“质量源于设计”在阿法骨化醇软胶囊处方开发中的应用

路婷婷，张 鑫，杨 昊，刘博铭，刘清梁*
（华润双鹤药业股份有限公司，北京 100111）

摘要：应用“质量源于设计”理念，对影响阿法骨化醇软胶囊崩解时间的处方因素进行初始风险评估，确定了具有潜在影响的高风险处方变量，即明胶型号，明胶、甘油、水的比例以及遮光剂二氧化钛用量。以市售阿法骨化醇软胶囊为对照制剂，对这些处方变量进行单因素试验。所得优化软胶囊采用型号为 180LB8 的明胶，明胶、甘油和水的质量比为 1 ∶ 0.30 ∶ 1，每粒软胶囊胶皮中含二氧化钛 2.5 mg。该自制软胶囊在加速条件下放置 1 个月，崩解时间未见明显变化，且与对照制剂接近。

关键词：阿法骨化醇；软胶囊；质量源于设计；风险评估；崩解时间
中图分类号：R944.5 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255(2023)04-0591-04
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.04.016

Application of “Quality by Design” in Formulation Development of Alfacalcidol Soft Capsules

LU Tingting, ZHANG Xin, YANG Hao, LIU Boming, LIU Qingliang*
(*China Resources Double-Crane Pharmaceutical Co., Ltd., Beijing 100111*)

ABSTRACT: Applying the concept of “quality by design”, an initial risk assessment of various formulation variables of alfacalcidol soft capsules affecting disintegration time was conducted. The potential high-risk variables, including gelatin type, the mass ratio of gelatin to glycerol to water, and the amount of titanium dioxide used as opacifier, were obtained from the risk analysis. Single factor tests were carried out to optimize these variables with commercially available alfacalcidol soft capsules as the control. The optimal soft capsules were prepared with gelatin (180LB8) in a 1∶0.30∶1 mass ratio of gelatin to glycerol to water, and each soft capsule shell contained 2.5 mg of titanium dioxide. The disintegration time of the self-made soft capsules stored under accelerated conditions for 1 month did not significantly change, which was close to the control soft capsules stored at the same condition.

Key Words: alfacalcidol; soft capsule; quality by design; risk assessment; disintegration time

阿法骨化醇（alfacalcidol，**1**）是维生素 D_3 的衍生物，在肝脏可迅速转变为 1,25- 二羟基维生素 D_3，调节体内钙磷的平衡，用于治疗骨代谢性疾病，佝偻病、骨软化症、肾性骨营养不良等。与维生素 D 相比，**1** 软胶囊的主要优点在于见效更快、作用可逆，可更准确地调节剂量，降低用药引起的高血钙风险。

国际上，药品的质量管理模式已从生产与检验相结合，发展为基于质量源于设计（quality by design，QBD）理念进行药品研发，从源头设计开始抓最终质量，强调过程控制和风险评估，注重建立控制策略和持续改进。这些理念和方法对于全面提升我国药品质量，真正实现药品的有效、安全和稳定有重要的借鉴和引导作用。本研究基于 QBD 理念，进行 **1** 软胶囊产品的处方开发。

收稿日期：2022-10-10
作者简介：路婷婷(1987—)，女，硕士研究生，专业方向：新药仿制药制剂开发。
通信作者：刘清梁(1984—)，男，高级工程师，硕士研究生，专业方向：药物分析方法开发、新药及仿制药的质量研究。
E-mail：liuqingliang1@dcpc.com

1 仪器与试药

MMT-60L 型配料罐（北京盛世航华工贸有限公司）；HJG-100L 型化胶罐、YWJ100-II 型全自动软胶囊机、YGJ-II 型软胶囊干燥机、CSJ-II 型转笼除湿干燥机和 XWJ-II 型超声波软胶囊清洗机（北京鑫航成科技发展有限公司）；DPPS170B 型铝塑铝泡罩包装机（北京双鹤制药装备有限责任公司）；DSH-10A 型水分测定仪（上海佑科仪器仪表有限公司）；WNE-1A 型恩氏黏度计（上海昌吉地质仪器有限公司）；ZB-1D 智能崩解仪（天津市天大天发科技有限公司）。

