

QbD原则作为配方开发和生产过程的输入参数在空心胶囊评价中的应用

导读:

在药物开发过程中，质量源于设计原则（QbD）的重要组成部分工作，是了解药品成品的各种成分及生产工艺参数的波动变化。空心胶囊是药物开发和生产过程中使用最为广泛的一种既定药物剂型。空心胶囊作为一种辅料，药品生产企业会在空心胶囊中填充各种不同的配方和产品。为了解作为输入参数的空心胶囊的质量数据波动及其对成品质量的潜在影响，特开展了本研究，即调查多个批次明胶空心胶囊的批间和批内的关键质量参数。这些数据波动差异，揭示了空心胶囊关键质量参数在其指标内有高度均一性。当使用自动终点判断设备检测空心胶囊的崩解时限，发现数据也存在差异。基于目前研究数据，空心胶囊可认为是一种适应于质量源于设计（QbD）原则的药品开发过程的辅料。

实验背景:

药品是治疗急性或慢性疾病的高质量产品，其治疗效果可以重现。这要求药品能达到标签中所标明的各项功能主治，且不受污染、便于患者使用。在20世纪90年代后期，医药行业中药物的开发和生产过程与其他行业标准的差异性，使得质量源于设计原则（QbD）被引入药品研发过程。相关的指导方针是在本世纪初得到确定，并且在2006年通过人用药物注册技术要求国际协调会议指导方针Q8、Q9、Q10引入。QbD原则能在对产品和工艺的理解的基础上，使制剂配方和生产工艺的开发设计更合理。过去数年QbD原则在制药行业倍受接纳，且成功应用。

明胶空心胶囊是一种传统的药物剂型，空心胶囊能够作为药物开发和生产的辅料。作为药品主要辅料之一，空心胶囊的质量属性在很大程度上能影响成品的质量和性能。在空心胶囊的关键质量性能中，胶囊尺寸特性和重量波动差异能决定空心胶囊在高速填充机表现

性能。药典将二氧化硫、硫酸盐灰分、润滑剂和水分含量指定为关键质量指标（CQAs）。对于药物在体内表现行为，崩解时限可也视为空心胶囊的关键质量指标之一。

本研究的目的是：了解明胶空心胶囊在 24 月内以上各项性质和其变化程度；分析胶囊指标内可能存在的变化；确定不同厂区供应的胶囊影响以及季节性影响；评估空心胶囊物料属性及特性，及保持各项稳定属性的关键因素。这些研究数据描述了空心胶囊的数据波动范围，作为产品开发和制造中的输入参数，它们能用于产品风险评估，及为 QbD 药品开发提供指导。

实验材料和方法：

该研究选择了明胶空心胶囊，型号为 1 号胶囊，及透明胶囊，与白色不透明的空心胶囊(ConiSnap®, Capsugel)，储存在推荐条件下，温度为 15 - 25°C、相对湿度为 35 - 65%。为评价空心胶囊的囊帽长度、囊体长度、重量、崩解时现的数据，采用了 42 个不同批次胶囊的分析结果，且这些胶囊生产时间在 2007 年 10 月到 2009 年 10 月之间（超过 24 个月）。其中有 21 个批次为透明胶囊，另外 21 个批次为白色不透明胶囊。本研究中采用的对崩解时间、二氧化硫、硫酸灰分、和润滑剂含量数据来自全球 9 个厂区，跨度长达 9 年，定期随机抽样测试的数据及测试结果，都集中在一个总部中心数据库。此外，自动终点判断检测崩解时限实验，使对进行两种不同尺寸(1 号和 0 号)的胶囊进行测试，共有 144 个白色不透明或透明的胶囊作为测试样品。

1 号明胶空心胶囊是药品胶囊最常用的尺寸。它的最大容量约为 0.5 毫升，可填充不同类型和数量的固态、半固态或液态药物。1 号胶囊的标准规格尺寸如表一所示。

胶囊类型	硬明胶胶囊 (ConiSnap®)
尺寸	1
囊帽长度	9.78±0.46 mm
囊体长度	16.61±0.46 mm
锁合长度	19.4±0.3 mm
重量	76±5 mg
含水量 (LOD)	13-16% w/w
崩解时间	<15 min
二氧化硫	<50 ppm
硫酸盐灰分	透明胶囊<2% 组合胶囊<5% 有色胶囊<7%
润滑剂含量	<0.5% w/w

胶囊重量测量使用梅特勒-托利多型 SAG245 仪器，精确度为±0.2 mg。重量测定方法为测量 100 个胶囊重量，从而计算平均重量。这种重量测定的方法可以用于测定每一批次胶囊的重量(总重量)或单个胶囊的重量(单个重量)。

长度测量使用 Capsize 内部尺寸测量系统，通过测量 42 个不同批次生产的胶囊的长度从而确定测量结果。

崩解实验根据《欧盟药典》(第 7 版) 2.9.1 章节中描述的方法进行测试，其中将完全崩解定义为“除不溶性包衣或胶囊壳的碎片外，在测试设备的筛网上或黏在挡板（若使用）下端表面，如果有任何残留块，该软块应无硬心可视为崩解”。使用崩解测量仪器 Sotax DT3 对胶囊的崩解实验进行测试。崩解测量仪器 Sotax DT3 由六个圆柱形玻璃管组成，这六个圆柱形玻璃管通过一个刚性框架支撑。37° ±2°C 温度的水作为介质，添加一个挡板来保持胶囊浸入介质。每项崩解测试之前，崩解篮和挡板都

