基于“质量源于设计”理念研制地拉罗司分散片

宗在伟，王宇成
（江苏奥赛康药业有限公司，江苏南京 211112）

摘要：基于质量源于设计理念，通过因果矩阵结合故障模式与影响分析筛选得到影响地拉罗司分散片质量的关键风险因子。使用 Minitab 17 软件进行全因子试验设计，以 15 min 溶出率为评价指标，优化内加微晶纤维素占比、内加交聚维酮占比和黏合剂（PVP K30）浓度。经过验证性试验确认，制备的 3 批地拉罗司分散片在含 0.5% Tween-20 的 pH 1.0 或 pH 4.5 介质中的溶出率均低于 40%，在含 0.5% Tween-20 的 pH 6.8 介质中 15 min 溶出率大于 90%。自制分散片的体外溶出行为与参比制剂（恩瑞格®）相似。

关键词：质量源于设计；地拉罗司；分散片；体外溶出
中图分类号：R944.4　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2024)05-0674-06
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.05.011

Preparation of Deferasirox Dispersible Tablets Based on the Concept of Quality by Design

ZONG Zaiwei, WANG Yucheng
(*Jiangsu Aosaikang Pharmaceutical Co., Ltd., Nanjing 211112*)

ABSTRACT: Based on the concept of quality by design, the key risk factors affecting the quality of deferasirox dispersible tablets were screened out by cause and effect matrix combined with failure mode and effect analysis. The proportion of internal adding microcrystalline cellulose, the proportion of internal adding cross-linked polyvinylpyrrolidone (PVPP) and the concentration of adhesive (PVP K30) were optimized by a full-factorial design with Minitab 17 Software, with the dissolution rate at 15 min as the evaluation index. By implementing validated experiments, the dissolution rates of three batches of the self-made deferasirox dispersible tablets were lower than 40% in pH 1.0 or pH 4.5 media containing 0.5% Tween-20, but the dissolution rates at 15 min were more than 90% in pH 6.8 medium containing 0.5% Tween-20. And the dissolution behaviors between the self-made dispersible tablets and the reference listed drug (Exjade®) were similar.

Key Words: quality by design; deferasirox; dispersible tablet; *in vitro* dissolution

地中海贫血是全球范围内常见的单基因病。定期输血对治疗贫血和减轻功能失调性红细胞增多症很有必要，但长时间输血可能导致 β- 地中海贫血、镰状细胞贫血（sickle cell anemia，SCA）和再生障碍性贫血[1]。

地拉罗司（deferasirox，**1**）是一种 *N*- 取代双羟苯基三唑类化合物，与铁离子（Fe^{3+}）具有高度亲和性，半衰期长[2]，并显示出可接受的安全性[3]，是目前用于治疗输血性铁过载的一种新型口服螯合剂[4]。

1 分散片（瑞士诺华公司，商品名为恩瑞格®）于 2005 年被美国 FDA 批准用于治疗年龄大于 2 岁的 β- 地中海贫血患者因频繁输血（每月浓缩红细胞的给予量≥ 7 mL/kg）所致的慢性铁过载[1]，2010 年在中国也被批准上市[5]，规格为 125、250、500 mg。目前，临床中常用的去铁剂有去铁胺、去铁酮以及 **1**，均有确切疗效。相较而言，去铁胺需要经皮下或静

收稿日期：2023-07-07
作者简介：宗在伟（1974—），男，正高级工程师，从事新药研发及知识产权工作。
E-mail：zongzaiwei@ask-pharm.com

脉持续给药，治疗时间长，导致患儿用药依从性较低；去铁酮的不良反应发生率相对较高；**1** 仅需要每天口服 1 次，依从性相对较好。本研究基于质量源于设计（quality by design，QbD）理念[6]对 **1** 分散片的处方工艺进行选择和优化，基于目标产品质量概况（quality target product profiles，QTPP），识别产品关键质量属性（critical quality attributes，CQAs）并进行风险评估。在此基础上，针对潜在的高风险因子进行研究，采用实验设计建立模型并分析，以降低风险水平，确认合适的处方和工艺参数范围，达到使自研产品与原研制剂体外一致的质量目标。

