



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

## 咀嚼錠在化學製造與管制之審查重點與考量

陳煜勳<sup>1</sup>

### 前言

咀嚼錠係經患者咀嚼後吞嚥的口服固體制劑，為了使無法順利吞服藥品的患者使用，咀嚼錠應具易於咀嚼與咀嚼後容易吞服之特性。咀嚼錠於非處方(OTC)與處方藥品是常見的劑型。

當患者吞服整顆咀嚼錠或吞嚥咀嚼不完全的咀嚼錠時，可能會造成患者胃腸阻塞(gastrointestinal obstruction)。當咀嚼錠的硬度過高時，可能造成患者牙齒損傷或斷裂。鑒於上述咀嚼錠之不良反應，美國食品藥物管理局(Food and Drug Administration；簡稱 FDA)重新審視已核准的咀嚼錠，並發現部分已核准的咀嚼錠對硬度(hardness)、崩散(disintegration)與溶離度(dissolution)等關鍵品質屬性(critical quality attributes)，未進行完善的評估。因此，美國 FDA 於 2018 年 8 月發表「咀嚼錠品質屬性之考量」指引<sup>[1]</sup>，該指引內容主要闡述研發咀嚼錠應評估的關鍵品質屬性。

鑒於咀嚼錠之化學製造與管制的重要性，本文章將依通用技術性文件格式，闡述咀嚼錠之成品部分的化學製造與管制之審查重點及考量，提供產業相關產品的參考。

### 審查重點與考量

以下依通用技術文件格式，分別敘述咀嚼錠之成品部分的化學製造與管制之審查重點及考量。

#### 一、成品性狀及配方組成

應描述成品的組成，包括各成分之名稱與單位含量，且應說明各成分的功能及品質參考標準。如成品製程中使用水或其他溶劑，且該些溶劑已於成品製程中移除，亦應載明該些成分之名稱、功能及品質參考標準，且可註明該些溶劑已於成品製程中移除。

<sup>1</sup> 財團法人醫藥品查驗中心藥劑科技組



## 二、藥劑開發/起源發現經過

成品之配方開發經過、製程開發過程、容器封蓋系統的選擇、成品的物理化學性質及生物學性質等，均應於此章節提供相關說明。

在咀嚼錠的製造過程中，應考量咀嚼錠的物理性質，一般而言，咀嚼錠應具以下特性：1) 易咀嚼；2) 患者可接受的味道；3) 合適的大小與形狀；及 4) 易崩散，以促進藥品之溶離。

咀嚼錠與一般的口服錠劑的配方開發皆應考量流動性(flow)、潤滑性(lubrication)、崩散(disintegration)、感官特性(organoleptic properties)、可壓縮性(compressibility)、相容性(compatibility)及安定性(stability)，但相較於一般的口服錠劑，感官特性對咀嚼錠特別重要<sup>[2]</sup>。

咀嚼錠的配方開發時，應先了解有效成分的物化性質(例如：顏色、氣味、味道、晶型、粒徑大小、吸濕性、溶解度等)，而後決定稀釋劑(diluent)、滑動劑(glidant)、崩散劑(disintegrant)、潤滑劑(lubricant)、甜味劑(sweetening agent)及矯味劑(flavoring agent)等賦形劑的選擇。咀嚼錠的設計與開發，可選用適當的崩散劑，以促進有效成分的釋放。且可選擇適當的甜味劑及矯味劑以遮蓋藥品的味道。此外，亦應評估賦形劑與賦形劑間及/或賦形劑與有效成分間之可能的交互作用。

開發咀嚼錠時，應考量以下：

### 1. 患者的接受度及體內表現(patient acceptability and in vivo performance)

應評估患者對咀嚼錠之感官特性(如：味道、口感及餘味等)的接受度，當咀嚼錠難以被患者完全地咀嚼，或不經意地吞下整顆咀嚼錠時，應評估咀嚼錠的形狀及大小是否會有造成患者窒息或胃腸阻塞的風險。

### 2. 關鍵品質屬性

咀嚼錠之關鍵品質屬性包括硬度、崩散、溶離度及其他可能影響生體可用率(bioavailability)及生體相等性(bioequivalence)的因素。另外，咀嚼錠的大小、厚度、脆度與味道皆會影響患者服用咀嚼錠的依從性。例如咀嚼錠的味道難以



被患者接受時，患者可能不願咀嚼，而選擇直接吞下整顆咀嚼錠。

開發咀嚼錠時，應考量之關鍵品質屬性：

#### (1) 硬度

咀嚼錠的硬度值設定應考量其於製造過程、包裝過程及運銷期間可承受之外力衝擊，亦應評估咀嚼錠使用族群之容易咀嚼的程度。錠劑硬度可以各種單位表示(如：kilopond (kp)、kilogram-force (kgf)、Newton (N)及 Strong-Cobb Units (scu))，但該硬度的分析結果應與規格訂定之單位一致。

一般而言，咀嚼錠的硬度值應小於 12 kp，但仍應評估咀嚼錠的大小與形狀，進而設定適當之咀嚼錠的硬度值。當咀嚼錠的硬度值設定較高(如： $\geq 12$  kp)時，應評估該硬度設定值之合理性，其中，合理性的評估可經由體內試驗(in vivo study)或體外試驗(in vitro study)，以證明咀嚼錠在未咀嚼前，於受試者的口腔唾液中或少量的模擬唾液中停留短時間(約 30 秒)後，即有顯著的崩散與/或降低咀嚼錠的硬度。

