

テルミサルタンをモデル化合物とした 初期スクリーニングから最終剤形までのスケールアップを通しての吸収性評価

Szabina Kádár¹, Enikő Borbás¹, Dóra Csicsák², Krisztina Takács-Novák², Gergely Völgyi², Zsombor K. Nagy¹, Oksana Tsinman³, Konstantin Tsinman³, Bálint Sinkó³

¹ Budapest University of Technology and Economics, Budapest, Hungary

² Semmelweis University, Budapest, Hungary

³ Pion Inc., Billerica, MA 01821, USA

aaps
PharmSci 360

ADVANCING PHARMACEUTICAL
SCIENCES, CAREERS, AND COMMUNITY

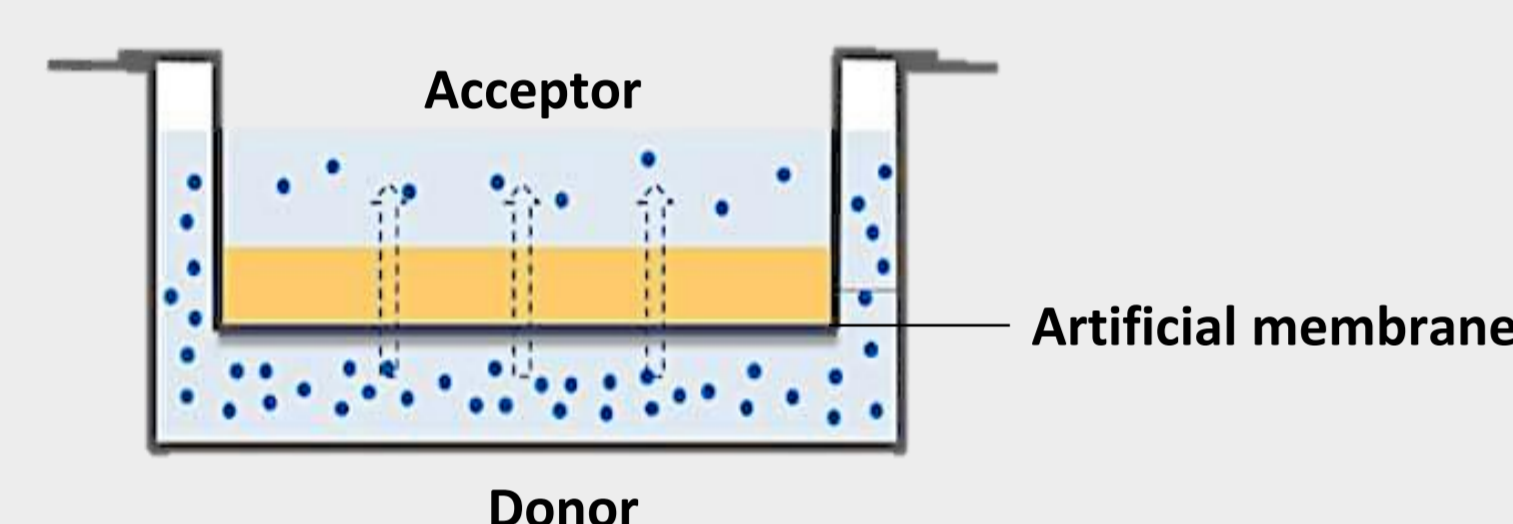
PURPOSE

製剤開発および生物学的同等性評価における *in vitro* flux システムは最近では多くの研究で使用されている。このような測定の利点は医薬品有効成分 (API) の溶解性、溶出速度、透過性に対する製剤成分の間に発生する複雑な相互作用をとらえているという事実に基づいている。現在の作業は開発プロセス全体を通じて、賦形剤の選択から吸収に対する賦形剤の影響を調査および検討する、ADDFと呼ばれるジェネリック製剤開発の新しい側面を示している。ADDFは、各開発段階で透過性およびフラックスアッセイを利用して、吸収を促進または抑制するために最も最適な賦形剤を選択することを可能にした。

METHOD(S)

