

ロサルヒド配合錠 LD「三和」  
溶出試験

(株) 三和化学研究所

2014.04 作成

## 1. 試験方法

ロサルヒド配合錠 LD「三和」（以下、試験製剤）と先発医薬品であるプレミメント配合錠 LD（以下、標準製剤）の溶出試験を実施した。

本試験は、平成 18 年 11 月 24 日付薬食審査発第 1124004 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」に従った。

### 1. 1. 製剤

表 1 使用製剤一覧

	試験製剤	標準製剤
製品名	ロサルヒド配合錠 LD「三和」	プレミメント配合錠 LD
含有量	1 錠中にロサルタンカリウムとして 50mg、 ヒドロクロロチアジドとして 12.5mg を含有する	
剤形	フィルムコーティング錠	フィルムコーティング錠

### 1. 2. 試験条件

試験条件の一覧を表 2 に示した。

表 2 試験条件

装置	「日局」一般試験法 溶出試験法のパドル法	
試験液の量	900mL	
試験液の温度	37±0.5℃	
回転数	50rpm	100rpm
試験液	pH1.2 = 「日局」溶出試験の第 1 液	pH4.0 = 薄めた McIlvaine の緩衝液
	pH4.0 = 薄めた McIlvaine の緩衝液	
	pH6.8 = 「日局」溶出試験の第 2 液	
	水	

### 1. 3. 判定基準

全ての溶出試験条件において、以下の基準に適合するとき、溶出挙動が類似であると判定する。

#### ②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。

#### ③標準製剤が30分以内に平均85%以上溶出しない場合

a. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が85%以上となる時、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関数の値は42以上である。

また、試験製剤と標準製剤の平均溶出ラグ時間の差は 10 分以内でなければならない。

b. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50%以上 85%に達しないとき、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。

また、試験製剤と標準製剤の平均溶出ラグ時間の差は 10 分以内でなければならない。

## 2. 試験結果

各試験液での試験結果を表 3～12 及び図 1～10 に示した。

## 3. 結論

ロサルヒド配合錠 LD「三和」と標準製剤の平均溶出率を比較したところ、すべての試験条件において判定基準に適合したことから、両製剤の溶出挙動は類似していると判断した。

表3 試験製剤と標準製剤の溶出試験結果（回転数：50rpm、試験液：pH1.2、ロサルタンカリウム）

時間	溶出率 (%)	
	試験製剤	標準製剤
5分後	0.9	0.9
10分後	2.8	2.7
15分後	4.8	4.7
20分後	6.9	7.0
30分後	11.3	12.3
45分後	19.3	21.6
60分後	28.2	29.7
90分後	46.0	42.2
120分後	59.0	52.4

<判定基準：③b>

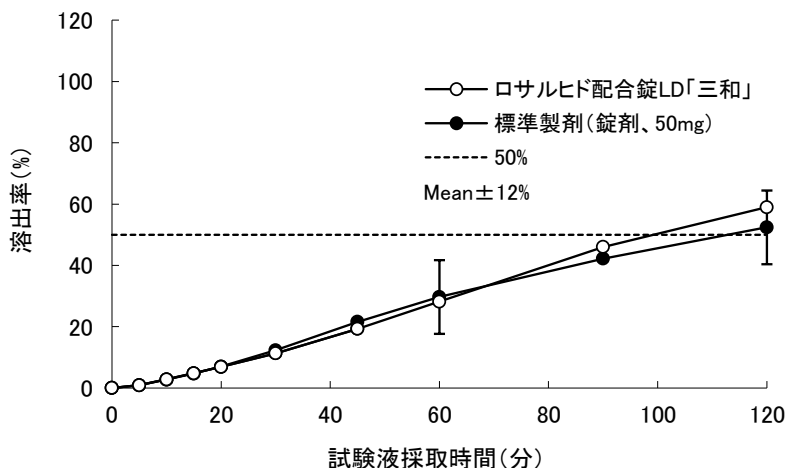


図1 溶出挙動の比較（回転数：50rpm、試験液：pH1.2、ロサルタンカリウム）

表4 試験製剤と標準製剤の溶出試験結果（回転数：50rpm、試験液：pH1.2、ヒドロクロロチアジド）

時間	溶出率 (%)	
	試験製剤	標準製剤
5分後	0.7	0.9
10分後	2.5	2.5
15分後	4.9	5.1
20分後	7.5	8.2
30分後	13.3	15.6
45分後	23.7	28.1
60分後	34.8	38.2
90分後	53.6	52.2
120分後	65.5	62.2

