

# ロサルヒド配合錠 LD「FFP」の 溶出試験に関する資料

1. 溶出挙動の類似性	.....	2
2. 溶出規格	.....	6

共創未来ファーマ株式会社

## 1. 溶出挙動の類似性

ロサルヒド配合錠 LD「FFP」と標準製剤の溶出挙動の類似性を検討するため、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発第 0229 第 10 号）に従い溶出試験を実施した。なお、類似性が認められなかった試験条件（ヒドロクロロチアジド：pH4.0 試験液（50rpm）及び pH4.0 試験液（100rpm）、ロサルタンカリウム：pH4.0 試験液（50rpm））について、標準製剤の溶出にラグ時間があつたため、ラグ時間で溶出曲線を補正し、溶出挙動の類似性を確認した。

### (1) 製剤

試験製剤：ロサルヒド配合錠 LD「FFP」

Lot No.XLH-I1

標準製剤：ロサルタンカリウム 50mg・ヒドロクロロチアジド 12.5mg 配合剤

Lot No. 4MNB6H

### (2) 試験方法、試験条件

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の溶出試験に従い行った。

試験条件

試験法：溶出試験法（パドル法）

試験回数：12 ベッセル

試験液：900mL、37±0.5°C

pH1.2：日局「溶出試験第 1 液」

pH4.0：薄めた McIlvaine の緩衝液

pH6.8：日局「溶出試験第 2 液」

測定方法：液体クロマトグラフィー

試験液	サンプリング時間（分）	回転数
pH1.2	5, 10, 15, 30,45,60,90,120	50rpm
pH4.0	5, 10, 15, 30,45	
pH6.8	5, 10, 15,30,45	
水	5, 10, 15, 30,45	
pH4.0	5, 10, 15, 30,45	100rpm

### (3) 結果

ガイドラインの判定基準のうち、次の該当する項目に従って類似性を判定した。

#### <ロサルタンカリウム><判定基準>

pH1.2（50rpm）

標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合

規定された試験時間における標準製剤の平均溶出率が 50%以上 85%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±12%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 46 以上である。

### pH4.0 (50rpm)

標準製剤が 15~30 分に平均 85%以上に溶出する場合

標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近となる適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 42 以上である。

### pH6.8 (50rpm)

標準製剤が 15~30 分に平均 85%以上溶出する場合

標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近となる適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 42 以上である。

### 水 (50rpm)

標準製剤が 15~30 分に平均 85%以上溶出する場合

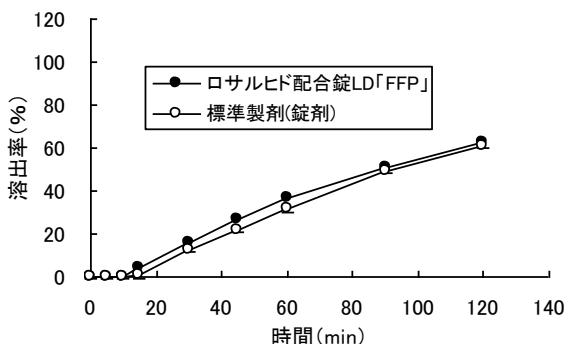
標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近となる適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 42 以上である。

### pH4.0 (100rpm)

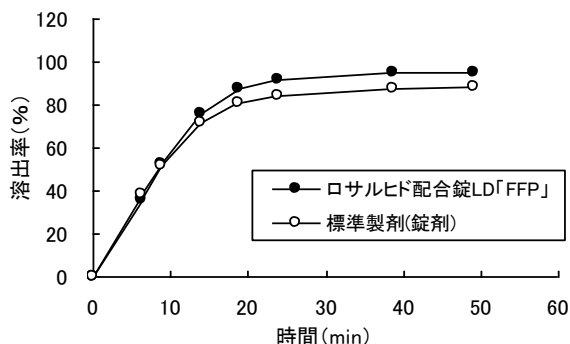
標準製剤が 15~30 分に平均 85%以上溶出する場合

標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近となる適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 42 以上である。

