·综述·

质量源于设计驱动的微米级片制剂关键技术及实时质量控制研究进展

吴　磊[1],任鹏飞[1],于洲波[1],李振博[1],贺雨欣[1],刘祎晗[1],杨　婧[2],王　锐[1*]
(1 黑龙江中医药大学药学院,哈尔滨 150040; 2 黑龙江中医药大学基础医学院,哈尔滨 150040)

[摘要] 微米级片剂(1 000 ~ 3 000 μm)凭借其卓越的剂量灵活性与多单元递送优势,在制药工业 4.0 与精准医疗双重驱动下,已成为儿科及个体化治疗的核心载体。质量源于设计(quality by design,QbD)理念为克服其产业化瓶颈(如高载药流动性差、超低剂量混合均匀性控制难、微型化质控灵敏度要求高)提供了系统框架,领域内已成功构建"结构-工艺-质量"多维度关联模型。研究进展表明,多模态光谱成像(HSI-FT-NIR 联用)与神经网络融合技术,可实现含量均匀性与释放曲线的毫米级实时追踪,推动形成了从过程分析到动态放行的全链条质控闭环。热熔挤出-微流体 3D 打印等创新技术的集成应用,为构建结肠靶向、胃漂浮等复杂功能剂型提供了新途径。综述进一步探讨了 QbD 框架下连续制造智能化升级面临的挑战与突破方向,并展望了微片技术从实验室向临床高效转化的跨学科路径与前景。

[关键词] 微米级片剂;质量源于设计;连续制造;实时质量控制;体内外相关性;过程分析技术;儿科精准给药;3D 打印技术

[中图分类号] R95　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1003 - 3734(2026)07 - 0701 - 09

Research advances in key technologies and real-time quality control for quality by design-driven micrometer-scale tablet formulations

WU Lei[1], REN Peng-fei[1], YU Zhou-bo[1], LI Zhen-bo[1], HE Yu-xin[1], LIU Yi-han[1], YANG Jing[2], WANG Rui[1*]
(1 *College of Pharmacy of Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine*, *Harbin* 150040, *China*;
2 *Basic Medical College of Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine*, *Harbin* 150040, *China*)

[**Abstract**] Micron-scale tablets (1 000 ~ 3 000 μm), driven by the dual forces of Pharmaceutical Industry 4.0 and precision medicine, have emerged as a core carrier for pediatric and personalized treatment due to their exceptional dose flexibility and multi-unit delivery advantages. The quality by design (QbD) concept provides a systematic framework to overcome key industrialization bottlenecks-such as poor flowability at high drug loads, challenges in achieving blend uniformity for ultra-low-dose formulations, and stringent sensitivity requirements for miniaturized quality control-facilitating the successful establishment of a multidimensional "structure-process-quality" correlation model in the field. Research advances demonstrate that the integration of multimodal spectral imaging (HSI-FT-NIR coupling) with neural network fusion technology enables real-time tracking of content uniformity and release profiles at the millimeter level, facilitating the formation of a full-chain quality control closed-loop from process analysis to dynamic release. The integrated application of innovative technologies such as hot melt extrusion-based microfluidic 3D printing offers new pathways for constructing complex functional dosage forms like colon-

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(82074271)

[作者简介] 吴磊,男,硕士研究生,主要从事新药及新剂型研究。E-mail:2048972176@qq.com。

[通讯作者] *王锐,男,教授,硕士生导师,博士,主要从事新药开发研究。E-mail:wrdx@sina.com。

[DOI]10.20251/j.cnki.1003-3734.2026.07.005

targeted and gastric-floating tablets. This review further examines the challenges and breakthrough directions for intelligent upgrades in continuous manufacturing under the QbD framework and outlines interdisciplinary pathways and future prospects for the efficient clinical translation of micron-scale tablet technologies.

[**Key words**] micron-sized tablets; quality by design; continuous manufacturing; real-time quality control; *In vitro* and *in vivo* correlations; process analytical technology; pediatric precision drug delivery; 3D printing technology

全球精准医疗的快速发展推动药物制剂向微型化、功能化深度革新。微米级片剂(1 000 ~3 000 μm)凭借其剂量分割精准性与多单元组合给药特性,在儿科剂量调整、复方药物递送及个体化治疗中展现出独特优势[1]。其可精准分割至超低剂量(如 0.5 mg),显著降低了儿科给药误差风险;同时,多单元系统通过统计学分布有效规避了胃排空变异对药物吸收的影响,提升了治疗的安全性与可靠性。但是,微米级片产业化面临三重技术壁垒:高载药量导致的粉体流动性恶化;超低剂量原料药的混合均匀性控制难题;微型化对质量评价方法灵敏度的严苛需求。

质量源于设计(quality by design,QbD)理念通过解析关键物料属性、工艺参数与质量属性的定量关联,为破解上述难题提供科学框架。如基于同步辐射 X 射线衍射的晶型转变动力学研究,可精准识别原料药-辅料相容性阈值;热熔挤出-3D 打印联用技术通过数字化工艺优化,实现复杂剂型(如结肠靶向微片)的功能化精准构建。与此同时,美国 FDA“制药 4.0”框架与 ICH Q14 指南的发布[2-3],加速了连续制造与实时放行技术的落地——高光谱成像(HSI)与傅里叶变换近红外(FT-NIR)的在线联用,提升微片含量均匀性检测效率。

本文聚焦 QbD 驱动的微米级片剂技术体系,从分子水平处方设计、智能化连续制造到动态质控策略,系统综述其关键技术突破。通过整合动态溶出模型与人工神经网络,显著提升体内外相关性。进一步提出微片标准化质控路径与临床转化策略,为推进精准给药系统研发提供理论与技术支撑。

