

用抽球模型预测粉体的最小取样量

熊志伟, 罗 云, 廖正根*, 明良山, 赵国巍, 蒋且英, 李 哲, 罗 娟

江西中医药大学 现代中药制剂教育部重点实验室, 江西 南昌 330004

摘 要: **目的** 探讨抽球模型预测粉体最小取样量的可行性。**方法** 将粉体粒子抽象为小球, 建立抽球模型, 推导出能够代表所测粉体的最小取样量; 并以微晶纤维素(MCC)、淀粉2种不同粒径的药用辅料为模型粉体, 测定取样量分别为5、10、100 mg时的粒径分布, 用粒径分布的重合性判断取样的均匀性。**结果** 根据抽球模型推算出MCC的最小取样量大于5 mg, 淀粉的最小取样量小于5 mg, 与实验结果一致; 当取样量为100 mg时, MCC的样本也能代表总体。**结论** 用抽球模型研究粉体的最小取样量可行, 粉体粒径越小, 最小取样量越小。

关键词: 粉体; 抽球模型; 最小取样量; 均匀性; 粒径分布

中图分类号: R284.2

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2014)19-2776-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2014.19.009

Prediction of minimum sampling mass of powders using drawing ball model

XIONG Zhi-wei, LUO Yun, LIAO Zheng-gen, MING Liang-shan, ZHAO Guo-wei, JIANG Qie-ying, LI Zhe, LUO Juan

Key Laboratory of Modern Preparation of Traditional Chinese Medicine, Ministry of Education, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China

Abstract: **Objective** To explore the feasibility of using drawing ball model to predict the minimum sampling mass of powders. **Methods** A drawing ball model was established by abstracting the particle of powders as small balls. Then the minimum sampling mass which representing the measured powders was calculated by the model. Microcrystalline cellulose (MCC) and starch were used as model powders and then the particle size distribution curves of them were determined at different sampling mass of 5, 10, and 100 mg. The homogeneity of samples was judged by the coincidence of the particle size distribution curves. **Results** According to the drawing ball model, the minimum sampling mass of MCC was more than 5 mg and that of the starch was less than 5 mg, which were consistent with the results of verification experiment. When the sampling mass was 100 mg, it could also represent the overall MCC. **Conclusion** Drawing ball model is feasible to investigate the minimum sampling mass of powders. The smaller the particle size of powders is, the less the minimum sampling mass would be.

Key words: powder; drawing ball model; minimum sampling mass; homogeneity; particle size distribution

在测定粉体学性质时, 需要从粉体中抽取一定量的样本, 取样的均匀性影响测定结果的准确性, 而取样均匀性又取决于样本的最小取样量^[1-2]。粉体样本的检测往往具有破坏性, 在测定较贵重或不易获取的粉体性质时, 大量取样不仅造成浪费, 而且给样本的消解和后续处理带来麻烦^[3]。同时, 随着分析仪器灵敏度的提高, 取样量逐渐减少, 对取样均匀性的要求也越来越高, 最小取样量水平必须与

现代的主流分析方法相适应。在国内外相关标准中规定200目(74 μm)的粉体, 保证样本均匀的最小取样量为100 mg, 而有研究报道, 粉体粒径为2.8 μm时, 最小取样量为0.7 mg^[4-5]。可见, 粉体粒径是决定最小取样量因素之一, 降低粉体的粒径可以提高样本均匀性^[6-7]。

目前, 确定粉体最小取样量大多依靠经验判断, 缺少理论预测研究。徐建平等^[8]引用Pauwels公式推

收稿日期: 2014-05-23

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81160522); 赣鄱英才555工程领军人才培养计划(赣财教指[2013]296号); 江西省教育厅科研项目(GJJ13584); 江西中医药大学重点学科青年教师培养计划(2012jzzdxk020)

作者简介: 熊志伟(1990—), 男, 硕士研究生, 主要从事中药制剂新剂型和新技术研究。Tel: (0791)87119027 E-mail: xiongzhiwei1990@sina.cn