1 仪器与试药

G6 型湿法制粒机和 P100 型粉碎整粒机（深圳信宜特科技有限公司）；STREA-1 型流化床［基伊埃工程技术（中国）有限公司］；HSD100 型二维料斗混合机（浙江迦南科技股份有限公司）；DP-30A 型单冲压片机（北京国药龙立科技有限公司）；MP5002 型电子天平（上海衡平仪器仪表有限公司）；Elite8-G2 型溶出仪（美国 Hanson 公司）；UV-2450 型紫外分光光度计（日本 Shimadzu 公司）。

1 原料药（南京海润医药有限公司，含量 99.8%，批号 DLLS180201）；**1** 对照品（江苏奥赛康药业有限公司，含量≥ 99 %，批号 S17102301）；**1** 分散片［参比制剂（RLD），Novartis Pharma Stein AG，商品名为恩瑞格®，规格 125 mg，批号 SK998］；乳糖（德国美剂乐沃斯堡牛奶房两合公司，型号 F100，批号 L101501321）；微晶纤维素［microcrystalline cellulose（MCC），瑞登梅尔（上海）纤维贸易有限公司，型号 PH102，批号 56102187632］；PVP（型号 K30，批号 G00207PT0）和交联聚乙烯吡咯烷酮［cross-linked polyvinylpyrrolidone（PVPP），型号 CL，批号 050921004］［巴斯夫（中国）有限公司］；SDS（湖南九典制药股份有限公司）；胶态二氧化硅（上海风泓药用辅料技术有限公司）；硬脂酸镁（安徽山河药用辅料股份有限公司）；其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 目标产品质量概况

根据参比制剂恩瑞格® 的临床和药代动力学特点及其体外溶出度和理化特性，确定了目标产品质量概况，如表 1 所示。

表 1 目标产品质量概况

Tab.1 Quality Target Product Profiles

要素	目标
剂型	分散片
剂型设计	速释片，无刻痕，无包衣，片重与 RLD 相似
给药途径	与 RLD 类似，口服，饭前 30 min 空腹服用
剂量规格	125、250 和 500 mg
药代动力学	速释，t_{max} 为 1.5 ～ 4 h；空腹条件下，与 RLD 生物等效
稳定性	30 ℃以下密封保存，36 个月内稳定
药品质量属性	药学等效性要求：符合相同的药典标准或其他适用的（质量）标准（即性状、鉴别、含量、含量均匀度、有关物质、溶出度、崩解时限、分散均匀性、脆碎度、微生物限度）
包装系统	适合该药品的合格包装系统

2.2 识别产品的 CQAs

对目标产品质量属性进行分析，确定含量、含量均匀度、溶出度、有关物质是可能受到处方和工艺变量影响的 CQAs，在处方和工艺开发研究中对这些属性进行研究与讨论。基于对该产品的资料调研和前期研究，确定 **1** 为难溶性药物，分类为 BCS Ⅱ类，其体内生物利用度与体外溶出度相关性较高。在药品研发阶段，以与 RLD 体内生物等效为评价指标的实现难度较大。因此，对于关键变量的研究，将体外溶出度作为关键评价指标。

2.3 风险评估

采用因果矩阵分析试验流程。从对产品目标影响的权重来看，影响较大的流程包括内加原辅料、加液、制粒、外加辅料、压片。因此，将这 5 个流程确定为关键工艺流程。

对上述关键工艺流程中的可控因子进行故障模式与影响分析（failure mode and effects analysis，FMEA）。通过严重度（S）、发生度（O）、探测度（D）3 个方面进行综合评估，从而确定每个因子的风险优先数（risk priority number，RPN，即 S、O、D 三者之积），再根据 RPN 值明确各因子影响程度的强弱。其中，RPN ≥ 120 被视为高风险因素，RPN ≤ 80 被视为低风险因素，80<RPN<120 为中风险因素。高风险和中风险因素需进一步研究。FMEA 的判断标准以及获得的中、高风险因子统计结果如表 2 和表 3 所示。

