

## 【無包装状態における安定性に関する資料】\_アジルサルタン OD 錠 10mg 「ケミファ」

### ● 目的

アジルサルタン OD 錠 10mg 「ケミファ」の無包装状態における安定性を確認するため、試験を実施した。

### ● 保存条件

- (1) 温度 ①：60±2℃、3 ヶ月、遮光・気密容器（ガラス瓶）
- (2) 温度 ②：40±2℃、3 ヶ月、遮光・気密容器（ガラス瓶）
- (3) 湿度：30±2℃、75±5%RH、6 ヶ月、遮光・開放
- (4) 光：約 1,000lx (D65)・約 50 日（総照度 120 万 lx・hr）、成り行き温・湿度、開放（シャーレ、上部をサランラップで軽く覆う）
- (5) 通常環境下：成り行き温・湿度、室内散乱光、6 ヶ月、開放（シャーレ、上部をサランラップで軽く覆う）

### ● 試験項目

性状、確認試験、純度試験（類縁物質\*1）、製剤均一性（含量均一性試験）、崩壊性、溶出性、定量法、質量\*2、錠径\*2、錠厚\*2、硬度\*2,3、乾燥減量\*2、外観\*2

- \*1 類縁物質 D：2-Oxo-3-{{2'-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-(1,1'-biphenyl)-4-yl}methyl}-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazole-4-carboxylic acid  
 類縁物質 I：Methyl 2-ethoxy-1-{{2'-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-(1,1'-biphenyl)-4-yl} methyl}-1H-benzo[d]imidazole-7-carboxylate  
 類縁物質 J：Ethyl 2-ethoxy-1-{{2'-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-(1,1'-biphenyl)-4-yl} methyl}-1H-benzo[d]imidazole-7-carboxylate  
 類縁物質 K：2-Cyano-4'-bromomethyl biphenyl

\*2 規格の設定されていない試験項目

\*3 本剤には硬度の規格が設定されていないため、「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報 改訂 6 版（医薬ジャーナル社）」の評価基準（下表）に従い、硬度を評価した。

分類	評価基準
変化なし	硬度変化が 30%未満の場合
変化あり（規格内）	硬度変化が 30%以上で、硬度が 2.0kg 重以上の場合
変化あり（規格外）	硬度変化が 30%以上で、硬度が 2.0kg 重未満の場合

2.0kg 重=19.6N

● 結果

(1) 温度①

試験項目	規格	開始時	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状	微黄赤色のフィルムコーティング錠	微黄赤色のフィルムコーティング錠であった			
確認試験	右の範囲に吸収の極大を示す 245~249nm	適合	-	-	適合
純度試験 (類縁物質含有量※：%)	類縁物質 D：1.0%以下	0.082~0.104	0.433~0.549	0.581~0.723	0.709~0.873
	類縁物質 I：0.5%以下	N.D.	0.021~0.029	0.053~0.075	0.107~0.153
	類縁物質 J：0.5%以下	0.046~0.061	0.203~0.250	0.230~0.269	0.225~0.253
	類縁物質 K：0.5%以下	N.D.	0.018~0.021	0.019~0.021	0.018~0.020
	RRT0.39：0.5%以下	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.~0.011
	RRT0.64：0.5%以下	N.D.	0.031~0.047	0.062~0.089	0.092~0.128
	RRT1.05：0.5%以下	N.D.	N.D.	0.057~0.069	0.062~0.070
	RRT1.29：0.5%以下	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.~0.011
	RRT1.49：0.5%以下	N.D.	0.132~0.185	0.315~0.413	0.531~0.676
	RRT1.86：0.5%以下	0.014~0.017	0.083~0.103	0.091~0.109	0.090~0.102
	RRT2.21：0.5%以下	N.D.	N.D.~0.011	0.023~0.030	0.043~0.055
	RRT2.34：0.5%以下	N.D.	0.016~0.023	0.029~0.038	0.037~0.046
	RRT2.53：0.5%以下	N.D.	N.D.~0.010	0.013~0.016	0.016~0.018
	総類縁物質量：2.0%以下	0.143~0.182	0.938~1.226	1.473~1.845	1.936~ <u>2.410</u>
製剤均一性 (判定値：%)	判定値が 15.0%以下	1.8~4.0	-	-	2.4~4.6
崩壊性 (崩壊時間：秒)	2 分以内に崩壊する	18~45	24~51	23~43	28~48
溶出性 (溶出率：%)	15 分間の溶出率が 75%以上	88.7~100.5	88.5~97.8	89.6~97.0	88.1~96.9
定量法 (含量：%)	95.0~105.0%	99.68~100.90	97.86~99.69	97.23~99.37	96.43~98.50
質量 (mg)	参考値	70.0~73.4	69.5~72.3	70.0~73.0	69.7~73.1
錠径 (mm)	参考値	5.5~5.6	5.5~5.6	5.5~5.7	5.5~5.6
錠厚 (mm)	参考値	2.8~2.9	2.8~2.9	2.8~2.9	2.8~2.9
硬度 (N)	参考値 (最小~最大)	49.5~69.5	52.0~70.0	54.0~73.0	46.0~72.5
	参考値 (平均値)	58.2	61.0	61.7	56.9
乾燥減量 (%)	参考値	1.3	1.1~1.3	1.1~1.3	1.3~1.4
外観	参考値	微黄赤色のフィルムコーティング錠であった			

