

製剤及び化粧品の経皮吸収量測定には**自動測定装置**が

**必須**です！！

**IVPT** (Invitro Permeation Test) **IVRT** (Invitro Release Test)

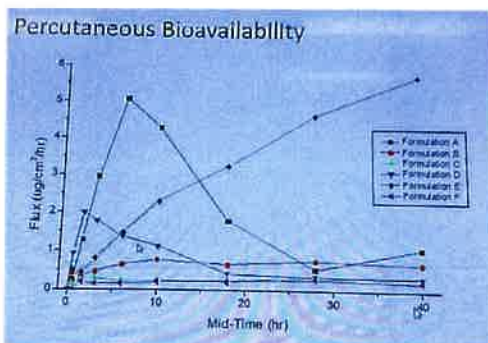
ディフュージョン自動測定装置 (918-6,-12, -18,24)

何故でしょうか？



従来の**フランセル**では、吸収成分の**時系列吸収量の変化**が量れません。

米国 LOGAN 社開発の自動経皮吸収量測定は高い自由度で30分や1時間のサンプリング間隔を24時間以上の自動測定がきます。この技術ポイントはサンプリングポイント毎に**受容液**（レセプターメディア）を自動的に**全量交換**し吸収経過を測定可能とします。



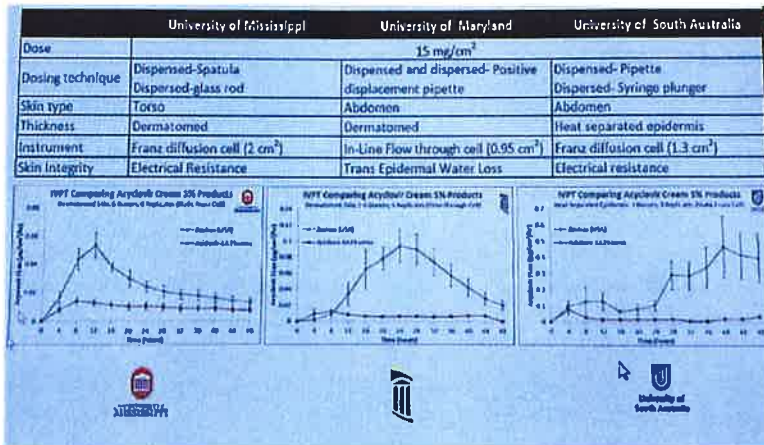
もしも、測定間隔を長時間に設定すると大きくばらつく結果を生じるので、なるべく短い測定時間（1から2時間）間隔をお勧めします。

API などの時系列の吸収量濃度変化は、各サンプリング時点で全レセプターの交換測定が最適な結果をもたらします。

この技術は経皮吸収のほか軟膏やクリームなどの剤型で **IVPT** (Invitro Permeation Test)

**IVRT** (Invitro Release Test) のいずれにも応用されます。

LOGAN 社は各試験セルにレセプターの注入口と排出口を設け、ドナーのメンブレン等を45度に傾斜させ試料ドナーが接するメンブレン等の裏面の気泡を完全に自動排除（特許）しています。



FDA が3大学に

委託して行った試験結果が左に示す通りです。

A) LOGAN 社のレセプター自動交換測定(ミシシッピ大学:レセプター全量交換測定)

B) LOGAN 社のフロースルーセル測定 (メリーランド大学 FTC・フロースルーセル)

C) フランツセルで測定結果 (南オーストラリア大学 Frantz cell)

\* A)と B)は近似した結果となっていますが、C) は時系列吸収量が不明です。



LOGAN ディフュージョン自動測定装置 (918-6, -12, -18, 24) は時系列吸収量変化を正確に測定できる最も優れている自動測定装置です。

# PERMETRO パーメトロ (IVIVC 自動測定による BE の予測ステーション)

LOGAN 社の経皮吸収量測定技術を溶出試験装置と連動して測定する事で、生物学的同等性の自動測定装置が PERMETRO です。

USP 1. 2 及び 3 の 溶出試験装置 と 時系列的成分吸収 を 同時測定 で行うことによって、BE の予測 という大きな効果を生み出すために開発されたのがパーメトロ (PERMETRO) です。



自動 ivivc 装置 PERMETRO は、溶出試験だけでは説明できない部分、時系列的な溶出成分の透過吸収を同時測定して、BE の因子を **IN-VITRO** で測定して製剤などの効果予測を追求する装置です。

新薬の治験に先立ち、溶出試験と透過吸収を直結させて臨床治験予測の資料作成、またはジェネリック製剤の性能の各種証明に、ファクター化した測定条件でシミュレーションする事で生物学的同等性 (IVIVC) を予測する試験装置です。



通用型溶出儀8/12位

透過系統

HPLC

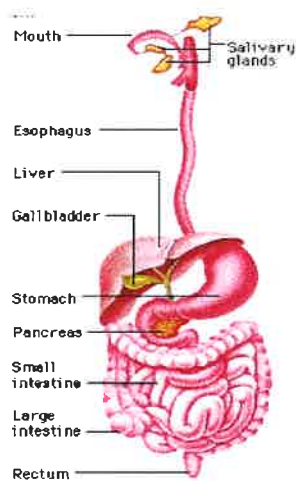
# Permetro の応用例

応用 1:BCS II の弱塩基性薬剤である **ゲフィチニブの沈殿阻害剤** のスクリーニング

## バイオフィーマシューティクス評価プラットフォーム

応用シナリオ: 処方設計、商業ロットの安定生産、市販後の変更、ジェネリック医薬品の評価、改良型ハイエンド製剤の研究開発。

### Biopharmaceutics Prediction Platform



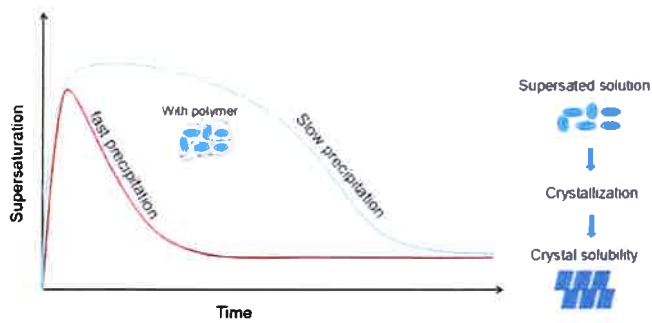
- Disintegration
- Solids transfer
- Dissolution
- Changing pH
- Food and drink
- Absorption
- Clearance



