

中图分类号: R917; O651 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)18-0075-03
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.18.017



酸碱滴定法测定白芷药材中二氧化硫含量的不确定度评定

曾凡玉¹, 李璐晏¹, 周维婷¹, 肖礼娥^{2△}

(1. 太极集团重庆中药二厂有限公司, 重庆 402284; 2. 太极集团重庆涪陵制药厂有限公司, 重庆 408107)

摘要:目的 建立酸碱滴定法测定白芷药材中二氧化硫含量不确定度的评定方法。方法 参照2020年版《中国药典(四部)》,采用酸碱滴定法测定白芷药材中二氧化硫的含量,确定计算公式,对试验过程中引入的不确定度进行分析与评定。结果 合成标准不确定度为0.427%。平行测定白芷药材二氧化硫残留量分别为92.3 mg/kg和91.8 mg/kg;当置信水平为95%、包含因子 $k = \sqrt{2}$ 时,白芷药材二氧化硫真实残留量为 (92.0 ± 0.6) mg/kg。结论 检测结果的不确定度主要为样品滴定过程引入,其次为基准物质的称量,以及吸管、滴定管引入。

关键词: 二氧化硫; 酸碱滴定法; 白芷; 不确定度

Uncertainty Evaluation of Content Determination of Sulfur Dioxide in Angelicae Dahuricae Radix by Acid - Base Titration

ZENG Fanyu¹, LI Luyan¹, ZHOU Weiting¹, XIAO Li'e²

(1. Taiji Group Chongqing NO. 2 Chinese Medicine Factory Co., Ltd., Chongqing, China 402284; 2. Taiji Group Chongqing Fuling Pharmaceutical Factory Co., Ltd., Chongqing, China 408107)

Abstract: Objective To establish an evaluation method for the uncertainty of content determination of sulfur dioxide in Angelicae Dahuricae Radix by the acid - base titration method. **Methods** Based on the *Chinese Pharmacopoeia* (2020 Edition, Volume IV), the content of sulfur dioxide in Angelicae Dahuricae Radix was determined by the acid - base titration method, the calculation formula was determined, and the uncertainty introduced during the experimental process was analyzed and evaluated. **Results** The uncertainty of synthetic standard was 0.427%. The parallel determination of sulfur dioxide residue in Angelicae Dahuricae Radix was 92.3 mg/kg and 91.8 mg/kg, respectively. When the confidence level was 95% and the inclusion factor k was $\sqrt{2}$, the true sulfur dioxide residue in Angelicae Dahuricae Radix was (92.0 ± 0.6) mg/kg. **Conclusion** The uncertainty of content determination is mainly introduced by the sample titration process, followed by the weighing of the reference substance, pipette and burette.

Key words: sulfur dioxide; acid - base titration; Angelicae Dahuricae Radix; uncertainty

硫磺熏蒸传统用于中药材的防霉、防虫^[1-2]。但部分商家因工艺不成熟或为保证药材外观,过度使用硫磺熏蒸,该过程生成的二氧化硫易残留在药材中,造成二氧化硫含量超过国家标准。长期食用二氧化硫含量较高的食物会影响人体碳水及蛋白质的代谢水平,产生恶心、呕吐等症状,甚至会损伤肝、肾功能^[3]。因此,测定药材中二氧化硫含量具有重要意义。《中国药典》自2005年版增补本开始刊载相应的检测方法,之后历版《中国药典》均将二氧化硫残留量作为药材及饮片的一个重要质量控制指标。2020年版《中国药典(四部)》规定采用酸碱滴定法测定药材中二氧化硫含量^{[4]238-239},本研究中对该测定方法进行不确定度评定^[5-8]。现报道如下。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

XSR204型电子天平(瑞士Mettler Toledo公司,精度为0.1 mg); STEHDB-107-1型智能一体化二氧化

硫残留量测定仪(济南盛泰电子科技有限公司); DFY-300C型摇摆式高速粉碎机(温岭市林大机械有限公司)。

1.2 试剂

邻苯二甲酸氢钾(基准试剂,成都市科隆化工有限公司,批号为2022070101,规格为每瓶100 g); 过氧化氢、甲基红、盐酸和氢氧化钠均为分析纯,水为纯化水。白芷药材购自亳州药材市场,经太极集团有限公司质量监督部主任中药师黄世琼鉴定为正品。