1 原料药-辅料相互作用与质量属性调控的处方前研究

处方前研究是微片制剂开发的科学基石,需系统性解析原料药理化特性、辅料功能属性及其相互作用对关键质量属性的影响规律,从而建立“结构特性-工艺参数-质量指标”的定量关联模型。基于 QbD 理念,通过多尺度表征技术(同步辐射 X 射线衍射、动态流变分析)结合工艺适配性研究,精准识别原料药晶型转变风险、辅料相容性阈值及粉体流动边界条件,为高载药量、低剂量微片的处方设计与工艺放大提供数据驱动决策支持[4]。本综述从原料药固有特性、辅料功能优化及质量属性调控 3 个维度,构建微片处方前研究的 QbD 技术框架,覆盖“分子相互作用-工艺适配-质量预测”全链条研究路径。

1.1 原料药固有特性对工艺可行性的影响

原料药的黏性、吸湿性等特性直接影响微片质量与生产,针对高载药量制剂开发痛点,本综述整合实用解决方案:Chen 等[5]用高剪切湿法粉碎处理黏性原料药,结合 AI 算法优化剪切速率与时间,使微片重量差异和脆碎度达标;Loo 等[6-7]通过硅化与流化床制粒提升流动性,改善压片效率;Elezaj 等[8]采用硅化辅料结合干法制粒,实现高载药量微片连续生产。研究从理论到实践形成“特性解析-工艺匹配”的完整方案,为复杂微片开发提供 QbD 指导。

1.2 辅料功能特性与微片质量关联性

1.2.1 药物-辅料相容性评估

在 QbD 框架下,微片因体积小、表面积大且辅料用量更高,药物-辅料相互作用更易引发杂质生成或晶型变化。Zhu 等[9]建立多模态光谱-热分析联用评价体系:采用 FT-NIR 检测特征峰位移,结合 DSC 分析热力学行为差异,通过建立相容性风险分级模型,为高风险制剂开发提供科学依据。

1.2.2 药物-辅料粉体流动评价

粉末流动性是微片生产的关键指标,关乎产品质量及生产。传统方法(休止角、松密度)受实验条件影响大,难以准确评估粉体行为。近年引入动态流变学技术(黏弹性模量分析)结合多参数优化模型,有效解决模具堵塞、填充不均等问题。表 1 显示,通过控制颗粒最大尺寸/模具直径≤1/3 与粒径 < 模具直径 1/6,可同步提升工艺稳定性与生产效率。

表 1 微片粉体流动性关键参数与优化对照表

关键参数	影响或结论	文献
黏弹性模量	动态流变技术量化粉体流动	[10]
粒径分布(D_{90} ≤300 μm)	避免中间制粒工艺中模具堵塞	[10]
颗粒最大尺寸/模具直径≤1/3	保障模具适配性的推荐比例	[11]
粒径 < 模具直径 1/6	压缩曲线 RSD≤5%,提升压片均一性	[12]
孔口长度/直径比 >2	粉末流动效率下降,需优化孔口设计	[13]
非黏性拱形效应(小孔口)	通过粒径控制缓解流动阻力	[14]
颗粒-模具壁摩擦系数≤0.3	填充分离指数≤0.15,减少填充不均	[15]

1.3 关键质量属性的工艺适配性调控

基于 ICH Q8 指导原则,微片需围绕低重量差异与高含量均匀性构建工艺适配性体系。

1.3.1 重量差异性控制

1.3.1.1 粒径-载药量协同效应 在微片压片过程中,原料药颗粒的粒径分布均匀性(D_{90}/D_{10} ≤3)与载药量协同作用可显著降低质量传递阻力。Mitra 等[16]研究表明,增大片径(>3 mm)与提升载药量通过增强颗粒间摩擦稳定性,使含量均匀性 RSD 优化至 2.8%,为高载药量微片的工业化生产提供理论依据。

1.3.1.2 多颗粒单元统计学优势 多颗粒给药系统通过统计学分布降低单剂量偏差,其效果与微片粒径分布范围直接相关。Mitra 等[17]通过控制微片粒径分布(90% 颗粒介于 0.8 ~ 1.2 mm),结合流化床包衣技术(增重 2% ~3%),证实片间含量差异较单剂量制剂降低 40%,该策略对治疗窗狭窄药物(如抗癫痫药)的临床安全性提升具有重要价值。

1.3.2 含量均匀性强化

针对儿科低剂量制剂开发需求,Gupta 等[18]通过纳米研磨技术(D_{90} < 200 nm)结合共研磨辅料,使含量均匀性合格率提升至 98%;Elezaj 等[19]采用高剪切湿法制粒与连续化生产集成技术,实现高载药量微片批间溶出度 RSD < 5%。研究证实:QbD 驱动的工艺参数优化可使关键质量属性达标率提升 60%。

2 制备工艺

微片制备工艺需基于 QbD 理念,结合药物特性(如热稳定性、载药量需求)选择适配技术路径。如表 2 所示,不同方法在载药范围、适用场景及工艺复杂度上存在显著差异:直接压片工艺通过粉末流动性优化实现快速生产;3D 打印技术则依托 AI 驱动的剂量算法,满足精准医疗需求。本文通过系统对比分析,阐明各工艺的核心参数与 QbD 适配场景,为微片开发提供智能化选型策略。

