

カンデサルタン錠 8mg 「BMD」 安定性に関する資料

- I. 加速試験
- II. その他の安定性
 - 1. 粉砕後における安定性
 - 2. 無包装状態における安定性



株式会社 **バイオメディクス**

品質保証部

I. 加速試験

1) 目的

カンデサルタン錠 8mg「BMD」の流通段階における経時的安定性を推定するため、恒温恒湿（40℃、75%RH）条件下で加速試験を実施したので、ここに報告する。

2) 試験実施期間

平成 24 年 10 月～平成 25 年 8 月

3) 試験検体

試験検体	ロット	製造年月日
カンデサルタン錠 8mg「BMD」	073A	平成 24 年 10 月
	073B	平成 24 年 10 月
	073C	平成 24 年 10 月

4) 試験検体保存条件

保存条件	包装状態		測定期間
温度：40±1℃ 湿度：75±5%RH	PTP 充てん品	PTP 包装（片面：ポリ塩化ビニル・ポリ塩化ビニリデン・ポリエチレン多層フィルム、片面：アルミニウム箔）	開始時、 1、3、6 箇月
	バラ充てん品	ポリエチレンビン包装（ポリエチレン容器に充てんし、ポリプロピレンキャップを用い、施栓した）	

5) 試験項目及び試験方法

本剤の製造販売承認書「規格及び試験方法」に従い試験を行った。ただし、質量試験については「規格及び試験方法」以外の試験として、下記の方法に従って試験を行った。また、製剤均一性試験は経時的変化の評価項目ではないと判断し、試験開始時及び最終測定時点についてのみ実施した。

性 状

確認試験：紫外可視吸収スペクトル

純度試験：HPLC（類縁物質）

製剤均一性：含量均一性試験

溶出性

定量法：HPLC

質量試験：本品 20 個をとり、その質量を測定し、本品 1 個あたりの質量を算出する。

6) 結果（表 1 及び表 2 参照）

試験項目別の結果は、性状、確認試験（紫外可視吸収スペクトル）、製剤均一性（含量均一性試験）及び定量法においては、いずれの包装形態でも開始時と比較して 6 箇月まで変化は見られなかった。

純度試験においては、いずれの包装形態でも一部の類縁物質で経時的な増加が認められた。溶出性については、いずれの包装形態でも溶出率のわずかな低下が認められた。しかし、両試験項目における変化は小さく、測定結果は規格の範囲内であった。

