

【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 40mg 「ケミファ」

● 目的

アジルサルタン OD 錠 40mg 「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ヵ月、遮光・気密容器（ガラス瓶）
- (2) 温度 ②：40±2℃、3ヵ月、遮光・気密容器（ガラス瓶）
- (3) 湿度：30±2℃、75±5% RH、6ヵ月、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
- (5) 通常環境下：成り行き温・湿度、室内散乱光、6ヵ月、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	黄色の割線入りのフィルムコーティング錠	黄色の割線入り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	0.057~0.061	0.262~0.289	0.379~0.427	0.472~0.541
	類縁物質 I：0.5%以下	N.D.	0.012~0.013	0.026~0.031	0.052~0.065
	類縁物質 J：0.5%以下	0.029~0.031	0.125~0.137	0.153~0.170	0.154~0.165
	類縁物質 K：0.5%以下	N.D.	0.011~0.012	0.012~0.013	0.011~0.012
	RRT0.64：0.5%以下	N.D.	0.016~0.018	0.036~0.044	0.057~0.067
	RRT1.05：0.5%以下	N.D.	0.041~0.057	N.D.	N.D.
	RRT1.49：0.5%以下	N.D.	0.056~0.067	0.144~0.175	0.272~0.333
	RRT1.86：0.5%以下	N.D.~0.011	0.053~0.059	0.060~0.067	0.059~0.063
	RRT2.10：0.5%以下	N.D.	N.D.	N.D.~0.012	0.021~0.025
	RRT 約 2.21：0.5%以下	N.D.	N.D.	0.015~0.018	0.021~0.024
	RRT2.34：0.5%以下	N.D.	N.D.~0.010	N.D.	0.010~0.011
	総類縁物質質量：2.0%以下	0.086~0.101	0.578~0.649	0.829~0.953	1.132~1.306
製剤均一性 (判定値：%)	判定値が 15.0%以下	0.9~2.5	-	-	0.9~1.7
崩壊性 (崩壊時間：秒)	2 分以内に崩壊する	12~35	17~35	25~34	25~36
溶出性 (溶出率：%)	15 分間の溶出率が 75%以上	88.7~95.9	90.9~95.6	88.1~96.3	87.1~97.3
定量法 (含量：%)	95.0~105.0%	99.88~101.04	98.50~100.38	98.33~100.04	97.96~98.97
質量 (mg)	参考値	179.9~186.8	180.9~184.8	177.7~184.6	180.2~185.1
錠径 (mm)	参考値	8.1	8.1	8.1	8.1
錠厚 (mm)	参考値	3.6~3.7	3.7	3.7	3.7
硬度 (N)	参考値 (最小~最大)	42.5~58.0	43.0~58.5	45.5~64.0	43.0~55.0
	参考値 (平均値)	48.2	49.6	52.8	47.5
乾燥減量 (%)	参考値	1.2~1.3	1.1~1.2	1.2~1.4	1.1~1.3
外観	参考値	黄色の割線入り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	黄色の割線入りのフィルムコーティング錠	黄色の割線入り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		0.059~0.060	0.086~0.090	0.119~0.123	0.138~0.145
	類縁物質 J：0.5%以下		0.030~0.031	0.044~0.046	0.062~0.065	0.072~0.076
	RRT1.49：0.5%以下		N.D.	N.D.	N.D.	0.012~0.013
	RRT1.86：0.5%以下		N.D.~0.011	0.016~0.017	0.024~0.025	0.028~0.030
	総類縁物質質量：2.0%以下		0.089~0.101	0.146~0.152	0.206~0.213	0.251~0.264
製剤均一性 (判定値：%)	判定値が 15.0%以下		0.9~2.0	-	-	1.3
崩壊性 (崩壊時間：秒)	2 分以内に崩壊する		16~35	23~35	27~36	25~37
溶出性 (溶出率：%)	15 分間の溶出率が 75%以上		88.7~94.0	88.3~96.1	89.7~94.7	91.3~96.1
定量法 (含量：%)	95.0~105.0%		99.88~100.63	98.81~99.45	98.93~99.67	98.68~99.22
質量 (mg)	参考値		181.3~182.9	180.3~183.8	181.4~184.2	180.9~183.8
錠径 (mm)	参考値		8.1	8.1	8.1	8.1
錠厚 (mm)	参考値		3.6~3.7	3.7	3.6~3.7	3.7
硬度 (N)	参考値 (最小~最大)		42.5~51.0	45.5~55.0	47.0~53.0	44.5~54.0
	参考値 (平均値)		46.7	49.8	49.3	48.1
乾燥減量 (%)	参考値		1.2	1.1	1.2	1.2
外観	参考値		黄色の割線入り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	黄色の割線入りのフィルムコーティング錠	黄色の割線入り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	0.057~0.061	0.068~0.076	0.080~0.087	0.100~0.112	0.146~0.169
	類縁物質 J : 0.5%以下	0.029~0.031	0.035~0.041	0.044~0.049	0.056~0.064	0.085~0.098
	RRT1.49 : 0.5%以下	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	0.011~0.020
	RRT1.86 : 0.5%以下	N.D.~0.011	0.010~0.012	0.013~0.014	0.017~0.019	0.025~0.030
	RRT2.69 : 0.5%以下	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.~0.018
	総類縁物質 : 2.0%以下	0.086~0.101	0.114~0.128	0.137~0.150	0.173~0.195	0.268~0.320
製剤均一性 (判定値 : %)	判定値が 15.0%以下	0.9~2.5	-	-	-	1.4~2.7
崩壊性 (崩壊時間 : 秒)	2 分以内に崩壊する	12~35	16~27	18~29	15~26	18~30
溶出性 (溶出率 : %)	15 分間の溶出率が 75%以上	88.7~95.9	90.2~96.4	90.1~97.1	90.5~96.2	89.5~96.8
定量法 (含量 : %)	95.0~105.0%	99.88~101.04	99.93~101.89	99.39~101.41	99.03~101.29	100.51~101.92
質量 (mg)	参考値	179.9~186.8	186.6~191.4	185.7~191.7	188.2~193.6	186.2~191.6
錠径 (mm)	参考値	8.1	8.2	8.2	8.2	8.2~8.3
錠厚 (mm)	参考値	3.6~3.7	3.9~4.0	3.9~4.0	3.8~3.9	3.9~4.0
硬度 (N)	参考値 (最小~最大)	42.5~58.0	<u>17.5</u> ~25.0	<u>17.5</u> ~24.0	<u>17.0</u> ~23.0	<u>19.0</u> ~27.0
	参考値 (平均値)	48.2	22.5	20.8	20.3	22.7
乾燥減量 (%)	参考値	1.2~1.3	4.0~4.2	4.1~4.5	4.1~4.5	3.8~4.1
外観	参考値	黄色の割線入り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°C、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	黄色の割線入りのフィルムコーティング錠	黄色の割線入り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	0.057~0.061	0.057~0.063	0.059~0.064
	類縁物質 J : 0.5%以下	0.029~0.031	0.028~0.032	0.029~0.032
	RRT1.86 : 0.5%以下	N.D.~0.011	N.D.~0.011	N.D.~0.010
	総類縁物質質量 : 2.0%以下	0.086~0.101	0.086~0.106	0.088~0.106
製剤均一性 (判定値 : %)	判定値が 15.0%以下	0.9~2.5	-	1.1~2.1
崩壊性 (崩壊時間 : 秒)	2 分以内に崩壊する	12~35	14~28	20~30
溶出性 (溶出率 : %)	15 分間の溶出率が 75%以上	88.7~95.9	89.6~96.9	81.7~96.8
定量法 (含量 : %)	95.0~105.0%	99.88~101.04	99.40~100.68	99.48~100.76
質量 (mg)	参考値	179.9~186.8	181.8~187.9	183.1~190.0
錠径 (mm)	参考値	8.1	8.1	8.2
錠厚 (mm)	参考値	3.6~3.7	3.7~3.8	3.8~3.9
硬度 (N)	参考値 (最小~最大)	42.5~58.0	35.0~51.0	30.0~44.0
	参考値 (平均値)	48.2	41.3	35.9
乾燥減量 (%)	参考値	1.2~1.3	2.3~2.6	2.6~3.0
外観	参考値	黄色の割線入りのフィルムコーティング錠であった		開始時と比較して、わずかに退色が認められたが、黄色の範疇であった

