

《化学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》转化及其应用难点研究

郭文驿 杨康 刘曼 成非凡 符凌

扬子江药业集团江苏紫龙药业有限公司

摘要: CDE发布的《化学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)》对于制药企业的药物研发和生产均具有重要的意义。为生产企业进行《化学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》转化与运用提供指导,明确混合均匀度和中控剂量单位均匀度研究策略,解决转化运用过程中的难点问题。

关键词: 混合均匀度; 中控剂量单位均匀度; 混合取样; 压片/填充取样

【DOI】10.12252/j.issn.2096-6288.2023.04.184

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。

2022年2月CDE发布《化学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)》(以下简称指导原则),提供了化学口服固体制剂混合均匀度和中控剂量单位均匀度的一种研究策略,以期对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。

指导原则转化运用前需明确混合阶段和压片/填充阶段的取样策略、验收标准以及识别过程的难点问题,针对难点问题制定解决措施,使指导原则具备转化运用的条件。

混合阶段和压片/填充阶段取样总体考虑。

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。

一、混合阶段和压片/填充阶段取样总体考虑

(一) 混合阶段取样

1. 取样方法

针对最可能发生的混合死角设置取样点,在混合设备使用取样工具进行取样,取样点应至少分布在混合物料的上、中、下三层及卸料区域(各类型设备混合阶段取样位点详见“1.1.4混合容器取样位点示意图”),至少选取10个取样点,每个取样点至少取3份样品。单份样品通常在1~10倍单位剂量范围内,样品应全量用于混合均匀度检测,避免出现二次取样情况。应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(如分析方法验证报告等),以确保取样量能够用于测定混合物的真实混合均匀度。

2. 验收标准

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)($n \geq 10$),混合均匀度的所有单值在均值的 $\pm 10.0\%$ (绝对)以内。如果 $RSD \leq 5.0\%$,进行中控剂量单位均匀度的测定;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。

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($n \geq 30$),混合均匀度的所有单值在均值的 $\pm 10.0\%$ (绝对)以内。如果 $RSD \leq 5.0\%$,进行中控剂量单位均匀度的测定;如果 $RSD > 5.0\%$,则进行调查,以确定该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。

3. 混合阶段取样注意事项

若批量较小,影响取样操作,可考虑每个位点取1份样,再取1份备份样。

若混合容器中物料较少,上层位点无法进行取样,在保证取样位点不变的情况下,可将“1.1.4.混合容器取样位点图”中取样点向下平移取样。

对粉末/颗粒进行取样、转移、检测前或过程中,除另有规定外,应尽量避免所有对取样对象进行晃动进而可能导致粉末分层的动作。

4. 混合容器取样示意图

(1) 方锥混合机

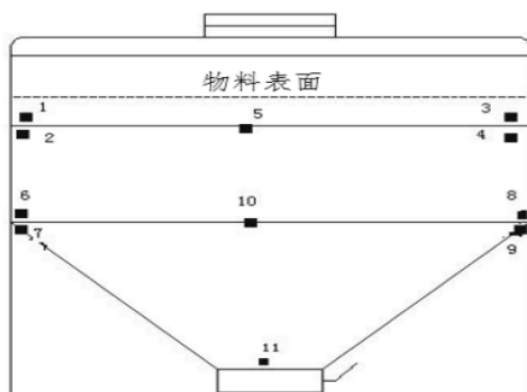


图1 方锥混合机 (Bin) 取样位点示意图

(2) V型混合机

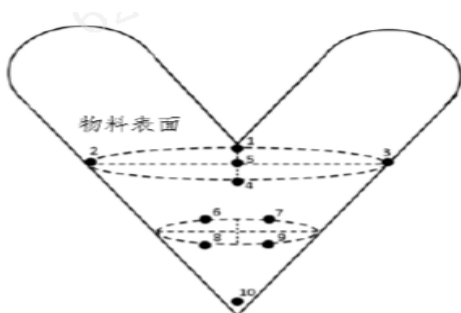
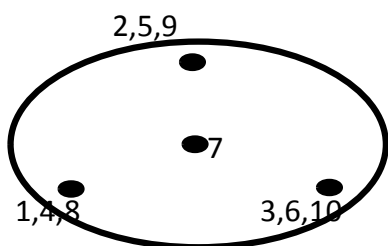


图2 V型混合机取样位点示意图

(3) 双锥混合机



俯视图

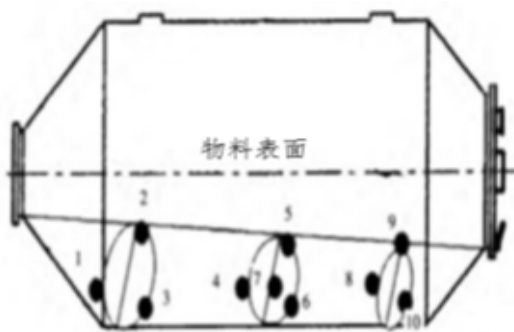


图3 双锥混合机取样位点示意图

(二) 压片/填充阶段取样

1. 取样方法

设备完成调试且产品参数运行平稳后考察中控剂量单位含量均匀度；在压片/填充生产过程分别取样，取

样点必须覆盖整个压片/充填运行过程，取样点应大致分布均匀，并关注重要事件（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。若压片机或充填机有多个出料口，对每个出料口分别单独进行取样。