*通信作者 廖正根 Tel/Fax: (0791)87118658 E-mail: lyzlyg@163.com

算出最小取样量与总体均匀性的关系,采用取样方差法估计粉体的最小取样量,但未能给出最小取样量与粉体粒径的关系。此外,陈文革等^[9]研究了粉体混合均匀性的评估方法,但未能给出最小取样量计算方法。根据经验得出的最小取样量与粉体粒径成非线性正比关系,但比例系数却难以确定^[4,10-11]。

事实上,粉体是无数个固体粒子的集合体,组成粉体的各个粒子的形态和大小不同,而且不规则,其分散状态远未达到分子水平,当其中某个组份的量低且取样量较小时,很可能导致抽样不均匀。粉体中粒子数量巨大且为相对独立的个体,粉体样本可以等效为从粉体中抽取部分粒子的重新组合。因此,可将粉体粒子抽象为小球,把具有相同性质的粒子看作是同类小球,对粉体的抽样看作无放回的抽取部分小球,这将粉体的最小取样量问题转化为抽球模型^[12],即从总体中至少抽取多少个小球以保证样本组成与总体一致。本研究以短棒状的微晶纤维素(MCC)和近球形的淀粉2种常用的药用辅料为模型粉体,通过抽球模型推导粉体的最小取样量,并通过抽取不同的样本量测定其粒径分布,用粒径分布的重合性判断样本的均匀性,验证运用抽球模型推导粉体最小取样量的可行性,为粉体性质测定过程中最小取样量的确定提供理论依据和研究基础。

1 抽球模型的建立

将粉体的取样转换为抽球问题后,总体表现出共同的特点,即小球的数量大。首先假设:a. 抽样总体的粒子数量特别大;b. 总体中各种组份是均匀混合的;c. 每种组份粒子相互独立,且抽取每个组份的1个粒子的概率只与该粒子在总体中的数量比例有关,与粒子大小和形状无关;d. 从总体 N 个粒子中抽得的样本粒子可以等效为无放回地从总体中抽取 n 次,每次抽取1个粒子,共得 n 个粒子,这 n 个粒子组成的样本视为取样1次的样本。

1.1 双组份最小取样量推算

首先探讨2种组份的总体。设总体粒子数为 N ,第 i 组份的粒子数与总体粒子数的比例为 p ,取样1次的样本中含有 n 个样本粒子,理论上这 n 个样本粒子中又含有 $p \times n$ 个第 i 组份粒子。而样本中 i 组份的实际粒子数与理论值 $p \times n$ 不可能完全相等,因此允许样本中组份 i 的实际粒子数与理论值有一定差异,允许实际值在 $np(1-k_1)$ 到 $np(1+k_1)$ 的误差范围内即可, k_1 为误差允许率,可根据精度要求自定,一般 $k_1=0.05$,即允许5%的误差。 n 个样本粒

子中,第 i 组份粒子数在误差范围内是一个随机事件,一般要求发生的概率为 δ_0 。那么,抽球模型可表述为无放回的从总体粒子数 N 中抽出 n 个样本粒子,其中含有 $np(1-k_1)$ 到 $np(1+k_1)$ 个 i 组份粒子的概率为 δ_0 。样本中组份 i 的理论粒子数量是 $p \times n$,而实际的数量是 x_i ,多次抽取样本时实际数量值分别为 $x_1, x_2, \dots$ 。 x_i 值在理论值 $p \times n$ 附近波动并成正态分布,平均值为 $p \times n$,标准差为 σ ,符合 $N(np, \sigma^2)$ 分布^[13]。那么,实际样本粒子数 x_i 在误差范围 $[np(1-k_1), np(1+k_1)]$ 内的概率值 δ_0 可用图1中阴影部分的面积大小表示。

