

表二、控釋製劑主次要改變定義範圍表：

項目		改變程度	不屬主次要改變	次要改變	主要改變
●不影響釋放之賦形劑(Non-release controlling excipient)變更^{*1}					
填充劑(Filler)			≤5%	>5% 且 ≤10%	>10%
崩散劑 (Disintegrant)	Starch		≤3%	>3% 且 ≤6%	>6%
	Other		≤1%	>1% 且 ≤2%	>2%
結合劑(Binder)			≤0.5%	>0.5% 且 ≤1%	>1%
潤滑劑 (Lubricant)	Ca or Mg Stearate		≤0.25%	>0.25% 且 ≤0.5%	>0.5%
	Other		≤1%	>1% 且 ≤2%	>2%
滑動劑 (Glidant)	Talc		≤1%	>1% 且 ≤2%	>2%
	Other		≤0.1%	>0.1% 且 ≤0.2%	>0.2%
膜衣(Film Coat)			≤1%	>1% 且 ≤2%	>2%
變更百分率總和			≤5%	>5% 且 ≤10%	>10%
賦形劑			只去除或減少某一色素或矯味劑	改變技術等級或規格	新增或刪除
●影響釋放之賦形劑(Release controlling excipient)變更^{*2}					
變更百分率總和			≤5%	>5% 且 ≤10%	>10%
賦形劑			只去除或減少某一色素或矯味劑	改變技術等級或規格	新增或刪除
●批量(Batch Size)變更^{*3}			≤10	>10 倍	-
●製程機器(Manufacturing Equipment)變更			1.由非自動或非機械改用自動或機械 2.改用相同設計及相同原理之設備	改用不同設計及不同原理之設備	-
●製程(Manufacturing Process)變更			製程改變未超過確效範圍	1.已執行確效者，其製程改變超過確效範圍。 2.其餘，視個案而定。	製程步驟改變如：由濕式造粒法改由乾粉直接壓製
●製造場所(Manufacturing Site)變更			同一廠區	鄰近廠區	遷至非鄰近之不同廠區 ^{*4}
應檢附資料			-	溶離率曲線比對 ^{*5}	生體相等性試驗

*1.不影響釋放之賦形劑(Non-release controlling excipient)變更百分率(%),係指該成分變更前後差之絕對值於變更前配方總量的百分率,變更前配方係指原查驗登記之配方。

*2. 影響釋放之賦形劑(Release controlling excipient)變更百分率(%), 係指該成分變更前後差之絕對值於變更前配方之影響釋放賦形劑總量的百分率, 變更前處方係指原查驗登記之配方。

*3. 批量變更係指相較於執行 pivotal bio-study 批次之批量的改變程度。

*4. 惟經中央衛生主管機關判定其改變不影響產品製造及品質時, 得以溶離率曲線比對報告取代生體相等性試驗報告。

*5. 控釋製劑次要改變之溶離率曲線比對要求如下:

A. 延釋劑型(Extended release)-模擬胃腸道 pH 值或至少包含 3 種媒液(例如:水、0.1N HCl、pH 4.5 及 6.8 緩衝液)中之多點溶離率曲線比對試驗。

B. 遲釋劑型(Delayed release)-按檢驗規格溶離率條件, 在酸性段(0.1N HCl)及緩衝液段(pH 4.5~7.5)分段執行之多點溶離率曲線比對試驗, 並另增 2 個轉速(共 3 種轉速)進行測試。有關 3 種轉速之設定, 若成品檢驗規格之溶離試驗裝置為網籃裝置(Basket Method), 可設定為每分鐘 50 至 100 轉速; 若為攪拌槳裝置(Paddle Method), 可設定為每分鐘 50 至 75 轉速。