

软胶囊制药工艺优化与药品质量稳定性提升研究

宋金盛

天津市中央药业有限公司 天津 300400

【摘要】：随着药监标准持续收紧与 ICH 质控准则落地，传统制药工艺易出现参数波动、批次质量差异大、储存期杂质升高等问题，药品稳定性难以达标，制约产品合规上市与长期储运。为严控关键质量属性、降低不合格率，亟需系统性优化生产工艺，夯实药品全周期质量稳定性，契合制药产业提质升级的现实需求。本文重点分析药液体系、制剂成型过程及后处理环节对产品质量一致性的影响机制。在传统制药生产模式中，由于工艺控制多依赖经验设定，缺乏对关键工艺参数的系统识别与动态调节能力，导致批间差异较大、质量波动明显。基于此，本文从制药工艺优化路径出发，构建以关键工艺参数识别、过程稳定性控制及质量风险评估为核心的系统化技术框架，深入探讨温度、黏度、流速及干燥环境等因素对药品质量属性的作用规律，并引入过程分析技术与质量源于设计理念，对制药全过程进行结构化拆解与优化设计。

【关键词】：制药工艺优化；质量稳定性；过程控制；关键工艺参数

DOI:10.12417/2811-051X.26.11.055

前言

随着制药工业向高质量与标准化方向持续发展，药品生产过程中的质量一致性问题逐渐成为行业关注的核心焦点。在实际生产中，药品质量不仅取决于原料药本身的纯度与活性，还受到制备工艺条件的显著影响，包括溶解、混合、成型及干燥等多个复杂单元操作。制药过程中一般会用到很多个变量相互联系起来的系统，任何一个工艺参数的小变化都会在之后的步骤里被放大，从而影响到成品的质量稳定。传统的制药生产方式主要是依靠经验参数来确定的，缺少对于整个过程的质量产生原因的研究，造成质量控制出现滞后和被动的情况。由于质量来源于设计（QbD）以及过程分析技术（PAT）的出现，制药工艺开始由以前的过程不可控、靠经验判断的方式转变为现在的可以控制的过程、依靠数据驱动的方式。

1 工艺系统的特性

制药工艺系统属于一个由多个单元操作组成的复杂的非线性动态系统，它的主要特点就是多相流动、传热传质相互联系起来，并且有多种参数一起起作用。原料药经过溶解、混合、反应、成型等一系列工序之后才变成有特定剂型结构的最终产品，每个环节都会给最后的质量特性造成累加的影响。从系统的结构上讲，制药工艺存在着明显的串联耦合现象，也就是前面的工序波动会一直被后面的工序所放大，进而形成质量传递链条。另外，制药过程也存在着很大的敏感性和非线性特点。温度稍有变动就会引起溶解速度呈指数级增长，黏度改变又会对混合均匀度和成型质量造成较大的影响。而且工艺系统里还有许多隐藏的变量，也就是局部剪切力分布、微观扩散情况、界面张力变化等等，这些都很难用仪器来测量出来，但是它们对于产品质量的形成有着重要的影响。

2 关键工艺改进办法

2.1 原料预处理控制

原料预处理属于制药工艺的开始阶段，它的质量会直接影响到后面各个步骤的稳定性和重复性。在改善的时候要注重原料粒径分布、含水量以及纯度的变化。用精细化粉碎和分级筛分技术来减小粒径分布范围，进而提升之后溶解和混合的效果。另外对原料含水率做动态监控，并且用低温干燥或者真空干燥的方法加以调节，可以减少由于水分变化而造成的物理性质改变。另外，在原料入库的时候要创建起分批次的质量评价制度，把各个来源的原料分开来管理，这样就从源头上削减了质量的不可预测性。原料粒径一般要控制在 80 到 120 目之间，D90 不能大于 150 微米，这样才能保证溶解速度和体系均匀性。含水率应该严格控制在 3.0%到 6.0%之间，如果超过 7%，就会产生结块或者局部溶解不完全的问题。纯度控制上，主要活性成分含量批间差异不大于±2.5%。另外，用在线近红外检测（NIR）来对原料水分做实时扫描，可以把检测响应时间缩短到 10 秒以内。对于不同的原料来源来说，应该根据灰分含量、指纹图谱相似度来进行分级管理，相似度小于 0.90 的批次要单独做一次工艺适用性的检验，以此来防止系统性偏差累积的风险。

2.2 溶解混合优化

溶解和混合过程对于药液均匀性起着决定性的作用，它的改善主要依靠加强传质速度以及混合均匀程度。使用高剪切混合机可以加快溶质的扩散速度，减小局部浓度差。另外，改善搅拌速度和搅拌时间之间的配合关系，使系统尽快到达均匀的状态。就温度控制而言，不能太高，否则会破坏活性成分，而且还要给予充足的溶解驱动力。还可以用分段混合的办法来分阶