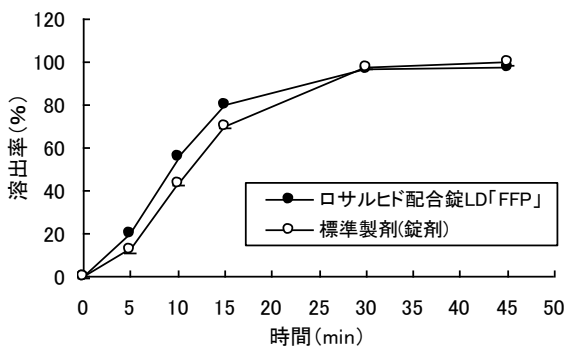
【pH1.2、50rpm】



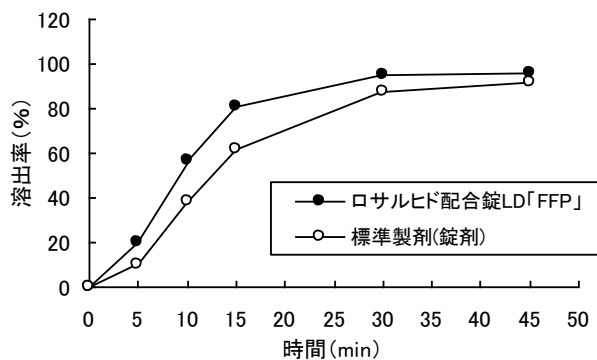
【pH4.0、50rpm】



【pH6.8、50rpm】

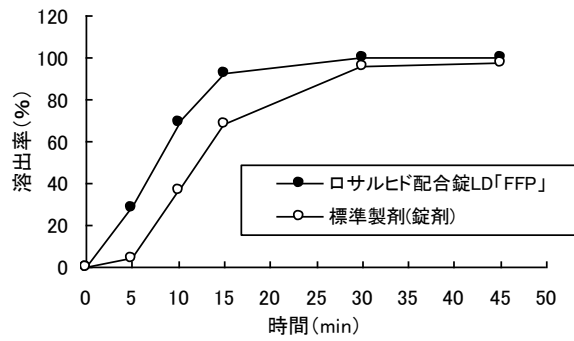


【水、50rpm】



### 【ロサルタンカリウム】

【pH4.0、100rpm】



【ロサルタンカリウム】

表：溶出挙動における類似性（試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較）

試験条件		平均溶出率%				f2 関数	判定
回転数	試験液	採取時間	標準製剤 (錠剤)	ロサルヒド配合錠 LD「FFP」	差		
50rpm	pH1.2	60分	31.32	36.73	5.41	—	適合
		120分	61.24	62.49	1.25		
	pH4.0	15分	39.79	78.18	38.39	27.1	不適合
		30分	82.18	96.80	14.62		
	pH6.8	15分	69.88	80.37	10.49	—	適合
		30分	97.71	96.26	1.45		
	水	15分	69.78	84.14	14.36	—	適合
		30分	94.27	99.42	5.15		
100rpm	pH4.0	15分	68.73	92.61	23.88	42.6	適合
		30分	95.79	100.00	4.21		

表：溶出挙動における類似性（試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較）（ラグ時間による補正後）

試験条件		平均溶出率%				判定
回転数	試験液	採取時間	標準製剤 (錠剤)	ロサルヒド配合錠 LD「FFP」	差	
50rpm	pH4.0	10.9分	60.00	62.35	2.35	適合
		27.6分	85.00	92.36	7.36	

<ヒドロクロチアジド><判定基準>

pH1.2 (50rpm)

標準製剤が30分以内に平均85%以上溶出しない場合

規定された試験時間における標準製剤の平均溶出率が50%以上85%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す適切な時点、及び規定された試験時間において試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±12%の範囲にあるか、又はf2関数の値が46以上である。

### pH4.0 (50rpm)

標準製剤が 15~30 分に平均 85%以上に溶出する場合

標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近となる適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm$ 15%の範囲にあるか、又は  $f_2$  関数の値が 42 以上である。

### pH6.8 (50rpm)

標準製剤が 15~30 分に平均 85%以上溶出する場合

標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近となる適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm$ 15%の範囲にあるか、又は  $f_2$  関数の値が 42 以上である。

### 水 (50rpm)

標準製剤が 15~30 分に平均 85%以上溶出する場合

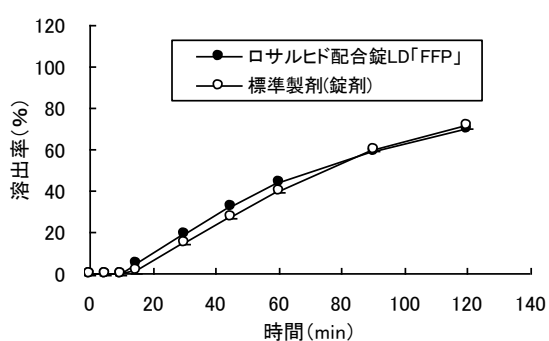
標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近となる適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm$ 15%の範囲にあるか、又は  $f_2$  関数の値が 42 以上である。