※標準溶液のアジルサルタンのピーク面積を 100%として算出。

表中の数値は、最小値~最大値を表す。 N.D.：定量限界 (0.010%) 未満 -：実施せず

## (2) 温度②

試験項目	規格	開始時	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状	微黄赤色のフィルムコーティング錠	微黄赤色のフィルムコーティング錠であった			
確認試験	右の範囲に吸収の極大を示す 245~249nm	適合	-	-	適合
純度試験 (類縁物質含有量※：%)	類縁物質 D：1.0%以下	0.095~0.104	0.144~0.152	0.210~0.215	0.255~0.266
	類縁物質 J：0.5%以下	0.057~0.061	0.085~0.090	0.121~0.125	0.145~0.152
	類縁物質 K：0.5%以下	N.D.	N.D.	N.D.~0.010	0.012
	RRT1.49：0.5%以下	N.D.	N.D.	0.021~0.023	0.036~0.039
	RRT1.86：0.5%以下	0.017	0.027~0.029	0.042~0.043	0.052~0.053
	総類縁物質量：2.0%以下	0.172~0.182	0.256~0.271	0.395~0.417	0.500~0.522
製剤均一性 (判定値：%)	判定値が 15.0%以下	1.8~2.5	-	-	2.3
崩壊性 (崩壊時間：秒)	2 分以内に崩壊する	23~44	27~44	27~44	30~42
溶出性 (溶出率：%)	15 分間の溶出率が 75%以上	89.3~95.1	91.1~95.8	89.3~96.0	90.7~97.4
定量法 (含量：%)	95.0~105.0%	99.68~100.08	98.63~98.87	99.00~99.23	97.93~98.01
質量 (mg)	参考値	70.0~72.5	69.8~72.0	69.5~72.0	70.2~72.4
錠径 (mm)	参考値	5.5~5.6	5.5~5.6	5.5~5.6	5.6
錠厚 (mm)	参考値	2.8~2.9	2.8~2.9	2.8~2.9	2.8~2.9
硬度 (N)	参考値 (最小~最大)	49.5~58.0	51.0~62.5	48.5~56.5	45.5~55.0
	参考値 (平均値)	54.7	56.8	52.0	50.8
乾燥減量 (%)	参考値	1.3	1.3	1.3	1.5
外観	参考値	微黄赤色のフィルムコーティング錠であった			

