

カルボシステイン錠 500mg 「タイヨー」 の溶出試験

緒言

カルボシステイン錠 500mg 「タイヨー」につき、先発の標準製剤を対照として、下記に示す後発医薬品の生物学的同等性試験のガイドラインに従い、溶出試験を実施した。

試験方法

(1) 製剤

試験製剤：カルボシステイン錠 500mg 「タイヨー」	Lot. M7KA2
大洋薬品工業株式会社製	
標準製剤：ムコダイン錠 500mg	Lot. FK42
杏林製薬株式会社製	

(2) 試験条件

試験法：溶出試験法第2法（パドル法）

試験液温：37℃

試験液量：900mL

試験液：＜回転数：毎分 50 回転＞

- ・日本薬局方溶出試験第1液 (pH1.2)
- ・薄めた McIlvaine の緩衝液 (pH5.0)
- ・日本薬局方崩壊試験第2液 (pH6.8)
- ・水 (日局精製水)

＜回転数：毎分 100 回転＞

- ・薄めた McIlvaine の緩衝液 (pH5.0)

ベッセル数：各 12 ベッセル

測定方法：液体クロマトグラフィー

試験結果

標準製剤を対照としたカルボシステイン錠 500mg 「タイヨー」 の溶出試験結果を表 1～5 及び図 1～5 にそれぞれ示す。

結論

溶出試験の結果より試験製剤と標準製剤の平均溶出率を比較したところ、50rpm の pH1.2 及び 100rpm の pH5.0 では基準に適合したが、50rpm の pH5.0, pH6.8 及び水では基準に適合しなかった。しかし、生物学的同等性試験ガイドラインにおいて「溶出試験の同等性の判定は生物学的に同等であることを意味するものではない」と述べられている。今回、当該製剤の体内薬物動態を確認したところ、両製剤は生物学的に同等である結果が得られた。従って、この溶出試験結果の違いは、血中濃度に反映されず問題ないものである。

表1 カルボシステイン錠 500mg「タイヨー」の溶出試験結果 (pH1.2, 50rpm)

製剤	ベッセル数	時間(分)							
		5	10	15	30	45	60	90	120
試験製剤	1	9.0	38.7	72.3	93.4	98.8	101.4	101.0	103.2
	2	22.5	66.4	87.2	99.5	100.7	102.4	101.8	104.1
	3	21.6	62.4	87.5	99.8	101.3	99.9	100.8	102.9
	4	17.9	59.4	75.5	90.3	99.1	102.0	101.7	102.1
	5	13.2	51.3	78.6	93.4	100.0	102.4	102.9	102.4
	6	5.7	31.3	52.0	79.4	88.8	91.7	96.6	98.3
	7	8.0	33.4	59.6	84.6	92.9	101.9	101.1	103.4
	8	11.7	43.0	71.4	95.9	99.8	102.3	104.3	103.6
	9	20.7	54.2	74.9	95.0	99.1	102.9	102.3	102.0
	10	7.4	25.4	46.9	83.9	91.8	94.3	97.1	99.0
	11	15.9	48.6	76.0	94.2	100.1	102.7	101.4	102.9
	12	7.0	40.8	66.1	92.3	97.5	101.5	103.1	104.0
		平均	13.4	46.2	70.7	91.8	97.5	100.5	101.2
	標準偏差	6.2	13.0	12.6	6.3	4.0	3.6	2.3	1.8
標準製剤	1	18.2	62.0	74.4	82.1	86.1	89.5	93.0	96.6
	2	26.3	57.8	71.1	80.0	87.0	90.6	97.7	100.8
	3	12.9	36.1	50.1	70.5	80.9	85.5	90.6	95.0
	4	27.1	62.8	75.0	85.3	93.0	96.6	99.9	101.6
	5	29.2	54.3	65.5	82.2	88.8	90.9	94.5	96.4
	6	19.2	37.3	52.5	67.7	80.9	85.4	93.1	95.9
	7	18.3	52.9	62.9	80.6	89.6	95.2	98.5	100.0
	8	16.9	43.2	56.1	73.5	82.5	88.6	94.2	98.5
	9	15.3	32.7	45.3	62.4	70.7	80.1	87.5	94.0
	10	7.0	21.6	30.7	49.0	61.0	70.5	81.9	90.4
	11	45.6	69.6	77.3	89.8	96.9	102.1	102.3	104.8
	12	32.5	59.7	64.9	76.5	85.3	91.1	97.8	102.4
		平均	22.4	49.2	60.5	75.0	83.6	88.8	94.3
	標準偏差	10.3	14.7	14.0	11.3	9.7	8.1	5.7	4.1

