

【概要】

ビソプロロール fumarate 2.5mg 「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(85%以上)に適合した。

また、ビソプロロール fumarate 2.5mg 「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 2.5mg 「明治」

Lot No. : P047、P070 及び P094(分割後の安定性試験は P047 のみ)

試験方法

第17改正日本薬局方医薬品各条「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、1、2、3ヵ月(測定は開始時と3ヵ月のみ実施)

Lot No. : P047

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、1、2、3ヵ月(測定は開始時と3ヵ月のみ実施)

Lot No. : P047

3)光苛酷条件

保存条件：25℃、約 4000lux (D65)

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、60 万 lux・hr(6.25 日)、120 万 lux・hr(12.5 日)

(測定は開始時と 120 万 lux・hr(12.5 日)のみ実施)

Lot No.: P047

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 (但し性状の開始時のみ 1 回)



【試験結果】

表 1 ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg 「明治」の分割後の製剤均一性試験

Lot No.		判定基準	分割者		
			分割者 A	分割者 B	分割者 C
P047	判定値(%) (10錠)	15.0 以下	3.41	3.50	6.55
P070			4.25	6.43	2.86
P094			5.47	7.90	9.09

表 2 ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg 「明治」の分割後の溶出性試験

Lot No.		判定基準	分割者		
			分割者 A	分割者 B	分割者 C
P047	溶出率(%) 最小～最大	85% 以上*	96.3～101.9	93.2～99.5	90.7～99.8
P070			93.6～100.6	93.2～97.1	90.6～99.7
P094			92.0～101.2	94.4～98.0	90.2～100.4

* : 第 2 液、6 ベッセル、パドル法、50 回転、30 分、85%以上

表3 ビソプロロール fumarate 2.5mg 「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 ヵ月
40℃ 遮光 気密容器 (ガラス瓶)	性状	1	* 1	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	* 2	検出せず	0.10
		2		検出せず	0.12
		3		検出せず	0.11
	純度試験 類縁物質 相対保持時間約 3.8 類縁物質含量(%)	1	* 2	検出せず	0.03
		2		検出せず	0.03
		3		検出せず	0.02
	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	* 3	定量限界未満	0.07
		2		定量限界未満	0.07
		3		定量限界未満	0.07
	純度試験 類縁物質 総類縁物質含量(%)	1	* 4	定量限界未満	0.35
		2		定量限界未満	0.37
		3		定量限界未満	0.36
	溶出性 溶出率(%) 最小～最大	1	* 5	96.3～101.9	92.8～103.4
		2		93.2～99.5	87.1～99.7
		3		90.7～99.8	91.0～102.3
	定量法 含量(%)	1	* 6	99.65	102.67
		2		99.88	97.70
		3		100.11	99.31
		平均		99.88	99.89

— : 未実施

判定基準

* 1 : 性状 : 本品は白色の素錠である

* 2 : 純度試験 類縁物質 : 1.0%以下 (定量限界は 0.02%)

* 3 : 純度試験 類縁物質 : 0.2%以下 (定量限界は 0.02%)

* 4 : 純度試験 類縁物質 : 2.5%以下 (定量限界は 0.02%)

* 5 : 溶出性 : パドル法、第 2 液、50 回転、30 分、85%以上

* 6 : 定量法 : 95.0～105.0%

表4 ビソプロロール fumarate 2.5mg 「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	* 1	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	* 2	検出せず	定量限界未満
		2		検出せず	定量限界未満
		3		検出せず	定量限界未満
	純度試験 類縁物質 相対保持時間約 3.8 類縁物質含量(%)	1	* 2	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	* 3	定量限界未満	定量限界未満
		2		定量限界未満	定量限界未満
		3		定量限界未満	定量限界未満
	純度試験 類縁物質 総類縁物質含量(%)	1	* 4	定量限界未満	定量限界未満
		2		定量限界未満	定量限界未満
		3		定量限界未満	定量限界未満
	溶出性 溶出率(%) 最小～最大	1	* 5	96.3～101.9	89.8～100.2
		2		93.2～99.5	88.1～101.8
		3		90.7～99.8	91.1～100.2
	定量法 含量(%)	1	* 6	99.65	100.67
		2		99.88	98.13
		3		100.11	98.00
		平均		99.88	98.93

— : 未実施

判定基準

* 1 : 性状 : 本品は白色の素錠である

* 2 : 純度試験 類縁物質 : 1.0%以下 (定量限界は 0.02%)

* 3 : 純度試験 類縁物質 : 0.2%以下 (定量限界は 0.02%)

* 4 : 純度試験 類縁物質 : 2.5%以下 (定量限界は 0.02%)

* 5 : 溶出性 : パドル法、第 2 液、50 回転、30 分、85%以上

* 6 : 定量法 : 95.0～105.0%

表5 ビソプロロール fumarate 2.5mg 「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)
25℃ 約4000lux (D65) 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	*1	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	*2	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	*2	検出せず	0.05
		2		検出せず	0.05
		3		検出せず	0.05
	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	*3	定量限界未満	0.08
		2		定量限界未満	0.09
		3		定量限界未満	0.09
	純度試験 類縁物質 総類縁物質含量(%)	1	*4	定量限界未満	0.24
		2		定量限界未満	0.25
		3		定量限界未満	0.25
	溶出性 溶出率(%) 最小～最大	1	*5	96.3～101.9	92.5～103.9
		2		93.2～99.5	93.4～100.3
		3		90.7～99.8	90.5～102.1
	定量法 含量(%)	1	*6	99.65	98.89
		2		99.88	99.49
		3		100.11	100.00
		平均		99.88	99.46

— : 未実施

判定基準

*1 : 性状 : 本品は白色の素錠である

*2 : 純度試験 類縁物質 : 1.0%以下 (定量限界は0.02%)

*3 : 純度試験 類縁物質 : 0.2%以下 (定量限界は0.02%)

*4 : 純度試験 類縁物質 : 2.5%以下 (定量限界は0.02%)

*5 : 溶出性 : パドル法、第2液、50回転、30分、85%以上

*6 : 定量法 : 95.0～105.0%