



社内資料

VVL-02

**【バルサルタン錠 20mg・40mg・80mg・160mg 「サノフィ」】
溶出に関する試験**

2014年4月作成

サノフィ株式会社

◆製剤の溶出に関する試験概要

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」および、「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」に従い溶出試験を実施した結果、バルサルタン錠 20mg「サノフィ」、バルサルタン錠 40mg「サノフィ」、バルサルタン錠 80mg「サノフィ」、バルサルタン錠 160mg「サノフィ」は、標準製剤との溶出挙動の同等性が確認された。

なお、各製剤の溶出試験の詳細については、以下を参照ください。

- I. バルサルタン錠 20mg「サノフィ」の溶出試験
- II. バルサルタン錠 40mg「サノフィ」の溶出試験
- III. バルサルタン錠 80mg「サノフィ」の溶出試験
- IV. バルサルタン錠 160mg「サノフィ」の溶出試験

I. バルサルタン錠 20mg「サノフィ」の溶出試験

1) 溶出挙動における同等性

【試験目的】

バルサルタン錠 20mg「サノフィ」と標準製剤の溶出挙動の同等性を検討するため、「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」に従い溶出試験を実施した。

【使用製剤】

試験製剤：バルサルタン錠 20mg「サノフィ」

標準製剤：バルサルタン錠 40mg「サノフィ」

【試験条件】

溶出試験法：パドル法

試験液： 50rpm pH1.2、pH3.0、pH6.8、水
 100rpm pH1.2

検体数：各製剤ともに 12 ベッセル

判定基準：(1)平均溶出率

| 標準製剤溶出パターン | 判定基準 |
|---|---|
| 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 $\pm 10\%$ の範囲にある。 |
| 標準製剤が 30 分以内に 85%以上溶出せず、規定された試験時間において平均 85%以上溶出する場合 | 標準製剤の平均溶出率が 40%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 $\pm 10\%$ の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 50 以上である。 |

(2)個々の溶出率

上記の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、標準製剤の平均溶出率が 85%以上に達するとき、試験製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、 $\pm 25\%$ の範囲を超えるものがない。

【試験結果】

(1)平均溶出率

| 回転数 (rpm) | 試験液 | 判定時間 (分) | 標準製剤 (%) | 試験製剤 (%) | 判定 |
|--------------|-------|-------------|-------------|-------------|----|
| 50 | pH1.2 | 10 | 36.3 | 39.4 | 適合 |
| | | 60 | 87.4 | 91.1 | |
| | pH3.0 | 10 | 44.3 | 47.0 | 適合 |
| | | 45 | 88.6 | 93.3 | |
| | pH6.8 | 15 | 99.8 | 101.6 | 適合 |
| 水 | 15 | 86.6 | 90.1 | 適合 | |
| 100 | pH1.2 | 10 | 47.4 | 49.8 | 適合 |
| | | 45 | 88.0 | 91.7 | |