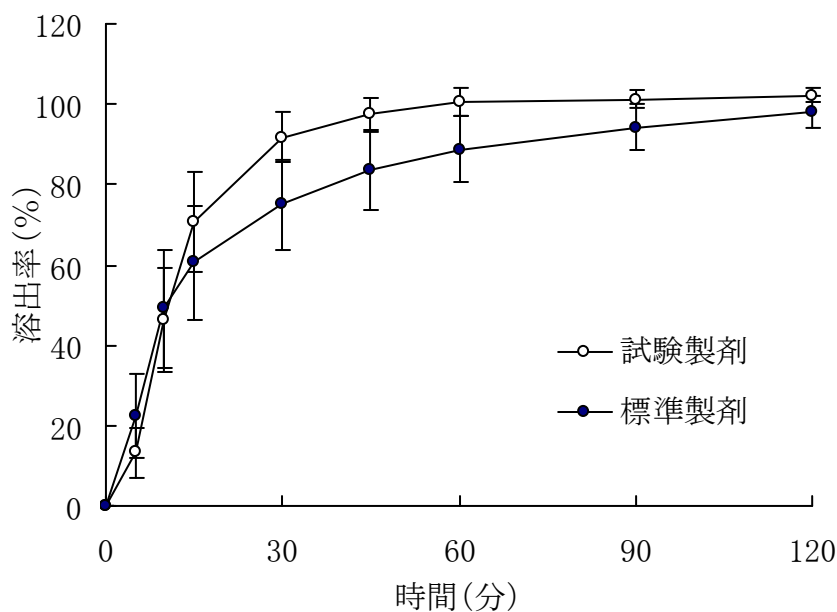


図1 カルボシステイン錠 500mg「タイヨー」の溶出試験結果 (pH1.2, 50rpm)

表2 カルボシステイン錠 500mg「タイヨー」の溶出試験結果 (pH5.0, 50rpm)