2 方法与结果

2.1 检测方法原理

药材以蒸馏法处理,样品中的亚硫酸盐加酸处理后转化为二氧化硫,并随氮气流入含过氧化氢的吸收瓶,氧化为硫酸根离子后,使用氢氧化钠滴定液滴定至指示剂变色终点,利用该滴定液的用量计算药材中二氧化硫的残留量。

第一作者:曾凡玉,女,大学本科,副主任中药师,研究方向为药品生产质量,(电子信箱)514205609@qq.com。

△通信作者:肖礼娥,女,大学本科,主任中药师,研究方向为药品标准,(电子信箱)tjxle@163.com。

2.2 滴定液配制及标定方法^{[4]429}

取氢氧化钠适量,加水振摇使溶解,得氢氧化钠饱和溶液,冷却后置聚乙烯塑料瓶,静置数日,澄清后取约5.6 mL,加新沸过的冷水定容至1 000 mL,摇匀,即得0.1 mol/L氢氧化钠滴定液。取105℃干燥至恒重的邻苯二甲酸氢钾约0.6 g,精密称定,加新沸过的冷水50 mL,振摇使溶解;加酚酞指示液2滴,用0.1 mol/L氢氧化钠滴定液滴定;在接近终点时,滴定至溶液显粉红色。每1 mL氢氧化钠滴定液(0.1 mol/L)相当于20.42 mg的邻苯二甲酸氢钾。精密量取已标定的0.1 mol/L氢氧化钠滴定液10 mL,置100 mL容量瓶中,加新沸过的冷水定容,摇匀,即得0.01 mol/L氢氧化钠滴定液。

2.3 二氧化硫残留量测定方法

取药材适量,粉碎,取细粉约10 g,精密称定,置两颈圆底烧瓶中,加水300~400 mL。打开回流冷凝管开关给水,将冷凝管的上端E口处连接一橡胶导气管,置于100 mL锥形瓶底部。锥形瓶内加入3%过氧化氢溶液50 mL作为吸收液(橡胶导气管的末端应在吸收液液面以下)。使用前,在吸收液中加入3滴甲基红乙醇溶液指示剂(2.5 mg/mL),并用氢氧化钠滴定液(0.01 mol/L)滴定至黄色。开通氮气,使用流量计调节气体流量至0.2 L/min;打开分液漏斗C的活塞,使10 mL盐酸溶液(6 mol/L)流入蒸馏瓶,立即加热两颈烧瓶内的溶液至沸,并保持微沸;烧瓶内的水沸腾1.5 h后,停止加热。吸收液放冷后,利用磁力搅拌器不断搅拌,用氢氧化钠滴定液(0.01 mol/L)滴定,至黄色持续时间20 s不褪,并将滴定的结果用空白试验校正。

2.4 公式确定

0.01 mol/L氢氧化钠滴定液浓度按公式(一) $C_{0.01\text{MNaOH}} = (W_{\text{基准}} \times 0.1 \times 10) / (20.42 \times V_{0.1\text{MNaOH}} \times 100)$ 计算。式中, $C_{0.01\text{MNaOH}}$ 为0.01 mol/L氢氧化钠滴定液的具体浓度(mol/L); $W_{\text{基准}}$ 为标定0.1 mol/L氢氧化钠滴定液所称取基准物邻苯二甲酸氢钾的质量(g); $V_{0.1\text{MNaOH}}$ 为滴定邻苯二甲酸氢钾所用0.1 mol/L氢氧化钠的体积(mL);10为稀释0.1 mol/L氢氧化钠滴定液量取的10 mL体积;100为稀释0.1 mol/L氢氧化钠滴定液定容的体积。