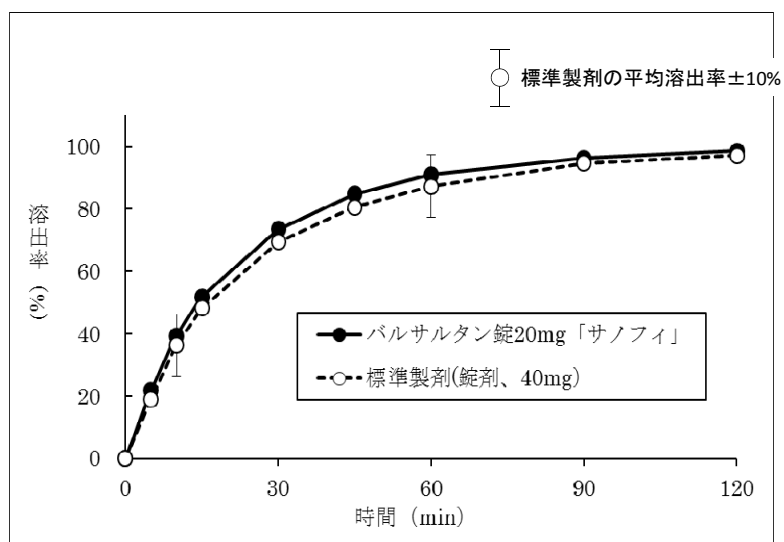


図 1: pH1.2(50rpm)における溶出曲線

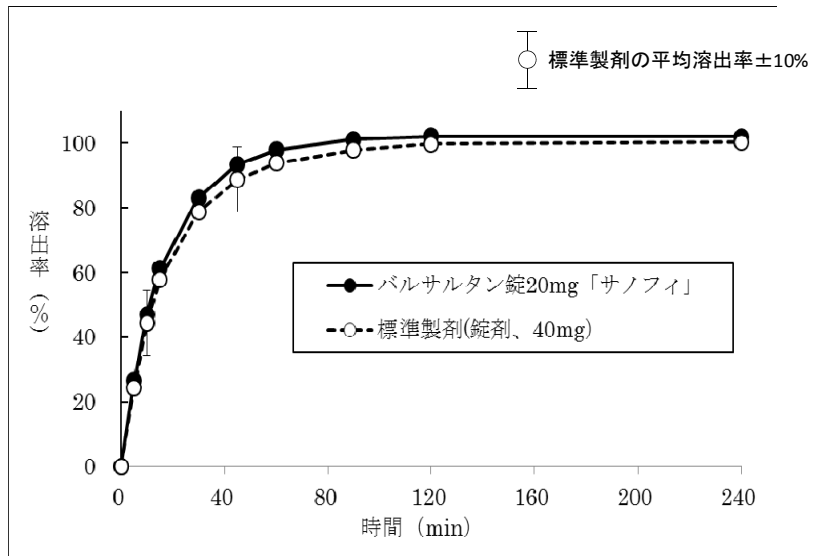


図 2: pH3.0(50rpm)における溶出曲線

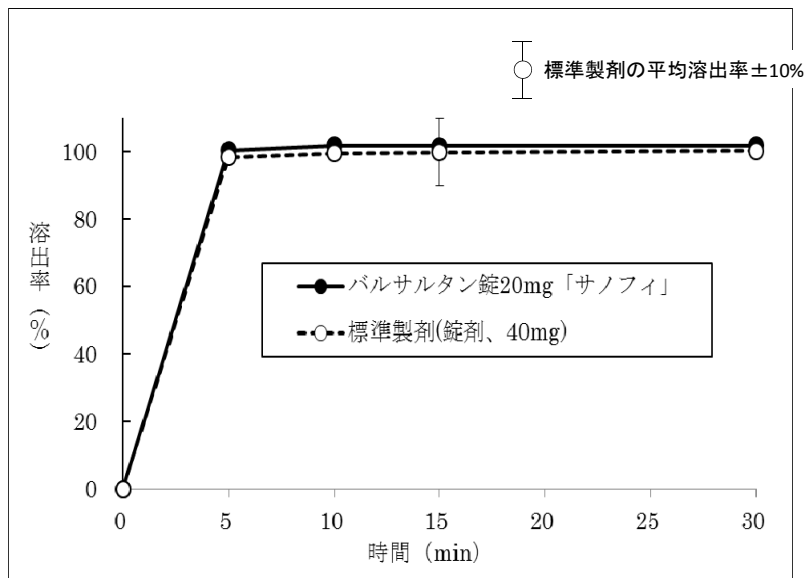


図 3: pH6.8(50rpm)における溶出曲線

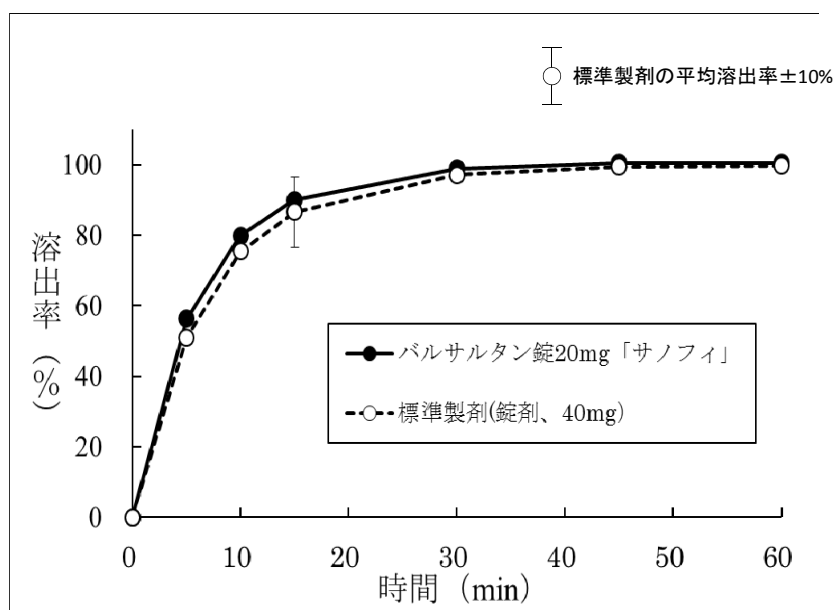


図 4: 水(50rpm)における溶出曲線

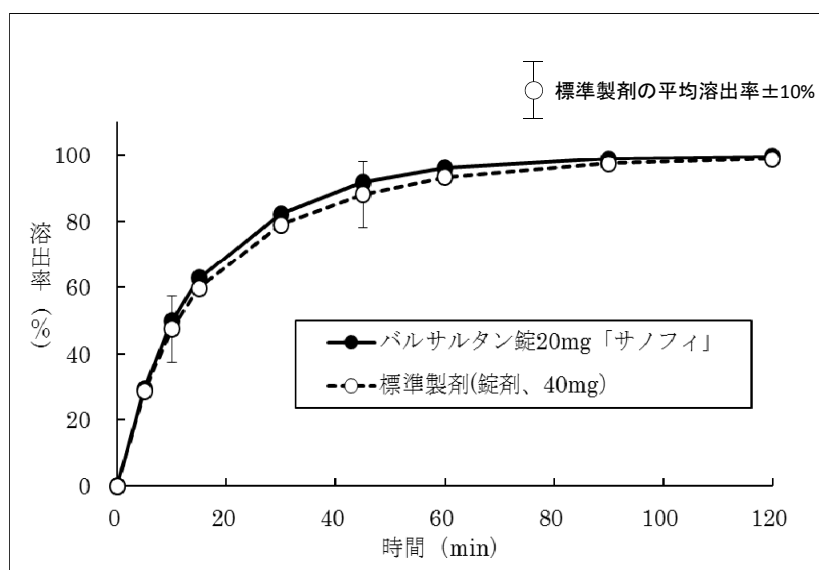


図 5: pH1.2(100rpm)における溶出曲線

(2)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おいて、いずれの試験条件においても、試験製剤の平均溶出率の±15%以内であり、判定基準に適合した。

