Box-Behnken 设计 - 响应面法优化明胶胶皮处方

王 佳[1,2]，徐学凡[2]，孙宁云[2]，张尊建[1*]
（1. 药物质量与安全预警教育部重点实验室（中国药科大学），江苏南京 210009；2. 上海上药信谊药厂有限公司，上海 201206）

摘要：采用加热明胶、部分脱水山梨醇、甘油和水的混合物来制备明胶胶液，并加入遮光剂等其他成分制备明胶胶皮。以明胶种类、部分脱水山梨醇与甘油质量比、二氧化钛比例为自变量，以物质迁移率、平衡溶胀量、水蒸气透过率、透光率和崩解时间为因变量，采用 Box-Behnken 设计 - 响应面法优化胶皮处方，所得优化处方为：采用冻力 150 g 骨明胶，部分脱水山梨醇与甘油的质量比为 2.3 ∶ 10，二氧化钛占明胶比例为 1.18%。采用优化处方制备了 3 批胶皮，质量评价结果显示，其物质迁移率、平衡溶胀量、透光率的预测值与实测值偏差均≤ 1.7%，批间 RSD 均≤ 0.36%，表明所建立的优化处方准确性高、重现性好、稳定性良好。该研究为软胶囊工业化生产的改进提供了方法学参考。

关键词：软胶囊；明胶；甘油；部分脱水山梨醇；二氧化钛；Box-Behnken 设计
中图分类号：R944.5 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255(2023)05-0773-06
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.05.018

Optimization of Gelatin Film Shell Formulation by Box-Behnken Design-response Surface Methodology

WANG Jia[1,2], XU Xuefan[2], SUN Ningyun[2], ZHANG Zunjian[1*]
(*1. Key Lab. of Drug Quality Control and Pharmacovigilance (China Pharmaceutical University), Ministry of Education, Nanjing 210009; 2. Shanghai Sine Pharmaceutical Laboratories Co., Ltd., Shanghai 201206*)

ABSTRACT: A gel solution was prepared by heating the mixture of gelatin, partially dehydrated sorbitol, glycerin and water. An opacifier and other ingredients were added into above solution to obtain the gelatin film shell. A Box-Behnken design-response surface method was employed to optimize the gelatin film shell with material mobility, equilibrium swelling amount, water vapor permeability, light transmittance, and disintegration time as the dependent variables, and with gelatin grade, the mass ratio of partially dehydrated sorbitol to glycerin, and the proportion of titanium dioxide as the independent variables. The optimal gelatin film shell formulation was as follows: the gelatin strength was 150 g bloom, the mass ratio of partially dehydrated sorbitol to glycerin was 2.3∶10, and the proportion of titanium dioxide to gelatin was 1.18%. Three consecutive batches of gelatin film shell were manufactured based on the optimized formulation. The deviations of actual material mobility values, equilibrium swelling amount, and light transmittance from the predicted values were no more than 1.7%. The inter-batch RSD did not exceed 0.36%. These results indicated that the optimized gelatin film shell formulation had good accurate, reproducible and stability. This study could provide some references to improve the industrialized production of soft capsules.

Key Words: soft capsule; gelatin; glycerin; partially dehydrated sorbitol; titanium dioxide; Box-Behnken design

软胶囊常用于递送溶解或混悬于非水溶剂中的药物，具有提高药物稳定性和生物利用度等优点，但也存在囊壳易交联老化、崩解迟缓、囊壳遮光性较差、囊壳与内容物之间发生物质迁移等问题。其

收稿日期：2022-07-14
作者简介：王 佳(1992—)，女，硕士研究生，专业方向：药物制剂技术。
通信作者：张尊建(1960—)，男，教授，博士生导师，从事药物的体内外质量分析与评价的研究。
E-mail：zzj@cpu.edu.cn

中，胶皮交联老化会导致软胶囊溶出变慢[1]，而优化胶皮处方是减缓其老化的主要途径。明胶为制备胶皮的主要辅料，增塑剂甘油可减少明胶分子间相互作用，改善胶皮性能。然而，以甘油增塑的软胶囊长时间贮存易发生粘连和氧化。甘油和山梨醇混合使用可降低胶皮的渗透性，但山梨醇在胶皮中可能因出现结晶而改变胶皮性能。部分脱水山梨醇（D-山梨醇、1,4- 山梨醇、甘露醇和水的混合物）的吸湿性通常比甘油弱，且不易结晶[2]。因此，联合应用甘油和部分脱水山梨醇有望成为能显著改善胶皮质量的理想处方。