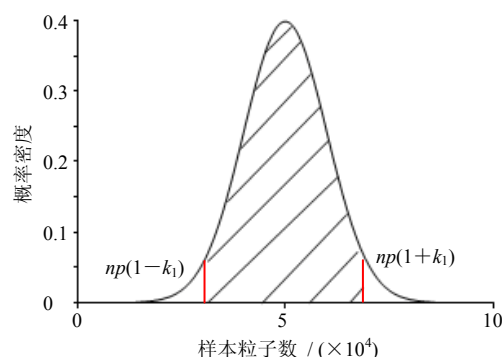


图1 样本粒子数在误差范围内发生的概率

Fig. 1 Probability of sample particle number within tolerance range of error

根据假设 d ,抽 n 个球中有 t 个的概率用式(1)计算:

$$p(x=t) = \frac{C_{N \times p}^t C_{N \times (1-p)}^{n-t}}{C_N^n} \quad (1)$$

由于 N 的数量巨大,因此式(1)的极限为^[13]

$$\lim_{N \rightarrow \infty} p(x=t) = C_n^t p^t (1-p)^{n-t} \quad (2)$$

这是一个二项分布。那么,组份 i 中的每个粒子被抽到的概率等于有放回的抽取的概率。设组份 i 的粒子被抽到的概率为 p ,抽不到的概率为 $(1-p)$ 。因此,1次取样时,组份 i 的粒子数量在误差范围内的概率总和为 δ_0 :

$$\delta_0 = \sum_{pn(1-k_1)}^{pn(1+k_1)} p^t (1-p)^{n-t} \quad (3)$$

由于样本粒子数 n 巨大,组合数难以计算。考虑到符合二项分布,数学期望 $Ex=np$,方差值 $Dx=np(1-p)$,因此可用切比雪夫不等式计算组份 i 的粒子数在误差范围内的概率 δ_0 ^[13-14]:

$$\delta_0 = p(|x-Ex| \leq npk_1) \geq 1 - np(1-p)/(npk_1)^2 \quad (4)$$

最小样本粒子数的计算公式:

$$n_{\min} = (1-p)/[(1-\delta_0)pk_1^2] \quad (5)$$

将式(5)两边取10为底的对数, 得式(6):

$$\lg(n_{\min}) = \lg[(1-p)/p] - \lg[(1-\delta_0)k_1^2] \quad (6)$$

根据式(6), 当 k_1 为0.05, 样本粒子数在误差范围内的概率 δ_0 分别为0.98、0.99时, 最小取样粒子数 $n_{\min}$ 随组份的粒子数量比的变化曲线见图2。由图2可见, 当组份的粒子数量比 ≤ 0.1 时, 所需要的最小取样粒子数 $n_{\min}$ 巨大, 而当组份的粒子数量比 ≥ 0.9 时, 所需要的最小样本粒子数较小; 当组份粒子数量比在0.1~0.9时, 需要的最小样本粒子数变化不大, 且在 $p=0.5$ 时出现拐点。

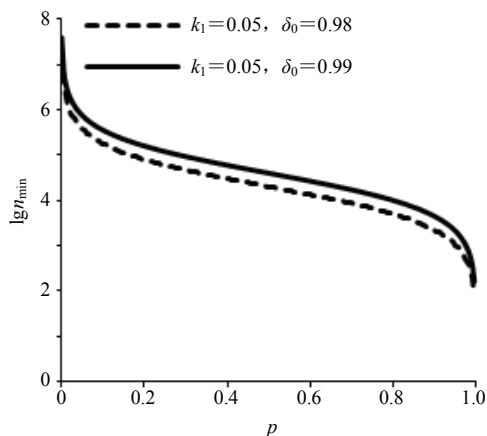


图2 组份的最小样本粒子数

Fig. 2 Minimum sample particle number of constituents

1.2 多组份抽样概率

由于各组份粒子数量比不一致导致不同组份的粒子被抽到的概率不一致。因此, 需要证明当取样量能最小数量比组份满足误差要求时, 其他组份也能满足误差要求。

虽然各组份所需要的最小样本粒子数不相等, 但在保证最小数量比组份满足误差要求的情况下, 得到一个最小取样粒子数 $n_{\min}$, 其他组份数量比设为 p_i , 在误差范围内的概率为 δ_i , 将 δ_i 、 $n_{\min}$ 和 p_i 带入式(5)得到:

$$\delta_i = 1 - (1-p_i)/(n_{\min}p_i k_1^2) \geq \delta_0 \quad (7)$$

根据式(7), 其他组份的实际粒子数在误差范围内出现的概率 δ_i 比 δ_0 大, 且无限逼近1, 说明只要满足最小数量比组份的取样量足够, 就能保证样本的均匀性。

