

2023年4月作成

【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 20mg 「ケミファ」

● 目的

アジルサルタン OD 錠 20mg 「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	微赤色の割線入りのフィルムコーティング錠	微赤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	0.066~0.074	0.313~0.373	0.441~0.521	0.530~0.606
	類縁物質 I：0.5%以下	N.D.	0.015~0.018	0.036~0.044	0.065~0.083
	類縁物質 J：0.5%以下	0.036~0.043	0.151~0.180	0.184~0.215	0.184~0.205
	類縁物質 K：0.5%以下	N.D.	0.013~0.015	0.014~0.017	0.014~0.015
	RRT0.64：0.5%以下	N.D.	0.020~0.026	0.044~0.054	0.063~0.077
	RRT1.05：0.5%以下	N.D.	0.043~0.050	0.042~0.063	0.049~0.071
	RRT1.49：0.5%以下	N.D.	0.088~0.117	0.211~0.265	0.344~0.424
	RRT1.86：0.5%以下	0.010~0.013	0.061~0.071	0.072~0.081	0.071~0.077
	RRT2.10：0.5%以下	N.D.	N.D.	0.015~0.018	0.026~0.032
	RRT2.21：0.5%以下	N.D.	N.D.	0.020~0.025	0.026~0.031
	RRT2.34：0.5%以下	N.D.	N.D.~0.013	N.D.~0.011	0.011~0.013
	総類縁物質質量：2.0%以下	0.113~0.129	0.708~0.858	1.089~1.306	1.384~1.611
製剤均一性 (判定値：%)	判定値が 15.0%以下	2.0~3.8	-	-	1.6~2.9
崩壊性 (崩壊時間：秒)	2 分以内に崩壊する	14~36	15~26	15~26	17~27
溶出性 (溶出率：%)	15 分間の溶出率が 75%以上	89.4~100.8	91.1~98.9	92.4~98.8	89.3~96.3
定量法 (含量：%)	95.0~105.0%	99.87~101.30	98.31~101.27	98.42~100.42	97.74~99.70
質量 (mg)	参考値	138.3~144.9	139.8~144.6	140.2~144.5	139.4~145.0
錠径 (mm)	参考値	7.1	7.1	7.1	7.1
錠厚 (mm)	参考値	3.5~3.6	3.6	3.6	3.6
硬度 (N)	参考値 (最小~最大)	47.5~61.0	45.0~68.0	49.5~69.0	47.0~65.5
	参考値 (平均値)	55.2	56.3	53.7	55.5
乾燥減量 (%)	参考値	1.0~1.2	1.2~1.4	1.2~2.0	1.2
外観	参考値	微赤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	微赤色の割線入りのフィルムコーティング錠	微赤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		0.073~0.074	0.103~0.104	0.142~0.143	0.175~0.182
	類縁物質 J：0.5%以下		0.041~0.043	0.057~0.058	0.080~0.081	0.099~0.103
	RRT1.49：0.5%以下		N.D.	N.D.	0.012~0.013	0.021~0.022
	RRT1.86：0.5%以下		0.012~0.013	0.019~0.020	0.027~0.028	0.034~0.036
	総類縁物質質量：2.0%以下		0.127~0.129	0.180~0.182	0.262~0.263	0.330~0.343
製剤均一性 (判定値：%)	判定値が 15.0%以下		2.1~3.3	-	-	2.8
崩壊性 (崩壊時間：秒)	2 分以内に崩壊する		14~36	19~31	19~29	20~28
溶出性 (溶出率：%)	15 分間の溶出率が 75%以上		91.3~100.8	92.3~98.5	92.0~98.1	90.7~97.3
定量法 (含量：%)	95.0~105.0%		99.87~100.51	99.25~99.45	98.86~99.51	98.27~98.73
質量 (mg)	参考値		138.3~144.9	139.7~143.3	138.6~143.7	139.7~145.7
錠径 (mm)	参考値		7.1	7.1	7.1	7.1
錠厚 (mm)	参考値		3.6	3.6	3.6	3.6
硬度 (N)	参考値 (最小~最大)		51.5~60.0	50.5~79.0	48.0~60.5	47.5~69.0
	参考値 (平均値)		55.2	60.3	53.7	55.5
乾燥減量 (%)	参考値		1.1	1.2	1.3	1.5
外観	参考値		微赤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	微赤色の割線入りのフィルムコーティング錠	微赤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	0.066~0.074	0.081~0.088	0.096~0.105	0.119~0.135	0.178~0.211
	類縁物質 J : 0.5%以下	0.036~0.043	0.046~0.052	0.056~0.062	0.070~0.080	0.104~0.125
	RRT0.28 : 0.5%以下	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.~0.010
	RRT1.49 : 0.5%以下	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	0.018~0.030
	RRT1.86 : 0.5%以下	0.010~0.013	0.014~0.015	0.017~0.018	0.021~0.024	0.032~0.038
	RRT2.58 : 0.5%以下	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.~0.012
	総類縁物質 : 2.0%以下	0.113~0.129	0.140~0.155	0.169~0.185	0.210~0.239	0.333~0.404
製剤均一性 (判定値:%)	判定値が 15.0%以下	2.0~3.8	-	-	-	1.4~2.6
崩壊性 (崩壊時間:秒)	2 分以内に崩壊する	14~36	8~18	10~18	12~20	13~18
溶出性 (溶出率:%)	15 分間の溶出率が 75%以上	89.4~100.8	91.0~97.4	92.1~99.6	90.3~97.9	91.3~99.4
定量法 (含量:%)	95.0~105.0%	99.87~ 101.30	100.38~ 102.20	100.20~ 102.16	99.88~ 103.29	100.41~ 102.15
質量 (mg)	参考値	138.3~144.9	144.6~151.8	146.1~151.1	145.8~151.8	145.0~151.2
錠径 (mm)	参考値	7.1	7.2	7.2	7.2	7.2
錠厚 (mm)	参考値	3.5~3.6	3.8~3.9	3.8~3.9	3.8~3.9	3.8~3.9
硬度 (N)	参考値 (最小~最大)	47.5~61.0	20.5~30.0	20.5~27.5	21.5~28.5	20.5~27.5
	参考値 (平均値)	55.2	25.7	24.4	24.3	24.4
乾燥減量(%)	参考値	1.0~1.2	4.6~4.7	4.8~5.1	4.3~4.9	4.5~4.9
外観	参考値	微赤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：20.7~24.3℃、湿度：27.5~66.9%、照度：903~1098lx)