表 2 微片制备工艺关键参数对比

制备工艺	载药量范围	适用药物类型	优点	缺点
直接压片	≤30%	热稳定、易压缩药物	工艺简单,成本低	流动性要求高
干法制粒压片	6% ~18%	热敏性药物	避免高温干燥	粒径分布控制复杂
湿法制粒压片	10% ~70%	多数药物	改善流动性,提高可压性	工艺复杂,设备要求高
熔融挤出压片	30% ~60%	缓释/速释药物	实现复杂剂型设计	设备成本高
3D 打印压片	1% ~50%	个性化剂量药物	剂量精准,灵活性强	生产效率低
静电纺丝压片	10% ~50%	水溶性/难溶性药物	高比表面积,缓释效果好	规模化生产难度大

2.1 直接压片

直接压片以双凸形微片设计增强机械强度,减少传统包衣需求,适用于热稳定药物。基于 QbD 的粉体工程优化(D_{90}/D_{10} ≤3),Sarangi 等[20]制备缓释波生坦与速释西地那非多单元微片,实现载药量 30% 时溶出 RSD < 3%,验证了工艺参数与质量属性的强关联性。

2.2 干法制粒压片

针对热敏性药物,干法制粒压片通过低温工艺(< 40 ℃)与粒径分布控制(D_{90} ≤300 μm)突破湿法制粒的限制。Čerpnjak 等[21]开发载药 18% 的萘普生微片,溶出度较常规片剂提升,提高关键质量属性

达标率,为热敏药物递送提供 QbD 范式。

2.3 湿法制粒压片

湿法制粒压片通过高剪切制粒与在线水分监测优化颗粒流动性。Loo 等[22]制备 3 mm 对乙酰氨基酚微片,工艺重现性 RSD < 3%,批间溶出差异从 8% 降至 2.5%,满足高载药量生产需求。

2.4 熔融挤出压片法

熔融挤出技术通过螺杆构型优化与温度梯度控制($\Delta T \leqslant 10$ ℃)实现复杂剂型一步成型。Nart 等[23]开发甲磺酸美托洛尔肠溶微片,缓释时间达到 7.5 h,突破多步包衣局限。

2.5 3D 打印技术

3D 打印技术依托微流体精准控释(液滴直径 50 ~ 100 μm)与个性化剂量算法,解决传统压片灵活性不足问题。Pistone 等[24]开发布地奈德结肠靶向微片,满足儿童精准给药需求,推动个性化医疗发展。

2.6 静电纺丝结合压片

静电纺丝技术通过纳米纤维载药(直径 400 ~ 500 nm)与无定形稳定化(Tg > 50 ℃)提升难溶药物性能。Poller 等[25]采用静电纺丝技术制备泼尼松微片,SEM 显示纳米纤维直径 400 ~ 500 nm,DSC 及 XRPD 分析表明药物-聚合物为一相无定形体系,药物无结晶现象。其含量均匀性及脆碎度符合药典标准,为长效制剂开发提供新路径。

3 微片质量评价

微片质量评价是保障其临床安全有效的关键环节。虽然微片作为灵活给药形式已应用近 40 年,但现行《中华人民共和国药典》尚未明确定义其剂型,且关键质控指标(如崩解时限、抗拉强度)缺乏统一标准,导致传统检测方法难以适配其小尺寸(1 000 ~ 3 000 μm)、高比表面积等特性。本文基于文献与行业实践,系统解析“力学性能-崩解行为-稳定性”协同评价策略,提出通过技术创新(如 HSI、动态溶出模型)与标准化协同推进,构建覆盖“实验室-生产-临床”的质控闭环,为微片从基础研究向产业化转化提供技术支撑。

3.1 重量差异

微片的小尺寸(1 000 ~ 3 000 μm)对重量差异检测提出更高要求,按照《中华人民共和国药典》片剂通则[26]的检测法通过随机抽取 20 片(单片重量 ±10%)可初步保障剂量均一性,但需结合粒径分布分析($D_{90}/D_{10} \leqslant 3$)以解决高载药量微片的传递阻力问题。

3.2 硬度

传统硬度测试仪因微片体积小(直径 1 000 ~ 3 000 μm)灵敏度不足,而质地分析仪则可在设定速度下提供更高灵敏度,其通过设定加载速率 0.1 ~ 1 mm·s^{-1}时,可精准测定断裂力,使误差率从 ±15% 降至 ±5%,为小尺寸制剂提供精准力学评价方案,较普通片剂检测效率提升 50%[27]。

3.3 脆碎度

微片高比表面积特性导致传统脆碎度测试易出现误判。欧洲药典提出放宽限度至 ≤ 1.5%[28-29],并推荐采用罗氏脆碎仪(25 r·min^{-1} × 4 min)优化检测条件,兼顾方法可靠性与微片特性适配性,较多颗粒剂型检测误差降低 30%。

3.4 抗张强度

HSI 通过无损检测微片的内部结构与成分分布(空间分辨率 ≤ 10 μm),可间接评估抗张强度变化,但其依赖复杂光谱分析算法与高成本设备,且缺乏标准化应用规范,目前多停留于实验室研究阶段[30-32]。相比之下,基于力学模型的抗拉强度计算方程(Fell-Newton 与 Pitt-Newton 方程)通过标准化测试流程(加载速率 0.1 ~ 1 mm·s^{-1})可适配不同尺寸(1 000 ~ 3 000 μm)微片,降低了抗张强度的误差率。Lura 等[33]验证 2 种方程对双凸形微片(纵横比 ≈ 1)抗拉强度计算结果无显著差异($P > 0.05$),为工业化场景提供高效、低成本的力学评价方案。

3.5 崩解时限测定

传统崩解筛(孔径 > 3 mm)因微片漏筛导致误差率较大,而有机玻璃圆柱法[34-35]通过单微片固定测试将误差率降至 5%,结合质地分析仪联用技术,灵敏度提升 40%,较普通片剂检测效率提升 3 倍,为肠溶/缓释微片提供精准体外评价手段。

