

## 基于定制试验设计法的聚丙烯输液瓶密度 测量相关影响因素研究<sup>\*</sup>

谢兰桂,赵霞,孙会敏<sup>\*\*</sup>

(中国食品药品检定研究院,北京 100050)

**摘要 目的:**为保证聚丙烯输液瓶密度测量结果的准确性,对关键操作步骤开展影响因素研究,确定其影响显著性,以指导试验操作。**方法:**采用定制试验设计筛查试验,研究聚丙烯输液瓶密度测定过程中取样量、浸渍深度、加热回流、取样部位和牌号等因素对测量结果的影响。**结果:**加热回流对测量结果有显著影响,经加热回流后的聚丙烯输液瓶密度显著增大。同时瓶底密度稍大于瓶口。其他因素影响不显著。**结论:**定制试验设计可经济、高效筛查出聚丙烯输液瓶密度测量影响因素,可作为测量方法影响因素研究的有力工具。

**关键词:**聚丙烯输液瓶;药包材;密度;浸渍法;定制试验设计

中图分类号: R 917

文献标识码: A

文章编号: 0254-1793(2019)07-1310-05

doi: 10.16155/j.0254-1793.2019.07.19

## Study on influencing factors of density measurement of polypropylene infusion bottle by custom test design<sup>\*</sup>

XIE Lan-gui, ZHAO Xia, SUN Hui-min<sup>\*\*</sup>

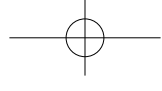
(National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050, China)

**Abstract Objective:** To ensure the accuracy of density measurement of polypropylene infusion bottle, the influence factors of the key operation steps were studied to determine the significance of the impact, so as to guide the experimental operation. **Methods:** The custom test design was applied to design the experiment to study the influence of sampling amount, immersion depth, heating reflux, sampling position and brand on the density measurement results of polypropylene infusion bottle. **Results:** The procedure of performing a heating reflux had a significant effect on the measurement results, and the density of polypropylene infusion bottle increased significantly after the procedure. At the same time, the bottom density of the bottle was slightly higher than that of the bottleneck. The effect of other factors was not significant. **Conclusion:** The customized test screen out the significant influence factors of the density measurement for the polypropylene infusion bottle economically and effectively, which offers a powerful tool to investigate the influence factors of measuring method.

<sup>\*</sup> 中国食品药品检定研究院学科带头人培养基金项目(2017X2)

<sup>\*\*</sup> 通信作者 Tel:(010)67095721; E-mail: sunhm@126.com

第一作者 Tel:(010)67095125; E-mail: pharm215@126.com



**Keywords:** polypropylene infusion bottle; pharmaceutical packaging material; density; immersion method; customized design

聚丙烯输液瓶<sup>[1-2]</sup>是常见药包材产品,主要用于包装大输液制剂,包装药品多为生理盐水和葡萄糖水。聚丙烯输液瓶作为高风险输液制剂的包装材料,其质量标准涉及多个方面:外观,材质鉴别,物理性能,化学质量及生物安全。聚丙烯输液瓶标准涵盖多个质量指标,旨在保证高风险注射剂的质量及安全,每项指标都具有非凡意义。密度是标准检验项目之一,属于材质鉴别项目。

密度是塑料的一个物理特征量,是材料化学结构、结晶程度和孔隙含量的综合体现<sup>[3]</sup>。国家药包材标准收录的塑料材质药包材多有密度测定项目,采用浸渍法进行测定。ASTM<sup>[3]</sup>、ISO<sup>[4]</sup>、GB<sup>[5]</sup>均收录了浸渍法,ISO<sup>[4]</sup>、GB<sup>[5]</sup>、ASTM<sup>[6]</sup>还收录了液体比重瓶法、滴定法和密度梯度法。浸渍法根据浮力法在密度天平上测定密度。液体比重瓶法依据塑料与溶剂的密度差测定密度。滴定法和密度梯度法基于浮力法测定密度。浸渍法较其他方法而言,操作简便,应用广泛。