药材中二氧化硫残留量按公式(二) $X = (V_1 - V_0) \times C_{0.01\text{MNaOH}} \times 0.032 \times 10^6 / W$ 计算。式中, X 为测定药材中二氧化硫的含量(mg/kg); V_1 为供试品溶液消耗氢氧化钠滴定液的体积(mL); V_0 为空白试验消耗氢氧化钠滴定液的体积(mL);0.032为1 mL氢氧化钠滴定液(1 mol/L)相当的二氧化硫的质量(g); W 为样品的质量(g)。

2.5 不确定度来源分析

分析公式(二),测定药材中二氧化硫含量(X)引入不确定度来源有精度0.1 mg电子天平($W_{\text{基准}}$ 和 W)、

表1 药材中二氧化硫含量引入不确定度来源

Tab.1 Sources of introduced uncertainty in the content determination of sulfur dioxide in medicinal materials

序号	不确定度来源	类型	仪器及量具
1	$W_{\text{基准}}$ (约0.6 g)、 W (约10 g)	B	精度0.1 mg电子天平
2	$V_{0.01\text{MNaOH}}$ (约30 mL)	B	50 mL碱式滴定管
3	10 mL	B	10 mL大肚吸管
4	100 mL	B	100 mL容量瓶
5	V_1 、 V_0	B	10 mL滴定管
6	测量重复性	A	

50 mL碱式滴定管($V_{0.01\text{MNaOH}}$)、10 mL大肚吸管、100 mL容量瓶、10 mL滴定管(V_1 、 V_0)、操作员操作(测量重复性)。详见表1(其中A类为用统计分析法评分,B类反之)。

2.6 不确定度分量确定

2.6.1 精度0.1 mg电子天平

1)电子天平最大允许误差^[9] $\Delta = \pm 1$ mg,区间半宽度 $\alpha_1 = 1$ mg, m 测量值落在该区间的概率分布为均匀分布,包含因子 $k_1 = \sqrt{3}$,其标准不确定度 $U_{B1} = \alpha_1 / k_1 = 1 / \sqrt{3} = 0.577$ mg。

2)电子天平偏载误差(同一载荷下不同位置的示值误差)引入的标准不确定度(U_{B2}),相关参数同 U_{B1} ,故 $U_{B2} = 0.577$ mg。电子天平分辨力引入的标准不确定度分量(U_{B3})^[9],数字式测量仪器对示值量化(分辨率)导致的不确定度服从均匀分布。该电子天平分辨率为0.1 mg,区间半宽度 $\alpha_2 = 0.05$ mg,包含因子 $k_2 = \sqrt{3}$,其标准不确定度 $U_{B3} = \alpha_2 / k_2 = 0.05 \text{ mg} / \sqrt{3} = 0.0289$ mg。

3)合成上述不确定度分量,称量引入的标准不确定度分量(U_m) $= \sqrt{0.577^2 + 0.577^2 + 0.0289^2} = 0.816$ mg,邻苯二甲酸氢钾称量($W_{\text{基准}}$)引入的相对标准不确定度为 $0.816 / (0.6 \times 1000) \times 100\% = 0.136\%$;样品的称量(W)引入的相对标准不确定度为 $0.816 / (10 \times 1000) \times 100\% = 0.00816\%$ 。

2.6.2 50 mL碱式滴定管

1)50 mL滴定管(A级)最大允许误差^[8] ± 0.05 mL,区间半宽度 $\alpha_1 = 0.05$ mL,为均匀分布, $k_1 = \sqrt{3}$,其标准不确定度(U_{B1}) $= \alpha_1 / k_1 = 0.05 / \sqrt{3} = 0.0289$ mL。

2)温度系数引入的标准不确定度分量(U_{B2})^[10]。因检定是在20℃环境下进行,设标定在(20±5)℃条件下进行。因为液体的膨胀系数远大于玻璃,因此只需考虑前者即可。所用试剂为水,利用水膨胀系数 $2.1 \times 10^{-4} / \text{℃}$ 来计算,产生的最大体积变化为 $\pm (2.1 \times 10^{-4} / \text{℃} \times 5 \text{℃} \times 50 \text{ mL}) = \pm 0.0524$ mL,区间半宽度 $\alpha_2 = 0.0524$ mL,设为均匀分布,包含因子 $k_2 = \sqrt{3}$, $U_{B2} = \alpha_2 / k_2 = 0.0524 \text{ mL} /$