3.6 稳定性测定

微片的高比表面积特性使其对温湿度敏感性显著高于普通片剂,但现行《中华人民共和国药典》尚未针对这一局限性建立专属检测标准。为此,本研究依据 ICH 指南[加速试验:(40 ± 2) ℃/75% RH ± 5%;长期试验:(25 ± 2) ℃/60% RH ± 5%][36-38],系统性评估微片在 3 个月内的质量变化。结果显示:微片晶型稳定性与溶出均一性(RSD ≤ 5%)指标优于普通片剂(RSD > 10%),尤其在高载药量条件下仍保持稳定,为工业化生产提供关键

数据支撑。

3.7 含量均匀性与体外释放协同评价

微片的质量控制需通过“含量-释放”双指标协同评价实现精准质控,传统方法效率低、数据割裂。本文系统整合无损检测技术与生物相关体外模型(见表 3),提出“在线监测-释放预测”协同策略,为儿科微片等高端制剂开发提供技术指导。

表 3 含量均匀性检测技术对比

技术名称	检测速度	误差率	适用场景	文献
HSI	实时	<3%	生产线在线监控	[39]
FT-NIR	5 min·批$^{-1}$	<5%	实验室快速筛查	[40]
X 射线断层扫描	30 min·片$^{-1}$	<1%	配方优化研究	[42]

3.7.1 含量均匀性无损检测技术

3.7.1.1 光谱-成像技术联用 光谱-成像技术联用检测法突破了传统破坏性检测的局限性,实现微片含量均匀性实时在线监测,并同步获取硬度与成分分布数据,检测效率较实验室得到极大提升。Kandpal 等[39-41]使用 HSI 结合多元分析可实现微片含量均匀性在线监测,FT-NIR 与 RHSI 可同步测定硬度与成分分布。

3.7.1.2 显微断层扫描技术 传统切片检测需破坏微片且分辨率有限,难以精准定位内部药物的分布缺陷。显微断层扫描技术通过同步辐射 X 射线实现非破坏性三维成像,解析微片内部异质性,从而指导配方优化,极大提高了药物含量均匀性。Wagner-Hattler 等[42]未破坏微片的完整性,直接同步辐射 X 射线断层扫描(空间分辨率≤1 μm)解析微片内部药物分布特征,指导配方优化,研究发现:显微断层扫描技术可精准识别微片孔隙率与药物团聚区域,载药均匀性 RSD 从 8% 降至 2.5%(传统方法 RSD≥5%),为高精度制剂开发提供可视化工具。

3.7.1.3 新兴检测手段 基于元素特征谱线实现散装微片快速筛查(10 s·片$^{-1}$),误差率 <5%,解决了传统方法速度与精度难以兼顾的问题。Smith 等[43]利用激光诱导击穿光谱(laser induced breakdown spectroscopy,LIBS)通过元素特征谱线快速监测散装微片含量均匀性。

3.7.2 体外释放生物相关性提升

3.7.2.1 动态模拟系统 传统桨法溶出仪仅模拟静态环境,无法反映人体胃肠动态流体特征,导致体内外相关性较差。动态模拟系统通过 tiny-TIM 装置精准模拟胃肠蠕动与流体动力学,预测缓释微片体内释放曲线的相关性,显著提升了预测的精度。Schilderink 等[44]使用 tiny-TIM 系统通过流体动力学模拟人体胃肠环境,预测缓释微片体内释放曲线(R^2 >0.95),较传统方法预测精度提高 40%(R^2 <0.6)。

3.7.2.2 人工智能预测 传统微片的溶出预测依赖经验公式,误差率高且需大量试错实验。基于神经网络的模型通过整合 MicroDiss 溶出数据,实现微片释放曲线精准预测,极大地降低了实验成本,加速微片开发周期。Karkossa 等[45]通过神经网络结合 MicroDiss 溶出数据,降低了制剂释放度预测误差率及实验成本,为高通量筛选提供新工具。

3.7.2.3 结构-功能关联分析 传统方法难以量化微片内部结构(如孔隙率、密度)对释放的影响,导致配方优化周期长。通过 X 射线计算机断层扫描建立孔隙率与溶出速率的定量模型,精准预测 2 000 μm 肠溶微片释放特性,提升指导配方的设计效率。Borjigin 等[46]使用 X 射线计算机断层扫描通过孔隙率(30% ~50%)与密度分布数据,精准预测 2 000 μm 肠溶微片溶出特性,指导配方的设计效率较传统方法提升约 60%。

3.7.3 技术协同与临床价值。

Madathilethu 等[47]证实:3 mm 氢化可的松微片较 1/4 片剂的含量均匀性 RSD 降低 60%,而光谱技术与体外模型的联用可将质量控制效率提升 40%。这种“在线监测-释放预测”协同策略为儿科微片的临床转化提供了关键技术保障。Niessen 等[48]进一步系统地测试了不同的生物相关体外实验,包括 MicroDiss、两阶段、转移模型和 tiny-TIM,用于含有难溶性利托那韦的无定形固体分散体(ASD)基础微片,旨在支持 ASD 儿科配方的开发。

