

イルアミクス配合錠LD「JG」の生物学的同等性試験(溶出試験)

1.試験目的

イルアミクス配合錠LD「JG」(1錠中にイルベサルタン100mg及びアムロジピンとして5mgを含有)は、長時間作用型ARBのイルベサルタンと持続性Ca拮抗薬であるアムロジピンベシル酸塩の配合剤である。今回、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン(薬食審査発0229第10号 平成24年2月29日、別紙2)」に従い、生物学的同等性が確認されているイルアミクス配合錠HD「JG」(1錠中にイルベサルタン100mg及びアムロジピンとして10mgを含有)を標準製剤として、溶出試験を実施した。

2.イルベサルタン

2-1.試験条件

試験法	回転数 (rpm)	試験液	温度 (°C)	試験液量 (mL)	ベッセル数	分析法
パドル法	50	pH1.2(日本薬局方 溶出試験第1液)	37±0.5	900	12	液体クロマトグラフィー
		pH3.0(薄めたMcIlvaineの緩衝液)				
		pH6.8(日本薬局方 溶出試験第2液)				
	水					
	100	pH6.8(日本薬局方 溶出試験第2液)				

2-2.判定基準

回転数 (rpm)	試験液	判定基準
50	pH1.2	平均溶出率: 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±10%の範囲にある。 個々の溶出率: 最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率について、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。
	pH3.0 水	平均溶出率: 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±6%の範囲にあるか、又はf2関数の値が61以上である。 個々の溶出率: 最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率について、試験製剤の平均溶出率±9%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±15%の範囲を超えるものがない。
	pH6.8	平均溶出率: 標準製剤の平均溶出率が約60%及び85%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±10%の範囲にあるか、又はf2関数の値が50以上である。 個々の溶出率: 最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率について、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。
100	pH6.8	平均溶出率: 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±10%の範囲にある。 個々の溶出率: 最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率について、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。

*pH1.2の場合: 2時間、その他の試験液: 6時間

2-3.試験結果

pH1.2及びpH6.8(100rpm)の試験液において判定時点における試験製剤の溶出率が平均85%以上と判定基準に適合していることが確認された。pH3.0、pH6.8(50rpm)及び水では判定時点における試験製剤の標準製剤との平均溶出率の差がそれぞれ判定基準に適合した。また、すべての試験液において平均溶出率に対する個々の溶出率は判定基準の範囲内であった。

判定時点における平均溶出率

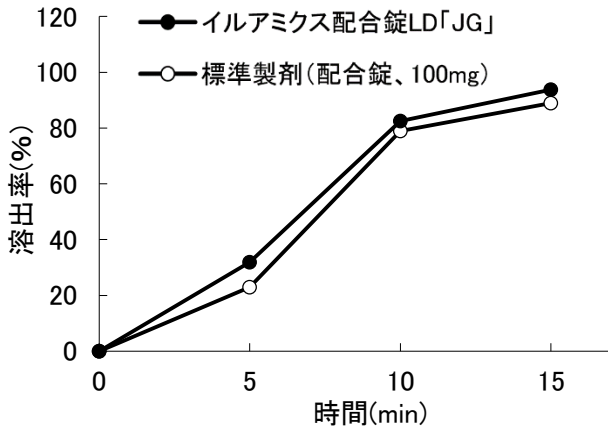
回転数 (rpm)	試験液	判定時点 (分)	平均溶出率(%)			判定
			試験製剤	標準製剤	差	
50	pH1.2	15	93.8	88.9	—	適
	pH3.0	20	14.7	14.7	0.0	適
		360	30.7	29.5	1.2	
	pH6.8	10	63.3	60.1	3.2	適
		30	92.0	88.2	3.8	
	水	10	7.1	8.6	-1.5	適
360		17.9	18.0	-0.1		
100	pH6.8	15	88.4	87.1	—	適