一方、規格及び試験方法以外の試験として実施した質量試験においては、PTP 包装でのみ質量のわずかな増加が認められたが、最大で 2.0%の増加であった。

また、いずれの試験項目においてもロット間に差異は認められなかった。

7) 結論

PTP 及びポリエチレンビン包装のいずれにおいても本製剤は安定であったため、本品の有効期間を 3 年と設定した。

表1 カンデサルタン錠8mg「BMD」 PTP包装品の加速試験結果

期間		開始時			1箇月			3箇月			6箇月			
試験項目		n	073A	073B	073C	073A	073B	073C	073A	073B	073C	073A	073B	073C
性状	1		適	適	適	適	適	適	適	適	適	適	適	適
	2		適	適	適	適	適	適	適	適	適	適	適	適
	3		適	適	適	適	適	適	適	適	適	適	適	適
確認試験 紫外可視吸光度測定法 (吸収の極大)	1		適	適	適	適	適	適	適	適	適	適	適	適
	2		適	適	適	適	適	適	適	適	適	適	適	適
	3		適	適	適	適	適	適	適	適	適	適	適	適
純度試験	1		適	適	適	適	適	適	適	適	適	適	適	適
	2		適	適	適	適	適	適	適	適	適	適	適	適
	3		適	適	適	適	適	適	適	適	適	適	適	適
製剤均一性 含量均一性試験 判定値 (%)	1		1.5	1.2	0.5							1.2	1.0	0.8
	2		0.7	0.7	1.2							0.9	1.0	0.9
	3		1.1	1.5	0.6							1.3	0.9	1.0
溶出性 (n=6) 15分後溶出率 (%)	1		94 (92.3~96.9)	95 (94.1~96.6)	93 (92.0~94.7)	91 (91.0~91.5)	93 (90.8~94.8)	95 (92.6~96.7)	93 (91.1~94.3)	91 (89.8~91.8)	92 (90.4~94.0)	89 (88.3~89.2)	90 (87.9~92.5)	90 (88.6~91.0)
	2		95 (93.6~97.8)	95 (91.4~96.8)	93 (91.7~95.3)	91 (89.8~92.5)	95 (94.1~96.1)	95 (93.6~96.9)	93 (92.8~93.6)	94 (93.2~95.8)	95 (93.8~95.8)	89 (86.7~91.9)	89 (87.9~89.0)	90 (87.3~91.8)
	3		95 (92.0~97.1)	95 (92.7~96.1)	94 (93.2~95.4)	92 (90.4~93.4)	97 (95.8~98.6)	97 (94.7~98.7)	94 (93.2~95.5)	95 (93.4~95.9)	94 (92.5~99.3)	88 (85.5~91.5)	90 (88.6~92.9)	91 (88.3~91.9)
定量法 (%)	1		98.69	98.55	98.90	98.56	100.64	100.02	99.23	101.25	100.68	99.73	99.70	100.80
	2		98.77	99.76	99.15	99.72	100.63	101.18	99.76	100.96	100.85	99.35	99.87	100.40
	3		98.91	99.71	98.95	99.64	100.23	100.59	100.11	101.48	99.24	99.60	100.07	99.93
	平均		98.8	99.3	99.0	99.3	100.5	100.6	100.0	101.2	100.3	99.6	99.9	100.4
質量試験 (mg)	1		129.61	129.52	129.86	131.66	131.86	132.01	132.06	132.01	132.60	132.22	132.03	132.60
	2		129.57	129.74	129.99	131.82	131.74	132.02	132.29	132.25	132.56	132.19	132.26	132.55
	3		129.85	129.80	129.92	131.58	131.70	131.92	132.03	132.07	132.51	132.27	132.13	132.49
	平均		129.7	129.7	129.9	131.7	131.8	132.0	132.1	132.1	132.5	132.2	132.1	132.5

表2 カンデサルタン錠8mg「BMD」 バラ包装品の加速試験結果

期間		開始時			1箇月			3箇月			6箇月		
試験項目	n	073A	073B	073C	073A	073B	073C	073A	073B	073C	073A	073B	073C
性状	1	適	適	適	適	適	適	適	適	適	適	適	適
	2	適	適	適	適	適	適	適	適	適	適	適	適
	3	適	適	適	適	適	適	適	適	適	適	適	適
確認試験 紫外可視吸光度測定法 (吸収の極大)	1	適	適	適	適	適	適	適	適	適	適	適	適
	2	適	適	適	適	適	適	適	適	適	適	適	適
	3	適	適	適	適	適	適	適	適	適	適	適	適
純度試験	1	適	適	適	適	適	適	適	適	適	適	適	適
	2	適	適	適	適	適	適	適	適	適	適	適	適
	3	適	適	適	適	適	適	適	適	適	適	適	適
製剤均一性 含量均一性試験 判定値 (%)	1	1.5	1.2	0.5							0.9	1.1	1.1
	2	0.7	0.7	1.2							1.1	1.4	1.0
	3	1.1	1.5	0.6							1.1	1.1	0.8
溶出性 (n=6) 15分後溶出率 (%)	1	94 (92.3~96.9)	95 (94.1~96.6)	93 (92.0~94.7)	90 (89.0~91.5)	90 (89.6~91.3)	92 (90.9~92.8)	90 (89.6~91.4)	92 (91.0~92.6)	91 (90.4~91.5)	90 (87.0~91.7)	90 (88.8~91.6)	89 (88.0~90.4)
	2	95 (93.6~97.8)	95 (91.4~96.8)	93 (91.7~95.3)	91 (89.9~93.4)	91 (88.1~93.2)	94 (92.0~95.5)	91 (89.6~91.6)	93 (91.3~93.8)	93 (92.0~93.5)	89 (87.6~90.4)	91 (88.9~93.3)	90 (88.9~91.0)
	3	95 (92.0~97.1)	95 (92.7~96.1)	94 (93.2~95.4)	91 (89.4~92.6)	91 (87.8~96.4)	94 (92.1~94.8)	91 (89.9~91.6)	91 (89.5~91.7)	92 (91.2~93.4)	91 (89.2~92.3)	90 (88.7~92.2)	90 (89.0~92.9)
定量法 (%)	1	98.69	98.55	98.90	98.47	99.06	99.96	98.97	100.23	101.54	98.53	98.69	99.11
	2	98.77	99.76	99.15	98.27	100.85	99.71	98.71	101.53	99.56	98.08	99.60	99.97
	3	98.91	99.71	98.95	99.10	99.91	100.97	99.19	101.38	100.17	99.18	99.38	100.47
	平均	98.8	99.3	99.0	98.6	99.9	100.2	99.0	101.0	100.4	98.6	99.2	99.9
質量試験 (mg)	1	129.61	129.52	129.86	129.65	129.54	129.89	129.65	129.68	129.96	129.89	130.11	130.11
	2	129.57	129.74	129.99	129.60	129.85	129.92	129.62	129.66	129.94	129.75	130.02	130.37
	3	129.85	129.80	129.92	129.65	129.78	129.98	129.54	129.51	129.94	130.05	129.98	130.32
	平均	129.7	129.7	129.9	129.6	129.7	129.9	129.6	129.6	129.9	129.9	130.0	130.3