PAMPA assay

96-well SRIRWELL™ PAMPA sandwich のトップ (アクセプター) にある各wellは4μLのn-ドデカンでコーティングした。アクセプターとドナーを組み合わせたsandwichを賦形剤の有無にかかわらず、ドナーのAPIとともに37°Cで30分間培養し、その後両方のコンパートメントを Gut-Box™ で60μmで攪拌した。

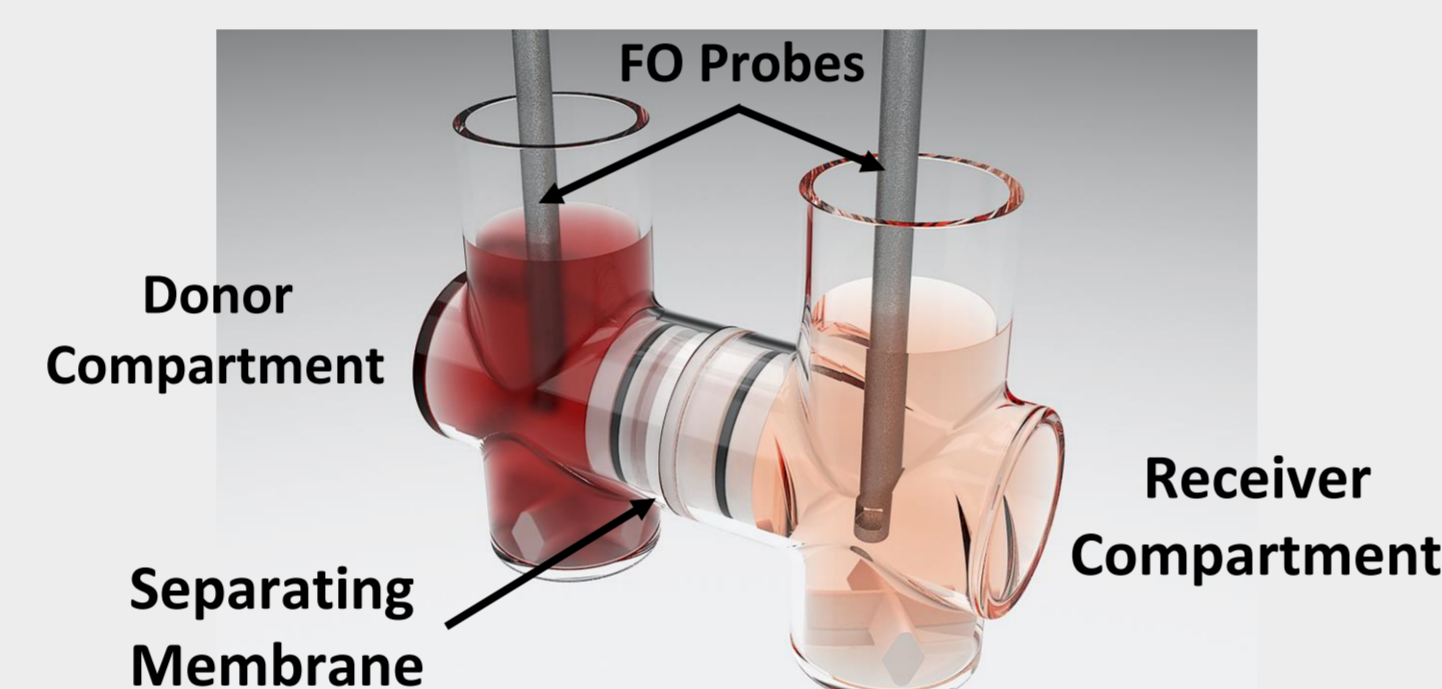


製剤戦略

エレクトロスピンニング
(アモルファス化)