※標準溶液のアジルサルタンのピーク面積を 100%として算出。

表中の数値は、最小値~最大値を表す。 N.D.：定量限界 (0.010%) 未満 -：実施せず

## (3) 湿度

試験項目	規格	開始時	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月	
性状	微黄赤色の フィルムコーティング錠	微黄赤色のフィルムコーティング錠であった					
確認試験	右の範囲に 吸収の極大 を示す	245~ 249nm	適合	-	-	-	適合
純度試験 (類縁物質含 有量*:%)	類縁物質 D : 1.0%以下	0.082~0.104	0.104~0.120	0.129~0.151	0.159~0.189	0.234~0.290	
	類縁物質 J : 0.5%以下	0.046~0.061	0.062~0.074	0.077~0.094	0.099~0.119	0.141~0.178	
	RRT1.49 : 0.5%以下	N.D.	N.D.	N.D.~0.012	0.014~0.022	0.029~0.043	
	RRT1.86 : 0.5%以下	0.014~0.017	0.018~0.020	0.023~0.026	0.029~0.035	0.043~0.052	
	RRT2.68 : 0.5%以下	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.~0.011	
	総類縁物質 : 2.0%以下	0.143~0.182	0.184~0.214	0.229~0.283	0.302~0.365	0.451~0.574	
製剤均一性 (判定値:%)	判定値が 15.0%以下	1.8~4.0	-	-	-	1.5~4.1	
崩壊性 (崩壊時間:秒)	2 分以内に崩壊する	18~45	6~18	8~16	12~18	10~18	
溶出性 (溶出率:%)	15 分間の溶出率が 75%以上	88.7~100.5	88.3~95.3	90.6~98.2	87.7~98.0	90.1~98.0	
定量法 (含量:%)	95.0~105.0%	99.68~ 100.90	100.07~ 101.84	100.20~ 102.04	99.64~ 102.32	100.39~ 101.48	
質量 (mg)	参考値	70.0~73.4	72.3~76.4	72.4~76.5	72.2~76.2	72.6~76.5	
錠径 (mm)	参考値	5.5~5.6	5.6~5.7	5.6~5.7	5.6~5.7	5.6~5.7	
錠厚 (mm)	参考値	2.8~2.9	3.0~3.1	3.0~3.1	2.9~3.1	3.0~3.1	
硬度 (N)	参考値 (最小~最大)	49.5~69.5	24.5~32.5	22.0~31.0	21.5~28.5	21.0~26.5	
	参考値 (平均値)	58.2	28.2	25.6	24.9	23.8	
乾燥減量 (%)	参考値	1.3	4.6~5.1	4.9~5.0	4.9~5.3	4.5~4.7	
外観	参考値	微黄赤色のフィルムコーティング錠であった					

※標準溶液のアジルサルタンのピーク面積を 100%として算出。

表中の数値は、最小値~最大値を表す。 N.D. : 定量限界 (0.010%) 未満 - : 実施せず

## (4) 光 (温度：20.7~23.2℃、湿度：24.0~64.8%、照度：903~1098lx)

試験項目	規格	開始時	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
性状	微黄赤色のフィルムコーティング錠	微黄赤色のフィルムコーティング錠であった		
確認試験	右の範囲に吸収の極大を示す 245~249nm	適合	-	適合
純度試験 (類縁物質含有量*：%)	類縁物質 D：1.0%以下	0.082~0.104	0.080~0.096	0.083~0.100
	類縁物質 J：0.5%以下	0.046~0.061	0.044~0.057	0.047~0.059
	RRT1.86：0.5%以下	0.014~0.017	0.014~0.017	0.014~0.018
	総類縁物質：2.0%以下	0.143~0.182	0.138~0.169	0.144~0.176
製剤均一性 (判定値：%)	判定値が 15.0%以下	1.8~4.0	-	2.0~3.7
崩壊性 (崩壊時間：秒)	2 分以内に崩壊する	18~45	12~21	13~24
溶出性 (溶出率：%)	15 分間の溶出率が 75%以上	88.7~100.5	90.6~97.0	88.2~97.4
定量法 (含量：%)	95.0~105.0%	99.68~100.90	99.06~100.56	98.52~100.16
質量 (mg)	参考値	70.0~73.4	70.2~73.8	72.0~75.0
錠径 (mm)	参考値	5.5~5.6	5.6	5.6
錠厚 (mm)	参考値	2.8~2.9	2.9~3.0	2.9~3.0
硬度 (N)	参考値 (最小~最大)	49.5~69.5	39.5~50.5	35.0~51.5
	参考値 (平均値)	58.2	44.2	42.2
乾燥減量 (%)	参考値	1.3	2.7~3.1	3.1~3.5
外観	参考値	微黄赤色のフィルムコーティング錠であった		開始時と比較してわずかに退色していたが、微黄赤色の範疇であった

