

化学药品口溶膜剂药学研究技术指导原则

(征求意见稿)

一、概述

膜剂是指原料药物与适宜的成膜材料等经加工制成的膜状制剂，根据给药部位不同，可分为口用膜、眼用膜、阴道膜等。口用膜可分为口溶膜、口颊膜、舌下膜和口腔贴膜。

口溶膜是指在口腔内可迅速溶化的膜剂，同时具有溶化快速、使用方便、剂量准确、便于携带等特点，在特定疾病治疗及特定人群使用方面具有一定优势，适用于吞咽困难及需要服药但会产生抵抗情绪等患者。

本指导原则适用于口溶膜剂新药和仿制药的药学研究，根据口溶膜剂特点，重点阐述其处方及生产工艺、质量研究与质量控制、稳定性研究、包装系统等药学研究的技术要求，为口溶膜剂的研发提供技术指导。

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

口溶膜剂的药学研究可遵循普通口服固体制剂的相关要求，参考 ICH Q8 等指导原则，结合产品临床目标人群的用药需要、原料药特性和剂型特点，确定目标产品的质量概况 (QTPP)，如吸收途径、规格、包装系统等，并根据 QTPP

24 确定口溶膜剂的关键质量属性(CQA), 重点关注膜剂的机械
25 性能、溶化时限、口感等。产品开发过程中, 基于对口溶膜
26 剂 CQA 的全面分析和研究, 选择确认适合的辅料种类及用
27 量, 合理设计生产工艺, 研究确定有效的过程控制措施, 制
28 定合理的控制策略, 保证生产工艺能够持续稳定生产出符合
29 预期质量的口溶膜剂产品。

30 对于仿制药, 申请人应按照国家药监局发布的《化学仿
31 制药参比制剂遴选与确定程序》进行参比制剂遴选, 根据发
32 布的参比制剂目录, 参照本技术要求和国内外相关技术指导
33 原则开展仿制药与参比制剂的药学对比研究工作。

34 三、处方及生产工艺

35 (一) 处方研究

36 口溶膜剂处方组成通常包括活性成份、成膜剂、增塑剂
37 等。应参考 ICH Q8 等技术指导原则, 科学设计实验, 通过研
38 究确定合理处方, 明确原辅料关键理化特性, 制定合理的控
39 制策略。仿制药关键辅料的种类通常与参比制剂保持一致。

40 1、原料药

41 应对可能影响口溶膜剂 CQA 的原料药理化性质进行分析,
42 如: 溶解度、口感、晶型、粒度及粒度分布等。如原料药溶
43 解性差且在制剂工艺过程中处于混悬状态, 需结合晶型、粒
44 度及粒度分布等对制剂的性状、含量均匀度、溶出度等的影
45 响研究, 建立相应控制策略。

46 如原料药口感极苦、刺激性较强，或剂量较大，通常不
47 建议开发成口溶膜剂。

48 2、辅料

49 应根据辅料特性及其在口溶膜剂中的作用，对可能影响
50 口溶膜剂机械性能、溶化时限、溶出度和口感等关键质量属
51 性的辅料功能性相关指标进行研究和控制。

52 成膜剂是口溶膜剂中主要的骨架材料，通常包括纤维素
53 类衍生物、合成高分子材料类等，应关注成膜剂的种类和用
54 量对载药量、外观、机械性能、溶化时限、溶出度等的影响。

55 增塑剂可降低成膜剂的玻璃化转变温度，改善口溶膜剂
56 的柔韧性，提高药膜的机械性能。应关注其对口溶膜剂机械
57 性能、溶化时限和溶出度等的影响。

58 口溶膜剂应口感良好，对口腔黏膜无刺激性。根据依从
59 性的需要，可添加矫味剂等或采用合适的掩味技术改善口感。

60 如处方中使用稳定剂、抗氧剂等辅料，需提供合理依据。

61 (二) 生产工艺研究

62 应根据口溶膜剂特性，基于已有的生产经验、知识，参
63 考 ICH Q8 等技术指导原则，选择合理的考察指标对工艺进
64 行全面的研究和验证，确定关键步骤及工艺参数，建立合理
65 的过程控制措施和关键中间产品的质量标准。结合产品特点、
66 批量等，参考相关指导原则理念，对可能影响产品均一性、
67 完整性等因素进行风险评估，在工艺研究、工艺验证以及商