【結 論】

バルサルタン錠 20mg 「サノフィ」は、「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」に基づき、バルサルタン錠 40mg 「サノフィ」を標準製剤としたとき、同等の溶出挙動をもつ製剤であると確認された。

2) 公的溶出規格への適合

【試験目的】

バルサルタン錠 20mg 「サノフィ」について、日本薬局方医薬品各条バルサルタン錠に従い、製剤の溶出挙動を評価した。

【使用製剤】

試験製剤：バルサルタン錠 20mg 「サノフィ」 / 1錠中（日局）バルサルタン 20mg 含有製剤

【試験条件】

溶出試験法：日本薬局方医薬品各条バルサルタン錠（パドル法）

回転数：50rpm

試験液：水

【実施方法】

6試験槽で3回実施し(n=18)、溶出率(%)を紫外可視吸光度測定法にて測定する。

試験製剤3ロットを用いて実施した。

判定基準

| パドル回転数 | 試験液 | 判定時間 (min) | 溶出率 (%) |
|--------|-----|---------------|------------|
| 50 rpm | 水 | 30 | 75%以上 |

【試験結果】

水 30分における溶出率 95.2~100.6%

| Lot. | 平均溶出率(%) |
|------|----------|
| 075A | 97.0 |
| 075B | 98.0 |
| 075C | 98.1 |

【考 察】

バルサルタン錠 20mg 「サノフィ」は、日本薬局方医薬品各条に定められたバルサルタン錠の溶出規格に適合していることが確認された。

II. バルサルタン錠 40mg「サノフィ」の溶出試験

1) 溶出挙動における同等性

【試験目的】

バルサルタン錠 40mg「サノフィ」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」に従い溶出試験を実施した。

【使用製剤】

試験製剤：バルサルタン錠 40mg「サノフィ」

標準製剤：ディオバン錠 40mg

【試験条件】

溶出試験法：パドル法

試験液：50rpm pH1.2、pH3.0、pH6.8、水

100rpm pH1.2

検体数：各製剤ともに12ベッセル

判定基準：

| 標準製剤溶出パターン | 判定基準 |
|---|---|
| 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±15%の範囲にある。 |
| 標準製剤が30分以内に85%以上溶出せず、規定された試験時間において平均85%以上溶出する場合 | 標準製剤の平均溶出率が40%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±15%の範囲にあるか、又はf2関数の値が42以上である。 |

【試験結果】

| 回転数 (rpm) | 試験液 | 判定時間 (分) | 標準製剤 (%) | 試験製剤 (%) | 判定 |
|--------------|-------|-------------|-------------|-------------|----|
| 50 | pH1.2 | 10 | 36.7 | 36.3 | 適合 |
| | | 60 | 84.2 | 87.4 | |
| | pH3.0 | 10 | 43.8 | 44.3 | 適合 |
| | | 45 | 86.1 | 88.6 | |
| | pH6.8 | 15 | 101.0 | 99.8 | 適合 |
| 水 | 15 | 84.6 | 86.6 | 適合 | |
| 100 | pH1.2 | 10 | 46.6 | 47.4 | 適合 |
| | | 45 | 85.0 | 88.0 | |