行业从业人员反映浸渍法测定聚丙烯输液瓶密度的精密度差,测定同一输液瓶,其密度测量值有较大波动。另外,行业反映聚丙烯输液瓶测量值临近标准限值下限,易发生假阳性事件(合格瓶被误判为不合格),为避免因方法精密度差导致检验结论不准确,本文开展了操作变异情况对测量结果的影响因素研究,确定关键操作的变异允许范围,以提高方法的精密度,保证检验结论的准确性。影响因素研究可采用单因素分析<sup>[7]</sup>,还可采用正交设计<sup>[8]</sup>、均匀设计<sup>[9]</sup>等方法,但都需要大量试验才能获得满意的实验结果。本研究采用定制试验设计<sup>[10-12]</sup>,开展密度测量影响因素研究。定制试验设计来源于 Goos P 和 Jones B 于 2011 年提出最优设计理论(optimal design)<sup>[13]</sup>,可以依据使用者的特定试验目的、已有认知、试验条件和资源约束等,量身定制各种类型的试验方案。定制试验设计基于最

优设计原理,纳入连续、多水平分类和混料因子,自动创建合适的裂区,可以迅速、有效地构建智慧设计,克服了传统机械化试验设计方法的局限性,可以提高工作效率,降低研究成本。本研究尚未见文献报道。

## 1 仪器与试剂

XS205DU 精密电子天平(Mettler Toledo 公司),配天平用密度组件;温度计,10~30℃,分度值为 0.1℃;浸渍溶剂为无水乙醇,分析纯;聚丙烯输液瓶,市售;聚丙烯粒料,市售;JMP 软件,第 10 版。

## 2 方法与结果

**2.1 密度测定方法** 依照国家药包材标准密度测定法操作,取样品 2 g,加水 100 mL,加热回流 2 h,放冷,80℃干燥 2 h 后,精密称定,即得被测样品在空气中的表观质量  $m_a$ (g);再置适宜的浸渍溶剂(密度  $\rho_x$ , g)中,精密称定,即得被测样品在浸渍液中的表观质量  $m_b$ (g)。按公式(1)计算被测样品的密度  $\rho_l$ (g·cm<sup>-3</sup>):

$$\rho_l = \frac{m_a}{m_a - m_b} \times \rho_x \quad (1)$$

聚丙烯输液瓶的密度范围应为 0.900~0.915 g·cm<sup>-3</sup>。

**2.2 影响因素研究** 文献调研及作者前期实验基础提示与密度测量相关的关键步骤有取样量大小<sup>[14]</sup>,浸渍深度,是否加热回流,取样部位。考虑到上述测量因素在不同牌号聚丙烯上的适用性,不同牌号聚丙烯瓶亦列为影响因素之一。取样量及浸渍深度为连续变量,是否加热回流及取样部位、原料牌号为分类变量。研究采用 JMP 定制试验设计考察上述 5 个因素的影响显著性,每个因素依据实际最大变异情况设 2 个水平,密度为目标效应。利用定制设计中的自定义实验次数功能,在保证实验次数尽量少的前提下提高实验精度,确定实验次数为 16 次,该值远低于完全析因分析所需的 32 次(水平数<sup>因素数</sup>=2<sup>5</sup>)试验。试验设计方案见表 1。

表 1 定制试验设计试验方案及测试结果

Tab. 1 The design of customized test and results

| 编号<br>(No.) | 取样量<br>(sampling amount)/g | 浸渍深度<br>(immersion depth)/cm | 是否加热回流<br>(heating reflux or not) | 取样部位<br>(sampling position) | 原料牌号<br>(raw material brand) | 密度值<br>(density)/(g·cm <sup>-3</sup> ) |
|-------------|----------------------------|------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|------------------------------|----------------------------------------|
| 1           | 2.0                        | 1                            | 否 (no)                            | 瓶口 (bottle neck)            | R530                         | 0.899 48                               |
| 2           | 2.0                        | 2                            | 是 (yes)                           | 瓶口 (bottle neck)            | R530                         | 0.901 92                               |
| 3           | 1.5                        | 1                            | 是 (yes)                           | 瓶底 (bottle bottom)          | R530                         | 0.903 50                               |
| 4           | 2.0                        | 2                            | 否 (no)                            | 瓶底 (bottle bottom)          | R530                         | 0.896 10                               |
| 5           | 1.5                        | 1                            | 是 (yes)                           | 瓶口 (bottle neck)            | R530                         | 0.901 58                               |
| 6           | 2.0                        | 1                            | 是 (yes)                           | 瓶底 (bottle bottom)          | R530                         | 0.903 91                               |
| 7           | 1.5                        | 2                            | 否 (no)                            | 瓶底 (bottle bottom)          | R530                         | 0.902 27                               |
| 8           | 1.5                        | 2                            | 否 (no)                            | 瓶口 (bottle neck)            | R530                         | 0.899 86                               |
| 9           | 2.0                        | 2                            | 是 (yes)                           | 瓶底 (bottle bottom)          | R6400                        | 0.905 23                               |
| 10          | 2.0                        | 1                            | 否 (no)                            | 瓶底 (bottle bottom)          | R6400                        | 0.898 89                               |
| 11          | 1.5                        | 1                            | 否 (no)                            | 瓶底 (bottle bottom)          | R6400                        | 0.899 45                               |
| 12          | 2.0                        | 1                            | 是 (yes)                           | 瓶口 (bottle neck)            | R6400                        | 0.901 10                               |
| 13          | 2.0                        | 2                            | 否 (no)                            | 瓶口 (bottle neck)            | R6400                        | 0.900 46                               |
| 14          | 1.5                        | 1                            | 否 (no)                            | 瓶口 (bottle neck)            | R6400                        | 0.898 73                               |
| 15          | 1.5                        | 2                            | 是 (yes)                           | 瓶口 (bottle neck)            | R6400                        | 0.901 09                               |
| 16          | 1.5                        | 2                            | 是 (yes)                           | 瓶底 (bottle bottom)          | R6400                        | 0.902 62                               |

