

咀嚼片（化学药品）质量属性研究技术指导原则（试行）

2023 年 01 月

一、概述

咀嚼片系指于口腔中咀嚼后吞服的片剂，适用于由于片剂的大小或吞咽困难而不能或不愿整片吞服的不同患者群体，包括儿童、成年人、老人、吞咽困难或胃肠功能较差的患者，可减少药物对胃肠道的负担。咀嚼片通常是为了避免整片吞服可能导致的窒息风险和/或促进活性成分溶出等而开发的须咀嚼后吞咽的片剂，说明书用法项下注明须咀嚼后吞服。说明书用法项下注明可整片吞服也可咀嚼后服用的片剂，其通用名称虽不体现咀嚼片，但亦需同时满足咀嚼片的相关技术要求。

安全、有效对于药物在临床上的使用至关重要。对于咀嚼片药物，在开发中若未对质量属性进行充分研究和控制，尤其是硬度、崩解时限及溶出度等关键质量属性，则易导致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导致活性成分未在规定的时间内充分溶出。

本指导原则的起草制定，旨在提出研发咀嚼片药物时应考虑的关键质量属性，并对其进行全面的研究和控制，以避免或减少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。

本指导原则适用于属于常释制剂（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的研究和开发。

本指导原则仅代表药品监管部门当前的观点和认知。随着科学和技术的进展，本指导原则中的相关内容将不断完善与更新。

二、总体考虑

咀嚼片应具有易于咀嚼、口感易于接受、大小及形状适中、易崩解以促进溶出等特性。申请人应基于质量源于设计（QbD）的理念研发咀嚼片药物，在确定目标产品的质量概况（QTPP）时应考虑终产品的质量能满足咀嚼片所应具备的特性，再根据目标产品的质量概况确立咀嚼片的关键质量属性（CQA）。一般而言，咀嚼片的关键质量属性除了包括通常的性状、鉴别、有关物质（含异构体杂质）、致突变杂质、元素杂质、含量均匀度/重量差异、微生物限度、含量等以外，还应包括硬度、崩解时限、溶出度以及可能影响药物生物利用度和生物等效性的质量属性。此外，应关注咀嚼片的大小、形状、厚度、口感（易吞咽性、适口性）等可能影响患者可接受性的其他质量属性。

在咀嚼片药物的研发过程中，对其质量属性进行全面分析和研究，不仅有利于处方组成、工艺步骤及工艺参数的优化和确定，也为制定合理有效的物料控制、过程控制、产品质量标准等控制策略提供依据，以确保终产品始终满足预期的质量要求。

本指导原则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。

三、质量属性研究与评价

（一）患者可接受性和体内行为

患者可接受性可能对患者用药的依从性产生显著影响，从而对药物的安全性和有效性产生影响。在咀嚼片药物设计和开发时，建议根据目标患者人群，设计合适的片剂大小、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。如目标产品为须咀嚼后吞咽的新药，需对误用整片吞服可能导致的窒息或胃肠道梗阻风险进行评估并论证片剂大小、形状等选择的合理性，必要时在说明书的用法或注意事项下强调吞咽前必须彻底咀嚼或注明禁止整片吞服相关信息等来控制风险；如目标产品为须咀嚼后吞咽的仿制药，可通过对易吞咽性评价或与参比制剂的大小、形状和其他物理属性进行对比研究来论证仿制制剂的大小、形状等选择的合理性；如目标产品为可咀嚼后吞咽的，可通过对易吞咽性评价来论证片剂大小、形状等选择的合理性。

在咀嚼片药物处方开发过程中，建议结合目标产品的质量概况，以影响患者可接受性的质量属性及其他关键质量属性等为考察指标，对方剂中辅料种类和用量进行充分的筛选

和研究。为促进药片的崩解和活性成分的溶出，建议在处方中适当加入适宜的崩解剂。同时，为改善制剂的适口性，可加入适宜的辅料（包括掩味剂、甜味剂和矫味剂）及筛选合适粒度的原辅料。此外，应对原辅料及辅料之间产生的相互作用，以及相互作用对生产工艺可能产生的影响进行分析评估，并进行必要的研究。

