度波动度和温度均匀度:

测量时间/min	0	5	10	15	20	25	30	平均值/°C	温度设定值误差/°C	温度波动度/°C
测量值/°C										
设定值/°C			修正值/°C					温度均匀度/°C		

3. 转速相对误差:

转速设定值/r/min	测量值/r/min			平均值/r/min	转速相对误差/%
	1	2	3		

4. 定时器的计时相对误差：

计时设定值/s	测量值/s	计时相对误差/%

附录 C

温度设定值误差测量结果的不确定度评定示例

C.1 概述

C.1.1 测量依据:JJF(豫)191—2015《溶出试验仪校准规范》

C.1.2 计量标准:测温仪

C.1.3 被测对象:溶出试验仪

C.1.4 测量方法:溶出试验仪温度设定值误差的测量,是先用测温仪对溶出试验仪溶出杯内的水温进行测量,然后用溶出试验仪的温度设定值与温度计的测量值进行比较,计算溶出试验仪各溶出杯的温度设定值误差。

C.2 测量模型

C.2.1 溶出试验仪温度设定值误差:

$$\Delta t_i = 37.0 - (\bar{t}_i + \Delta t_0) \quad (\text{C-1})$$

式中: Δt_i ——第 i 个溶出杯温度设定值误差,℃;

\bar{t}_i ——第 i 个溶出杯测量平均值,℃;

Δt_0 ——测温仪的修正值,℃。

$$\bar{t}_i = \sum_{j=1}^7 t_{i,j} \quad (\text{C-2})$$

式中:

$t_{i,j}$ ——第 i 个溶出杯温度第 j 次的温度测量值,℃;

C.2.2 不确定度传播率

式(C-1)中,输入量 \bar{t}_i 、 Δt_0 彼此间独立无关,不确定度传播率如下:

$$u^2(\Delta t_i) = c_1^2 u^2(\bar{t}_i) + c_2^2 u^2(\Delta t_0) \quad (\text{C-3})$$

C.2.3 计算灵敏系数

$$c_1 = \frac{\partial(\Delta t_i)}{\partial(\bar{t}_i)} = -1 \quad (\text{C-4})$$

$$c_2 = \frac{\partial(\Delta t_i)}{\partial(\Delta t_0)} = -1 \quad (\text{C-5})$$

C.3 不确定度的来源及评定

测量时引入的不确定度因素主要有:标准器的不确定度、重复测量引入的不确定度。

C.3.1 标准器的不确定度

由测温仪的校准证书可知,该标准器引入的不确定度为

$$U_s = 0.06 \text{ } ^\circ\text{C} \quad k=2 \quad (\text{C-6})$$

即,修正值($\Delta t_0 = 0.02 \text{ } ^\circ\text{C}$)引入的不确定度分量为 $u(\Delta t_0) = 0.03 \text{ } ^\circ\text{C}$

C.3.2 重复测量引入的不确定度

对任一溶出杯进行 7 次测量,测温仪的显示值为 37.27 °C,37.20 °C,37.24 °C,37.26 °C,37.14 °C,37.20 °C,37.21 °C,单次测量的标准差为

$$s(t_{i,j}) = \sqrt{\frac{\sum_{j=1}^7 (t_{i,j} - \bar{t}_i)^2}{7}} = 0.05 \text{ °C} \quad (\text{C-7})$$

按照规范要求,进行 7 次测量,所以平均值的标准差为

$$s(\bar{t}_i) = \frac{s(t_{i,j})}{\sqrt{7}} = 0.04 \text{ °C} \quad (\text{C-8})$$

即重复测量引入的不确定度分量为

$$u(\bar{t}_i) = 0.04 \text{ °C} \quad (\text{C-9})$$

C.4 测量不确定度分量

测量结果的不确定度分量见下表。

表 C.1 测量结果不确定度分量

来源	符号	标准不确定度	概率分布	灵敏系数	不确定度分量
测温仪	Δt_0	0.03 °C	正态	-1	0.03 °C
重复测量	\bar{t}_i	0.04 °C	正态	-1	0.04 °C

C.5 标准不确定度 $u(\Delta t_i)$ 的评定

以上各项标准不确定度分量互不相关,所以合成标准不确定度为:

$$u(\Delta t_i) = \sqrt{c_1^2 u^2(\bar{t}_i) + c_2^2 u^2(\Delta t_0)} = 0.05 \text{ °C} \quad (\text{C-10})$$

