

中藥丸剂重量差异的研究

I. 中藥水泛丸重量差异的研究

鄭 啓 棟

(北京同仁堂國藥提煉廠)

提要 本文研究了中藥水泛丸剂的重量差异的分布情况, 结果发现丸重的分布一般呈正态分布, 并求出丸重平均值对数(X)和变异系数(Y)间的相关系数为 -0.841 及迴归方程式 $\hat{Y} = 30.50 - 10.04X$.

丸剂是中藥成藥主要剂型之一, 一直在广泛使用。北京地区经常生产供应的丸剂, 有蜜大丸约 270 种, 水泛丸约 220 种, 糊丸约 10 种, 蜜小丸、蜡丸各有数种, 总共约有 500 种之多。

中藥丸剂的重量差异限度, 藥典尚无记载, 一般由生产单位按照传统方法加以控制。如蜜大丸取 10 丸一次称量, 其总量不超出规定重量 $\pm 5\%$ 为合格, 每次服 1—2 丸。水泛丸、糊丸、蜜小丸及蜡丸等, 制成所需大小后, 多以重量来规定服用量。例如, 黄连上清丸、补中益气丸等, 制成每百粒重 1.9—2.1 钱, 每一纸袋装 6 钱, 由病人自行分三次服用。也有部分水泛丸, 如六神丸、七珍丹等, 以粒数来规定服用量。

关于目前大量生产的中藥丸剂的重量变异情况, 至今尚未见有研究报导。作者对北京地区市售部分丸剂进行了初步调查, 结果发现, 蜜大丸的重量差异一般在 $\pm 10—15\%$ 之间, 水泛丸的重量差异较大, 如四神丸在同一袋内的丸剂, 大者重达 70 毫克, 小者仅有 15 毫克, 相差 4—5 倍, 每袋装量也有一定偏差, 一般在 $\pm 10\%$ 上下, 个别的有高达 20%的。

Davis 及 Garratt^[1]报导了鼠李皮、颠茄及莨菪的干燥浸膏, 番木鳖细粉、芦荟素、曼陀罗脂、无水硫酸低铁及硫氰酸钠等的各种不同大小丸剂的重量差异情况, 并建議丸重差异限度为 $+18\% \sim -25\%$ 。

西藥一般采用丸块法制丸, 由于工艺操作方法的的不同, 其丸重分布情况可能与泛丸法制出的中藥水泛丸有所不同。水泛丸是用各种藥料细粉与水或其他粘性液体, 置于圆匾或包衣锅中, 交替湿润及撒布后闯制而成的^[2]。由于丸粒是逐层增大的, 所以同一圆匾或包衣锅中制出的丸剂的重量分布情况, 可能存在着一定规律性。作者认为, 研究目前以一般工艺方法所大量制出的水泛丸重量分布情况, 找出其分布有无正态性, 求出丸粒大小与丸重分布展开程度间的关系等统计参数, 对制订在制品的丸重差异控制方法、成品规格及检查方法等具有实际意义。

实 验 方 法

实验样品共计 28 种复方水泛丸剂:

以生药细粉为原料,用包衣锅电动操作制丸者: 21 种;

以浸膏细粉为原料,用包衣锅电动操作制丸者: 3 种;

以浸膏细粉为原料,用圆匾人工制丸者: 3 种;

以生药细粉为原料制成的丸模: 1 种。

丸粒小者如菜子,大者如豌豆,其平均重量由 7 毫克至 238 毫克等不同。每种样品由每锅或每匾十多万粒中随机先取出 2,000—3,000 粒(筛选整粒前取出者 21 种,筛选整粒后取出者 7 种),混匀后再取 100 粒或数十粒供实验:按粒以化学天平称准至 0.1 毫克,再按照统计常法,以一定重量为组距分为 10 组上下统计其分布频数后,计算平均值、标准偏差及变异系数等各种有关参数。此外,并进行各项统计检查分析。

实 验 结 果 及 讨 论

(一) 丸重分布类型

28 种丸剂中取 15 种不同原料(生药细粉及浸膏细粉)、不同制法(电动操作及手工制丸)及不同丸重的丸剂,进行了丸重分布的统计,结果除样品 No. 4 及 No. 11 之外,丸重分布均接近于正态分布。为了检查各个样品的丸重分布有无正态性,按照常法^[3]分别计算各个样品分布频数的偏斜度(以 g_1 表示)及峰度(以 g_2 表示)如表 1。

