

**化药口服固体制剂混合均匀度和
中控剂量单位均匀度研究技术指导原则
(试行)**

2022年01月

目 录

一、概述.....	1
二、总体考虑.....	2
三、取样计划.....	3
(一) 混合阶段取样计划.....	3
(二) 压片/填充阶段取样计划.....	4
四、验收标准.....	5
(一) 混合均匀度验收标准.....	6
(二) 中控剂量单位均匀度验收标准.....	7
五、其他考虑.....	7
六、附件.....	9
七、名词解释.....	11
八、参考文献.....	11

《化药口服固体制剂混合均匀度和 中控剂量单位均匀度研究技术指导原则 (试行)》

一、概述

化药口服固体制剂是指片剂、胶囊剂、颗粒剂等经口服给药的化学药品固体制剂。混合和压片/填充步骤是化药口服固体制剂生产工艺的关键工艺步骤，如何使混合物料的混合均匀度和中控剂量单位均匀度满足生产需求，确保每个单位剂量的物料中含有均等的活性物质，是实现成品含量均匀的前提。为进一步加强国际人用药品注册技术协调会（International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH）质量源于设计（QbD）理念在实际生产中的运用，提高化药口服固体制剂生产过程中的风险控制水平，明确混合均匀度和中控剂量单位均匀度研究的技术要求，制定本指导原则。

本指导原则主要参考国际相关技术文件/指导原则起草制定，旨在解决工业上关注的过程控制混合均匀度和中控剂量单位均匀度的问题，提供混合均匀度和中控剂量单位均匀度的一种研究策略，以期为药物研发和生产过程中混合均匀度和中控剂量单位均匀度的研究提供参考。

本指导原则适用于化药口服固体制剂，制剂申请人/药品生产企业应基于风险评估的原则，结合产品和生产工艺的特

点，对混合或压片/填充工艺步骤评估为中高风险的品种进行研究。例如，中国药典要求进行含量均匀度测定的化药口服固体制剂，其混合不均匀的风险较高，应进行混合均匀度和中控剂量单位均匀度的研究。应对产品全生命周期中关键批次进行考察，如工艺验证、临床研究、上市后变更等批次。考察批次需结合产品特点进行评估，确保产品质量始终如一。根据研究结果并结合质量风险管理，评估建立商业化生产批次混合均匀度和中控剂量单位均匀度的有效控制措施的必要性。

本指导原则仅代表药品监管部门当前的观点和认识，随着科学研究的进展，本指导原则中的相关内容将不断完善与更新。应用本指导原则设计和实施研究时，可同时参考药品生产质量管理规范（Good Manufacturing Practice, GMP）和其他国内外相关的技术文件。

二、总体考虑

混合均匀度和中控剂量单位均匀度是化药口服固体制剂生产过程中的关键考察指标，影响混合不均匀的原因，通常与物料的理化性质（如物料粒径及其分布、引湿性等）、工艺特点（如湿法制粒、粉末直压等）等相关。制剂申请人/药品生产企业作为责任主体，应依据质量源于设计（QbD）的理念，结合产品和生产工艺的特点，对可能影响混合均匀度或中控剂量单位均匀度的因素进行风险评估，设计合理的取

样计划，以充分的反映物料的混合效果，建立合理的验收标准，以确保成品含量均匀度满足拟定目标的要求。

本指导原则旨在提供一种混合均匀度和中控剂量单位均匀度的研究策略，故决策树（详见附件 1）未明确具体的取样计划和验收标准。制剂申请人/药品生产企业在有充分合理理由时，可灵活的选用优选的取样计划和验收标准。无论选取何种方法，制剂申请人/药品生产企业均应充分证明方法的合理性，以确保成品含量均匀性。

三、取样计划

本指导原则推荐采用分层取样方法，该方法可以在预定的时间/位置间隔收集单剂量样品，或在压片/填充过程中收集可能造成成品含量均匀度不合格的较高风险位点的样品。这些试验结果可用于监控生产中最有可能引起成品差异的过程，并指导开发单独的控制程序，以确保混合均匀度和中控剂量单位均匀度符合要求，最终保证成品的含量均匀性。