C.6 扩展不确定度的评定

扩展系数取 $k=2$,则扩展不确定度为:

$$U_1 = k \cdot u(\Delta t_i) = 0.1 \text{ °C} \quad (\text{C-11})$$

C.7 测量结果的扩展不确定度为:

$$U_1 = 0.1 \text{ °C} \quad k=2 \quad (\text{C-12})$$

附录 D

转速相对误差测量结果的不确定度评定示例

D.1 概述

D.1.1 测量依据:JJF(豫)191—2015《溶出试验仪校准规范》

D.1.2 计量标准:转速表

D.1.3 被测对象:溶出试验仪

D.1.4 测量方法:溶出试验仪转速相对误差的测量,是先用转速表对溶出试验仪搅拌桨的转速进行测量,然后与溶出试验仪的转速设定值进行比较,计算溶出试验仪转速相对误差。

D.2 测量模型

D.2.1 溶出试验仪转速相对误差:

$$\Delta\omega = \frac{\omega - \omega_0}{\omega_0} \times 100\% = \left(\frac{\omega}{\omega_0} - 1\right) \times 100\% \quad (\text{D-1})$$

式中:

$\Delta\omega$ ——仪器的转速相对误差, %;

ω ——转速表 3 次测量的平均值, r/min;

ω_0 ——转速设定值, r/min。

D.2.2 不确定度传播率

式(D-1)中,输入量 ω 、 ω_0 彼此间独立无关,且 ω_0 为常数,不确定度传播率如下:

$$u^2(\Delta\omega) = c_3^2 u^2(\omega) \quad (\text{D-2})$$

D.2.3 计算灵敏系数

$$c_3 = \frac{\partial(\Delta\omega)}{\partial(\omega)} = -\frac{1}{\omega_0} \quad (\text{D-3})$$

D.3 不确定度的来源及评定

测量时引入的不确定度因素主要有:标准器的不确定度、重复测量引入的不确定度。

D.3.1 标准器的不确定度

由转速表的检定证书可知,1.0 级数字转速表的允差为 $\pm 1.0\%n \pm 1$ 个字(n 为转速表示值),以转速 50 r/min 为例进行评定,转速表引入的不确定度为 $(0.5 + 0.1)/\sqrt{3} = 0.35$ r/min,即

$$u_s = 0.35 \text{ r/min} \quad (\text{D-4})$$

D.3.2 重复测量和转速表分辨率引入的不确定度

对任一搅拌桨进行 6 次测量,转速表的显示值为 49.9 r/min,49.8 r/min,50.1 r/min,49.8 r/min,49.7 r/min,50.0 r/min,单次测量的标准差为

$$s(\omega_i) = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^6 (\omega_i - \bar{\omega})^2}{6}} = 0.15 \text{ r/min} \quad (\text{D-5})$$

按照规范要求,进行3次测量,所以平均值的标准差为

$$s(\bar{\omega}) = \frac{s(\omega_i)}{\sqrt{3}} = 0.09 \text{ r/min} \quad (\text{D-6})$$

即重复测量引入的不确定度分量为

$$u_1(\omega) = 0.09 \text{ r/min} \quad (\text{D-7})$$

转速表分辨率引入的不确定度为

$$u_2(\delta) = \frac{0.1 \text{ r/min}}{2\sqrt{3}} = 0.03 \text{ r/min} \quad (\text{D-8})$$

重复测量引入的不确定度大于分辨率引入的不确定度,故取

$$u_t = 0.09 \text{ r/min} \quad (\text{D-9})$$

D.4 测量不确定度分量

测量结果的不确定度分量见下表。

表 D.1 测量结果不确定度分量

来源	符号	标准不确定度	概率分布	灵敏系数	不确定度分量
转速表	u_s	0.35 r/min	正态	1	0.35 r/min
重复测量	u_t	0.09 r/min	正态	1	0.09 r/min

D.5 标准不确定度 $u(\Delta\omega)$ 的评定

以上各项标准不确定度分量互不相关,所以合成标准不确定度为:

$$u(\Delta\omega) = \sqrt{c_3^2 (u_s^2 + u_t^2)} \quad (\text{D-10})$$

D.6 扩展不确定度的评定

扩展系数取 $k=2$,则扩展不确定度为:

$$U_\omega = k \cdot u(\Delta\omega) = 1.5\% \quad (\text{D-11})$$

D.7 测量结果的扩展不确定度为:

$$U_\omega = 1.5\% \quad k=2 \quad (\text{D-12})$$