

化药片剂含量均匀度检验方法的统计分析及风险评估

刘新宇 刘晨曦 倪 叩*

湖北省药品监督检验研究院 湖北 武汉 430000

摘 要：含量均匀度是衡量片剂中有效物质含量是否均匀一致的重要参数，直接影响患者的服药量以及用药安全，在药典通则中有明确规定需进行此项检查，因此含量均匀度检查的方法是否合理，其判别标准是否科学合理都会对药品的质量控制产生重大影响。从统计的角度出发，详细阐述目前含量均匀度检查法（如《中国药典》通则0941等）所采用的统计思想，分析在计量型抽样检查中如何确定合格判定数，合格判定数是如何决定的以及它对于第一类错误和第二类错误的防范作用。另外，还对含量均匀度检查中涉及的抽样误差、测量不确定度、临界值难以界定问题以及复验规则的一致性进行了系统的分析并提出相应的改进意见。研究发现，目前的方法虽然简单易操作但是从统计上来说并不严谨，所以在风险上应该注重三个方面的工作：一是优化抽样方案；二是考虑引入测量不确定度；三是在工艺水平不同的情况下采取不同的措施。

关键词：含量均匀度；片剂；计量型抽样检验；统计分析；风险评估

引言

含量均匀度是指单剂量制剂中有效物质含量的一致性，是评价片剂、胶囊剂等固体口服制剂质量的一个重要方面，在制剂生产过程中由于混合、制粒、压片等工序存在不可避免的差异性，导致同一生产批次的不同单剂量单位之间有效物质含量不可能完全相同。如果含量不均匀超出允许限度，则可能会由于一次服药摄入过多而导致不良反应的发生，也可能因为一次服药摄入不足而导致达不到治疗效果，所以含量均匀度检查被各国药典列为常规放行检验项目。我国药典从1990年版开始收载含量均匀度检查方法，不断改进和完善，目前最新版为通则0941。这是一种计量型抽样方法，“初试—复试”的双门限判定法，用相对标准差以及单个偏离值作为主要统计量，以事先确定的接收常数（A值）来决定一个批次是否合格。这种方法提高了工作效率同时也保证了较好的统计性能，但是这种方法背后的统计原理特别是接收常数是如何确定以及两阶段检验对于总体错误率的影响等问题并没有引起足够的重视。同时在实际工作中经常遇到的一些问题如“边缘数据”、“复试合格而初试不合格”等，也使得人们对当前的方法是否能很好地控制风险提出质疑和讨论。因为含量均匀度的结果直接影响到是否可以放行一个批次的产品，所以对这种方法进行统计分析并进行相应的风险评估是非常有意义的工作。本文将从统计的角度阐述当前的方法的基本思想，找出其中的风险点，并提出如何在不改变原有方法的基础上进行改进的可能性。

1 含量均匀度检验方法的统计学原理与判定规则

1.1 计量型抽样检验的基本框架

含量均匀度检查是一种计量型抽样检查（variablesamplinginspection），是通过从一批产品中取出一部分样品进行某一种连续性特性的测量然后根据这些测量结果来判断该批产品质量是否合格的方法。相比于计数型抽样检查，由于可以利用具体的数值来进行分析，在相同样本容量的情况下具有更大的判别力或者可以用较小的样本量获得同样的效果。通则0941所规定的是一个非对称单边规格限加上标准差控制的方案^[1]。从每批中取10个（初次），测每个样品含量，求平均值、标准差以及每个个体偏离度。这两个方面结合起来就是对“均匀性”的评价。一个是单个样品偏离均值的程度（是否有非常大的偏离值），另一个是一批样品之间差异程度是否在一个合理的范围之内（标准差是否太大）。

1.2 A值判定规则的统计含义

A值是用于判断含量均匀性的关键参数，它是以测定结果均值与其相对于100%的偏离程度及标准差为基础而得到的一个折算值，在实际应用中用 $A+2.2S \leq 15.0$ （或当 $L=15.0$ 的情况下的形式）作为接受准则，这里S表示标准差，A是衡量均值与预期目标之间差异的偏差值（即 $|100-\text{均值}|$ ）。从统计学的角度来看，这个标准实质上就是把均值偏离以及标准差结合起来成为一个单一的数量指标然后和一个事先规定的上限值（L值一般为15.0）相比较。而这个接受常数值（这里表现为系数2.2）是根据正态分布来确定的，在保证总体均值等于100%的情况下允许的最大批间标准差约为 $15.0/2.2 \approx 6.8\%$ 。这说明监管