製剤	ベッセル数	時間(分)								
		5	10	15	30	45	60	90	120	180
試験製剤	1	17.7	60.0	88.1	97.9	99.0	100.6	102.2	101.0	103.9
	2	14.5	51.1	78.5	97.5	98.9	101.0	100.6	100.8	103.0
	3	20.9	67.9	91.7	99.8	98.1	101.6	101.4	99.6	103.7
	4	15.9	54.5	77.2	94.7	97.6	102.1	102.1	101.6	103.9
	5	13.3	46.6	71.0	92.9	98.1	100.9	101.0	102.0	103.0
	6	13.8	55.7	77.2	94.5	98.3	98.6	101.1	101.2	102.0
	7	13.0	49.0	65.5	86.1	89.2	98.0	101.9	99.5	102.8
	8	16.6	60.6	79.1	92.9	96.9	100.9	95.7	101.1	104.2
	9	4.9	24.1	45.3	79.9	85.9	95.6	99.2	100.4	102.3
	10	17.2	55.5	79.8	97.9	98.8	101.6	101.6	102.2	104.9
	11	30.2	70.4	84.4	95.7	100.4	101.3	100.1	98.9	103.1
	12	17.0	55.0	75.2	92.3	101.4	98.6	99.2	99.9	102.1
	平均	16.3	54.2	76.1	93.5	96.9	100.1	100.5	100.7	103.2
標準偏差	5.9	11.8	12.0	5.6	4.6	1.9	1.8	1.0	0.9	
標準製剤	1	35.1	61.0	66.1	72.0	76.2	79.9	84.5	92.3	98.8
	2	6.3	33.4	47.5	61.2	69.4	72.0	79.9	84.8	91.9
	3	19.3	38.7	49.9	58.4	65.1	65.8	78.6	83.1	90.7
	4	17.8	35.4	46.1	57.1	62.2	71.0	78.4	83.8	86.5
	5	14.3	34.2	46.6	68.4	73.4	79.7	86.4	87.2	94.4
	6	11.3	21.4	33.4	50.4	60.7	64.4	78.3	81.8	85.9
	7	61.3	71.6	74.7	79.2	84.9	88.8	94.9	97.8	104.7
	8	49.5	69.1	72.0	78.2	82.0	85.8	90.7	96.9	102.0
	9	37.2	66.7	73.2	78.5	83.4	87.6	92.0	97.4	102.0
	10	10.3	22.0	28.6	42.6	49.9	56.3	70.3	78.0	86.6
	11	19.8	55.6	66.0	77.6	84.0	89.1	94.3	97.8	101.2
	12	13.6	38.3	52.5	63.0	72.5	77.9	83.7	88.4	93.2
	平均	24.7	45.6	54.7	65.6	72.0	76.5	84.3	89.1	94.8
標準偏差	17.3	18.2	15.5	12.1	11.0	10.7	7.6	7.1	6.8	

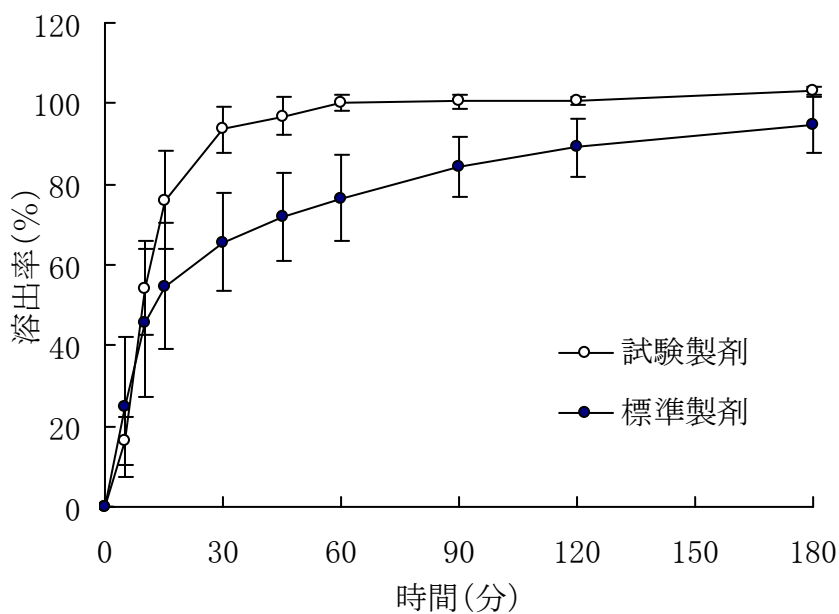


図2 カルボシステイン錠 500mg「タイヨー」の溶出試験結果 (pH5.0, 50rpm)

表3 カルボシステイン錠 500mg「タイヨー」の溶出試験結果 (pH6.8, 50rpm)