PVPP 和 MCC 的内外加用量可通过固定产品处方中的整体用量，再调整内加和外加的比例来进行研究。

表 3　FMEA 获得的风险因子及其 RPN 值

Tab.3　The Obtained Risk Factors of FMEA and Their RPN Values

因子	严重度	发生度	探测度	RPN
黏合剂浓度	7	8	7	392
内加 PVPP 用量	8	8	2	128
外加 PVPP 用量	8	8	2	128
PVP 用量	8	8	2	128
硬脂酸镁用量	8	8	2	128
内加 MCC 用量	6	8	2	96
加液搅拌速度	8	6	2	96
外加 MCC 用量	6	8	2	96
制粒搅拌速度	7	6	2	84

通常加液搅拌速度和制粒搅拌速度相同，因此通过研究加液搅拌速度的影响也可确定制粒搅拌速度。

本品中的黏合剂为 PVP 水溶液，通过确定黏合剂浓度，就可确定 PVP 用量。

硬脂酸镁用量可能对溶出度产生显著影响，一般情况下应尽可能减少使用量，因此将该用量确定为常规的最低用量，以减少对溶出度的不利影响。

综上所述，参考原研资料和制剂开发经验，确定了 4 个可能的关键因子，分别为：黏合剂浓度、内加 PVPP 用量、内加 MCC 用量和加液搅拌速度。采用全因子试验设计对这 3 个处方因子进行考察，确定处方变量后，再对工艺因子（加液搅拌速度）进行考察，并确认工艺。

2.4　全因子试验设计及结果

2.4.1　**1** 分散片的制备

主要处方如下：内加 **1** 29.4％、MCC 10％、PVPP 10％、乳糖 15％，黏合剂浓度为 4％，外加 MCC 和 PVPP 各 10％、硬脂酸镁 1.0％。按上述处方量称取原辅料，采用湿法制粒工艺制备 **1** 分散片。具体过程如下。制粒机中加入 **1** 原料药、MCC、PVPP、乳糖，干粉混合 5 min，然后边加 PVP 水溶液边混合，加液搅拌转速设定为 6 r/s。黏合剂加毕，继续搅拌 1 min 制粒，制粒搅拌速度也设定为 6 r/s。制粒结束后进行湿整粒，然后进行流化床干燥（进风温度设定为 60 ℃，进风风量根据流化状态调整，控制干燥失重≤ 3.0％），再过孔径为 1.0 mm 筛网进行干整粒。加入除硬脂酸镁以外的外加辅料，混合 10 min，再加入硬脂酸镁混合 5 min，压片。

2.4.2　体外溶出度的测定方法

照 ChP 2020 年版四部 0931 第二法（桨法），以含 0.5％ Tween-20 的 pH 6.8 PBS 900 mL 为溶出介质，在 (37±0.5) ℃、转速 50 r/min 的条件下试验。分别于 5、10、15、30、45 min 时取溶出液 10 mL（同时补充同温、等量空白介质），过滤并弃去 5 mL，取续滤液适量，用乙腈 1 ∶ 1 稀释，得供试品溶液。另取 **1** 对照品适量，用乙腈溶解并制成母液，用溶出介质 1 ∶ 1 稀释成质量浓度约为 15 μg/mL 的 **1** 对照品溶液。照 ChP 2020 年版四部通则 0401，在 298 nm 波长处分别测定吸光度，以外标法计算药物质量浓度及溶出度，并绘制溶出曲线。

2.4.3　全因子试验设计

结合预试验和 FMEA 结果，采用 2^3 全因子试验设计，考察内加 MCC 用量 (*A*)、内加 PVPP 用量 (*B*)、黏合剂浓度 (*C*) 对 **1** 分散片 15 min 溶出率 (*Y*) 的影