68 业化生产不同阶段制定合理的取样策略，建立合理的验收标
69 准，以确保成品质量满足拟定目标的要求。鼓励采用过程分
70 析技术，对生产过程进行在线监控。

71 口溶膜剂可采用涂布法、流延法、浇铸法、热熔挤出法
72 等工艺制备。涂布法是口溶膜剂商业化生产常用工艺，是指
73 将活性成份和辅料溶解或分散于适宜的溶剂中，然后经涂布
74 干燥、分切、裁切和包装等制备得到成品。

75 1、配液

76 配液工艺可能影响制剂的性状、含量/含量均匀度、稳定
77 性等，需考察的工艺参数通常包括配料温度、加料顺序、搅
78 拌速度（分散速度）和时间等，关注配液中间体性状、黏度、
79 含量等的研究和控制。在工艺研究及验证阶段应进行药液的
80 混合均匀度考察，注意取样点应均匀分布且具有代表性。

81 配液过程中对配制后药液进行脱泡处理时，常用的脱泡
82 方式包括静置脱泡、真空离心脱泡、真空搅拌脱泡等，关键
83 的工艺参数包括静置时间、真空度、转速和时间等，需对药
84 液中的气泡残留进行合理的研究和控制。

85 2、涂布干燥

86 涂布干燥工艺可能影响制剂的性状、机械性能、含量/含
87 量均匀度、水分等，需考察的工艺参数通常包括进液速度、
88 涂布厚度（刮刀高度或间隙宽度）、涂布速度、干燥温度等。
89 应加强过程控制，在工艺研究及验证阶段选择合适的时间间

90 隔进行取样，检测单位或固定面积/重量药膜的性状、水分、
91 片重、片重差异、含量、含量均匀度、机械性能等，保证整
92 个生产过程中产品质量的均一性。关注涂布干燥中间体性状、
93 水分、含量、含量均匀度或片重差异等的研究和控制。

94 口溶膜剂生产过程中通常会用到基底材料，作为涂布载
95 体并在后续工序中去除，应提供基底材料的来源及选择依据。
96 应对生产过程中可能出现的更换基底材料的情况进行研究，
97 制定商业化生产的控制措施。

98 3、分切、裁切和包装

99 分切工艺将大卷药膜分切成小卷药膜，需考察的工艺参
100 数通常包括分切速度、分切尺寸等，需关注分切后药膜的完
101 整性。

102 裁切工艺将分切后药膜进一步切割成目标尺寸/重量的
103 单剂量药膜，通常根据涂布干燥后药膜的含量计算裁切面积，
104 需要考察的参数通常包括裁切速度、裁切尺寸等。应加强过
105 程控制，在工艺研究及验证阶段选择合适的时间间隔进行取
106 样，检测药膜的性状、水分、片重、片重差异、尺寸等。

107 包装工艺通常考察的参数包括包装热封温度、时间等，
108 包装过程中对药膜位置、药膜完整性全部进行监控，包装后
109 进行密封性检测，确保包装完整性和密封性。

110 应对单元操作之间任何中间体的存放条件及时间进行
111 研究。

112 (三) 包装系统研究

113 口溶膜剂通常对环境湿度较为敏感，应选择阻隔性能较
114 好的包装材料，常见的包装材料包括聚酯/铝/聚乙烯药用复
115 合膜、纸/铝/聚乙烯药用复合膜等。