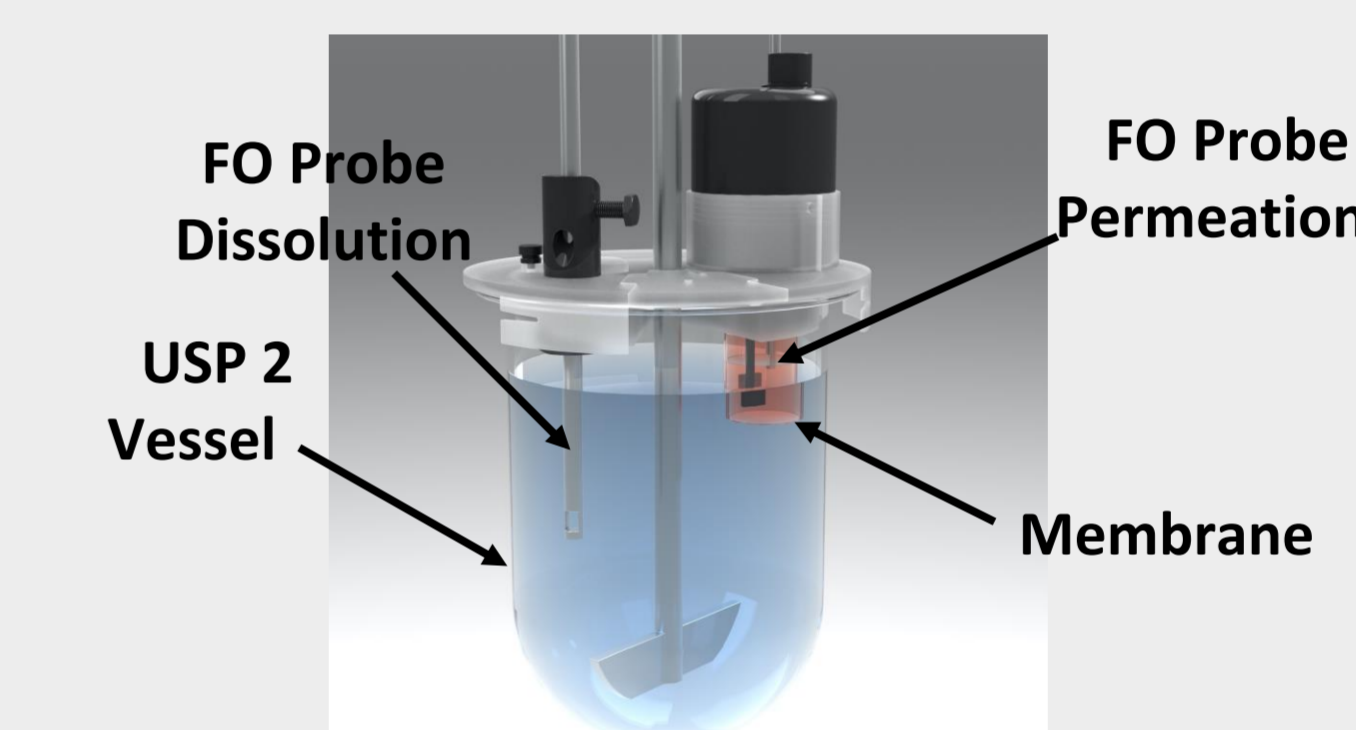
μFlux assay

テルミサルタンのエレクトロスピンニング製剤をμFLUXでテストした。両方のチャンバーの濃度は、Rainbow(Pion inc.)に接続されたin situ 光ファイバースコープを用いてリアルタイムでモニターした。25μLのn-ドデカンを含浸させたPVDFメンブレンを用いて、ドナーチャンバーとレシーバーチャンバーの間に親油性のバリアを形成した。



MacroFlux assay

テルミサルタンの最終剤形は、MacroFLUXを使用してテストした。メンブレン (μFLUXの研究で使用したメンブレンと同様)、スターラー、ファイバースコープが一体化したレシーバーチャンバーをUSP2アパラタスの標準900mLベッセルに取り付けた。



最終剤形の調製

粉末混合・打錠

RESULT(S)

