



台灣藥物法規
資訊網法規公告



台灣藥品
臨床試驗資訊



TFDA 藥物
食品安全週報



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

美國 FDA 於 2018 年 6 月發表「咀嚼錠品質屬性之考量」指引

發表單位： 美國 FDA

摘要整理： 蔡聿奇

發表時間： 2018/08/17

內容歸類： 化學製造管制

類別： 指引

關鍵字： quality attribute, chewable tablet, buccal absorption, hardness, disintegration, dissolution, chewing difficulty index

資料來源：[Quality Attribute Considerations for Chewable Tablets Guidance for Industry](#)

重點內容： 本指引說明咀嚼錠品質屬性之考量建議。當代醫藥法規月刊第 70 期 (2016-08-05) 曾介紹該指引草案。本文著重闡述最終版指引修訂部分。

1. 開發咀嚼錠時應考量以下建議：

- A. 患者接受度與體內表現 (patient acceptability and in vivo performance)：申請新藥時，應提供 1) 受試者對咀嚼錠的感官經驗(如口感、味道、餘味等)；2) 受試者是否難以完全咀嚼錠片，亦即不經意的吞下整個錠片；3) 若不經意吞下整個錠片，是否會造成窒息或腸道阻塞；及 4) 如以水協助吞嚥，服用水的量等臨床資訊。申請學名藥時，BE 試驗執行時的受試者感官經驗、錠片無法完全咀嚼時是否易被吞服等資訊，應檢附於學名藥送件資料中。
- B. 口腔內吸收(buccal absorption)：可依據有效成分的溶解度與穿透性、於唾液中之安定性，及是否經廣泛性首渡代謝(extensive first-pass metabolism)等，評估有效成分口腔內吸收的潛在性。
- C. 關鍵品質屬性(critical quality attributes)：
 - (1) 硬度(hardness)：建議咀嚼錠應維持較低硬度(如 <12 kp)；如可證明錠片於口腔唾液或模擬唾液中，短時間(30 秒)內即可顯著崩散或硬度降低時，得接受錠片具較高的硬度值(≥12 kp)；如可證



明錠片易於咀嚼，不會造成腸道阻塞、牙齒損傷或與咀嚼錠片相關的其他不良事件時，得接受擬訂的錠片硬度。除了評估錠片硬度外，亦應考量評估錠片浸潤人體唾液前或浸潤後的咀嚼難度指數(chewing difficulty index)。

- (2) 崩散與溶離度(disintegration and dissolution): 應符合速放型錠劑規格，且因病患可能在未咀嚼情況下即吞嚥，故應以完整錠片執行體外溶離試驗。
 - (3) 其他關鍵品質屬性(other critical quality attributes)：特殊錠片具其他關鍵品質屬性時應予以評估，例如：若錠片係由具功能性膜衣之顆粒組成，應確保在錠片咀嚼後，該功能性膜衣仍維持其作用。
2. 咀嚼難度指數(chewing difficulty index): 由於錠片脆裂強度(fracture strength)量測可能因測試儀器、分析方法、物理尺寸(physical dimensions)或錠片形狀等，導致具變異性，而咀嚼難度指數是較可靠且變異較小的量測方式，其係利用錠片徑向壓縮(diametral compression)與撓曲強度(flexural bending)間的關係作計算，最終以錠片破碎力(breaking strength, F_b)與錠片厚度(H)的乘積表示之(chewing difficulty index = $F_b H$)。
3. 模擬唾液組成(simulated salivary fluid composition)之範例如下：

表一，模擬唾液組成(pH 6.8)

成分	濃度(mg/L)
Magnesium chloride, anhydrous ($MgCl_2$)	100
Calcium chloride, dihydrate ($CaCl_2 \cdot 2H_2O$)	220
Sodium phosphate dibasic, heptahydrate ($Na_2HPO_4 \cdot 7H_2O$)	1350
Potassium phosphate monobasic (KH_2PO_4)	680
Potassium chloride (KCl)	750
Urea ($CO(NH)_2$)	600
Sodium chloride (NaCl)	600
De-ionized water	q.s.