

【溶出試験に関する資料】_酢酸亜鉛錠 25・50mg「ケミファ」

● 目的

酢酸亜鉛錠「ケミファ」と先発医薬品、ならびに酢酸亜鉛錠「ケミファ」の規格間における溶出挙動の同等性を確認するため、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（令和2年3月19日改正 薬生薬審発0319第1号）」と「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（令和2年3月19日改正 薬生薬審発0319第1号）」に従い溶出試験を実施した。

試験 1

● 使用製剤

試験製剤：酢酸亜鉛錠 25mg「ケミファ」

標準製剤：ノベルジン錠 25mg

● 試験条件

溶出試験法：パドル法

試験液：50rpm pH1.2、pH5.0、pH6.8、水、pH6.8（酢酸緩衝液）

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 | 標準製剤の平均溶出率結果 | 判定基準 |
|--------|------------------|--|--|
| 50rpm | pH1.2 | 15分以内に平均85%以上溶出した。 | 試験製剤が15分以内に平均85%以上溶出する又は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。 |
| | pH5.0 | | |
| | pH6.8 | 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溶出率が50%に達しなかった。 | 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。 |
| | 水 | 15分以内に平均85%以上溶出した。 | 試験製剤が15分以内に平均85%以上溶出する又は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。 |
| | pH6.8 (酢酸緩衝液) | | |

(2) 個々の溶出率

| パドル回転数 | 試験液 | 判定基準 |
|--------|------------------|---|
| 50rpm | pH1.2 | 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。 |
| | pH5.0 | |
| | pH6.8 | 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。 |
| | 水 | 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。 |
| | pH6.8 (酢酸緩衝液) | |

● 結果

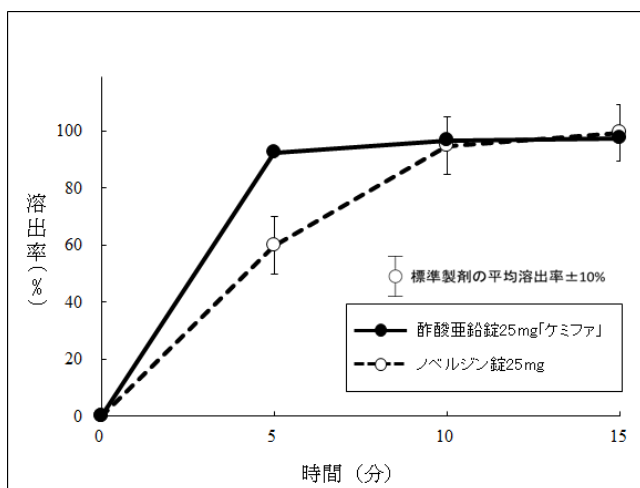
(1) 平均溶出率

| パドル 回転数 | 試験液 | 比較時点 (分) | 平均溶出率 (%) | | 判 定 | |
|------------|------------------|-------------|-----------|------|------|------|
| | | | 標準製剤 | 試験製剤 | | |
| 50rpm | pH1.2 | 15 | 99.4 | 97.6 | 適 合 | |
| | pH6.0 | 15 | 96.0 | 94.6 | 適 合 | |
| | pH6.8 | | 15 | 17.3 | 13.9 | 適 合 |
| | | | 30 | 17.9 | 11.3 | 不 適* |
| | 水 | 15 | 98.9 | 96.1 | 適 合 | |
| | pH6.8 (酢酸緩衝液) | 15 | 98.8 | 98.2 | 適 合 | |

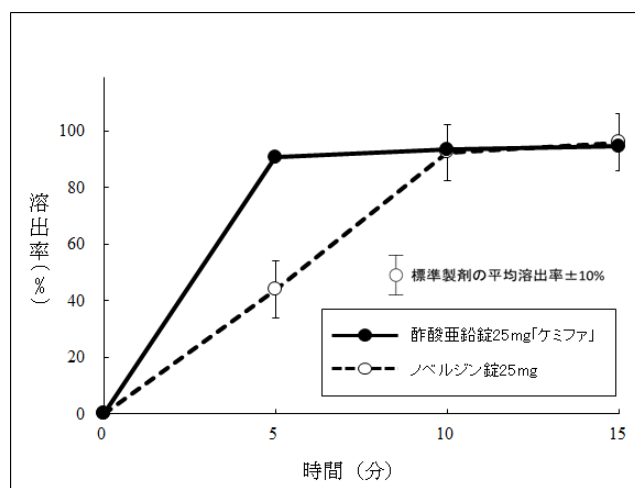
*本剤は pH6.8 において難溶であり、pH6.8 (酢酸緩衝液) で試験を実施している。