116 申请人在产品开发时，根据药品的特性和临床使用情况
117 选择能保证口溶膜剂质量的包装系统，并提供选择依据。仿
118 制药的包材性能应不低于参比制剂。

119 口溶膜剂通常为单剂量包装，包装设计应能方便临床使
120 用，且在打开包装过程中不破坏药膜的完整性。根据包装设
121 计可选择易揭型复合膜或通过设计易撕口以方便患者打开
122 包装。必要时可增加防儿童撕开的设计。

123 产品开发时基于处方（如含易挥发性药物）和包材特性，
124 对包材相容性进行风险评估；同时根据稳定性试验相关项目
125 （如有关物质等）考察结果判断产品与包材的相容性。

126 (四) 批量

127 注册批的生产规模可参照《化学药品新注册分类申报资
128 料要求》、《药物制剂人体生物利用度和生物等效性试验指导
129 原则》、《化学仿制药注册批生产规模的一般性要求》的相关
130 要求执行。

131 应合理拟定商业化生产批量，原则上应与代表性批次
132 （例如关键临床试验批、生物等效性试验批等）保持一致，
133 建议不低于 10 万个制剂单位。

134
135
136
137
138
139
140
141
142
143
144
145
146
147
148
149
150
151
152
153
154
155

四、质量研究与质量控制

根据目标产品的质量概况（QTPP）确立制剂的关键质量属性（CQA），进行针对性研究。口溶膜剂的 CQA 一般应包括但不限于性状、鉴别、含量、含量均匀度、水分、溶出度、溶化时限、机械性能、有关物质及微生物限度等。

1、性状

口溶膜剂应完整光洁、厚度一致、色泽均匀、无明显气泡。

2、溶出行为及溶出度

应基于原料药的理化性质以及制剂特性，参考《普通口服固体制剂溶出度试验技术指导原则》等技术要求，研究建立溶出行为考察和溶出度检查方法，必要时可采用流通池法、浆碟法等不同方法，并对方法的区分力进行考察，选择其中一种方法订入质量标准。

3、水分

水分含量可能影响膜的机械性能及化学稳定性。应根据研究确定适宜的上下限范围。

4、溶化时限

口溶膜剂服用时通常无须饮水即能在口腔中快速溶化，应对口溶膜的溶化时限进行研究。在建立溶化时限检查方法时，应模拟临床使用方法和使用环境，采用少量体积的介质，制定合理控制限度。建议在临床试验期间收集受试者体内溶化时限数据，关注方法的体内外相关性。

156 5、机械性能

157 口溶膜剂应具有适宜的机械性能，以避免生产、包装、运
158 输、使用过程中发生磨损或破碎。机械性能研究主要包括抗
159 拉强度、断裂伸长率、耐折度等，通常采用拉力测试仪或质
160 构分析仪测定膜剂的抗拉和断裂伸长率，评价膜剂的强度和
161 韧性；也可以采用其他方法评价膜的机械性能。结合生产工
162 艺可行性和批间一致性、模拟运输和临床使用质量符合性，
163 确定合理限度。

164 测定机械性能时需要考虑环境温度和湿度对试验结果的
165 影响。

166 6、其他

167 应参照 ICHM7、ICHQ3D 等相关指导原则，通过科学和
168 基于风险的评估对潜在致突变杂质、亚硝胺杂质和元素杂质
169 进行研究，并制定合理的控制策略。

170 如生产工艺过程中使用到有机溶剂，应进行残留溶剂检
171 查，根据研究结果制定合理控制策略。

172 对于口溶膜剂其他关键质量属性，如含量、含量均匀度、
173 有关物质、微生物限度等，建议参照相关技术要求开展研究。

174 仿制药应与参比制剂进行全面的质量对比研究，且质量
175 不低于参比制剂。需要时，提供效期末质量对比研究数据。

176 五、稳定性研究

177 按照 ICHQ1、《化学药物（原料药和制剂）稳定性研究技

178 术指导原则（修订）》等开展口溶膜剂稳定性研究。稳定性考
179 察指标应包括机械性能、水分、溶出度、溶化时限等膜剂特
180 性指标。

181 口溶膜剂通常为单剂量包装，打开包装后应尽快使用，可
182 基于稳定性研究及使用中稳定性（包括模拟极端干燥/潮湿条
183 件）研究，在说明书中进行规定。