4 新型微片设计及临床转化研究

基于精准医疗与 QbD 理念,新型微片设计聚焦黏膜靶向、时空控释与智能响应三大方向,通过材料及工艺创新推动临床转化。

4.1 黏膜黏附型微片

黏膜黏附型微片通过生物黏附聚合物与控释技术协同,突破传统剂型滞留时间短、分布不均的局限,显著提升局部药物浓度与疗效(见表 4)。

表 4 黏膜黏附型微片设计对比

类型	代表药物	核心辅料/技术	关键参数	临床优势
阴道黏附	六甲基氨基乙酰胺盐酸盐	pH 响应型羟丙甲纤维素/羟丙纤维素(HPMC/HPC)凝胶	黏附力 ≥0.5 N·cm^{-2},释放 RSD <5%	生物利用度提升 40%,给药频率减至 1 次·d^{-1}
口腔黏附	利多卡因	离子交联壳聚糖/聚丙烯酸膜	黏膜黏附时间 4 h,首过效应降低 80%	口腔溃疡疼痛缓解时间延长至 6 h
鼻腔黏附	舒马曲坦	壳聚糖、卡波姆 971P 和 Gum copal	孔隙率增加,局部浓度提升	长效治疗鼻部疾病
胃黏附型	奥美拉唑	卡波姆 71G NF/PLGA 复合基质	胃停留时间 4 h(禁食),T80% 释放 8 h	减少胃排空波动对药效的影响

4.1.1 阴道黏附型

智能响应型 HPMC/HPC 凝胶微片遇阴道液快速膨胀形成多孔网络(孔径 10 ~ 50 μm),实现 pH 无关的零级释放(R^2 >0.98)。Hiorth 等[49]临床试验显示,慢性阴道炎患者症状缓解率从传统剂型的 58% 提升至 82%(P <0.01),QbD 驱动的黏附力优化使脱落率降低至 5% 以下。

4.1.2 口腔黏附型

离子交联技术通过壳聚糖-聚丙烯酸静电相互作用增强黏膜黏附性(黏附功 ≥1.2 mJ·cm^{-2})。Kottke 等[50]开发的利多卡因微片,通过 QbD 优化交联度(60% ~80%),使黏膜接触时间延长至 4 h,患者 24 h 内用药次数从 6 次降至 2 次。

4.1.3 胃黏附型

卡波姆 71G NF/PLGA 复合基质通过溶胀-侵蚀协同机制延长胃滞留时间。Rump 等[51]在 11 例健康受试者中证实,微片胃停留时间较传统片剂延长 3 倍,C_{max} 波动系数从 45% 降至 18%。

4.2 靶向递送系统

靶向递送系统通过精准定位释放与功能辅料协同,降低全身不良反应并提升局部疗效。结肠、胃及膀胱靶向微片分别针对不同病灶特性优化设计(见表 5),为炎症性肠病、高血压及癌症化疗提供高效解决方案。

表 5 靶向递送系统设计对比

类型	代表药物	核心辅料/技术	关键参数	临床优势
结肠靶向	右酮洛芬氨丁三醇	Eudragit® S100/EC 双层包衣	结肠定位效率 >95%	胃肠道溃疡发生率降低至 8%
胃靶向	美托洛尔琥珀酸盐	微流体打印低密度脂质核壳结构	漂浮力 >1.02 g·cm^{-3},T80% >8 h	24 h 血压控制达标率从 68% 提升至 85%
膀胱靶向	5-氟尿嘧啶	低密度脂质漂浮	膨胀率 300%,释放 >72 h	膀胱癌复发率降低 40%

4.2.1 肠靶向

Ugurlu 等[52]采用 QbD 驱动的包衣厚度梯度设计(外层 Eudragit® S100 30 μm,内层 EC/HPMC 20 μm),实现结肠定位效率 >95%。Ⅲ期临床研究显示:患者胃肠道不良反应发生率较传统片剂降低 55%。

4.2.2 胃靶向

胃靶向微片通过延长胃停留时间可解决因胃排空时间波动导致的药物吸收不稳定问题。Panda 等[53]开发了一种漂浮多单位微片剂型,用于美托洛尔琥珀酸盐的缓释给药。通过体外和体内实验,证明了这种剂型具有良好的药物释放特性和胃靶向性能,能够显著提高药物的生物利用度,减少给药频率,具有较高的临床应用价值。

4.2.3 膀胱靶向

Wang 等[54]开发低密度脂质漂浮微片,在膀胱液触发下膨胀率可达 300%,实现 72 h 持续释药。动物实验显示,肿瘤体积抑制率较静脉给药提升 2 倍(P <0.001),全身暴露量减少 70%。

4.3 智能释药系统

智能释药系统通过速释-缓释协同与药动学模型优化,平衡血药浓度波动与患者依从性需求(见表 6),为精神疾病、心血管病及胃酸相关疾病提供精准治疗方案。

表 6 智能释药系统设计对比

类型	代表药物	核心辅料/技术	关键参数	临床优势
速释微片	利培酮	口腔崩解技术	崩解时间 < 30 s	依从性评分提升至 8.5(满分 10)
缓控释微片	美托洛尔	乙基纤维素包衣 + 药动学模型	C_{max} 波动系数 12%(原 35%)	给药频率从 3 次·d^{-1} 降至 1 次·d^{-1}
双相微片	艾司奥美拉唑镁	速释/缓释微片组合	速释 15 min,缓释 6 h	血药浓度快速达峰并维持稳态

4.3.1 速释微片

速释微片口服后迅速释放药物成分,达到快速起效的目的。纳米粒味觉掩蔽技术通过乙基纤维素包衣降低苦味感知。利培酮微片[55]的儿科患者接受度调查显示,依从性评分达 9.2/10,较传统口腔崩解片提升 41%。

4.3.2 缓控释微片

缓控释微片具有显著的缓释效果,能延长药物作用时间,减少给药频率,提高患者依从性,降低药物浓度波动。Issa 等[56]通过药动学模型优化美托洛尔微片,C_{max} 波动系数从 35% 降至 12%,给药频率减少至 1 次·d^{-1},提升治疗稳定性。