Excipient selection

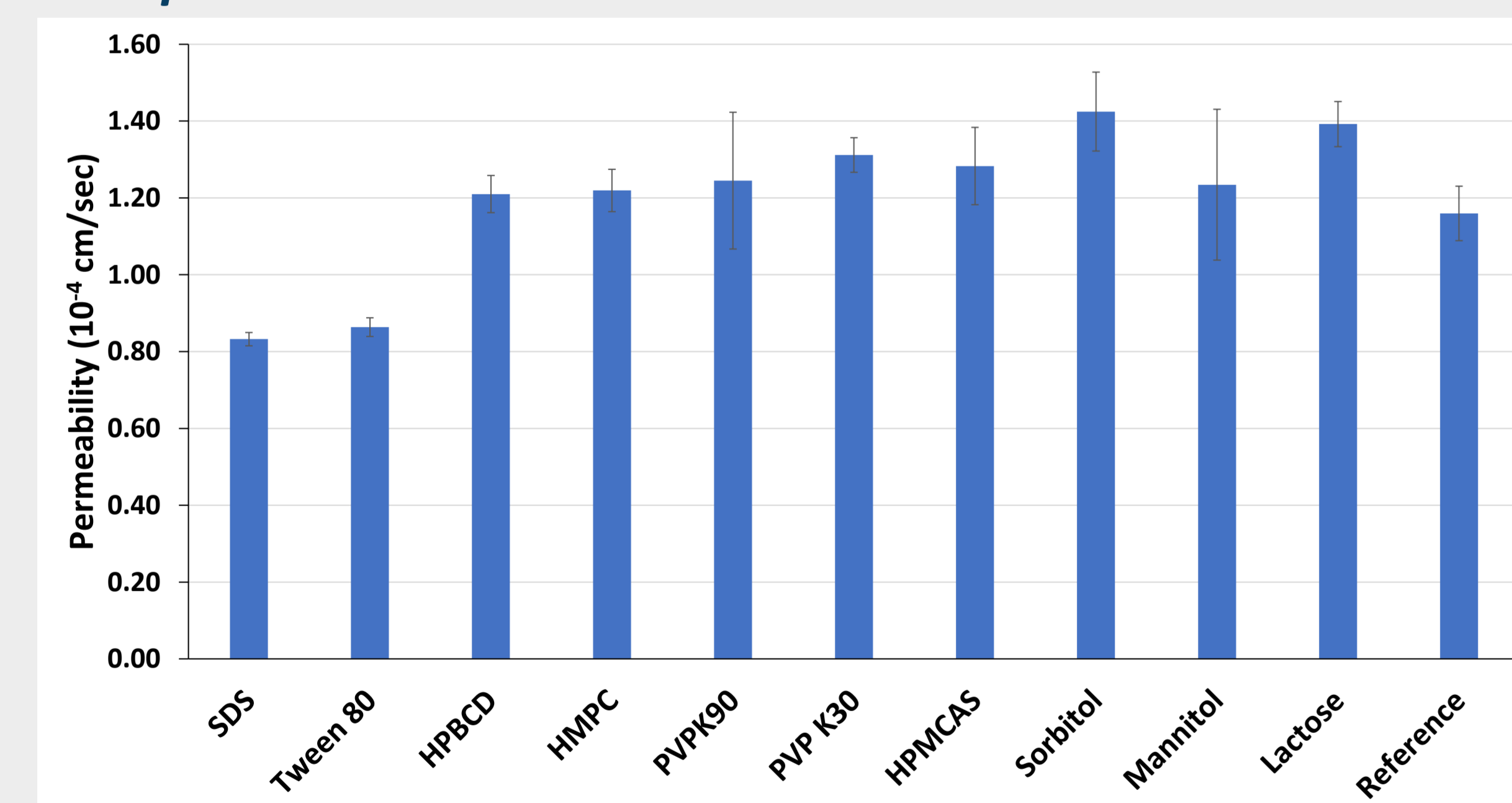


Figure 1. テルミサルタンの添加物の有無によるFaSSiF内での透過率

テルミサルタン製剤の賦形剤と広く使用されている標準的な賦形剤が、最初のAPI-賦形剤の研究に使用された。界面活性剤で透過率が25%低下した一方で、ポリマーは透過率を5~10%増加した。混合した影響はフィルターで経験があり、マンニトールはソルビトールやラクトースより15%低い透過率を示した。

