

【概要】

ビソプロロール fumarate 0.625mg 「明治」は割線錠である。

本剤の分割後の均一性、溶出性及び安定性について検討した。

3ロットにつき、異なる3人の試験者が分割した製剤の製剤均一性の結果を表1に示した。分割者による均一性にばらつきは認められず、規格(判定値は15%を超えない)に適合した。3ロットにつき、異なる3人の試験者が分割した製剤の溶出性の結果を表2に示した。分割者による溶出性にばらつきは認められず、規格(30分間の溶出率85%以上)に適合した。

また、ビソプロロール fumarate 0.625mg 「明治」の分割品について、各種条件下における安定性を評価した。

1)温度苛酷条件(表3)

40℃で3ヵ月まで保存したとき、全ての試験項目において判定基準の範囲内であった。

2)湿度苛酷条件(表4)

25℃/75%RHで3ヵ月まで保存したとき、全ての試験項目において判定基準の範囲内であった。

3)光苛酷条件(表5)

4000luxにて120万lux・hrまで保存したとき、全ての試験項目において判定基準の範囲内であった。

【試験方法】

1.試験製剤及び試験方法

試験製剤

ビソプロロール fumarate 0.625mg 「明治」

Lot No. : P044、P045、P093(分割後の安定性試験はP044のみ)

試験方法

第十七改正日本薬局方第一追補医薬品各条「ビソプロロール fumarate」に準拠した。

2.分割後の均一性及び分割後の溶出性

錠剤10錠を用いた。

3ロットにつき異なる3人の試験者が錠剤ハサミ(お薬チョッキン、大同化工株式会社)にて分割した製剤の製剤均一性及び溶出性を検討した。

3.分割後の安定性

3-1. 保存条件、保存形態及び保存期間

1)温度苛酷条件

保存条件 : 40±2℃、遮光

保存形態 : 遮光・気密容器(ガラス瓶)

保存期間 : 開始時、3ヵ月

Lot No. : P044

2)湿度苛酷条件

保存条件 : 25±2℃/75±5%RH、遮光

保存形態 : 遮光・開放(ガラス瓶)

保存期間 : 開始時、3ヵ月

Lot No. : P044

3)光苛酷条件

保存条件：約 4000lux (D65) 、 25℃

保存形態：ガラスシャーレをラップ(ポリ塩化ビニリデンフィルム)で覆う

保存期間：開始時、120 万 lux・hr(12.5 日)

Lot No.: P044

3-2.試験項目と測定回数

性状、純度試験 類縁物質、溶出性、定量法

測定回数 3 回 (ただし、性状は開始時のみ 1 回)



【試験結果】

表 1 ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg 「明治」の分割後の製剤均一性試験

| Lot No. | 試験項目 | 判定基準 | 分割者 | | |
|---------|-----------------|------------|----------|----------|----------|
| | | | 分割者 A | 分割者 B | 分割者 C |
| P044 | 判定値(%) (10錠) | 15.0 以下 | 7.34 | 10.82 | 10.68 |
| P045 | | | 8.35 | 9.19 | 9.43 |
| P093 | | | 7.13 | 10.09 | 6.77 |

表 2 ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg 「明治」の分割後の溶出性試験

| Lot No. | 試験項目 | 判定基準 | 分割者 | | |
|---------|-------------------------------|---------------|------------|-----------|------------|
| | | | 分割者 A | 分割者 B | 分割者 C |
| P044 | 溶出率(%) ^{※1} 最小～最大 | 30分間 85%以上 | 98.0～99.8 | 93.8～98.0 | 92.1～99.0 |
| P045 | | | 96.9～103.4 | 93.4～98.4 | 96.3～101.8 |
| P093 | | | 95.6～102.6 | 93.3～98.7 | 91.7～98.3 |

※1：第2液、6ベッセル、パドル法、50回転

表3 ビソプロロール fumarate 0.625mg 「明治」の分割後の安定性 (温度)

| 保存条件 | 試験項目 | 繰返し | 判定基準 | 保存期間 | |
|-----------------------------|---|-----|----------------------|-----------|------------|
| | | | | 試験開始時 | 3 ヶ月 |
| 40℃ 遮光 気密容器 (ガラス瓶) | 性状 | 1 | 本品は白色の素錠である | 白色の素錠 | 白色の素錠 |
| | | 2 | | | 白色の素錠 |
| | | 3 | | | 白色の素錠 |
| | 純度試験 類縁物質 相対保持時間約 1.2 類縁物質含量(%) | 1 | 1.0 以下 ^{※1} | 検出せず | 0.16 |
| | | 2 | | 検出せず | 0.13 |
| | | 3 | | 検出せず | 0.14 |
| | 純度試験 類縁物質 相対保持時間約 3.8 類縁物質含量(%) | 1 | 1.0 以下 ^{※1} | 検出せず | 0.04 |
| | | 2 | | 検出せず | 0.03 |
| | | 3 | | 検出せず | 0.03 |
| | 純度試験 類縁物質 上記以外の個々のピーク 最大類縁物質含量(%) | 1 | 0.2 以下 ^{※1} | 0.04 | 0.10 |
| | | 2 | | 0.03 | 0.10 |
| | | 3 | | 0.03 | 0.09 |
| | 純度試験 類縁物質 総類縁物質含量(%) | 1 | 2.5 以下 ^{※1} | 0.06 | 0.51 |
| | | 2 | | 0.03 | 0.48 |
| | | 3 | | 0.03 | 0.49 |
| | 溶出性 ^{※2} 溶出率(%) 最小～最大 | 1 | 30 分間、85 以上 | 98.0～99.8 | 89.6～101.2 |
| | | 2 | | 93.8～98.0 | 91.7～109.8 |
| | | 3 | | 92.1～99.0 | 87.1～98.5 |
| | 定量法 含量(%) | 1 | 95.0～105.0 | 97.98 | 95.52 |
| | | 2 | | 97.61 | 96.79 |
| | | 3 | | 98.06 | 95.60 |
| | | 平均 | | 97.88 | 95.97 |

