

Konstantin Tsinman<sup>1</sup>, Enikő Borbás<sup>2</sup>, Oksana Tsinman<sup>1</sup>, Krisztina Takács-Novák<sup>3</sup>; Gergely Völgyi<sup>3</sup>, Zsombor Nagy<sup>2</sup>, Bálint Sinkó<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pion Inc., Billerica, MA 01821, USA

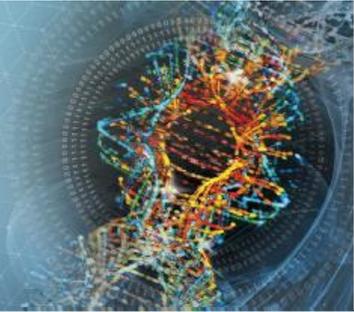
<sup>2</sup>Budapest University of Technology and Economics, Budapest, Hungary

<sup>3</sup>Semmelweis University, Budapest, Hungary

CONTACT INFORMATION: Ktsinman@pion-inc.com



Advancing Pharmaceutical Sciences, Careers, and Community



**PURPOSE**

これまでは製剤開発において、従来の(USP)溶出試験を用いて、in vivo試験を行う前の異なる製剤の機能を比較してきた。しかし、溶出試験は製剤を試験する簡便な方法を提供するが、これら試験のin vivo予測力については疑問がある[1]。界面活性剤、ポリマーおよびシクロデキストリンのような、溶解度を増強するために溶解添加剤が難水溶性APIに処方される場合、ポリマーおよびシクロデキストリンは、溶解プロファイルのみならず、膜を介したfluxに対しても影響を有する。本研究の目的は、テルミサルタンの2つのジェネリック医薬品を、溶出・吸収を同時に評価できる装置(bioFLUX™)を用いて先発品ミカルディスと比較することである。さらに、市販製剤のin vitro挙動をより良く理解するために、製剤添加剤の非晶質溶解性および透過性に及ぼす影響を検討した。

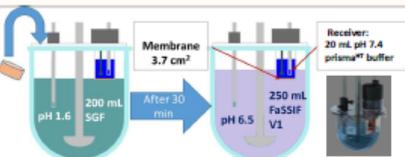
**METHOD(S)**

**Drug Products**

API	Drug Product	Dose (mg)	Formulation additive
Telmisartan (TEL)	Micardis (reference)	40	Sorbitol
	Telmisartan Actavis (test)	40	Mannitol
	Telmisartan Sandoz (test)	40	Lactose

**Flux Measurements**

Flux測定にはBioFLUX(TM)装置を用いた。実験の概略を図1に示す。両チャンバーの濃度を、Rainbow (Pion Inc.)に接続されたin situ 光ファイバーディッププローブを用いて、リアルタイムでモニターした。



[Figure.1] 製剤を200 mLの人工胃液(SGF)に加え、溶解プロファイルを監視した。30分後、溶液を250 mLの飽食状態腸液(FaSIF)に切り替え、ドナーチャンバーとレシーバーチャンバーの両方で濃度監視を継続した。上記のイラストはBioFLUX™デバイスを示している。

**RESULTS**

**Modelling Approach**

膜を通過するfluxは、レシーバーチャンバー内の濃度[時間]のプロファイルに基づいて計算されました。

$$J_{in vitro} = \frac{1}{A} \cdot \frac{dm}{dt} \quad (1)$$

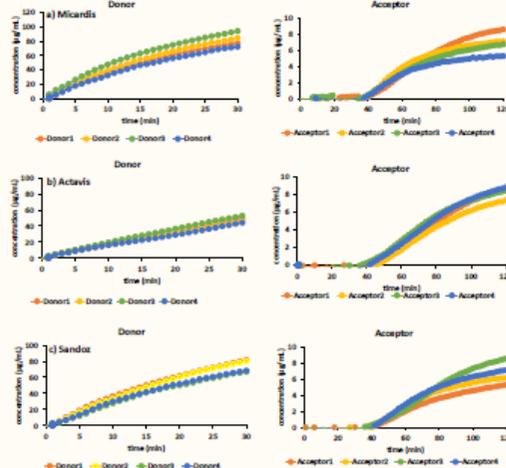
AはBioFLUX™デバイスのメンブレンの面積であり、dm/dt (μg/min) はレシーバーチャンバーへの吸収率です。

生物学的同等性の予測のための線量吸収率 (Fa比) の割合は、以下の計算式(2)を使用して計算されました。

$$F_a \text{ ratio} \approx \frac{J_{test}}{J_{reference}} \quad (2)$$

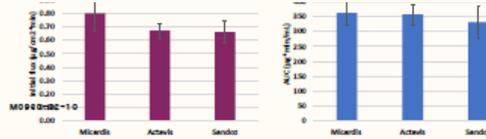
上記の計算式(2)におけるtestとreferenceは、testとreference医薬品で測定されたfluxに対応して関連しています。