生物学的同等性試験ガイドライン Q&A に従い、pH6.8 では、標準製剤の極大を示す比較ポイントを 30 分時点とし、その平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す時点は 15 分として評価した。

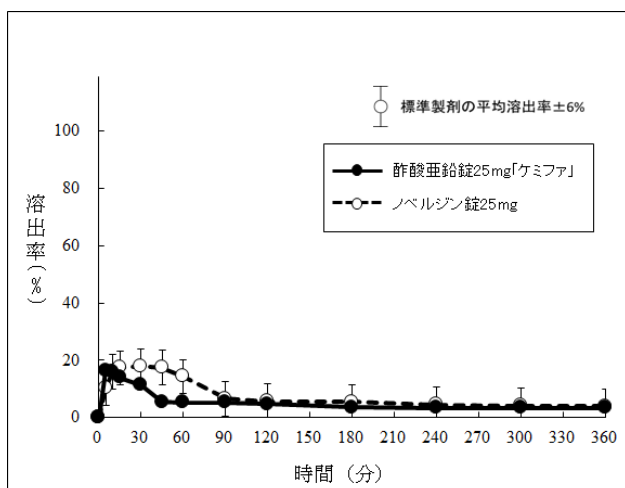
pH1.2 (50rpm) における溶出曲線



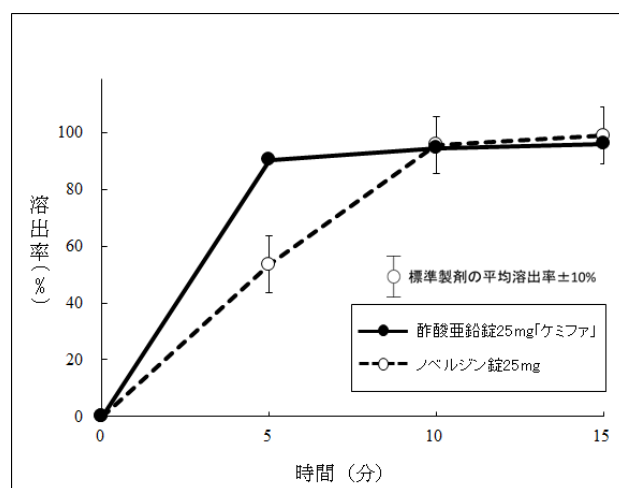
pH5.0 (50rpm) における溶出曲線



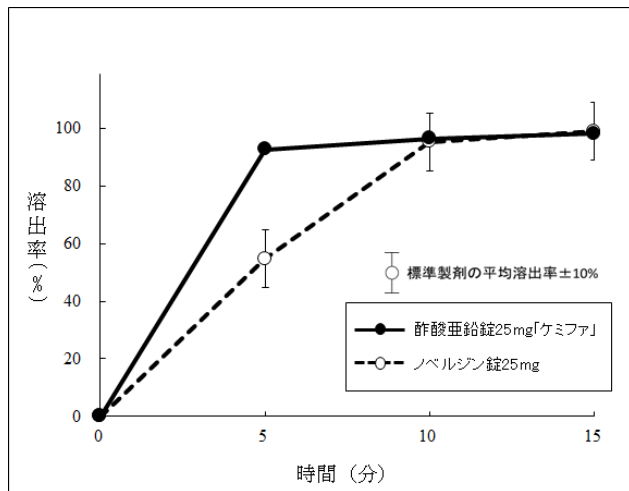
pH6.8 (50rpm) における溶出曲線



水 (50rpm) における溶出曲線



pH6.8 酢酸緩衝液 (50rpm) 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 |
|------------|----------------|-------------|------------|----|----|
| | | | ±15%を超えるもの | 0個 | |
| 50rpm | pH1.2 | 15 | ±15%を超えるもの | 0個 | 適合 |
| | | | ±25%を超えるもの | 0個 | |
| | pH5.0 | 15 | ±15%を超えるもの | 0個 | 適合 |
| | | | ±25%を超えるもの | 0個 | |
| | pH6.8 | 30 | ±9%を超えるもの | 0個 | 適合 |
| | | | ±15%を超えるもの | 0個 | |
| | 水 | 15 | ±15%を超えるもの | 0個 | 適合 |
| | | | ±25%を超えるもの | 0個 | |
| | pH6.8 酢酸緩衝液 | 15 | ±15%を超えるもの | 0個 | 適合 |
| | | | ±25%を超えるもの | 0個 | |