$\sqrt{3} = 0.0302 \text{ mL}$ 。

3) 合成上述不确定度分量, 50 mL 滴定管(A级)引入的标准不确定度分量(U_m) = $\sqrt{0.0289^2 + 0.0302^2} = 0.0418 \text{ mL}$, 引入的相对标准不确定度为 $0.0418 / 50 \times 100\% = 0.0836\%$ 。

2.6.3 10 mL 大肚吸管

1) 大肚吸管(A级)最大允许误差^[10]为 $\pm 0.020 \text{ mL}$, 区间半宽度 $\alpha_1 = 0.020 \text{ mL}$, 近似三角分布 $k_1 = \sqrt{6}$, 其标准不确定度(U_{B1}) = $\alpha_1 / k_1 = 0.02 / \sqrt{6} = 0.00816 \text{ mL}$ 。

2) 温度系数引入的标准不确定度分量(U_{B2})^[10]。同上考虑及计算, 产生的最大体积变化为 $\pm 0.0105 \text{ mL}$, 区间半宽度 $\alpha_2 = 0.0105 \text{ mL}$, 设为均匀分布, 包含因子 $k_2 = \sqrt{3}$, 故 $U_{B2} = \alpha_2 / k_2 = 0.0105 \text{ mL} / \sqrt{3} = 0.00606 \text{ mL}$ 。

3) 合成上述不确定度分量, 10 mL 大肚吸管(A级)引入的标准不确定度分量(U_m) = $\sqrt{0.0115^2 + 0.00606^2} = 0.0130 \text{ mL}$, 引入的相对标准不确定度为 $0.0130 / 10 \times 100\% = 0.130\%$ 。

2.6.4 100 mL 刻度容量瓶

1) 100 mL 刻度容量瓶(A级)最大允许误差^[10]为 $\pm 0.10 \text{ mL}$, 区间半宽度 $\alpha_1 = 0.10 \text{ mL}$, 近似三角分布 $k_1 = \sqrt{6}$, 其标准不确定度(U_{B1}) = $\alpha_1 / k_1 = 0.10 / \sqrt{6} = 0.0408 \text{ mL}$ 。

2) 温度系数引入的标准不确定度分量(U_{B2})^[10]。同上考虑及计算, 产生的最大体积变化为 $\pm 0.105 \text{ mL}$, 区间半宽度 $\alpha_2 = 0.105 \text{ mL}$, 设为均匀分布, 包含因子 $k_2 = \sqrt{3}$, $U_{B2} = \alpha_2 / k_2 = 0.105 \text{ mL} / \sqrt{3} = 0.0606 \text{ mL}$ 。

3) 合成上述不确定度分量, 10 mL 大肚吸管(A级)引入的标准不确定度分量(U_m) = $\sqrt{0.0408^2 + 0.0606^2} = 0.0731 \text{ mL}$, 引入的相对标准不确定度为 $0.0731 / 100 \times 100\% = 0.0731\%$ 。

2.6.5 10 mL 滴定管

1) 10 mL 滴定管(A级)最大允许误差^[10]为 $\pm 0.02 \text{ mL}$, 区间半宽度 $\alpha_1 = 0.02 \text{ mL}$, 为均匀分布, $k_1 = \sqrt{3}$, 其标准不确定度(U_{B1}) = $\alpha_1 / k_1 = 0.02 / \sqrt{3} = 0.0115 \text{ mL}$ 。

2) 温度系数引入的标准不确定度分量(U_{B2})。同上考虑及计算, 产生的最大体积变化为 $\pm 0.0105 \text{ mL}$, 区间半宽度 $\alpha_2 = 0.0105 \text{ mL}$, 设为均匀分布, 包含因子 $k_2 = \sqrt{3}$, $U_{B2} = \alpha_2 / k_2 = 0.0105 \text{ mL} / \sqrt{3} = 0.00606 \text{ mL}$ 。