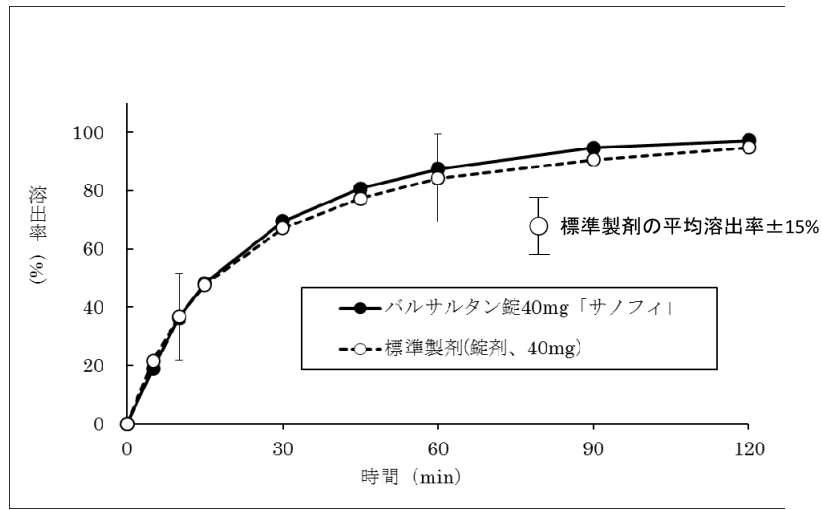


図 1: pH1.2(50rpm)における溶出曲線

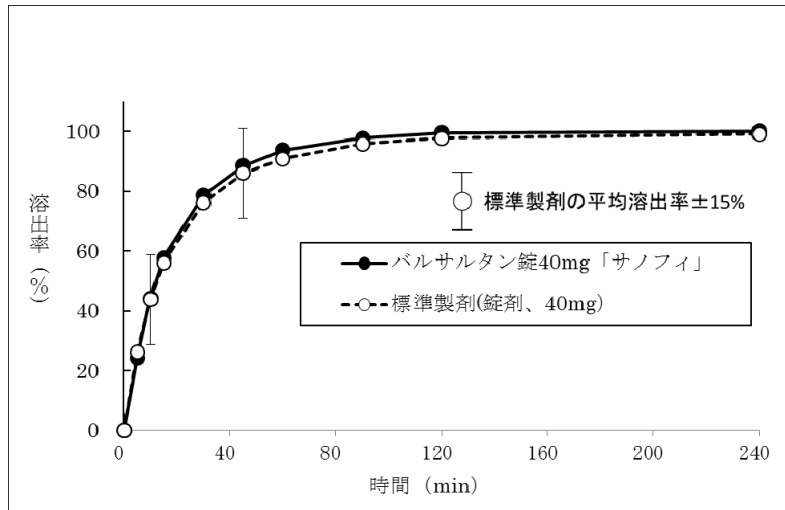


図 2: pH3.0(50rpm)における溶出曲線

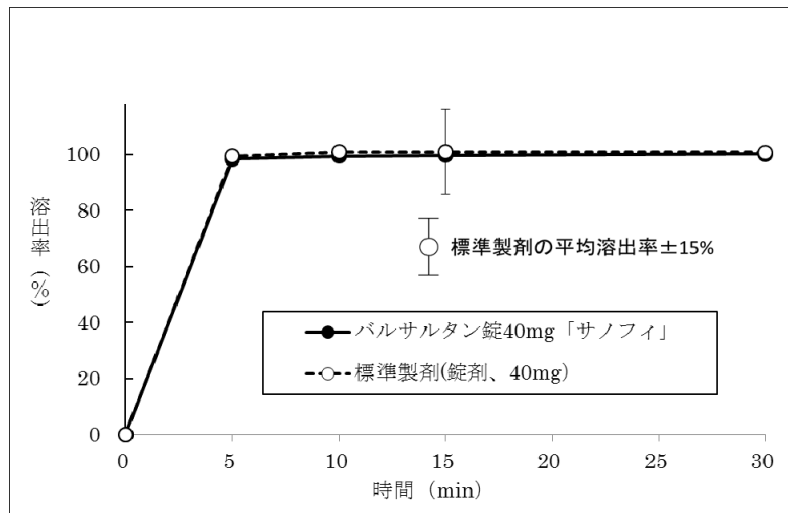


図 3: pH6.8(50rpm)における溶出曲線

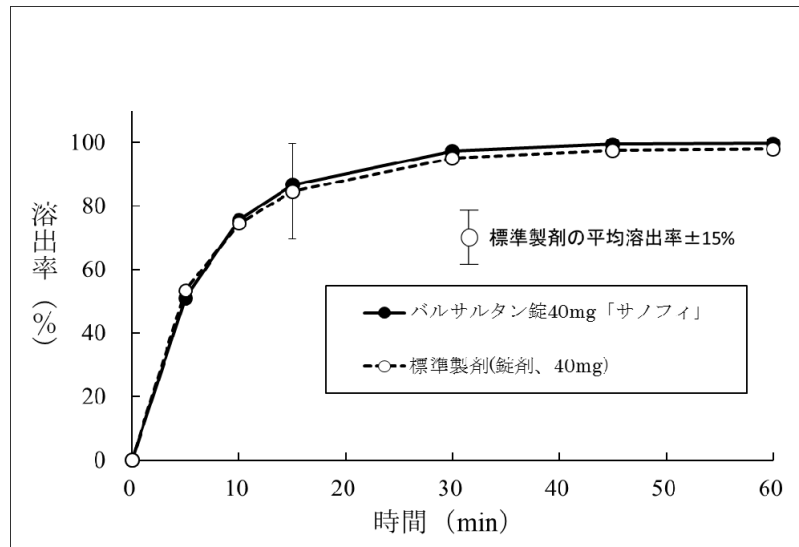


図 4:水(50rpm)における溶出曲線

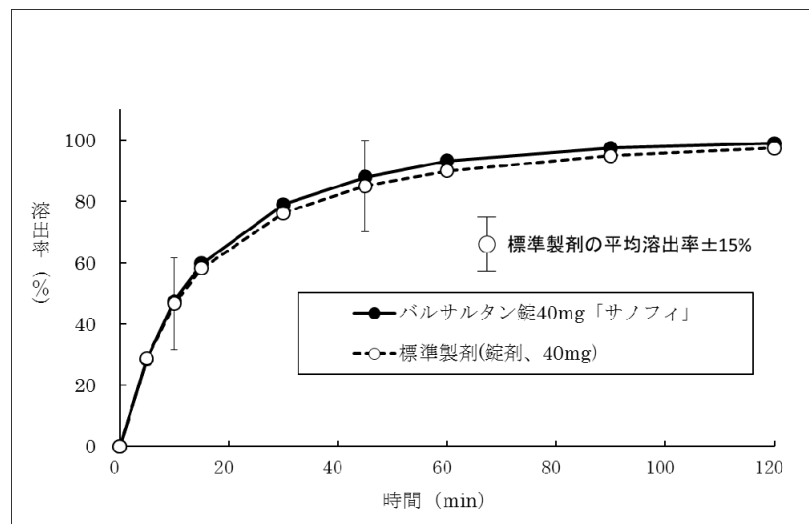


図 5:pH1.2(100rpm)における溶出曲線

【結 論】

バルサルタン錠 40mg「サノフィ」は、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に基づき、ディオバン錠 40mg を標準製剤としたとき、類似した溶出挙動をもつ製剤であると確認された。

