

高剪切湿法制粒工艺制备富马酸卢帕他定片

叶海平^{1,2}, 赵勤富^{1*}

(1. 沈阳药科大学 药学院, 辽宁 沈阳 110016; 2. 浙江华海药业股份有限公司, 浙江 临海 317000)

摘要:目的 以富马酸卢帕他定为模型药物, 采用高剪切湿法制粒工艺制备富马酸卢帕他定片, 研究不同工艺参数对片剂性质的影响。方法 采用 Box-Behnken 效应曲面法进行试验设计, 利用高剪切湿法制粒工艺制备富马酸卢帕他定片, 研究制粒加水量 (A)、搅拌浆转速 (B) 和制粒时间 (C) 对颗粒松密度、颗粒大小 (d_{90})、片剂崩解时间、溶出曲线相似因子 (f_2) 的影响。结果 方差分析结果显示, 制粒加水量对颗粒松密度有显著影响 ($P < 0.05$); 制粒加水量和搅拌浆转速对颗粒大小有显著影响 ($P < 0.05$); 制粒加水量对片剂的崩解时间有显著影响 ($P < 0.05$); 制粒加水量及搅拌浆转速 \times 制粒时间对 f_2 的影响显著 ($P < 0.05$)。结论 通过 Box-Behnken 试验设计法优化高剪切湿法制粒工艺, 得到各工艺参数最优设计空间, 为放大阶段工艺参数的调整与控制奠定基础。

关键词: 高剪切湿法制粒; 富马酸卢帕他定片; Box-Behnken 效应面法

中图分类号: R94 **文献标志码:** A

高剪切湿法制粒在口服固体制剂开发过程中应用非常广泛^[1], 具有混合效果良好、载药量较高、生产效率较高以及全封闭、工艺粉尘少等优点^[2-4]。湿法制粒过程通常包括以下步骤: a) 将物料加入制粒锅并进行预混合; b) 向预混粉中加入液体粘合剂(粘合剂溶液或溶剂); c) 制粒。在此过程中, 粉末的流动是通过叶轮向物料传递的动能而引发的, 并通过颗粒之间以及颗粒与设备之间的一系列碰撞进行传播^[5]。

富马酸卢帕他定片由西班牙 Uriach 公司开发, 是一种抗组胺药, 适用于缓解过敏性鼻炎症状, 缓解与荨麻疹(过敏性皮疹)相关的症状。于 2020 年 8 月 26 日在中国上市, 商品名为 Rupafin[®], 规格为 10 mg。

本文作者以富马酸卢帕他定为模型药物, 采用高剪切湿法制粒工艺制备富马酸卢帕他定片。高剪切湿法制粒工艺比较复杂, 原辅料性质、混粉的填充量、粘合剂加入方式及速度、搅拌浆位置及转速、切割刀转速和制粒时间等均可能影响颗粒性质, 从而影响片剂的质量。根据文献报道, 制粒加水量、搅拌转速和制粒时间是影响高速剪切湿法制粒工艺过程的最关键三个工艺参数^[6-8]。本文作者通过研究制粒加水量、搅拌浆转速和制粒时间对片剂性质的影响, 采用 Box-Behnken 试验设计进行优化, 得到各工艺参数最优设计空间, 为放大阶段工艺参数的调整与控制奠定基础。

1 仪器与材料

1.1 仪器

高剪切湿法制粒机和流化床(江苏创志科技股份有限公司), 水分测定仪(德国 Sartorius 公司),

收稿日期: 2025-01-09

作者简介: 叶海平(1987-), 男(汉族), 江西上饶人, 硕士研究生, E-mail yehaiping@huahaipharm.com;

***通信作者:** 赵勤富(1986-), 男(汉族), 辽宁沈阳人, 教授, 博士, 博士生导师, 主要从事纳米药物分散制剂研究, Tel. 024-43520537, E-mail qinfuzhao@syphu.edu.cn。

粉碎整粒机(温州小伦包衣有限公司),压片机(北京国药龙立科技有限公司),硬度仪(美国 Agilent 公司),崩解仪(天津天大天发科技有限公司),筛分仪(德国 Verder 公司),溶出仪和高效液相色谱仪(美国 Agilent 公司)。

