

【概要】

ビソプロロールフマル酸塩錠 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、ビソプロロールフマル酸塩錠 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

ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg「明治」

Lot No. : P050、P071 及び P072(分割後の安定性試験は P071 のみ)

試験方法

第17改正日本薬局方医薬品各条「ビソプロロールフマル酸塩錠」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.: P071

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.: P071

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.: P071

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 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
P050	判定値(%) (10錠)	15.0 以下	4.25	10.31	4.39
P071			4.03	4.97	3.62
P072			5.78	8.64	4.03

表 2 ビソプロロールフマル酸塩錠 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
P050	溶出率(%) 最小～最大	85% 以上*	93.4～99.6	93.5～97.8	93.6～100.2
P071			93.1～100.4	92.7～99.8	93.6～100.3
P072			93.7～100.6	95.9～98.6	93.6～100.7

* : 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 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 カ月
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	0.14
		2		検出せず	0.14
		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	* 2	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	* 3	定量限界未満	0.08
		2		定量限界未満	0.08
		3		定量限界未満	0.08
	純度試験 類縁物質 総類縁物質含量(%)	1	* 4	定量限界未満	0.41
		2		定量限界未満	0.40
		3		定量限界未満	0.40
	溶出性 溶出率(%) 最小～最大	1	* 5	93.1～100.4	86.2～110.6
		2		92.7～99.8	90.1～108.9
		3		93.6～100.3	93.6～107.0
	定量法 含量(%)	1	* 6	99.24	98.89
		2		99.44	99.23
		3		99.19	99.40
		平均		99.29	99.17

— : 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 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	0.02
		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	0.02
		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	93.1～100.4	88.6～112.5
		2		92.7～99.8	87.0～102.1
		3		93.6～100.3	86.6～102.2
	定量法 含量(%)	1	* 6	99.24	99.45
		2		99.44	98.97
		3		99.19	100.22
		平均		99.29	99.55

— : 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 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	0.02
		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	0.03
		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	*3	定量限界未満	0.06
		2		定量限界未満	0.06
		3		定量限界未満	0.05
	純度試験 類縁物質 総類縁物質含量(%)	1	*4	定量限界未満	0.17
		2		定量限界未満	0.17
		3		定量限界未満	0.17
	溶出性 溶出率(%) 最小～最大	1	*5	93.1～100.4	84.0～110.4 ^{*7}
		2		92.7～99.8	89.2～106.9
		3		93.6～100.3	81.6～104.1 ^{*7}
	定量法 含量(%)	1	*6	99.24	100.68
		2		99.44	100.22
		3		99.19	100.08
		平均		99.29	100.33

— : 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%

*7 : 6個中1個が判定基準(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。