表一：硬明胶胶囊各项规格标准

要先烘干。崩解时间测定有两种检测方式，分别是由实验员目测和自动化终点检测系统。该自动化检测系统模型来自 Sotax DT2 Serie N°5021.023。自动检测系统将崩解时间终点定义为当剂型崩解时，在挡板与崩解管底部的不锈钢筛网接触所用时间。

测试项目	标准
细菌总数	最大值1,000/g
酵母菌/霉菌总数	最大值100/g
大肠埃希菌	1 g胶囊中含量为0
沙门氏菌	10 g胶囊中含量为0
金黄色葡萄球菌	1 g胶囊中含量为0
绿脓假单胞菌	1 g胶囊中含量为0

表二：《欧洲药典》中胶囊微生物含量标准
克胶囊。

干燥失重(LOD)测量方法依据欧洲药典(第7版)2.2.32 章节，测量对象为 3 克左右胶囊(大约有 40 个左右 1 号胶囊，测量精确到 1 mg)。将胶囊放置在预干的称量盘上，105±2°C 温度下，用烤箱烘干至恒重。需在硅胶干燥剂存在的情况下，将胶囊冷却至室温后，再进行称重。干燥失重是指干燥后损失的重量，用体积百分比表示。

硫酸灰分测量方法依据欧洲药典(第7版)2.4.14 章节，测量对象为 2g 左右胶囊，相当于大约 80 个 1 号胶囊的重量。

二氧化硫含量测定依据欧洲药典(第7版) 2.5.29 章节，每次测试需要用到 25

微生物检测方法依据欧洲药典(第7版) 非无菌产品的微生物检验方法：2.6.12 章节微生物枚举检测以及 2.6.13 章节指定微生物检测。检测指标如表二所列。

将 4g 胶囊的囊帽和囊体分开，进行**润滑剂含量测定**。在胶囊中添加二氯甲烷，直到完全覆盖胶囊，搅拌胶囊至少 5 分钟以上。将提取物转移到预干的烧瓶中，加入足够多的二氯甲烷，重复上一步操作。烧瓶置于烤箱(103 - 107°C)中烘烤 2 h 后，将溶剂缓缓蒸发，避免剧烈沸腾，在干燥器中冷却至室温。对残留物进行称重及计算，得到胶囊重量的百分比数值。润滑剂含量不得超过 0.5%。

实验结果：

重量——1 号硬明胶胶囊重量为 76 mg，最小重量为 71 mg，最大重量为 81 mg。纵观 1 号胶囊的总体重量分布，其重量集中在 76 mg，平均重量为 75.6 mg，符合标准（图 1）。正如所料，相较于以单个胶囊重量所计算得到的总体重量分布曲线，基于 100 个胶囊平均重量所得到曲线更窄，数值分布在 73.4 mg 到 76.7 mg 之间。基于胶囊的平均重量进行计算时，过程性能指数（Ppk）值为 Ppk 2.53，当对单个胶囊进行评估时，该数值下降到 Ppk 0.98。但是单个胶囊的重量数据并没有超出标准，只显示了单个胶囊的上限值和下限值。透明胶囊和白色不透明胶囊之间总体重量分布和个体重量分布没有明显差异（图 2），且均符合要求。