表 1 15 个实验样品丸重分布的偏斜度及峰度

实验样品 No.	摘 要	丸重平均值 毫克	偏 斜 度 (g_1)	峰 度 (g_2)
1	原料浸膏细粉,包衣锅电动操作,未经筛选整粒,标本总数 100 粒	21.7	+0.286	-0.168
2		44.0	-0.019	-0.00006
3		238.7	+0.385	-0.00003
4	生药细粉制丸模标本总数 100 粒	8.1	-0.630	-1.298
5	原料生药细粉包衣锅电动操作制丸,未经筛选整粒,标本总数 100 粒	21.4	+0.072	+0.226
6		75.2	+0.205	+0.508
7		114.6	-0.146	-0.154
8		153.4	-0.077	+0.230
9	原料生药细粉,包衣锅电动操作制丸,经筛选整粒,标本总数 100 粒	7.0	+0.028	-0.618
10		56.1	+0.008	-0.752
11		117.4	-1.002	+1.840
12		182.9	+0.296	-0.661
13		17.2	+0.170	-0.562
14	原料浸膏细料,手工打丸,经筛选整粒,标本总数 100 粒	40.7	+0.040	-0.245
15		同上,标本总数 50 粒	216.0	+0.101

由表中数据可以看出,各个样品的 g_1 值及 g_2 值均接近于 0,说明分布情况近于左右对称及常峰分布 (mesokurtic distribution)。

将 g_1 值及 g_2 值分别除以其总体标准偏差^[3] (分别以 Sg_1 及 Sg_2 表示) 进行 t 值检查, 以确定表 1 中 g_1 值及 g_2 值和 0 之间有无显著差别。换言之, 即确定各个样品的丸重分布的偏斜情况及陡下情况有无正态性, 结果如表 2。

表 2 15 个实验样品丸重分布偏斜度及峰度的 t 检查结果

实验样品 No.	标本总数 (n), 粒	偏斜度检查 t 值 = $\frac{g_1^{1/3}}{Sg_1}$	峰度检查 t 值 = $\frac{g_2^{2/3}}{Sg_2}$
1	100	1.19	0.35
2	100	0.81	0
3	100	1.59	0
4	100	2.61** ³⁾	2.71**
5	100	0.30	0.47
6	100	0.83	1.06
7	100	0.61	0.32
8	100	0.32	0.48
9	100	0.12	1.29
10	100	0.03	1.57
11	100	4.16**	3.85**
12	100	1.23	1.38
13	100	0.70	1.16
14	100	0.17	0.52
15	50	0.30	0.83

1) $Sg_1 = [6n(n-1)/(n-2)(n+1)(n+3)]^{1/3}$

2) $Sg_2 = [24n(n-1)^2/(n-3)(n-2)(n+3)(n+5)]^{1/3}$

3)** 表明有显著性, 即 $g_1 \neq 0$, $g_2 \neq 0$ 。

表 2 数据表明, 除 No.4, No.11 之外, 所有样品的 t 值均小于 $d.f. = \infty$ 的 $t_{0.05}$ 值 1.96, 说明 15 种样品中, 13 种样品的偏斜度及峰度的数值分别与 $g_1 = 0$, $g_2 = 0$ 并无显著差别。因此可以说这 13 种样品的丸重分布是正态分布。No.4 样品是未经泛丸操作的丸模, 其重量分布没有一定规律, 是可以理解的。No.11 样品是经筛选整粒过的样品, 可能是由于筛子的孔径选用不当, 从而过多地淘汰了较大丸粒, 使分布呈偏斜状。

总之, 根据实验结果可知, 以泛丸法制成的水丸, 不论丸重大小, 机器操作或人工打丸; 也不论原料为生药细粉或浸膏细粉, 制丸过程中经筛选或未经筛选, 其丸重的分布情况一般为正态分布。这种规律能给生产过程中的质量管理, 工艺规程的研究、改进, 成品标准规格的制订及出厂检查方法等提供有利依据。

(二) 丸重平均值、标准偏差及变异系数

按常法计算各种样品的丸重平均值、丸重分布的标准偏差及变异系数, 结果如表 3。

由表 3 可以看出, 随着丸重的增大, 变异系数减少, 说明大丸的丸重分布情况比小丸的丸重分布情况集中, 丸重的相对差异程度缩小。经筛选整粒过的样品的变异系数, 一般比未经筛选整粒过的样品的变异系数小, 但是变动较大。