※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。 N.D. : 定量限界 (0.010%) 未満 - : 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	黄色の割線入りのフィルムコーティング錠	黄色の割線入り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	0.059~0.060	0.055~0.057	0.060~0.062	0.073~0.075	0.096~0.101
	類縁物質 J：0.5%以下	0.030~0.031	0.028~0.029	0.031~0.032	0.039~0.041	0.055~0.056
	RRT0.30：0.5%以下	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
	RRT1.86：0.5%以下	N.D.~0.011	N.D.	0.010	0.012~0.013	0.017
	総類縁物質：2.0%以下	0.089~0.101	0.083~0.086	0.100~0.103	0.124~0.129	0.168~0.175
製剤均一性 (判定値：%)	判定値が 15.0%以下	0.9~2.0	-	-	-	1.4
崩壊性 (崩壊時間：秒)	2 分以内に崩壊する	16~35	17~23	21~30	20~30	17~26
溶出性 (溶出率：%)	15 分間の溶出率が 75%以上	88.7~94.0	90.7~98.5	89.8~95.5	89.7~95.0	88.1~95.3
定量法 (含量：%)	95.0~105.0%	99.88~100.63	99.63~100.77	99.39~100.57	100.11~101.19	99.70~100.08
質量 (mg)	参考値	181.3~182.9	183.4~186.7	184.9~189.0	187.9~190.7	185.6~189.2
錠径 (mm)	参考値	8.1	8.1	8.1~8.2	8.2	8.2
錠厚 (mm)	参考値	3.6~3.7	3.8	3.8	3.9	3.8~3.9
硬度 (N)	参考値 (最小~最大)	42.5~51.0	34.5~43.0	32.0~39.0	22.5~29.0	28.5~41.0
	参考値 (平均値)	46.7	39.6	35.1	26.8	35.1
乾燥減量 (%)	参考値	1.2	2.5	3.1	4.0	3.3
外観	参考値	黄色の割線入り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 40mg「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、②に対する安定性において、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一部で硬度低下 (規格外) *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。

その他の保存条件及び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