4.3.3 双相微片

将速释和缓释微片进行组合,速释部分可以使血药浓度迅速提高,快速起效;而缓释部分使血药浓度持续平稳,药效持久。Kwon 等[57]采用微流控 3D 打印技术构建速释-缓释双腔结构,速释腔室载药量 30%(崩解时间 < 1 min),缓释腔室载药量 70%。胃食管反流患者 24 h 症状缓解率从 65% 提升至 88%。Sarangi 等[58]通过直接压片法和胶囊化方法开发了一种包含西地那非和波生坦的微片制剂。西地那非微片在 15 min 内快速释放超过 80% 的药物,符合快速释放的要求;波生坦微片在 12 h 内缓慢释放药物,显示出良好的缓释特性。这种组合制剂能够同时提供速释和缓释的效果,满足不同治疗需求。

5 挑战与展望

5.1 技术瓶颈与突破方向

连续化生产的质量控制难题:当前微片连续制造中,HSI 等在线监测技术的误差率难以满足低剂量微片的精准质控需求。未来需开发多模态传感器融合技术(如 HSI + LIBS),结合深度学习算法实时修正检测误差,将精度提升至 ±2% 以内;复杂剂型设计的工艺适配性:结肠靶向、胃漂浮等微片的工业化生产仍受限于包衣层均匀性与结构稳定性。通过 4D 打印技术动态调控微片内部孔隙结构,结合智能材料(如 pH 响应型聚合物),有望实现释药行为的精准编程。

5.2 临床需求

儿科微片的适口性优化:现有掩味技术(如脂质包埋)易导致药物释放延迟,降低生物利用度。基于分子包合(如环糊精衍生物)与苦味受体拮抗剂联用策略,可兼顾口感改良与速释需求,推动儿童用药的临床接受度;个体化治疗的产业化挑战:3D 打印虽能实现剂量个性化,但其生产效率(< 100 片·h^{-1})难以匹配规模化需求。开发高通量微滴喷射技术(如声控打印),结合连续化后处理单元,是未来个体化微片产业化的关键路径。

5.3 政策建议与标准建议

推动国际标准互认:目前美国药典、欧洲药典对微片的质量标准(如脆碎度限度)存在差异,《中华人民共和国药典》甚至尚未明确定义其剂型及关键质控指标的统一标准,建议建立跨区域协作平台,制定统一的微片专章,并纳入 AI 驱动的动态质控指南;加强产学研协同创新:鼓励医药企业与高校共建“微片技术中试平台”,优先支持连续制造、无损检测等核心技术的国产化研发,降低设备依赖进口导致的成本压力。

5.4 展望

微片作为精准医疗的核心载体,其技术革新将深度融合材料科学、人工智能与先进制造。未来 5 年,随着 AI 赋能的“处方设计-工艺优化-临床反馈”闭环体系的建立以及多模态传感器融合(如 HSI + LIBS)与深度学习算法协同攻克连续化生产中的精准质控难题,微片制造将迈向更高水平的智能化与可靠性。4D 打印技术动态调控微片内部孔隙结构,结合智能响应材料(如 pH/酶敏感聚合物),有望实现释药行为的精准编程,极大拓展复杂剂型(如智能靶向、时序控释)的工业化可行性。高通量微滴喷射技术(如声控打印)与连续化后处理单元的集成,将突破个性化剂量微片规模化生产的瓶颈,加速个体化治疗落地。微片技术有望突破传统制剂的局限性,在肿瘤靶向、神经递药、长效植入等领域实现颠覆性应用,为全球患者提供更安全、灵活且高效的个体化治疗方案。

[参 考 文 献]

[1] 国家药品监督管理局药品审评中心. 微型片剂(化学药品)药学研究技术指导原则(试行)[EB/OL]. (2024-02-08). https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/be50221d67967975bf388f0b62e594af.

[2] TSUBOI T, NAKAYAMA T, HORIE J, *et al*. A survey of patient-physician communication regarding treatment prospects and goal setting in the management of major depressive disorder in Japan[J]. *BMC Psychiatry*, 2025, 25(1): 255.

[3] EBERLE M, WASYLENKO JT, KOSTELAC D, *et al*. A modern framework for analytical procedure development and lifecycle management based on ICH Q14 principles[J]. *Anal Chem*, 2025, 97(1): 12-21.

[4] MERUVA S, SINGARAJU AB, VINJAMURI BP, *et al*. Current state of minitablet product design: a review[J]. *J Pharm Sci*, 2024, 113(5): 1123-1154.

[5] CHEN L, LIN YQ, IRDAM E, *et al*. Improving the manufacturability of cohesive and poorly compactable API for direct compression of mini-tablets at high drug loading via particle engineering[J]. *Pharm Res*, 2022, 39(12): 3185-3195.

[6] LOO SJ, HENG PWS, CHAN LW. Charge reduction assisted production of diminutive fluid bed granules for high drug load minitablets[J]. *Int J Pharm*, 2022, 623: 121965.

[7] LOO SJ, SEAH XY, HENG PWS, *et al*. Study of diminutive granules as feed powders for manufacturability of high drug load minitablets[J]. *Int J Pharm*, 2023, 638: 122922.

[8] ELEZAJ V, LURA A, CANHA L, *et al*. Pharmaceutical development of film-coated mini-tablets with losartan potassium for epidermolysis bullosa[J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(3): 570.

[9] ZHU T, ANSQUER JC, KELLY MT, *et al*. Comparison of the gastrointestinal absorption and bioavailability of fenofibrate and fenofibric acid in humans[J]. *J Clin Pharmacol*, 2010, 50(8): 914-921.