### pH4.0 (100rpm)

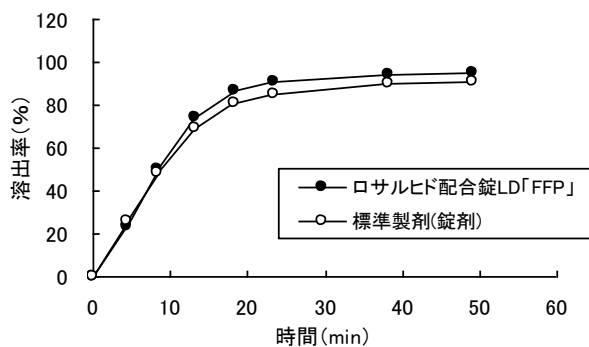
標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合

試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm$ 15%の範囲にある。

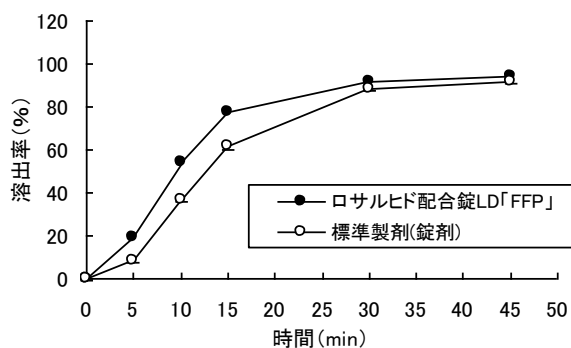
【pH1.2、50rpm】



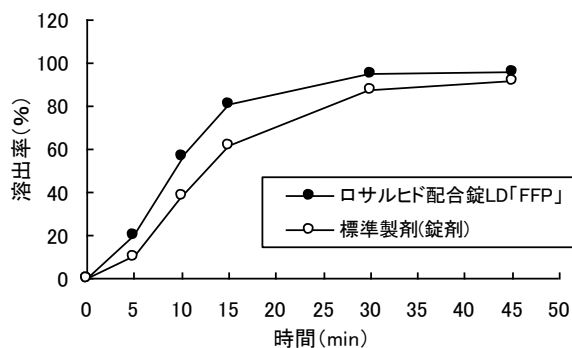
【pH4.0、50rpm】



【pH6.8、50rpm】

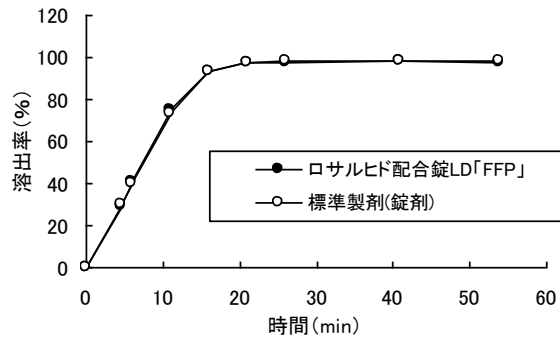


【水、50rpm】



### 【ヒドロクロロチアジド】

【pH4.0、100rpm】



【ヒドロクロロチアジド】

表：溶出挙動における類似性（試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較）

試験条件		平均溶出率%				f2 関数	判定
回転数	試験液	採取時間	標準製剤 (錠剤)	ロサルヒド配合錠 LD「FFP」	差		
50rpm	pH1.2	60分	40.08	44.08	4.00	-	適合
		120分	71.38	69.66	1.72		
	pH4.0	15分	36.88	77.93	41.05	30.5	不適合
		30分	85.45	95.64	10.19		
	pH6.8	15分	61.34	77.64	16.30	50.3	適合
		30分	88.29	92.04	3.75		
	水	15分	61.26	80.72	19.46	45.4	適合
		30分	87.13	94.88	7.75		
100rpm	pH4.0	15分	67.36	93.33	25.97	41.1	不適合
		30分	99.96	100.12	0.16		

表：溶出挙動における類似性（試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較）（ラグ時間による補正後）

試験条件		平均溶出率%				判定
回転数	試験液	採取時間	標準製剤 (錠剤)	ロサルヒド配合錠 LD「FFP」	差	
50rpm	pH4.0	1.11分	60.00	63.46	3.46	適合
		23分	85.00	90.88	5.88	
100rpm	pH4.0	15分	89.69	89.96	0.27	適合

(4) 結論

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに従い、ロサルヒド配合錠 LD「FFP」と標準製剤の類似性を検討するために試験を行った結果、5条件全てにおいて基準に適合したため、両製剤の溶出挙動は類似であると判断された。

## 2. 溶出規格

ロサルヒド配合錠 LD「FFP」は、日本薬局方医薬品各条に定められた溶出規格（ロサルタンカリウム：水 100rpm で 30 分間の溶出率は 85%以上、ヒドロクロチアジド：水 100rpm で 45 分間の溶出率は 80%以上）に適合していることが確認されている。