为了探讨丸重平均值和变异系数间的关系, 以丸重平均值为 X_0 , 变异系数为 Y , 绘制散点图 (scatter diagram), 如图 1。

表3 各种样品的丸重平均值、丸重分布的标准偏差及变异系数

实验样品 No.	摘 要			丸重平均值 (\bar{X}), 毫克	标准偏差 (S), 毫克	变异系数 ($C.V.$), %
	原 料	制丸操作	制丸后处理			
4	生药细粉	丸 模	经筛选整粒	8.1	1.47	18.2
16	"	包衣锅电动	未经筛选	17.8	2.71	15.3
5	"	"	"	21.4	3.28	15.3
1	浸膏细粉	"	"	21.7	5.31	23.6
23	生药细粉	"	"	26.0	4.37	16.4
2	浸膏细粉	"	"	44.0	6.64	15.1
26	生药细粉	"	"	66.0	7.18	10.9
17	"	"	"	70.9	8.04	11.3
6	"	"	"	75.2	6.98	9.3
22	"	"	"	82.1	8.00	9.7
25	"	"	"	88.6	7.21	8.1
18	"	"	"	94.5	10.10	10.7
27	"	"	"	100.4	10.45	10.4
24	"	"	"	114.2	11.10	9.7
7	"	"	"	114.6	10.84	9.5
19	"	"	"	120.5	12.60	10.5
28	"	"	"	139.6	14.67	10.5
8	"	"	"	153.4	14.42	9.4
20	"	"	"	156.0	17.74	11.4
21	"	"	"	172.0	12.17	7.1
3	浸膏细粉	"	"	238.7	16.73	7.0
9	生药细粉	"	经筛选整粒	7.0	1.69	24.1
13	浸膏细粉	圆匾手工打丸	"	17.2	2.35	13.7
14	"	"	"	40.7	4.71	11.6
10	生药细粉	包衣锅电动	"	56.1	5.03	9.0
11	"	"	"	117.4	5.77	4.9
12	"	"	"	182.9	13.70	7.5
15	浸膏细粉	圆匾手工打丸	"	216.0	10.45	4.8

由图1可以看出, X_0 与 Y 之间存在一种对数函数关系。因此, 以丸重平均值的对数为 X , 变异系数为 Y , 以常法算出 X, Y 间的相关系数*, 得 -0.841 (见计算部分)。使用计算相关系数的有关参数进行 t 检查, 求得 t 值 6.596 (见计算部分), 大于 $d.f. = 18$ 的 $t_{0.001}$ 值 3.922 , 因此可以认为 X, Y 两者之间有显著的相关关系。

为了便于在生产工作上及科研工作上应用, 以有关参数进一步算出 X, Y 的回归方程式为:

$$\hat{Y} = 30.50 - 10.04X$$

式中: \hat{Y} 为理论计算值(%), X 为丸重平均值(毫克)对数。

按常法计算回归方程式的标准偏差为 2.19 。

实验结果表明, 水泛丸的丸重平均值和变异系数的关系, 与片剂重量分布的规律大致

* 由于筛选工作容易影响丸重的有规律分布, 所以计算相关系数时, 只用未经筛选整粒过的样品的有关参数进行。No.4 是未经泛丸操作的丸模子, 所以也未加入计算。

相同^[4,5]。中国药典等^[6,7]规定片重差异限度时，按片重平均值的大小分别规定不同幅度，因此可以认为在规定丸重差异限度时，也应根据丸重平均值的大小，分别规定不同的幅度为适宜。

由于生产工艺条件所限，丸剂的重量变异程度一般大于相应重量片剂的重量变异。根据中国药典规定，可以算出片重为 300 毫克及 100 毫克的片剂重量分布的变异系数为 4.57% 及 6.08% 以下，而应用上式分别算出丸重为 300, 100, 50 及 20 毫克的水泛丸重量分布变异系数是 5.63, 10.42, 13.44 及 17.07%。可见丸重分布变异系数是大于片剂的，如丸重为 300—100 毫克的丸剂，它的分布变异系数约为片剂的 1.2—1.7 倍。因此，如按照药典的片重差异检查方法，对水泛丸进行检查，考虑到现在的生产工艺及技术管理水平，丸重差异限度的幅度应规定如