1.2 材料

富马酸卢帕他定原料药(含量质量分数 99.5%, 西班牙 Urquima 公司),微晶纤维素(德国 JRS 公司),一水乳糖(德国 Meggle 公司),预胶化淀粉(英国 Colorcon 公司),黄氧化铁和红氧化铁(英国 Venator 公司),硬脂酸镁(德国 Merck 公司)。

2 方法与结果

2.1 富马酸卢帕他定片组成

参考原研药品说明书公开的原辅料组成,对富马酸卢帕他定片的处方进行研究,初步拟定的处方见表 1。

Table 1 Composition of rupatadine fumarate tablet

表 1 富马酸卢帕他定片的组成

名称	功能	w/%
富马酸卢帕他定	主药	12.80
微晶纤维素	填充剂	27.03
一水乳糖	填充剂	54.07
预胶化淀粉	填充剂	5.00
黄氧化铁	着色剂	0.075
红氧化铁	着色剂	0.025
硬脂酸镁	润滑剂	1.00

2.2 富马酸卢帕他定片的制备

进行湿法制粒,其中切割刀转速固定为 $1,500 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 。1)湿法制粒:将富马酸卢帕他定、微晶纤维素、一水乳糖、预胶化淀粉、黄氧化铁和红氧化铁置制粒锅中进行预混合,3 min 内加入纯化水,并进行湿法制粒。2)干燥及整粒:设置进风温度 $60 \text{ }^\circ\text{C}$,采用流化床对湿颗粒进行干燥,当颗粒干燥失重 $\leq 1.5\%$ 时,停止干燥并出料,干燥颗粒采用 1.0 mm 筛网进行整粒。3)混合:将颗粒与外加辅料混合 5 min。4)压片:将总混物料进行压片,冲模 $\Phi 6 \text{ mm}$,片重 100 mg。

2.3 颗粒粒径分布的测定

采用筛分仪对颗粒粒径分布进行测定,筛网分别为 30、40、120、200、325 目。测定参数:供试品质量 30~50 g;振幅 0.25 mm;振动 10 min。

2.4 颗粒松密度的测定

称取供试品约 30~50 g,记为 m ,置 100 mL 量筒并刮平,读取体积 V_0 。按照公式 $\rho = m/V_0$ 计算颗粒的松密度。

2.5 片剂崩解时间的测定

采用崩解仪测定 3 片片剂崩解时间,并计算平均值。

2.6 药物溶出度的测定

采用溶出度测定法(附录 XE)第二法装置,溶出介质为 pH 6.8 磷酸盐缓冲液,介质体积为 900 mL,转速为 $50 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$,温度为 $(37 \pm 0.5)^\circ\text{C}$,分别于 5、10、15、20、30、45 和 60 min 取样 10 mL,过 $0.45 \mu\text{m}$ 微孔滤膜,测定卢帕他定的溶出量。

2.7 高剪切湿法制粒工艺参数的优化

采用 Box-Behnken 效应曲面法设计试验,根据试验安排,利用高剪切湿法制粒制备富马酸卢帕他定片,以研究制粒加水量、搅拌桨转速和制粒时间对片剂的影响。分别检测颗粒松密度、颗粒粒径分布、片剂崩解时间以及溶出情况,对数据进行处理,并将结果输入软件进行统计分析。因素水平见表 2,试验安排及结果见表 3。

Table 2 Factor level of high shear wet granulation

表 2 高速剪切湿法制粒因素水平

Factor	Level		
	-1	0	1
A(Quantity of water)/g	28.2	42.3	56.4
B(Impeller speed)/($\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$)	90	150	210
C(Granulation time)/min	2	5	8

Table 3 Experimental designs and results

表 3 实验安排及结果

Run	Factor			Y1(Bulk density)/($\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	Y2(Particle size d_{90})/ μm	Y3(Disintegration time)/s	Y4(f_2)
	A/g	B($\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$)	C/min				
F1	42.3	210	8	0.60	59.77	39	43.3
F2	28.2	210	5	0.57	30.35	16	70.0
F3	42.3	210	2	0.58	51.21	44	76.5
F4	28.2	150	2	0.59	28.25	19	56.0
F5	28.2	90	5	0.52	25.74	16	46.2
F6	56.4	150	2	0.60	49.12	35	76.1
F7	42.3	150	5	0.61	49.63	62	62.0
F8	56.4	90	5	0.59	48.95	40	73.2
F9	28.2	150	8	0.59	24.48	16	65.3
F10	42.3	90	8	0.60	49.95	55	76.1
F11	56.4	150	8	0.64	49.26	156	84.6
F12	56.4	210	5	0.61	47.35	51	79.6
F13	42.3	150	5	0.59	48.55	45	73.3
F14	42.3	90	2	0.53	43.55	21	66.4
F15	42.3	150	5	0.62	53.22	58	58.8