※1：純度試験 類縁物質の定量限界は 0.02%

※2：パドル法、第 2 液、50 回転



表4 ビソプロロール fumarate 0.625mg 「明治」の分割後の安定性 (湿度)

| 保存条件 | 試験項目 | 繰返し | 判定基準 | 保存期間 | |
|------------------------------------|---|-------|----------------------|-----------|------------|
| | | | | 試験開始時 | 3 ヶ月 |
| 25℃ 75%RH 遮光 開放 (ガラス瓶) | 性状 | 1 | 本品は白色の素錠である | 白色の素錠 | 白色の素錠 |
| | | 2 | | | 白色の素錠 |
| | | 3 | | | 白色の素錠 |
| | 純度試験 類縁物質 相対保持時間約 1.2 類縁物質含量(%) | 1 | 1.0 以下 ^{※1} | 検出せず | 0.03 |
| | | 2 | | 検出せず | 0.03 |
| | | 3 | | 検出せず | 0.03 |
| | 純度試験 類縁物質 相対保持時間約 3.8 類縁物質含量(%) | 1 | 1.0 以下 ^{※1} | 検出せず | 検出せず |
| | | 2 | | 検出せず | 検出せず |
| | | 3 | | 検出せず | 検出せず |
| | 純度試験 類縁物質 上記以外の個々のピーク 最大類縁物質含量(%) | 1 | 0.2 以下 ^{※1} | 0.04 | 0.05 |
| | | 2 | | 0.03 | 0.05 |
| | | 3 | | 0.03 | 0.05 |
| | 純度試験 類縁物質 総類縁物質含量(%) | 1 | 2.5 以下 ^{※1} | 0.06 | 0.10 |
| | | 2 | | 0.03 | 0.10 |
| | | 3 | | 0.03 | 0.10 |
| | 溶出性 ^{※2} 溶出率(%) 最小～最大 | 1 | 30 分間、85 以上 | 98.0～99.8 | 90.4～100.1 |
| | | 2 | | 93.8～98.0 | 89.3～100.0 |
| | | 3 | | 92.1～99.0 | 91.2～97.7 |
| | 定量法 含量(%) | 1 | 95.0～105.0 | 97.98 | 98.07 |
| | | 2 | | 97.61 | 95.13 |
| 3 | | 98.06 | | 96.30 | |
| 平均 | | 97.88 | | 96.50 | |

※1 : 純度試験 類縁物質の定量限界は 0.02%

※2 : パドル法、第 2 液、50 回転

表5 ビソプロロール fumarate 0.625mg 「明治」の分割後の安定性 (光)

| 保存条件 | 試験項目 | 繰返し | 判定基準 | 保存期間 | |
|--|---|-----|----------------------|-----------|--------------------------|
| | | | | 試験開始時 | 120 万 lux・hr (12.5 日) |
| 約 4000lux (D65) 25℃ ガラスシャーレを ラップ(ポリ塩化 ビニリデンフィル ム)で覆う | 性状 | 1 | 本品は白色の素錠である | 白色の素錠 | 白色の素錠 |
| | | 2 | | 白色の素錠 | |
| | | 3 | | 白色の素錠 | |
| | 純度試験 類縁物質 相対保持時間約 1.2 類縁物質含量(%) | 1 | 1.0 以下 ^{※1} | 検出せず | 0.09 |
| | | 2 | | 検出せず | 0.09 |
| | | 3 | | 検出せず | 0.08 |
| | 純度試験 類縁物質 相対保持時間約 3.8 類縁物質含量(%) | 1 | 1.0 以下 ^{※1} | 検出せず | 0.10 |
| | | 2 | | 検出せず | 0.10 |
| | | 3 | | 検出せず | 0.10 |
| | 純度試験 類縁物質 上記以外の個々のピーク 最大類縁物質含量(%) | 1 | 0.2 以下 ^{※1} | 0.04 | 0.21 |
| | | 2 | | 0.03 | 0.21 |
| | | 3 | | 0.03 | 0.21 |
| | 純度試験 類縁物質 総類縁物質含量(%) | 1 | 2.5 以下 ^{※1} | 0.06 | 0.64 |
| | | 2 | | 0.03 | 0.64 |
| | | 3 | | 0.03 | 0.64 |
| | 溶出性 ^{※2} 溶出率(%) 最小～最大 | 1 | 30 分間、85 以上 | 98.0～99.8 | 84.3～99.9 ^{※3} |
| | | 2 | | 93.8～98.0 | 90.4～104.6 |
| | | 3 | | 92.1～99.0 | 87.7～103.2 |
| | 定量法 含量(%) | 1 | 95.0～105.0 | 97.98 | 97.61 |
| | | 2 | | 97.61 | 97.68 |
| | | 3 | | 98.06 | 97.22 |
| | | 平均 | | 97.88 | 97.50 |

※1 : 純度試験 類縁物質の定量限界は 0.02%

※2 : パドル法、第 2 液、50 回転

※3 : 6 個中 1 個規定する値 (85%) から外れたため、新たに 6 個実施し、12 個中 11 個適合した。