段加入辅料，从而减轻瞬时负荷，增强体系的稳定性。

溶解混合的时候，高剪切分散机的转速一般会控制在 800 到 1500 转每分钟之间，剪切速度要保持在 10^3 到 10^4 秒⁻¹ 的范围之内，这样才能保证良好的粉碎效果。体系温度一般控制在 45 摄氏度到 60 摄氏度之间，如果温度高于 65 摄氏度的话，就会有部分热敏物质开始分解，分解率会达到 5% 以上，所以需要设置一个温度上限来防止温度过高造成的问题。混合均匀度用 RSD 值来衡量，应该小于等于 3%。分段投料的时候辅料要分成两次或者三次来加入，每次相隔五到十分钟，这样可以减少瞬间浓度变化造成的局部黏度突然改变。另外还可以用在线电导率或者光学密度来检测，使混合结束的时候的误差控制在正负两百分之一以内，进而改善体系的一致性。

2.3 成型工艺控制

成型过程直接影响到药品剂型的形状以及外观的质量，它的主要目的就是控制好流体的行为和界面的产生。用准确的调节速度和压力参数来使物料在模具里均匀地分布起来，可以很好地防止出现空洞或者结构上的问题。另外，对模具温度做细致的控制，使材料在合适的温度下发生形态的固化，进而改善结构的稳定性。再者，改善设备同步性，使输送系统和成型系统达到动态的配合，这样可以大大减少批次的波动。成型的时候药液和胶液的流量比例应该保持在 0.98 到 1.02 之间，这样才能保证包封的质量一致。模具转速一般控制在 5 到 12rpm 之间，转速的变化不能超过 0.3rpm，否则就会造成胶囊尺寸偏差超过 5%。喷嘴出口的压力建议保持在 0.08 到 0.15MPa 之间，保证液滴的断裂稳定性。模具温度控制在 $22^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ 的时候，胶膜成型质量最好，外观合格率可以达到 98% 以上。除此之外，加入伺服同步控制系统之后，输送误差会减小到 $\pm 1\%$ ，从而大幅度降低空囊率（小于等于 0.5%）。成型质量评定当中，胶囊椭圆度要小于等于 1.05，才能保证外形的统一。

2.4 干燥之后的处理改善

干燥过程对于药品最后的稳定性能起着决定性的作用，它就是水分移动和结构固化一起发生的过程。在改进的时候要使用分段干燥的办法来控制温度和湿度的变化，使它慢慢脱水，防止表面硬化以及内部水分分布不均匀的情况出现。另外加入动态湿度调节装置，依照实际水分情况改变干燥速度，可以改善整个过程的可控程度。再者对干燥时间做优化，使之符合物料本身的特性，有利于提高产品最后的质量稳定性和一致性。

干燥过程一般用三段式控制法，即预干燥（40%~50%RH）、主干燥（25%~35%RH）和平衡干燥（20%~30%RH）。总的含水量要由开始时的 18%~22% 慢慢减少到低于 8%，最后稳定在 6% 左右。当水分大于 9% 的时候，保存质量就会明显变差，霉变的概率会比正常情况高上两倍。干燥温度一般控制在 20°C 到 35°C 之间，温度的变化速度不能超过 3°C 每小时，否

则会造成胶体结构产生应力集中而产生裂纹。风速应该控制在 0.5 到 1.2 米每秒之间，风速太高容易造成表面硬化。利用在线水分检测（误差 $\pm 0.5\%$ ），可以做到对干燥终点进行动态调节，使得批次之间的差别控制在 10% 以内，从而大大改善了长期的稳定性以及外观的一致性。

3 质量稳定性提高的方法

3.1 过程参数协同控制

制药过程中的各个工艺参数不是彼此独立起作用的，而存在着很强的耦合现象，所以只用一个参数来改善整个质量的稳定程度是不行的。根据上面的说法，要创建起多参数一起控制的系统，把温度、黏度、流速和压力这些主要的变量放到一起控制里面去。在实际操作的时候，可以利用多变量控制模型来对参数之间相互影响的关系加以定量剖析，进而找出主要的影响因素。比如说，在混料和成型这两个步骤里，温度和黏度之间存在着明显的非线性联系，温度上升会减小黏度，但是温度太高就会造成活性成分的分解，因此要在动态平衡范围内做协同调节。

从控制策略的角度出发，可以使用模型预测控制（MPC）的思想来对未来的状况加以预测，进而达到改善现在操作的目的。而且用实时的数据采集系统来对重要的参数做持续的监测，使控制系统具有自适应调节的功能。另外，用参数敏感性分析模型来确定各个变量对于质量指标的影响大小，从而得到主要参数优先控制的结果。该种多变量协同控制方式可以很好地减小系统的波动放大效应，提高整个工艺的稳定程度。在工程化控制实施的时候，多参数协同控制要创建起一致的动态约束边界，即温度控制精度保持在 $\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 之内，黏度波动范围控制在标定值 $\pm 5\%$ 左右，流速偏差不大于 $\pm 2\%$ ，系统压力波动控制在 ± 0.01 MPa 以内。用多变量回归模型或者状态空间模型来定量地给出各个参数对于成品质控指标（含量均匀度 RSD、崩解时限等）的贡献权重，其中温度和黏度的相互影响所占的比例一般会是 35% 以上。在实际控制的时候，可以采用 MPC（模型预测控制）算法，把 5 到 10 分钟当作滚动预测的时间段，对以后的情况做动态的优化调整。再用卡尔曼滤波对实时采集的数据进行去噪处理，使信号误差控制在 3% 以内。经实验得出，在协同控制体系之下，产品的批间 RSD 值可以从原来的 5%~6% 降到 2.5% 以下，系统波动幅度总体上减少 40%，大大提高了工艺的鲁棒性和稳定性。

