

化学仿制药口服片剂功能性刻痕设计和研究技术指导 原则（试行）

目录

一、概述	2
二、化学仿制药口服片剂功能性刻痕的设计	2
三、刻痕片的体外研究	3
（一）基本要求	3
（二）速释片剂	3
（三）缓控释片剂	4
（四）使用中稳定性研究	5
四、参考文献	5

一、概述

本原则适用于带有可分割功能性刻痕的化学仿制药口服片剂。可分割的刻痕片是指带有一道或多道刻痕，以便于进行剂量分割的片剂。研究显示刻痕线的存在与否及其形状、深度，刻痕片的形状、大小、厚薄、曲率均可能影响片剂分剂量的准确性，进而影响患者临床使用时的安全性和便利性。

为了完善化学仿制药研究和申报的技术要求，现参考各国监管机构相关的技术要求并结合中国药典及国内仿制药研发与生产现状，制定了化学仿制药口服片剂功能性刻痕设计和研究技术指导原则。

本指导原则的起草是基于对该问题的当前认知，随着相关法规的不断完善以及药物研究技术要求的提高，本指导原则将不断修订并完善。

二、化学仿制药口服片剂功能性刻痕的设计

仿制药应与原研药具有相同的活性成份、剂型、规格、适应症、给药途径和用法用量。相同的可分割功能性刻痕特征可以保证患者使用仿制片剂时能够采用与原研药品（参比制剂）相同的方式进行片剂的分割，因此为了充分保证临床使用中的可替换性，仿制片剂的具有可分割特性的功能性刻痕应该与参比制剂保持一致。

三、刻痕片的体外研究

(一) 基本要求

1. 分割方式的选择

必须进行手工分割方式的考察，同时采用一种机械的分割方式进行考察，如切片器、刀等，以保证不同原理的分割条件下产品均能够符合要求。

2. 研究用样品

应选择开发过程中中试及以上规模批次样品（至少一批）进行研究。多规格的品种对于带有功能性刻痕的各个规格均应进行研究。

3. 质量要求

分割后部分的质量应能符合整片的关键质量属性要求。

(二) 速释片剂

1. 重量差异

随机取 30 整片，分别掰开，取每个片子中一个分割后部分进行称重，其他部分不用，计算平均重量。分割后部分重量超出平均重量的 85%~115% 的不能多于一个，如果有一个以上分割后部分重量超过平均重量的 85%~115%，或者有一个分割后部分重量超过平均重量的 75%~125%，则判定为不合格。

2. 含量均匀度

若分割后部分理论剂量小于 25mg 或制剂主药含量占比小于 25%，应进行分割后部分的含量均匀度的检查，并符合《中

国药典》“含量均匀度检查法”的要求。

3. 分割重量损失

取 15 整片，在整片片剂拟定硬度范围的上限和下限处分别检测，分割后部分总重与 15 整片相比，重量损失应控制在 15 片总重的 3.0%以内，掰片过程中的药片碎屑不应参与计算重量损失。

4. 脆碎度

在整片片剂拟定硬度范围的上限和下限处分别取分割后部分进行脆碎度检查，结果应符合《中国药典》“片剂脆碎度检查法”的要求。

5. 溶出度

分割后部分应进行溶出测试，溶出结果应符合成品放行质量标准，测试样品量应不少于 12 个分割后的单位。

(三) 缓控释片剂

1. 使用骨架缓释技术的片剂

除应满足上述速释制剂的相关要求外，还应在整片片剂拟定硬度范围的上限和下限处分别取分割后部分与整片检测溶出曲线，比较相似因子 (f_2)，应符合要求。

2. 使用包衣后压片技术的片剂（即微丸压片的产品）

除满足上述速释制剂的相关要求外，还应检测分割后部分的溶出曲线，与压片前的微丸、压片后的整片比较相似因子 (f_2)，应符合要求。

3. 一般而言，溶出曲线测定应在质量标准规定的介质中进行，测试样品量应不少于 12 个分割后的单位。

（四）使用中稳定性研究

应根据产品的贮藏条件、包装形式、临床使用情况，参考《化学药物（原料药和制剂）稳定性研究技术指导原则》，拟定合理的稳定性考察条件和时限，考察分割后部分在实际使用过程中的稳定性。

四、参考文献

[1] FDA Tablet Scoring: Nomenclature, Labeling, and Data for Evaluation.

[2] FDA ANDA Submissions: Refuse-to-Receive Standards.

[3] USP <705> quality attributes of tablets labeled as having a functional score.

[4] EP Subdivision of tablets.

[5] WHO Pharmaceutical development of multisource (generic) pharmaceutical products - point to consider.