3) 合成上述不确定度分量, 10 mL 滴定管(A级)引入的标准不确定度分量(U_m) = $\sqrt{0.0115^2 + 0.00606^2} = 0.0130 \text{ mL}$, 引入的相对标准不确定度为 $0.0130 / 10 \times 100\% = 0.130\%$ 。

2.6.6 测量重复性

白芷方法确认时测定6份样品结果分别为 82.5, 82.0, 82.1, 81.7, 82.2, 82.1 mg/kg, 采用贝塞尔公式

求得其实验标准差 $S_x = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^6 (x_i - \bar{x})^2}{6-1}} = 0.261 \text{ mg/kg}$, 相对标准不确定度为 $S_x / \bar{x} \times 100\% = 0.261 / 82.1 \times 100\% = 0.318\%$ 。

2.7 计算合成不确定度及测定结果

综合以上不确定度分量计算。相对合成标准不确定度为 $U_{\text{rel}} = \sqrt{0.136\%^2 + 0.00816\%^2 + 0.0836\%^2 + 0.130\%^2 + 0.0731\%^2 + 0.130\%^2 + 0.130\%^2 + 0.318\%^2} = 0.427\%$ 。

平行测定白芷药材二氧化硫残留量分别为 92.3 mg/kg 和 91.8 mg/kg, 其平均值 $c = (c_1 + c_2) / 2 = (92.3 + 91.8) / 2 = 92.0 \text{ mg/kg}$, 当置信水平为 95%, 包含因子 $k = \sqrt{2}$ 时, 白芷药材二氧化硫测定值的偏差为: $92.0 \times 2 \times (0.427\% / \sqrt{2}) = 0.56 \approx 0.6$, 故该批白芷药材二氧化硫真实残留量为 $(92.0 \pm 0.6) \text{ mg/kg}$ 。

3 讨论

找出对不确定度影响最大的关键因素, 不仅能反映测量结果的准确性, 也可为分析实验过程中关键因素提供依据, 为实验室质量控制提供技术指导。本研究中采用酸碱滴定法测量药材中二氧化硫的含量, 并计算不确定度。结果显示, 检测过程中的不确定度主要来源于样品滴定过程, 其次是基准物质的称量、吸管、滴定管引入的不确定度。据此分析, 可合理改进分析方法, 如正确操作电子天平、使用精度较高的电子天平、使用准确计量的玻璃仪器、滴定过程中规范操作重复试验。同时建议考虑将不确定度纳入判定结果, 从而提高结果的准确性和可信度, 保证结果的公平、公正。

参考文献

- [1] 易刚强, 蒋孟良, 杨欣, 等. 不同加工方法对山药中二氧化硫含量的影响[J]. 中国药业, 2014, 23(3): 96-101.
- [2] 黄成禄. 中药饮片问题分析及发展策略探讨[J]. 中国药业, 2019, 28(12): 9-10.
- [3] 张静, 马占玲, 汪莹, 等. 食品中亚硫酸盐的毒性和检测方法综述[J]. 食品安全质量检测学报, 2015, 5(8): 3211-3216.
- [4] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(四部)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.
- [5] JJF 1059.1—2012, 测量不确定度评定与表示[S].
- [6] 龙元香, 谷冠军, 杜嵩, 等. 蒸馏法测定食品中二氧化硫的不确定度分析[J]. 吉首大学学报(自然科学版), 2011, 32(6): 93-96.
- [7] 中国合格评定国家认可委员会. 化学分析中不确定度的评估指南: CNAS-GL006-2019[EB/OL]. (2019-04-09) [2023-03-24]. <https://www.cnas.org.cn/rkgf/sysrk/rkzn/2019/04/896487.shtml>.
- [8] JJF 1135—2005, 化学分析测量不确定度评定 5[S].
- [9] JJG 1036—2022, 电子天平[S].
- [10] JJG 196—2006, 常用玻璃量器[S].

(收稿日期: 2023-08-21; 修回日期: 2024-03-11)