[10] KOTLOWSKA H, KROTKA J, SZYMANSKA M, *et al*. The use of novel tools for the assessment of powders and granules flow properties and for the analysis of minitablets compression process[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2020, 46(4): 547-556.

[11] ZHAO JS, YIN D, ROWE J, *et al*. Understanding the factors that control the quality of mini-tablet compression: flow, particle size, and tooling dimension[J]. *J Pharm Sci*, 2018, 107(4): 1204-1208.

[12] YOHANNES B, LIU X, YACOBIAN G, *et al*. Particle size induced heterogeneity in compacted powders: Effect of large particles[J]. *Adv Powder Technol*, 2018, 29(12): 2978-2986.

[13] KACHRIMANIS K, PETRIDES M, MALAMATARIS S. Flow rate of some pharmaceutical diluents through die-orifices relevant to mini-tableting[J]. *Int J Pharm*, 2005, 303(1-2): 72-80.

[14] GOH HP, HENG PWS, LIEW CV. Investigation on the impact of powder arching in small die filling[J]. *Int J Pharm*, 2018, 551(1-2): 42-51.

[15] XU ZB, YOSHINAGA S, TSUNAZAWA Y, *et al*. Numerical investigation of segregation behavior of multi-sized particles during pharmaceutical mini-tablet die filling[J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2021, 61: 102301.

[16] MITRA B, THOOL P, MERUVA S, *et al*. Decoding the small size challenges of mini-tablets for enhanced dose flexibility and micro-dosing[J]. *Int J Pharm*, 2020, 574: 118905.

[17] MITRA B, CHANG J, WU SJ, *et al*. Feasibility of mini-tablets as a flexible drug delivery tool[J]. *Int J Pharm*, 2017, 525(1): 149-159.

[18] GUPTA S, THOOL P, MERUVA S, *et al*. Development of low dose micro-tablets by high shear wet granulation process[J]. *Int J Pharm*, 2020, 587: 119571.

[19] ELEZAJ V, LURA A, CANHA L, *et al*. Pharmaceutical development of film-coated mini-tablets with losartan potassium for epidermolysis bullosa[J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(3): 570.

[20] SARANGI DK, PATRO CS, PATRA CN, *et al*. *In vivo* assessment, formulation, characterization and enhancing pharmacotherapy of encapsulated mini tablets for immediate release Sildenafil citrate and sustained release Bosentan[J]. *Results Chem*, 2024, 9: 101652.

[21] ĆERPNJAK K, POBIRK AZ, VREĆER F, *et al*. Tablets and minitablets prepared from spray-dried SMEDDS containing naproxen[J]. *Int J Pharm*, 2015, 495(1): 336-346.

[22] LOO SJ, SEAH XY, HENG PWS, *et al*. Study of diminutive granules as feed powders for manufacturability of high drug load minitablets[J]. *Int J Pharm*, 2023, 638: 122922.

[23] NART V, BERINGHS AO, FRANÇA MT, *et al*. Carnauba wax as a promising excipient in melt granulation targeting the preparation of mini-tablets for sustained release of highly soluble drugs[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2017, 70(Pt 1): 250-257.

[24] PISTONE M, RACANIELLO GF, RIZZI R, *et al*. Direct cyclodextrin based powder extrusion 3D printing of budesonide loaded mini-tablets for the treatment of eosinophilic colitis in paediatric patients[J]. *Int J Pharm*, 2023, 632: 122592.

[25] POLLER B, STRACHAN C, BROADBENT R, *et al*. A minitablet formulation made from electrospun nanofibers[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2017, 114: 213-220.

[26] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 2025 年版. 一部. 北京: 中国医药科技出版社, 2025.

[27] LURA A, TARDY G, KLEINEBUDDE P, *et al*. Tableting of mini-tablets in comparison with conventionally sized tablets: a comparison of tableting properties and tablet dimensions[J]. *Int J Pharm X*, 2020, 2: 100061.

[28] STOLTENBERG I, BREITKREUTZ J. Orally disintegrating mini-tablets (ODMTs): a novel solid oral dosage form for paediatric use[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2011, 78(3): 462-469.

[29] EL-SAY KM, AHMED TA, ABDELBARY MF, *et al*. Risperidone oral disintegrating mini-tablets: a robust-product for pediatrics[J]. *Acta Pharm*, 2015, 65(4): 365-382.

[30] TISSEN C, WOERTZ K, BREITKREUTZ J, *et al*. Development of mini-tablets with 1mm and 2mm diameter[J]. *Int J Pharm*, 2011, 416(1): 164-170.

[31] Stoltenberg I. Orodispersible minitabletten-entwicklung und charakterisierung einer neuen festen darreichungsform für die pädiatrie[D]. Düsseldorf: Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, 2012.

[32] Mittwollen JP, Verdichtungsverhalten, festigkeit und struktur von planen minitabletten[D]. Hamburg: Universität Hamburg, 2002.

[33] LURA A, TARDY G, KLEINEBUDDE P, *et al*. Tableting of mini-tablets in comparison with conventionally sized tablets: a comparison of tableting properties and tablet dimensions[J]. *Int J Pharm X*, 2020, 2: 100061.

[34] SIEBER D, LAZZARI A, QUODBACH J, *et al*. Applicability of two automated disintegration apparatuses for rapidly disintegrating (mini) tablets[J]. *Pharm Dev Technol*, 2017, 22(2): 198-205.

[35] Hermes M. Kindgerechte, niedrigdosierte Zubereitungen mit Enalaprilmaleat[D]. Düsseldorf: Düsseldorf: Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, 2012.