<判定基準：③b>

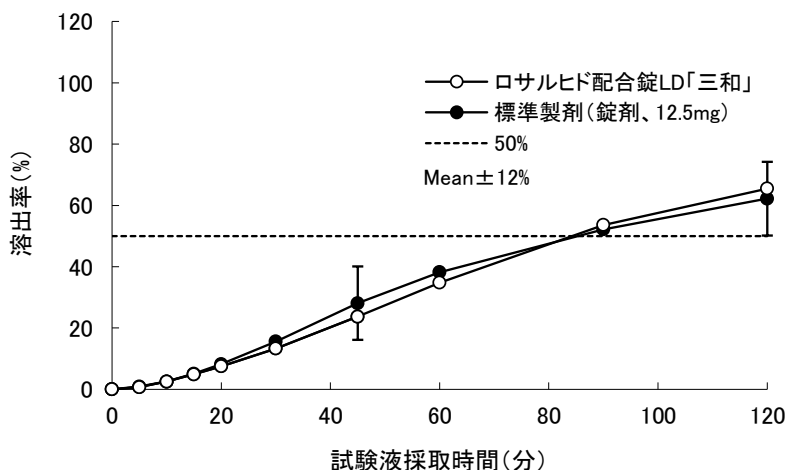


図2 溶出挙動の比較（回転数：50rpm、試験液：pH1.2、ヒドロクロロチアジド）

表 5 試験製剤と標準製剤の溶出試験結果

(回転数：50rpm、試験液：pH4.0、ラグ時間補正後、ロサルタンカリウム)

時間	溶出率 (%)		時間	溶出率 (%)	
	試験製剤			標準製剤	
8分	42.6		4分	19.5	
12分	61.5		8分	40.0	
17分	78.6		13分	58.2	
27分	90.5		23分	76.9	
42分	93.1		38分	84.4	
57分	93.6		53分	87.2	
87分	94.3		83分	90.0	
117分	95.2		113分	92.0	
175分	96.5		173分	92.8	

<判定基準：③a>

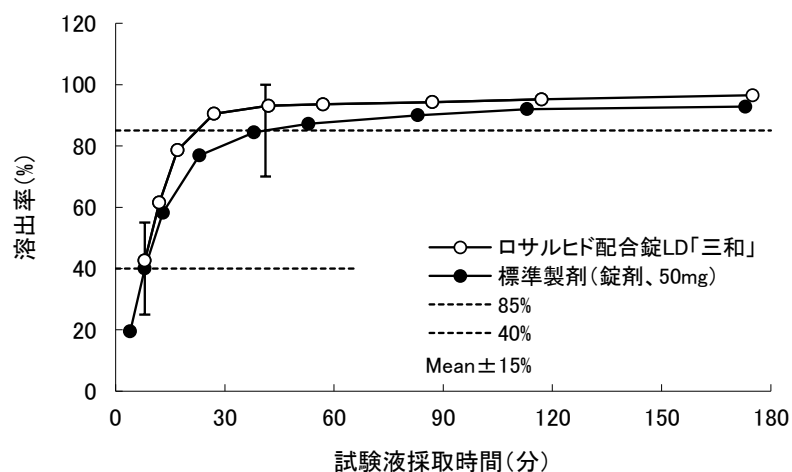


図 3 溶出挙動の比較 (回転数：50rpm、試験液：pH4.0、ラグ時間補正後、ロサルタンカリウム)

溶出ラグ時間で補正した結果、8分における試験製剤の平均溶出率は42.6%、41.2分における試験製剤の平均溶出率は93.0%であり、標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。また、平均溶出ラグ時間の差(4.2分)は10分以内であり、ガイドラインの判定基準(③a)に適合した。

表 6 試験製剤と標準製剤の溶出試験結果

(回転数：50rpm、試験液：pH4.0、ラグ時間補正後、ヒドロクロロチアジド)

時間	溶出率 (%)		時間	溶出率 (%)	
	試験製剤			標準製剤	
8分	42.4		4分	18.6	
12分	61.9		8分	40.0	
17分	78.0		13分	60.0	
27分	89.8		23分	80.8	
42分	92.3		38分	88.6	
57分	93.1		53分	91.1	
87分	94.6		83分	93.1	
117分	95.7		113分	93.9	
174分	97.2		173分	94.9	