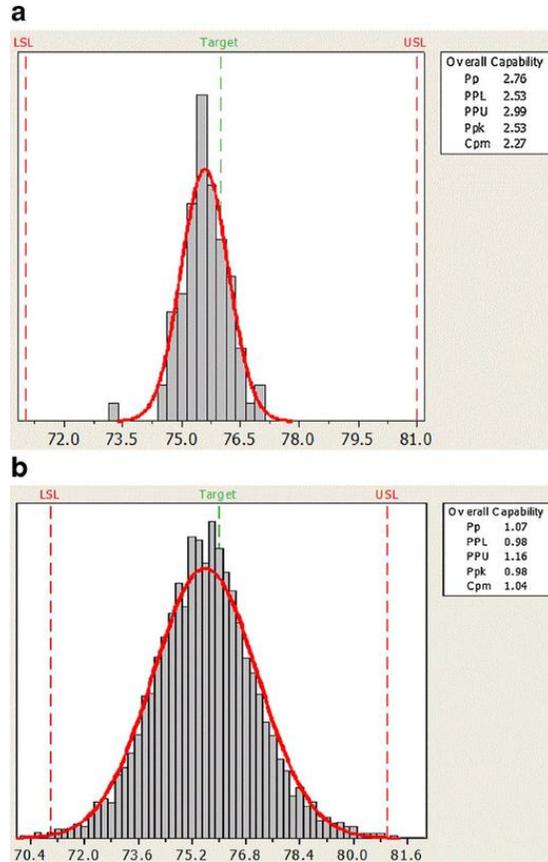


图 1 总重量 (n=84) (a)以及个体重量 (n=8,404) (b) 1 号硬明胶胶囊重量分布

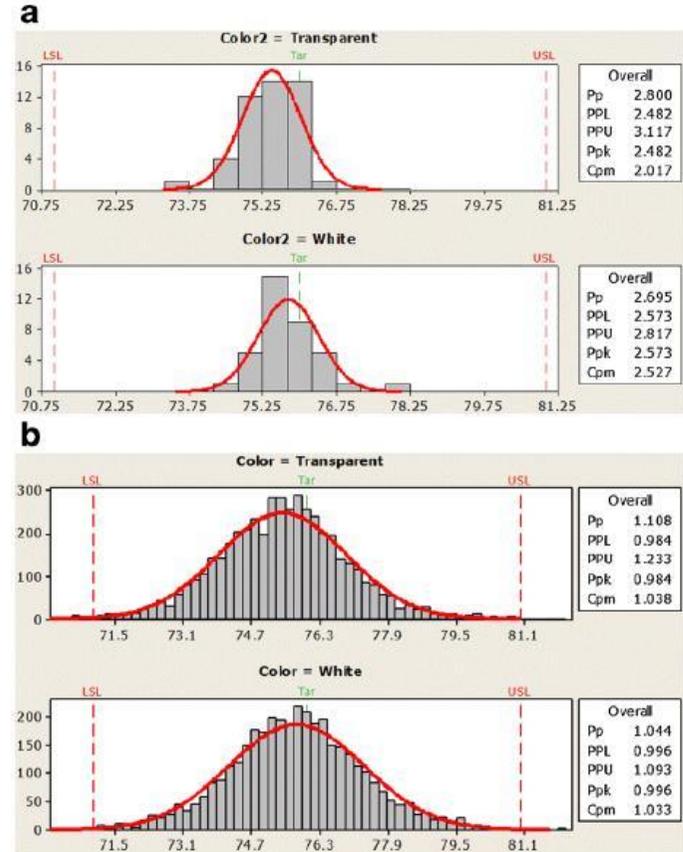


图 2 总重量比较数据 (n=42) (a) 及个体重量(n=4,202) (b)透明及白色不透明 1 号硬明胶胶囊重量分布

尺寸——对各批次各个胶囊的囊帽和囊体部位尺寸进行测量（图 3）。符合规格的 1 号胶囊囊体长度大小为 $16.61 \text{ mm} \pm 0.46 \text{ mm}$ ，下限值为 16.15 mm ，上限值为 17.07 mm 。单个胶囊长度的过程性能指数为 $Ppk 1.16$ 。所有胶囊囊体长度均未超过上限值以及下限值。透明胶囊和白色不透明胶囊之间无统计学差异。观察各个批次的囊帽长度分布 ($9.78 \text{ mm} \pm 0.46 \text{ mm}$)，其结果分析与囊体长度相似（图 4）。大部分的胶囊囊帽长度集中在目标长度，所有胶囊囊帽长度均未超过或接近上限值 (10.24 mm) 以及下限值 (9.32 mm)。过程性能指数为 $Ppk 1.28$ 。

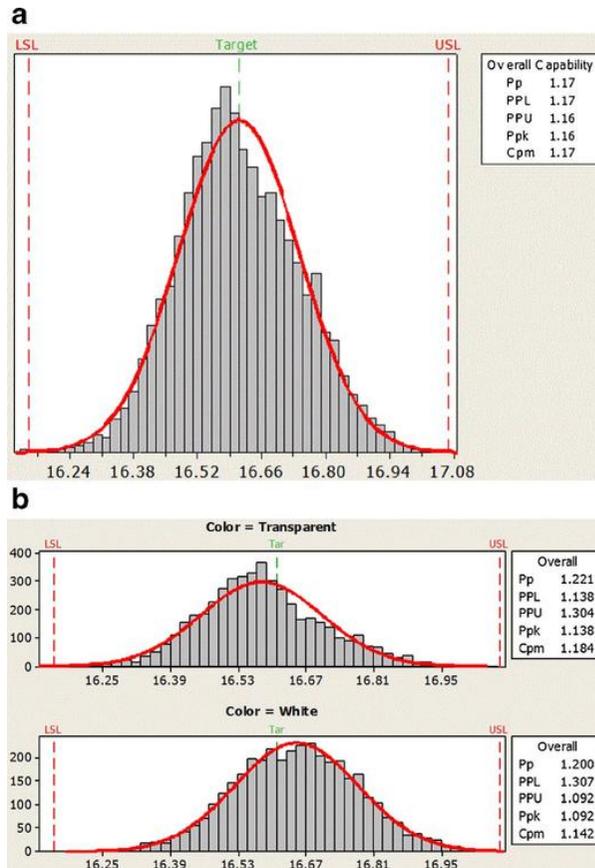


图 3 单个 1 号硬明胶胶囊囊体长度分布 (n = 8404)
 (a) 及透明和白色不透明胶囊囊体长度比较 (n=4,202)
 (b) LSL 规定标准下限, USL 规定标准上限

