《咀嚼片（化学药品）质量属性研究技术指导原则

（征求意见稿）》起草说明

一、起草目的

咀嚼片作为一种在口腔中咀嚼后吞服的片剂，临床服用方便，尤其适用于儿童、老人、吞咽困难或胃肠功能较差的患者。但是目前国内除了中国药典2020年版四部通则0101中对咀嚼片进行了简单介绍，尚无明确的指导原则或者技术要求用于指导咀嚼片药物的开发和研究。在以往的咀嚼片药物开发中，在处方中通常不加崩解剂，并存在对咀嚼片的质量属性究和控制不够充分，尤其是硬度、[崩解时限](http://lib.shilinx.com/wiki/index.php?title=%E5%88%86%E7%B1%BB:%E5%B4%A9%E8%A7%A3)及溶出度等关键质量属性，易导致其在临床使用中发生不良事件，如患者整片吞咽或不完全咀嚼导致的胃肠道梗阻、片剂硬度过大导致牙齿损伤以及引起其他食管刺激等，或者整片吞咽或不完全咀嚼使得活性成分未在规定的时间内充分溶出，进而影响患者用药的安全性和有效性。

FDA于2018年8月正式发布了《咀嚼片的质量属性考虑》，为工业界研发咀嚼片时需要重点考虑的质量属性提供技术指导。为避免或减少咀嚼片药物在临床使用中的不良事件发生，提高患者的可接受性，保证药品的安全性、有效性和质量可控性，药审中心参考国外监管机构发布的相关技术要求及国内外药典等，并结合国内研发现状，起草了本指导原则。

二、起草过程

（一）起草前期调研论证情况

本指导原则在起草初期，调研了ICH、FDA、EMA及国内相关的指导原则和国内外药典及相关文献，主要包括咀嚼片的质量属性考虑（FDA，以下简称为FDA指南）、以药代动力学为终点评价指标的 ANDA 提交的药物生物等效性研究指南草案（FDA）、咀嚼片药物的个药指南（FDA）、ICH Q6A、USP-NF<2>、<1217>、BP2022 Appendix XVII、中国药典2020年版等。参考上述指导原则和文献等，在充分考虑了我国研究现状的基础上制定本原则。

（二）指导原则制定或修订情况

本指导原则已列入药审中心2022年度指导原则制修订计划，于2022年5月拟定初稿并经审评小组专业会讨论；于2022年6月6日进行了部门技委会讨论和审核，会后按照技委会意见进行了修订；于2022年7月27日召开专家研讨会，共邀请6名学界专家（包括国家药典委、药检院、大学及科研院所的专家）和5名工业界专家对指导原则进行讨论和审核，根据专家会达成的共识，进一步修订完善相关内容后形成征求意见稿。

三、起草思路

咀嚼片作为一种特殊给药的片剂，在吞服前必须经咀嚼，其质量属性与普通口服片剂有所区别，特别是口感、硬度等影响患者可接受性的质量属性。同时，咀嚼片在临床使用中，可能存在患者整片吞咽或不完全咀嚼后吞咽的情况，为保证患者用药的安全性和有效性，崩解时限、溶出度也应作为关键质量属性进行研究和控制。而对于咀嚼片的其他属性（如：性状、鉴别、有关物质、致突变杂质、元素杂质、含量均匀度/重量差异、微生物限度、含量等）的技术要求，与口服普通片基本一致，在本指导原则中不再赘述。

本指导原则起草的主要思路是结合咀嚼片的制剂特点，并参考FDA发布的相关指南及国内外药典等，主要提出在咀嚼片药物研发中需对影响患者可接受性和体内行为的质量属性进行研究和评价，并重点对咀嚼片的硬度、崩解时限、溶出度等关键质量属性的研究和控制标准提出一般建议，旨在为咀嚼片药物的研发提供技术指导，满足企业研究和监管部门监管需求。本原则起草时充分借鉴了ICH、FDA、EMA及国内相关的指导原则。