在咀嚼片药物进行临床试验或人体生物等效性研究期间，建议收集与患者可接受性和体内行为相关的信息，如易吞咽性、适口性、咀嚼难易程度等。结合收集的相关信息对所开发产品的患者可接受性和体内行为等进行全面分析和评估，必要时对处方工艺进一步优化，以提高患者的可接受性，减少因患者整片吞咽或不完全咀嚼导致的窒息或胃肠道梗阻的风险。

在咀嚼片药物开发中，为充分了解和预测影响其体内行为的质量属性，结合产品开发需要，可采用合适的体外试验来模拟咀嚼片药物的体内行为，如：采用模拟空腹和餐后胃肠道生理环境的溶出介质（如含酶的人工胃液和人工肠液）进行体外溶出试验，尤其对于活性成分溶解性差的药物；在进行硬度测定之前，可将咀嚼片短时间浸泡于少量模拟唾液，以提供可支持拟定较推荐硬度控制限度更高的依据。此外，在体外生理介质模拟试验中，采用符合目标患者人群特征的生理介质可以更好地模拟咀嚼片的体内行为。

对于申请新药上市许可的咀嚼片，申请人还应对药物是否发生或存在潜在的口腔黏膜吸收进行评估。药物在口腔黏膜的吸收程度主要取决于药物活性成分的溶解性、渗透性以及唾液中的稳定性等因素。

（二）关键质量属性

硬度、崩解时限和溶出度等作为咀嚼片质量评价和控制的关键质量属性，建议在咀嚼片研发早期开始对其进行关注并研究，不仅有利于处方、工艺步骤及工艺参数的筛选和优化，也为建立有效的过程控制提供依据。在质量研究过程中，应采用能够代表商业化生产规模的样品，对其硬度、崩解时限和溶出度等关键质量属性进行全面的研发。根据目标产品特性，结合多批次样品的质量研究和稳定性考察结果，对于仿制药还应结合与参比制剂的质量对比研究结果，制定合理有效的控制策略及标准，以确保产品的质量符合要求。

一般而言，建议将溶出度检查项列入终产品质量标准；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，建议结合研究结果制定崩解时限的合理控制策略；硬度可在生产过程中进行检测和控制；对于质量标准已列入溶出度检查项，可不再要求进行崩解时限检查，但对于硬度过高、尺寸过大或形状特异等易导致患者在使用中发生不良事件的咀嚼片，建议结合风险评估及相关研究结果，必要时需制定崩解时限的控制策略。

1. 硬度

咀嚼片应具有适宜的硬度，既便于目标患者人群咀嚼和吞咽，又能承受生产、包装、运输、分发等过程中的外力冲击以避免磨损或破碎。此外，不能因太过坚硬而导致患者牙齿损伤，或者因硬度过高使得患者难以嚼碎而选择直接吞咽。

硬度系指在特定平面上使药片压碎破坏所需的力。通常采用合适的片剂硬度测定仪，在规定的条件下，例如一次连续测定10片，记录平均硬度及各片的硬度数值。在测定时，应关注片剂在测试台上的测定方向，并确保测定时各片的测定方向一致。对于普通圆形片，硬度测定方向通常为径向。对于异形片、刻痕片或带印记的片剂等，则应评估不同的测定方向对硬度测定产生的影响，结合研究结果选择合理的测定方向。

咀嚼片的硬度应适中，一般建议平均硬度控制在12kgf/kp或120N以下，并关注各片之间的硬度应在合理的变化范围内，以保证产品质量的均一性。在某些特定情况下，可考虑拟定更高的硬度接受限度。例如，咀嚼前短时暴露于唾液后能够使得药片显著崩解或硬度明显降低，但需通过体内研究或体外试验来论证。对于体外试验，可将药片先短时（如 ≤ 30 秒）浸泡于少量（如1ml）模拟唾液（配制方法见附件）后，再进行硬度测定。在实际咀嚼过程中，咀嚼片所承受的力往往是轴向破碎力，咀嚼难易程度不仅受硬度高低影

响，还与片剂的形状、大小、厚度，以及目标患者的年龄、性别、健康状况等密切相关。如经过充分合理论证，可拟定更高的硬度接受限度，但申请人应提供相关支持性验证资料，以证明符合该硬度接受标准的咀嚼片可被目标患者人群轻易咀嚼而不会对牙齿造成损害或发生胃肠道梗塞等其他不良事件。