1.3 粉体粒径的分组

根据假设b, 要求混合粉体中各组份混合均匀, 而各种粉体的密度有差异, 导致较难混合均匀。为研究方便, 将一种粉体中粒径相近的粒子看作同一

组份, 粒径相差较大的组份看作是不同的组份, 且规定两个粒子粒径之差与其中较小的粒径的比为 γ , 粉体中最小粒径为 d_0 , 最大粒径为 d_m ; 第1组粒子粒径跨距为 $d_0 \leq d \leq d_0(1+\gamma)$, 依此类推第 a 组的粒径跨距为 $d_0(1+\gamma)^{a-1} \leq d \leq d_0(1+\gamma)^a$, 则 $d_m = d_0(1+\gamma)^a$, 两边取10为底的对数得到分组数:

$$a = \lg(d_m/d_0)/\lg(1+\gamma) \quad (8)$$

因此, 按照粒径大小将粉体粒子分成了 a 个组份, 将每个组份的粒子数在误差范围内作为1次事件, 共发生了 a 次, 每次发生的概率为 δ_0 , 不发生的概率为 $(1-\delta_0)$ 。设在误差范围之外的组数为 ak_2 , k_2 是不在误差范围内的组数与总组数的比, 与前面所述的 k_1 意义一致, 用切比雪夫不等式推算得到:

$$p_{\text{超}}(|x-Ex| \geq ak_2) \leq a\delta_0(1-\delta_0)/(ak_2)^2 = \delta_0(1-\delta_0)/(ak_2)^2 \quad (9)$$

$p_{\text{超}}$ 是某组份超出误差范围的概率, $p_{\text{超}} \leq 0.05$ 视为合格。超出范围的组数越少, 每组超出范围的可能性越小, 样本均匀性越好。

1.4 最小取样量的计算

根据第 i 组份的体积比例可以估计最小取样量。设最小组份粒子占总体的体积比是 q_i , 数量比是 p_i , 粉体的真密度为 ρ_r , 第 i 组份粒子半径为 r_i , 单个粒子体积为 $V(r_i)$, 则最小取样量为 $m_{\min}$:

$$m_{\min} = n_{\min} p_i V(r_i) \times \rho_r / q_i \quad (10)$$

$n_{\min}$ 是用第 i 组份的粒子的数量比 p_i 推算出来的最小样本粒子数, 因此 $n_{\min}$ 与组份的粒子数量比例 p_i 密切相关。当粉体粒子接近球形时, 有 $V(r_i) = 4\pi r_i^3/3$ 。

根据式(10)推算出最小取样量; 当取样量一定时, 可以反推组份 i 粒子所达到的最大半径 r_i 。一般地, 粒子半径 r_i 与体积 $V(r_i)$ 成正比^[15], 因此当组份 i 的粒径增大时, 最小取样量增大; 而当取样量固定时, 粒子半径越小, 样本越均匀。

2 实验验证

2.1 仪器与材料

PH101型MCC及淀粉, 安徽山河药用辅料股份有限公司提供; BSA124S型电子分析天平, Sartorius公司; QUQNTA200环境式扫描电子显微镜, 美国FEI公司; E-1010离子溅射仪, 日本Hitachi公司; Mastersizer 2000激光粒度测定仪, 英国马尔文仪器有限公司。

2.2 方法与结果

2.2.1 粒子形状及聚集状态 取MCC与淀粉各少

许铺于 SEM 样品台上, 喷金镀膜后置扫描电镜下观察粉体的形状及聚集状态。MCC 与淀粉的扫描电镜图见图 3, 粉体粒子处于松散状态且数量大。由于是同一种粉体, 而每个粒径段的粒子看作是同一组份, 所以各组份是混合均匀的, 因此符合模型的假设条件。

