

【分割後の安定性に関する資料】_アジルサルタン OD錠 20mg「ケミファ」

● 目的

アジルサルタン OD錠 20mg「ケミファ」の分割後の安定性を確認するため、試験を実施した。

● 保存条件

- (1) 加速条件下：40±1℃、75±5%RH、6ヵ月、バラ包装（ポリエチレン瓶、乾燥剤入り）
- (2) 温度：60±2℃、成り行き湿度、3ヵ月、遮光・気密容器（ガラス瓶）
- (3) 湿度：30±2℃、75±5%RH、3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（シャーレ、上部をサランラップで軽く覆う）

● 試験項目

純度試験（類縁物質）、溶出性、定量法、外観*

* 規格の設定されていない試験項目

● 結果

(1) 加速条件下における安定性

試験項目	参考：製剤の規格	開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
純度試験 (類縁物質含有量 ^{※1} ：%)	類縁物質 D：1.0%以下	0.068~0.74	0.097~0.107	0.173~0.196	0.252~0.287
	類縁物質 I：0.5%以下	N.D.	N.D.	N.D.	0.011
	類縁物質 J：0.5%以下	0.036~0.042	0.054~0.061	0.096~0.111	0.134~0.155
	類縁物質 K：0.5%以下	N.D.	N.D.	N.D.	0.010~0.011
	RRT0.64：0.5%以下	N.D.	N.D.	N.D.	0.012~0.014
	RRT1.49：0.5%以下	N.D.	N.D.	0.021~0.027	0.056~0.069
	RRT1.86：0.5%以下	0.011~0.013	0.018~0.020	0.035~0.039	0.050~0.056
	総類縁物質量：2.0%以下	0.116~0.128	0.169~0.188	0.325~0.373	0.525~0.602
溶出性 (溶出率：%)	15 分間の溶出率が 75%以上	94.6~98.0	89.2~94.4	89.2~94.5	84.3~99.3
定量法 ^{※2} (含量：%)	95.0~105.0%	101.21~102.05	100.37~101.29	99.70~100.65	100.13~101.14
外観 (参考データ)	フィルム面	色	微赤色のフィルムコーティング錠		
	分割面	色	白色		
		分割面	凹凸が認められた		

※1：標準溶液のアジルサルタンのピーク面積を 100%として算出し、増加傾向のある類縁物質のみを記載

※2：2 分割品 1 片中のアジルサルタン含量 (%) を算出

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

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) 温度に対する安定性

試験項目	参考：製剤の規格	開始時	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
純度試験 (類縁物質含有量 ^{※1} ：%)	類縁物質 D：1.0%以下	0.074	0.354	0.488	0.603
	類縁物質 I：0.5%以下	N.D.	0.017	0.041	0.083
	類縁物質 J：0.5%以下	0.042	0.170	0.197	0.201
	類縁物質 K：0.5%以下	N.D.	0.014	0.015	0.015
	RRT0.64：0.5%以下	N.D.	0.026	0.053	0.078
	RRT1.05：0.5%以下	N.D.	N.D.	0.044	0.054
	RRT1.49：0.5%以下	N.D.	0.109	0.242	0.415
	RRT1.86：0.5%以下	0.013	0.068	0.075	0.075
	RRT2.10：0.5%以下	N.D.	N.D.	0.017	0.031
	RRT2.21：0.5%以下	N.D.	0.012	0.023	0.031
	RRT2.34：0.5%以下	N.D.	N.D.	0.010	0.013
	総類縁物質量：2.0%以下	0.128	0.769	1.204	1.599
溶出性 (溶出率：%)	15 分間の溶出率が 75%以上	94.6~97.1	94.9~96.0	94.8~97.6	92.7~96.8
定量法 ^{※2} (含量：%)	95.0~105.0%	101.21	99.26	98.81	97.81
外観 (参考データ)	フィルム面	色	微赤色のフィルムコーティング錠であった		
	分割面	色	白色であった		
		分割面	凹凸が認められた		