（一）混合阶段取样计划

生产过程中的任何混合操作均可进行混合均匀度评估，其中，压片或填充操作步骤前的最终混合物均匀度是保证成品含量均匀度的基础，也是取样开展混合均匀度研究的最佳阶段，原则上不应跳过该阶段的混合均匀度研究而直接进行终产品含量均匀度检测。

制定混合阶段取样计划时，取样点应均匀分布且具有代

表性。应结合混合设备的结构特点，确定混合设备的死角，运用合适的工具，选取不同位置的取样点进行分析，以考察样品的混合效果。这些取样点既应涵盖全部物料，也应包括能够代表整个混合容器中最容易发生混合不均匀的位置。例如，对于滚筒式混合设备(如方锥型混合机、V-型混合机、双锥型混合机)，取样点应至少分布在混合物料的上、中、下三层及卸料区域（总混取样示意图可参考附件 2）。

建议在混合设备和/或中间体物料容器中至少选取 10 个取样点，每个取样点至少取 3 份样品。单份样品取样量通常应在 1-10 倍单位剂量范围内，样品应全量用于混合均匀度检测，应避免出现二次取样情况。建议评估粉体取样量的影响，当单份样品取样量大于 3 倍单位剂量时，需进行论证或科学说明，并提供相关依据，以确保取样量能够用于测定混合物的真实混合均匀度。

在混合器和/或中间体容器中广泛取样，对多批次的混合物料进行分析，并应用合适的统计分析方法，对混合物料的混合均匀度进行评估，定量评估样品中出现的任何偏差。判断出现样品偏差的原因是混合不充分，还是由于取样误差。单处取样点出现了显著性偏差，可能是由一个因素引起的，如混合不充分、取样错误或物料聚集，或是多个因素的组合效应。不同取样点之间显著性偏差则提示混合不充分。

（二）压片/填充阶段取样计划

制定压片/填充阶段取样计划时，应根据压片/填充工序的全过程预设适宜的取样位置和取样间隔，对剂量单位进行取样和检测。取样点必须覆盖整个压片/填充运行过程。取样点应大致分布均匀，并重点关注重要事件（例如，储料罐和中间体容器的加料过程、生产设备停机再启动过程等）对样品的影响，这些取样点的考察结果可用于监控生产过程中最有可能影响成品含量均匀度的步骤。

建议对压片/填充工序的整个批次中一般不少于 20 个取样点进行在线取样，每个取样点至少取样 7 个剂量单位。对于部分特殊情况，例如批量较小、工艺时长较短等，无法达到建议的取样点，在提供了充分的科学说明后，可以适当减少取样点和取样剂量单位。

对比上述混合物料混合均匀度和中控剂量单位数据的结果。调查对比结果中出现的任何差异，分析产生差异的根本原因。根据分析结果考虑是否需重新进行处方开发以优化粉末的物理性质，或进行生产工艺的优化。

四、验收标准

制剂申请人/药品生产企业在评估混合均匀度和中控剂量单位均匀度时，应依据产品含量及含量均匀度的控制范围，拟定合理的验收标准。应结合风险控制的理念，确定适宜的检测量，以充分评估产品的含量均匀性。以下为本指导原则依据上述第三部分列举的取样计划提供的一种验收标准的

举例。

(一) 混合均匀度验收标准

1.在整个批次中选取至少 10 个取样点，每个取样点至少取 3 份样品。

2.每个取样点检测一个样品，计算所有样品的相对标准偏差 (RSD) ($n \geq 10$)，所有单值在均值的 $\pm 10.0\%$ (绝对) 以内。

(1) 如果 $RSD \leq 5.0\%$ ，进行中控剂量单位均匀度的测定。

(2) 如果 $RSD > 5.0\%$ ，则测定剩余样品 (每个取样点所有未检验的样品) 的混合均匀度。

3.剩余样品的混合均匀度检测：测定每个取样点的其他样品，计算所有样品的 RSD ($n \geq 30$)，所有单值在均值的 $\pm 10.0\%$ (绝对) 以内。