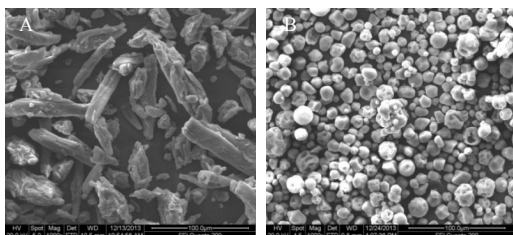


图3 MCC (A) 和淀粉 (B) 的扫描电镜图

Fig. 3 SEM of MCC (A) and starch (B)

2.2.2 MCC 与淀粉理论最小取样量 控制实验环境的湿度在 50% 以下, 以防止吸湿粘结, 测定取样量为 100 mg 时 MCC 与淀粉的粒径分布见图 4。按“1.3”项中的方法将 MCC 和淀粉的粒径进行分组, 每组抽象为 1 个组份。以每一组份的平均半径 r_i 为横坐标, 等效球体积分 q_i 为纵坐标, 得到每个组份的体积分布图, 如图 5 所示, 则第 i 组份的粒子数量比为 $p_i = q_i / \{V(r_i) \sum [q_i / V(r_i)]\}$ 。根据组份 i 的数量比 p_i , 结合式 (6) 计算最小样本粒子数 $n_{\min}$, 从文献中获取淀粉的真密度为 1.5 g/cm^3 ^[16], MCC 的振实密度为 0.6 g/cm^3 ^[17], 由于 MCC 的孔隙度很高, 因此用振实密度计算^[18]。

将组份 i 的各参数带入式 (10) 估计最小取样量。每个组份都有一个对应的最小取样量, 见图 6。可知淀粉的理论最小取样量小于 5 mg, 而 MCC 的大于 5 mg; 当取样量约为 20 mg 时可以满足 MCC 中大多组份足够均匀; 随着粒子半径增大, 所需要的最小取样量急剧增加, 但在 100 mg 以下时已基本能保证模型粉体的样本均匀性; 在粒径分布曲线