本研究以物质迁移率、平衡溶胀量、水蒸气透过率（water vapor permeability，WVP）、透光率和崩解时间为评价指标，采用 Box-Behnken 设计 - 响应面法优化影响明胶胶皮稳定性的处方因素，并通过二次多元回归拟合，预测并验证优化处方。

1　仪器与试药

BP3100S 型电子天平、BSA124S-CW 型电子天平（德国赛多利斯科学仪器有限公司）；HCP240 型高温高湿试验箱、UN450 plus 型通用对流烘箱（德国美墨尔特公司）；NDJ-5ST 型旋转黏度计（上海精密仪器仪表有限公司）；CB-01-01-R&D 型崩解仪（上海黄海药检仪器有限公司）；Agilent CAPry100 型紫外分光光度计（美国安捷伦科技有限公司）。

POLYSORB® 85/70/00 部分脱水山梨醇（法国罗盖特公司，批号 000000200318）；二氧化钛（宁波一品生物技术有限公司，批号 20200921）；富马酸［梯希爱（上海）化成工业发展有限公司，批号 TF0067500G］；骨明胶 150LB8（批号 2859022）、皮明胶 180S8（批号 2875477）、200S8（批号 2547477）和 220S8（批号 2320860）均购自法国罗赛洛明胶有限公司；氢化大豆油（批号 20200301）和白蜂蜡（批号 20190501）均购自江西阿尔法高科药业有限公司；大豆油（批号 103920200902）、甘油（批号 0304-20-06-01）和枸橼酸（批号 100820190101）均购自湖南尔康制药股份有限公司；聚乙二醇 400（PEG 400，批号 20201125）、赖氨酸（批号 20200922）和甘氨酸（批号 20201106）均购自国药集团化学试剂有限公司；其他试剂为分析纯，辅料为药用级，水为自制纯化水。

2　方法与结果

2.1　胶皮制备

胶液：将水置烧杯中，加热至 60 ℃，加入甘油、部分脱水山梨醇及其他辅料（遮光剂二氧化钛）[3]，搅拌至完全溶解，加入明胶，70 ℃水浴，搅拌溶胀 30 min。将所得胶液于 60 ℃的高温高湿试验箱中保温脱气，直至胶液澄清、透明、无气泡。

趁热称取无气泡的胶液 50 g 于模具上，压制成厚度 0.8 ～ 0.9 mm 的胶皮，定型后于 30 ℃干燥至含水量约 10%，制成圆形小胶皮备用。

2.2　物质迁移率

取胶皮适量，精密称定后，置软胶囊内容物中，于 40 ℃放置 10 d。取出后用纸擦净胶皮，精密称定质量。计算物质迁移率（Q）。

2.3　平衡溶胀量

溶胀为溶剂缓慢扩散进入明胶并使其体积逐渐增大的过程。当溶胀达到极限时，即为平衡溶胀状态。随着明胶交联程度的增大，平衡溶胀量（equilibrium swelling，S_{eq}）相应减小[4]。

平衡溶胀量测定：取胶皮，每片分别精密称定，置标记好的吊篮中，加入 20 ℃的蒸馏水 800 mL 溶胀，分别于 0.5、1、2、3 和 5 h 时将吊篮取出，用滤纸擦去胶皮表面的液体，精密称定；另取胶皮，于 105 ℃烘干至恒重，精密称定。计算不同时间点胶片的含水量，并计算 S_{eq}。

2.4　WVP

采用质量法测定 WVP 值。西林瓶内装满通过高温干燥活化的变色硅胶干燥剂，将制备的干燥胶皮覆盖于瓶口，密封，置 25 ℃装有饱和硝酸镁溶液的干燥器中，每天取西林瓶，精密称定，不少于 3 d[5]。计算胶皮的 WVP 值。