判定時点における個々の溶出率

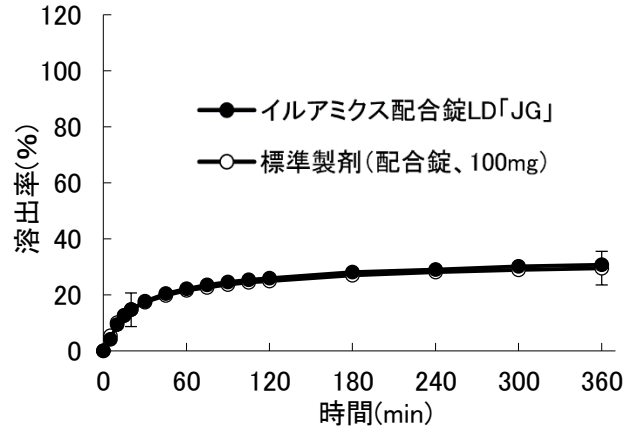
回転数 (rpm)	試験液	判定時点 (分)	平均溶出率 (%)	個々の溶出率(%)	個々と平均の差(%)	判定
				最小値～最大値		
50	pH1.2	15	93.8	86.6～98.0	-7.2～4.2	適
	pH3.0	360	30.7	29.7～31.7	-1.0～1.0	適
	pH6.8	30	92.0	88.1～94.7	-3.9～2.7	適
	水	360	17.9	17.7～18.0	-0.2～0.1	適
100	pH6.8	15	88.4	84.0～92.4	-4.4～4.0	適

