

ベニジピン塩酸塩錠 2mg 「タイヨー」の溶出試験

緒言

ベニジピン塩酸塩錠 2mg 「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

標準製剤：協和発酵工業(株)製 コニール錠 2 (ロット 664BCG)

試験製剤：大洋薬品工業(株)製 ベニジピン塩酸塩錠 2mg 「タイヨー」(ロット K7XJ)

(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：日局第1液(pH1.2), McIlvaineの緩衝液(pH4.0), 日局第2液(pH6.8),
水(日局精製水) <回転数：毎分50回転>

：日局第1液(pH1.2) <回転数：毎分100回転>

ベッセル数：各12ベッセル

測定方法：液体クロマトグラフ法

試験結果

標準製剤を対照としたベニジピン塩酸塩錠 2mg 「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。

表1 ベニジピン塩酸塩錠 2mg「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
試験製剤	1	8.6	46.5	84.3	99.0
	2	17.2	58.3	91.9	100.3
	3	25.9	77.1	101.1	101.6
	4	26.6	75.8	101.8	104.1
	5	19.3	68.9	99.0	103.2
	6	9.8	40.5	79.6	101.4
	7	20.6	67.6	99.5	102.5
	8	15.3	56.5	90.5	103.8
	9	18.0	55.2	92.4	99.5
	10	27.6	82.3	99.6	103.6
	11	36.3	92.5	101.2	103.5
	12	27.0	61.6	95.9	107.1
		平均	21.0	65.2	94.7
	標準偏差	8.0	15.1	7.2	2.3
標準製剤	1	3.6	31.5	72.3	86.7
	2	10.8	47.5	80.4	90.8
	3	2.4	31.4	68.0	95.0
	4	9.6	52.0	89.2	96.3
	5	1.7	19.5	39.1	96.3
	6	32.1	83.9	92.1	87.4
	7	10.8	32.8	68.8	96.1
	8	25.5	84.6	99.2	93.7
	9	20.7	67.2	94.2	96.4
	10	30.0	78.1	95.4	99.3
	11	9.6	22.3	70.1	90.4
	12	14.9	67.6	90.7	95.6
		平均	14.3	51.5	80.0
	標準偏差	10.5	24.1	17.2	3.9

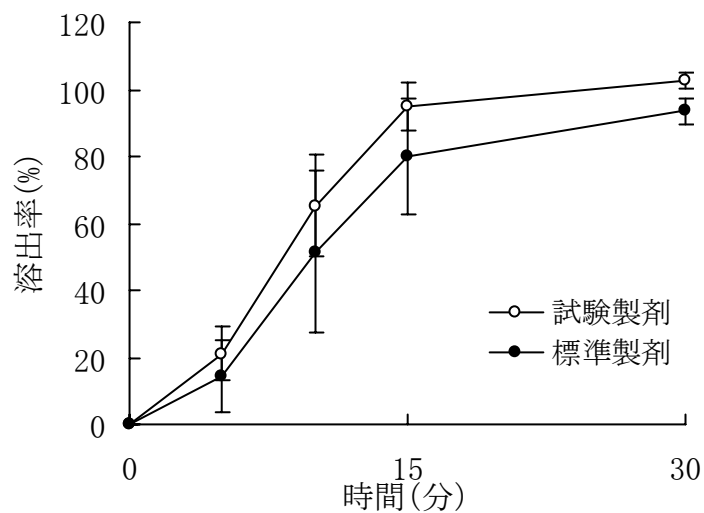


図1 ベニジピン塩酸塩錠 2mg「タイヨー」の溶出試験結果 (pH1.2, 50rpm)

表2 ベニジピン塩酸塩錠 2mg 「タイヨー」の溶出試験結果 (pH4.0, 50rpm)