試験項目	規格	開始時	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
性状	微赤色の割線入りのフィルムコーティング錠	微赤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	0.066~0.074	0.067~0.075	0.076~0.086
	類縁物質 J：0.5%以下	0.036~0.043	0.036~0.042	0.041~0.048
	RRT1.86：0.5%以下	0.010~0.013	0.011~0.013	0.014~0.015
	総類縁物質：2.0%以下	0.113~0.129	0.114~0.129	0.131~0.148
製剤均一性 (判定値：%)	判定値が 15.0%以下	2.0~3.8	-	3.0~3.4
崩壊性 (崩壊時間：秒)	2 分以内に崩壊する	14~36	13~20	15~21
溶出性 (溶出率：%)	15 分間の溶出率が 75%以上	89.4~100.8	91.5~97.4	89.9~97.4
定量法 (含量：%)	95.0~105.0%	99.87~101.30	99.10~101.37	99.10~101.20
質量 (mg)	参考値	138.3~144.9	142.4~147.7	142.7~148.4
錠径 (mm)	参考値	7.1	7.1	7.1~7.2
錠厚 (mm)	参考値	3.5~3.6	3.6~3.7	3.7~3.8
硬度 (N)	参考値 (最小~最大)	47.5~61.0	37.0~52.0	32.0~43.5
	参考値 (平均値)	55.2	44.6	37.8
乾燥減量(%)	参考値	1.0~1.2	2.8~3.0	3.6~4.0
外観	参考値	微赤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黄色味を帯びていたが、微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°C、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	微赤色の割線入りのフィルムコーティング錠	微赤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	0.073~0.074	0.068~0.070	0.074~0.075	0.090~0.093	0.115~0.119
	類縁物質 J : 0.5%以下	0.041~0.043	0.037~0.039	0.041	0.052~0.054	0.068~0.070
	RRT0.28 : 0.5%以下	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.~0.012	N.D.
	RRT1.86 : 0.5%以下	0.012~0.013	0.012	0.013	0.016	0.021
	総類縁物質 : 2.0%以下	0.127~0.129	0.116~0.120	0.128~0.129	0.157~0.175	0.206~0.209
製剤均一性 (判定値 : %)	判定値が 15.0%以下	2.1~3.3	-	-	-	2.5
崩壊性 (崩壊時間 : 秒)	2 分以内に崩壊する	14~36	11~19	12~18	15~20	12~18
溶出性 (溶出率 : %)	15 分間の溶出率が 75%以上	91.3~100.8	93.2~99.8	92.2~99.0	90.2~96.8	90.7~97.6
定量法 (含量 : %)	95.0~105.0%	99.87~100.51	99.03~100.03	99.76~100.63	100.04~100.80	99.31~99.57
質量 (mg)	参考値	138.3~144.9	141.8~147.5	144.1~150.0	144.1~149.1	143.6~146.4
錠径 (mm)	参考値	7.1	7.1	7.1~7.2	7.2	7.1~7.2
錠厚 (mm)	参考値	3.6	3.6~3.7	3.7~3.8	3.8	3.8
硬度 (N)	参考値 (最小~最大)	51.5~60.0	39.5~52.5	35.5~45.0	27.0~32.5	35.0~44.0
	参考値 (平均値)	55.2	46.2	39.8	29.4	37.9
乾燥減量 (%)	参考値	1.1	3.0	3.5	4.5	3.2
外観	参考値	微赤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黄色味を帯びていたが、微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。 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 20mg 「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、水分の増加に伴う錠剤質量の増加及び硬度低下 (規格内) とわずかに外観変化 (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及び硬度低下 (規格内) とわずかに外観変化 (規格内) 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。