2.8 数据处理

2.8.1 颗粒大小 d_{90} 的计算

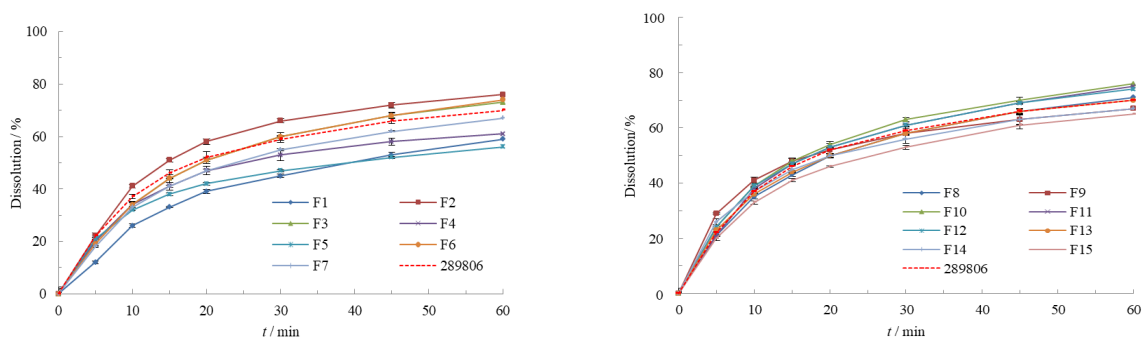
采用对数正态分布对颗粒粒径分布进行拟合, 得到线性回归方程, 计算颗粒大小 d_{90} 。结果见表 4。

Table 4 Linear regression equation and particle size
表 4 线性回归方程及颗粒大小

批次	线性回归方程	r^2	$d_{90}/\mu\text{m}$
F1	$y = -27.256x + 201.49$	0.884,7	59.77
F2	$y = -31.969x + 199.10$	0.961,8	30.35
F3	$y = -30.958x + 211.85$	0.950,0	51.21
F4	$y = -32.007x + 196.94$	0.948,3	28.25
F5	$y = -31.521x + 192.38$	0.932,1	25.74
F6	$y = -27.500x + 197.09$	0.954,3	49.12
F7	$y = -28.661x + 201.91$	0.957,1	49.63
F8	$y = -27.784x + 198.10$	0.952,2	48.95
F9	$y = -31.207x + 189.80$	0.923,5	24.48
F10	$y = -31.311x + 212.46$	0.957,8	49.95
F11	$y = -27.231x + 196.12$	0.963,7	49.26
F12	$y = -26.651x + 192.81$	0.965,4	47.35
F13	$y = -30.284x + 207.58$	0.963,1	48.55
F14	$y = -33.516x + 216.49$	0.979,5	43.55
F15	$y = -28.741x + 204.23$	0.941,6	53.22

2.8.2 溶出结果

各工艺参数对富马酸卢帕他定片溶出的影响见图 1, 仅 F1 和 F5 批次溶出比参比制剂 (批号: 289806) 慢较多。



Note: dissolution profiles in pH 6.8 phosphate buffer.

Fig.1 Dissolution profiles of different process parameters ($n = 3$)

图 1 不同工艺参数的溶出曲线 ($n = 3$)

2.8.3 颗粒松密度显著性影响分析

应用软件分析表 3 数据, 以置信度 ($P < 0.05$) 作为显著标准, 结果显示, Linear 模型的拟合

结果最佳, 颗粒松密度对因素 A、B 和 C 的拟合方程为:

$$\text{Bulk density} = 0.461,00 + 1.507,09 \times 10^{-3} A + 2.500,00 \times 10^{-4} B + 5.416,67 \times 10^{-3} C$$

由因素 A、B 和 C 对松密度的方差分析结果(表 5)和三维效应面图(图 2)可知, 颗粒松密度的模型显著 ($P < 0.05$), 且失拟项不显著 ($P > 0.05$), 模型具有统计学意义。对于颗粒松密度, 因素 A 具有显著性差异 ($P < 0.05$), 颗粒松密度随着制粒加水量的增加而增加。

