

【モンテルカスト錠 5mg 「ケミファ」】
溶出試験に関する資料

日本ケミファ株式会社

● 目的

モンテルカスト錠 5mg 「ケミファ」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：モンテルカスト錠 5mg 「ケミファ」

標準製剤：モンテルカスト錠 10mg 「ケミファ」

● 試験条件

溶出試験法：パドル法

試験液：50rpm pH1.2、pH4.0、pH6.8、水、pH1.2*、pH4.0*、pH6.8*
 100rpm pH1.2*

*：ポリソルベート 80 0.1%(W/V)添加

検体数：各製剤ともに 12 ベッセル

判定基準：

(1) 平均溶出率

パドル回転数	試験液	標準製剤の溶出挙動	比較時点(分)	判定基準	
50rpm	pH1.2 pH4.0 pH6.8	規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率は 50% に達しなかった。	45	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。	
			120		
			360		
			5		
				10	
	水	規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率は 50% 以上 85% に達しなかった。	15	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±8%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 55 以上。	
	pH1.2* pH4.0* pH6.8*	規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率は 85% 以上となった。	30	試験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。	
			90		
			45		
			360		
			15		

次ページへつづく

(1) 平均溶出率 (つづき)

パドル 回転数	試験液	標準製剤の溶出挙動	比較時点 (分)	判定基準
100rpm	pH1.2*	規定された試験時間 において標準製剤の 平均溶出率は 85% 以上となった。	15	試験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。
			60	

* : ポリソルベート 80 0.1%(W/V)添加

注) pH6.8 では 15 分以降、水では 30 分以降に標準製剤の溶出率が減少したため、最終比較時点をそれぞれ 10 分及び 15 分とした。また、比較時点が 15 分未満となった毎分 50 回転の水及び pH6.8 ポリソルベート 80 0.1% (W/V) 添加、毎分 100 回転の pH1.2 ポリソルベート 80 0.1% (W/V) 添加では、比較時点を 15 分とした。

(2) 個々の溶出率

パドル 回転数	試験液	標準製剤の溶出挙動	比較時点 (分)	判定基準
50rpm	pH1.2	標準製剤の平均溶出 率は 50%に達しな かった。	120	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。
	pH4.0		360	
	pH6.8		10	
	水	標準製剤の平均溶出 率は 50%以上 85% に達しなかった。	15	試験製剤の平均溶出率±12%の範囲を 超えるものが 12 個中 1 個以下で、± 20%の範囲を超えるものがない。
	pH1.2*	標準製剤の平均溶出 率は 85%以上とな った。	90	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。
	pH4.0*		360	
	pH6.8*		15	
100rpm	60			

* : ポリソルベート 80 0.1%(W/V)添加

● 結果

(1) 平均溶出率

パドル 回転数	試験液	比較時点 (分)	平均溶出率 (%)		溶出率の 差 (%)	同等性の 判定基準	判定	
			標準製剤	試験製剤				
50rpm	pH1.2	45	16.8	22.0	5.2	±6%	適合	
		120	29.4	37.5	8.1		f2 関数へ	
	pH4.0	360	0.3	0.3	0.0		適合	
		pH6.8	5	20.0	17.7		-2.3	適合
	10		24.7	22.2	-2.5	適合		
	水	15	76.5	79.7	3.2	±8%	適合	
	pH1.2*	30	48.9	51.7	2.8	±10%	適合	
			90	90.7	92.2		1.5	適合
		pH4.0*	45	41.6	41.5		-0.1	適合
			360	85.0	84.9		-0.1	適合
pH6.8*	15	84.4	84.9	0.5	適合			
		84.4	84.9	0.5	適合			
100rpm	pH1.2*	15	47.0	45.1	-1.9	適合		
		60	85.0	89.5	4.5	適合		