### 弱塩基性薬物：BCS II 弱塩基性薬 ゲフィチニブの沈殿阻害剤のスクリーニング

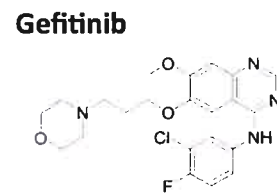
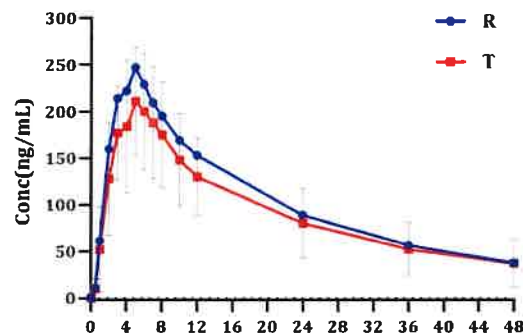
胃の酸性環境での比較的高い溶解度、小腸の中性からアルカリ性環境では溶解度が大幅に低下し、薬物沈殿を引き起こし、効果的な吸収を低下させる可能性があります

適切な沈殿阻害剤は、薬剤のジェネリック処方の開発過程に重要な役割を果たします



原薬:イレッサ(アストラゼネカ)---参照製剤

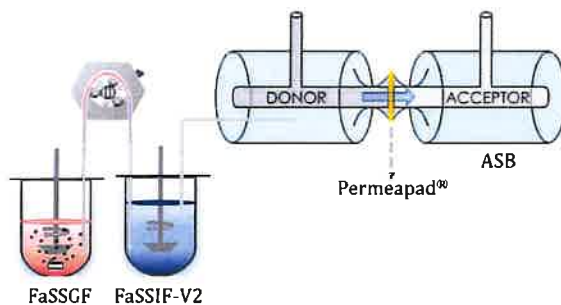
成分:ゲフィチニブ BCS クラス II、弱アルカリ性、溶解度は pH 依存



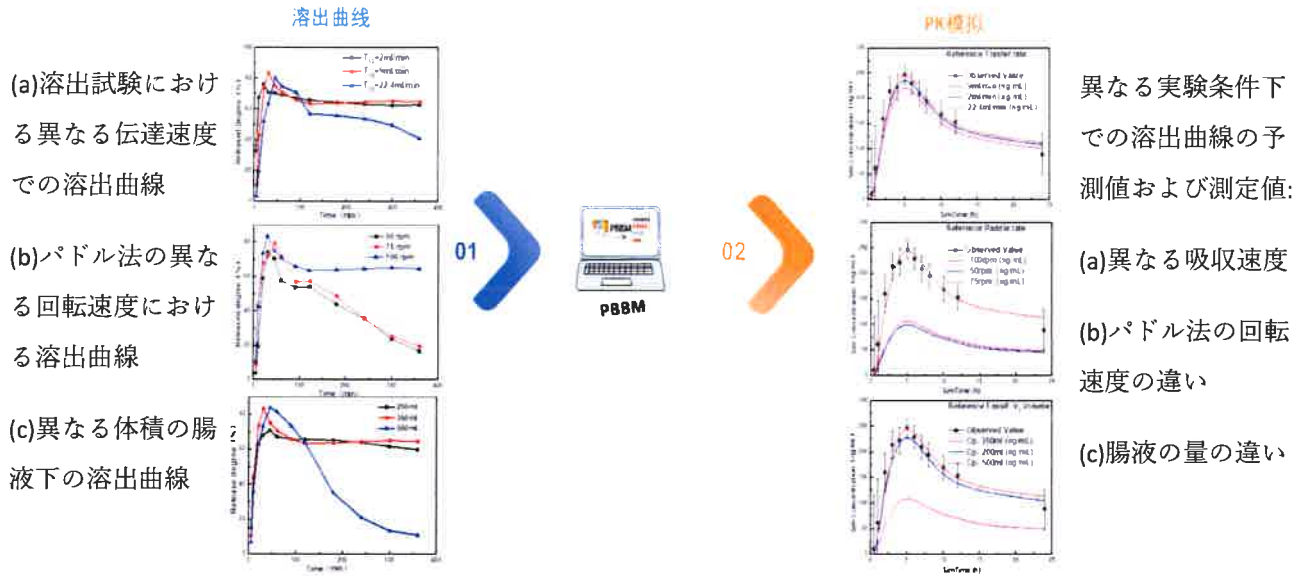
実験前の BE 結果では非 BE のリスクが高いことが強調されました!!

## 二段階の溶出試験

二段階溶出：生物学的な溶出メディアを用いてパドル法を用い、2つの溶出容器を蠕動ポンプで接続します



## in vivo 予測力を持つ溶出試験法開発のための条件最適化



$$\text{Predicted absorption}(\%) = \frac{Abs_{max} \times PA^Y}{PA_{50}^Y + PA^Y}$$



Permeation Profile