Table 5 ANOVA for response surface linear model

表 5 Linear 模型方差分析结果

Source	Sum of squares	df	Mean square	F value	Prob. value (Prob. > F)	Significant or not
Model	7.525×10^{-3}	3	2.508×10^{-3}	4.62	0.025,1	significant
A(Quantity of water)	3.612×10^{-3}	1	3.612×10^{-3}	6.66	0.025,6	—
B(Impeller speed)	1.800×10^{-3}	1	1.800×10^{-3}	3.32	0.095,8	—
C(Granulation time)	2.112×10^{-3}	1	2.112×10^{-3}	3.89	0.074,1	—
Residual	5.968×10^{-3}	11	5.426×10^{-4}	—	—	—
Lack of fit	5.502×10^{-3}	9	6.113×10^{-4}	2.62	0.306,8	not significant
Pure error	4.667×10^{-4}	2	2.333×10^{-4}	—	—	—
Cor total	0.013	14	—	—	—	—

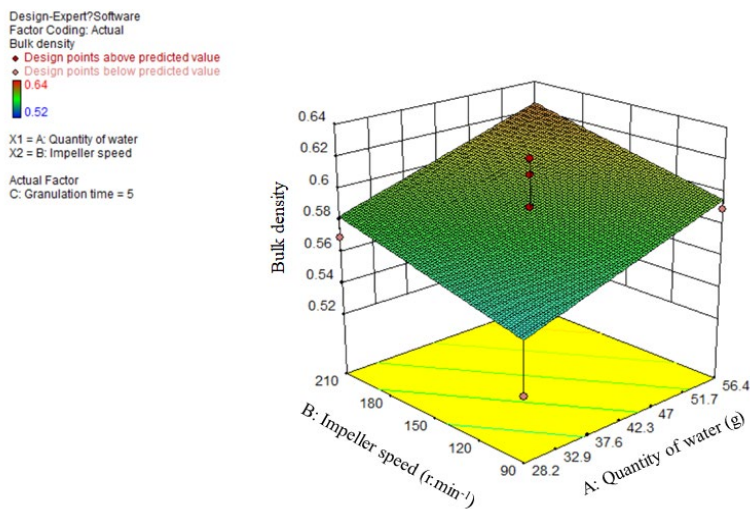


Fig.2 The influence of bulk density by factor A and B

图 2 因素 A 和 B 对颗粒松密度的影响

2.8.4 颗粒大小 d_{90} 显著性影响分析

应用软件分析表 3 数据, 以置信度 ($P < 0.05$) 作为显著标准, 结果显示, Quadratic 模型的拟合结果最佳, 颗粒大小 d_{90} 对因素 A、B 和 C 的拟合方程为:

$$\text{Particle size } d_{90} = -106.243,54 + 6.251,60 A + 0.042,688 B + 0.472,08 C - 0.064,899 A^2$$

由因素 A、B 和 C 对颗粒大小 d_{90} 的方差分析结果(表 6)和三维效应面图(图 3)可知,

颗粒大小 d_{90} 的模型显著 ($P < 0.05$), 且失拟项不显著 ($P > 0.05$), 模型具有统计学意义。对于颗粒大小 d_{90} , 因素 A、B 和 A^2 具有显著性差异 ($P < 0.05$), 颗粒大小随着制粒加水量的增加先增加然后减小, 随着搅拌桨转速的增加而增加。

Table 6 ANOVA for response surface reduced quadratic model

表 6 Reduced quadratic 模型方差分析结果

Source	Sum of squares	df	Mean square	F value	Prob. value (Prob. > F)	Significant or not
Model	1,611.52	4	402.88	40.05	< 0.000,1	significant
A(Quantity of water)	921.49	1	921.49	91.61	< 0.000,1	—
B(Impeller speed)	52.48	1	52.48	5.22	0.045,5	—
C(Granulation time)	16.05	1	16.05	1.60	0.235,2	—
A^2	621.50	1	621.50	61.79	< 0.000,1	—
Residual	100.59	10	10.06	—	—	—
Lack of fit	88.64	8	11.08	1.85	0.397,1	not significant
Pure error	11.95	2	5.98	—	—	—
Cor total	1,712.11	14	—	—	—	—