※標準溶液のアジルサルタンのピーク面積を 100%として算出。

表中の数値は、最小値~最大値を表す。 -：実施せず

(5) 通常環境下 (温度：19.0~26.0℃、湿度：23.0~98.0%、照度：178~324lx)

試験項目	規格	開始時	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状	微黄赤色のフィルムコーティング錠	微黄赤色のフィルムコーティング錠であった				
確認試験	右の範囲に吸収の極大を示す 245~249nm	適合	-	-	-	適合
純度試験 (類縁物質含有量*：%)	類縁物質 D：1.0%以下	0.095~0.104	0.094~0.097	0.103~0.107	0.131~0.133	0.170~0.178
	類縁物質 J：0.5%以下	0.057~0.061	0.055~0.058	0.062~0.064	0.081~0.083	0.105~0.111
	RRT0.28：0.5%以下	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.~0.013	N.D.
	RRT1.49：0.5%以下	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.~0.013
	RRT1.86：0.5%以下	0.017	0.017~0.018	0.019~0.020	0.024~0.026	0.031~0.032
	総類縁物質：2.0%以下	0.172~0.182	0.167~0.172	0.184~0.190	0.235~0.254	0.306~0.334
製剤均一性 (判定値：%)	判定値が 15.0%以下	1.8~2.5	-	-	-	2.8
崩壊性 (崩壊時間：秒)	2 分以内に崩壊する	23~44	13~21	15~21	12~22	13~18
溶出性 (溶出率：%)	15 分間の溶出率が 75%以上	89.3~95.1	91.8~99.2	91.9~98.1	90.0~95.8	88.9~95.0
定量法 (含量：%)	95.0~105.0%	99.68~100.08	99.07~100.15	99.34~99.72	99.74~100.22	98.60~99.07
質量 (mg)	参考値	70.0~72.5	71.3~73.1	71.7~74.0	71.9~74.5	71.4~74.1
錠径 (mm)	参考値	5.5~5.6	5.6	5.6	5.6~5.7	5.6
錠厚 (mm)	参考値	2.8~2.9	2.9	2.9~3.0	3.0	3.0
硬度 (N)	参考値 (最小~最大)	49.5~58.0	42.5~48.5	34.5~46.0	29.5~33.5	33.5~40.0
	参考値 (平均値)	54.7	45.2	39.2	31.8	35.6
乾燥減量 (%)	参考値	1.3	2.7	3.3	4.3	3.4
外観	参考値	微黄赤色のフィルムコーティング錠であった				

※標準溶液のアジルサルタンのピーク面積を 100%として算出。

表中の数値は、最小値~最大値を表す。 N.D.：定量限界 (0.010%) 未満 -：実施せず

## ● 結論

アジルサルタン OD 錠 10mg「ケミファ」の無包装状態における安定性を確認するため試験を実施した結果、温度①に対する安定性においては、類縁物質の増加 (規格外) \*が、温度②に対する安定性では類縁物質の増加 (規格内) が認められた。湿度に対する安定性においては、類縁物質の増加 (規格内) 及び水分の増加に伴う錠剤質量の増加と硬度低下 (規格内) が認められた。光に対する安定性においては、わずかに外観変化 (規格内) が認められた。通常的环境下に対する安定性においては、水分の増加に伴う錠剤質量の増加が認められた。

その他の試験項目においては、問題となる変化は認められなかった。

\* 表中の下線部分

出典：日本ケミファ株式会社 無包装状態における安定性に関する資料 (社内資料)