Dissolution-permeation assay of pre-formulation with μFLUX apparatus

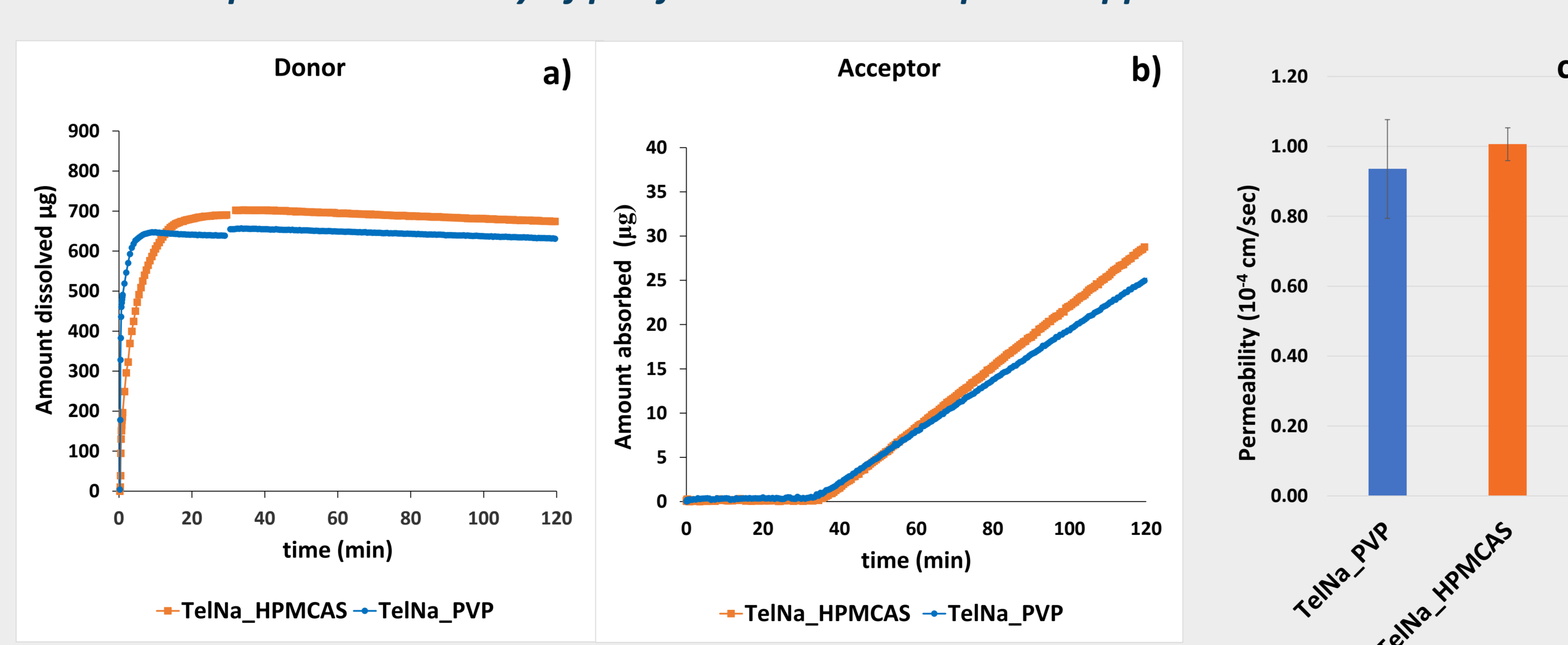


Figure 2. テルミサルタンのドナーチャンバー内での濃度プロファイル(a) テルミサルタンのレシーバーチャンバー内での濃度プロファイル(b) テルミサルタンの膜透過率(c)

製剤化の前段階のサンプルは、選択されたポリマーがAPI過飽和を維持するのに適していることを示した。しかし、PVPとHPMC-ACの製剤間で透過性の有意差はなかった。