<判定基準：③a>

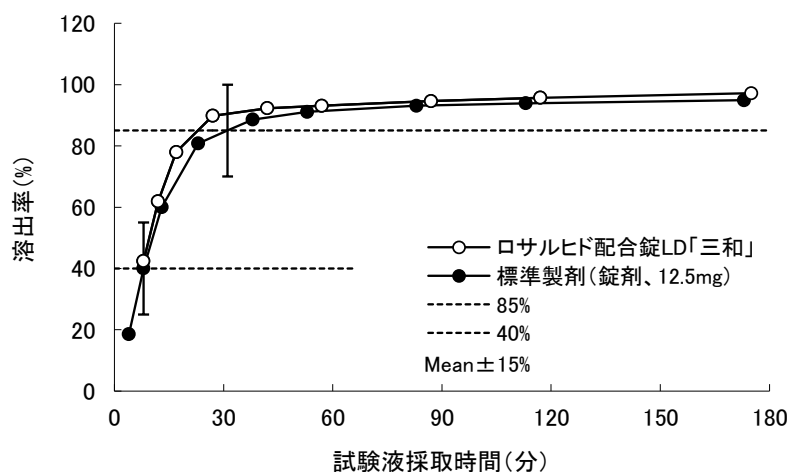


図 4 溶出挙動の比較 (回転数：50rpm、試験液：pH4.0、ラグ時間補正後、ヒドロクロロチアジド)

溶出ラグ時間で補正した結果、8分における試験製剤の平均溶出率は42.4%、31.1分における試験製剤の平均溶出率は90.5%であり、標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。また、平均溶出ラグ時間の差(3.6分)は10分以内であり、ガイドラインの判定基準(③a)に適合した。

表7 試験製剤と標準製剤の溶出試験結果（回転数：50rpm、試験液：pH6.8、ロサルタンカリウム）

時間	溶出率 (%)	
	試験製剤	標準製剤
5分後	14.8	16.3
10分後	46.4	50.0
15分後	71.1	73.9
20分後	86.2	87.6
30分後	95.5	96.2
45分後	97.7	99.0
60分後	98.7	99.6
90分後	99.6	99.8
120分後	100.2	99.9

<判定基準：②>

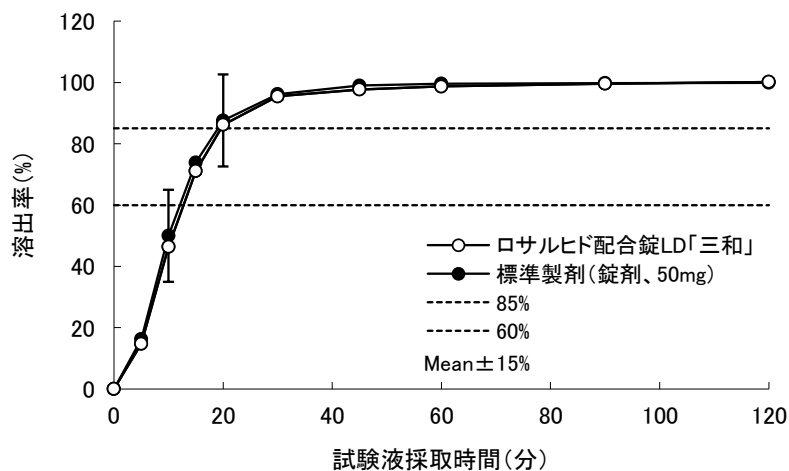


図5 溶出挙動の比較（回転数：50rpm、試験液：pH6.8、ロサルタンカリウム）

表8 試験製剤と標準製剤の溶出試験結果（回転数：50rpm、試験液：pH6.8、ヒドロクロロチアジド）

時間	溶出率 (%)	
	試験製剤	標準製剤
5分後	10.2	13.1
10分後	39.3	43.7
15分後	63.0	66.7
20分後	77.7	80.3
30分後	88.6	90.6
45分後	94.0	95.6
60分後	96.5	97.3
90分後	98.4	98.8
120分後	99.3	99.5