製剤	ベッセル数	時間 (分)			
		5	10	15	30
試験製剤	1	11.1	54.5	94.4	105.4
	2	40.6	95.1	105.5	105.0
	3	9.6	51.7	90.9	103.6
	4	20.8	72.9	103.3	108.1
	5	35.3	91.0	102.7	108.3
	6	14.8	59.3	95.3	105.0
	7	9.8	49.1	86.7	101.1
	8	35.0	94.6	103.3	104.7
	9	19.8	57.2	86.6	108.7
	10	30.4	85.1	101.3	105.5
	11	12.5	59.0	95.7	105.5
	12	23.9	74.3	99.2	103.1
	平均		22.0	70.3	97.1
標準偏差		11.0	17.4	6.5	2.2
標準製剤	1	4.2	39.0	80.8	95.8
	2	14.5	66.1	100.6	107.8
	3	16.9	77.8	103.3	108.7
	4	3.5	40.3	85.0	107.3
	5	29.9	86.1	103.8	107.7
	6	9.3	58.1	96.1	108.7
	7	20.1	67.7	98.6	103.0
	8	32.1	88.0	102.6	105.1
	9	2.6	35.7	78.1	101.3
	10	27.5	85.8	99.5	102.7
	11	3.2	30.7	69.0	104.3
	12	32.2	86.8	101.8	103.9
	平均		16.3	63.5	93.3
標準偏差		11.9	22.1	11.8	3.8

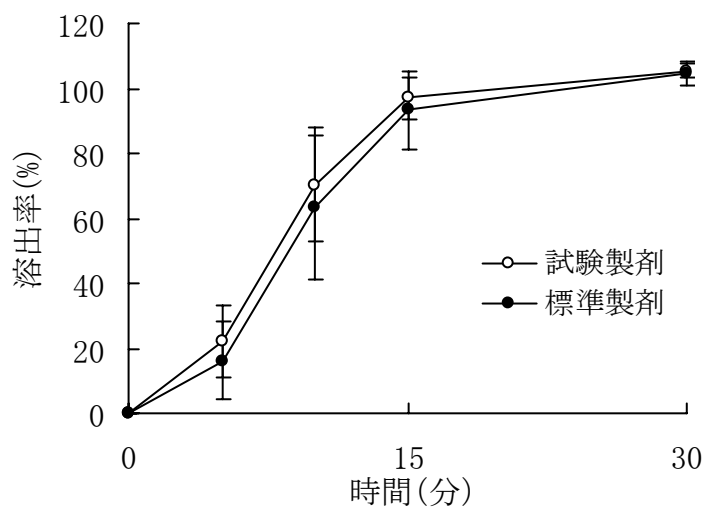


図2 ベニジピン塩酸塩錠 2mg 「タイヨー」の溶出試験結果 (pH4.0, 50rpm)