部门对于生产者风险和消费者风险的态度——这个系数越大就代表着对标准差的要求越低（也就是对生产者产品工艺的宽容度更大），但是被接受的样品存在不良品的可能性就越大；反过来也一样。值得注意的是，此处的标准差指批内各剂量之间含量测定结果的离散程度，而非批次间均值的波动。

1.3 初试—复试两阶段规则的概率结构

目前的方法允许初次检测不合格（10片不合格）的情况下进行复检：再取20片重新检测，如果复检的结果符合规定的标准，则该批产品仍然可以被判为合格的产品。这样两步的设计从操作上给生产企业提供了一次“补救”的机会，但是从统计的角度来说，这实际上是一个多重检验的问题。假设初检和复检是从同一个总体中进行的简单随机抽样，则这个检验过程总体上的I型错误率并不是初检处的 α 值，而应该是 $\alpha(\text{初检}) * P(\text{复检不拒绝}|\text{初检拒绝})$ 这样一个联合概率。而且由于《中国药典》对初检以及复检各自的 α 值都没有做出具体的规定，因此这个总的I型错误率是无法准确计算出来的^[2]。另外一方面，复检所采用的20片的数量尽管增加了一些数量从而提高了检验功效，但也同时改变了判断的标准，在不同的样本大小下初检和复检的标准并不完全相同。

2 含量均匀度检验方法的统计学风险评估

2.1 抽样误差引发的误判风险

含量均匀度检查所用样本量（初次试验10片，复检试验20片）相对于总量（一般几万到几十万个单位）非常小，在随机抽取情况下，样本均数的标准误与样本量平方根成反比关系。如果以含量测定的标准偏差在3%-5%，10片样本下，其均数的标准误差约为0.95%-1.58%，在可接受范围内；但是针对均匀度较差的产品（标准偏差接近6%），10片样本不足以准确反映真实均值，容易由于偶然原因造成错误判断——即有可能把不合格产品认为是合格品（消费者风险），也有可能把合格产品认为是不合格产品（生产者风险）。更重要的是，在实际生产过程中，片剂之间的含量差异并非完全是随机的，可能会有压片机冲头的位置不同、混合料斗内的颗粒分布不均等因素引起的空间结构性差异。而随机抽样的方法并不能很好地反映这种非随机的变化情况，特别是在采样点不能代表所有变化源的情况下，样本缺乏代表性。

2.2 测量不确定度对判定结果的影响

含量均匀度检查包括称量、提取、稀释、进样以及仪器检测等各项工作，每一项工作都会带来测量不确定度，在测定值远离判断临界值情况下，测量不确定度对结果影响不大；但是当测定值位于临界值附近（在统

计学上称为“灰色地带”）时，则测量不确定度可以改变判断结果。目前通用方法中规定的判别方式是“硬阈值”，即 $A+2.2S$ 取小数点后一位，小于或等于15.0为符合要求，大于15.0为不符合要求，而不考虑测量不确定度留有余地。因此如果由于测量的偶然误差使得计算出的结果由15.1变成14.9，所得到的评价截然相反，而这两个结果从统计学角度来看却无明显区别。

2.3 正态性假设与真实分布形态的偏离

计量型抽样检验理论是以批内含量数据符合正态分布为前提条件，在实际生产过程中由于生产工艺原因造成含量数据不符合正态分布的情况也是存在的，比如混合不足会导致低含量部分比例增加；过多加入油脂使活性物质局部浓集就会出现两簇高峰等，这几种情况下用基于正态分布得到A值判定准则所具有的接收概率就与名义上的规定值有出入，也就意味着对产品质量保证的程度低于原先设想的要求。

2.4 复试规则对错误概率控制的扰动效应

复试规则虽然减少了生产者由于随机抽样不利而被拒绝的概率，但也加大了消费者使用不合格批次药品的可能性与风险。如果初次抽取样品恰好抽中含量偏差较大产品（尽管发生的可能性较小但是仍然有可能发生的情况下），该批产品本来应该被判为不合格而不予接收；但是复试又给它一次机会，从而提高了整体合格率。从贝叶斯角度来看，复试实际上就是基于更多样本信息来修正我们对这个批次产品质量的认识，但是《中国药典》并没有规定复试结果应如何与初试结果结合起来（比如采用Fisher合并检验还是Meta分析的方法），而是采取一种完全独立重判。这样的“重置式”复试方式在统计上缺乏有效的错误率保证。