**Flux results**



[Figure.2] ミカルディス (a)、テルミサルタンActavis社 (b) テルミサルタンSandoz社 (c) [左] 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 [右] 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

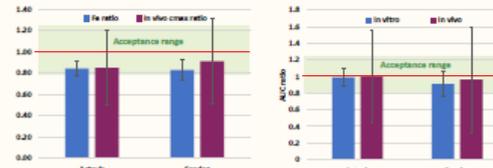
in vivo条件をシミュレートするために、SGFからFaSIFへの試験液変化を30分後にいった。全てのテルミサルタン製剤においてSGF段階で溶解が始まったが、pHシフト後は過飽和と急速な沈殿が生じ、溶液が混濁したことによりUVプローブによる濃度監視は無効となった。この実験の最初の30分間には、APIが荷電状態のために膜透過が検出されなかった(Figure.1)。30分後、試験液の変化により膜を透過するようになった(Figure.2)。



[Figure.3] テルミサルタンの初期のflux (a)、テルミサルタンのAUC (40~120分) (b) ドナーチャンバーのFaSIFへの切り替え後のレシーバーチャンバーで測定された濃度-時間曲線から計算。

初期fluxおよび40~120分でのAUCの両方をアクセプターチャンバーの濃度-時間曲線から計算した。

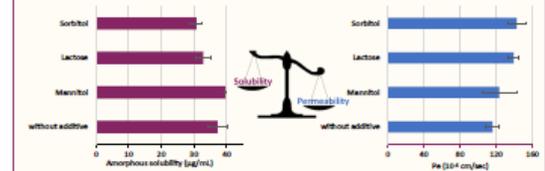
**Bioequivalence prediction based on in vitro flux and AUC results**



[Figure.4] in vitro Fa比とin vivo cmax比の比較 (test/ reference) (a) in vitroとin vivo AUC比の比較 (テスト/参照) (b)。

AUCの値においては、先発製剤とジェネリック製剤との間に有意差は認められなかった。これらのAUCの結果はin vivoでのAUCの値と一致することが判明したが、ここでは後発医薬品の結果は生物学的同等性判定基準の合格範囲内であった(Figure.4.b)。初期のfluxの結果は、ミカルディスとジェネリック製剤との間に有意差を示した。[2-3] これらのfluxの結果はin vivoでのCmax結果[2-3]と一致することが認められたが、ここでのCmaxの値は生物学的同等性の判定基準(80-125%)の境界での低下が見受けられた(Figure.4.a)。

**Effect of additives on amorphous solubility and permeability**



[Figure.5] 添加剤ありおよびなしの場合のFaSIF full溶液におけるテルミサルタンの非晶質溶解度 (a) およびテルミサルタンの透過性 (b)

テルミサルタンの非晶質溶解度をFaSIF Full溶液中でZIM法[4]を用いて測定した。マンニトールは溶解性に影響を及ぼさないが、ソルビトールはしばしば錠剤充填剤として使用され、非晶質溶解性の有意な減少を引き起こした(Figure.5.a)。透過性測定は96ウェルプレートPAMPAを用いて実施した。ソルビトールの添加は透過性の有意な増加をもたらしたが、ラクトースはこの性質にわずかに影響し、マンニトールはそれに対して影響を及ぼさなかった。

**CONCLUSION(S)**

市販されている3種類のテルミサルタン製剤の溶解度とfluxの結果を絶食状態で比較し、メーカーが公表しているin vivo試験結果との比較を行った。Sandoz社およびActavis社のテルミサルタンのfluxは先発製剤のミカルディス錠よりも有意に低いことが分かった。in vitro試験は、異なる賦形剤を使用することによって生じる製剤間の差を予測するのに成功したことが判明した。また、添加剤の効果と、非晶質溶解度およびflux試験で調べた。結果は非晶質溶解度とfluxとの間の相互作用を明らかに示し、これら2つの結果は互いに反比例することが明らかになった。先発ミカルディス錠(ソルビトールを含む)のin vivo上の優れたバイオバリエーションは、試験液中に存在するソルビトールの高いfluxで解釈することができる。

**REFERENCES**

- Buckley et al. Eur J Pharm Sci. 2012;45(3):235-250
- Public assessment report of Telmisartan Sandoz
- Public assessment report of Telmisartan Actavis
- Tsinman et al. Poster presented at AAPS Annual Meeting and Exposition. November 10 - 14, 2013, San Antonio, TX.
- Dahan et al. The AAPS Journal, 2012; 14(2):244-251