1 原料药（双鹤药业股份有限公司，含量 99.8%，批号 BP2106030）；**1** 软胶囊（对照制剂，丹麦 LEO Pharma A/S，商品名为依安凡®，规格 0.25 μg，效期 2024-01-24）；大豆油（辽宁新兴药业股份有限公司，批号 220801-1-01）；明胶［（罗塞洛（大安）明胶有限公司，型号为骨胶 150LB8 和骨胶 180LB8，批号 2963363 和 2895800］；甘油（浙江遂昌惠康药业有限公司 20220847）；二氧化钛（江苏宏远药业有限公司，批号 2206101）；无水乙醇（南京化学试剂股份有限公司，批号 220403100B）；山梨酸钾（湖南尔康制药股份有限公司，批号 105420220501）。

2 方法与结果

2.1 内容物配制

照每批 5 万粒配制，将 **1** 原料药 12.5 mg 在搅拌状态下溶于大豆油 5 kg 中。

2.2 胶液制备

向化胶罐中加入纯化水，升温至 70 ℃，加入处方量山梨酸钾，搅拌使溶解。再加入明胶 10 kg，保温搅拌溶解。称取处方量甘油和二氧化钛，混合后搅拌至二氧化钛分散均匀，然后加至化胶罐中，搅拌（50 r/min）至少 30 min。减压至胶液呈翻花状态，排除胶液中气泡，备用。

2.3 压丸

设定胶盒供胶温度为（55±5）℃，调节胶皮厚度为 700 ～ 900 μm，压丸速度为 1 ～ 5 r/min，调整喷体温度为（35±8）℃，制冷温度为 10 ～ 20 ℃，使压丸成形性能满足要求。

2.4 干燥、洗丸和选丸

干燥过程的相对湿度（RH）不大于 40%、温度不大于 40 ℃。将软胶囊干燥至水分 6.0%～ 8.0%，停止干燥。用 95%乙醇洗丸。待乙醇挥发后，手动选丸，使终产品无漏液丸、气泡丸、粘连丸、胶皮薄厚不均等异型丸。

2.5 胶液水分的检测

取待测胶液样品，放冷、凝固后，剪成细条状，取 1.2 g，用水分测定仪，于 105 ℃测定 50 min。

2.6 胶液黏度的检测

取待测胶液样品，放冷、凝固后，称取待测胶样 75 g 置 500 mL 烧杯中，加入纯化水 250 mL。将烧杯置 50 ℃水浴中，搅拌至胶样全溶（以不粘玻璃搅拌棒为全溶）成胶液；将胶液全部倒入恩氏黏度计内，待胶液温度降至 40 ℃时，测定黏度，记录样品流出 200 mL 所需的时间，精确至 0.2 s。

2.7 崩解时间的检测

取本品 6 粒测定，应在 30 min 内全部崩解。如有 1 粒不能完全崩解，应另取 6 粒复试，均应符合规定。

2.8 处方变量的初始风险评估

软胶囊中，**1** 原料药呈完全溶解状态，且每粒含量较低，仅 0.25 μg，因此可用崩解时间替代溶出行为的考察。

本研究应用 QBD 理念，对影响 **1** 软胶囊崩解时间［系本品的关键质量属性（critical quality attributes，CQAs）之一］的处方因素[1—3]进行初始风险评估，评估依据及结果如表 1 所示，并通过单因素试验研究这些高风险处方变量的影响。

根据风险评估结果，以下处方研究中将重点考察明胶型号，明胶、甘油和水的比例以及二氧化钛用量对 **1** 软胶囊崩解时间的影响[4]。

2.9 影响因素考察

2.9.1 基础处方

1 软胶囊的基础处方如表 2 所示，后续将在此基础上进行调整考察。

2.9.2 明胶型号筛选

软胶囊在制备、贮存过程中，明胶分子可通过自氧化或与功能基团如醛基等相互作用，发生分子内或分子间的交联反应，交联产生的水不溶性膜会阻碍软胶囊的崩解、减慢药物释放，因此明胶是影