2.3 定制试验结果 依照试验方案测定密度,获得试验数据(表 1)。为评价各因素的影响显著性,利用 JMP 软件做模型拟合分析,筛选出试验的显著性因素。各因素的影响显著性通过  $t$  检验确定, $P$  值越小说明因素影响越显著,当  $P<0.05$  时,说明该因素为显著性影响因素。分析结果表明是否加热回流因素  $P<0.05$ ,具有显著性差异,其他因素影响不显著(表 2)。为评价各因素对密度的影响趋势,利用 JMP 软件的预测刻画器功能刻画各因素的影响趋势。结果显示样品经加热回流后,密度明显增大。另外,预测刻画器显示取样部位影响密度大小,瓶底的密度稍大于瓶口的密度(见图 1)。

表 2 定制试验设计模型拟合分析结果

Tab. 2 The model fitting analysis results of customized experiment

| 影响因素 (influence factors)       | 显著性 $P$ 值<br>(significant $P$ value) $> t $ |
|--------------------------------|---------------------------------------------|
| 是否加热回流 (heating reflux or not) | 0.004 93 ( $<0.05$ )                        |
| 取样部位 (sampling position)       | 0.304 54                                    |
| 浸渍深度 (immersion depth)/cm      | 0.693 03                                    |
| 取样量 (sampling amount)/g        | 0.784 67                                    |
| 原料牌号 (raw material brand)      | 0.886 34                                    |

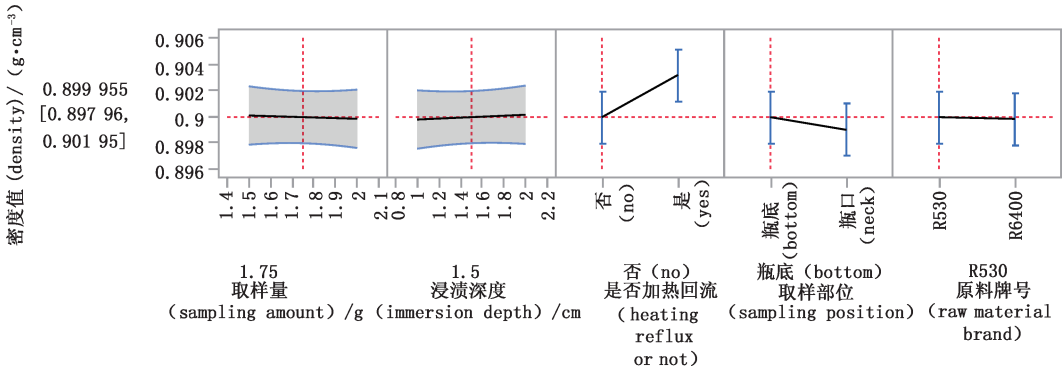
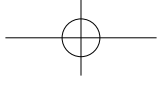


图 1 预测刻画器示意各因素对密度的影响趋势

Fig. 1 Prediction of the influence of various factors on density by prediction profiler