表3 ベンジピン塩酸塩錠 2mg 「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	180	240	300	360
試験製剤	1	1.7	13.8	22.6	31.4	42.3	46.8	56.9	60.3	59.4	49.6	48.1	33.5
	2	1.2	9.6	18.9	30.0	40.8	46.6	54.5	55.4	57.4	47.9	43.3	33.3
	3	0.0	7.4	16.6	32.8	40.7	46.5	53.8	55.2	58.6	46.8	46.4	32.6
	4	0.8	8.0	16.9	32.2	40.9	47.1	54.3	55.9	60.6	45.6	47.8	37.4
	5	2.0	12.0	21.5	34.7	43.3	48.1	56.1	55.4	62.7	47.0	46.8	32.1
	6	1.3	9.6	19.2	33.8	42.7	48.0	54.1	57.4	64.1	50.2	44.7	36.0
	7	2.0	9.0	19.0	32.4	39.1	45.6	49.8	55.6	55.9	46.3	48.7	42.4
	8	1.2	7.8	17.0	31.9	39.5	45.6	52.6	57.3	55.2	46.3	47.8	31.8
	9	1.6	9.6	18.7	32.0	38.4	46.4	51.2	57.7	58.0	49.6	44.9	41.7
	10	2.1	10.2	19.8	33.2	41.4	46.3	51.8	56.5	55.9	43.5	44.1	39.1
	11	1.2	5.9	13.9	29.5	38.7	44.1	50.2	55.6	59.9	44.5	45.5	37.2
	12	2.0	10.3	19.5	33.2	39.1	46.8	52.1	55.7	60.0	51.8	46.1	41.0
		平均	1.4	9.4	18.6	32.3	40.6	46.5	53.1	56.5	59.0	47.4	46.2
	標準偏差	0.6	2.1	2.3	1.5	1.6	1.1	2.2	1.5	2.7	2.5	1.7	3.9
標準製剤	1	0.7	8.6	24.6	41.3	49.2	50.4	55.0	54.8	44.0	33.3	27.5	22.3
	2	2.3	12.7	29.5	43.3	51.1	51.5	53.9	55.3	45.5	35.3	28.0	20.8
	3	1.4	11.0	26.0	42.1	49.4	53.7	53.5	54.4	44.4	34.8	26.4	21.8
	4	3.9	17.1	30.1	44.7	51.3	53.5	55.7	55.5	45.6	36.8	30.0	23.1
	5	2.0	14.6	29.3	44.6	50.4	52.8	53.4	53.3	41.8	32.9	25.6	21.4
	6	2.7	17.9	42.3	47.6	53.3	53.9	54.9	55.6	42.1	33.4	25.4	20.1
	7	1.9	5.7	16.1	38.6	47.7	50.4	54.2	52.2	45.9	35.0	24.6	21.7
	8	2.8	8.6	22.6	40.4	45.7	50.9	53.7	49.0	45.1	34.0	25.0	21.1
	9	7.7	22.4	35.5	48.0	50.1	55.7	58.2	54.2	44.2	33.9	28.1	22.0
	10	3.8	14.5	28.3	41.7	48.3	52.7	55.9	51.7	45.9	35.7	28.3	20.9
	11	2.5	6.8	18.4	38.7	45.1	49.6	53.7	50.7	47.6	36.8	30.7	24.5
	12	3.7	10.7	26.5	42.7	48.4	51.8	56.5	53.1	48.2	35.4	29.0	23.8
		平均	3.0	12.6	27.4	42.8	49.2	52.2	54.9	53.3	45.0	34.8	27.4
	標準偏差	1.8	5.0	7.0	3.0	2.3	1.8	1.5	2.1	1.9	1.3	2.0	1.3

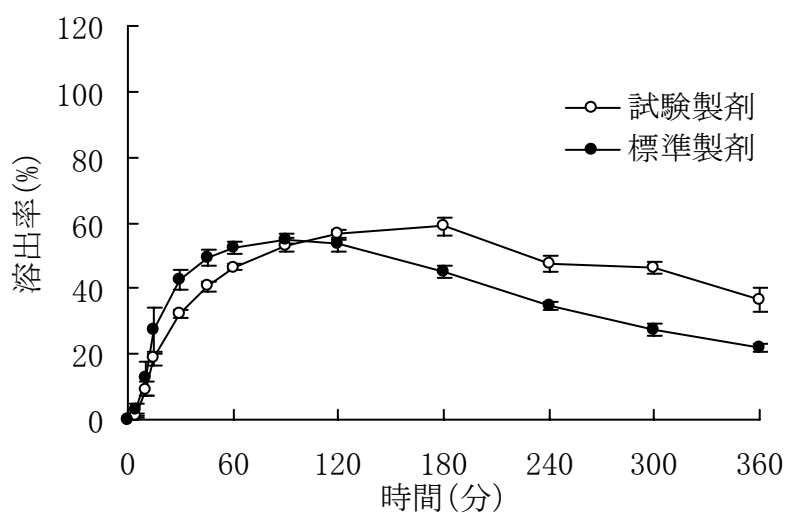


図3 ベンジピン塩酸塩錠 2mg 「タイヨー」の溶出試験結果 (pH6.8, 50rpm)