表 1 处方变量对崩解时间影响的初始风险评估依据与结果

Tab.1 Basis and Results of the Initial Risk Assessment of the Formulation Variables Affecting Disintegration Time

处方变量	评估依据	评估结果
1	原料药不太可能影响崩解时间，因此风险低	低
大豆油	大豆油作为本品溶剂，原料药在大豆油中为完全溶解状态，因此大豆油对崩解时间风险低	低 低
明胶	明胶作为软胶囊囊材，交联时可产生一层坚韧而有弹力的水不溶性膜，从而影响软胶囊的崩解，阻碍药物释放，因此对崩解时间风险高	高
甘油	甘油作为囊壳增塑剂，明胶、甘油和水三者的比例会影响胶液的水分、黏度、压丸顺畅程度和产品崩解时间，因此风险高	高
二氧化钛	二氧化钛在胶皮处方中的作用为遮光，其用量一方面影响外观性状，一方面影响遮光效果和水、氧透过率，但过量的二氧化钛会影响软胶囊崩解时间，因此风险高	高

表 2 1 软胶囊的基础处方（批量：5 万粒）

Tab.2 Original Formulation of **1** Soft Capsules (Batch Scale: 50 000 Capsules)

类别	原辅料名称	每粒软胶囊用量/mg
内容物	**1**	2.5×10^{-7}
	大豆油	100
囊壳	胶囊用明胶	50
	甘油	15
	二氧化钛	1.0
	山梨酸钾	0.1
	纯化水	50

响药物崩解的关键因素[5]。

本研究参考文献[6—7]选择了凝胶强度和黏度不同的 2 个型号（骨胶 180LB8 和 150LB8）明胶进行筛选，考察其对中间体胶液黏度和成品崩解时间的影响。结果如表 3 所示。

结果表明，骨胶 180LB8 和 150LB8 制得的胶液黏度基本一致，压丸过程中均工序顺畅，所得软胶囊无漏液，制品崩解时间与对照制剂较接近。可见 2 种型号的明胶均满足工艺要求，后续选择骨胶 180LB8 进行处方工艺摸索。

2.9.3 明胶、甘油、水的比例考察

对照制剂的胶皮处方组成为常规的明胶、甘油、水，三者质量比通常为 1 ∶（0.3 ～ 0.5）∶ 1。本研究在此基础上分别考察了明胶、甘油、水的质量比对中间体胶液水分、胶液黏度及成品崩解时间的影响[8]。结果如表 4 所示。

结果表明，当 *m*（明胶）∶ *m*（甘油）∶ *m*（水）为 1 ∶（0.3 ～ 0.45）∶（0.85 ～ 1）时，中间体胶液水分为 31.67 % ～ 40.16 %，胶液黏度 1.72 ～ 1.89 mL/s，压丸过程中均工序顺畅，所得软胶囊无漏液，且制品崩解时间与对照制剂（如表 3 所示）接近。增加甘油用量时，胶液水分降低，胶液黏度增大。后续拟采用 *m*（明胶）∶ *m*（甘油）∶ *m*（水）为 1 ∶ 0.3 ∶ 1 的处方进一步开发。

2.9.4 二氧化钛用量考察

二氧化钛在胶皮中作为遮光剂，可影响 **1** 软胶囊的外观性状和崩解时间。因此，考察二氧化钛用量分别为每粒软胶囊胶皮含 1.0 和 2.5 mg（作为自制 06 批和自制 07 批样品）对 **1** 软胶囊外观性状和崩解时间的影响。结果表明，当二氧化钛用量较少（1.0 mg）时，自制制剂颜色偏黄，但崩解时间［(9.3±1.2) min，*n*=6］接近对照制剂；增加二氧化钛处方用量至 2.5 mg 后，自制制剂外观颜色和崩解时间［(10.0±0.9) min，*n*=6］均与对照制剂较接近。因此，后续处方中二氧化钛的用量考虑采用 2.5 mg。