**2.4 显著性影响因素的验证** 经定制试验设计确定“是否加热回流”为密度测量的关键影响因素后,为验证其影响显著性,作者以多个牌号的聚丙烯粒料为样品,考察加热回流前后其密度的变化情况,做对比分析。密度测量结果见表3。

表3 加热回流前后聚丙烯粒料密度结果

Tab. 3 Results of density of polypropylene resins before and after heating reflux

| 聚丙烯粒料牌号<br>(brand of PP resin) | 密度 (density) / (g · cm <sup>-3</sup> ) |                                 |
|--------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------|
|                                | 加热回流前<br>(before heating reflux)       | 加热回流后<br>(after heating reflux) |
| T30s                           | 0.900 34                               | 0.900 51                        |
| W331                           | 0.898 37                               | 0.898 78                        |
| RP340R                         | 0.898 26                               | 0.898 32                        |
| R6400                          | 0.898 03                               | 0.899 53                        |
| RP260                          | 0.897 54                               | 0.897 84                        |
| ST612                          | 0.896 75                               | 0.897 14                        |
| STM866                         | 0.896 45                               | 0.898 04                        |
| B4902                          | 0.895 50                               | 0.898 62                        |
| SB-520Y                        | 0.895 36                               | 0.898 56                        |
| R530                           | 0.895 33                               | 0.896 89                        |
| GM750E                         | 0.894 57                               | 0.896 39                        |

为评价前后结果的差异性,作者采用配对  $t$  检验考察2组数据的差异性。2组数据配对  $t$  检验的  $t$  值为3.76,当显著性水平为0.05,自由度为10时,临界值为2.23。 $t$  值大于临界值, $P$  为0.003 7(小于0.05),说明配对数据前后具有显著性差异。

上述试验基于多个牌号的聚丙烯粒料数据证实“是否加热回流”是影响密度测量值的关键性影响因素。

### 3 讨论

**3.1 密度测量应关注塑料材料的孔隙** 称量待测样品在浸渍液中的表观质量时,不难发现天平示值不断变化,等待示值平稳需要较长的时间,通常约为1 min。天平示值长时间变化的原因在于样品浸入无水乙醇后,溶剂沿高分子孔隙逐渐进入材料内部,导致样品排开的溶剂体积减少,样品浮力减少,表观质量(重力与浮力的差值)增大。事实上,塑料材料具有一定的孔隙,若不等溶剂充分进入材料内部,测得的材料密度值偏小。

**3.2 密度测量应关注浸渍溶剂的清洁度** 聚丙烯输液瓶的密度值由公式(1)计算得到,测量时应关注浸渍溶剂的清洁度。同一杯浸渍溶剂经几次测试使用后,溶剂因溶解聚丙烯中物质组分,实际密度值大于初始值,需更换溶剂。否则,代入计算公式的溶剂密度值偏小,最终算得的样品密度值将小于真实值。

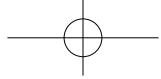
**3.3 影响因素研究** 影响因素研究采用定制试验设计<sup>[15]</sup>,而非传统的析因设计。原因在于定制试验设计可以支持更多不同类型的因子,支持设定设计空间约束,支持指定符合预算的试验次数,以及在试验次数拟定后,指定哪些效应必须估计,哪些效应期望估计,因此较其他方法而言,定制试验设计获得的试验方案更加灵活、经济和高效。

影响因素研究结果表明,“是否加热回流”是影响密度测量值的显著因素,经加热回流提取后的聚丙烯输液瓶和聚丙烯粒料密度较之前有所增大。推断原因在于加热回流可以提取除去聚丙烯中的小分子助剂,剩余的组分为密度较大的高分子链聚丙烯。由此可见,材料组分是决定材料密度的主要因素。

另外,影响因素研究发现瓶底密度稍大于瓶口密度。这与输液瓶注射拉伸吹塑成型的生产工艺有关。注射工序制成的瓶坯被轴向拉伸,其间瓶底受力最大,分子链取向最为明显,从而在一定程度上增加了该部位高分子链的紧密程度。输液瓶的密度并不绝对均一,有一定的密度范围,各部位的密度不均一与其生产过程中经历的热历史、结晶度、受力不均一情况有关。研究中未取瓶身部位做比较研究,因为瓶身通常较薄,同等质量要求下,需取多片样品,不便于试验操作。

取样量和浸渍深度因素未见明显影响,原因在于设计取样量和浸渍深度的因子水平时,已考虑最低水平的合理性。最低水平的取样量可以避免称量误差干扰,最低水平的浸渍深度可以完全浸没样品。由此可见,当取样量和浸渍深度满足基本要求时,其对测量结果无影响。原料牌号未见明显影响,筛查实验中选择2种牌号的原料密度接近,即2个水平间差异不足以产生最终效应(密度)的显著变化。