Dissolution-permeation assay of final dosage forms with MacroFLUX apparatus

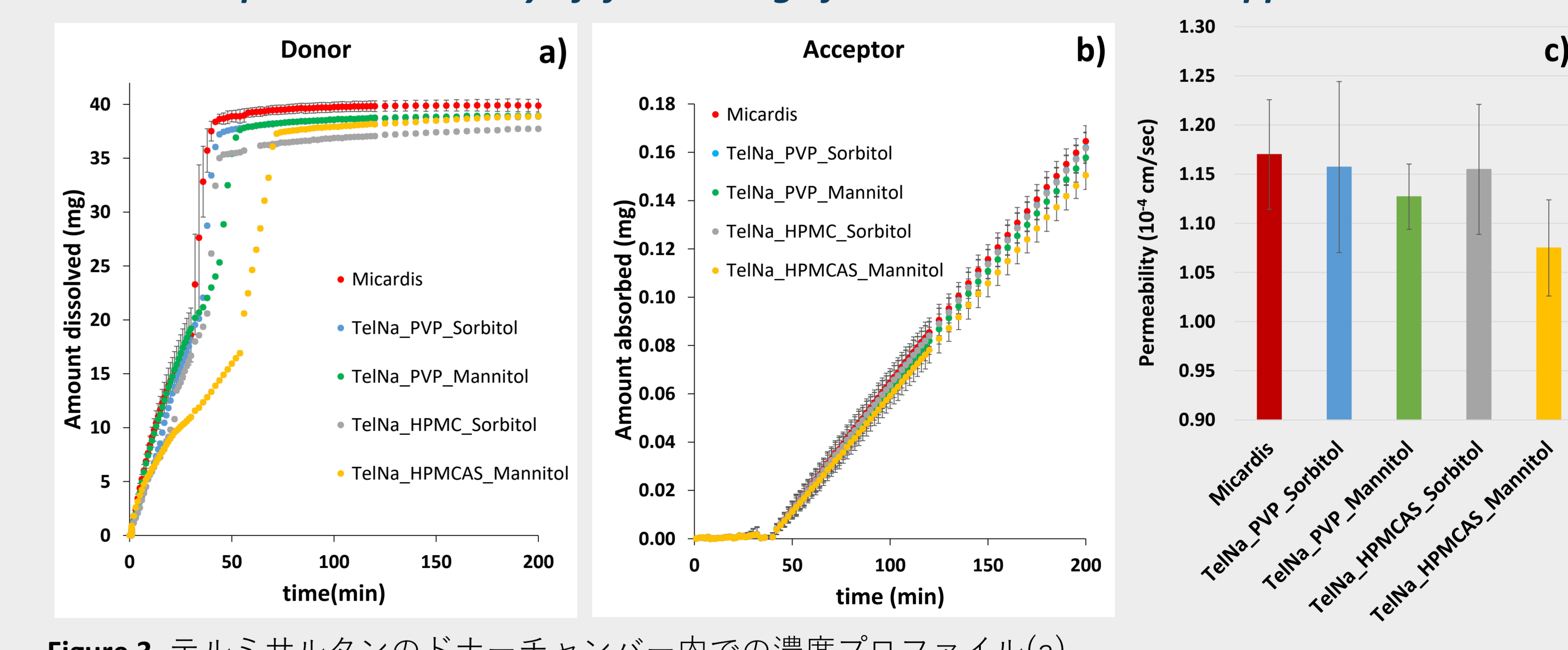


Figure 3. テルミサルタンのドナーチャンバー内での濃度プロファイル(a) テルミサルタンのレシーバーチャンバー内での濃度プロファイル(b) テルミサルタンの膜透過率(c)

In vivo 条件をシミュレートするために、SGFからFaSSiFへの試験液変化を30分後におこなった。すべてのテルミサルタン製剤においてSGF段階で溶解が始まった。この実験の最初の30分間には、APIが荷電状態のために膜透過が検出されなかった。30分後、試験液の変化により膜を透過するようになった。初期FLUXの結果はミカルディス(先発品)と開発された製剤の間に有意差がないことを示した。PMC-ASベースの製剤の場合、マンニトール含有製剤はソルビトール製剤と比較してFluxが6%低かった。

REFERENCE(S)

1. Raina S, et al. J. Pharm. Sci., 2014, 103 (9), 2736.
2. Borbás E, et al. Eur J Pharm Sci. 2018;114:310.
3. Tsinman K, et al. Pharm Res. 2018;35(8): 161.
4. Borbás E, et al. Mol. Pharmaceutics 2019, 16 (10): 4121.

CONCLUSION(S)

記載している製剤開発手順は、賦形剤選択の初期段階で賦形剤を分類する方法と、最終製品の適切な挙動を確保するために後期段階で最も適当なものを使用できることを示した。

本ポスターの日本語訳は日本バリデーション・テクノロジーズ株式会社が実施しました。一部の訳に誤りがある可能性もございますので、英語表記の原文と合わせてのご確認をお願いいたします。

