

# 浅析混合均匀度和含量均匀度

王瑞峰

## 前言

混合均匀度和含量均匀度始终是产品生产工艺过程的关键质量属性。

## 背景

在 FDA 发布的 483 警告信中，时常出现关于混合均匀度和含量的缺陷项目，例如：

案例 1：我们调查人员记录下了你们某产品验证取样计划中的缺陷。你们在工艺性能确认阶段没有实施足够的监测来评估是否产品质量在每一批中都是均一的。你们只是在干燥步骤评估了水份的均匀性。

案例 2：没有建立科学、合适的规格，标准，取样计划和测试程序，以保证药品符合同一性，强度，质量和纯度方面的要求。例如：在验证过程中，检测 30 个胶囊的装量差异没有科学依据。

## 关于混合均匀度和含量均匀度

### 1. 混合均匀度

#### 1.1. 含义

指在外力的作用下，各种物料相互掺和，使之在任何容积里每种组分的微粒均匀分布程度。

#### 1.2. 计算

根据中国 GMP（2010 版）《口服固体制剂指南》的推荐，通过分析计算混合后取样样品有效成分含量的 RSD，评估混合均匀程度。

举例计算过程如下：

序号	计算过程	计算公式及参数
1	取10个样品，分别为：	$M_1、M_2、\dots、M_{10}$
2	通过有效成分含量的测定，得到10个数值，分别为：	$X_1、X_2、\dots、X_{10}$ 。

3	含量的平均值 $\bar{X}$ :	$\bar{X} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^{10} X_i$
4	含量的标准偏差 $S$ :	$S = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^{10} (X_i - \bar{X})^2}$
5	含量的相对标准偏差 $RSD$ :	$RSD = \frac{S}{\bar{X}}$

## 2. 含量均匀度

### 2.1. 含义

根据《中国药典》(2015版)第四部,通则<0941>含量均匀度检查法的描述,含量均匀度是用于检查单剂量的固体、半固体和非均相液体制剂含量符合标示量的程度。

### 2.2. 适用条件:

对于口服固体制剂而言,

- 除另有规定外,片剂、硬胶囊剂、颗粒剂或散剂等,每一个单剂标示量小于 25mg 或主药含量小于每一个单剂重量 25%者;
- 内充非均相溶液的软胶囊;
- 单剂量包装的口服混悬液等品种;
- 凡检查含量均匀度的制剂,一般不再检查重(装)量差异。

### 2.3. 计算

序号	计算过程	计算公式及参数
1	除另有规定外,取供试品10个,照各品种项下规定的方法,分别测定每一个单剂以标示量为100的相对含量 $X_i$	$X_1、X_2、\dots、X_{10}。$
2	相对含量的平均值 $\bar{X}$ :	$\bar{X} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^{10} X_i$
3	相对含量的标准偏差 $S$ :	$S = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^{10} (X_i - \bar{X})^2}$
4	标示量与均值之差的绝对值 $A$ :	$A =  100 - \bar{X} $
序号	判定	结论

1	若 $A+2.2S \leq L$	供试品的含量均匀度符合规定
2	若 $A+S > L$	不符合规定
3	若 $A+2.2S > L$ ，且 $A+S \leq L$	应另取供试品20个复试
上述公式中L为规定值。除另有规定外， $L=15.0$ ；复试内容详见中国药典（2015版）第四部 通则<0941>		

## 总结

综上，对混合均匀度和含量均匀度进行简单对比如下表：

序号	区别	混合均匀度	含量均匀度
1	检测阶段	混合	填充或压片
2	检测对象	混合物料	单剂量的固体、半固体和非均相液体制剂
3	考察方式	一般用RSD	药典方法（ $A+2.2S$ 、 $A+S$ 与L的关系）

混合均匀度是含量均匀度的基础。若未混匀，含量均匀度肯定不佳；反之含量均匀度的好坏能直观地反映混合均匀度的优劣，但含量均匀度还与压片或填充工序有关，因此混合均匀不能完全替代含量均匀度。

根据固体制剂常用的工艺，采用湿法制粒工艺，湿法制粒工艺中流化床制粒工艺可以很好的解决小剂量药物的含量均匀度问题。

关于如何制定科学合理取样计划，我们将在后续的文章推送中进行系列介绍，敬请关注。

## 参考文献

- [1] 中国药典（2015版）第四部 通则<0941>
- [2] 美国药典 USP <905> UNIFORMITY OF DOSAGE UNITS
- [3] 口服固体制剂指南，中国医药科技出版社，2011年