2.10 加速稳定性

软胶囊在加速条件下易产生老化现象，导致崩解时间延长。因此考察了对照制剂和自制 07 批样品在加速试验条件［温度 (40±2) ℃、RH (75±5) %］下放置 1 个月期间样品崩解时间的变化。结果表明，初始（0 d）时 2 种 **1** 软胶囊的崩解时间为 (9.2±1.2) 和 (9.3±1.0) min（*n*=6），1 个月后 2 种 **1** 软胶囊的崩解时间为 (9.7±0.8) 和 (9.5±1.0) min（*n*=6）。由此可见，自制 **1** 软胶囊加速 1 个月，崩解时间未显著延长，且满足崩解时间≤ 30 min 的要求。

3 讨论

本研究应用 QBD 理念，通过进行处方变量对崩解时间的初始风险评估，确定了具有潜在影响的高风险处方变量，并针对高风险处方因素进行了相

表 3　明胶型号的考察结果

Tab.3　Investigation Results of Gelatin Type

受试样品	明胶				胶液黏度[1]/(mL·s^{-1})	崩解时间[2]/min
	型号	冻力强度/g	明胶勃氏黏度/(mPa·s)	明胶水分/%		
依安凡®	—	—	—	—	—	9.2±1.2
自制 01 批	骨胶 180LB8	195	4.74	11.81	1.84±0.06	9.0±1.3
自制 02 批	骨胶 150LB8	165	3.78	11.58	1.90±0.02	9.7±1.2

注：[1]n=3；[2]n=6。

表 4　明胶、甘油、水质量比的考察结果

Tab.4　Investigation Results of Mass Ratio of Gelatin to Glycerol to Water

受试样品	m(明胶)∶m(甘油)∶m(水)	胶液水分/%	胶液黏度[1]/(mL·s^{-1})	崩解时间[2]/min
自制 03 批	1∶0.3∶1	40.16	1.77±0.02	8.8±1.0
自制 04 批	1∶0.45∶0.85	31.67	1.72±0.03	8.7±0.8
自制 05 批	1∶0.45∶1	33.34	1.89±0.02	9.7±1.0

注：[1]n=3；[2]n=6。

应研究。研究表明，2 种型号（150LB8 和 180LB8）的明胶都可以满足压丸要求和崩解时间要求。明胶、甘油和水的质量比不同，所得胶液的水分和黏度不同，但制得的 **1** 软胶囊崩解时间没有明显差异。胶皮处方中二氧化钛的用量偏少时，软胶囊壳颜色偏黄，增加至 2.5 mg，则自制软胶囊壳颜色和对照制剂接近，且制品崩解时间无明显差异。

参考文献：

[1] WU M S. A pressure-loaded soft functionally gradient spherical capsule under finite deformation [J]. *Mech Mat*, 2020, **150**: 103573.

[2] RUSSO P, ZACCO R, REKKAS D M, *et al*. Application of experimental design for the development of soft-capsules through a prilling, inverse gelation process [J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2019, **49**: 577-585.

[3] OISHI S, KIMURA S I, NOGUCHI S, *et al*. New scale-down methodology from commercial to lab scale to optimize plant-derived soft gel capsule formulations on a commercial scale [J]. *Int J Pharm*, 2018, **535**(1/2): 371-378.

[4] HARGIS A D, WHITTALL L B. Improvements in soft gelatin capsule sample preparation for USP-based simethicone FTIR analysis [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2013, **74**: 223-226.

[5] RAMSAY-OLOCCO K, ALEXANDROVA L, NELLORE R, *et al*. Pre-clinical and clinical evaluation of solution and soft gelatin capsule formulations for a BCS class 3 compound with atypical physicochemical properties [J]. *J Pharm Sci*, 2004, **93**(9): 2214-2221.

[6] 刘晓芬, 邱科先, 张俊林. 含盐酸去氧肾上腺素的软胶囊辅料的筛选与评价[J]. 今日药学, 2021, **31**(7): 526-529.

[7] 邓乾华, 夏　艳, 杨善彬, 等. 白藜芦醇软胶囊的制备及含量测定[J]. 广州化工，2021, **49**(11): 64-66.

[8] 汤须崇, 彭梦琪, 林雯青, 等. 黄秋葵籽油的超临界 CO_2 萃取及其软胶囊制备工艺研究[J]. 中国油脂, 2021, **46**(5): 19-22.