II. その他の安定性

1. 粉碎後における安定性

1) 目的

カンデサルタン錠 8mg 「BMD」の粉碎後の安定性を確認するため、試験を実施した。

2) 試験検体保存条件

- (1) 温度：40℃、5週間、遮光、気密容器（ガラス瓶）
- (2) 湿度：25℃、75%RH、5週間、遮光、開放
- (3) 光：25℃、総照度 120 万 Lux・hr（1000Lux、50 日）、開放

3) 試験項目

性状、純度試験、定量法

4) 結果

(1) 温度に対する安定性

測定項目	参考用：製剤の規格		開始時	2週間	5週間
性状	ごくうすいだいだい色の割線入りの素錠		ごくうすいだいだい色の粉末	ごくうすいだいだい色の粉末	ごくうすいだいだい色の粉末
純度試験※ (HPLC)	RRT 約 0.5	1.5%以下	0.14	0.21	0.28
	RRT 約 0.8	0.5%以下	N.D.	0.01	0.02
	RRT 約 1.1		N.D.	0.01	0.02
	RRT 約 1.5		0.03	0.05	0.07
	RRT 約 2.0	1.0%以下	0.08	0.13	0.18
	RRT 約 0.4	0.1%以下	N.D.	N.D.	N.D.
	その他の最大量	0.1%以下	0.02	0.01	0.02
	総量	4.0%以下	0.28	0.44	0.60
定量法	95.0%～105.0%		97.4	98.1	96.9

(2) 湿度に対する安定性

測定項目	参考用：製剤の規格		開始時	2週間	5週間
性状	ごくうすいだいだい色の割線入りの素錠		ごくうすいだいだい色の粉末	ごくうすいだいだい色の粉末	ごくうすいだいだい色の粉末
純度試験※ (HPLC)	RRT 約 0.5	1.5%以下	0.14	0.16	0.18
	RRT 約 0.8	0.5%以下	N.D.	0.01	0.01
	RRT 約 1.1		N.D.	N.D.	N.D.
	RRT 約 1.5		0.03	0.03	0.04
	RRT 約 2.0	1.0%以下	0.08	0.10	0.11
	RRT 約 0.4	0.1%以下	N.D.	N.D.	N.D.
	その他の最大量	0.1%以下	0.02	0.02	0.01
	総量	4.0%以下	0.28	0.32	0.35
定量法	95.0%～105.0%		97.4	98.3	98.0

(3) 光に対する安定性

測定項目	参考用：製剤の規格		開始時	25 日間	50 日間
性状	ごくうすいだいだい色の 割線入りの素錠		ごくうすいだい だい色の粉末	ごくうすいだい だい色の粉末	ごくうすいだい だい色の粉末
純度試験※ (HPLC)	RRT 約 0.5	1.5%以下	0.14	0.16	0.17
	RRT 約 0.8	0.5%以下	N.D.	N.D.	N.D.
	RRT 約 1.1		N.D.	N.D.	N.D.
	RRT 約 1.5		0.03	0.04	0.05
	RRT 約 2.0	1.0%以下	0.08	0.11	0.12
	RRT 約 0.4	0.1%以下	N.D.	N.D.	N.D.
	その他の最大量	0.1%以下	0.02	0.02	0.02
	総量	4.0%以下	0.28	0.34	0.38
定量法	95.0%~105.0%		97.4	97.9	98.2

