

フロセミド錠 20mg「SN」の 溶出挙動に関する資料（品質再評価）

【はじめに】

フロセミド製剤であるフロセミド錠 20mg「SN」とラシックス錠 20mgとの溶出挙動の類似性を検討するため、品質再評価で指定された4種類の試験液を用いて溶出試験を実施し、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（平成13年5月31日付 医薬審発第786号）」に従い判定を行った。

【試験内容】

製剤	試験製剤：フロセミド錠 20mg「SN」 標準製剤：ラシックス錠 20mg
試験方法	日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 パドル法
試験液（回転数）	50rpm：pH1.2、pH4.0、pH6.8、水 900mL、37.0±0.5℃
ベッセル数	6ベッセル
測定方法	紫外可視吸光度測定法

【試験結果】

試験製剤と標準製剤の平均溶出率を次頁に示した。

回転数 (rpm)		50						
試験液		pH1.2		pH4.0		pH6.8	水	
判定時間 (min)		15	120	30	360	15	30	300
平均 溶出率	試験製剤 (%)	17.8	38.7	39.6	82.3	93.3	42.5	83.0
	標準製剤 (%)	19.8	43.2	38.4	83.9	95.4	43.4	84.2
差		-2.0	-4.5	1.2	-1.6	-2.1	-0.9	-1.2
判定基準 ^{注)}		2)		2)		1) -a-①	1) -a-③	
判定		適合		適合		適合	適合	

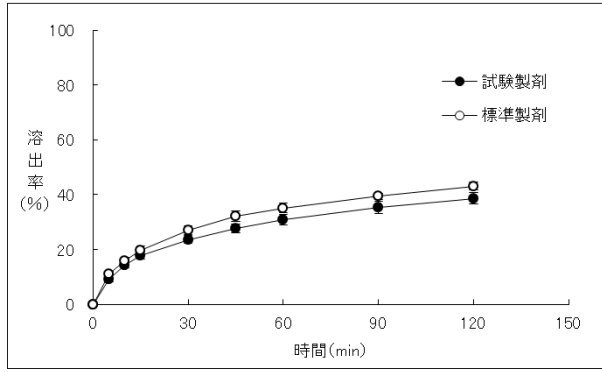
注)【溶出挙動の類似性の判定】参照

【結論】

品質再評価に指定された条件に従い、フロセミド錠 20mg「SN」とラシックス錠 20mgとの溶出挙動の類似性を検討するため溶出試験を行った結果、4条件全てにおいて判定基準に適合した。従って、両製剤の溶出挙動は類似していると判定した。

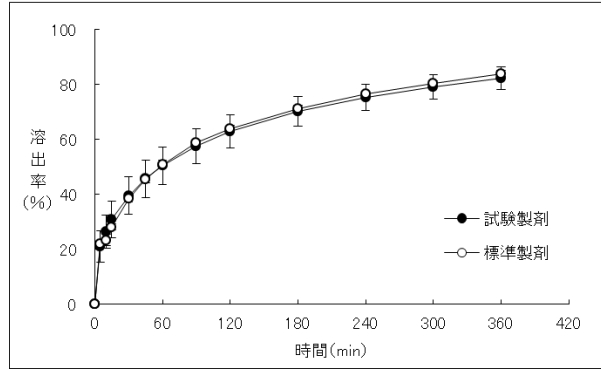
各試験条件における試験製剤及び標準製剤の平均溶出率 (Mean±S.D., n=6)

1.pH1.2、50rpm



製剤	時間(min)	0	5	10	15	30	45	60	90	120
試験製剤	平均溶出率(%)	0	9.1	14.3	17.8	23.6	27.6	30.9	35.4	38.7
	標準偏差(%)	0	0.7	1.1	1.2	1.5	1.6	1.8	2.2	2.1
標準製剤	平均溶出率(%)	0	11.0	15.8	19.8	27.1	32.3	35.2	39.4	43.2
	標準偏差(%)	0	1.1	1.3	1.7	1.6	1.9	1.8	1.2	1.3

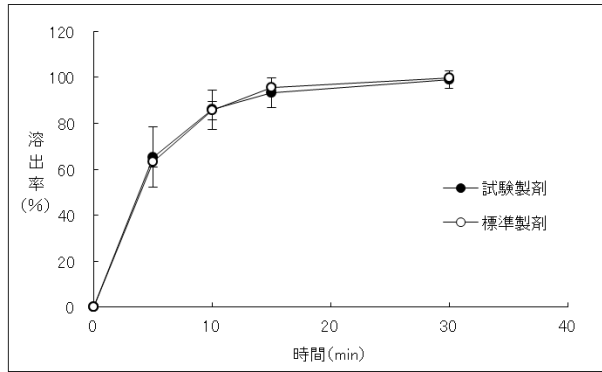
2.pH4.0、50rpm



製剤	時間(min)	0	5	10	15	30	45	60	90	120
試験製剤	平均溶出率(%)	0	21.0	26.4	30.9	39.6	45.7	50.5	57.5	62.9
	標準偏差(%)	0	5.6	6.0	6.6	6.8	6.8	6.8	6.2	6.1
標準製剤	平均溶出率(%)	0	22.1	23.4	28.1	38.4	45.5	50.9	58.6	63.9
	標準偏差(%)	0	1.3	2.1	1.1	1.1	1.4	1.4	1.2	1.2