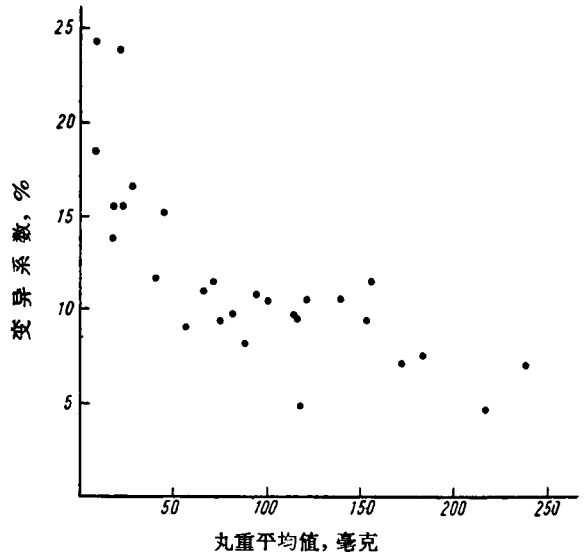


图 1 丸重平均值与变异系数散点图

表 4

丸重平均值 毫克	丸重差异幅度 %
300 以下	±10.00 以下
100 以下	±20.00 以下
50 以下	±25.00 以下
20 以下	±30.00 以下

表 4 为适宜。

如表 4 所示，丸重的差异幅度虽然比较大，但是如果将水泛丸制成适当大小的丸粒，并以粒数规定取用剂量误差还是小的。例如每次服用粒数在 10—100 粒时，那么，根据样品平均值分布程度小于原样品分布程度的原理*，可以求出每次服用量的差异幅度仅为丸重差异幅度的 1/3—1/10。

因此，正常操作制出的具有一定分布规律的丸剂，如以粒数规定取用剂量时，就一次用量而论，其误差幅度还是比较小的。

结 论

对中药 28 种水泛丸剂的重量变异分布情况进行统计学研究，结果发现，不论是以生药细粉或浸膏作原料，包衣锅电动操作或圆匾人工打丸，未经筛选整粒或经筛选整粒，大丸或小丸，其丸重变异情况一般呈正态分布。分布展开程度与丸重的大小有密切的关系，即小粒丸剂的分布展开程度大于大粒丸剂的分布展开程度。算出丸重平均值、标准偏差及变异系数，结果表明，丸重平均值及变异系数之间存在着近于对数函数关系。以丸重平均值对数作 X，变异系数作 Y，算得两者的相关系数为 -0.841 及回归方程式 $\hat{Y} = 30.50 - 10.04X$ 。据此得以算出各种大小不同水泛丸的变异系数。换言之，可以推算出其丸重

* $S_{\bar{x}} = \frac{S}{\sqrt{n}}$

式中：S_{̄x}：平均值分布的标准偏差；S：样品标准偏差；n：测定平均值分布时，每次所用的丸粒数。

分布展开程度,这对于在生产过程中控制九重差异及质量检查方法等提供了依据。

計 算 部 分

(1) 九重平均值对数与变异系数的相关系数如下表:

实验样品	九重平均值, 毫克	九重平均值对数	X^2	变异系数%	Y^2	XY
No.	X_0	X		Y		
1	21.7	1.366	1.784896	23.6	556.96	31.5296
2	44.0	1.643	2.699449	15.1	228.01	24.8093
3	238.7	2.377	5.650129	7.0	49.00	16.7490
5	21.4	1.330	1.768900	15.3	234.09	20.3490
6	75.2	1.876	3.519376	9.3	86.49	17.4468
7	114.6	2.059	4.239481	9.5	90.25	19.5605
8	153.4	2.185	4.774225	9.4	88.36	20.5390
16	17.8	1.250	1.562500	15.3	234.09	19.1250
17	70.9	1.851	3.426201	11.3	127.69	20.9163
18	94.5	1.975	3.900625	10.7	114.49	21.1325
19	120.5	2.081	4.330561	10.5	110.25	21.8505
20	156.0	2.193	4.809249	11.4	129.96	25.0002
21	172.0	2.236	4.999696	7.1	50.41	15.8756
22	82.1	1.914	3.663396	9.7	94.09	18.5658
23	26.0	1.415	2.002225	16.4	268.96	23.2060
24	114.2	2.058	4.235364	9.7	94.09	19.9626
25	88.6	1.947	3.790809	8.1	65.61	15.7707
26	66.0	1.820	3.312400	10.9	118.81	19.8380
27	100.4	2.002	4.008004	10.4	108.16	20.8208
28	139.6	2.145	4.601025	10.5	110.25	22.5225
$n = 20$	和 数	$\sum X = 37.693$	$\sum X^2 = 73.078511$	$\sum Y = 231.2$	$\sum Y^2 = 2960.02$	$\sum XY = 415.5697$