(1) 如果 $RSD \leq 5.0\%$ ，进行中控剂量单位均匀度的测定 (至少测定 20 个取样点，每个取样点至少检测 7 个剂量单位)；

(2) 如果 $RSD > 5.0\%$ ，则进行调查，以确定变异性是否是由产品/工艺问题或取样/含量测定误差引起的。

如果高 RSD 归因于取样/含量测定误差，则进行中控剂量单位均匀度 (至少测定 20 个取样点，每个取样点至少检测 7 个剂量单位)；如果高 RSD 归因于产品/工艺相关的原因，

混合均匀性则是不可接受的。

(二) 中控剂量单位均匀度验收标准

1. 整个批次中一般不少于 20 个取样点(包括运行的开始点和结束点;数值应进行重量校正)进行在线取样,每个取样点至少取样 7 个剂量单位。

2. 测定每个取样点中至少 3 个剂量单位,计算所有样品的 RSD ($n \geq 60$),每个取样点的平均值在目标剂量的 90.0% - 110.0%之间,所有单值在目标剂量的 75.0% - 125.0%之间。

(1) 如果 $RSD \leq 6.0\%$,则该批次样品中控剂量单位均匀度可被接受;

(2) 如果 $RSD > 6.0\%$,则测定剩余样品(每个取样点所有未检验的剂量单位)的中控剂量单位均匀度。

3. 剩余样品的中控剂量单位均匀度检测:测定未检验的剩余样品,计算所有样品的 RSD ($n \geq 140$)。每个取样点的平均值在目标剂量的 90.0% - 110.0%之间。所有单值在目标剂量的 75.0% - 125.0%之间。

(1) 如果 $RSD \leq 6.0\%$,则该批次样品中控剂量单位均匀度可被接受;