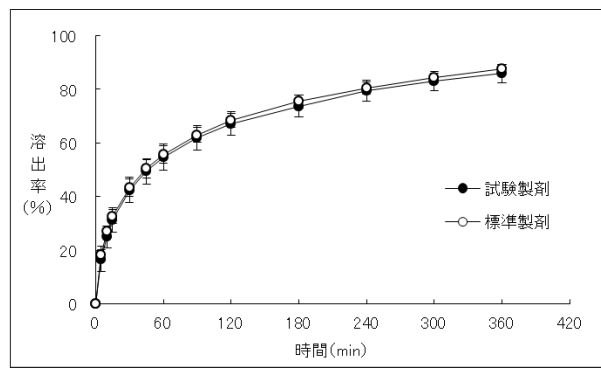
製剤	時間(min)	180	240	300	360
試験製剤	平均溶出率(%)	70.1	75.3	79.1	82.3
	標準偏差(%)	5.3	4.8	4.4	4.1
標準製剤	平均溶出率(%)	71.2	76.4	80.4	83.9
	標準偏差(%)	1.0	1.0	0.9	1.2

3.pH6.8、50rpm



製剤	時間(min)	0	5	10	15	30
試験製剤	平均溶出率(%)	0	65.3	85.9	93.3	99.0
	標準偏差(%)	0	13.0	8.6	6.5	3.9
標準製剤	平均溶出率(%)	0	63.2	85.6	95.4	99.9
	標準偏差(%)	0	2.4	4.0	1.1	0.4

4.水、50rpm



製剤	時間(min)	0	5	10	15	30	45	60	90	120
試験製剤	平均溶出率(%)	0	16.9	25.0	31.3	42.5	49.5	54.6	62.0	67.3
	標準偏差(%)	0	4.7	4.1	4.5	4.7	4.8	4.8	4.6	4.4
標準製剤	平均溶出率(%)	0	18.2	27.0	32.8	43.4	50.4	55.7	63.0	68.3
	標準偏差(%)	0	2.2	2.2	2.6	3.3	3.4	3.1	2.8	2.6

製剤	時間(min)	180	240	300	360
試験製剤	平均溶出率(%)	73.8	79.6	83.0	85.9
	標準偏差(%)	4.2	3.9	3.6	3.4
標準製剤	平均溶出率(%)	75.5	80.5	84.2	87.6
	標準偏差(%)	2.4	2.2	1.9	1.7

【溶出挙動の類似性の判定】

判定基準：後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン
(平成 13 年 5 月 31 日付 医薬審発第 786 号)

1) 標準製剤の平均溶出率が規定された試験時間以内に 85%に達する場合

a. 標準製剤の溶出に明確なラグ時間がない場合：

- ① 標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合：試験製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出する。又は、15 分において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲にある。
- ② 標準製剤が 15 分～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%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲にある。又は f_2 関数の値が 45 以上である。
- ③ 上記以外の場合：標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲にある。又は f_2 関数の値が 45 以上である。

b. 標準製剤の溶出にラグ時間がある場合：

- ① 溶出ラグ時間以降 15 分以内に標準製剤が平均 85%以上溶出する場合：平均溶出ラグ時間の差が 10 分以内である。また、溶出ラグ時間以降試験製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は、溶出ラグ時間以降 15 分において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲にある。
- ② 溶出ラグ時間以降 15 分～30 分に標準製剤が平均 85%以上溶出する場合：平均溶出ラグ時間の差が 10 分以内であり、且つ、標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲にある。又は f_2 関数の値が 45 以上である。
- ③ 上記以外の場合：標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲にある。又は f_2 関数の値が 45 以上である。溶出に遅れのあるときには、便宜上、ラグ時間を薬物が 5%溶出するまでの時間で表す。

2) 標準製剤の平均溶出率が規定された試験時間以内に 85%に達しない場合

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は標準製剤の平均溶出率 $\pm a\%$ の範囲にある。a は、溶出率が 50%以上の場合には 15、50%未満の場合には 8 とする。又は f_2 関数の値は溶出率が 50%以上の場合には 50 以上、50%未満の場合には 55 以上である。