2) 公的溶出規格への適合

【試験目的】

バルサルタン錠 40mg 「サノフィ」について、日本薬局方医薬品各条バルサルタン錠に従い、製剤の溶出挙動を評価した。

【使用製剤】

試験製剤：バルサルタン錠 40mg 「サノフィ」 / 1錠中（日局）バルサルタン 40mg 含有製剤

【試験条件】

溶出試験法：日本薬局方医薬品各条バルサルタン錠（パドル法）

回転数：50rpm

試験液：水

【実施方法】

6試験槽で3回実施し(n=18)、溶出率(%)を紫外可視吸光度測定法にて測定する。

試験製剤3ロットを用いて実施した。

判定基準

| パドル回転数 | 試験液 | 判定時間 (min) | 溶出率 (%) |
|--------|-----|---------------|------------|
| 50 rpm | 水 | 30 | 75%以上 |

【試験結果】

水 30分における溶出率 91.4~98.3%

| Lot. | 平均溶出率(%) |
|------|----------|
| 076A | 95.3 |
| 076B | 95.2 |
| 076C | 96.6 |

【考 察】

バルサルタン錠 40mg 「サノフィ」は、日本薬局方医薬品各条に定められたバルサルタン錠の溶出規格に適合していることが確認された。

Ⅲ. バルサルタン錠 80mg「サノフィ」の溶出試験

1) 溶出挙動における同等性

【試験目的】

バルサルタン錠 80mg「サノフィ」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」に従い溶出試験を実施した。

【使用製剤】

試験製剤：バルサルタン錠 80mg「サノフィ」

標準製剤：ディオバン錠 80mg

【試験条件】

溶出試験法：パドル法

試験液：50rpm pH1.2、pH3.0、pH6.8、水

100rpm pH3.0

検体数：各製剤ともに12ベッセル

判定基準：

| 標準製剤溶出パターン | 判定基準 |
|---|--|
| 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±15%の範囲にある。 |
| 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。 |
| 標準製剤が30分以内に85%以上溶出せず、規定された試験時間において平均85%以上溶出する場合 | 標準製剤の平均溶出率が40%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±15%の範囲にあるか、又はf2関数の値が42以上である。 |
| 標準製剤が30分以内に85%以上溶出せず、規定された試験時間において平均50%以上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。 |

【試験結果】

| 回転数 (rpm) | 試験液 | 判定時間 (分) | 標準製剤 (%) | 試験製剤 (%) | 判定 |
|--------------|-------|-------------|-------------|-------------|----|
| 50 | pH1.2 | 15 | 39.6 | 43.8 | 適合 |
| | | 120 | 82.0 | 85.0 | |
| | pH3.0 | 10 | 37.3 | 37.9 | 適合 |
| | | 90 | 87.6 | 89.2 | |
| | pH6.8 | 15 | 100.6 | 99.6 | 適合 |
| | 水 | 10 | 68.7 | 69.6 | 適合 |
| 15 | | 79.6 | 81.0 | | |
| 100 | pH3.0 | 10 | 48.7 | 48.0 | 適合 |
| | | 60 | 86.6 | 89.3 | |