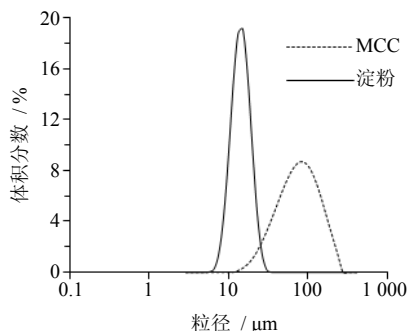


图4 MCC 和淀粉的粒径分布图

Fig. 4 Particle size distribution of MCC and starch

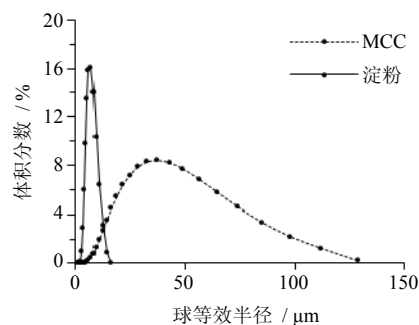


图5 模型粉体粒径的体积分数

Fig. 5 Volume fraction of particle size of model powders

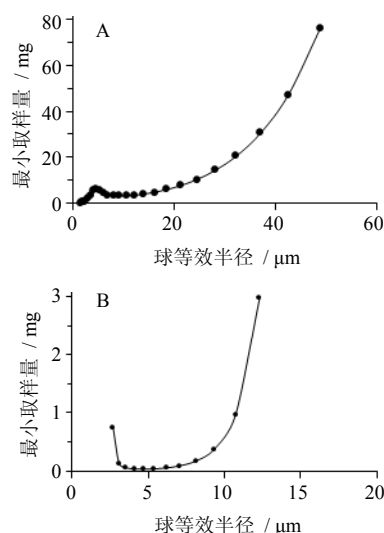


图6 抽球模型预测 MCC (A) 和淀粉 (B) 的最小取样量

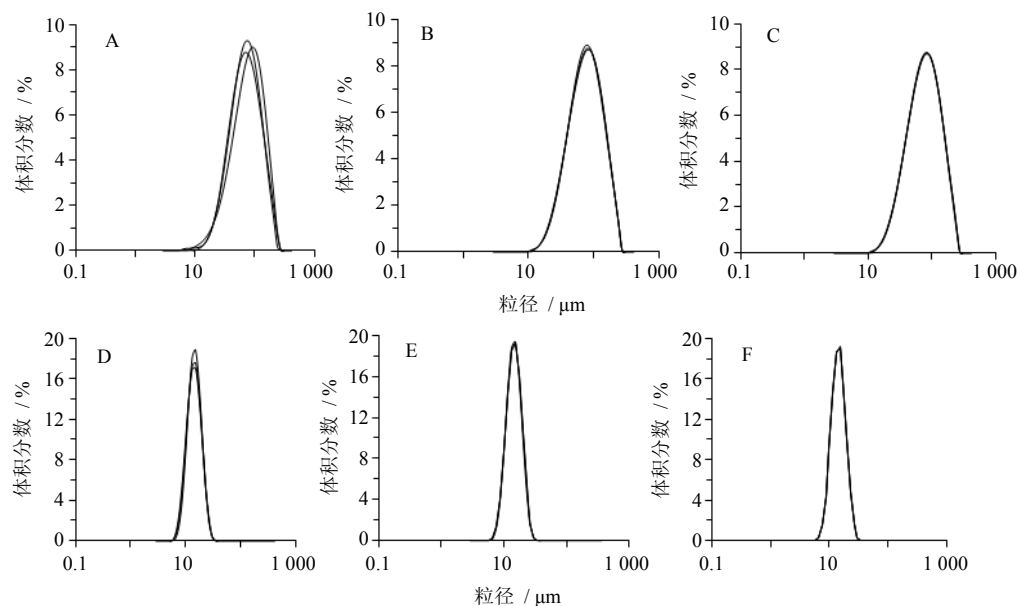
Fig. 6 Minimum sampling mass of MCC (A) and starch (B) predicted by drawing ball model

最左端, 最小取样量略微增大, 这是由于粒子数减少所致。因此, 在粒径分布图的两侧边缘出现重合性较差的可能性很大。

2.2.3 不同取样量下样品粒径分布的重合性 将 MCC 与淀粉平铺成一定厚度, 在相同位置分别取样 5、10、100 mg, 各取样 3 次, 测定粉体的粒径分布; 再从 3 个不同的位置按以上取样量分别取样 1 次进行比较, 检验当取样量减小后分布曲线的重合性。MCC 与淀粉在相同位置不同取样量的粒径分布如图 7 所示, 从不同位置相同取样量的粒径分布如图 8 所示。随着取样量的减小, 3 次测量的曲线差异增大, 如图 7-A 及 D 所示, 当取样量为 5 mg 时, 粒径较大的 MCC 粒径分布曲线差异明显, 而粒径较小的淀粉则仍然保持较好的重合性。由于淀粉的粒径比 MCC 小的多, 相同质量的淀粉中含有的粒子数比 MCC 多, 根据图 2 可知, 淀粉的粒径分布在误差范围内的概率高, 所以粒径分布曲线重合性

比 MCC 的好。当取样量为 10 mg 时, MCC 与淀粉的粒径分布重合性都较好, 因此推断 MCC 所的最小取样量可能介于 5~10 mg, 而淀粉的最小取样量小于 5 mg。随着取样量的减小, 样本的粒径分布曲线差异越大; 当取样量增加时, 样本的粒径分布重合性越好, 所取的样本越均匀。随着取样量的不断增大, 样本中所含有的粒子数不断增多, 根据式(9), a 个组份的体积分数在 3 次取样时不可能完全相同,

因此 3 次取样的样本体积分布曲线不完全重合, 且总是在总体的体积分布曲线附近波动, 结果这 3 条曲线有很多交点。从图 7、8 得到了 3 条粒径分布曲线看出, 这 3 条曲线有很多交点, 并在分布曲线附近成波动状。MCC 的粒径分布曲线两端会出现较大的偏离, 而淀粉不明显, 如图 8-B、C、E、F 所示。根据式(10), 随着粉体粒径的增加, 组份粒子数量比急剧减小, 偏离总体中该组份数量比的概率较大,