对压片/充填工序的整个批次一般不少于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（即每个位点取7片/7粒），建议再取1份备份样。

对于部分特殊情况，例如批量较小、工艺时长较短等，无法达成20个取样点，在提供了充分的科学说明后，可以适当的减少取样点和取样剂量单位。

2. 验收标准

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。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；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。

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应在目标剂量的90.0%—110.0%之间，所有单值应在目标剂量的75.0%—125.0%之间。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；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。

3. 异常处理

混合物料进行混合均匀度评估，样品出现的任何异常，都需判断样品偏差的原因是混合不充分导致的，还是由于取样误差，单个点出现的显著性偏差，可能是由一个原因导致的，比如混合不充分，取样错误或物料聚集，或是多个原因的组合效应。不同取样点质见显著性偏差，则提示产品混合不充分，需重新进行处方开发或优化粉末的物理性质，或进行生产工艺的优化。

4. 转化运用过程的难点及解决方法

指导原则要求：混合容器中至少取10个点，每个点取3份样，单份样1-3倍单位剂量内，样品全量用于混合均匀度检测，避免二次取样。压片/填充工序的整个批次不少于20个取样点在线取样，每个取样点至少取7个剂量单位，单个剂量单位检测含量。

二、转化运用过程的难点及解决方法

(一) 转化运用过程的难点

需要定制取样器具，取样器具大小在1-3倍单位剂量之间时，可不进行论证或科学说明，如果是3-10倍单位剂量，要结合检验方法、取样过程、设备现状等进行

论证或科学说明。取样量全量用于检测，以及含量检测方法是单片检测含量，需要排查目前方法的适用性，可能需要调整样品配制浓度或调整方法，汇总如表1：

表1 转化运用过程的难点问题

类别	难点	难点内容
取样量/检验量	1-3倍单位剂量	考虑取样器具的体积以及样品量1-3倍单位剂量检验的准确性
	检验方法	尽量保证能按注册获批的检验方法开展
取样器具	取样器	同一个取样点平行取3份样，3份样品位置、取样量的一致性
		取样量大，正常一次工艺验证的样品量33个：取样效率的考虑
	取样容器	全量用于检测，取样容器的使用管理，样品量大，容器需求量大，成本高
		实际样品量的确定：结果的判断
检验方法	方法变化	供试品制备方法的变化
	方法学开发	素片无含量均匀度检测方法
特殊情况实施策略		对于特殊产品，特殊设备的一个策略选择：复方制剂、双站压片机的考察

指导原则运用前需要解决取样量/检验量、取样器具、检验方法中的难点问题，使指导原则具备转化运用的条件。

(二) 解决措施

1. 取样量/检验量研究

首先梳理企业在产品种，计算1-3倍单位剂量，其然后根据取样量，产品松密度，计算取样模块体积范围（1-3倍单位剂量）。

2. 取样器具的选择

①—取样器选择

取样器主要有三样本取样器和单点取样器，三样本取样器适用于用混合罐或容器进行最后一步物料的混合的样品的取样，适用于单个取样位置，3份平行样的取样，而单点取样器物料的一个位置的少量，微量取样，可以取得物料深处的样品，适用于单个取样位置，1份样品的样，综合评估三样本取样器更符合指导原则要求。

②—取样瓶选择

由于样品全量用于检测，取样瓶的选择有市面上定制的一次性取样瓶、以及容量瓶，一次性取样瓶可根据取样模块定制口径大小，便于样品转移、送检。因样品量较小，可定制较小规格，减少称量检验误差，无须计量标定，成本低廉，而容量瓶口径较小，不便于样品转移，规格较大，不利于样品转运，容易造成破损，需要定期计量标定，因样品量较多，准备量较大，前处理工作量较大，综合评估一次性取样瓶更符合指导原则要求。

3. 检验方法研究

根据1-3倍单位剂量范围评估颗粒含量检验方法是否需要调整。统计素片、成品含量检测方法，评估是否能单片检测含量。

部分产品颗粒含量检验方法以及素片含量检验方法

不符合指导原则要求，可以有两种调整方式：

方法1：前处理调整供试品溶液的稀释倍数，保持稀释浓度不变，方法不进行调整，同步开展方法确认。

方法2：不调整供试品溶液的稀释倍数，方法进行验证，同步开展方法验证。

综合评估，方法1无须调整注册方法，涉及的变更较小，验证工作量小，建议选择方法1。

4. 特殊情况实施策略研究

对于特殊情况实施策略，前期调研部分企业的做法，特殊剂型如复方制剂（两种API），涉及的每个API都需按照指导原则进行混合均匀度和单位计量均匀度考察，对于双站压片机每站单独取样考察单位剂量均匀度。

三、结语

综上所述，上文中明确了混合阶段和压片/填充阶段取样所需要考虑的内容，就对《化学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）》转化运用的难点进行了分析，同时提出了解决的措施，可以为《化学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）》的转化运用提供借鉴。

参考文献

[1] 杜丽颖, 李达龙, 赵海珊, 等. 化药口服固体制剂混合均匀度考察中取样器的选择与应用[J]. 云南化工, 2022, 49 (11): 92-94.
 [2] 吴平安, 李越峰, 李芸, 等. 面向新版GMP的中药饮片生产质量管理研究[J]. 中国处方药, 2020, 18 (12): 24-26.
 [3] 许健. 浅析新版GMP生化附录对生化制药企业的影响及对策[J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2017, 1 (06): 148.