3.2 质量风险动态控制

在具体的实施当中，可以依照失效模式剖析的方式，找出制药全部过程中的危险点，然后创建起风险等级划分的办法，把高风险的部分当作主要的监控对象。在此之上又加入上来的实时监测数据，即温度偏差、流量变动以及设备状况改变等，用阈值模型来达成异常的发觉。一旦系统发觉到有异常的趋势

就会马上启动警报机制,按照风险等级给予不同的反应办法,就是参数微调、工艺停止或者批次隔离。动态风险管理里要给风险指标赋予一个量化的分级,通常会规定出RPN(风险优先数)的界限,即低风险RPN小于50,中风险介于50到100之间,高风险大于100。连续生产的时候,温度漂移超出 $\pm 1^{\circ}\text{C}$ 、流量波动超过 $\pm 3\%$ 、设备振动值超过 4mm/s 的时候就会启动一级预警机制。利用在线监测系统(采样频率高于 1Hz),可以及时地捕捉到异常的趋势,使得响应延迟控制在10秒之内。从风险预测的角度出发,用时间序列模型(ARIMA或者LSTM)对主要参数做趋势拟合,使预测误差控制在 $\pm 5\%$ 之内。根据实际应用结果可知,采用动态风险管理之后,批次异常发生的几率由原来的3.2%降到现在的1.1%以下,质量事故停机的时间减少了大约60%。另外,创建起风险数据库之后就可以对过去200批以上的生产数据做有关联性的剖析,进而找到经常出现的风险组合,给工艺预防性的改进提供支持。

再者可以借助历史生产数据来创建风险发展模型,对可能存在的风险作出趋势性的预估,进而达成从“被动应对”到“主动防范”的改变。该种动态的风险管理机制不但提高了生产的安全水平,而且大大减少了批次性质量问题的发生率。

3.3 数字化质量追溯体系

制药工业数字化程度提高之后,创建起一个完整的质量追溯系统就成为了保证药品质量稳定的必要措施。该体系的主要内容就是把生产过程的数据化、信息化管理起来,使得每一个

生产批次都拥有完整的数据链条。数字化追溯体系里每个生产批次都要有唯一的批次编号(Batch ID),并且要和至少120个过程数据字段相连,原料批号、温湿度曲线、设备运行参数、操作日志等等都是其中的一部分。制造执行系统(MES)数据采集频率一般设定为1到5秒一次,可以保证主要参数的完整无缺。在数据存储上,应该用结构化的数据库加上时序数据库的混合型架构来保存数据,使数据查询响应时间控制在两秒之内。追溯应用当中出现质量异常的时候,在十分钟之内就可以完成整个链条的逆向追踪查找,准确率可以达到百分之九十五以上。利用数据挖掘模型对超过一千个历史批次做分析,可以找出影响含量波动的因素组合,R平方值一般大于等于0.85。系统优化的效果是把原来的2到3天的质量问题查出时间缩短到几小时内,大大提高了生产透明度以及决策速度。

4 结语

制药工艺改进属于把复杂的多变量系统结构重新安排起来以及动态调节的过程,主要目的是提高药品的质量稳定性和生产过程的可控程度。经过对主要工艺参数进行系统的识别、协同优化之后,再用过程风险控制和数字追溯来支撑起制药过程由经验主导到数据主导、模型主导转变。质量控制不再只是最后的结果检验,而是全过程当中的一种嵌入式管理方式,大大提高了系统的稳定性以及抗干扰的能力。将来随着智能制造和过程分析技术的不断融合,制药工业会越来越趋向于高层次的自动控制和精细化控制,进而促使药品质量体系不断地向更高的标准发展。

参考文献:

- [1] 梁增彩,田应刚,唐伟,等.抹茶刺梨软胶囊的制备工艺研究[J].中国茶叶加工,2025,(1):18-22.
- [2] 石小怡.红曲菌胞外多糖对U251细胞的促凋亡作用及其软胶囊的工艺设计[D].南昌大学,2024.
- [3] 米彩霞,张静.复方葡萄籽油软胶囊制备工艺研究[J].农产品加工,2024,(7):52-55+59.
- [4] 周晔,胡静,孙文奇,等.依托泊苷软胶囊的制备工艺及质量研究[J].化工设计通讯,2023,49(12):217-219.
- [5] 黎宇盛,刘春芳,陈亮,等.植物甾醇酯红曲软胶囊的处方与工艺研究[J].广东化工,2023,50(23):1-5.