A-MCC 5 mg B-MCC 10 mg C-MCC 100 mg D-淀粉 5 mg E-淀粉 10 mg F-淀粉 100 mg, 图 8 同
A-MCC 5 mg B-MCC 10 mg C-MCC 100 mg D-starch 5 mg E-starch 10 mg F-starch 100 mg, same as Fig. 8

图 7 相同位置不同取样量的 MCC 与淀粉的粒径分布

Fig. 7 Particle size distribution of MCC and starch in different sampling mass at same sampling location

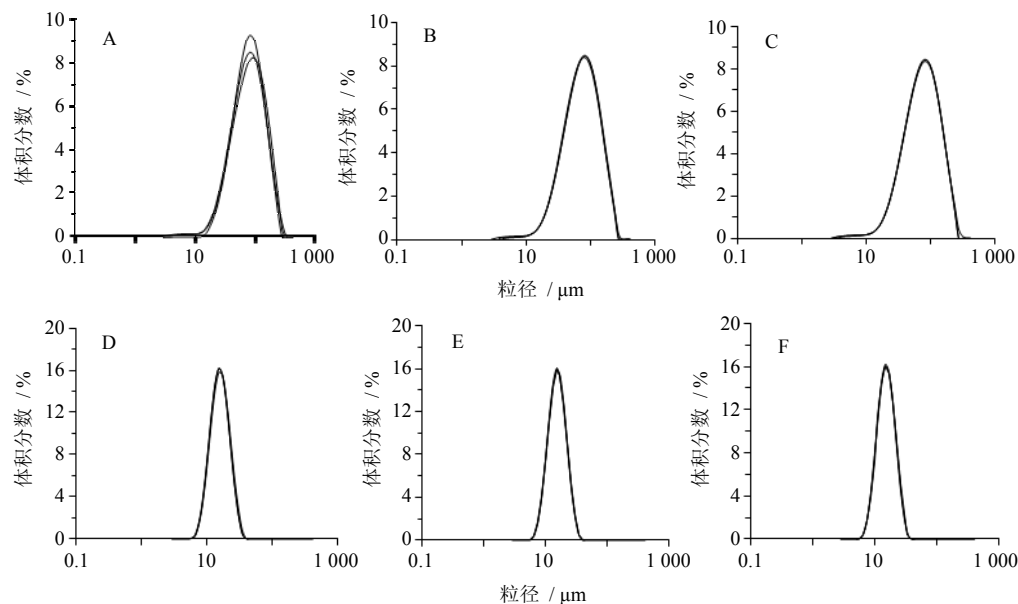


图 8 不同位置相同取样量的 MCC 与淀粉的粒径分布

Fig. 8 Particle size distribution of MCC and starch in same sampling mass at different sampling locations

因此在粒径分布曲线的两端的重合性较差。

3 讨论

目前,确定最小取样量的模型有 Pauwels 模型^[19]、纪氏模型^[20]等。Pauwels 模型由于在总不确定度中没有扣除仪器和称量等误差,实际最小取样量可能比估算值更低^[21];而纪氏模型忽视了粉体粒径对最小取样量的影响,样品粒度很粗时算得的最小取样量可能比实际最小取样量偏小,粒度很细时算得的最小取样量可能会偏大^[20]。本实验建立了抽球模型估计粉体最小取样量的方法,扣除了仪器和称量等误差,较为准确地计算出了粉体最小取样量。结果表明,最小取样量与粉体的粒径和密度成正比,与粉体的粒子数量比例成反比。此外,最小取样量还与粉体的粒径分布有关,可以根据需要的组份的粒径及其比例较准确地估计最小取样量的范围。

粉体性质的测定准确度与取样量和仪器精密度的密切相关。不同的测量仪器有不同的样本量要求,只有取样量同时满足上述两者的要求,样本性质测定结果才准确。当样本的最小取样量小于仪器的最小样本量时,取样量应大于仪器的最小样本量;当样本的最小取样量在仪器的样本量范围内时,取样量应在样本的最小样本量与仪器的最大样本量之间;当样本的最小取样量超过仪器的最大样本量时,仪器需要增大样本容量,才能满足测定的需要。