表4 ベニジピン塩酸塩錠 2mg 「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	180	240	300	360
試験製剤	1	9.0	34.8	63.4	72.4	80.8	84.6	90.0	93.9	96.8	98.3	98.4	103.4
	2	2.3	23.5	45.2	62.1	71.0	76.3	82.7	83.8	86.5	92.3	94.5	98.2
	3	2.2	22.9	41.5	59.6	69.7	75.0	84.8	87.4	91.6	96.6	99.1	102.0
	4	10.4	43.5	56.5	70.0	77.6	83.8	88.5	89.5	89.8	95.0	95.6	100.8
	5	5.1	30.6	54.3	68.2	79.7	84.1	90.1	91.0	91.3	95.2	98.5	101.3
	6	5.8	31.1	52.6	71.2	79.0	83.1	88.8	89.7	91.4	98.7	96.4	102.6
	7	6.9	26.3	46.3	65.8	74.0	79.5	85.1	89.3	92.4	94.9	94.2	97.3
	8	3.7	20.3	44.7	69.1	76.8	81.2	86.3	87.7	90.4	90.6	90.1	90.8
	9	9.5	33.7	54.8	75.0	80.7	84.9	89.5	92.8	96.5	96.1	96.7	98.2
	10	9.2	35.5	52.1	70.6	76.6	82.1	86.2	90.3	95.4	97.7	95.6	97.2
	11	3.9	23.1	37.3	57.8	66.5	70.3	77.3	81.0	85.4	86.0	87.8	87.7
	12	6.3	27.8	45.5	71.2	77.8	83.1	88.1	91.3	94.0	97.1	96.5	97.0
		平均	6.2	29.4	49.5	67.8	75.9	80.7	86.5	89.0	91.8	94.9	95.3
	標準偏差	2.9	6.7	7.3	5.3	4.6	4.6	3.7	3.6	3.6	3.7	3.4	4.7
標準製剤	1	10.9	35.3	58.2	76.8	85.4	85.1	87.3	72.1	79.5	76.5	74.4	78.3
	2	6.6	34.8	59.7	77.4	80.7	86.6	85.7	84.6	82.5	77.3	75.6	78.1
	3	2.9	22.8	45.3	70.3	79.9	81.8	83.9	83.4	81.8	79.3	74.0	69.7
	4	2.8	21.9	44.2	67.7	77.3	84.7	85.4	79.5	79.9	77.1	71.5	72.7
	5	3.5	22.7	43.6	66.9	74.9	78.3	78.4	79.9	74.2	69.6	69.1	76.2
	6	11.6	27.1	55.0	73.0	78.6	82.2	82.2	79.6	73.8	75.7	75.7	78.3
	7	22.1	51.1	66.1	77.8	84.4	83.7	86.2	81.8	84.0	81.2	81.3	81.9
	8	17.3	52.0	67.6	77.8	83.0	85.2	86.9	81.7	83.6	82.4	82.4	83.5
	9	13.0	46.0	64.2	75.8	82.8	82.0	83.7	82.8	82.6	79.0	78.7	80.2
	10	8.0	39.0	66.1	82.1	82.7	87.4	86.1	86.5	85.3	83.4	82.3	83.4
	11	12.6	48.6	63.7	74.4	73.4	80.3	82.0	79.1	82.4	79.3	76.3	78.1
	12	19.4	52.3	66.0	78.6	80.5	82.9	83.3	74.9	81.5	77.6	76.7	76.7
		平均	10.9	37.8	58.3	74.9	80.3	83.4	84.3	80.5	80.9	78.2	76.5
	標準偏差	6.5	12.1	9.2	4.6	3.7	2.6	2.6	4.0	3.6	4.1	4.1	