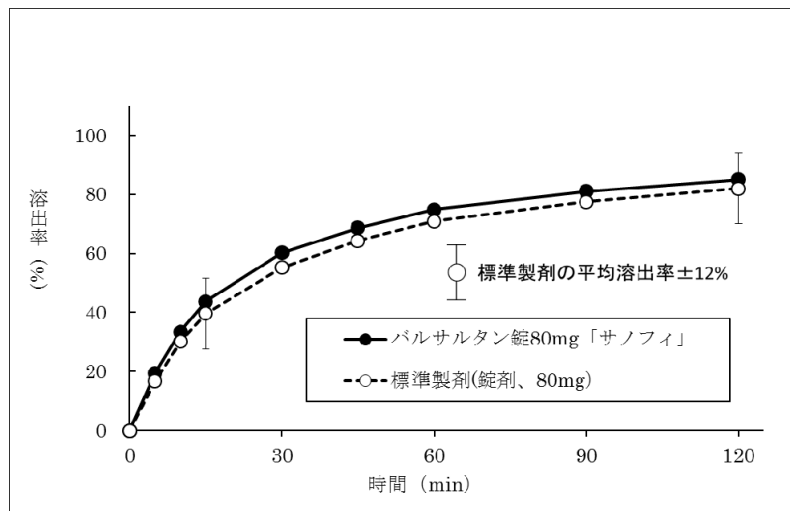


図 1: pH1.2(50rpm)における溶出曲線

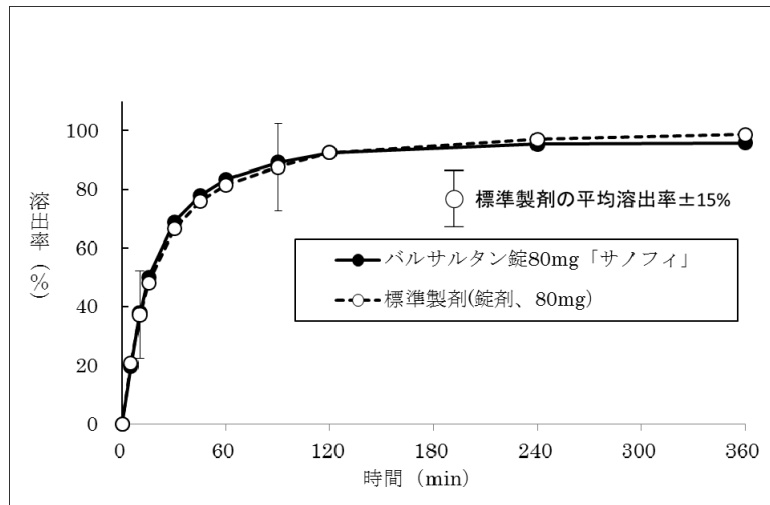


図 2: pH3.0(50rpm)における溶出曲線

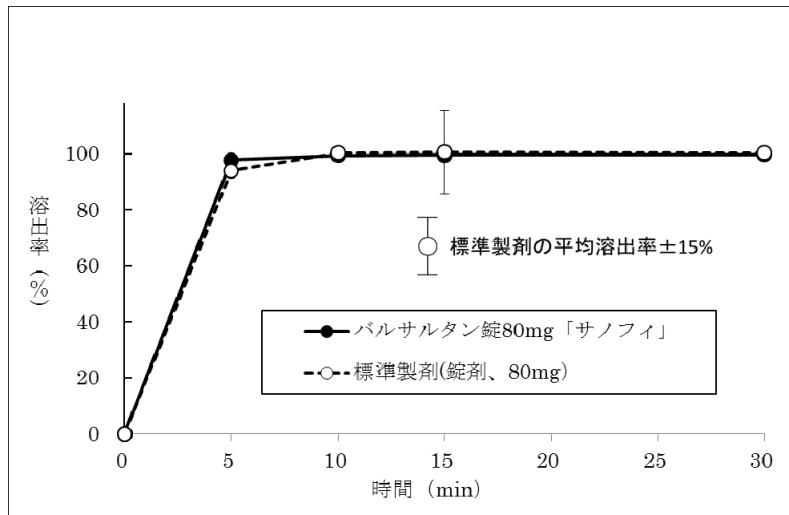


図 3: pH6.8(50rpm)における溶出曲線

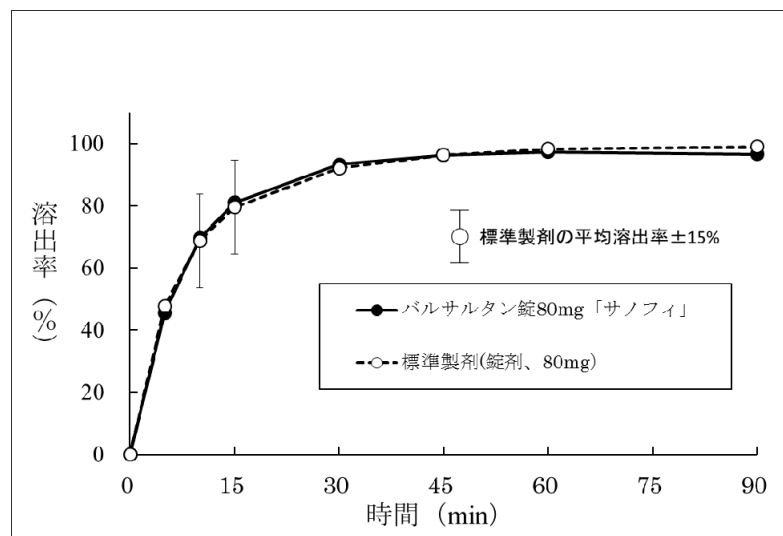


図 4: 水(50rpm)における溶出曲線

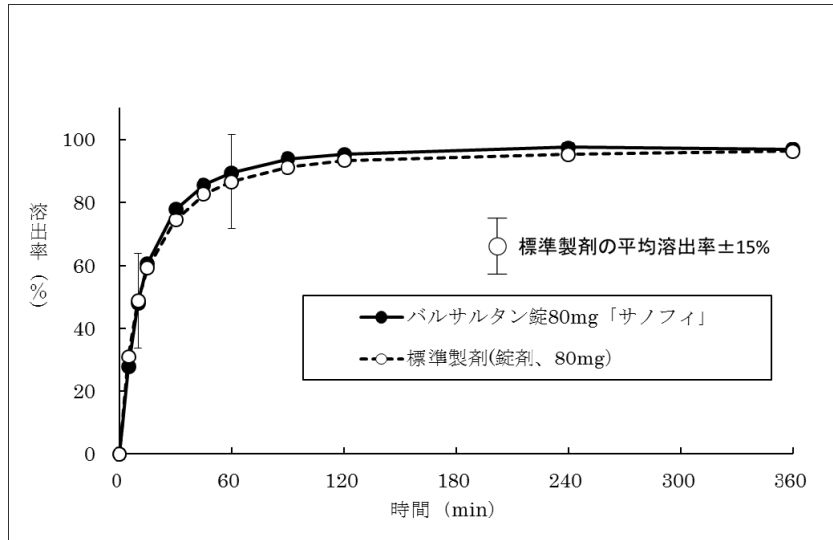


図 5:pH3.0(100rpm)における溶出曲線

【結 論】

バルサルタン錠 80mg「サノフィ」は、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に基づき、ディオバン錠 80mg を標準製剤としたとき、類似した溶出挙動をもつ製剤であると確認された。

2) 公的溶出規格への適合

【試験目的】

バルサルタン錠 80mg 「サノフィ」について、日本薬局方医薬品各条バルサルタン錠に従い、製剤の溶出挙動を評価した。

【使用製剤】

試験製剤：バルサルタン錠 80mg 「サノフィ」 / 1錠中（日局）バルサルタン 80mg 含有製剤

【試験条件】

溶出試験法：日本薬局方医薬品各条バルサルタン錠（パドル法）

回転数：50rpm

試験液：水

【実施方法】

6試験槽で3回実施し(n=18)、溶出率(%)を紫外可視吸光度測定法にて測定する。

試験製剤3ロットを用いて実施した。

判定基準

| パドル回転数 | 試験液 | 判定時間 (min) | 溶出率 (%) |
|--------|-----|---------------|------------|
| 50 rpm | 水 | 30 | 80%以上 |