在本研究中，固定各个处方胶皮的表面积、厚度、测定时间，通过称定该装置在一定时间内的质量变化作为水蒸气透过胶皮的质量，以考察胶皮的水蒸气透过性能。

2.5　胶皮透光率

将胶皮裁剪为 10 mm×50 mm 的形状，贴在比色皿外侧，以空气作为空白对照，用紫外分光光度

计在 200 ～ 800 nm 波长范围内测定透光率。记录各波长下透光率[6]，根据结果选取 602 nm 波长下的透光率，作为胶皮遮光性的评价指标。

2.6 崩解时间

按《中华人民共和国药典》2020 年版四部通则 0921 崩解时限检查法，取胶皮 6 块，每块约 0.5 g，分别置吊篮的玻璃管中，采用崩解仪进行检查，设置温度为 37 ℃，时间为 60 min。胶皮应在 60 min 内全部崩解，如有 1 块不能完全崩解，应另取 6 块复试，并记录胶皮完全崩解、溶散的时间。

2.7 单因素试验

2.7.1 影响因素的选择

胶皮的稳定性受多种因素影响，如明胶种类、增塑剂种类及比例、遮光剂用量等[7]。用于制备软胶囊的明胶冻力一般为 150 ～ 250 g[2]。本研究对明胶种类、增塑剂比例和二氧化钛比例等进行单因素考察。

2.7.2 明胶类型

分别选取冻力为 150 g 的骨明胶以及冻力分别为 180、200 和 220 g 皮明胶，使 *m*（明胶）∶ *m*［增塑剂（由部分脱水山梨醇和甘油组成，二者质量比为 3 ∶ 10）］∶ *m*（水）=1 ∶ 0.4 ∶ 1，按“**2.1**”项下方法制备胶皮。将制备好的胶液置直角容器中，控制胶液温度为 40 ℃，用旋转黏度计测定胶液黏度。制备含水量约 11%的胶皮，于 40 ℃放置 15 d 后取出，按“**2.6**”项下方法测定崩解时间，按“**2.3**”项下方法计算平衡溶胀量，结果如表 1 所示。

表 1 不同类型明胶制备的胶皮性质（$\bar{x}\pm s$，n=3）

Tab.1 Properties of Film Shells Prepared by Different Grades of Gelatin ($\bar{x}\pm s$, n=3)

种类	黏度/(mPa·s)	崩解时间/min	平衡溶胀量
150 g骨明胶	10 383±29[1)]	21.0±1.0[1)]	—
180 g皮明胶	7 228±26[1)]	22.1±0.4[1)]	6.25±0.05[1)]
200 g皮明胶	9 193±31	25.7±0.6	6.50±0.11
220 g皮明胶	10 267±21[1)]	23.5±0.5[1)]	6.51±0.21

注：“—”表示胶皮中途即溶胀、破碎，无法计算平衡溶胀量；与 200 g 冻力的皮明胶相比，[1)]P<0.001。

与 200 g 冻力的皮明胶相比，150 g 冻力的骨明胶和 180 g、220 g 冻力的皮明胶的胶液黏度、崩解时间均有显著性差异（P<0.001）；其中，骨明胶溶胀最快，试验中途破碎。依据崩解时间结果，选取 150 g 骨明胶、180 g 皮明胶和 220 g 皮明胶继续试验。

2.7.3 增塑剂

明胶与增塑剂质量比一般为 1 ∶ 0.3 至 1 ∶ 0.5[8]。采用部分脱水山梨醇与甘油按以下 7 个质量比 0 ∶ 1、1 ∶ 3、1 ∶ 2、1 ∶ 1、2 ∶ 1、3 ∶ 1 和 1 ∶ 0 混合，作为增塑剂，按“**2.1**”项下方法制备胶皮，其他条件同“**2.7.2**”项下，干燥后含水量约 15%，按“**2.4**”项下方法测定 WVP 值，按“**2.6**”项下方法测量崩解时间。将胶皮分别在 40 ℃的亲脂性内容物［*m*（大豆油）∶ *m*（黄蜂蜡）∶ *m*（氢化大豆油）=1 ∶ 0.04 ∶ 0.04］或亲水性内容物（PEG 400）中放置 10 d，然后按“**2.2**”项下方法测量胶皮物质迁移率、按“**2.3**”项下方法测量 S_{eq} 值，结果如表 2 所示。