溶出プロファイル

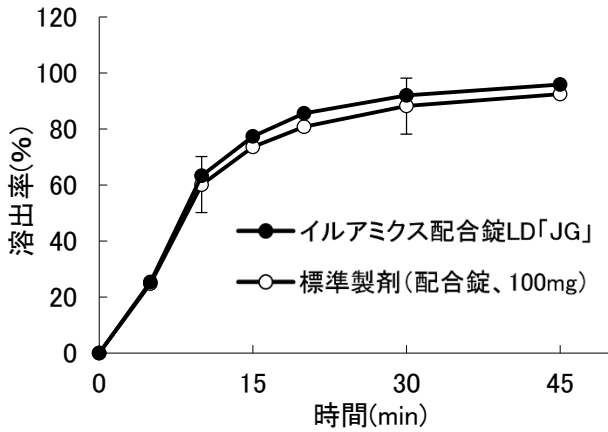
pH1.2、50rpm



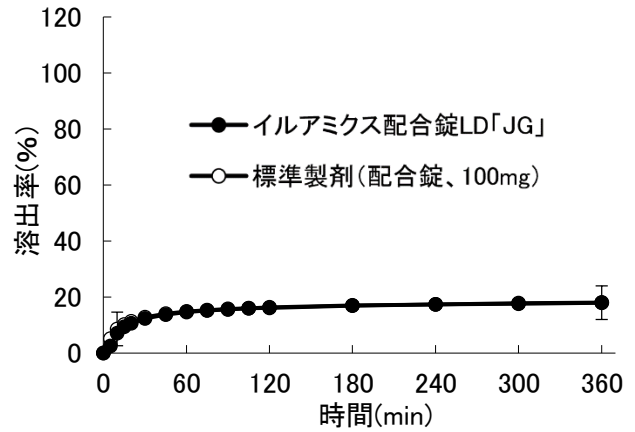
pH3.0、50rpm



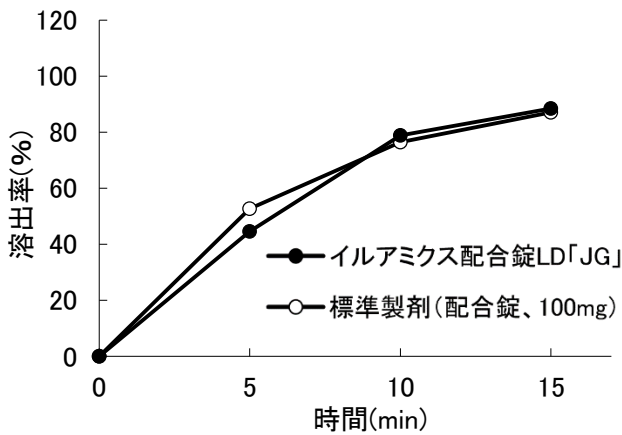
pH6.8、50rpm



水、50rpm



pH6.8、100rpm



3. アムロジピンベシル酸塩

3-1. 試験条件

試験法	回転数 (rpm)	試験液	温度 (°C)	試験液量 (mL)	ベッセル数	分析法
パドル法	50	pH1.2(日本薬局方 溶出試験第1液)	37±0.5	900	12	液体クロマトグラフィー
		pH4.0(薄めたMcIlvaineの緩衝液)				
		pH6.8(日本薬局方 溶出試験第2液)				
	水					
	100	pH6.8(日本薬局方 溶出試験第2液)				

3-2. 判定基準

回転数 (rpm)	試験液	判定基準
50	pH1.2 pH4.0 pH6.8	<p><u>平均溶出率</u>: 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±10%の範囲にある。</p> <p><u>個々の溶出率</u>: 最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率について、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。</p>
	水	<p><u>平均溶出率</u>: 標準製剤の平均溶出率が約60%及び85%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±10%の範囲にあるか、又はf2関数の値が50以上である。</p> <p><u>個々の溶出率</u>: 最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率について、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。</p>
100	pH6.8	<p><u>平均溶出率</u>: 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±10%の範囲にある。</p> <p><u>個々の溶出率</u>: 最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率について、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。</p>

3-3. 試験結果

水以外の試験液において判定時点における試験製剤の溶出率が平均85%以上と判定基準に適合していることが確認された。水では判定時点における試験製剤と標準製剤との平均溶出率の差が判定基準に適合しなかったが、f2関数の値で適合であった。また、すべての試験液において平均溶出率に対する個々の溶出率は判定基準の範囲内であった。

判定時点における平均溶出率

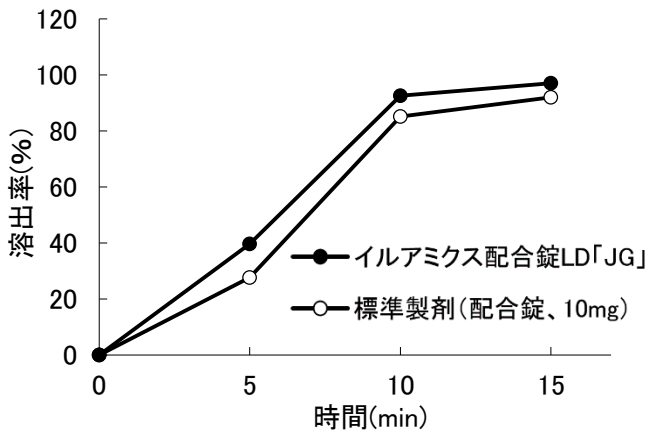
回転数 (rpm)	試験液	判定時点 (分)	平均溶出率 (%)			f2値	判定
			試験製剤	標準製剤	差		
50	pH1.2	15	97.0	92.0	—	82	適
	pH4.0	15	98.8	96.4	—		適
	pH6.8	15	89.2	86.7	—		適
	水	5	26.6	56.5	-29.9		82
30		84.9	84.9	0.0			
100	pH6.8	15	94.9	97.2	—	適	