● 結論

酢酸亜鉛錠 25mg 「ケミファ」と標準製剤であるノベルジン錠 25mg について、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」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。

試験 2

● 使用製剤

試験製剤：酢酸亜鉛錠 50mg 「ケミファ」

標準製剤：ノベルジン錠 50mg

● 試験条件

溶出試験法：パドル法

試験液：50rpm pH1.2、pH5.0、pH6.8、水、pH6.8（酢酸緩衝液）

検体数：各製剤ともに12ベッセル

判定基準：

(3) 平均溶出率

| パドル回転数 | 試験液 | 標準製剤の平均溶出率結果 | 判定基準 |
|--------|------------------|--|--|
| 50rpm | pH1.2 | 15分以内に平均85%以上溶出した。 | 試験製剤が15分以内に平均85%以上溶出する又は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。 |
| | pH5.0 | | |
| | pH6.8 | 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溶出率が10%に達しなかった。 | 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。 |
| | 水 | 15分以内に平均85%以上溶出した。 | 試験製剤が15分以内に平均85%以上溶出する又は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。 |
| | pH6.8 (酢酸緩衝液) | | |

(4) 個々の溶出率

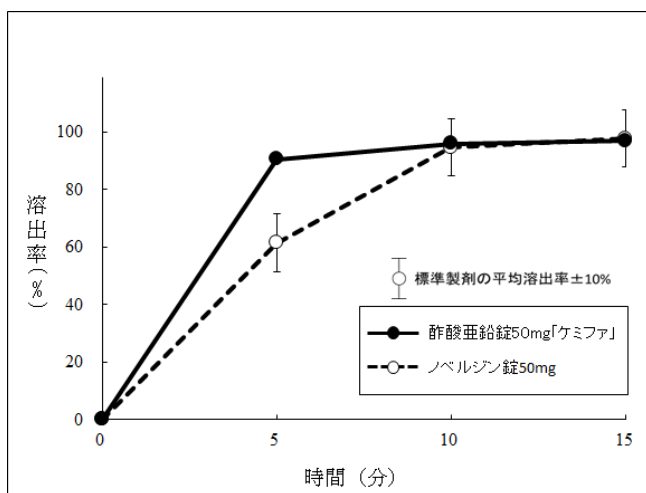
| パドル回転数 | 試験液 | 判定基準 |
|--------|------------------|---|
| 50rpm | pH1.2 | 試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。 |
| | pH5.0 | |
| | pH6.8 | 試験製剤の平均溶出率±9%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±15%の範囲を超えるものがない。 |
| | 水 | 試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。 |
| | pH6.8 (酢酸緩衝液) | |

● 結果

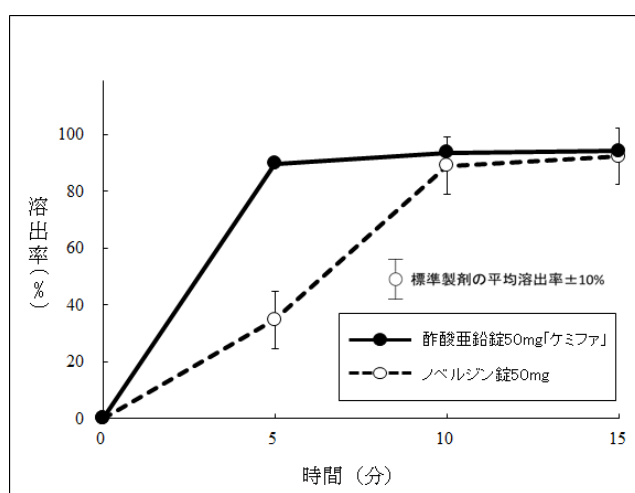
(3) 平均溶出率

| パドル 回転数 | 試験液 | 比較時点 (分) | 平均溶出率 (%) | | 判 定 |
|------------|------------------|-------------|-----------|------|-----|
| | | | 標準製剤 | 試験製剤 | |
| 50rpm | pH1.2 | 15 | 97.7 | 97.0 | 適 合 |
| | pH6.0 | 15 | 92.3 | 94.2 | 適 合 |
| | pH6.8 | 15 | 8.7 | 13.5 | 適 合 |
| | 水 | 15 | 98.3 | 95.9 | 適 合 |
| | pH6.8 (酢酸緩衝液) | 15 | 97.6 | 95.9 | 適 合 |