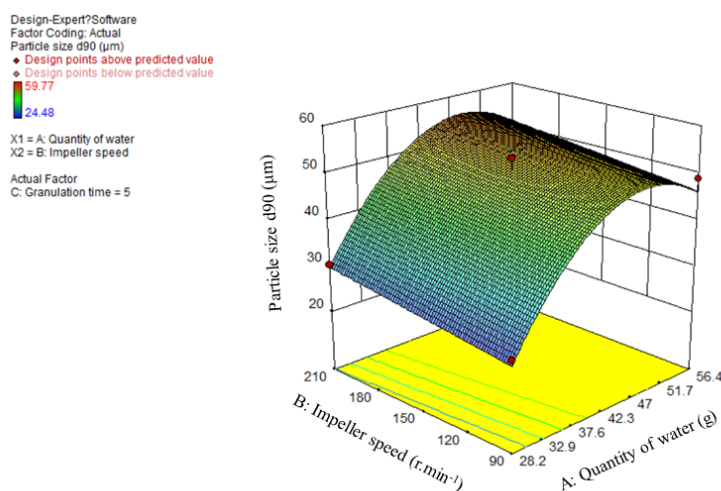


Fig.3 The influence of particle size by factor A and B

图 3 因素 A 和 B 对颗粒大小的影响

2.8.5 片剂崩解时间显著性影响分析

应用软件分析表 3 数据, 以置信度 ($P < 0.05$) 作为显著标准, 结果显示, Linear 模型的拟合结果最佳, 片剂崩解时间对因素 A、B 和 C 的拟合方程为:

$$\text{Disintegration time} = -72.008,33 + 1.906,03 A + 0.037,500 B + 6.125,00 C$$

由因素 A、B 和 C 对片剂崩解时间的方差分析结果 (表 7) 和三维效应面图 (图 4) 可知, 片剂崩解时间的模型显著 ($P < 0.05$), 且失拟项不显著 ($P > 0.05$), 模型具有统计学意义。对于

片剂崩解时间, 因素 A 具有显著性差异 ($P < 0.05$), 片剂崩解时间随着制粒加水量的增加而增加。

Table 7 ANOVA for response surface linear model

表 7 Linear 模型方差分析结果

Source	Sum of squares	df	Mean square	F value	Prob. value (Prob. > F)	Significant or not
Model	8,519.75	3	2839.92	3.75	0.044,6	significant
A(Quantity of water)	5,778.12	1	5778.12	7.63	0.018,5	—
B(Impeller speed)	40.50	1	40.50	0.05	0.821,4	—
C(Granulation time)	2,701.13	1	2701.13	3.57	0.085,6	—
Residual	8,331.98	11	757.45	—	—	—
Lack of fit	8,173.98	9	908.22	11.50	0.082,5	not significant
Pure error	158.00	2	79.00	—	—	—
Cor total	16,851.73	14	—	—	—	—

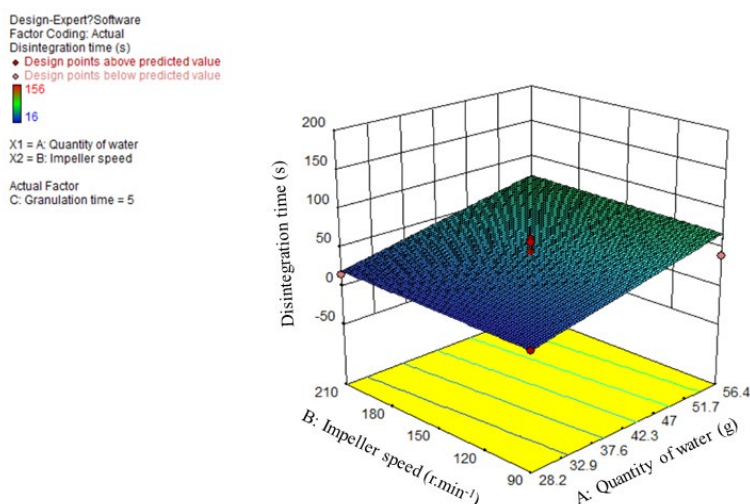


Fig.4 The influence of tablet disintegration time by factor A and B

图 4 因素 A 和 B 对片剂崩解时间的影响

2.8.6 溶出 f_2 显著性影响分析

应用软件分析表 3 数据, 以置信度 ($P < 0.05$) 作为显著标准, 结果显示, 2FI 模型的拟合结果最佳, f_2 对因素 A、B 和 C 的拟合方程为:

