

1 微型片剂（化学药品）药学研究技术指导原则

2 （征求意见稿）

3

4 一、概述

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

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

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

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

17 二、总体考虑

18 申请人应根据临床目标人群的用药需要，合理确定微片
19 的单片载药量和尺寸（包括直径和厚度等，多数微片直径厚
20 度比约为1），便于临床给药剂量的调整、防止患者吞咽时出
21 现呛咳、咀嚼导致破碎等风险，保证商业化生产质量稳定。
22 同时申请人应遵循《儿童用药（化学药品）药学开发指导原

23 则（试行）》、《儿童用药口感设计与评价的技术指导原则
24 （试行）》、ICHQ8等相关技术要求，选择适合临床目标人
25 群的辅料种类及用量，合理设计生产工艺，研究确定有效的
26 过程控制措施、制定合理的控制策略。

27 三、处方及生产工艺

28 1.处方研究

29 基于剂型特点和临床治疗需求，辅料选择时应重点关注
30 影响辅料流动性、可压性等功能性指标，同时参照《儿童用
31 药（化学药品）药学开发指导原则（试行）》等指导原则选
32 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
33 晶型、密度、粒度及分布等影响流动性的指标。

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

38 对于需要提高适口性、改变药物的溶出行为或基于生产
39 等需要，可对微片进行包衣。

40 2.生产工艺

41 微片的生产流程同普通片剂，通常采用粉末直接压片、
42 湿法制粒压片、干法制粒压片等生产工艺。微片生产和质量
43 控制方面较普通片剂有更高的要求，应通过研究建立良好控
44 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

45 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
46 元，微片单个冲头上含多个冲针，在工艺设计时需重点考虑
47 压片机的精度、稳定性等性能，选择适合的冲模的材质及质
48 量；填充工序需关注微片重量、充填粒数的准确性。

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

53 2.1 混合/制粒

54 采用粉末直接压片工艺，需对混合工序的加料顺序、混
55 合速度、混合时间等进行研究，混合均匀度取样量通常与填
56 充单次剂量一致，如采用不同的取样量，应进行合理论证。
57 在工艺研究及工艺验证阶段，混合均匀度应增加取样数量。

58 采用制粒压片工艺，需对制粒工序的制粒参数、筛分工
59 序的目数、混合工序的加料顺序、混合速度及时间等进行研
60 究。混合均匀度要求同粉末直接压片工艺。建议对不同粒度
61 范围物料的药物含量进行研究，基于后续生产步骤的质量控
62 制需要建立合理的控制策略。

63 混合物料需具有良好的流动性和合适的粒度。流动性通
64 常采用休止角/卡尔指数进行评价。混合物料的粒度及分布应
65 通过研究确认。

66 2.2 压片

67 冲模是压片工序关键部件。冲模的选择应关注以下内容：
68 1) 冲模弧度：微片的外观包括平面型(Flat)、平面斜边 (Flat
69 face bevel edge, FFBE)、平面弧边 (Flat face radius edge,
70 FFRE), 其中平面型微片的模具成本低廉, 易于测量和维护,
71 但平面冲针更易发生黏冲; 平面斜边和平面弧边为微片首选
72 外形, 微片可承受更高的额定压力。2) 精度: 需严格控制精
73 度(精确至微米)以确保冲针与中模冲孔的准确对位。3) 材质:
74 一般选用硬度高的材质, 如6CrW2Si (6铬钨2硅)。4) 组合
75 方式: 分为整体型和组装型, 其中整体型冲针破损后无法更
76 换, 整个冲模无法继续使用; 组装型可以更换受损冲针, 具
77 有灵活性, 且冲杆和螺旋头为组合结构, 可以有效防止卡顿,
78 压片时受力更均匀, 减少冲头磨损和片重波动。组装型冲针
79 又可分为销固定型、外嵌型和内嵌型, 其中内嵌型易拆装,
80 可快速更换冲针。5) 压片冲模组装: 需要关注压片机组装过
81 程的规范性、生产过程中可能发生的冲头与模圈受损现象,
82 建议制订严格的验收标准、验收程序和维护保养规划。6) 生
83 产中的监控: 冲针数量多且细, 容易出现磨损或断裂, 为避
84 免损坏, 应有严格的加工强度、精确度、机械稳定性。需要
85 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、
86 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
87 检查。

88 在工艺研究和验证阶段, 应制定合理的过程控制, 可以

89 基于模具冲针数量、压片生产的时间，确定合理的取样频率
90 和取样数量。

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

94 2.3 包衣工艺

95 微片包衣工艺包括流化床包衣和锅包衣，需科学设计实
96 验，确定包衣工艺的进风温度、产品温度、喷液速率、进风
97 量、包衣增重等。

98 2.4 充填工艺

99 微片充填的计数主要为在线控制，分别采用计量盘+激
100 光数粒、计量盘+集成摄像计数两种方式，采用有效手段控制
101 填充工序的微片填充误差。根据临床单次给药剂量的需要，
102 选择胶囊、铝塑组合袋进行填充；对于多剂量给药的制剂，
103 可选择瓶装，并采用自动计数装置或手动计数装置，关注计
104 数的准确性。最终制剂应符合相应的质量控制要求的规定。

105 2.5 批量

106 微片填充于胶囊、铝塑组合袋的，批量按最终成品数量
107 计，可参照《化学仿制药注册批生产规模的一般性要求》。

108 四、质量研究与质量控制

109 微片的关键质量属性通常包括但不限于性状、重量差异、
110 含量、含量均匀度、溶出度、有关物质及微生物限度等，按

111 照化学药品质量控制相关指导原则开展研究。

112 应以单次服用的最小剂量微片数作为一个单位进行溶
113 出行为、含量均匀度或重量差异研究。由于微片的比表面积
114 较大，微片溶出可能与改良前制剂不一致，应关注生物等效
115 性评价结果。

116 五、稳定性

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

121 对于需将微片与软食、饮料混合使用的，建议参考相关
122 技术要求，使用临床可能用于辅助给药的软食、饮料进行相
123 容性研究，考察时间应涵盖临床给药时间，考察指标应包括
124 含量、有关物质、溶出行为等，根据研究结果在说明书中明
125 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
126 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
127 响。

128 【参考文献】

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

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

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

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

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

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

141 7. FDA.Guidance:Use of Liquids and/or Soft Foods as
142 Vehicles for DrugAdministration:GeneralConsiderations for
143 Selection andIn Vitro Methods for ProductQuality Assessments
144 (2018) .

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

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