表 2　FMEA 判断标准

Tab.2　Criteria for FMEA

严重度 (S) 评价准则		发生度 (O) 评价准则		探测度 (D) 评价准则	
严重度描述	等级	发生频次	等级	探测度	等级
无影响	1	年均小于 1	1	几乎肯定能检出	1
不易觉察	2	年均 1 ～ 5	2	检出可能性很高	2
轻微	3	年均 5 ～ 10	3	检出可能性高	3
稍有影响	4	年均 10 ～ 15	4	检出可能性中等偏上	4
中等影响	5	年均 15 ～ 20	5	检出可能性中等	5
较大影响	6	年均 20 ～ 30	6	检出可能性小	6
较严重	7	周均 1 ～ 3	7	检出可能性很小	7
严重	8	周均 4 ～ 6	8	检出可能性微小	8
致命	9	日均 1 ～ 3	9	检出的能性很微小	9
灾难	10	设备、流程造成	10	无法检出	10

响。各考察因素水平如表 4 所示，照 Minitab 17 软件设计试验，其他处方和工艺参数同“**2.4.1**”项。因本品是速释制剂，要求 *Y* 应≥ 80%。

表 4 2^3 全因子试验设计因素水平表 /%

Tab.4 Factors and Levels for 2^3 Full-factorial Experiment Design/%

处方变量	水平		
	－1	0	+1
A	10	15	20
B	10	15	20
C	2	4	6

2.4.4 模型拟合与分析

全因子试验设计方案及结果如表 5 所示。

以溶出度为响应的 Pareto 图（图 1）结果显示，因子 *A* 和 *B* 的交互项具有显著影响（P<0.05）。方差分析结果表明，拟合模型 *P* 值为 0.071，提示模型不显著，但因子 *A* 和 *B* 的交互项的 *P* 值为 0.010，是显著的；弯曲项的 *P* 值为 0.029，显示为弯曲；失拟项的 *P* 值为 0.266，显示未为失拟。原始模型的方差分析显示有弯曲。为改善原始模型的弯曲情况，采用进一步增加轴点的方式进行中心复合设计。结果显示，模型 *P* 值为 0.037，即模型总体有效，并且因子 *C*，以及因子 *A* 和 *B* 的交互项具有显著影响（P<0.05）。对所得全因子试验模型的残差进行诊断，显示残差结果正常。

对全因子试验模型进行主效应和交互效应分析，以及等值曲线图和曲面图分析。结果如图 2 和图 3 所示。

由以上结果可知：①黏合剂浓度对 **1** 分散片的溶出度有显著影响，黏合剂浓度提高时可提高溶出度；②内加 MCC 和内加 PVPP 有交互作用，当 MCC 用量较低时 PVPP 用量对溶出度有较大影响。通过响应优化器对因子 *C* 以及因子 *A* 和 *B* 的交互项进行分析，以溶出度取最大值为目标，确定各因子的范围。结果表明，内加 MCC 为 10%，内加 PVPP 为 20%，黏合剂浓度为 6%，此时溶出度拟合值 86.62%，95% 预测区间为 83.86%～89.11%。

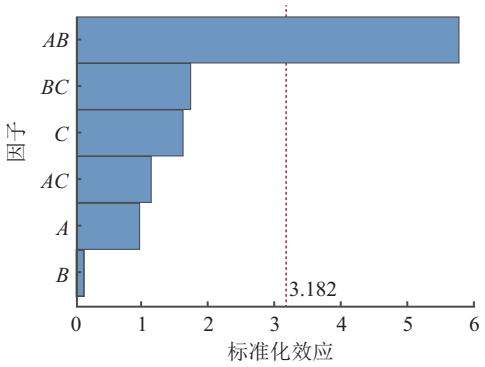


图 1 全因子试验模型的 Pareto 图（α=0.05）

Fig.1 Pareto Diagram of the Full-factorial Experimental Model（α=0.05）

2.5 加液搅拌速度的考察

使用“**2.4.4**”项下所得的优化处方制备，切割速度为 10 r/s，加液时间为 4 min，设置制粒过程中搅拌桨的不同速度（5、6 和 7 r/s），考察所得干颗粒的粒度分布和休止角。结果如表 6 所示。可见，不同搅拌速度下所得干颗粒的粒度分布基本没有变化，流动性也相似。另外，不同搅拌速度条件下所得终产品的溶出行为（图 4）亦无明显差异。因此，搅拌速度初步选择 6 r/s。