当 *m*（部分脱水山梨醇）∶ *m*（甘油）为 0 ∶ 1、1 ∶ 3、1 ∶ 2 时，所得胶皮在亲脂性内容物中的物质迁移率较小，说明物质迁移较低，胶皮较稳定；与 *m*（部分脱水山梨醇）∶ *m*（甘油）为 3 ∶ 1 组相比，*m*（部分脱水山梨醇）∶ *m*（甘油）为 1 ∶ 3、1 ∶ 2 和 1 ∶ 1 组的崩解时间均显著缩短（P<0.001）；当 *m*（部分脱水山梨醇）∶ *m*（甘油）为 0 ∶ 1 时胶皮的 WVP 值最大，其他组与其相比均有显著性差异（P<0.001）；平衡溶胀量与其他指标相比变化不明显。综合各指标筛选结果，同时尽可能扩大考察范围，最终选取 *m*（部分脱水山梨醇）∶ *m*（甘油）为 1 ∶ 10、3 ∶ 10 和 5 ∶ 10 进行后续优化。

2.7.4 二氧化钛

按明胶、增塑剂［*m*（部分脱水山梨醇）∶ *m*（甘油）=2 ∶ 10］和水的质量比为 1 ∶ 0.4 ∶ 1，二氧化钛用量按明胶用量的 0、0.20%、0.40%、0.80%、1.00%和 1.20%，按“**2.1**”项下方法制备 6 份胶皮，按“**2.5**”项下方法考察胶皮在 200、501、602、697 和 800 nm 处透光率（T_{200}、T_{501}、T_{602}、T_{697} 和 T_{800}）的变化情况，结果如表 3 所示。

当二氧化钛比例为 0.80%及以上时，同一波

表 2　增塑剂组成对胶皮性质的影响（$\bar{x}\pm s$，n=3）

Tab.2　Influence of Composition of Plasticizer on Properties of Film Shells ($\bar{x}\pm s$, n=3)

m(部分脱水山梨醇)∶m(甘油)	物质迁移率/%		崩解时间/min	WVP值/g	平衡溶胀量
	亲脂性内容物	亲水性内容物物质迁移率/%			
0∶1	0.041±0.007[2)]	0.176±0.002	27.3±0.6	0.998±0.008	4.29±0.21
1∶3	0.049±0.002[1)]	0.162±0.003[3)]	20.0±1.0[4)]	0.894±0.005[3)]	4.20±0.09
1∶2	0.049±0.005[1)]	0.163±0.002[3)]	20.5±0.5[4)]	0.832±0.009[3)]	4.30±0.06
1∶1	0.055±0.001	0.156±0.001[3)]	21.6±0.5[4)]	0.727±0.011[3)]	4.35±0.14
2∶1	0.060±0.007	0.141±0.001[3)]	30.5±0.9	0.551±0.003[3)]	4.45±0.05[5)]
3∶1	0.058±0.002	0.137±0.002[3)]	26.7±0.6	0.427±0.004[3)]	4.45±0.15[5)]
1∶0	0.062±0.007	0.126±0.001[3)]	28.3±0.6	0.382±0.006[3)]	4.48±0.19[5)]

注：与 m（部分脱水山梨醇）∶ m（甘油）=1 ∶ 0 组相比，[1)] P<0.01，[2)] P<0.001；与 m（部分脱水山梨醇）∶ m（甘油）=0 ∶ 1 组相比，[3)] P<0.001；与 m（部分脱水山梨醇）∶ m（甘油）=3 ∶ 1 组相比，[4)] P<0.001；与 m（部分脱水山梨醇）∶ m（甘油）=0 ∶ 1 相比，[5)] P<0.05。

表 3　二氧化钛比例对胶皮透光率的影响（$\bar{x}\pm s$，n=3）

Tab.3　Influence of Titanium Dioxide Proportion on the Light Transmittance of Film Shells ($\bar{x}\pm s$, n=3)