虽然抽球模型假设的前提是抽取每个粉体粒子的概率只与数量比例有关,而与粒径无关,但是如果粒径相差悬殊,则很小的粒子易粘附在大粒子上,不容易混合均匀,影响模型的准确性。此外,如果能准确地测定组份的粒子数量比,则可以较准确地计算出粉体的最小取样量。

参考文献

- [1] Guzzi G, Colombo A, Girardi F, *et al.* Comparison of various analytical techniques for homogeneity test of candidate standard reference materials [J]. *J Radioanal Nucl Chem*, 1977, 39(1): 263-276.
- [2] 王洁, 赵国巍, 廖正根, 等. 肿节风混合粉的粉体学基本性质与吸湿性的相关性研究 [J]. *中草药*, 2014, 45(2): 188-193.
- [3] 何红蓼, 李冰, 韩丽荣, 等. 封闭压力酸溶-ICP-MS 法分析地质样品中 47 个元素的评价 [J]. *分析试验室*,

2002, 21(5): 8-12.

- [4] 王毅民, 王晓红, 何红蓼, 等. 地质标准物质的最小取样量问题 [J]. *地质通报*, 2009, 28(6): 804-807.
- [5] Wang Y M, Gao Y S, Wang X H, *et al.* Investigations into the preparation of ultra-fine particle size geochemical reference materials [J]. *Geostand Geoanal Res*, 2004, 28(1): 113-121.
- [6] 王晓红, 高玉淑, 王毅民. 超细地质标准物质及其应用 [J]. *自然科学进展*, 2006, 16(3): 309-315.
- [7] 邵鸿飞, 柴娟, 黄辉. 粒度分析及粒度标准物质研究进展 [J]. *化学分析量*, 2012, 21(2): 99-101.
- [8] 徐建平, 胡晓燕. 用标准样品的均匀性研究估计最小取样量 [J]. *冶金标准化量*, 2012, 50(2): 25-27.
- [9] 陈文革, 罗启文, 任慧, 等. 粉体混合均匀性定量评估模型的建立与研究 [J]. *中国粉体技术*, 2008, 14(3): 15-19.
- [10] 施辉亮. 最小试样量公式中 k 值的确定 [J]. *南方冶金学院学报*, 1981(4): 51-55.
- [11] 陈仕恩. 最小取样量定律 [J]. *西北民族学院自然科学学报*, 1991, 12(2): 24-27.
- [12] 陈均明. 一类抽球模型中两两 (或相互) 独立的条件及其模型构建 [J]. *大学数学*, 2013, 29(1): 86-90.
- [13] 肖丽华, 周慧新. 概率论与数理统计 [M]. 上海: 复旦大学出版社, 2012.
- [14] 杨乾. 切比雪夫不等式证明的启示及应用 [J]. *重庆与世界*, 2011, 28(1): 119-120.
- [15] 李丛奎, 许署生, 徐健. 由矿石粒度确定最小取矿量新方法 [J]. *铀矿冶*, 1995, 14(1): 6-11.
- [16] 罗明生, 高天惠. 药用辅料大全 [M]. 成都: 四川科学技术出版社, 2006.
- [17] 张南, 赵国巍, 钟绍金, 等. 主成分分析和聚类分析法用于微晶纤维素分类 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2011, 17(19): 4-8.
- [18] 宋杰, 侯永发. 微晶纤维素的性质与应用 [J]. *纤维素科学与技术*, 1995, 3(3): 1-10.
- [19] Pauwels J, Vandecasteele C. Determination of the minimum sample mass of a solid CRM to be used in chemical analysis [J]. *Fresen J Anal Chem*, 1993, 345(2): 121-123.
- [20] 许时. 关于纪氏取样模型 [J]. *国外金属矿选矿*, 1987(11): 43-47.
- [21] Rossbach M, Grobecker K H. Homogeneity studies of reference materials by solid sampling—AAS and INAA [J]. *Accredit Qual Assur*, 1999, 4(12): 498-503.