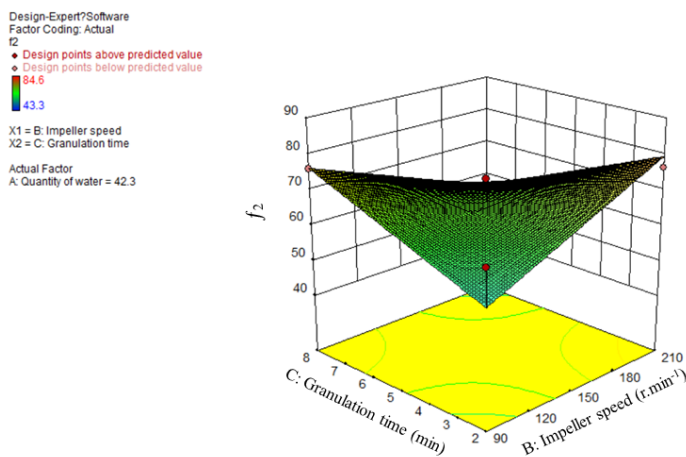
$$f_2 = -7.183,75 + 0.673,7 A + 0.313,54 B + 8.700,00 C - 0.059,583 BC$$

由因素 A、B 和 C 对 f_2 的方差分析结果 (表 8) 和三维效应面图 (图 5) 可知, f_2 的模型显著 ($P < 0.05$), 且失拟项不显著 ($P > 0.05$), 模型具有统计学意义。对于 f_2 , 因素 A 和 BC 具有显著性差异 ($P < 0.05$), f_2 随着制粒加水量的增加而增加。

Table 8 ANOVA for response surface 2FI model

表 8 2FI 模型方差分析结果

Source	Sum of squares	df	Mean square	F value	Prob. value (Prob. > F)	Significant or not
Model	1,193.195	4	298.30	3.60	0.045,7	significant
A(Quantity of water)	722.00	1	722.00	8.71	0.014,5	—
B(Impeller speed)	7.031,25	1	7.03	0.09	0.776,8	—
C(Granulation time)	4.061,25	1	4.06	0.05	0.829,3	—
BC	460.102,5	1	460.10	5.55	0.040,2	—
Residual	828.761	10	82.88	—	—	—
Lack of fit	712.701	8	89.09	1.54	0.453,1	not significant
Pure error	116.06	2	58.03	—	—	—
Cor total	2,021.956	14	—	—	—	—

Fig.5 The influence of f_2 by factor A and B图 5 因素 A 和 B 对 f_2 的影响

2.8.7 小结

设置颗粒大小 $d_{90} > 45 \mu\text{m}$, $30 \text{ s} < \text{片剂崩解时间} < 156 \text{ s}$, $f_2 > 50$, 得到各因素最优设计空间（黄色区域）见图 6。

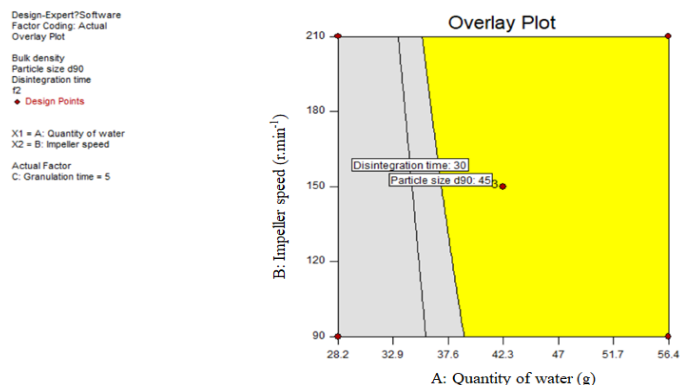


Fig.6 Optimized design space of factor A, B and C

图 6 因素 A、B 和 C 的最优设计空间

3 讨论

高剪切湿法制粒工艺比较复杂,片剂性质受较多因素影响,制粒加水量、搅拌转速和制粒时间被认为是最为关键三个工艺参数。制粒加水量会影响原辅料的湿润程度和颗粒的聚结能力;搅拌转速和制粒时间会影响湿法制粒过程中颗粒的固结、生长及破碎过程,会影响颗粒的粒度分布、孔隙率、密度、可压性等,最终影响片剂的崩解时间和溶出。

