

药品供试液两种不同取样方式细菌 总数测定的比较

浙江省药品检验所等* 陈我菊 整理

提要: 通过电子计算机对十个协作单位五个中药剂型的800个上层液与混悬液细菌总数测定数据及二个西药剂型160个测定数据进行方差分析,结果表明“差异非常显著”。混悬液能真实反映药品供试液的实际含菌量。认为药品卫生检验中,供试液的取样以采用混悬液为宜。

药品的含菌量是药品卫生质量的一个重要指标。在实践中可知含菌量往往又与药品供试液的取样方式有关。为进一步对取样方式作一些探讨,本课题协作组选用了五个中药剂型,及二个西药剂型,对其上层液与混悬液的细菌总数进行了成对比较试验,并经数理统计处理。

一、实验材料

1. 供试品:水丸、小密丸、大密丸、散剂、片剂五个中药剂型。粉剂、片剂二个西药剂型。每一参加单位于每个剂型中各选一个品种[见表(1)]

2. 稀释剂:生理盐水或磷酸盐缓冲液

3. 培养基:普通肉汤琼脂。

二、方 法

1. 按1980年卫生部部颁《药品卫生检验方法》细菌总数测定法项下,供试品充分研磨后加稀释剂均匀混悬在三角烧瓶内,立即取样即为混悬液。静置五分钟后取上部液体即为上层液。

2. 每个品种按上述方法,取上层液与混悬液后,分别以十倍递增稀释法制备三个浓度。然后倾注平板,培养48小时。按计数规则测得细菌总数。得二个实验数据。如此实验重复十次。

* 该课题协作单位有湖北、辽宁、江苏省、济南、南昌市药检所,上海中药一厂,北京中药总厂、厦门中药厂,济南中药厂。由浙江药检所索头。

表(1) 各单位供试品品名表

单 位	品 种	中 药						西 药	
		水 丸	小 密 丸	大密丸	散 剂	片 剂	片 剂	片 剂	粉 剂
湖 北 所		人参再造丸	六味地黄丸	大活络丸	六 一 散	桑菊感冒片			
辽 宁 所		龙胆泻肝丸	牛黄解毒丸	八宝瑞生丹	参苓白术散	安脑牛黄片			
江 苏 所		三 妙 丸	明目地黄丸	制全柑丸	全 黄 散	复方玄胡止痛片	胃舒平片		
浙 江 所		麻 仁 丸	十全大补丸	人参再造丸	婴 儿 素	桑菊感冒片	酵母片		胰 酶
济南市所		开胸顺气丸	冠心苏合丸	桔 红 丸	婴 儿 素	犀羚介毒片			胰 酶
南昌市所		六君子丸等四种	健脾丸等八种	补 心 丸	蛇胆冻也末	银翘介毒片	胃舒平片		胰 酶
上海中药一厂		甘露消毒丸	石斛夜光丸	人参再造丸	通 窍 散	羚羊感冒片	酵母片		
北京中药总厂		补中益气丸	全匮肾全丸	麦味地黄丸	溃 疡 散	利 肺 片			
济南中药厂		木香顺气丸	冠心苏合丸	六味地黄丸	婴 儿 素	舒筋活血丸			
厦门中药厂		补中益气丸	补 肾 丸	十全大补丸	胃 散	感 冒 片			

3. 采用电子计算机以多因素系统方差分析对中药五个剂型的上层液与混悬液的细菌总数共800个实验数据, 西药二个剂型共160个实验数据进行数理统计。

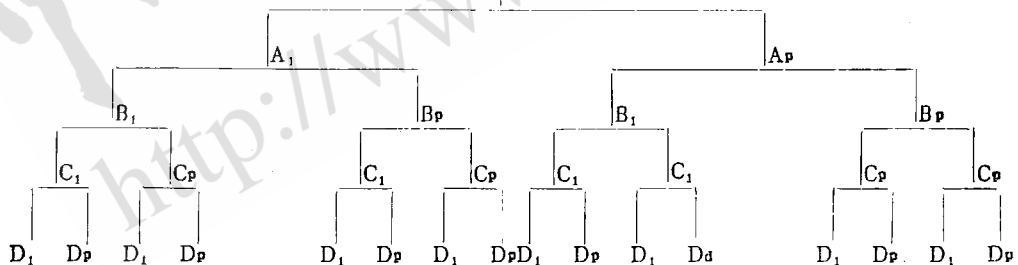
三、数理统计结果:

(一) 试验方式: (见下示意图)

(二) 结果:

1. 所给条件: 见表(2)