二氧化钛比例/%	T_{800}/%	T_{697}/%	T_{602}/%	T_{501}/%	T_{200}/%
0	0.907±0.015[1)]	91.679±0.085[1)]	89.237±0.043[1)]	79.899±0.025[1)]	0
0.20	2.379±0.009[1)]	1.025±0.003[1)]	0.485±0.005[1)]	0.224±0.003[1)]	0
0.40	0.451±0.004[1)]	0.328±0.002[1)]	0.258±0.003[1)]	0.145±0.003[1)]	0
0.80	0.243±0.004	0.197±0.003	0.147±0.002	0.057±0.002	0
1.00	0.244±0.003	0.195±0.002	0.143±0.003	0.056±0.002	0
1.20	0.217±0.004[1)]	0.173±0.003	0.127±0.003	0.050±0.002	0

注：与二氧化钛用量为 1.00%组相比，[1)] P<0.001。

长下（800 nm 除外）胶皮透光率无显著性差异（P>0.05），说明二氧化钛比例为 0.80%、1.00%和 1.20%组对光敏性药物的遮光效果较好。故选取 0.80%、1.00%和 1.20%的比例进行后续试验。

2.8　Box-Behnken 设计 - 响应面法优化处方

2.8.1　试验设计和结果

选择明胶规格（A）、部分脱水山梨醇与甘油质量比（B）、二氧化钛比例（C）3 个因素，以胶皮的物质迁移率（d_1）、平衡溶胀量（d_2）、WVP 值（d_3）、透光率（d_4）和崩解时间（d_5）为评价指标，采用三因素三水平的 Box-Behnken 设计 - 响应面法，建立多元线性模型，绘制响应面图，对胶皮处方进行优化，并验证优化效果。试验设计方案及结果如表 4 和表 5 所示。

对 5 个指标进行转化，采用 Hassan 法对取值越小越好的效应和取值越大越好的效应分别进行数学转化，进行归一化处理[9]，得 OD 值。

2.8.2　模型拟合与预测

以 A、B、C 为自变量，以 d_1、d_2、d_3、d_4 和 d_5 为因变量，采用 Design Expert 8.0.6.1 软件对自变量

表 4　Box-Behnken 设计的因素水平

Tab.4　Factors and Levels for Box-Behnken Design

因素	水平		
	－1	0	1
A	150 g骨明胶	180 g皮明胶	220 g皮明胶
B	1∶10	3∶10	5∶10
C	0.008	0.010	0.012

表 5　Box-Behnken 试验设计及结果

Tab.5　Arrangements and Results of Box-Behnken Design

编号	A	B	C	d_1	d_2	d_3	d_4	d_5
1	0	0	0	0.41	0.24	0.24	0.44	1.00
2	1	0	1	0.63	0.33	0.74	0.83	0.31
3	－1	0	－1	0.46	1.00	0.75	0.13	0.92
4	0	0	0	0.49	0.35	0.37	0.56	0.69
5	－1	1	0	0.00	1.00	0.88	0.39	0.77
6	0	1	1	0.29	0.73	0.78	1.00	0.92
7	0	1	－1	0.32	0.71	0.64	0.13	0.62
8	－1	－1	0	0.76	1.00	0.00	0.59	0.85
9	0	－1	1	0.90	0.29	0.37	0.98	0.69
10	1	0	－1	0.61	0.33	0.83	0.00	0.69
11	－1	0	1	1.00	1.00	0.82	0.96	1.00
12	0	0	0	0.44	0.14	0.37	0.58	0.92
13	1	－1	0	0.34	0.08	0.18	0.65	0.00
14	1	1	0	0.17	0.00	1.00	0.45	0.54
15	0	0	0	0.44	0.33	0.16	0.69	0.85
16	0	0	0	0.46	0.22	0.35	0.66	0.85
17	0	－1	－1	0.32	0.36	0.23	0.25	1.00