(2) 如果 $RSD > 6.0\%$,则该批次样品含量不均匀。需对两个阶段的所有数据进行分析,以确定潜在的变异性来源,从而对生产工艺加以改进。

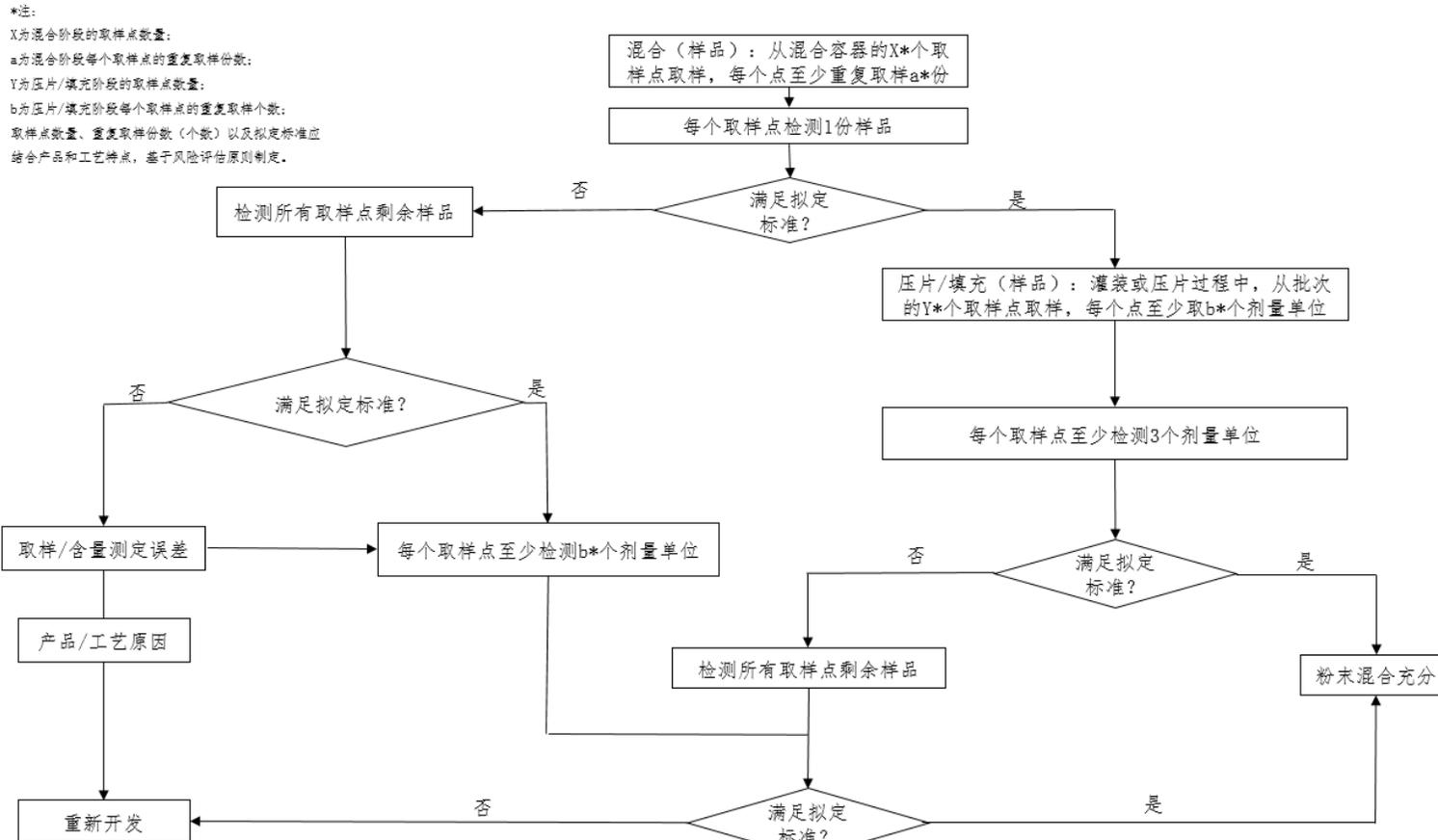
五、其他考虑

本指导原则推荐的取样计划并不适用于所有生产情况，当制剂申请人/药品生产企业在执行过程中遇到特殊情况时，例如，取样点无法达到建议的 20 个取样点，或生产工艺经风险评估需增加取样点，或取样量不在建议的单位剂量范围内，制剂申请人/药品生产企业也可以采用其他取样计划，可以对验收标准进行相应的调整。但是，应提供替代取样计划的理论依据及科学说明，拟定的验收标准应合理，以确保混合均匀度和中控剂量单位均匀度满足拟定目标的要求。

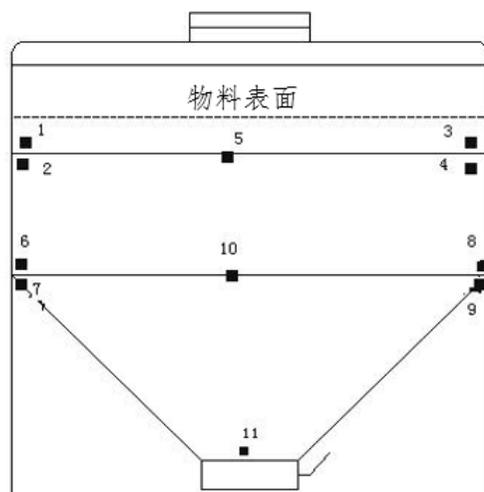
对于窄治疗指数药物或高活性药物，由于其单位剂量的准确性对药物有效性、安全性有较大的影响，建议制剂申请人/药品生产企业基于对产品的科学认知和风险评估，制定更加严格的取样计划，进行混合均匀度和中控剂量单位均匀度的考察，拟定更严格的验收标准。