判定時点における個々の溶出率

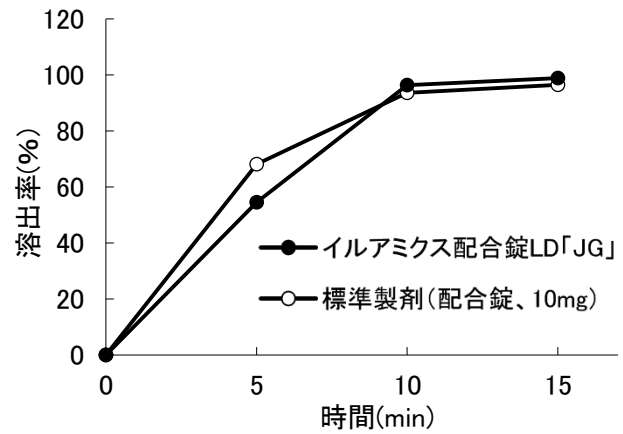
回転数 (rpm)	試験液	判定時点 (分)	平均溶出率 (%)	個々の溶出率(%)	個々と平均の差(%)	判定
				最小値～最大値		
50	pH1.2	15	97.0	91.4～100.9	-5.6～3.9	適
	pH4.0	15	98.8	93.9～102.1	-4.9～3.3	適
	pH6.8	15	89.2	80.9～94.4	-8.3～5.2	適
	水	30	84.9	80.7～89.4	-4.2～4.5	適
100	pH6.8	15	94.9	91.9～97.5	-3.0～2.6	適

溶出プロファイル

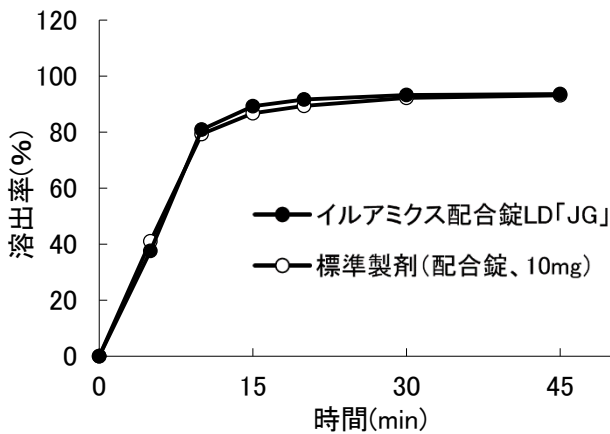
pH1.2、50rpm



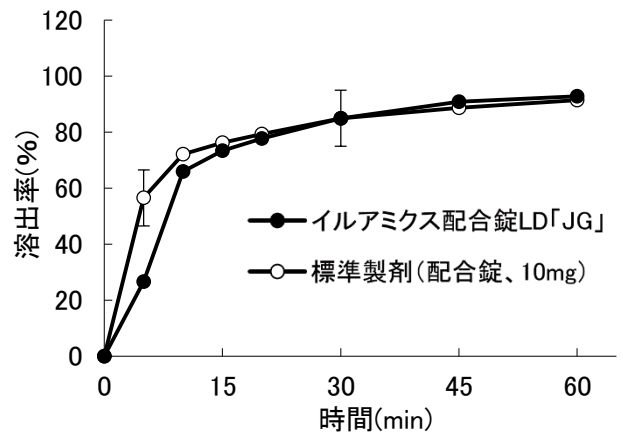
pH4.0、50rpm



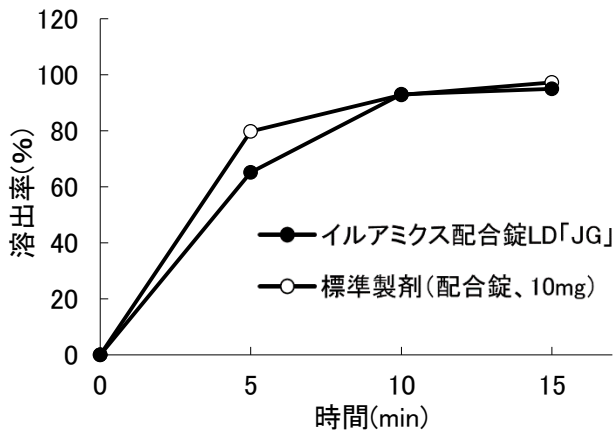
pH6.8、50rpm



水、50rpm



pH6.8、100rpm



4. 結論

「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に従い、イリアミクス配合錠LD「JG」の生物学的同等性試験としての溶出試験を実施した。すべての試験条件で標準製剤イリアミクス配合錠HD「JG」と溶出挙動が同等と判断され、生物学的に同等とみなされた。

平成30年3月