

# μFLUX<sup>TM</sup>、MacroFLUX を用いた溶解 - 流束試験による IVIVCへのアプローチ

Approach to IVIVC by Dissolution-Flux Test Using μFLUX<sup>TM</sup>, MacroFLUX

武田 日出夫  
Hideo TAKEDA

日本バリデーション・テクノロジーズ株式会社 応用研究部  
Application Research Group, Application Research and Development,  
Nihon Validation Technologies Corporation

## ■要旨

近年の経口医薬品開発において重要な課題である難溶性化合物の *in vivo* での吸収性を予測するため、医薬品の溶解性のみでなく膜透過性を同時に評価する手法が提案されている。分光技術と膜透過システムのリーディングカンパニーである Pion 社(米国)が開発した μFLUX<sup>TM</sup>、MacroFLUX は、ファイバープローブ型紫外可視分光光度計(fiber-optics UV-Vis)を用いた操作性に優れた装置であり、原薬から最終製品に至るまでの幅広い段階で溶解性・膜透過性の同時評価を可能にした。本装置の機能及び、溶解一流束試験と *in vivo* でのデータの相関について紹介する。

## 1 はじめに

近年増加している難溶性化合物において、溶解性の改善は大きなテーマであり、製剤化された有効成分(API)または医薬品は、API の溶解特性を改善するように設計されている。

経口投与された製剤から血液循環への API の移動量および移動速度は、小腸の上皮内層を通る API の流束によって決定される。流束値は、透過部位の溶解した API の量、ならびに薬物が血液細管を透過する速度に依存する。前者の量は対応する溶媒中での API の溶解速度・溶解度によって支配され、後者は API の生体膜透過性によって決定される。特に難溶性化合物において、溶解性の改善は膜透過性にも大きな影響を与えるため、API の溶解性と生体膜透過性を同時に評価できる装置(またはソフトウェア)を用いた *in vivo* での挙動予測に関心が高まっている。

医薬品開発における *in vitro* と *in vivo* 試験の相関(*in*

*vitro-in vivo correlation, IVIVC*)について、USP(米国薬局方)は USP General Chapters <1088> IN VITRO AND IN VIVO EVALUATION OF DOSAGE FORMS にて “The term IVIVC first appeared in the pharmaceutical literature as a result of the awareness of the importance of bioavailability concepts and *in vitro* dissolution rate determinations. IVIVC refers to the establishment of a rational relationship between a biological property, or a parameter derived from drug plasma concentrations produced by a dosage form, and a physicochemical property or characteristic of the same dosage form.” と記載している。(この USP <1088> では溶出試験を軸としながら *in vitro* 試験と *in vivo* 試験の関係についてモデルを構築している。)

FDA は 1997 年に発表したガイダンス<sup>1)</sup> 中で IVIVC について “A predictive mathematical model describing the relationship between an *in vitro* property of an extended release dosage form (usually the rate or

■ Keywords ■ dissolution, flux, membrane, ivivc, bioequivalent, biorelevant media