【試験結果】

水 30分における溶出率 88.1~95.8%

| Lot. | 平均溶出率(%) |
|------|----------|
| 077A | 92.8 |
| 077B | 92.8 |
| 077C | 92.4 |

【考 察】

バルサルタン錠 80mg 「サノフィ」は、日本薬局方医薬品各条に定められたバルサルタン錠の溶出規格に適合していることが確認された。

IV. バルサルタン錠 160mg「サノフィ」の溶出試験

1) 溶出挙動における同等性

【試験目的】

バルサルタン錠 160mg「サノフィ」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」に従い溶出試験を実施した。

【使用製剤】

試験製剤：バルサルタン錠 160mg「サノフィ」

標準製剤：ディオバン錠 160mg

【試験条件】

溶出試験法：パドル法

試験液：50rpm pH1.2、pH4.0、pH6.8、水

100rpm pH4.0

検体数：各製剤ともに 12 ベッセル

判定基準：

| 標準製剤溶出パターン | 判定基準 |
|--|--|
| 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±15%の範囲にある。 |
| 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。 |
| 標準製剤が 30 分以内に 85%以上溶出せず、規定された試験時間において平均 85%以上溶出する場合 | 標準製剤の平均溶出率が 40%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±15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 42 以上である。 |
| 標準製剤が 30 分以内に 85%以上溶出せず、規定された試験時間において平均 50%以上 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。 |

【試験結果】

| 回転数 (rpm) | 試験液 | 判定時間 (分) | 標準製剤 (%) | 試験製剤 (%) | 判定 |
|--------------|-------|-------------|-------------|-------------|------|
| 50 | pH1.2 | 10 | 26.6 | 26.8 | 適合 |
| | | 120 | 54.7 | 55.8 | |
| | pH4.0 | 10 | 63.0 | 67.4 | 適合 |
| | | 30 | 85.3 | 93.8 | |
| | pH6.8 | 15 | 99.8 | 101.1 | 適合 |
| | | 水 | 5 | 43.3 | 43.7 |
| 45 | 84.9 | | 89.2 | | |
| 100 | pH4.0 | 5 | 55.9 | 53.2 | 適合 |
| | | 30 | 89.1 | 97.9 | |