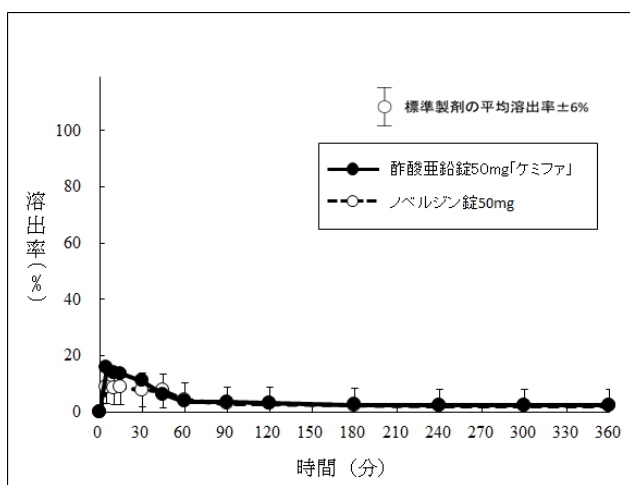
pH1.2 (50rpm) における溶出曲線



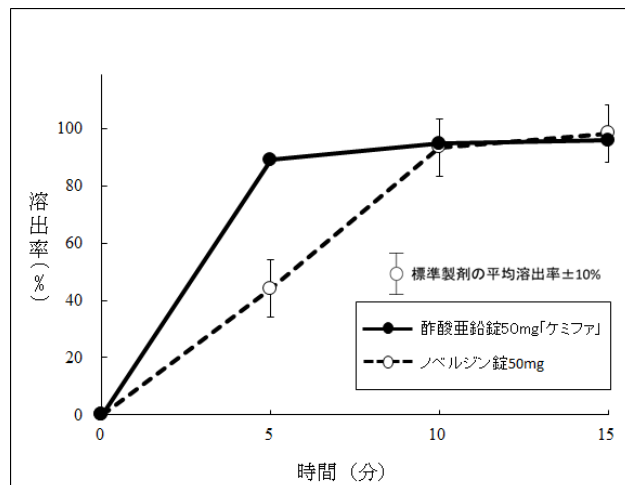
pH5.0 (50rpm) における溶出曲線



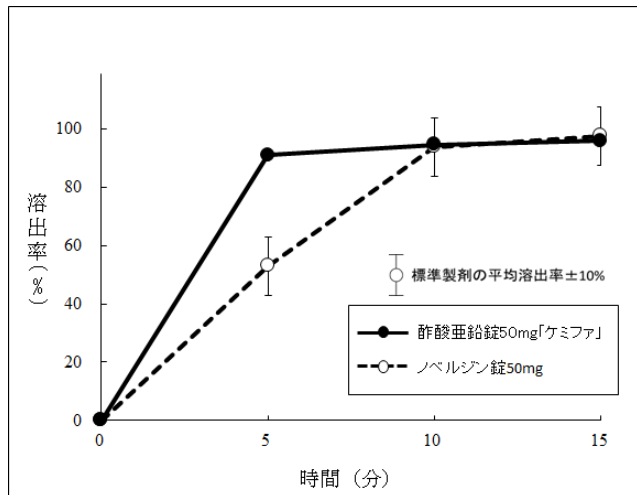
pH6.8 (50rpm) における溶出曲線



水 (50rpm) における溶出曲線



pH6.8 酢酸緩衝液 (50rpm) における溶出曲線



(4) 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 |
|------------|----------------|-------------|------------|----|----|
| | | | ±15%を超えるもの | 0個 | |
| 50rpm | pH1.2 | 15 | ±15%を超えるもの | 0個 | 適合 |
| | | | ±25%を超えるもの | 0個 | |
| | pH5.0 | 15 | ±15%を超えるもの | 1個 | 適合 |
| | | | ±25%を超えるもの | 0個 | |
| | pH6.8 | 15 | ±9%を超えるもの | 0個 | 適合 |
| | | | ±15%を超えるもの | 0個 | |
| | 水 | 15 | ±15%を超えるもの | 0個 | 適合 |
| | | | ±25%を超えるもの | 0個 | |
| | pH6.8 酢酸緩衝液 | 15 | ±15%を超えるもの | 0個 | 適合 |
| | | | ±25%を超えるもの | 0個 | |