3 基于风险控制的检验方法优化策略

3.1 抽样方案的统计优化

在目前10/20片的基础上，可以通过改进抽样方法减少抽样误差。可以提出分层抽样的建议，在药典通则或者相应的指导原则中提到：对于多冲头压片机，需要包括各个冲头的位置；对于不同的混合时间，在料斗中也需要包括不同的高度层次。分层抽样虽然不能增加样本数量，但是可以更好地反映系统的差异，使样本更能代表整批产品^[3]。对于高变异的产品或者是生产工艺不够稳定的，也可以采用初试取样量由原来的10片增加到20片的方法（简化为单次检验法），这样虽然会损失一部分检验效率但是可以大幅度提高判断结果的准确性。

3.2 测量不确定度的判定融入机制

建议增加含量均匀度判定规则中的“不确定度调

整”或者“保护带”。即参考ISO/IEC17025中对于合格判定的相关规定，在测定统计量落在临界值两边各一个扩展不确定度（ $U, k=2$ ）以内时，应标示为“不确定”，需要使用更准确的方法或者增大样本数量后再进行检测，而不能简单地判定为合格或者不合格。由于药典通则是通用的要求，也可以作为检测报告的一部分提供给质量管理人员，根据生产工艺情况做出最终判断。

3.3 基于过程能力的分级管理策略

含量均匀度检查是否符合/不符合二元判断，把本应连续质量等级人为地划分为两部分，造成很大浪费。改进之处是把检查结果作为对生产工艺水平的一种反馈。即利用大量含量均匀度检查数据求出每一批次的过程能力指数（ C_{pk} ），然后根据不同 C_{pk} 大小将产品分成三类：“低风险品种” $C_{pk} \geq 1.33$ 可以减少检查次数或者降低取样量；“中风险品种” $1.00 \leq C_{pk} < 1.33$ 按正常方法操作；“高风险品种” $C_{pk} < 1.00$ 需要加大取样并且进行原因分析^[4]。“低风险品种”、“中风险品种”、“高风险品种”的划分使含量均匀度检查由原来的静态放行手段变成一种动态的生产过程控制手段。

3.4 统计方法学更新与指南细化

在药典通则修订中增加统计附录，规定以下内容：含量均匀度检查所用显著性水平（ α ）及把握度（ $1-\beta$ ）；初试与复试两个环节总的犯错误概率的要求；对于非正态分布的数据如何处理（如经过Box-Cox变换后评价或者使用非参数容忍区间法）；边缘数据的判别以及额外进行的检查等。这样提高统计规则的透明度可以让检验员和质量管理员更好地了解这些规则所包含的风险，从而做出更有信息量的放行决定。

4 结语

本文通过系统剖析《中国药典》现行方法的统计原理，揭示了其在抽样方案设计、判定规则构造及复试机制等方面内含的风险因素。研究显示，现行方法在操作便利性与统计严密性之间存在必然张力，但通过抽样策略优化、测量不确定度的合理纳入、基于过程能力的分级管理以及统计指南的细化，可在不改变基本方法框架的前提下有效降低误判风险。从更深层次看，含量均匀度检验不应仅被视为一道“通过/不通过”的放行关卡，更应被理解为连接生产过程控制与终端质量评价的桥梁。只有将统计思维贯穿于工艺开发、日常检验与批次放行的全链条，才能真正实现对该检验项目风险的主动管理与有效管控。未来随着连续制造（continuous manufacturing）和实时放行检验（RTTR）理念在固体制剂领域的推广，含量均匀度的在线监控与实时数据分析将成为新的发展方向，相应的统计方法和风险控制策略也亟需前瞻性研究。

参考文献

- [1]陈桂良,彭茗,乐健.药品含量均匀度检查法的统计学评价与思考[J].中国药品标准,2024,25(2):115-121.
- [2]胡昌勤,成双红,刘浩.计量型抽样检验在药品质量控制中的应用与风险分析[J].中国新药杂志,2023,32(11):1124-1131.
- [3]张启明,庾莉萍,黄海伟.含量均匀度检查法边缘数据的统计学判定及对策[J].药物分析杂志,2022,42(9):1589-1596.
- [4]牟晓,王慧,张伟.测量不确定度在药品含量测定结果判定中的应用探讨[J].中国药事,2023,37(7):788-794.