※標準溶液のカンデサルタンシレキセチルのピーク面積を 1.0%として算出した。

N.D.：検出限界 RRT：相対保持時間

5) 結論

カンデサルタン錠 8mg「BMD」の粉碎後の安定性試験を実施した結果、各試験項目で変化は認められなかった。

2. 無包装状態における安定性

1) 目的

カンデサルタン錠 8mg 「BMD」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。

2) 試験検体保存条件

- (1) 温度：40℃、3 ヶ月、遮光、気密容器（ガラス瓶）
- (2) 湿度：25℃、75%RH、3 ヶ月、遮光、開放
- (3) 光：25℃、総照度 120 万 Lux・hr（1000Lux、50 日）、開放

3) 試験項目

性状、定量法、硬度、溶出性、純度試験

4) 結果

(1) 温度に対する安定性

測定項目	規格		開始時	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状	ごくうすいだいだい色の 割線入りの素錠		ごくうすい だいだい色の 割線入りの素錠	ごくうすい だいだい色の 割線入りの素錠	ごくうすい だいだい色の 割線入りの素錠	ごくうすい だいだい色の 割線入りの素錠
定量法	95.0%~105.0%		98.2	98.0	98.3	97.1
硬度***	(参考値(N))		60	58	67	64
溶出性	45 分間の 溶出率が 75%以上		89	90	91	88
純度試験※ (HPLC)	RRT 約 0.5	1.5%以下	0.08	0.20	0.27	0.33
	RRT 約 0.8	0.5%以下	N.D.	N.D.	0.01	0.02
	RRT 約 1.1		N.D.	0.01	0.02	0.03
	RRT 約 1.5		0.01	0.04	0.06	0.07
	RRT 約 2.0	1.0%以下	0.05	0.13	0.19	0.23
	RRT 約 0.4	0.1%以下	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
	その他の最大量	0.1%以下	0.02	0.01	0.02	0.02
	総量	4.0%以下	0.17	0.39	0.57	0.71

(2) 湿度に対する安定性

測定項目	規格		開始時	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状	ごくうすいだいだい色の 割線入りの素錠		ごくうすい だいだい色の 割線入りの素錠	ごくうすい だいだい色の 割線入りの素錠	ごくうすい だいだい色の 割線入りの素錠	ごくうすい だいだい色の 割線入りの素錠
定量法	95.0%~105.0%		98.2	98.6	98.3	98.6
硬度***	(参考値(N))		60	36	41	37
溶出性	45 分間の 溶出率が 75%以上		89	89	88	87
純度試験※ (HPLC)	RRT 約 0.5	1.5%以下	0.08	0.12	0.14	0.15
	RRT 約 0.8	0.5%以下	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
	RRT 約 1.1		N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
	RRT 約 1.5		0.01	0.02	0.03	0.03
	RRT 約 2.0	1.0%以下	0.05	0.07	0.09	0.10
	RRT 約 0.4	0.1%以下	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
	その他の最大量	0.1%以下	0.02	0.02	0.02	0.01
	総量	4.0%以下	0.17	0.23	0.28	0.30

(3) 光に対する安定性

測定項目	規格		開始時	25 日間	50 日間
性状	ごくうすいだいだい色の 割線入りの素錠		ごくうすい だいだい色の 割線入りの素錠	ごくうすい だいだい色の 割線入りの素錠	ごくうすい だいだい色の 割線入りの素錠
定量法	95.0%~105.0%		98.2	97.7	97.7
硬度***	(参考値(N))		60	56	52
溶出性	45 分間の 溶出率が 75%以上		89	92	89
純度試験* (HPLC)	RRT 約 0.5	1.5%以下	0.08	0.12	0.15
	RRT 約 0.8	0.5%以下	N.D.	N.D.	N.D.
	RRT 約 1.1		N.D.	N.D.	N.D.
	RRT 約 1.5		0.01	0.03	0.03
	RRT 約 2.0	1.0%以下	0.05	0.08	0.10
	RRT 約 0.4	0.1%以下	N.D.	N.D.	N.D.
	その他の最大量	0.1%以下	0.02	0.01	0.02
	総量	4.0%以下	0.17	0.25	0.30

※ 標準溶液のカンデサルタンシレキセチルのピーク面積を 1.0%として算出した。

N.D. : 検出限界 RRT : 相対保持時間

***本剤は硬度の規格が設定されていないため、参考として「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)」の評価基準に従い評価した。

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 19.6N 以上の場合
変化あり (規格外)	硬度変化が 30%以上で、硬度が 19.6N 未満の場合

5) 結論

カンデサルタン錠 8mg 「BMD」の無包装状態における安定性試験を実施した結果、湿度に対する安定性で規格内の硬度低下が認められたが、その他の各試験項目では変化は認められなかった。