製剤	ベッセル数	時間(分)							
		5	10	15	30	45	60	90	120
試験製剤	1	20.1	58.2	81.7	93.2	98.2	99.7	103.4	101.3
	2	14.6	52.7	82.3	98.2	100.5	102.0	104.5	102.8
	3	21.7	62.8	86.4	98.0	100.6	102.4	105.0	103.8
	4	18.5	58.3	80.1	96.6	99.4	103.7	103.5	102.5
	5	13.8	50.0	76.3	97.4	101.1	101.5	106.0	101.9
	6	8.0	34.3	58.0	87.2	93.0	98.9	104.5	102.4
	7	8.4	38.2	62.8	96.1	99.7	99.9	101.0	101.8
	8	17.4	56.7	82.3	94.6	98.0	100.6	102.8	104.0
	9	18.1	62.0	86.9	97.2	100.6	101.2	103.6	104.4
	10	24.6	66.6	86.7	99.2	100.6	100.9	103.3	103.3
	11	12.4	42.3	67.4	94.4	97.1	99.0	103.2	104.5
	12	15.0	52.5	78.9	97.6	99.2	101.0	103.5	104.5
		平均	16.1	52.9	77.5	95.8	99.0	100.9	103.7
	標準偏差	5.0	10.1	9.7	3.2	2.3	1.4	1.2	1.1
標準製剤	1	14.0	33.3	54.9	69.6	78.5	84.1	90.2	94.5
	2	44.5	61.4	68.1	77.2	83.6	88.8	96.1	100.1
	3	9.3	20.0	28.8	46.8	63.9	70.6	81.5	89.6
	4	17.1	33.2	43.9	59.6	66.8	73.2	82.2	87.7
	5	17.7	52.7	64.6	73.5	79.4	86.7	93.1	97.3
	6	19.9	40.1	53.3	70.6	78.0	84.0	91.8	95.1
	7	18.2	61.3	72.5	80.7	87.9	91.7	97.8	102.6
	8	29.1	51.8	60.0	74.8	81.6	88.3	93.8	98.1
	9	20.7	41.7	53.2	71.7	81.4	88.7	96.2	98.4
	10	25.5	50.0	60.0	72.9	79.8	84.8	91.5	97.0
	11	14.2	35.0	46.0	62.4	74.7	81.8	91.3	95.4
	12	28.0	51.7	60.4	69.5	77.5	83.3	90.5	95.6
		平均	21.5	44.4	55.5	69.1	77.8	83.8	91.3
	標準偏差	9.3	12.6	11.8	9.1	6.7	6.3	5.0	4.1

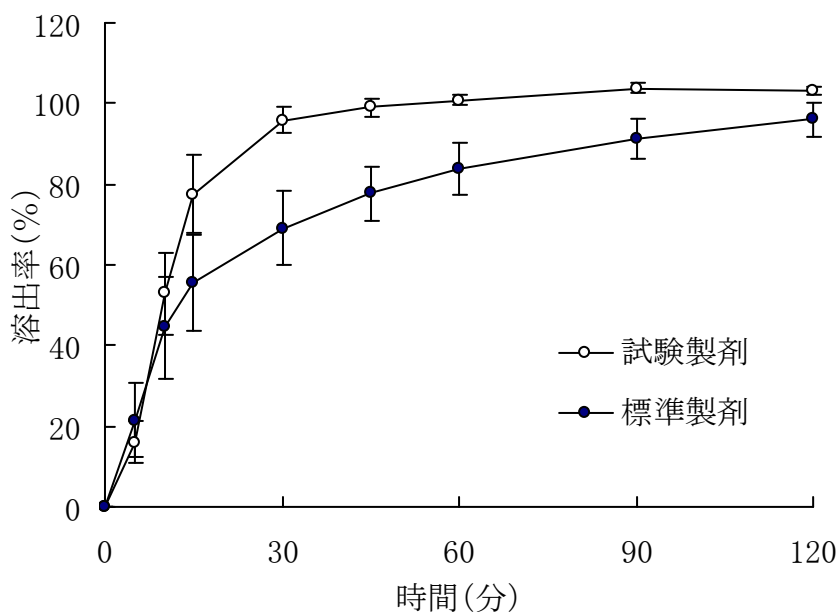


図3 カルボシステイン錠 500mg「タイヨー」の溶出試験結果 (pH6.8, 50rpm)