进行回归分析，拟合得二项式方程如下。

d_1=0.45－0.059A－0.19B+0.14C+0.15AB－0.13AC－0.15BC+0.043A^2－0.17B^2+0.18C^2（R^2=0.983 7，R^2_{Adj}=0.962 7，R^2_{Pred}=0.789 1，P<0.000 1）。P值显著且失拟项不显著，说明二次多项式模型拟合良好。由方差分析可知，一次项B、C均显著（P<0.000 1），表明模型有统计学意义，各自变量与因变量之间不是简单的线性关系，还存在交互作用（如图1所示），说明物质迁移率d_1与增塑剂配比B及二氧化钛用量C存在显著相关性。系统预测的优化值为：150 g骨明胶，B=1.2 ∶ 10，C=1.18%。

d_2=0.26－0.41A+0.089B－6.250×10^{-3}C－0.02AB+0.023BC+0.2A^2+0.061B^2+0.21C^2（R^2=0.915 3，R^2_{Adj}=0.806 4，R^2_{Pred}=－0.139 8，P<0.005 2）。P值显著且失拟项不显著，说明二次多项式模型拟合良好。由方差分析可知，自变量一次项A显著（P<0.000 1）。系统预测的优化值为：150 g骨明胶。

d_3=0.32+0.038A+0.32B+0.033C－0.015AB－0.04AC+0.24A^2－0.045B^2+0.23C^2（R^2=0.873 8，R^2_{Adj}=0.711 5，R^2_{Pred}=－0.359 6，P<0.018 6）。P值显著且失拟项不显著，说明拟合的二次多项式模型勉强可接受。由方差分析可知，自变量一次项B显著（P<0.01）。系统预测的优化值为：B=4.8 ∶ 10。

d_4=0.59－0.018A－0.063B+0.41C+0.035BC－0.088A^2+0.022B^2－0.018C^2（R^2=0.953 7，R^2_{Adj}=0.894 2，R^2_{Pred}=0.635 7，P<0.000 7）。P值显著且失拟项不显著，说明二次多项式模型拟合良好。由方差分析可知，自变量一次项C显著（P<0.000 1）。系统预测的优化值为：C=1.16%。

d_5方程不可拟合，P>0.05，模型无意义。

综上所述，d_3拟合方程仅勉强可接受，且该指标对胶皮的影响属次要因素，因此，选取d_1、d_2和d_4拟合方程来优化处方。综合各指标模拟结果，得优化处方为150 g骨明胶，B优选范围为2.1 ∶ 10至3.0 ∶ 10（随机选取B=2.3 ∶ 10进行后续验证试验），C=1.18%。

2.8.3 处方验证

按上述优化处方，按“**2.1**”项下方法制备胶皮样品3批，测得各批胶皮的物质迁移率、平衡溶胀量、胶皮透光率如表6所示。结果表明，优化处方d_1、d_2、d_4等指标的实测值与预测值接近，重现性良好。

表 6 验证试验结果及偏差

Tab.6 Validation Test Results and Deviations

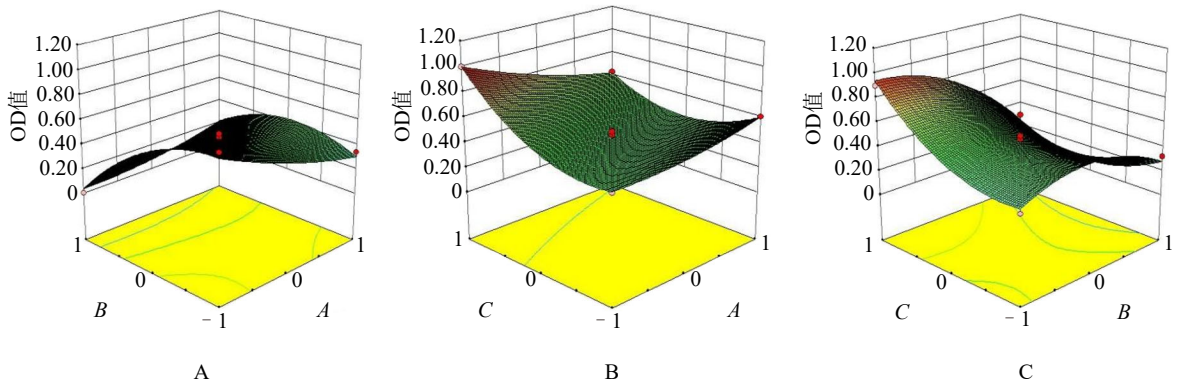
评价指标	第1批	第2批	第3批	RSD/%
d_1	0.985（1.5）	0.990（1.0）	0.983（1.7）	0.36
d_2	1.000（0）	1.000（0）	1.000（0）	0
d_4	0.981（0.9）	0.978（1.0）	0.983（1.0）	0.26

