

【分割後の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	0.060~0.063	0.082~0.089	0.144~0.161	0.213~0.239
	類縁物質 I：0.5%以下	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.~0.010
	類縁物質 J：0.5%以下	0.029~0.032	0.042~0.047	0.076~0.086	0.112~0.125
	RRT0.64：0.5%以下	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.~0.012
	RRT1.49：0.5%以下	N.D.	N.D.	0.010~0.013	0.031~0.040
	RRT1.86：0.5%以下	N.D.~0.010	0.016~0.018	0.030~0.034	0.046~0.052
	総類縁物質質量：2.0%以下	0.089~0.105	0.140~0.154	0.260~0.294	0.401~0.477
溶出性 (溶出率：%)	15 分間の溶出率が 75%以上	85.8~90.7	87.7~93.7	92.3~97.3	87.1~100.2
定量法 ^{※2} (含量：%)	95.0~105.0%	100.68~101.48	100.21~101.10	99.18~99.89	100.11~100.91
外観 (参考データ)	フィルム面	色	黄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

(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	0.063	0.323	0.416	0.506
	類縁物質 I：0.5%以下	N.D.	0.015	0.032	0.060
	類縁物質 J：0.5%以下	0.032	0.150	0.162	0.166
	類縁物質 K：0.5%以下	N.D.	0.013	0.012	0.012
	RRT0.64：0.5%以下	N.D.	0.023	0.044	0.065
	RRT1.05：0.5%以下	N.D.	N.D.	0.055	0.057
	RRT1.49：0.5%以下	N.D.	0.086	0.187	0.313
	RRT1.86：0.5%以下	0.010	0.063	0.064	0.064
	RRT2.22：0.5%以下	N.D.	N.D.	0.012	0.023
	RRT2.34：0.5%以下	N.D.	0.010	0.018	0.024
	総類縁物質質量：2.0%以下	0.105	0.683	1.001	1.290
溶出性 (溶出率：%)	15 分間の溶出率が 75%以上	85.8~90.3	90.2~93.7	88.6~94.3	89.6~94.8
定量法*2 (含量：%)	95.0~105.0%	100.68	99.79	98.20	98.29
外観 (参考データ)	フィルム面	色	黄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	0.063	0.075	0.090	0.114
	類縁物質 J：0.5%以下	0.032	0.042	0.051	0.065
	RRT1.86：0.5%以下	0.010	0.012	0.015	0.019
	総類縁物質量：2.0%以下	0.105	0.128	0.156	0.198
溶出性 (溶出率：%)	15 分間の溶出率が 75%以上	85.8~90.3	92.4~94.4	85.1~90.0	86.2~89.2
定量法 ^{※2} (含量：%)	95.0~105.0%	100.68	96.96	97.29	96.70
外観 (参考データ)	フィルム面	色	黄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		0.063	0.065	0.071
	類縁物質 J：0.5%以下		0.032	0.034	0.037
	RRT0.28：0.5%以下		N.D.	0.061	0.057
	RRT1.86：0.5%以下		0.010	0.011	0.012
	総類縁物質質量：2.0%以下		0.105	0.172	0.178
溶出性 (溶出率：%)	15 分間の溶出率が 75%以上		85.8~90.3	90.0~91.5	88.3~90.7
定量法 ^{※2} (含量：%)	95.0~105.0%		100.68	97.96	98.58
外観 (参考データ)	フィルム面	色	黄色のフィルムコーティング錠		わずかに退色が認められたが、黄色の範疇であった
	分割面	色	白色	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 40mg「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、フィルム面のわずかな退色が認められたが黄色の範疇であった (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)