

## フロセミド錠 40mg「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 40mg「SN」とラシックス錠 40mg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 40mg「SN」 標準製剤：ラシックス錠 40mg
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	360	
平均 溶出率	試験製剤 (%)	14.0	28.7	33.4	76.1	90.8	36.1	75.2
	標準製剤 (%)	14.8	32.4	34.1	70.2	86.1	36.4	72.0
差	-0.8	-3.7	-0.7	5.9	4.7	-0.3	3.2	
判定基準 <sup>注)</sup>	2)		2)		1) -a-①		2)	
判定	適合		適合		適合		適合	

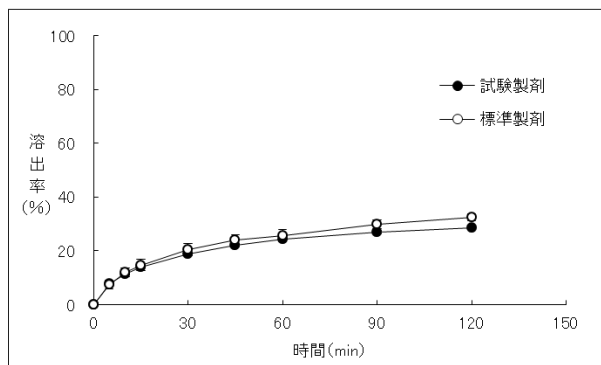
注)【溶出挙動の類似性の判定】参照

### 【結論】

品質再評価に指定された条件に従い、フロセミド錠 40mg「SN」とラシックス錠 40mg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。

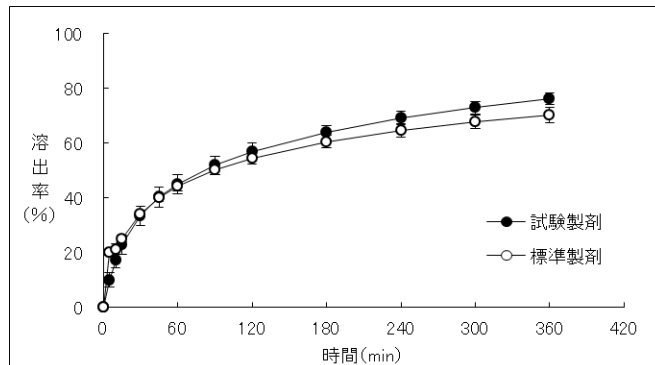
各試験条件における試験製剤及び標準製剤の平均溶出率 (Mean ± S.D., n=6)

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	7.7	11.4	14.0	18.8	22.2	24.4	27.0	28.7
	標準偏差(%)	0	0.5	0.3	0.5	0.7	0.6	0.6	0.8	0.7
標準製剤	平均溶出率(%)	0	7.5	12.0	14.8	20.6	24.1	25.8	29.9	32.4
	標準偏差(%)	0	1.5	1.7	2.2	2.0	1.9	2.3	1.6	1.3

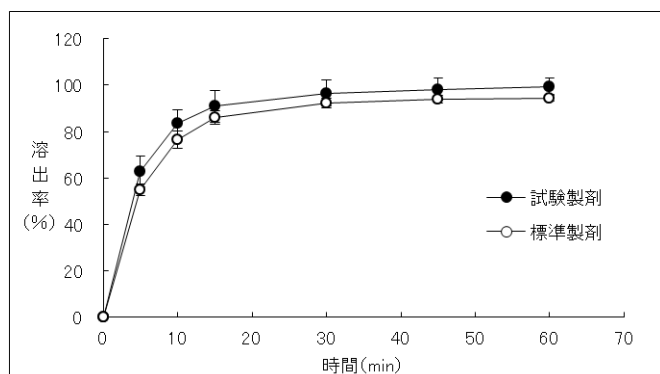
2.pH4.0、50rpm



製剤	時間(min)	0	5	10	15	30	45	60	90	120
試験製剤	平均溶出率(%)	0	9.9	17.3	22.8	33.4	40.2	45.0	51.8	56.8
	標準偏差(%)	0	2.6	3.1	3.5	3.6	3.6	3.5	3.2	3.1
標準製剤	平均溶出率(%)	0	19.9	21.2	24.9	34.1	39.9	44.1	50.2	54.4
	標準偏差(%)	0	0.8	1.9	1.0	1.2	1.4	1.5	1.8	2.1

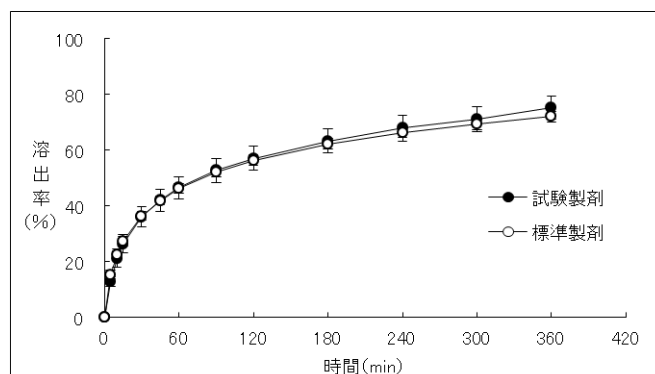
製剤	時間(min)	180	240	300	360
試験製剤	平均溶出率(%)	63.8	69.1	72.9	76.1
	標準偏差(%)	2.7	2.5	2.3	2.3
標準製剤	平均溶出率(%)	60.4	64.6	67.6	70.2
	標準偏差(%)	2.3	2.4	2.5	2.8

3.pH6.8、50rpm



製剤	時間(min)	0	5	10	15	30	45	60
試験製剤	平均溶出率(%)	0	62.8	83.6	90.8	96.6	98.3	99.4
	標準偏差(%)	0	6.5	5.9	6.7	5.5	4.9	3.8
標準製剤	平均溶出率(%)	0	54.9	76.5	86.1	92.3	93.9	94.4
	標準偏差(%)	0	2.6	3.7	3.0	1.9	1.6	1.4

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	13.0	21.1	26.4	36.1	42.1	46.5	52.8	57.1
	標準偏差(%)	0	1.8	2.9	3.3	3.7	4.0	4.1	4.3	4.3
標準製剤	平均溶出率(%)	0	15.4	22.7	27.5	36.4	42.0	46.2	52.1	56.4
	標準偏差(%)	0	1.6	1.8	1.7	1.6	1.6	1.7	1.7	1.9

製剤	時間(min)	180	240	300	360
試験製剤	平均溶出率(%)	63.4	67.9	71.1	75.2
	標準偏差(%)	4.4	4.5	4.6	4.2
標準製剤	平均溶出率(%)	62.3	66.4	69.4	72.0
	標準偏差(%)	1.9	2.0	1.9	1.9

## 【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。