表 4 カルボシステイン錠 500mg 「タイヨー」の溶出試験結果（水，50rpm）

製剤	ベッセル数	時間(分)							
		5	10	15	30	45	60	90	120
試験製剤	1	20.2	56.7	75.9	90.2	93.7	97.6	101.0	102.5
	2	10.0	35.6	56.7	82.8	92.8	98.9	101.5	99.7
	3	22.3	65.2	84.1	89.9	94.5	98.3	102.8	102.7
	4	18.7	56.3	77.4	93.8	97.7	100.7	102.8	102.2
	5	20.1	59.0	77.6	92.3	96.7	99.5	102.9	102.5
	6	11.6	42.3	70.0	88.4	94.7	97.6	101.0	102.0
	7	11.5	43.2	60.0	82.7	88.3	88.6	96.1	98.5
	8	12.7	44.0	66.3	82.1	90.3	91.7	100.5	103.4
	9	10.4	42.4	70.4	89.2	94.2	93.7	101.3	101.9
	10	20.1	62.7	79.1	89.0	94.6	93.0	101.5	100.7
	11	19.2	55.7	74.7	89.0	96.0	95.4	100.3	100.2
	12	20.4	59.4	81.6	92.7	98.9	97.9	101.1	102.8
	平均	16.4	51.9	72.8	88.5	94.4	96.1	101.1	101.6
標準偏差	4.7	9.7	8.4	4.0	3.0	3.6	1.8	1.5	
標準製剤	1	15.3	32.4	42.6	58.2	67.3	74.4	80.0	84.8
	2	26.8	57.9	65.2	71.9	75.3	81.5	86.6	93.9
	3	18.7	48.2	58.2	66.5	71.9	75.0	77.9	85.8
	4	41.2	59.9	64.5	72.1	77.1	79.0	88.7	92.9
	5	2.7	14.2	22.5	37.6	49.8	56.1	66.8	74.9
	6	45.2	63.1	69.8	75.5	80.3	80.8	92.2	96.7
	7	18.3	42.7	53.0	62.8	67.7	73.7	81.8	88.2
	8	19.4	50.3	60.0	69.2	75.9	79.4	85.0	89.3
	9	14.1	29.7	40.7	57.9	64.2	72.1	83.3	89.2
	10	23.5	44.4	52.2	63.2	72.0	77.6	84.7	92.3
	11	28.1	49.7	56.3	64.1	68.2	74.4	80.9	89.5
	12	19.5	36.2	45.5	59.4	68.2	78.1	86.8	91.8
	平均	22.7	44.1	52.5	63.2	69.8	75.2	82.9	89.1
標準偏差	11.6	14.1	13.1	9.9	7.9	6.7	6.4	5.6	