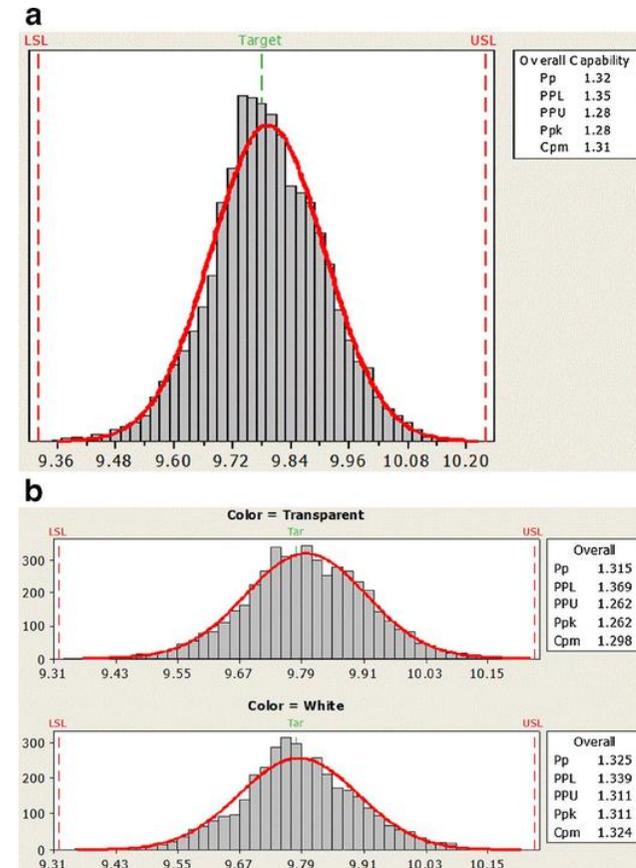


图 4 单个 1 号硬明胶胶囊囊帽长度分布(n=8,404)
 (a) 及透明和白色不透明胶囊囊帽长度比较(n=4,202)
 (b) LSL 规定标准下限, USL 规定标准上限

重量和尺寸数据变化的 RSD 值为 2% 左右。表三显示了估计的可变性来源的贡献值。该结果由混合影响方差分析法针对三种反应的数据集计算得出, 数据集来源于所有批次的胶囊 (包括透明和不透明)。存在着两种可能的潜在变化来源: 不同批次之间和同一批次内部。基于 42 个不同批次的数据, 从而对这两个来源作出合理的估计是可用的。对不同批次的不同样本大小均做了分析。

变量分组				
应变变量	平均值	总方差	批次之间 (%)	批次内部 (%)
囊体长度 (mm)	16.61	0.0166	30	70
囊帽长度 (mm)	9.79	0.0136	8	92
胶囊重量 (mg)	75.58	2.7189	22	78

表三：物理数据的分布变化总结

崩解时限——空心胶囊的崩解时限是一个产品质量特性，该属性用于质量保证，以证明剂型的崩解性能具有可比性及可靠性。剂型的可崩解性是药物释放和分散的关键性先决条件之一。硬明胶胶囊的崩解时间不超过 900s，即 15min。基于图 5 所示的柱状图，胶囊样品崩解时间的目视判断终点（由实验员判断）平均值为 449 s（7.5 min），最小值为 50 s，最大值为 850 s（14 分钟）。所有数据均符合规格，且数据显示较大波动，覆盖了指标准允许的整个数值范围。为了避免实验员主观判断所引起的潜在误差，我们使用了一种最新研发的自动崩解终点检测系统进行检测。自动崩解终点检测是实验分析过程中，基于含不锈钢线圈的挡板与管底部相互接触的判断方式。（0 号和 1 号）通过测量 Capsugel 不同批次及不同生产地址提供的 72 个 0 号胶囊胶囊来确定该种胶囊的崩解时间。1 号胶囊崩解时间也使用相同的测定方法。胶囊在水中的崩解时间结果以图形的方式总结，如图 6 所示。在 60 s~180 s 时间范围内，自动检测系统对崩解时间进行多次重复检测。相比目视检测，自动终点判断能够更加快速且连续地确认所有批次胶囊的崩解。

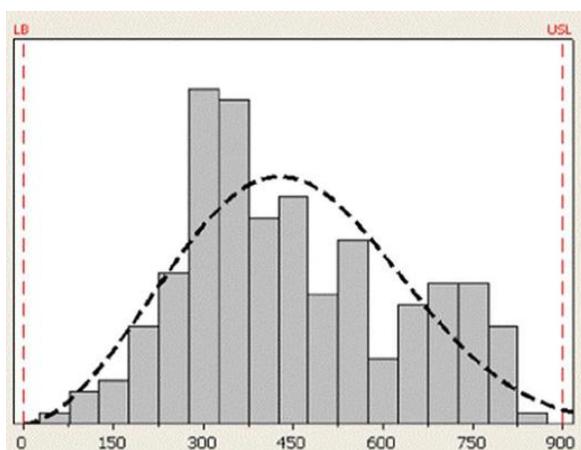


图 5 214 个来自不同批次的硬明胶胶囊的目测崩解时间结果

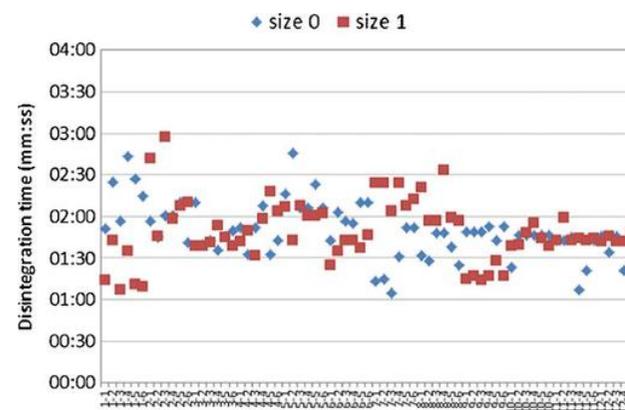


图 6 自动化的端点检测不同批次和生产地点的

144 个 0 号和 1 号明胶胶囊（每种 72 个）的崩解时间结果

干燥失重

硬明胶胶囊的含水量测定采用干燥失重法。检测结果显示，硬明胶胶囊的含水量分布在规格要求范围内偏上的部分，但依旧分布在 13% 至 16% 范围内，符合规格要求（图 7）。