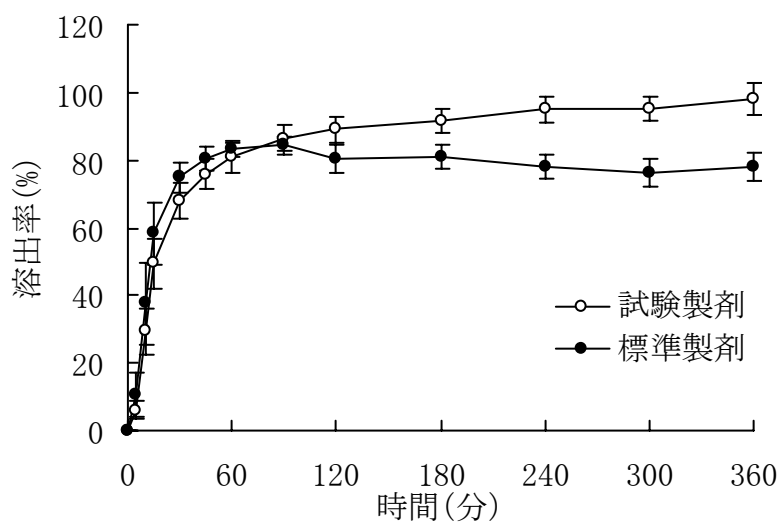


図4 ベニジピン塩酸塩錠 2mg 「タイヨー」の溶出試験結果（水，50rpm）

表5 ベニジピン塩酸塩錠 2mg 「タイヨー」の溶出試験結果 (pH1.2, 100rpm)

製剤	ベッセル数	時間 (分)			
		5	10	15	30
試験製剤	1	22.5	92.8	105.2	104.5
	2	60.4	103.1	105.3	104.0
	3	36.5	99.9	103.9	102.5
	4	57.1	99.9	105.3	105.6
	5	81.3	104.3	104.9	103.1
	6	37.2	102.4	104.6	98.6
	7	66.8	99.9	101.3	101.9
	8	67.1	99.5	102.8	101.1
	9	79.3	102.1	100.6	100.9
	10	56.8	100.7	99.7	102.5
	11	47.4	102.1	103.9	104.0
	12	37.5	93.9	103.9	103.0
		平均	54.2	100.1	103.5
	標準偏差	18.3	3.5	1.9	1.9
標準製剤	1	40.4	83.3	99.5	100.2
	2	26.6	95.9	102.4	105.8
	3	72.1	103.6	106.0	106.8
	4	58.4	109.7	107.6	101.9
	5	90.9	104.5	102.2	100.8
	6	56.6	101.7	100.8	107.9
	7	81.7	105.6	107.4	109.7
	8	32.9	78.3	107.8	112.9
	9	47.0	95.8	103.1	109.1
	10	51.4	107.3	109.0	110.1
	11	60.2	105.8	107.6	110.5
	12	77.7	107.5	104.8	106.2
		平均	58.0	99.9	104.9
	標準偏差	19.8	9.9	3.2	4.1

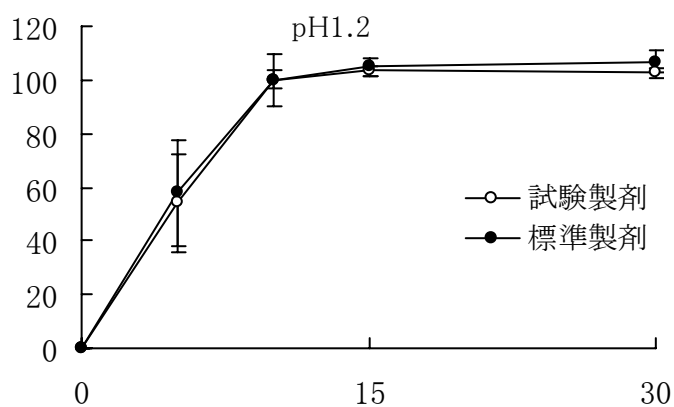


図5 ベニジピン塩酸塩錠 2mg 「タイヨー」の溶出試験結果 (pH1.2, 100rpm)

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、pH4.0 及び 100rpm の pH1.2 では基準に適合したが、50rpm の pH6.8 及び水では基準に適合しなかった。生物学的同等性試験ガイドラインにおいて、この差は「著しい差」ではなく、また、「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。