<判定基準：②>

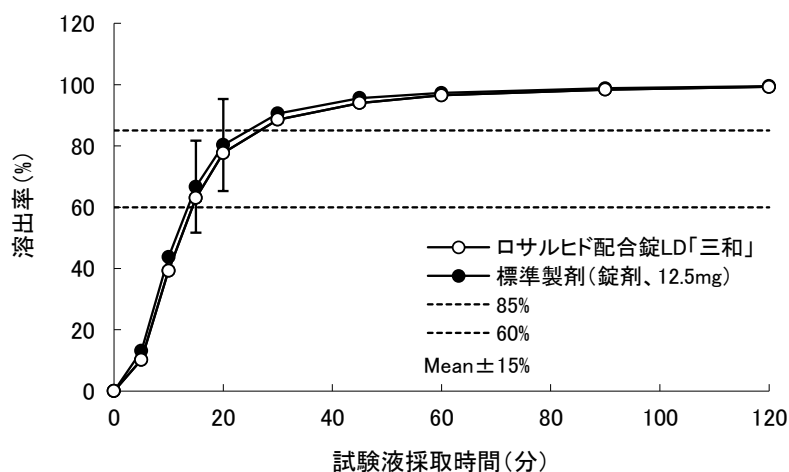


図6 溶出挙動の比較（回転数：50rpm、試験液：pH6.8、ヒドロクロロチアジド）

表 9 試験製剤と標準製剤の溶出試験結果（回転数：50rpm、試験液：水、ロサルタンカリウム）

時間	溶出率 (%)	
	試験製剤	標準製剤
5 分後	23.0	16.4
10 分後	54.3	52.3
15 分後	77.6	76.1
20 分後	91.1	89.6
30 分後	97.8	97.1
45 分後	99.5	99.6
60 分後	99.9	100.0
90 分後	100.0	100.7
120 分後	100.0	100.5

<判定基準：②>

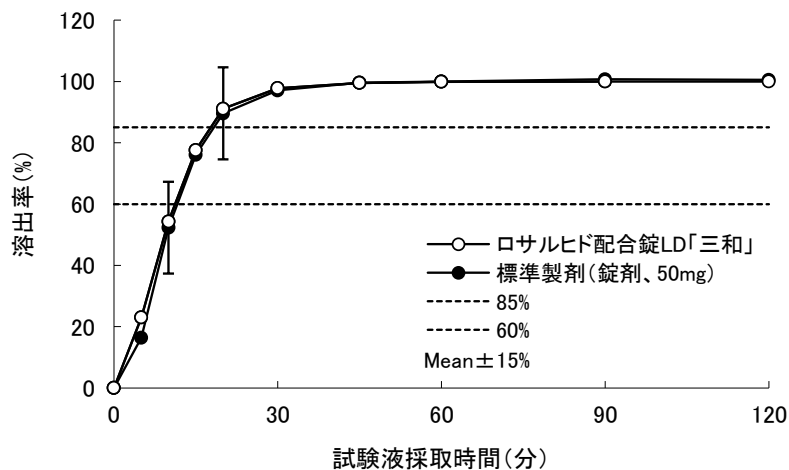


図 7 溶出挙動の比較（回転数：50rpm、試験液：水、ロサルタンカリウム）

表 10 試験製剤と標準製剤の溶出試験結果（回転数：50rpm、試験液：水、ヒドロクロロチアジド）

時間	溶出率 (%)	
	試験製剤	標準製剤
5 分後	16.9	12.8
10 分後	46.1	45.7
15 分後	68.7	69.1
20 分後	82.2	82.6
30 分後	90.3	91.8
45 分後	94.8	96.2
60 分後	96.7	97.8
90 分後	98.2	99.6
120 分後	98.8	100.1

<判定基準：②>

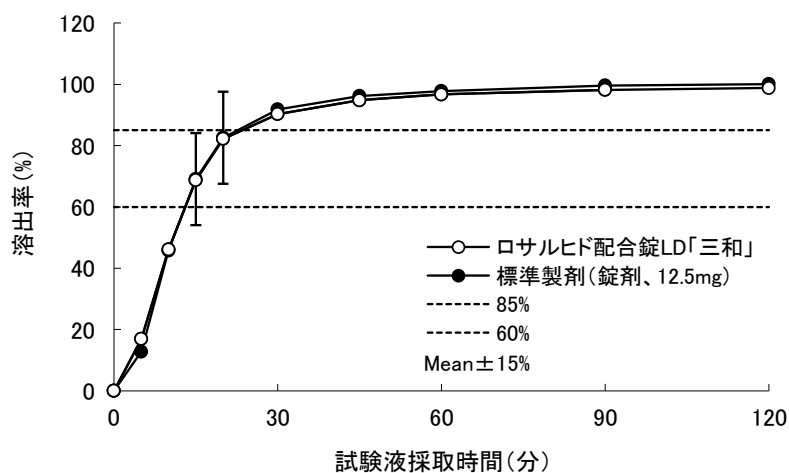


図 8 溶出挙動の比較（回転数：50rpm、試験液：水、ヒドロクロロチアジド）

表 11 試験製剤と標準製剤の溶出試験結果（回転数：100rpm、試験液：pH4.0、ロサルタンカリウム）

時間	溶出率 (%)	
	試験製剤	標準製剤
5 分後	25.0	10.6
10 分後	66.8	46.4
15 分後	89.2	78.6
20 分後	100.6	95.3
30 分後	100.5	99.3
45 分後	100.7	100.1
60 分後	100.0	100.6