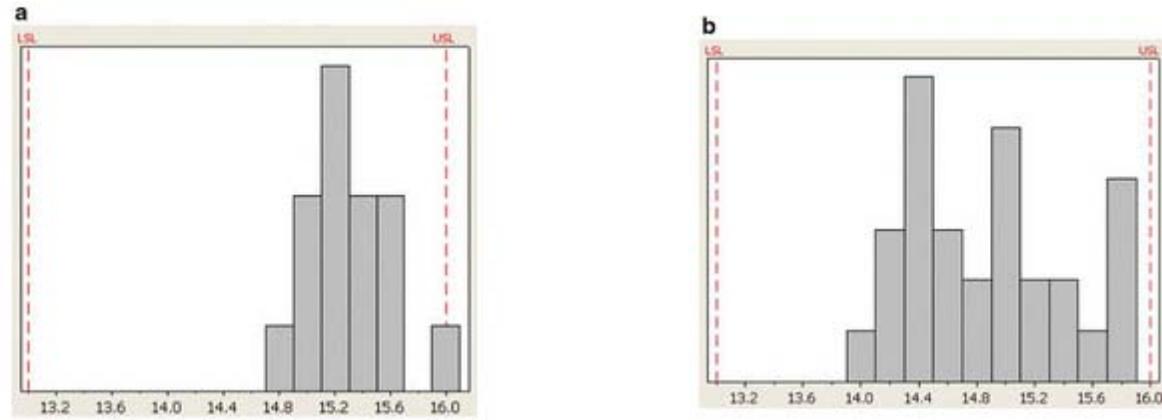


图 7 40 个不同批次的透明 (a) 和白色不透明(b) 胶囊干燥失重数据. LSL 规定标准下限, USL 规定标准上限

硫酸盐灰分

硫酸灰分与明胶配方中着色素添加量相关（图 8）。有色胶囊中染料的最大含量为 6%，结合胶囊（由透明囊体与不透明囊帽组成）中染料的最大含量为 5%，透明胶囊中染料的最大含量为 2%，均远低于 7% 的上限。

二氧化硫含量

在长达 9 年的时间内，二氧化硫含量一直受到监测。图 9 显示，曾有连续 6 个多月的时间内，二氧化硫含量保持为 0。在过去的 5 年里，二氧化硫含量持续低于上限（50 ppm）的 60% 左右。

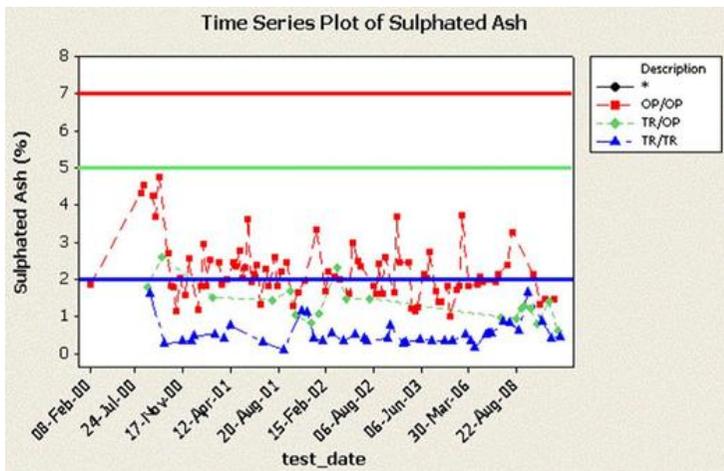


图 8 硫酸灰分的历史数据.透明胶囊(蓝色),组合胶囊(绿色),有色胶囊(红色)

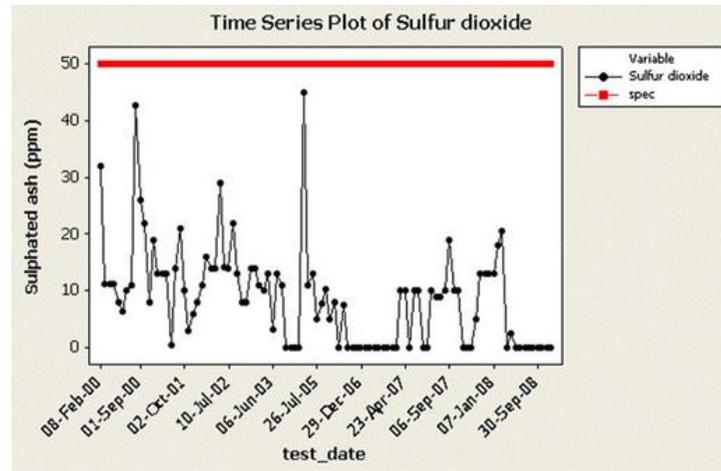


图 9 9年内二氧化硫浓度变化

微生物学检测结果

微生物检测数据显示,大多数批次透明及白色不透明胶囊中均未检出菌落(CFU)。只有两个批次的白色不透明胶囊经检测存在 1000 CFUs 的微生物,达到上限值(图 10)。