※1：標準溶液のアジルサルタンのピーク面積を 100%として算出し、増加傾向のある類縁物質のみを記載

※2：2 分割品 1 片中のアジルサルタン含量 (%) を算出

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

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-1*H*-benzo[d]imidazole-4-carboxylic acid

類縁物質 I：Methyl 2-ethoxy-1- $\{[2'-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-(1,1'-biphenyl)-4-yl]methyl\}$ -1*H*-benzo[d]imidazole-7-carboxylate

類縁物質 J：Ethyl 2-ethoxy-1- $\{[2'-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-(1,1'-biphenyl)-4-yl]methyl\}$ -1*H*-benzo[d]imidazole-7-carboxylate

類縁物質 K：2-Cyano-4'-bromomethyl biphenyl

(3) 湿度に対する安定性

試験項目	参考：製剤の規格	開始時	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
純度試験 (類縁物質含有量 ^{※1} ：%)	類縁物質 D：1.0%以下	0.074	0.092	0.107	0.134
	類縁物質 J：0.5%以下	0.042	0.051	0.063	0.079
	RRT1.86：0.5%以下	0.013	0.014	0.018	0.024
	総類縁物質質量：2.0%以下	0.128	0.157	0.188	0.237
溶出性 (溶出率：%)	15 分間の溶出率が 75%以上	94.6~97.1	90.6~95.4	87.9~93.4	92.4~95.4
定量法 ^{※2} (含量：%)	95.0~105.0%	101.21	97.61	96.55	96.69
外観 (参考データ)	フィルム面	色	微赤色のフィルムコーティング錠であった		
	分割面	色	白色であった		
		分割面	凹凸が認められた		

※1：標準溶液のアジルサルタンのピーク面積を 100%として算出し、増加傾向のある類縁物質のみを記載

※2：2 分割品 1 片中のアジルサルタン含量 (%) を算出

表中の数値は、最小値～最大値を表す。

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-1*H*-benzo[d]imidazole-4-carboxylic acid

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}-1*H*-benzo[d]imidazole-7-carboxylate

(4) 光に対する安定性（温度：20.7~24.3℃、湿度：27.5~66.9%、照度：903~1098lx）

試験項目	参考：製剤の規格	開始時	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr	
純度試験 (類縁物質含有量 ^{※1} ：%)	類縁物質 D：1.0%以下	0.074	0.075	0.080	
	類縁物質 J：0.5%以下	0.042	0.040	0.043	
	RRT0.28：0.5%以下	N.D.	0.080	0.108	
	RRT1.86：0.5%以下	0.013	0.013	0.014	
	総類縁物質質量：2.0%以下	0.128	0.207	0.245	
溶出性 (溶出率：%)	15 分間の溶出率が 75%以上	94.6~97.1	94.4~98.1	91.4~94.9	
定量法 ^{※2} (含量：%)	95.0~105.0%	101.21	98.27	98.57	
外観 (参考データ)	フィルム面	色	微赤色のフィルムコーティング錠		わずかに黄色味を帯びていたが、微赤色の範疇であった。
	分割面	色	白色であった	わずかに黄変した	
		分割面	凹凸が認められた		

※1：標準溶液のアジルサルタンのピーク面積を 100%として算出し、増加傾向のある類縁物質のみを記載

※2：2 分割品 1 片中のアジルサルタン含量 (%) を算出

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

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 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

● 結論

アジルサルタン OD 錠 20mg「ケミファ」の分割後の安定性試験を実施した結果、いずれの保存条件においても、類縁物質の増加（規格内）が認められた。湿度苛酷条件下においては、わずかに含量の低下（規格内）が認められた。光苛酷条件下においては、外観について、フィルム面がわずかに黄色味を帯びていたが微赤色の範疇であった（規格内）。また、分割面がわずかに黄変した。

その他の試験項目については、開始時からの問題となる変化は認められなかった。

出典：日本ケミファ株式会社 分割後の安定性に関する資料（社内資料）