

微型片剂（化学药品）药学研究技术指导 原则（试行）

2024年2月

目 录

<u>一、概述</u>	1
<u>二、总体考虑</u>	1
<u>三、处方及生产工艺</u>	2
<u>(一) 处方研究</u>	2
<u>(二) 生产工艺</u>	2
<u>2.1 混合/制粒</u>	3
<u>2.2 压片</u>	4
<u>2.3 包衣工艺</u>	5
<u>2.4 充填工艺</u>	5
<u>2.5 批量</u>	5
<u>四、质量研究与质量控制</u>	5
<u>五、稳定性</u>	6
<u>六、参考文献</u>	6

微型片剂（化学药品）药学研究技术指导原则 （试行）

一、概述

微型片剂（Mini-tablets，简称微片）直径通常小于3mm，一般为多单元型制剂。微片具有易吞服、剂量准确且可灵活调整剂量等优点，可适用于儿童、吞咽困难等患者用药。

根据临床用药需求，微片可开发成速释、缓释、肠溶微片等。微片可充填于胶囊中或灌装于袋、瓶内，根据需要可配置计数器以准确计量给药的微片数量。

本指导原则适用于新药和仿制药的药学研究，重点阐述处方工艺开发、质量控制、稳定性研究等方面研究的技术要求。

本指导原则仅代表药品监管机构当前的观点和认知，不具有强制性的法律约束力。随着科学研究的进展，本指导原则中的相关内容将不断完善与更新。

二、总体考虑

申请人应根据临床目标人群的用药需要，合理研究确定微片的单片载药量和尺寸，便于临床给药剂量的调整、防止患者吞咽时出现呛咳、咀嚼导致破碎等风险。微片尺寸包括直径和厚度等，直径厚度比通常为1；为避免患者咀嚼破坏微片结构改变药物溶出行为，建议微片直径更小。同时申请人

应遵循《儿童用药(化学药品)药学开发指导原则(试行)》、《儿童用药口感设计与评价的技术指导原则(试行)》、ICH Q8等相关技术要求,选择适合临床目标人群的辅料种类及用量,合理设计生产工艺,研究确定有效的过程控制措施、制定合理的控制策略。

三、处方及生产工艺

(一) 处方研究

基于剂型特点和临床治疗需求,辅料选择时应重点关注影响辅料流动性、可压性等功能性指标,同时参照《儿童用药(化学药品)药学开发指导原则(试行)》等指导原则选择适合临床目标人群的辅料种类和用量。还需关注原料药的晶型/晶癖、密度、粒度及粒度分布等影响流动性的指标。

按照ICH Q8等技术指导原则,科学设计实验。处方研究中需关注混合物料的流动性、填充性、可压性(需关注低压力下成片的可行性),通过研究确定合理处方,明确原辅料关键理化特性,制定合理的控制策略。

对于需要提高适口性、改变药物的溶出行为或基于生产等需要,可对微片进行包衣。

(二) 生产工艺

微片的生产流程同普通片剂,通常采用粉末直接压片、湿法制粒压片、干法制粒压片等生产工艺。微片生产和质量控制方面较普通片剂有更多的要求,应通过研究建立良好控

制微片质量的工艺控制要求，混合工序应关注混合物料的流动性和可压性；压片工序是微片与普通片区别最大的操作单元，微片单个冲头上含多个冲针，在工艺设计时需重点考虑压片机的精度、稳定性等性能，选择适合的冲模的材质及质量；微片充填工序需关注微片重量、充填粒数的准确性。

申请人应根据制剂特性，基于已有的生产经验、知识，按照ICHQ8等技术指导原则进行工艺研究，确定关键生产步骤、工艺参数及其可接受范围，建立合理的工艺控制措施和关键中间产品的内控标准。

2.1 混合/制粒

采用粉末直接压片工艺，根据产品工艺特点建议对例如混合工序的加料顺序、混合速度与混合时间或总混合转数等参数进行研究。在工艺开发阶段根据分析方法的灵敏度、取样装置的适用性，选择尽可能少的取样量考察混合均匀度，积累数据，根据工艺研究、工艺验证等研究验证数据确定合理的商业化生产混合均匀度取样量。在工艺验证阶段，混合均匀度应增加取样点数量。

采用制粒压片工艺，根据产品工艺特点建议对例如制粒工序的制粒参数、筛分工序的目数、混合工序的加料顺序、混合速度及时间等参数进行研究。混合均匀度要求同粉末直接压片工艺。根据质量控制需要，建议对不同粒度范围中间产品的药物含量进行研究，基于后续生产步骤的质量控制建