**3.4 关键因素影响显著性验证** 经定制试验设计获得关键性影响因素后,有必要对其做验证试验。作者选择了常用的聚丙烯输液瓶粒料作为验证样品,考察关键因素在多种样品中的适用性。结果显示11种牌号的聚丙烯粒料经“加热回流”处理后,聚丙烯的



密度都有显著性增大,证实了关键影响因素的广泛适用性。

#### 4 结论

本文使用定制试验设计法,灵活、经济和高效地筛查出影响密度测量结果准确度的关键性影响因素。为避免假阳性检验结论,样品应经加热回流提取及干燥后测定密度,建议从输液瓶瓶底取样,待天平示值平稳后读数,浸渍溶剂尽可能减少重复使用次数。

#### 参考文献

- [1] EIDEN C, PHILIBERT L, BEKHTARI K, *et al.* Physicochemical stability of oxaliplatin in 5% dextrose injection stored in polyvinyl chloride, polyethylene, and polypropylene infusion bags [J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2009, 66(21): 1929
- [2] DEKA BK, MAJI TK. Study on the properties of nanocomposite based on high density polyethylene, polypropylene, polyvinyl chloride and wood [J]. *Composites: Part A*, 2011, 42: 686
- [3] ASTM D792—2013 Standard Test Methods for Density and Specific Gravity (Relative Density) of Plastics by Displacement [S]. 2013
- [4] ISO 1183-1-2012 Plastics—Methods for Determining the Density of Non-cellular Plastics—Part 1: Immersion Method, Liquid Pycnometer Method and Titration Method [S]. 2012
- [5] 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]. 2008
- 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]. 2008
- [6] ASTM D1505-18 Standard Test Method for Density of Plastics by the Density-Gradient Technique [S]. 2018
- [7] 栾庆祥, 赵杨, 周欣, 等. 单因素试验结合响应面分析法优化杜仲最佳提取工艺 [J]. *药物分析杂志*, 2013, 33(5): 859
- LUAN QX, ZHAO Y, ZHOU X, *et al.* Optimization on extraction technology for *Eucommia ulmoides* by single-factor experiment combined with response surface methodology [J]. *Chin J Pharm Anal*, 2013, 33(5): 859
- [8] 郑夺, 张婷, 陈冠, 等. 多指标正交试验优选养心颗粒制备工艺 [J]. *药物分析杂志*, 2015, 35(7): 1218
- ZHENG D, ZHANG T, CHEN G, *et al.* Optimization of the preparation process for Yangxin particles by multi-index orthogonal design [J]. *Chin J Pharm Anal*, 2015, 35(7): 1218
- [9] 朱杰, 于立芹, 张华南, 等. 基于均匀设计的镇静催眠药食两用中药复方筛选与验证 [J]. *中国药业*, 2018, 27(7): 1
- ZHU J, YU LQ, ZHANG HN, *et al.* Selection and verification of edible Chinese herbal compound prescription with sedative-hypnotic effect based on uniform design [J]. *China Pharm*, 2018, 27(7): 1
- [10] 吴繁, 刘化勇, 丁雪梅, 等. 基于 JMP 软件中定制设计的纯棉和纯毛织物熨烫参数优化对比研究 [J]. *毛纺科技*, 2016, 44(4): 10
- WU F, LIU HY, DING XM, *et al.* Comparison study of optimizing cotton and wool fabric's ironing parameters based on custom designs methodology, a unit of JMP [J]. *Wool Text J*, 2016, 44(4): 10
- [11] KUMAR V, BHALLA A, RATHORE AS. Design of experiments applications in bioprocessing: concepts and approach [J]. *Biotechnol Prog*, 2014, 30(1): 86
- [12] MANDENIUS CF, BRUNDIN A. Bioprocess optimization using design-of-experiments methodology [J]. *Biotechnol Prog*, 2008, 24(6): 1191
- [13] GOOS P, JONES B. Optimal Design of Experiments: A Case Study Approach [M]. Hoboken: John Wiley & Sons, 2011
- [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
- LI BL. Evaluation of measurement uncertainty for plastic density determined by immersion method [J]. *Packag Food Mach*, 2013, 31(2): 70
- [15] 梁铜文, 李智斌, 陈柏铨. 利用 JMP 软件优化威兰胶发酵培养基 [J]. *食品研究与开发*, 2016, 37(18): 104
- LIANG JW, LI ZB, CHEN BQ. Optimization of fermentation media for Welan gum using JMP [J]. *Food Res Dev*, 2016, 37(18): 104

(本文于 2019 年 6 月 6 日修改回)