● 結論

酢酸亜鉛錠 50mg 「ケミファ」と標準製剤であるノベルジン錠 50mg について、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」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。

試験 3

● 使用製剤

試験製剤：酢酸亜鉛錠 25mg 「ケミファ」

標準製剤：酢酸亜鉛錠 50mg 「ケミファ」

● 試験条件

溶出試験法：パドル法

試験液：50rpm pH1.2、pH5.0、pH6.8、水、pH6.8（酢酸緩衝液）

検体数：各製剤ともに12ベッセル

判定基準：

(5) 平均溶出率

| パドル 回転数 | 試験液 | 標準製剤の平均溶出率結果 | 判定基準 |
|------------|------------------|--|--|
| 50rpm | pH1.2 | 15分以内に平均85%以上溶出した。 | 試験製剤が15分以内に平均85%以上溶出する又は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。 |
| | pH5.0 | | |
| | pH6.8 | 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溶出率が50%に達しなかった。 | 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。 |
| | 水 | 15分以内に平均85%以上溶出した。 | 試験製剤が15分以内に平均85%以上溶出する又は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。 |
| | pH6.8 (酢酸緩衝液) | | |

(6) 個々の溶出率

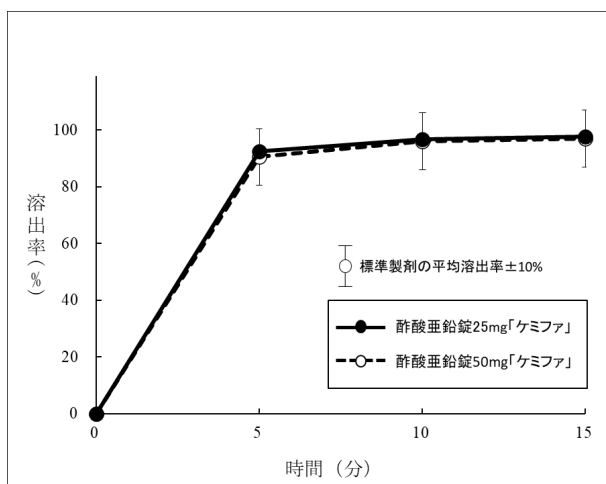
| パドル回転数 | 試験液 | 判定基準 |
|--------|------------------|---|
| 50rpm | pH1.2 | 試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。 |
| | pH5.0 | |
| | pH6.8 | 試験製剤の平均溶出率±9%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±15%の範囲を超えるものがない。 |
| | 水 | 試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。 |
| | pH6.8 (酢酸緩衝液) | |

● 結果

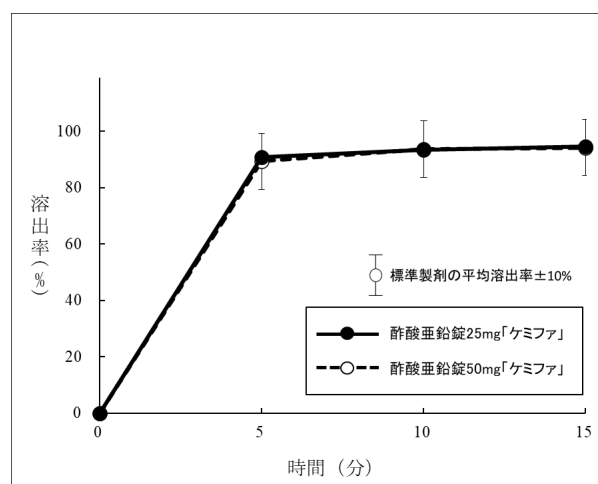
(5) 平均溶出率

| パドル 回転数 | 試験液 | 比較時点 (分) | 平均溶出率 (%) | | 判 定 |
|------------|------------------|-------------|-----------|------|-----|
| | | | 標準製剤 | 試験製剤 | |
| 50rpm | pH1.2 | 15 | 97.0 | 97.6 | 適 合 |
| | pH6.0 | 15 | 94.2 | 94.6 | 適 合 |
| | pH6.8 | 15 | 13.5 | 13.9 | 適 合 |
| | 水 | 15 | 95.9 | 96.1 | 適 合 |
| | pH6.8 (酢酸緩衝液) | 15 | 95.9 | 98.2 | 適 合 |

