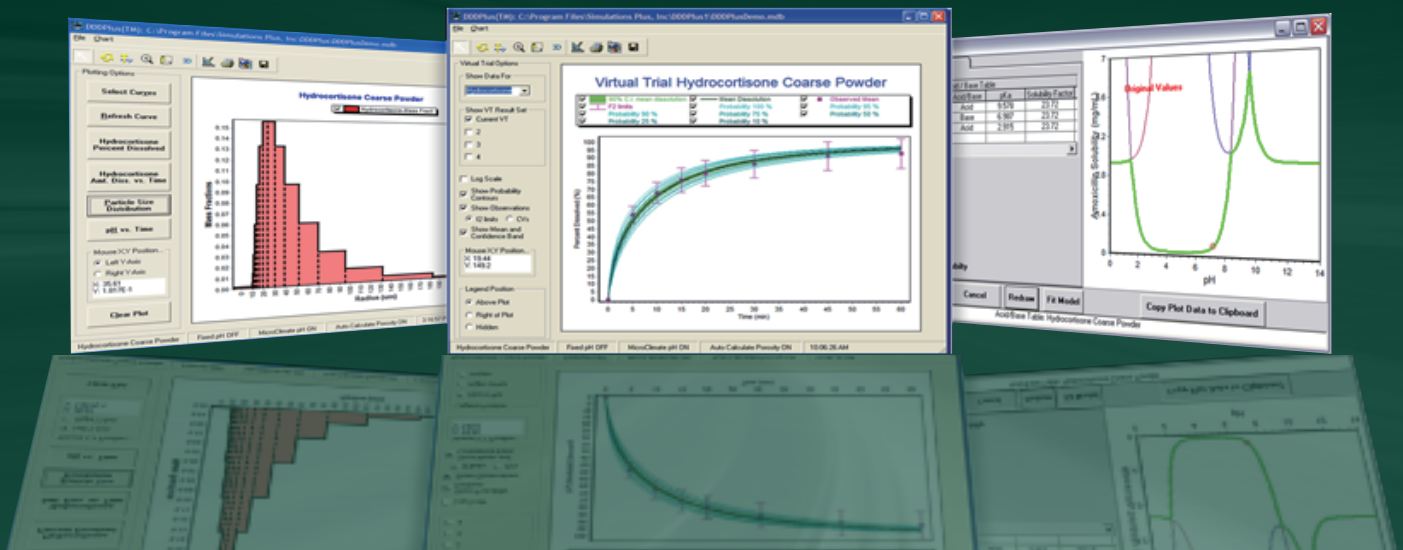


DDDPlus™

Simulation software for the in vitro dissolution experiment of pharmaceutical dosage forms

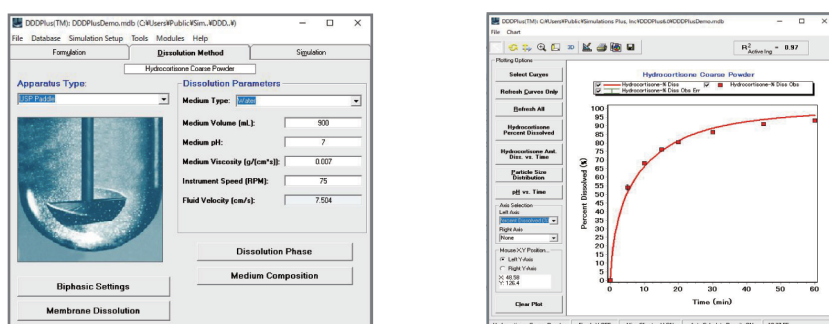


DDDPlus™ とは？

DDDPlus™ (Dose Disintegration and Dissolution Plus) は、散剤、液剤、錠剤、カプセル剤、コーティング剤、コートビーズ剤、膨潤性および非膨潤性ポリマーマトリックス製剤、二層錠、持続性注射剤の医薬品成分および添加剤の *in vitro* 溶出試験を様々な実験条件や試験法でシミュレーションする他に類を見ない新しいツールです。

概要

医薬品成分が吸収される前に溶解過程が必要です。そのため溶出速度は、剤形の最も重要なパラメータです。*in vitro* 溶出試験は、開発過程での剤形スクリーニングや製造過程でのバッチ間の品質保証に欠かすことのできない試験です。医薬品の特徴を探るために 40 年以上世界中で研究が続けられおり、いくつかのガイドラインが公開され、すべての国の薬局方に溶出試験に関する記載があります。医薬品開発において、*in vitro* 溶出試験は、候補製剤の評価に必要な不可欠な方法であり、特殊な消化管ファクターやバイオアベイラビリティにおける食事の影響、添加剤との相互作用などに関係するリスクを理解する上で、非常に重要な手法です。



溶出は、固形溶質が溶媒溶液に連続的に入込むことと定義できます。また、溶出速度は、ある条件下で単位時間あたりに溶解した固形製剤の成分量として規定できます。DDDPlus™ のシミュレーションは、溶解中に生じる物理的作用をよく表している、いくつかの数学式のセットから構成されています。

アドバンテージ

剤形のデザインや最適な実験条件を見つけるために溶出試験を何度も繰り返す労力と時間が、DDDPlus™ で大幅に削減されます。また、高活性な化合物の溶出試験における廃液処理の問題も軽減されます。

DDDPlus™ では、12 の剤形と 5 種の数学モデルからそれぞれ一つ選択し、製剤中の成分の溶出を表現します。*in vitro* 溶出シミュレーションの数学モデルは下記の影響を考慮します。