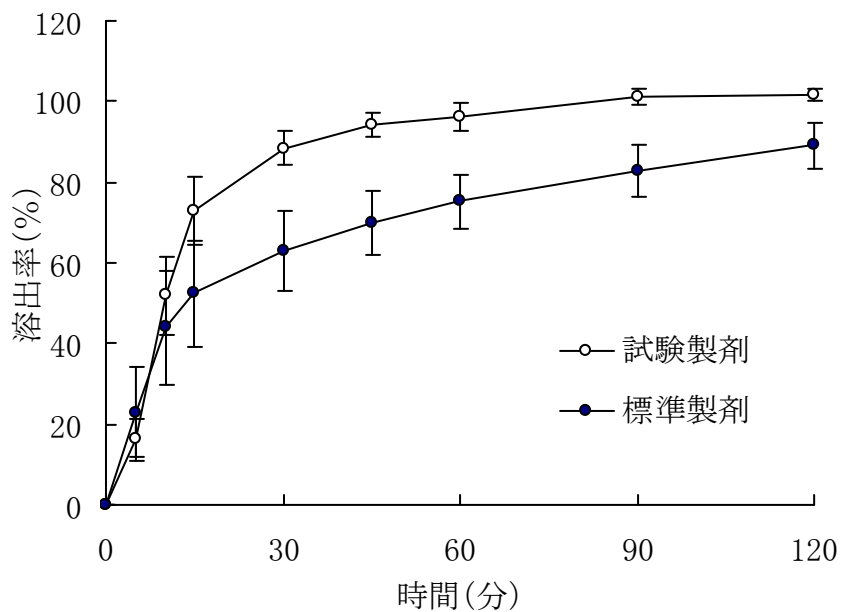


図 4 カルボシステイン錠 500mg 「タイヨー」の溶出試験結果（水，50rpm）

表5 カルボシステイン錠 500mg 「タイヨー」の溶出試験結果 (pH5.0, 100rpm)

製剤	ベッセル数	時間(分)			
		5	10	15	30
試験製剤	1	49.1	77.4	92.8	103.1
	2	31.8	75.1	97.2	101.8
	3	22.3	62.3	81.9	100.5
	4	39.3	83.2	99.0	101.9
	5	29.0	84.8	104.9	104.6
	6	51.1	102.1	105.7	104.6
	7	31.6	79.1	98.9	102.6
	8	54.2	90.8	100.0	103.0
	9	23.7	70.9	89.4	100.7
	10	51.1	91.9	97.8	100.9
	11	16.4	64.9	84.6	101.3
	12	43.9	87.9	102.4	101.6
		平均	37.0	80.9	96.2
	標準偏差	12.9	11.6	7.6	1.4
標準製剤	1	74.8	100.2	104.4	105.5
	2	87.3	100.4	102.3	103.8
	3	87.7	99.5	100.7	104.0
	4	61.1	86.6	97.3	103.7
	5	67.8	93.9	100.0	104.3
	6	50.0	88.9	99.8	102.2
	7	91.4	97.9	100.2	105.7
	8	50.7	93.4	99.8	103.7
	9	91.6	99.8	103.0	104.4
	10	86.6	99.1	100.5	103.9
	11	79.5	95.3	100.3	105.4
	12	68.2	91.8	100.9	105.7
		平均	74.7	95.6	100.8
	標準偏差	15.1	4.7	1.8	1.1

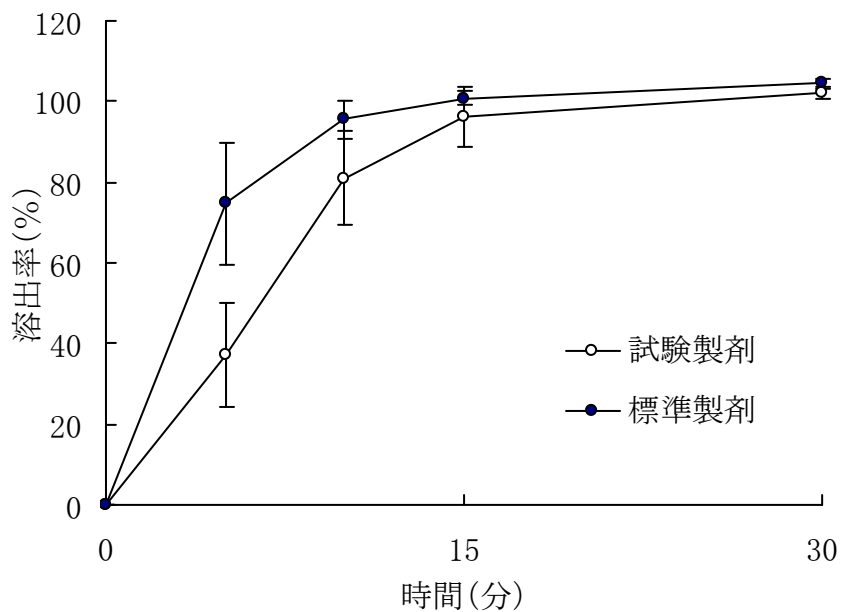


図5 カルボシステイン錠 500mg 「タイヨー」の溶出試験結果 (pH5.0, 100rpm)