<判定基準：②>

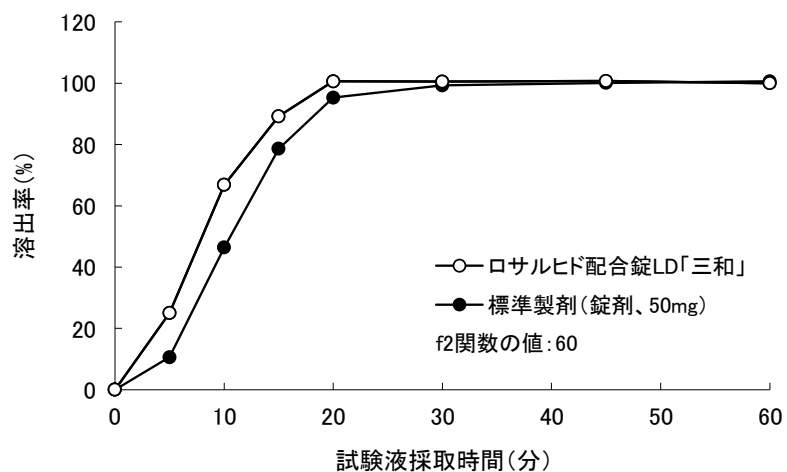


図 9 溶出挙動の比較（回転数：100rpm、試験液：pH4.0、ロサルタンカリウム）

表 12 試験製剤と標準製剤の溶出試験結果（回転数：100rpm、試験液：pH4.0、ヒドロクロロチアジド）

時間	溶出率 (%)	
	試験製剤	標準製剤
5 分後	23.0	9.8
10 分後	65.9	46.9
15 分後	90.9	80.7
20 分後	99.9	96.9
30 分後	100.2	100.5
45 分後	100.7	100.6
60 分後	100.5	100.9

<判定基準：②>

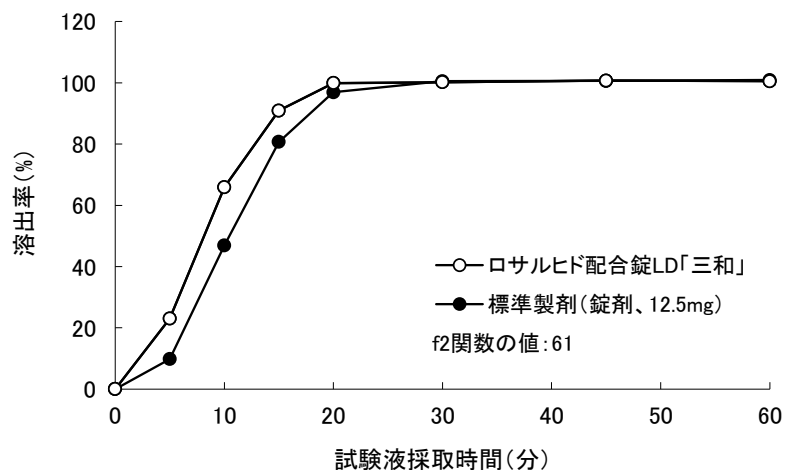


図 10 溶出挙動の比較（回転数：100rpm、試験液：pH4.0、ヒドロクロロチアジド）



第十六改正日本薬局方医薬品各条「ロタルタンカリウム・ヒドロクロロチアジド錠」の規格に対する適合性

試験検体：ロサルヒド配合錠LD「三和」

溶出試験法：第十六改正日本薬局方一般試験法の溶出試験法（回転バスケット法）による

試験条件：表13に示した。

表13 試験条件

試験液の量	900mL
試験液の温度	37±0.5℃
回転数	100rpm
試験液	水

溶出規格：（ロサルタンカリウム） 30分間の溶出率は85%以上

（ヒドロクロロチアジド） 45分間の溶出率は80%以上

結果

試験結果を表14に示した。

表14 溶出試験結果

ロサルタンカリウム 30分後の溶出率 (%)	ヒドロクロロチアジド 45分後の溶出率 (%)
最小値～最大値	最小値～最大値
99～102	92～94

結論

ロサルヒド配合錠LD「三和」は日本薬局方医薬品各条に定められたロタルタンカリウム・ヒドロクロロチアジド錠の溶出規格に適合していることが確認されている。