	中药〔表(2)〕	西药〔表(3)〕
因素个数	3 个	4 个
试验重复个数	10个	10个
各因素水平数:	因素(1)=2 (液体状态)	(1)=2 (液体状态)
	因素(2)=5 (剂型)	(2)=2 (剂型)
	因素(3)=8 (单位)	(3)=2 (品种)
		(4)=2 (单位)
数学模型:	固定模型	固定模型



注: A代表液体状态。B代表剂型。C在表(5)中代表单位。D在表(4)中代表单位。C在表(4)中代表品种。

2. 将数据输入电子计算机后, 运算结果如下: (表3)方差分析表(中药)

NUMBER OF FACTOR? 3

NUMBER OF REPEATED TRIALS? 10

GROUPS OF FACTOR (1)? 2

GROUPS OF FACTOR (2)? 5

GROUPS OF FACTOR (3)? 8

WHAT MODEL DO YOU USE? (1-FIXED MODEL, 2-RANDOM MODEL)? 1

	SS	DF	MS	F
(1)	13.6607361	1	13.6607361	23.8441251** ($F_{0.01} = 6.67028957$)
(2)	642.502228	8	80.3127785	140.1819** ($F_{0.01} = 2.53596627$)
(3)	5138.21088	70	73.4030125	128.121252** ($F_{0.01} = 1.46672114$)
E	412.50119	720	0.57291832	

表(4) 方差分析表(西药)

NUMBER OF FACTOR? 4

NUMBER OF REPEATED TRIALS? 10

GROUPS OF FACTOR (1) ? 2

GROUPS OF FACTOR (2) ? 2

GROUPS OF FACTOR (3) ? 2

GROUPS OF FACTOR (4) ? 2

WHAT MODEL DO YOU USE? (1-FIXED MODEL, 2-RANDOM MODEL)? 1

	SS	DF	MS	F
(1)	19.2254944	1	19.2254944	25.2391722* * ($F - 0.01 = 6.81419933$)
(2)	1062.29368	2	531.146841	697.288004* * ($F - 0.01 = 4.7556358$)
(3)	375.810028	4	93.952507	123.340574* * ($F - 0.01 = 3.4521841$)
(4)	427.651669	8	53.4564586	70.1774809* * ($F - 0.01 = 2.63704209$)
E	109.689461	144	.761732366	

MEAN (1) = 539151.875

SD (1) = 133476.909

LOG MEAN = 550.587366

LOG S. D. = 3.86898208

MEAN (2) = 563281.25

SD (2) = 147834.734

LOG MEAN = 606.04977

LOG S. D. = 3.1680607

由方差分析表(3)(4)(均经过对数变换)可知:因素(1)(2)(3)(4)都有极显著的差异($P < 0.01$)。实际意义为:上层液与混悬液的细菌总数有极显著差异——因素(1)。不同剂型、不同品种、不同单位之间的细菌总数差异亦极为显著——因素(2)(3)(4)。

讨 论

1. 在采用多因素系统方差分析后,从表(3)的因素(1)项中明显看出:中药制剂的上层液与混悬液的细菌总数差异非常显著。表(4)所示的西药情况也相同。故认为供试品取样以取混悬液为宜。

2. 因为细小物质粒子具有较大的表面能,且有自动降低表面能的倾向。但是,固体物质不能自动地改变表面积来降低表面能,通常是依靠在它的表面上自动进行吸附过程(例如对菌体的附着能力)来降低其表面能的。细小的药物粒子吸附菌体混悬在稀释剂中,混悬液中的这部分菌体数目比在静置五分钟后含药粒较少的上层液中的菌体数目多。故认为药品供试液取样采用混悬液更能真实反映药品的实际含菌状况。

3. 采用混悬液可避免上层液那种由于放置后,细菌随药粒沉降程度不同引起分布不均所造成的差异,操作比取上层液易于掌

握,实验误差小。

4. 对于“混悬液有时易堵塞吸管”及“菌落与药渣难以区分”的缺点,可选用快速吸管,研磨均匀,使用放大镜,菌落计数器及加TTC等方法加以克服。混悬液并应符合如下要求:充分研磨、振摇均匀,吸取时必须呈混悬状态。

本课题数理统计部分承浙江医科大学药学系毛宗秀老师审阅,谨致谢意。

参 考 文 献

- [1] 卫生部药品生物制品检定所编: 药品卫生检验方法。1980年
- [2] 毛宗秀: BASIC语言常用数理统计方法程序汇编。124页、148页。浙江科学技术出版社。1983年
- [3] 中国科学院数学研究所统计组编: 方差分析。24页。科学出版社、1977年。
- [4] 汤充、周土琨: 药物制剂化学。207页,人民卫生出版社。1981年