2.6 优化处方的验证

根据以上试验结果，最终确定的主要处方及工艺如下。内加：**1** 29.4%、MCC 10%、PVPP 20%、乳糖 15%，黏合剂浓度为 6%，外加 MCC 10%、硬脂酸镁 1.0%。采用“**2.4.1**”项下湿法制粒工艺制备 **1** 分散片，批量为 1 000 片，共制备 3 批。

将 3 批样品在不同 pH 值溶出介质中（pH 1.0 盐酸 +0.5% Tween-20、pH 4.5 乙酸缓冲液 +0.5% Tween-20、pH 6.8 PBS+0.5% Tween-20）的溶出曲线（图 5）与 RLD 进行比较。结果表明，3 批样品在加入 0.5% Tween-20 的 pH 1.0 和 pH 4.5 介质中的溶出率均低于 40%，但与 RLD 溶出曲线相似（f_2>50）；在加入 0.5% Tween-20 的 pH 6.8 介质中 15 min 溶出率分别为 92.5%、90.8%、93.7%，15 min 溶出率均大于 85%，与 RLD 一致。

3 讨论

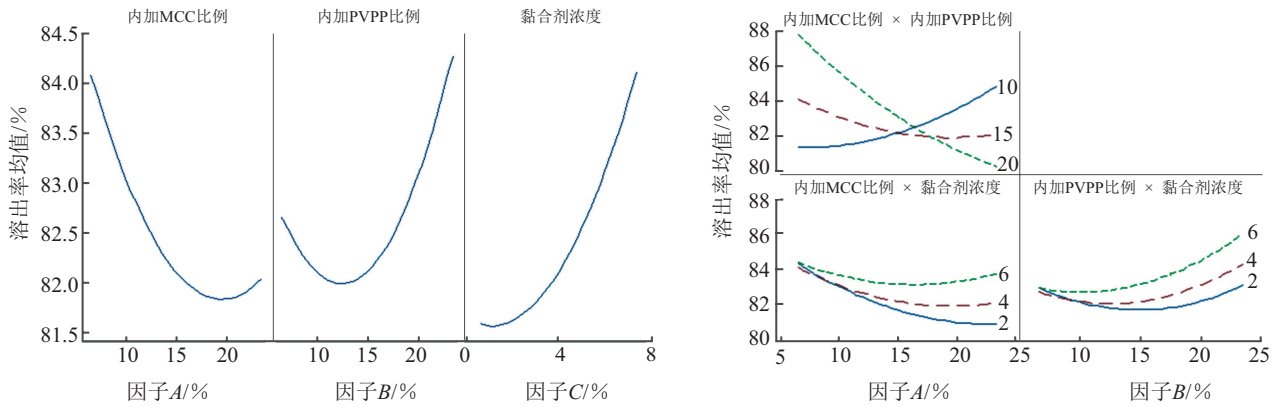
本试验参考 RLD 处方及开发经验，基于 QbD 理念，开发了快速溶出的 **1** 分散片。全因子试验设