#### (2) 崩散

當咀嚼錠的崩散時間越短時，則患者因咀嚼不完全而發生胃腸阻塞的機會將下降。當咀嚼錠開發時，應使用適當的崩散劑，以助咀嚼錠快速崩解。且應使用完整的咀嚼錠進行適當之體外崩散試驗。

#### (3) 溶離度

咀嚼錠的體外溶離度試驗應使用整顆咀嚼錠，並依一般速放劑型(IR)之溶離度試驗進行，且應使用已建立的溶離設備及測定方法進行。

#### (4) 其他

當咀嚼錠具有其他關鍵品質屬性時，亦應予以評估。例如：當咀嚼錠的組成包含具功能性膜衣之顆粒時，應確保咀嚼錠在經患者咀嚼後，該膜衣仍具有預期性的功用。



### 三、製造

本節應提供成品之製造廠、批次配方、製程及製程管制之描述、關鍵步驟及半製品管制、製程確效及/或評估等項目。

成品製程(包含製造、包裝等)之製造廠廠名與廠址，應載明於藥品查驗登記申請書與技術性資料中。若成品之試驗項目係委外執行，應於技術性資料中說明試驗執行單位及地址。

成品批次配方應以適當方式呈現量產規模之各成分的使用量，且此資料應與成品之製造管制標準書(含下料量)或批次製造紀錄相當。如成品製程使用水或其他溶劑，但該些溶劑已於成品製程中移除，亦應說明該些溶劑之批次使用量，且可註明該些溶劑已於成品製程中移除。

錠劑常用的製造方法有濕式顆粒法(wet granulation)、乾式顆粒法(dry granulation)及直壓法(direct compression)等三種<sup>[3]</sup>。製造咀嚼錠時，應嚴加控管製程之操作條件，並於製程及製程管制之描述提供流程圖、製程敘述，依製程步驟說明原料下料順序、使用設備、操作條件(如：時間、溫度、濕度、速度、pH 值、壓力等)，並標示製程中管制項目，指明關鍵步驟，提供製程各檢驗項目、取樣方式、檢驗方法及允收標準等。

製程確效及/或評估應提供成品之製程確效計畫書及報告書。製程確效計畫書應制訂製程中管制與關鍵步驟之檢驗項目、取樣方式、檢測頻率及允收標準。製程確效報告書應依據計畫書內容，提供成品連續三批量產規模的製程確效結果，以證明製程具再現性，且製得之成品品質具一致性。

### 四、成品管制

成品檢驗規格應包含可監控成品品質的試驗項目，並提供各試驗項目之允收標準、分析方法、分析方法確效及具科學性的合理說明。咀嚼錠的管制項目可參考 ICH Q6A、USP <2> oral drug product – product quality tests 及中華藥典(通則 4036) 口服藥品：藥品品質試驗等制定。一般而言，口服錠劑之品質試驗如表一所示，其中，特定試驗項目應依據有效成分及成品的性質進行評估而制定。





表一、口服錠劑之品質試驗<sup>[4, 5, 6]</sup>

一般試驗
<ul style="list-style-type: none"><li>● 性狀(description)</li><li>● 鑑定(identification)</li><li>● 含量測定(assay)</li><li>● 不純物(impurities)<ul style="list-style-type: none"><li>■ 有機不純物(organic impurities)</li><li>■ 無機不純物(inorganic impurities)</li></ul></li></ul>
特定試驗
<ul style="list-style-type: none"><li>● 揮發物含量(volatile content)<ul style="list-style-type: none"><li>■ 乾燥減重(loss on drying)或水活性(water activity)</li><li>■ 水分測定(water determination)</li><li>■ 殘留溶劑(residual solvents)</li></ul></li><li>● 崩散(disintegration)</li><li>● 溶離度(dissolution)</li><li>● 錠劑脆度(tablet friability)</li><li>● 錠劑斷裂力(tablet breaking force)</li><li>● 劑型單元含量均一度(uniformity of dosage units)</li><li>● 微生物(microbial limits)</li></ul>



## 五、容器封蓋系統

應描述成品之容器封蓋系統，其中，直接包裝(primary packaging)應提供各組件的材質與規格，規格應包含外觀、鑑別等試驗項目；非功能性之間接包裝(secondary packaging)組件可提供簡要說明；具功能性之間接包裝組件則應提供各組件的規格。

## 六、安定性

成品應依據「藥品安定性試驗基準」或 ICH Q1 提供安定性資料。安定性試驗內容應包括成品在儲存期間易受影響之特性及可能影響品質、安全及療效等性質的試驗。

## 結語

咀嚼錠為普遍使用的口服固體製劑之一，其藥品之品質、安全性及有效性皆與化學、製造與管制息息相關，建議應從咀嚼錠的研發階段考量各項關鍵品質屬性，並以此研究結果來建立管制策略，進而確保藥品的品質，更可增加患者使用咀嚼錠的依從性。

## 參考文獻

1. Guidance for industry: quality attribute considerations for chewable tablets, U.S. FDA, 2018
2. Renu, Jyoti Dahiya, Pawan Jalwal, Balvinder Singh. Chewable tablets: a comprehensive review. *The Pharma Innovation Journal*, 2015; 4(5): 100-105
3. 中華藥典第八版(通則 4024)錠劑
4. ICH Q6A Specification: test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: chemical substances, ICH, 1999
5. 中華藥典第八版(通則 4036)口服藥品：藥品品質試驗
6. USP <2> Oral drug products-product quality tests, 42<sup>th</sup> edition, 2019