184 仿制药的稳定性应不低于参比制剂。

185 六、参考文献

186 1. 《中国药典》2020 年版四部通则 0125 膜剂。

187 2. ICH Q8(R2): Pharmaceutical Development, 2009 年。

188 3. 国家药品监督管理局药品审评中心.《化学药物制剂
189 研究基本技术指导原则》.2005 年 3 月。

190 4. 国家药品监督管理局药品审评中心.《儿童用药（化学
191 药品）药学开发指导原则（试行）》.2020 年 12 月。

192 5. 国家药品监督管理局药品审评中心.《普通口服固体制剂
193 溶出度试验技术指导原则》.2015 年 2 月。

194 6. 国家药品监督管理局药品审评中心.《儿童用药口感
195 设计与评价的技术指导原则》.2022 年 10 月。

196 7. USP-NF2024 General Chapters <1151>: Pharmaceutical
197 Dosage Forms.

198 8. USP-NF2024 General Chapters <711>: Dissolution.

199 9. EP11.5 General Chapters <1807>: Oromucosal

200 Preparations.

201 10. ICH M7(R2): Assessment and Control of DNA Reactive
202 (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential
203 Carcinogenic Risk, 2023 年.

204 11. ICH Q3D: Guideline for Elemental Impurities, 2022 年.

205 12. WHO. WHO Prequalification Unit – Medicines request
206 to manufacturers to conduct risk assessments to evaluate the
207 potential for the presence of nitrosamine impurities [EB/OL]
208 [https://extranet.who.int/prequal/news/who-prequalification-unit-](https://extranet.who.int/prequal/news/who-prequalification-unit-medicines-request-manufacturers-conduct-risk-assessments-evaluate)
209 [medicines-request-manufacturers-conduct-risk-assessments-](https://extranet.who.int/prequal/news/who-prequalification-unit-medicines-request-manufacturers-conduct-risk-assessments-evaluate)
210 [evaluate.](https://extranet.who.int/prequal/news/who-prequalification-unit-medicines-request-manufacturers-conduct-risk-assessments-evaluate)

211 13. FDA. Updated Information-Recommended Acceptable
212 Intake Limits for Nitrosamine Drug Substance-Related Impurities
213 (NDSRIs) [EB/OL] [https://www.fda.gov/regulatory-](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/updated-information-recommended-acceptable-intake-limits-nitrosamine-drug-substance-related)
214 [information/search-fda-guidance-documents/updated-](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/updated-information-recommended-acceptable-intake-limits-nitrosamine-drug-substance-related)
215 [information-recommended-acceptable-intake-limits-](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/updated-information-recommended-acceptable-intake-limits-nitrosamine-drug-substance-related)
216 [nitrosamine-drug-substance-related.](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/updated-information-recommended-acceptable-intake-limits-nitrosamine-drug-substance-related)

217 14. EMA Nitrosamine impurities. [EB/OL]
218 [https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-](https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-authorisation/pharmacovigilance-post-authorisation/referral-procedures-human-medicines/nitrosamine-impurities)
219 [authorisation/pharmacovigilance-post-authorisation/referral-](https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-authorisation/pharmacovigilance-post-authorisation/referral-procedures-human-medicines/nitrosamine-impurities)
220 [procedures-human-medicines/nitrosamine-impurities.](https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-authorisation/pharmacovigilance-post-authorisation/referral-procedures-human-medicines/nitrosamine-impurities)

221 15. ICH Q1A(R2): Stability Testing of New Drug

222 Substances and Products, 2003.

223 16. 国家药品监督管理局药品审评中心.《化学药物（原

224 料药和制剂）稳定性研究技术指导原则》 2015 年 02 月.

225