立合理的控制策略。

中间产品需具有符合微片压片要求的流动性和粒度。流动性通常采用休止角/卡尔指数等进行评价。

2.2 压片

压片模具是压片工序关键部件，由于微型片剂的直径通常小于3毫米，建议压片模具的选择关注以下内容：1) 冲模弧度：微片的外观包括平面型、平面斜边、平面弧边，和双凸面型。平面斜边和平面弧边为微片常见外形，可承受更高的额定压力。2) 精度：需严格控制精度（精确至微米）以确保冲针与中模冲孔的准确对位。3) 材质：一般选用硬度高的材质，如6CrW2Si（6铬钨2硅）。4) 组合方式：分为整体型和组装型，其中整体型冲针破损后无法更换，整个冲模无法继续使用；组装型可以更换受损冲针，具有灵活性，且冲杆和螺旋头为组合结构，可以有效防止卡顿，压片时受力更均匀，减少冲头磨损和片重波动。组装型冲针又可分为销固定型、外嵌型和内嵌型，其中内嵌型易拆装，可快速更换冲针。5) 压片模具组装：需要关注压片机组装过程的规范性、生产过程中可能发生的冲头与模圈受损现象，建议制订严格的验收标准、验收程序和维护保养规划。6) 生产中的监控：冲针数量多且细，出现磨损或断裂的风险高，为避免损坏，应有严格的加工强度、精确度、机械稳定性。需要特别关注冲针受损情况，可通过压片压力或微片硬度的波动、微片或冲针

外观的变化进行监测，或采用金属检测器等进行检查。

在工艺研究和验证阶段，应制定合理的过程控制，可以基于模具冲针数量、压片生产的时间，确定合理的取样频率和取样数量。

微片的重量差异可直接影响含量均匀度和给药剂量的准确性，通常单粒重量差异应不超过15%，限度范围需依据临床用药需求和质量控制的需要合理设定。

2.3 包衣工艺

微片包衣工艺包括流化床包衣和锅包衣，需科学设计实验，根据产品工艺特点确定例如包衣工艺的进风温度和雾化气压、产品温度、喷液速率、进风量、包衣增重等参数。

2.4 充填工艺

微片充填的计数主要为在线控制，通常采用计量盘+激光数粒、计量盘+集成摄像计数等方式，采用有效手段控制充填工序的微片充填误差。根据临床单次给药剂量的需要，选择胶囊、铝塑复合袋等进行充填；对于多剂量给药的制剂，可选择瓶装，并采用自动计数装置或手动计数装置，关注计数的准确性。最终制剂应符合相应的质量控制要求的规定。

2.5 批量

微片充填于胶囊、铝塑复合袋等的，批量按最终成品数量计，可参照《化学仿制药注册批生产规模的一般性要求》。

四、质量研究与质量控制

微片的关键质量属性通常包括但不限于性状、重量差异、含量、含量均匀度、溶出度、有关物质及微生物限度等，按照化学药品质量控制相关指导原则开展研究。

通常以单个制剂单元或单次服用的最小剂量（二者取其小）微片数作为一个单位进行溶出行为、含量均匀度或重量差异研究。由于微片和普通片相比比表面积较大，可能存在与普通片溶出行为不一致的情况。

五、稳定性

按照ICHQ1、《化学药物（原料药和制剂）稳定性研究技术指导原则（修订）》等开展微片稳定性研究。对于开启后需多次使用或多剂量包装的产品，应结合临床使用情况、参考相关指导原则进行使用中稳定性试验。

对于需将微片与软食、饮料等混合使用的，建议参考相关技术要求，使用临床可能用于辅助给药的软食、饮料进行相容性研究，考察时间应涵盖临床给药时间，考察指标应包括含量、有关物质、溶出行为等，根据研究结果在说明书中明确制剂在临床使用中的具体给药方法。对于研究显示可能影响生物利用度的，需关注混合后服用对体内生物利用度的影响。

六、参考文献

1.国家药品监督管理局.《儿童用药（化学药品）药学开发指导原则（试行）》.2020年12月.

2.国家药品监督管理局.《儿童用药口感设计与评价的技术指导原则（试行）》.2022年10月.

3.国家药品监督管理局.《化学药物（原料药和制剂）稳定性研究技术指导原则》.2015年02月.

4. WHO. Technical Report Series, No. 970, 2012. Annex5. Development of paediatric medicines: points to consider in formulation [R]. 2012.

5. ICH Q1A(R2): Stability Testing of New Drug Substances and Products, February 2003.

6. ICH Q8(R2): Pharmaceutical Development, August 2009.

7. FDA. Guidance: Use of Liquids and/or Soft Foods as Vehicles for Drug Administration: General Considerations for Selection and In Vitro Methods for Product Quality Assessments(2018).

8. FDA. Guidance: Size of Beads in Drug Products Labeled for Sprinkle(2012).

9. Alfred C. F. Rumondor, David Harris, Francis Flanagan. Minitablets: Manufacturing, Characterization Methods, and Future Opportunities. American Pharmaceutical Review. Saturday, July 30, 2016.

10.刘涓,任连杰.儿童用药新剂型—微片的评价和思考[J].药学与临床研究. 2021;29(5).