四、主要内容

本指导原则主要内容包括概述、总体考虑、质量属性研究与评价、附件及参考文献五个章节。

第一节 概述：主要阐述了本指导原则起草的背景、目的和意见，明确了指导原则的适用范围为属于常释制剂（化药药品）的咀嚼片或说明书用法项下注明可咀嚼后服用片剂，包括新药和仿制药。

第二节 总体考虑：介绍了咀嚼片应具备的特性，阐述了申请人应基于质量源于设计（QbD）的理念进行咀嚼片开发，并强调了咀嚼片的关键质量属性（CQA）除了包括通常的CQA，还应包括硬度、崩解时限、溶出度，同时还应对可能影响患者用可接受性的质量属性进行关注和研究。另外，强调了在研发过程中，需对咀嚼片的质量属性进行全面的分析和研究，结合研究结果制定合理的控制策略，以确保终产品始终满足预期的质量要求。

第三节 质量属性研究与评价：该章节内容为本指导原则的核心部分内容，分为患者可接受性和体内行为、关键质量属性两个小章节。

第（一）小节阐述在咀嚼片药物在设计、处方开发、临床试验或人体生物等效性研究不同时期，应分别关注和研究的影响患者可接受性的质量属性。强调在咀嚼片药物设计时，选择合适的大小、形状等，以减小整片吞咽或不完全咀嚼导致窒息或胃肠道梗阻的风险，并需论证片剂大小、形状等选择的合理性；在处方开发和临床研究时，应对咀嚼片的口感、咀嚼难易程度进行重点考察，提高患者的可接受性，口感的评价方法可参考药审中心公示的《儿童用药口感设计与评价的技术指导原则（公开征求意见稿）》。其次，阐述了在咀嚼片药物开发中，需充分了解和评估影响其体内行为的质量属性，列举了部分可评价或表征咀嚼片药物体内行为的体外试验。另外，咀嚼片属于口服固体制剂，一般经胃肠道吸收，强调对于申请新药上市许可的咀嚼片，应对药物是否存在口腔黏膜吸收进行评估。

第（二）小节强调了硬度、崩解时限和溶出度等应作为咀嚼片质量评价和控制的关键质量属性，在咀嚼片研发中，应对上述关键质量属性进行全面研究，并对结合产品特点及研究结果，是否将硬度、崩解时限和溶出度项订入终产品质量标准或纳入过程控制提出了一般建议。其次，参考FDA指南和国内外药典，分别对硬度、崩解时限和溶出度的研究方法和控制标准提出了一般建议。

第四节 附件：参考FDA指南及文献（Abhay Gupta1, Nallaperumal Chidambaram, Mansoor A. Khan. An index for evaluating difficulty of Chewing Index for chewable tablets [J]. Drug Development and Industrial Pharmacy, 2015, 41(2):239-243.），列举了模拟唾液的配制处方，供研究参考。

第五节 参考文献：列举本指导原则在起草过程中所参考的相关指南、药典及文献等。

五、需要说明的问题

中国药典2020年版四部通则0101规定“咀嚼片不进行崩解时限检查”。本指导原则中建议在咀嚼片药物开发中，对崩解时限进行研究，且对于质量标准中没有溶出度检查项且不适于或者有充分依据支持不必进行溶出度试验的咀嚼片，应将崩解时限检查项列入质量标准。本指导原则的上述技术要求与中国药典的规定存在不一致的问题。在召开的专家研讨会上，对该问题进行重点和深入的讨论，认为指导原则的制定是基于当前的观点和认知，并具有一定的前瞻性，为业界开发高质量的药物具有指导意义。建议在本指导原则实施后，对于新申报的咀嚼片药物，申请人应参考本指导原则的技术要求开展相关研究；对于已上市咀嚼片药物，鼓励生产企业参考指导原则的技术要求开展必要的相关变更研究，以提升产品质量。