表 5　2^3 全因子试验设计方案及结果

Tab.5　Scheme and Results of 2^3 Full-factorial Experiment Design

标准序	运行序 [1)]	中心点	区组	*A*/%	*B*/%	*C*/%	*Y*%
4	1	1	1	20.0	20.0	2.0	80.4
3	2	1	1	10.0	20.0	2.0	85.3
10	3	0	1	15.0	15.0	4.0	82.6
6	4	1	1	20.0	10.0	6.0	85.4
1	5	1	1	10.0	10.0	2.0	82.6
7	6	1	1	10.0	20.0	6.0	86.4
5	7	1	1	10.0	10.0	6.0	82.1
9	8	0	1	15.0	15.0	4.0	82.8
8	9	1	1	20.0	20.0	6.0	83.3
2	10	1	1	20.0	10.0	2.0	85.0
11	11	−1	2	6.6	15.0	4.0	84.0
12	12	−1	2	23.4	15.0	4.0	80.9
13	13	−1	2	15.0	6.6	4.0	81.2
14	14	−1	2	15.0	23.4	4.0	84.5
15	15	−1	2	15.0	15.0	0.6	80.6
16	16	−1	2	15.0	15.0	7.4	83.9

注：[1)] 运行序 1 ～ 10 为初始全因子试验结果，由于模型存在弯曲，采用响应曲面方法，增加试验运行序 11 ～ 16。



A—从左至右分别是因子 *A*、*B*、*C* 的溶出度主效应图；B—上行为因素 *A*、*B* 的交互作用（曲线显示为因子 *B* 的水平），下行分别为因子 *A*、*C* 和因子 *B*、*C* 的交互作用（曲线显示为因子 *C* 的水平）。

图 2　全因子试验模型的主效应图（A）和交互效应图（B）

Fig.2　Main Effect Diagrams (A) and Interactive Effect Diagrams (B) of the Full-factorial Experimental Model

表 6　不同加液搅拌速度下制得颗粒的粉体学性质（*n*=3）

Tab.6　Particle Size Distribution and Augle of Repose of the Particle powder Prepared at Different Slurry Mixing Speeds (*n*=3)

考察指标		搅拌速度		
		5 r/s	6 r/s	7 r/s
粒度分布 /%	>600 μm	2.7±0.62	2.3±0.53	2.4±0.55
	425 ～ 600 μm	7.4±0.40	7.4±0.35	7.1±0.87
	355 ～ 425 μm	3.3±0.57	2.9±0.87	4.1±0.61
	250 ～ 355 μm	10.1±0.83	9.9±0.76	10.1±1.06
	150 ～ 250 μm	54.2±1.10	52.3±0.51	57.3±0.61
	75 ～ 150 μm	13.1±0.47	14.0±0.70	11.3±1.10
	45 ～ 75 μm	7.0±0.72	7.6±0.75	5.1±1.29
	<45 μm	2.3±0.61	3.6±0.89	2.7±1.23
休止角 /(°)		40.1±0.45	40.0±0.50	40.4±0.70

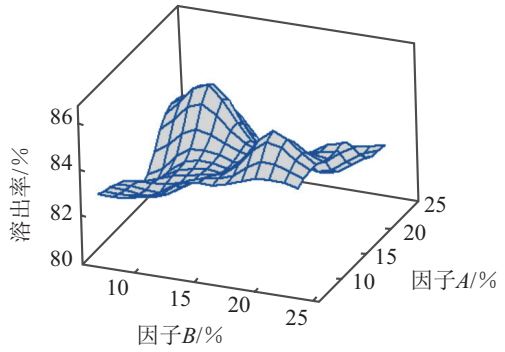
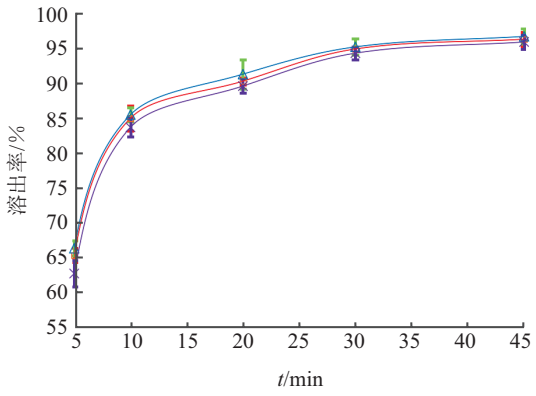