注：括号外是OD值，括号内为偏差值/%。

3 讨论

150 g骨明胶和180 g皮明胶崩解较快，可改善胶皮崩解迟缓问题[10]。

将胶皮置亲脂性内容物中时，增塑剂中甘油占



A B C

A—因素A和B对OD值的影响；B—因素A和C对OD值的影响；C—因素B和C对OD值的影响。

图 1 三维响应面图

Fig.1 3D Response Surface Plots

比较高的胶皮物质迁移较少，且崩解更快。将胶皮置亲水性内容物中，则胶皮中甘油占比越高，物质迁移越多。根据相似相溶原理，当内容物为亲水性溶媒时，胶皮中亲水性的甘油易迁移到内容物中，直至达到平衡；如内容物为亲脂性，则胶皮中的甘油不易迁移[11]。

物质迁移率与增塑剂配比、二氧化钛用量存在显著相关性，与明胶类型存在相关性，且各因素间存在交互作用；平衡溶胀量与明胶类型和二氧化钛用量存在显著相关性，但各因素间无交互作用。说明平衡溶胀量主要和明胶性质有关，而二氧化钛为疏水性物质，胶皮内含量越高则疏水性越强，进而影响水分进入。WVP 值与增塑剂配比存在显著相关性，与明胶类型、二氧化钛用量存在极显著相关性。这说明胶皮水蒸气透过性主要和增塑剂配比有关。透光率只与二氧化钛用量存在极显著相关性。

软胶囊的物理、化学动态变化是影响其质量的关键因素[2]。物质迁移率反映了软胶囊胶皮与内容物之间物质的动态变化，以其为主要指标，并结合其他指标和经验，得胶皮优化处方为：150 g 骨明胶，部分脱水山梨醇与甘油质量比为 2.3 ∶ 10，二氧化钛占明胶比例为 1.18%。验证试验结果表明，优化处方各指标的实测值与预测值基本一致，重现性良好。

参考文献：

[1] DAMIAN F, HARATI M, SCHWARTZENHAUER J, *et al*. Challenges of dissolution methods development for soft gelatin capsules [J]. *Pharmaceutics*, 2021, **13**(2): 214.

[2] GULLAPALLI R P. Soft gelatin capsules (softgels) [J]. *J Pharm Sci*, 2010, **99**(10): 4107-4148.

[3] 马晋隆, 倪　睿, 史家骏, 等. 软胶囊囊壳组合物、软胶囊及其制备和用途: 中国, 108785269A [P]. 2018-11-13.

[4] 孙玉侠, 顾王文. 度骨化醇软胶囊的制备与质量控制 [J]. 中国新药杂志, 2016, **25**(24): 2862-2867.

[5] 孙倩楠, 赵　娜, 刘明菲, 等. 星点设计-效应面法优选软胶囊囊壳抗老化处方 [J]. 沈阳药科大学学报, 2018, **35**(9): 712-718.

[6] 林俊杰, 周光宏, 何　俊, 等. 氨基酸对明胶膜结构及性能的影响 [J]. 核农学报, 2019, **33**(11): 2221-2228.

[7] 黄　敏, 张钧寿, 谢跃进. 软胶囊剂稳定性研究进展 [J]. 中国医药工业杂志, 2000, **31**(3): 137-140.

[8] GULLAPALLI R P, MAZZITELLI C L. Gelatin and non-gelatin capsule dosage forms [J]. *J Pharm Sci*, 2017, **106**(6): 1453-1465.

[9] MOURABET M, RHILASSI A, BOUJAADY H, *et al*. Removal of fluoride from aqueous solution by adsorption on apatitic tricalcium phosphate using Box-Behnken design and desirability function [J]. *Appl Surf Sci*, 2012, **258**(10): 4402-4410.

[10] 张　静, 王翼民, 于　凯. 选用优质明胶改善软胶囊的崩解 [J]. 天津药学, 2004, **16**(5): 5-7.

[11] MORETON R C, ARMSTRONG N A. The effect of film composition on the diffusion of ethanol through soft gelatin films [J]. *Int J Pharm*, 1998, **161**(1): 123-131.