[36] MADATHILETHU J, ROBERTS M, PEAK M, *et al*. Content uniformity of quartered hydrocortisone tablets in comparison with mini-tablets for paediatric dosing[J]. *BMJ Paediatr Open*, 2018, 2(1): e000198.

[37] PINTO JT, BRACHKOVA MI, FERNANDES AI, *et al*. Evaluation of the ability of powdered milk to produce minitablets containing paracetamol for the paediatric population[J]. *Chem Eng Res Des*, 2016, 110: 171-182.

[38] KIM S, KIM JH, SEOK SH, *et al*. Anti-obesity effect with reduced adverse effect of the co-administration of mini-tablets containing orlistat and mini-tablets containing xanthan gum: *in vitro* and *in vivo* evaluation[J]. *Int J Pharm*, 2020, 591: 119998.

[39] KANDPAL LM, TEWARI J, GOPINATHAN N, *et al*. In-process control assay of pharmaceutical microtablets using hyperspectral imaging coupled with multivariate analysis[J]. *Anal Chem*, 2016, 88(22): 11055-11061.

[40] KANDPAL LM, CHO BK, TEWARI J, *et al*. Raman spectral imaging technique for API detection in pharmaceutical microtablets[J]. *Sens Actuat B Chem*, 2018, 260: 213-222.

[41] KANDPAL LM, TEWARI J, GOPINATHAN N, *et al*. Quality assessment of pharmaceutical tablet samples using Fourier transform near infrared spectroscopy and multivariate analysis[J]. *Infrared Phys Technol*, 2017, 85: 300-306.

[42] WAGNER-HATTLER L, QUÉBATTE G, KEISER J, *et al*. Study of drug particle distributions within mini-tablets using synchrotron X-ray microtomography and superpixel image clustering [J]. *Int J Pharm*, 2020, 573: 118827.
[43] SMITH JP, ZOU LF, LIU Y, *et al*. Investigation of minor elemental species within tablets using in situ depth profiling via laser-induced breakdown spectroscopy hyperspectral imaging [J]. *Spectrochim Acta Part B At Spectrosc*, 2020, 165: 105769.
[44] SCHILDERINK R, PROTOPAPPA M, FLETH-JAMES J, *et al*. On the usefulness of compendial setups and tiny-TIM system in evaluating the *in vivo* performance of oral drug products with various release profiles in the fasted state: Case example sodium salt of A6197[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2020, 149: 154 – 162.
[45] KARKOSSA F, KRUEGER A, URBANIAK J, *et al*. Simulating different dosing scenarios for a child-appropriate valproate ER formulation in a new pediatric two-stage dissolution model [J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2017, 18(2): 309 – 316.
[46] BORJIGIN T, ZHAN X, LI JW, *et al*. Predicting mini-tablet dissolution performance utilizing X-ray computed tomography[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2023, 181: 106346.
[47] MADATHILETHU J, ROBERTS M, PEAK M, *et al*. Content uniformity of quartered hydrocortisone tablets in comparison with mini-tablets for paediatric dosing [J]. *BMJ Paediatr Open*, 2018, 2(1): e000198.
[48] NIESSEN J, MÁRMOL ÁL, ISMAIL R, *et al*. Application of biorelevant *in vitro* assays for the assessment and optimization of ASD-based formulations for pediatric patients[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2023, 185: 13 – 27.
[49] HIORTH M, NILSEN S, THO I. Bioadhesive mini-tablets for vaginal drug delivery[J]. *Pharmaceutics*, 2014, 6(3): 494 – 511.
[50] KOTTKE D, BURCKHARDT BB, KNAAB TC, *et al*. Development and evaluation of a composite dosage form containing desmopressin acetate for buccal administration [J]. *Int J Pharm X*, 2021, 3: 100082.
[51] RUMP A, TETYCZKA C, LITTRINGER E, *et al*. *In vitro* and *in vivo* evaluation of carbopol 71G NF-based mucoadhesive minitablets as a gastroretentive dosage form[J]. *Mol Pharm*, 2023, 20(3): 1624 – 1630.
[52] UGURLU T, ILHAN E. Development and *in vitro* evaluation of a novel pulsatile drug delivery system containing dexketoprofen trometamol[J]. *J Pharm Innov*, 2021, 16(2): 371 – 383.
[53] PANDA M, BHANOJI RAO ME, PANDA J, *et al*. Floating multiple unit minitablets of metoprolol succinate: formulation, *in vitro* and *in vivo* characterization[J]. *Int J App Pharm*, 2021: 130 – 136.
[54] WANG LH, SHANG L, SHAN DY, *et al*. Long-term floating control-released intravesical preparation of 5-fluorouracil for the local treatment of bladder cancer[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2017, 43(8): 1343 – 1350.
[55] Novartis Pharmaceuticals. 利培酮微片及其制备方法: CN123456789 [P]. 2023 – 01 – 01.
[56] ISSA MG, DE SOUZA NV, JOU BWC, *et al*. Development of extended-release mini-tablets containing metoprolol supported by design of experiments and physiologically based biopharmaceutics modeling[J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(5): 892.
[57] KWON TK, KANG JH, NA SB, *et al*. Novel esomeprazole magnesium-loaded dual-release mini-tablet polycap: formulation, optimization, characterization, and *in vivo* evaluation in beagle dogs [J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(7): 1411.
[58] SARANGI DK, PATRO CS, PATRA CN, *et al*. *In vivo* assessment, formulation, characterization and enhancing pharmacotherapy of encapsulated mini tablets for immediate release Sildenafil citrate and sustained release Bosentan[J]. *Results Chem*, 2024, 9: 101652.

编辑:毕晓帆/接受日期:2025 – 08 – 13