2.崩解时限

为避免患者因整片吞服或没有完全咀嚼而发生的胃肠道梗塞，应对咀嚼片的崩解时限进行研究，建议按照《中国药典》四部通则“崩解时限检查法”进行研究。除另有规定外，应符合《中国药典》对口服普通片的崩解时限要求；如采用其他特殊工艺制备的咀嚼片，则应符合《中国药典》对相应片剂的崩解时限要求。

3.溶出度

咀嚼片口服给药后，药物的吸收取决于活性药物从完整药片或咀嚼后药片中的溶出以及在胃肠道中的渗透等。因此，咀嚼片的体外溶出度试验应遵循普通口服固体制剂溶出度试验的一般原则，即咀嚼片中的活性成分在咀嚼或未经咀嚼的情况下都应从片剂中充分溶出。同时考虑到部分患者可能会不经咀嚼而直接整片吞服，因此，除不适于进行溶出度试验或者有充分依据支持不必进行溶出度试验的咀嚼片外，建议采用完整药片进行咀嚼片的体外溶出度试验。

申请人可基于原料药的相关理化性质以及制剂的溶出特性，并参考《普通口服固体制剂溶出度试验技术指导原则》以及国内外药典等，开发建立咀嚼片的溶出度方法。对于申请新药上市许可的咀嚼片，建议根据可接受的临床试验样品、关键生物利用度试验和/或生物等效性试验用样品的溶出数据等，确定溶出度标准；如果稳定性研究批次、关键临床试验批次及拟上市的样品生物等效，也可根据稳定性研究用样品的数据制定溶出度标准。对于申请仿制药上市许可的咀嚼片，建议根据可接受的生物等效性试验用样品、注册批的溶出数据等，确定溶出度标准。此外，应参照《普通口服固体制剂溶出曲线测定与比较指导原则》等相关技术指导原则要求开展仿制制剂与参比制剂的溶出曲线比较研究。

4.其他关键质量属性

关于咀嚼片的其他关键质量属性，建议参考国家局或者ICH发布的相关指导原则或者国内外药典等要求开展相关研究。

四、附件

模拟唾液的组成：下面列出一个模拟唾液（pH6.8）的处方组成，供参考选择。

成分	用量
无水氯化镁 ($MgCl_2$)	100mg
氯化钙二水合物($CaCl_2 \cdot 2H_2O$)	220mg
磷酸氢二钠七水合物($Na_2HPO_4 \cdot 7H_2O$)	1350mg

磷酸二氢钾(KH ₂ PO ₄)	680mg
氯化钾(KCl)	750mg
尿素(CO(NH) ₂)	600mg
氯化钠(NaCl)	600mg
纯化水	加至 1000ml

五、参考文献

1.FDA. Guidance for Industry: Quality Attribute Considerations for Chewable Tablets Guidance for Industry. August 2018.

2.FDA. Guidance for Industry: Size, Shape, and Other Physical Attributes of Generic Tablets and Capsules. June 2015.

3.国家药品监督管理局药品审评中心.《儿童用药（化学药品）药学开发指导原则（试行）》（2020年第67号）

4.ICH Q6A. Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances. 1999.

5.ICH Q8（R2）. Pharmaceutical Development.2009.

6.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.

7.USP43 General Chapters <2>: Oral Drug Products—Product Quality Tests.

- 8.USP43 General Chapters <1217>: Tablet Breaking Force.
- 9.BP2022 Appendix XVII H. Resistance to Crushing of Tablets.
- 10.国家药典委员会. 中华人民共和国药典（2020年版）
[S] 北京：中国医药科技出版社，2020.
- 11.国家食品药品监督管理总局.《普通口服固体制剂溶出曲线测定与比较指导原则》（2016年第61号）
- 12.国家食品药品监督管理总局.《普通口服固体制剂溶出度试验技术指导原则》（2015年第3号）
- 13.FDA. Guidance for Industry: Bioequivalence Studies for Drugs Submitted Under an ANDA （Draft）. August 2021.
- 14.国家药品监督管理局药品审评中心.《境外已上市境内未上市化学药品药学研究与评价技术要求》（2020年第21号）
- 15.国家药品监督管理局药品审评中心.《儿童用药口感设计与评价的技术指导原则（试行）》（2022年第37号）