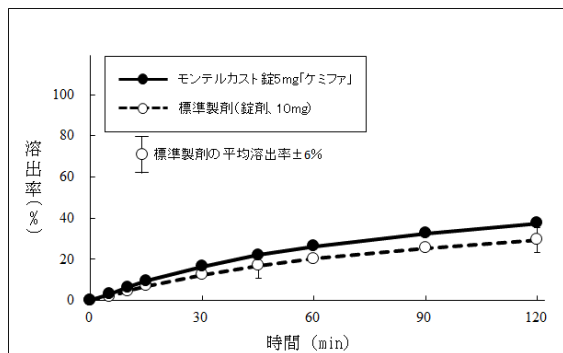
* : ポリソルベート 80 0.1%(W/V)添加

< f2 関数による平均溶出率の判定 >

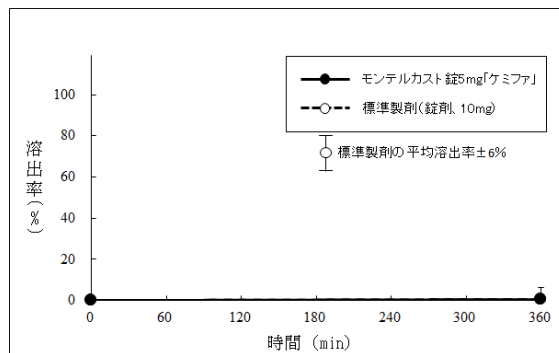
パドル 回転数	試験液	溶出率比較時点 (分)				f2 関数 の値	同等性の 判定基準	判定
		(Ta/4)	(2Ta/4)	(3Ta/4)	(Ta)			
50rpm	pH1.2	15	45	60	90	62.8	f2 関数の値が 61 以上	適合
		30	45	60	90	62.0		適合

注) Ta は、標準製剤が、規定された試験時間 (120 分) 以内に平均溶出率が 85% に達しなかったため、規定された試験時間における標準製剤の平均溶出率 (29.4%) の約 85% となる適当な時点として、90 分 (標準製剤の平均溶出率 ; 25.4%) を設定した。その結果、f2 関数の計算において Ta/4 が 22.5 分となり、15 分と 30 分の中間となったため、Ta/4 を 15 分とする場合と 30 分とする場合のそれぞれで判定した。