六、附件

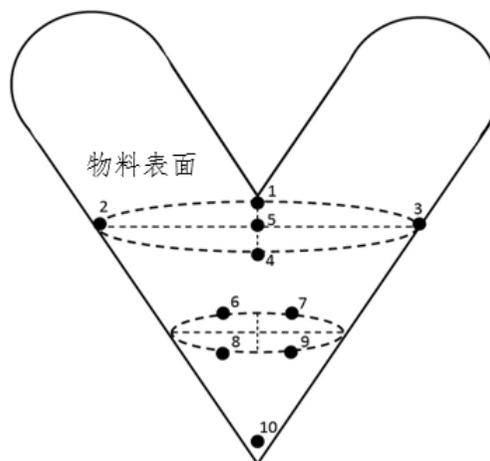
附件 1:混合阶段和压片/填充阶段决策树



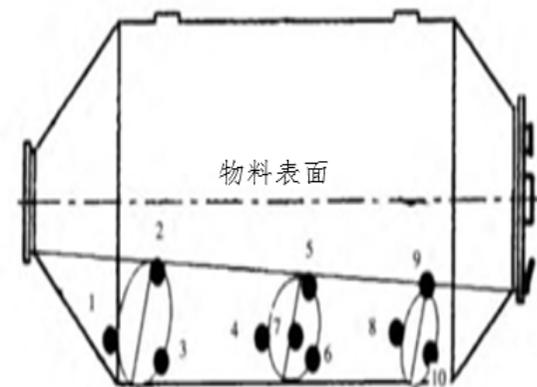
附件 2: 供参考的总混取样示意图



1、方锥型混合机：分别从混合机上部（1，2，3，4，5）、转角边缘处（6，7，8，9，10）和出料口（11）共11个位置取样。



2、V-型混合机：分别从混合机上部（1，2，3，4，5）、中间（6，7，8，9）和下部（10）共10个位置取样。



3、双锥型混合机：分别从混合机上部（1，2，3）、中间（4，5，6，7）和下部（8，9，10）共10个位置取样。

七、名词解释

混合均匀度 (Powder mix uniformity): 是指混合物料的统一度。

中控剂量单位 (In-process dosage unit): 是指生产中的未经包衣或包装的单个胶囊和药片。

分层取样 (Stratified sampling): 是指一种收集代表性样品的方法。可以从研究批次的各个确定位置选取单剂量样品, 或者从生产过程的不同阶段或时期选取单剂量样品, 取样点在覆盖全生产过程的同时, 还应选取可能造成成品含量均匀度不合格的较高风险的位点。

重量校正 (Weight correct): 是指一种用于消除片重差异对混合均匀度影响的数学校正方法。例如, 规格为 20mg 的片剂, 理论片重为 100mg, 实测主药含量和片重分别为 19.4mg 和 98mg, 经重量校正的结果为 $(19.4 \div 98) \div (20 \div 100) \times 100 = 99\%$ 。

RSD: 是指相对标准偏差。相对标准偏差 (RSD) = 【标准偏差 (SD) / 计算结果的算术平均值 (X)】 $\times 100\%$ 。

八、参考文献

[1] 《药品 GMP 指南: 口服固体制剂》中国医药科技出版社, 2010.

[2] 《中国药典》(2020 年版) 中国医药科技出版社, 2020.

[3] FDA Guidance for Industry ANDAs: Blend Uniformity

Analysis

[4] FDA Guidance for Industry Powder Blends and Finished Dosage Units----Stratified In-Process Dosage Unit Sampling and Assessment

[5] Recommendations for the Assessment of Blend and Content Uniformity: Modifications to Withdrawn FDA Draft Stratified Sampling Guidance. Journal of Pharmaceutical Innovation 2015,10 76-83

[6] Assessment of Blend and Content Uniformity. Technical Discussion of Sampling Plans and Application of ASTM E2709/E2810. Journal of Pharmaceutical Innovation 2015,10 84-97