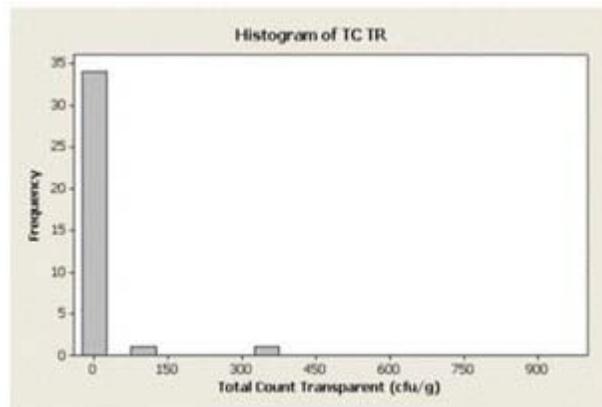
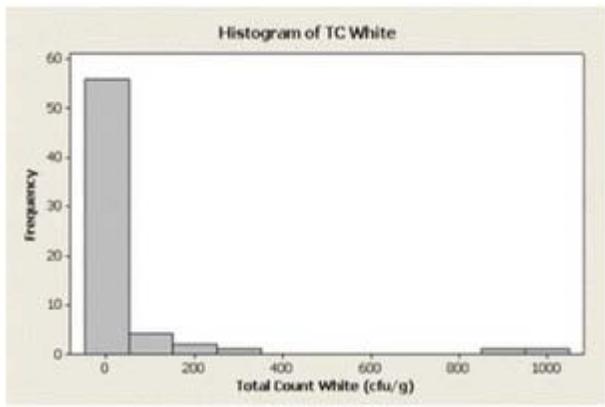


图 10 42 个不同批次胶囊中微生物数量(每克胶囊中的菌落数)

润滑剂含量

经检测，润滑剂含量处于规定范围的下端，大部分低于 0.1% w / w（图 11）。在 9 年的观测时间内，润滑剂含量曾达到过 0.2%，这种情况只出现过一次。

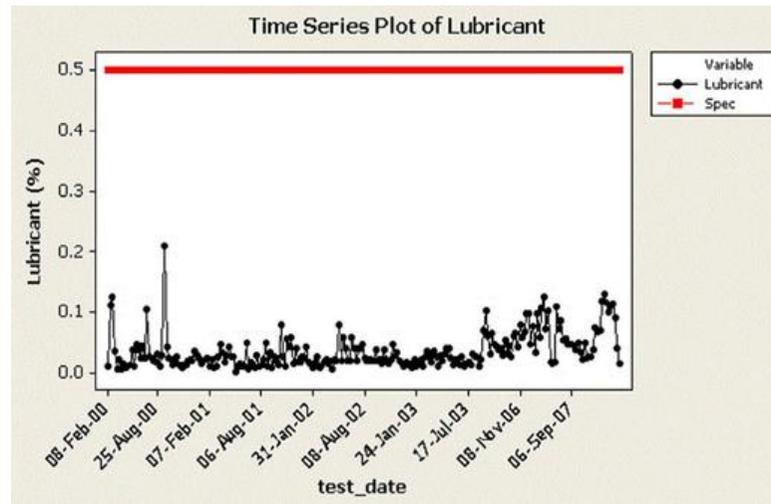


图 11 9 年内所生产的硬明胶胶囊中润滑剂的含量

讨论:

QbD 目标在于建立起对产品和工艺充分的理解，提高整个产品的质量和安全性。辅料被认为是潜在波动的关键输入参数。应充分理解这些波动差异，并评估它们最终对产品和生产过程的影响，从而使产品达到预期的质量和性能。因此，辅料在开发和生产过程中必须遵循相同的 QbD 原则。QbD

原则在硬明胶胶囊生产过程中的应用是药品成品生产的重要组成部分，已经确定了一系列被广泛认可的关键质量特性，且执行条件为胶囊存储和生产的建议条件——15 - 25°C，35 - 65% RH。

高速胶囊填充机每小时填充 250000 以上粒胶囊，故空心胶囊的尺寸和重量是生产胶囊产品最重要的指标属性。胶囊尺寸变化，会导致胶囊位置调整、入模、打开及锁合方面出现诸多问题，从而高速填充状态下导致机器停止并损坏胶囊。其它药典中规定的胶囊属性如二氧化硫、硫酸灰分和润滑剂的含量等的变化并不会引起那么严重的后果，但可能会影响特定的空心胶囊药物配方的稳定性，所以这些属性应该具有重现性。明胶来源于自然产品，因此空心胶囊有被微生物污染的风险。胶囊崩解时间是一个关键质量特性，它能影响药物在体内的释放。综上所述，以上参数被认为是空心胶囊的关键质量特性，因为这些参数被认为是产品质量属性的“关键”或“重要”因素。

实验结果证明产品质量属性均在指定范围内符合要求。此外，数据显示：无论是基于平均样本或者独立样本，批次之间和批次内部的波动，均能很好地符合指标范围要求。该研究中的数据覆盖了在不同厂区生产的超过 24 个月的不同批次生产胶囊，因此可认为在明胶空心胶囊的常规制造工艺具有代表性。