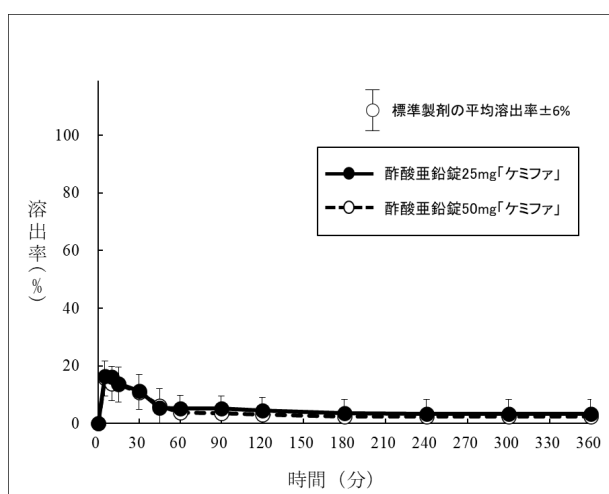
pH1.2 (50rpm) における溶出曲線



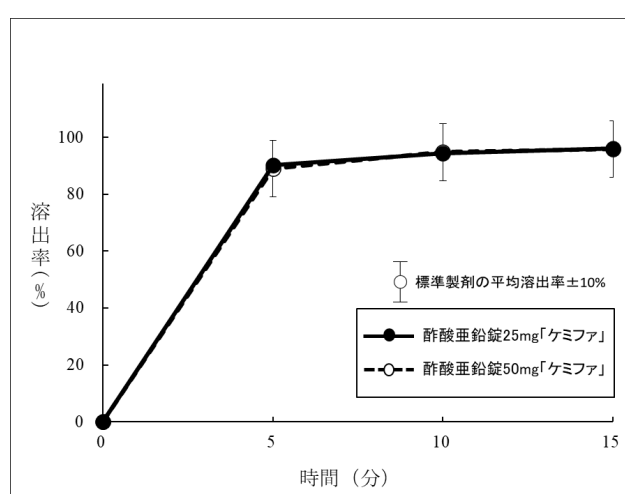
pH5.0 (50rpm) における溶出曲線



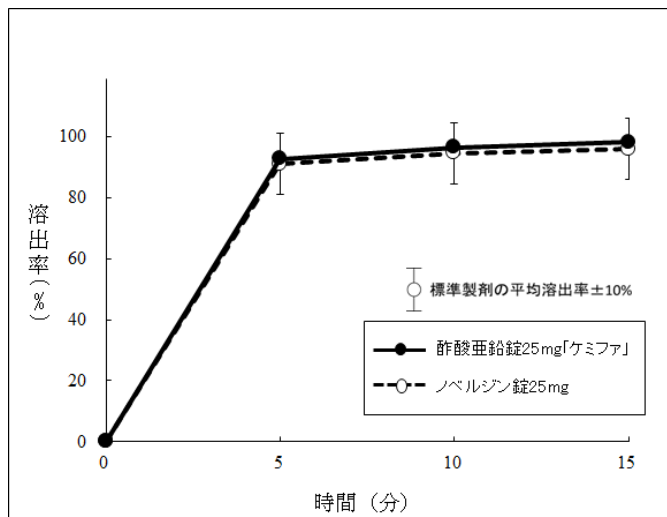
pH6.8 (50rpm) における溶出曲線



水 (50rpm) における溶出曲線



pH6.8 酢酸緩衝液 (50rpm) における溶出曲線



(6) 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 |
|------------|----------------|-------------|------------|----|----|
| 50rpm | pH1.2 | 15 | ±15%を超えるもの | 0個 | 適合 |
| | | | ±25%を超えるもの | 0個 | |
| | pH5.0 | 15 | ±15%を超えるもの | 0個 | 適合 |
| | | | ±25%を超えるもの | 0個 | |
| | pH6.8 | 15 | ±9%を超えるもの | 1個 | 適合 |
| | | | ±15%を超えるもの | 0個 | |
| | 水 | 15 | ±15%を超えるもの | 0個 | 適合 |
| | | | ±25%を超えるもの | 0個 | |
| | pH6.8 酢酸緩衝液 | 15 | ±15%を超えるもの | 0個 | 適合 |
| | | | ±25%を超えるもの | 0個 | |

● 結論

酢酸亜鉛錠 25mg 「ケミファ」と標準製剤である酢酸亜鉛錠 50mg 「ケミファ」について、「含量が異なる経口固形剤の生物学的同等性試験ガイドライン」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。

出典：富士化学工業株式会社 溶出試験に関する資料（社内資料）