本文作者通过 Box-Behnken 效应曲面法对富马酸卢帕他定片的高速剪切湿法制粒工艺参数进行优化,实验结果表明,制粒加水量对颗粒松密度有显著影响($P < 0.05$),随着制粒加水量的增加,制备的颗粒松密度增加。制粒加水量、搅拌浆转速对颗粒大小有显著影响($P < 0.05$),颗粒大小随着制粒加水量的增加先增加然后减小,随着搅拌浆转速的增加而增加。制粒加水量对片剂的崩解时间影响有显著影响($P < 0.05$),随着制粒加水量的增加,片剂崩解时间增加。制粒加水量及搅拌浆转速 \times 制粒时间对溶出 f_2 的影响显著($P < 0.05$),随着制粒加水量的增加,溶出 f_2 值增加。综上所述,制粒加水量、搅拌转速和制粒时间在高剪切湿法制粒工艺中起着至关重要的作用,它们共同决定了片剂的性质。

本文作者研究高速剪切湿法制粒工艺制备富马酸卢帕他定片对颗粒松密度、颗粒粒径、片剂崩解时间和药物溶出度的影响,优化工艺参数,确定各因素最优设计空间,为放大阶段工艺参数的调整与控制奠定基础。

参考文献:

- [1] PANDEY P, BADAWY S. A quality by design approach to scale-up of high-shear wet granulation process[J]. Drug Dev Ind Pharm, 2016, 42(2): 175–189.
- [2] KUMAR A, GERNAEY K V, De BEER T, et al. Model-based analysis of high shear wet granulation from batch to continuous processes in pharmaceutical production—a critical review[J]. Eur J Pharm Biopharm, 2013, 85(3): 814–832.
- [3] LUO G, XU B, ZHANG Y, et al. Scale-up of a high shear wet granulation process using a nucleation regime map approach[J]. Particuology, 2017, 31: 87–94.
- [4] THAPA P, LEE A R, CHOI D H, et al. Effects of moisture content and compression pressure of various deforming granules on the physical properties of tablets[J]. Powder Technol, 2017, 310: 92–102.
- [5] SAITO Y, FAN X, INGRAM A, et al. A new approach to high-shear mixer granulation using positron emission particle tracking[J]. Chem Eng Sci, 2011, 66(4): 563–569.
- [6] TAO J, PANDEY P, BINDRA D S. Evaluating scale-up rules of a high-shear wet granulation process[J]. J Pharm Sci-US, 2015, 104(7): 2323–2333.
- [7] BADAWY S I, NARANG A S, LAMARCHE K. Mechanistic basis for the effects of process parameters on quality attributes in high shear wet granulation[J]. Int J Pharmaceut, 2012, 439(1/2): 324–333.
- [8] PANDEY P, TAO J, CHAUDHURY A. A combined experimental and modeling approach to study the effects of high-shear wet granulation process parameters on granule characteristics[J]. Pharm Dev Technol, 2013, 18 (1): 210–224.

Preparation rupatadine fumarate tablets by high shear wet granulation process

YE Haiping^{1,2}, ZHAO Qinfu^{1*}

(1. School of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China; 2. Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co., Ltd., Linhai 317000, China)

Abstract: Objective To study the effect of process parameters of high shear wet granulation on the properties of rupatadine fumarate tablet using rupatadine fumarate as the model drug. **Methods** The Box-Behnken response surface methodology was used to design experiments. Rupatadine fumarate tablets were prepared by high shear wet granulation to study the quantity of water (A), impeller speed (B) and granulation time (C) effect on bulk density, particle size d_{90} , tablet disintegration time and dissolution f_2 according to the experimental arrangement. **Results** ANOVA showed that the quantity of water had a significant effect on bulk density ($P < 0.05$). The quantity of water and impeller speed had significant effects on particle size d_{90} ($P < 0.05$). The quantity of water had significant effect on tablet disintegration time ($P < 0.05$). The quantity of water and the impeller speed \times granulation time had significant effects on f_2 ($P < 0.05$). **Conclusion** The Box-Behnken response surface methodology is used to optimize the high shear wet granulation process, and the optimal design space is obtained, which can establish the foundation for the adjustment and control of process parameters in the scale-up stage.

Key words: high shear wet granulation; rupatadine fumarate tablets; Box-Behnken response surface methodology