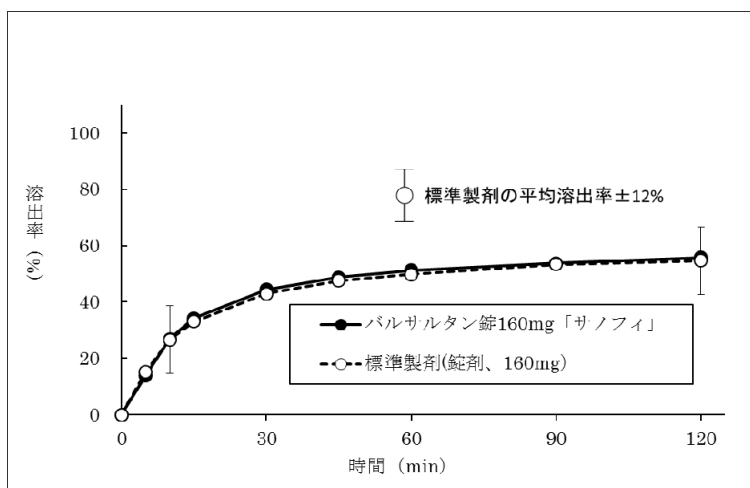


図 1:pH1.2(50rpm)における溶出曲線

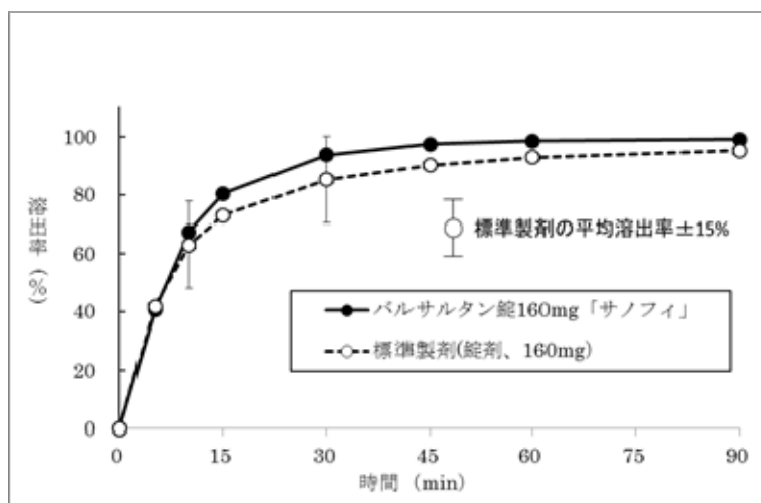


図 2:pH4.0(50rpm)における溶出曲線

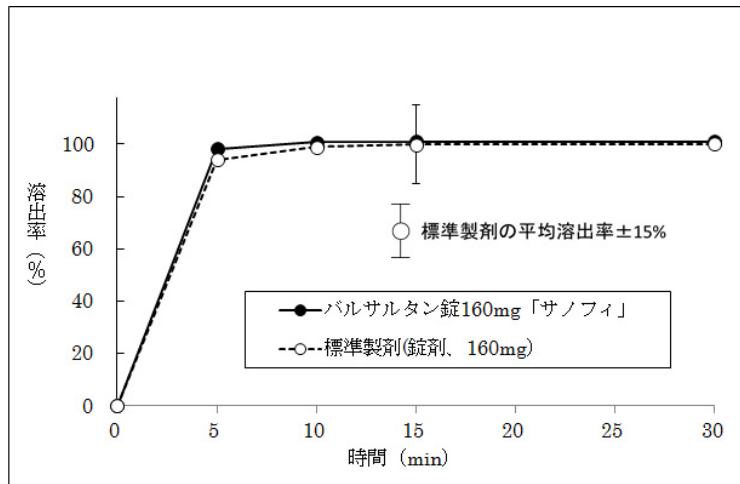


図 3: pH6.8(50rpm)における溶出曲線

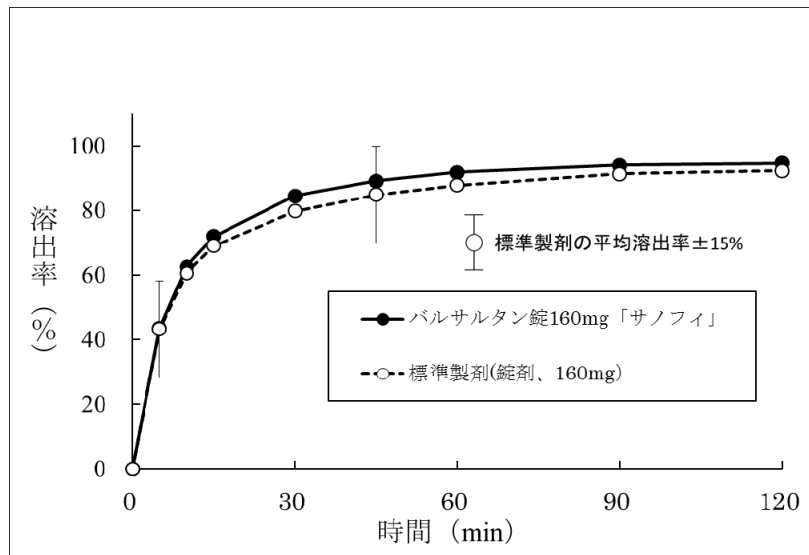


図 4: 水(50rpm)における溶出曲線

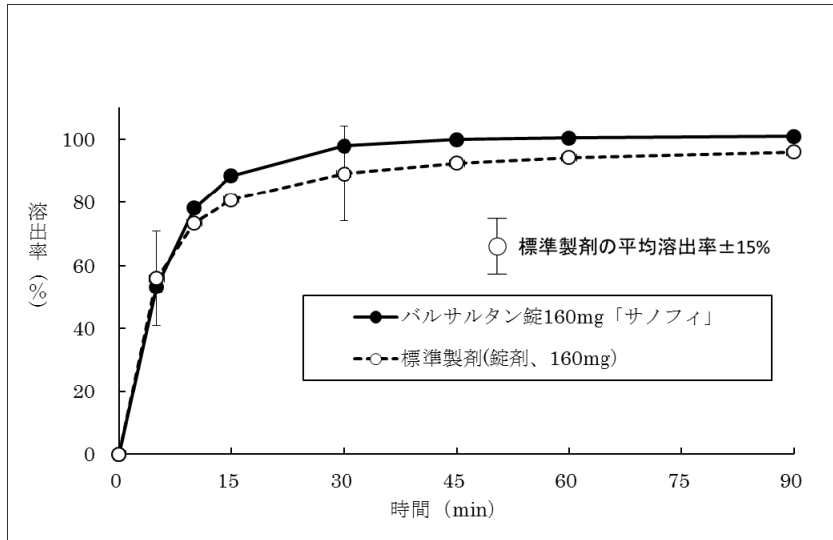


図 5:pH4.0(100rpm)における溶出曲線

【結 論】

バルサルタン錠 160mg「サノフィ」は、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に基づき、ディオバン錠 160mg を標準製剤としたとき、類似した溶出挙動をもつ製剤であると確認された。

2) 公的溶出規格への適合

【試験目的】

バルサルタン錠 160mg「サノフィ」について、日本薬局方医薬品各条バルサルタン錠に従い、製剤の溶出挙動を評価した。

【使用製剤】

試験製剤：バルサルタン錠 160mg「サノフィ」 / 1錠中（日局）バルサルタン 160mg 含有製剤

【試験条件】

溶出試験法：日本薬局方医薬品各条バルサルタン錠（パドル法）

回転数：50rpm

試験液：水

【実施方法】

6試験槽で3回実施し(n=18)、溶出率(%)を紫外可視吸光度測定法にて測定する。

試験製剤3ロットを用いて実施した。

判定基準

| パドル回転数 | 試験液 | 判定時間 (min) | 溶出率 (%) |
|--------|-----|---------------|------------|
| 50 rpm | 水 | 45 | 75%以上 |

【試験結果】

水 45 分における溶出率 88.1~91.3%

| Lot. | 平均溶出率(%) |
|------|----------|
| 078A | 89.5 |
| 078B | 89.9 |
| 078C | 89.7 |

【考 察】

バルサルタン錠 160mg「サノフィ」は、日本薬局方医薬品各条に定められたバルサルタン錠の溶出規格に適合していることが確認された。