$$\bar{X} = \frac{37.693}{20} = 1.885, \bar{Y} = \frac{231.2}{20} = 11.56$$

$$\sum(X - \bar{X})^2 = 73.078511 - \frac{37.693^2}{20} = 2.015, \quad \sum(Y - \bar{Y})^2 = 2960.02 - \frac{231.2^2}{20} = 287.35,$$

$$\sum XY - \frac{(\sum X)(\sum Y)}{n} = 415.5697 - \frac{37.7 \times 231.2}{20} = -20.24,$$

相关系数

$$r = \frac{\sum XY - \frac{(\sum X)(\sum Y)}{n}}{\sqrt{(\sum(X - \bar{X})^2)(\sum(Y - \bar{Y})^2)}} = \frac{-20.24}{\sqrt{2.015 \times 287.35}} = -0.841$$

根据得数-0.841,检查其总体相关系数 ρ 是否等于 0,也就是说 X, Y 间是否确实存在着相关关系。以假设 $\rho = 0$,来计算 t 值如下:

$$t = \frac{|r| \sqrt{n-2}}{\sqrt{1-r^2}} = \frac{0.841 \times \sqrt{20-2}}{\sqrt{1-(-0.841)^2}} = 6.596$$

自由度 18 的 $t_{0.05} = 2.101, t_{0.001} = 3.922$, 均小于得数 6.596。因此,可以说 $\rho \neq 0$,即可认为 X, Y 间存在着相关关系。

(2) 九重平均值对数及变异系数的迴归方程式:

在相关系数计算中已知

$$\bar{X} = 1.885, \bar{Y} = 11.56,$$

$$\sum(X - \bar{X})^2 = 2.015, \sum XY - \frac{(\sum X)(\sum Y)}{n} = -20.24,$$

将以上数据代入迴归方程式

$$(\hat{Y} - \bar{Y}) = \left[\sum XY - \frac{(\sum X)(\sum Y)}{n} \right] \cdot (X - \bar{X}),$$

即为

$$(\hat{Y} - 11.56) = \frac{-20.24}{2.015} (X - 1.885)$$

$$\hat{Y} = 30.50 - 10.04X.$$

致謝 我厂李文成、李琼玉二位同志参加抽取样品等工作,均此致謝。

参 考 文 献

- [1] Davis, H. and Garratt, D. C.: *Quart. J. Pharm. Pharmacol.*, 1947, **20**, 395.
- [2] 南京药学院药剂教研组: 药剂学, 人民卫生出版社, 1960年, 382.
- [3] 宫信一: 推计学应用の实际, 医学书院, 1956年, 101, 114, 163.
- [4] Evers: *Quart. J. Pharm. Pharmacol.*, 1943, **15**, 6.
- [5] Dunnett and Crisafio: *J. Pharm. Pharmacol.*, 1955, **7**, 314.
- [6] 中华人民共和国药典, 1953年版.
- [7] 野上寿、柴田承二: 药学最近の进步, 药剂学编, 医齿药出版株式会社, 1958年, 209.

STUDIES ON WEIGHT VARIATIONS IN NATIVE PILLS

I. WEIGHT VARIATIONS IN "SHUI-FAN-WAN"

CHENG CHI-TUNG

(Research Laboratory of Tung Jen Tang Pharmaceutical Manufactory, Peking)

ABSTRACT

Weight variations of 28 lots of various native pills "Shui-fan-wan" (pills aggregated with water or diluted honey excipient), manufactured in bulk with various powdered crude drugs by different methods, were investigated. The results obtained were as follows:

(1) It has been found that the distribution of pill weights showed, in general, a normal distribution.

(2) The sample correlation coefficient between the logarithms of mean pill weight and coefficients of variation, was calculated as -0.841 .

(3) The sample regression equation of \hat{Y} on X has been found to be:

$$\hat{Y} = 30.50 - 10.04X$$

where \hat{Y} is the estimated deviation of coefficient of variation and X is the logarithm of mean pill weight.