- 初製造特性（打錠圧、抗張力、平均崩壊時間等）
pKa、pH に対する溶解度、人工胃液・腸液での溶解度、水中拡散係数、logP や粘度といった試験下での
- 製剤成分の物理化学的特性
- 製剤成分の各粒度分布
- 有効成分と賦形剤（可溶化剤、崩壊剤、湿潤剤など）との相互作用
- 溶解や溶出/析出の pH 依存性
- 各実験装置のフローパターンや流速を含む流体力学的効果
- 試験液中の界面活性剤によるミセル溶出促進作用

DDDPlusで対応している試験法は以下の通りです。

- ・パドル法
- ・バスケット法
- ・フロースルー法
- ・回転ディスク法
- ・ μ DissProfiler (PION)

上記に加え、新に開発された試験法を追加しました。

- ・人工胃-十二指腸法（ASDモデル）

生理学的に関連する胃排出、pH変化、および *in vivo* 内腔条件と同様の希釈を考慮しながら溶解の測定を可能にする溶出試験

- ・二相溶出法

即放剤形薬物の溶出/析出がレシーバー側の有機溶液中への同時拡散によってどのように影響を受けるかを表す（*in vivo*での薬物吸収プロセスに近似）

- ・膜溶出法

薬物が溶解または溶出すると、膜を通してレシーバ相に拡散

対応している剤形は以下の通りです。

即放：

- ・粉末
- ・溶液
- ・錠剤
- ・カプセル
- ・ビーズコーティング

コントロールリリース：

- ・ポリマーマトリックス（膨潤性および非膨潤性）
- ・二層錠
- ・持続性注射剤（LAI, 微小球）
- ・持続性注射剤（LAI, 偏微分方程式モデル）
- ・ビーズコーティング

遅放：

- ・コーティング錠

機能

Single Simulation：

化合物物性（実測値または ADMET Predictor® モジュールによる予測値）、製剤情報および *in vitro* 溶出試験の設定条件を基に、製剤成分の溶出の量（または割合）の経時変化を予測します。さらに微環境 pH や総体 pH の時間による変化を追跡することもできます。

Optimization：

in vitro の溶出-時間データを用いて、パラメータのあらゆる組合せのフィッティングを行い、溶出モデルのキャリブレーションを行います。ひとたび基本溶出モデルが構築できれば、そのモデルを用いて、剤形や実験条件の変化による、主成分や賦形剤の溶出変化を見ることができます。

Parameter Sensitivity Analysis (PSA)：

PSA は、各パラメータを仮想的に変化させることにより、パラメータが溶出にどの程度影響を与えるのかを確認することができる有用な機能です。例えば、ある成分の溶解度（推算）が溶出に高い感度を示し、粒度分布の標準偏差（推算）には感度が低い場合、溶解度実測の精確さが重要となり、標準偏差は、推算で十分であることがわかります。また、溶解度実測を用いたシミュレーションの結果、溶出が低くなると予測された場合、原薬の溶解度改善より、溶出速度の改善（粒径サイズを小さくする、塩を変える、速度を上昇する添加剤を加えるなど）に注力する方が良いことがわかります。

3D-PSA:

選択されたいずれか 2 つの全パラメータの組合せをシミュレーションすることにより、「デザインスペース」での変化の影響を解析できます。望ましい溶出結果を得る最適な組合せを素早く特定します。

Virtual Trials :

製剤または実験パラメータのランダムサンプルによる一連のシミュレーションを実行することで、実際の製剤や実験設定で予期されるばらつきを再現することができます。これにより、製剤ロット間における変動や *in vitro* 溶出プロファイルの変動による影響を明確にすることができ、製造へのスケールアップ時の仕様を確立するのに役立ちます。また、GastroPlus® のモデルと合せて、PK プロファイルの変化に影響を及ぼす溶出の「変動」を明らかにし、製剤ロット間の生物学的同等性を *in silico* で評価できます。

Difference Factor ‘f1’ と Similarity Factor ‘f2’ :

Difference Factor ‘f1’ と Similarity Factor ‘f2’ は、FDA ガイダンスで、溶出プロファイルの比較に推奨されています。シミュレーションを一度実行すれば、リファレンスプロファイルをロードし、Difference Factor and Similarity Factor ツールを用いて、すべての製剤レコードについてシミュレーションを自動的に実行させ、‘f1’ 値と ‘f2’ 値を計算することができます。

Dissolution Phase :

パドル速度、溶出試験液、試験液量、pH などの溶出試験条件を経時的に変化させることができます。

in vivo を模倣した実験相を加えることにより、重要な *in vitro* - *in vivo* 相関 (IVIVC) を得ることができる溶出試験をデザインするのに役立ちます。

Surfactant :

溶出試験液に3種以上の界面活性剤を加えることができます。汎用的な界面活性剤であれば、搭載されているリストから選択できます。またユーザー自身で作成することも可能です。

Surfactant-Solubility Tool:

1種または2種の界面活性剤が含まれる試験液を選択した際に、臨界ミセル濃度 (CMC) あるいは界面活性剤促進ファクターが計算されます。これは、人工腸液で使用されない、SDS、CTAB、BRIJ、CHAPSなどの界面活性剤に適応されます。

Precipitation:

析出サイズを定義する一次析出、あるいはメカニスティックな核生成・成長の析出モデルから選択することで、析出を考慮させることが可能です。

ADMET Predictor® モジュール :

オプションの ADMET Predictor® Module により、化学構造 (SMILES, MOL, SD) から DDDPlus™ に必要な全ての物理化学的物性を予測します。

■お問い合わせ先■

ノーザンサイエンスコンサルティング株式会社

〒060-0005 札幌市中央区北 5 条西 6 丁目 2-2 札幌センタービル

<https://www.northernsc.co.jp/>

Apr 2021