

药物致癌试验必要性的技术指导原则

二〇一〇年五月

中药改剂型品种剂型选择合理性的技术要求

过渡期中药品种中的 8 类改剂型注册申请,是依据 2002 年 12 月公布实施的《药品注册管理办法(试行)》以及 2005 年 5 月公布实施的《药品注册管理办法》,按照工艺无质的改变,申请减免临床试验直接申报生产的注册申请。为科学地评价此类中药改剂型品种剂型选择的合理性,保证公众用药的安全、有效,根据国家局《关于印发过渡期品种集中审评工作方案的通知》(国食药监办〔2008〕128 号)的精神,结合相关的法规和技术要求,在过渡期减免临床试验的改剂型品种的研究与评价中应遵循以下原则:

一、改剂型品种剂型选择的一般原则

减免临床试验的中药改剂型品种,其立题应具有合理性、必要性和科学性。剂型的选择应符合临床用药的需要,符合药物成分性质的要求。所选工艺应符合剂型的特点。改剂型后的质量可控性应符合要求。

改剂型后,与原剂型相比,应不会增加用药安全性方面的风险;不会降低药品的有效性;不会对临床用药的顺应性产生不良影响。

二、改剂型品种剂型选择合理性的技术要求

(一)含有生药粉的制剂(除含极少量矿物药、贵细药粉末外),如不经提取,一般不宜制成分散片、泡腾片、软胶囊、滴丸等剂型。此外,药材全部粉碎入药的制剂(如丸剂)不宜改为中药颗粒剂。

(二)水溶性成分为主的制剂,一般不宜改为采用油性基质制成的软胶囊。

(三)由口服制剂改为含片的,可认为药物的吸收部位发生改变,应按照“改变给药途径”的要求进行相应的研究。

(四)中药的制备工艺应与所选剂型相适应,改剂型后所选用的药物前处理、提取、纯化等工艺应与剂型具有较好的适应性。如口服液体制剂的工艺中往往有“调节 pH 值后过滤”或“冷藏后过滤”等专门为解决液体制剂澄清度问题的步骤;而口服固体制剂中,一般不必采用以上工艺步骤。当口服液体制剂改为口服固体制剂时,如完全按照液体制剂的工艺制备固体制剂,可认为工艺选择不合理;反之,当口服固体制剂改为口服液体制剂时,若增加以上工艺步骤,可能使药物

成份发生改变，不能认为工艺无质的改变。当口服液体制剂与口服固体制剂互改时，如改变了以上工艺，则不能认为工艺无质的改变。

（五）应重视改剂型后的服用剂量、临床用药的顺应性等问题，合理选择辅料种类及用量。如片剂、胶囊剂、软胶囊剂等，一般一次服用不宜超过 6 片（粒），且服用剂量不超过 3.0g。

三、关于几个特殊剂型的技术要求

（一）口服凝胶剂

口服凝胶剂作为口服途径给药的新剂型，应提供充分的研究资料说明由其他剂型改为口服凝胶剂的合理性。由于口服凝胶剂采用高分子材料为基质，与原剂型相比，药物成分从基质中的释放行为可能发生明显改变，故应提供充分的研究资料，以说明改剂型品种与原剂型在安全性及有效性方面的一致性。

（二）泡腾制剂

由其他剂型改为泡腾制剂的，应重点考察辅料对药物成分的影响。应根据药物所含成分的性质，考虑选择泡腾制剂的合理性。如含有酸碱性条件下不稳定的成分，不宜制成泡腾制剂。

（三）口腔崩解片

口腔崩解片是一种在口腔内不需水即能崩解或溶解的片剂。该类制剂的名称以“口腔崩解片”为宜。

1. 用量：每次服用量以 1 片为宜，一般不超过 2 片。

2. 性状：口腔崩解片应“在口腔内迅速崩解、口感良好、无砂砾感，容易吞咽，对口腔粘膜无刺激性”，建议将“在口腔内迅速崩解、无砂砾感、口感良好等”的描述放在说明书的【性状】下。

3. 崩解时限：一般要求口腔崩解片应在 1min 内完全崩解，粒度应通过二号筛。介质一般用水，用量应小于 2ml，温度为 37℃，试验方法和装置自行研制，应合理、可行，并提供方法学验证资料。

4. 口腔刺激性：由于口腔崩解片在口腔内有一定的停留时间，应进行粘膜刺激性试验。

5. 用法：放入口中，不需用水（或仅用少量水），不需咀嚼，在口腔迅速崩解溶化，并随唾液吞咽入胃。

（四）分散片

分散片系指在水中能迅速崩解并均匀分散的片剂。

1. 分散片中的药物一般应是难溶性的。
2. 溶出度检查：该类制剂应进行溶出度检查，一般应将溶出度检查方法和限度列入质量标准。
3. 分散均匀性检查：应进行分散均匀性检查，检查方法照《中国药典》2005年版二部片剂项下执行。