图 3 全因子试验模型的曲面图

Fig.3 Surface Plots of the Full-factorial Experimental Model

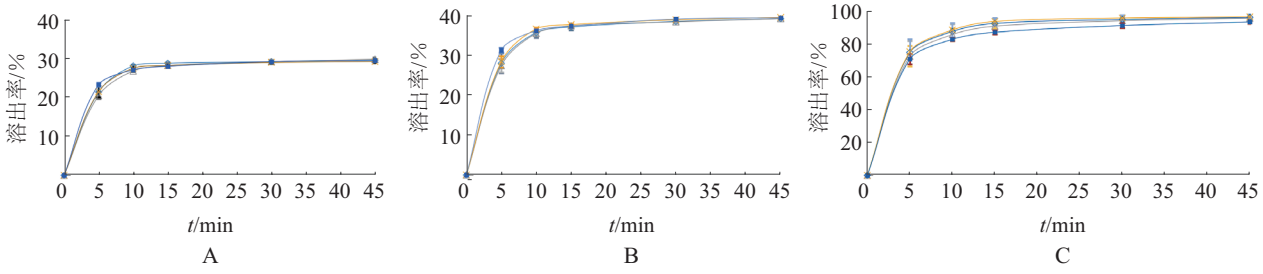
计获得的初始模型存在弯曲，因此增加了轴点进行中心复合设计，获得了更可靠的一系列模型研究结果，为 **1** 的处方开发提供了多方面科学结论，并为其中试放大和商业化处方开发提供了有力支持。



□—5 r/s；△—6 r/s；×—7 r/s。

图 4 不同搅拌桨速度下所得制品的溶出曲线（*n*=6）

Fig.4 Dissolution Curves of the Products Prepared at Different Slurry Mixing Speeds (*n* =6)



A—pH 1.0 盐酸 +0.5% Tween-20；B—pH 4.5 乙酸缓冲液 +0.5% Tween-20；C—pH 6.8 PBS+0.5% Tween-20。

◇—自制制剂 1；△—自制制剂 2；×—自制制剂 3；■—参比制剂。

图 5 自制制剂与参比制剂在不同 pH 介质中的溶出曲线（*n*=6）

Fig.5 Dissolution Curves of Self-made and Reference Formulations in Different pH Media (*n*=6)

参考文献：

[1] GOLPAYEGANI M R, AKRAMIPOUR R, FATTAHI N. Sensitive determination of deferasirox in blood of patients with thalassemia using dispersive liquid-liquid microextraction based on solidification of floating organic drop followed by HPLC-UV [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2021, **193**: 113735.

[2] VEISI H, VARSHOSAZ J, ROSTAMI M, *et al*. Thermosensitive TMPO-oxidized lignocellulose/cationic agarose hydrogel loaded with deferasirox nanoparticles for photothermal therapy in melanoma [J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, **238**: 124126.

[3] RAHDAR A, HAJINEZHAD M R, SARGAZI S, *et al*. Deferasirox-loaded pluronic nanomicelles: synthesis, characterization, *in vitro* and *in vivo* studies [J]. *J Mol Liq*, 2021, **323**: 114605.

[4] RAHDAR A, HAJINEZHAD M R, SARGAZI S, *et al*. Biochemical effects of deferasirox and deferasirox-loaded nanomicellesin iron-intoxicated rats [J]. *Life Sci*, 2021, **270**: 119146.

[5] PAN T, JI Y, LIU H, *et al*. Impact of iron overload and iron chelation with deferasirox on outcomes of patients with severe aplastic anemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Transplant Cell Ther*, 2023, **29**(8): 507.

[6] FDA. Pharmaceutical cGMPs for the 21st century – a risk based approach [EB/OL]. [2023-06-01] https://www.pharmaceuticalonline.com/doc/pharmaceutical-cgmps-for-the-21st-century-a-r-0001.