胶囊重量是一个重要的参数，它可影响尺寸、填充表现和崩解行为。胶囊重量的数据显示：无论是基于平均样本或者独立样本，所有 1 号胶囊的重量均在规定的 71 – 81 mg 范围内，平均重量为 76 mg。空心胶囊指标限度代表了空心胶囊生产的运行区域，显示了同一批次及不同批次的胶囊的重量上限和下限。

胶囊的囊体长度和囊帽长度数据都在指标范围内，透明胶囊和含有色素的不透明胶囊之间没有明显差异。在胶囊尺寸数据中，单个胶囊重量误差的主要来源是表现在批次内，如过程中干扰导致。同一批次生产出不合格胶囊存在较低可能性，但可通过不同批次之间的尽可能低的误差，减少这种不合格风险，从而使工艺性能统计数据最佳。

崩解测试是药典规定的用于评价口服药物快速释放过程性能的方法。崩解测试在第 7 版《欧洲药典》章节 2.9.1“片剂和胶囊的崩解”中有详细描述,同样在第 15 版《日本药典》章节的 6.09“崩解测试”和《美国药典》章节 701 “崩解测试”中也有描述。2009 年 6 月，ICH 在 Q4B 附件 5 中发表了“崩解测试专论”作为统一的指导方法。由主观判断的崩解的终点定义为“除不溶性包衣或胶囊壳的碎片外，在测试设备的筛网上或黏在挡板（若使用）下端表面，有任何残留块...”。对两件套胶囊来说，崩解的终点意味着完整囊壳全部溶解，并不仅考虑胶囊初始破裂。胶囊破裂的时间点指壳壁破裂并释放内容物到溶媒中溶解的时刻。胶囊的破裂远远快于外壳完全溶解。此外，已证明崩解时间与测试条件的选择有很大关系，并且可能受到不同填充物的影响。主观确定的崩解时间取决于实验员的判断，判断胶囊是否崩解、残留物是否认为碎片。对于崩解时间低于 15 min（900 s）的片剂或者胶囊，崩解时间是没有具体指定，而只是设有合格或不合格的判断条件。图 5 显示，由实验员确定的胶囊崩解时间分布在 50 s~850 s 内，绝大多数是在 300 s 后确定，并且明显地集中在 700 s 左右。为了规避实验员主观判断因素，我们使用了一种自动终点判断系统来检测来自不同批次的 144 个样品。与实验员的目测结果相比，自动终点检测系统的结果显示，崩解数据多集中在 110 s 左右，数值波动程度显著降低（图 6），最短的崩解时间为 70 s，最长为 180 s。自动终点判断检测结果与实验员目测结果相比有明显的区别，总体上看，后者得到的崩解时间更长。

胶囊崩解中一些特定的观察结果可能与所使用方法不同有关。明胶胶囊较易倾向于黏在湿表面使用干燥失重（LOD）方法测定的硬明胶胶囊的含水量在指标范围之内。不同批次的 LOD 水平趋向于维持在指标范围（13 - 16%）的上限，可用明胶高分子的弹性滞后特性解释这种现象。应该注意的是硬明胶胶囊的 LOD 是一个动态特性，该值取决于存储的环境条件、胶囊的外包装和处理方式。当暴露在较高或较低湿度的情况下，胶囊将动态调节水分以达到一种平衡状态。存储在 35 - 65% RH 和 15 - 25°C 条件下，硬明胶胶囊的 LOD 将保持在最佳范围（13 - 16%）内。当硬明胶胶囊 LOD 低于 13%，在机械外力作用下胶囊壳会发生脆碎。图 12 显示，25°C 时，不同相对湿度条件下，明胶胶囊失水和吸水能力的吸附等温线。

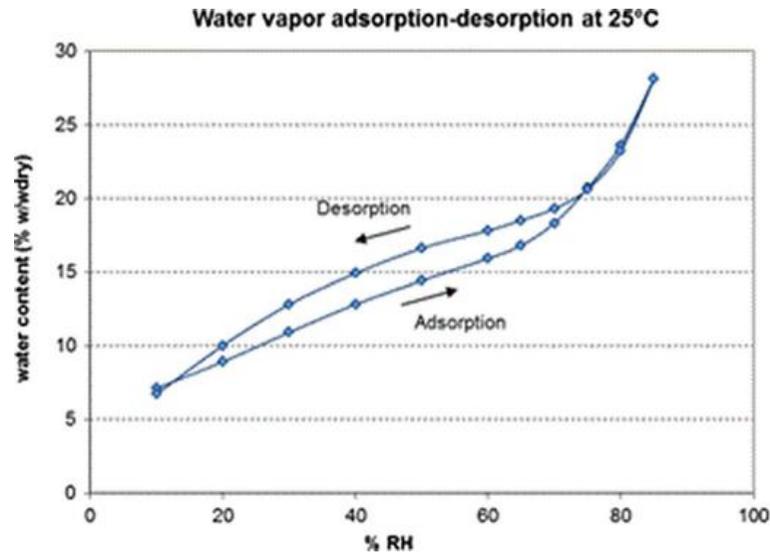


图 12 25°C±2°C 时，硬明胶胶囊在 10%~85%相对湿度范围内的等温吸附线(由 LOD 确定)