pH1.2 (50rpm) における溶出曲線

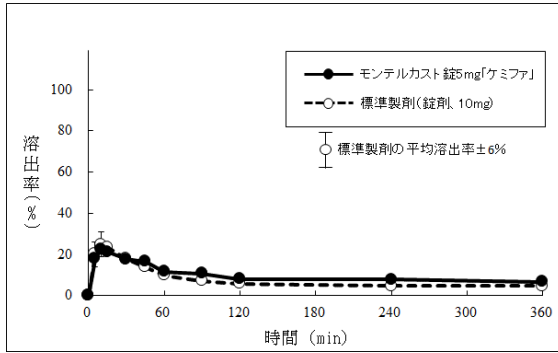


pH4.0 (50rpm) における溶出曲線

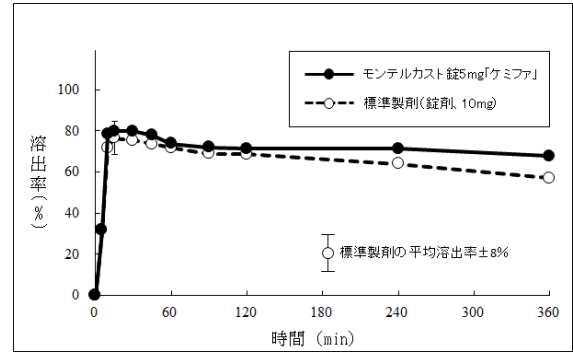


f2 関数 : 62.8 又は 62.0 > 61

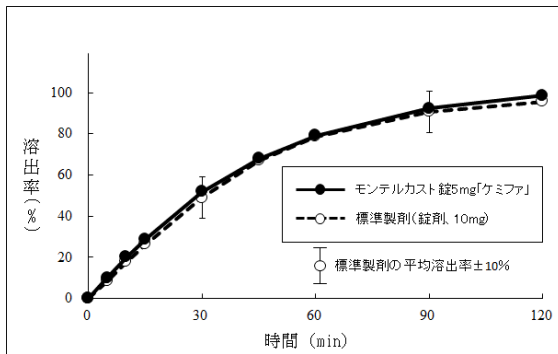
pH6.8 (50rpm) における溶出曲線



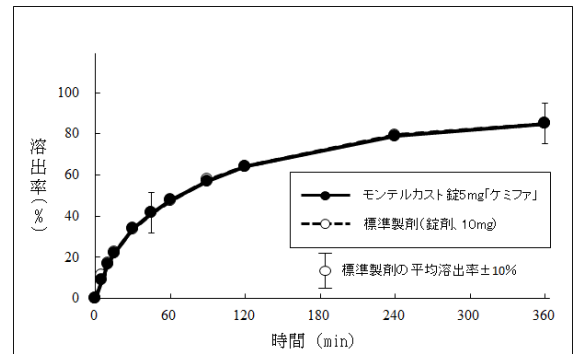
水 (50rpm) における溶出曲線



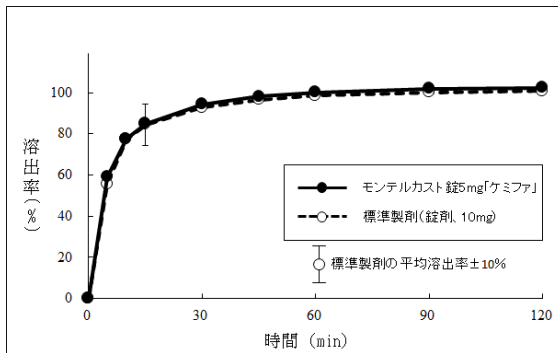
pH1.2 ポリソルベート 80 0.1%(W/V)添加 (50rpm) における溶出曲線



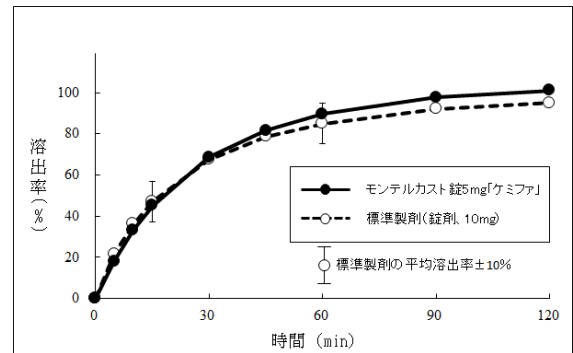
pH4.0 ポリソルベート 80 0.1%(W/V)添加 (50rpm) における溶出曲線



pH6.8 ポリソルベート 80 0.1%(W/V)添加 (50rpm) における溶出曲線



pH1.2 ポリソルベート 80 0.1%(W/V)添加 (100rpm) における溶出曲線



(2) 個々の溶出率

パドル 回転数	試験液	比較時点 (分)	最終溶出率の結果		判定基準	判定
50rpm	pH1.2	120	±9%を超えるもの	0個	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。	適合
			±15%を超えるもの	0個		適合
	pH4.0	360	±9%を超えるもの	0個		試験製剤の平均溶出率±12%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±20%の範囲を超えるものがない。
			±15%を超えるもの	0個	適合	
	pH6.8	10	±9%を超えるもの	0個	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。	適合
			±15%を超えるもの	0個		適合
	水	15	±12%を超えるもの	0個	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。	適合
±20%を超えるもの			0個	適合		
100rpm	pH1.2*	90	±15%を超えるもの	0個	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。	適合
			±25%を超えるもの	0個		適合
	pH4.0*	360	±15%を超えるもの	0個		適合
			±25%を超えるもの	0個		適合
pH6.8*	15	±15%を超えるもの	0個	適合		
		±25%を超えるもの	0個	適合		

* : ポリソルベート 80 0.1%(W/V)添加

● 結論

モンテルカスト錠 5mg「ケミファ」と標準製剤であるモンテルカスト錠 10mg「ケミファ」について、含量違いガイドラインに従って溶出試験を実施した結果、両製剤の溶出挙動の同等性が確認された。

日本ケミファ株式会社：溶出試験に関する資料（社内資料）

2016年11月作成