如果生产对水分敏感的胶囊产品，空心胶囊的 LOD 值在生产过程中影响产品稳定性的关键质量属性。在这种情况下，如果将空心胶囊置于相对湿度较低的生产或储存条件下，胶囊的 LOD 值能在一定范围内进行调整，甚至可低于 13%。对应的空心胶囊 LOD 值的设计区域，需要在最终产品中进行实验设计(DoE)进行评估，调查空心胶囊在较低 LOD 水平对胶囊壳的机械阻力（脆碎）、产品性能和患者使用的影响。

硫酸盐灰分是由胶囊中的矿物成分决定的，源自明胶和着色剂的两种成分。因着色剂推荐最大限度为 4%，胶囊中硫酸灰分的含量应不超过 7%。本研究中，硫酸盐灰分的水平符合指标要求。

根据空心胶囊的质量标准，二氧化硫浓度最高可达到 50 ppm，其源于明胶生产加工的残留成分。在过去的 6 个月中，并未检测到二氧化硫。在过去的五年中，所检测到的二氧化硫最高浓度为 20 ppm。对于与二氧化硫会发生反应的药品，可能需要设计特定的实验，评估药品在 50ppm 二氧化硫水平下的稳定性，从而证明胶囊指标能反映在药品设计区域。若更高的二氧化硫浓度对一个特定化合物非常关键，可将空心胶囊的指标降低到一定水平，即保持在正常运行区域的上限。

微生物测定结果显示大多数批次没有检测出菌落，有两个批次检测出 < 1000 CFU，达到标准中规定菌落上限。明胶是一种天然材料，在明胶生产过程中或者空心胶囊生产时制配胶液过程中均有可能受到污染。在明胶溶液中，微生物可以从单个细胞指数级增长。然而，当水被除去时，随着时间的推移，微生物将因为微环境的改变而死亡。水活性(aw)被认为是决定微生物繁殖期和静止期阈值水平至关

重要的因素。伊氏利斯特菌在明胶中生长所需的最低 a_w 为 0.935~0.946 之间。当 a_w 值为 0.911 或者更低时，该细菌停止增殖。在其他媒介中，如氯化钠、蔗糖和甘油，该细菌的最低增殖 a_w 值是一致的。明胶的 a_w 值与明胶溶液中的水分含量密切相关，水含量从生产时的 40%降低到成品时指定的 13 - 16%。对应的 a_w 值从 0.96 下降到 0.4~0.6(成品胶囊中)，该数值明显低于增殖和生存所需的最低阈值。这与内部的空心胶囊稳定性测试实验中发现一致，即微生物数量会随着胶囊储存的时间延长而减少。

生产胶囊的模针每次开始蘸胶前都会涂上一定的润滑剂，使得胶囊干燥过程能顺利将从模针剥离。润滑剂的使用量在生产工艺中受到严格控制，并按非批次定量方式加以监控。质量标准中规定润滑剂的含量应 $< 0.5\% w/w$ ，我们观察到的实际值多数 $< 0.1\% w/w$ ，这个数值意味着润滑剂的正常运行范围在质量指标相当低程度以下。在产品的开发计划中，测试质量标准中的各个项目的可能性非常低，于是在质量标准中的定义控制区域和产品开发所评估的知识区域之间留有一定的潜力空间。

在空胶囊生产过程中，原材料的选择和鉴定是保证胶囊性能稳定一致的重要手段。按照全球物料验证及工艺程序中，配上使用相同的生产设备和工艺情况下，空心胶囊产品稳定性保持稳定一致。测试样品代表多个批次胶囊，其生产时间超过 24 个月的，且由不同厂区生产。所有测试的 CQAs 未发现差异，故能确认空心胶囊的质量不受季节或生产厂区影响。

本研究探讨了在推荐存储和生产条件下，标准空心明胶胶囊的波动差异作为输入参数对产品开发和生产的影响。若评估空心胶囊对产品质量风险时，这些数据提供的相关信息有利于判断空心胶囊对产品的潜在影响。制剂配方及工艺参数对空心胶囊的性能（如残留醛含量、吸湿性），或者空心胶囊特性对特定制剂的影响（如胶囊水分含量）均未本研究考察范围内。这样与产品相关的 CQAs 需要在产品及工艺开发程序的风险评估过程予以确认，同时通过与产品相关的实验设计（DoE）进行评价。基于以上标准明胶空心胶囊的数据，与产品相关或定制指标或变化的明胶空心胶囊特性才可确认。

结语：

基于 42 个不同批次且生产时间超过 24 个月的空心胶囊的研究，和 9 年以上的空心胶囊生产的常规稳定性数据，该研究探讨了使用空心胶囊需考虑的质量关键特性 CQA。在空心胶囊生产的数据监测期间，药典和胶囊生产厂家所设定的各项指标，都良好体现了空心胶囊生产的运行区域。不同批次之间和同一批次内部的单粒胶囊数据，均一分布在标准规定的范围内。崩解时限被认为是胶囊产品性能则重要质量特性，通过目测崩解终点，崩解时间在不同批次之间存在着显著差异。自动终点判断检测设备能够克服人为主观判断误差，其结果显示不同批次之间或同一批次内部的崩解时间均有较好的一致性。更多崩解时限的研究将进一步确认了以上研究结果。空心胶囊的各项质量参数，具有可接受的波动差异，其波动范围较窄且均一，符合指定的各项质量指标，所以空心胶囊是适合于药物配方开发和生产的 QbD 原则的辅料。