

アムロジピン錠 2.5mg「BMD」 安定性に関する資料

- I. 加速試験
- II. 長期保存試験
- III. その他の安定性
 - 1. 無包装状態における安定性
 - 2. 粉碎後、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

アムロジピン錠2.5mg「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°C、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18年6月～平成19年9月

3) 試験検体

試験検体	ロット	製造年月
アムロジピン錠2.5mg「BMD」	KAE-1	平成18年5月
	KAE-2	平成18年5月
	KAE-3	平成18年5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°C 湿度:75±5%	PTP包装品 : PTP包装し、アルミピローに入れたもの	0、1、3、6箇月
	バラ包装 : アルミ袋に入れたもの	

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。また、別に、水分試験を設定し、試験を行った。

性状 : 性状(色、形状)

確認試験 : 沈殿反応、紫外可視吸光度測定法(吸収極大)、薄層クロマトグラフィー

製剤均一性 : 日局一般試験法 製剤均一性試験 含量均一性試験

溶出性 : 局外規アムロジピンベシル酸塩2.5mg 錠溶出試験

定量法 : 液体クロマトグラフィー

水分試験 : 赤外線水分計にて測定

本剤を粉末とし、赤外線水分計にて検体表面温度70°Cで20分間加熱し、その減量を水分とした。

6) 結果

付表1及び2参照

7) 結論

加速試験の条件(40°C、75%RH)では、6箇月においてほとんど変化が見られないことから、本剤が、PTP包装及びバラ包装いずれにおいても安定な製剤であることが確認された。

従って、通常の条件下に保存される場合、3年間は安定であり、品質を確保できるものと考えられる。

II.長期保存試験

1)目的

アムロジピン錠 2.5mg「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(25℃、60%RH)条件下で長期保存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 20 年 10 月～平成 23 年 10 月

3)試験検体

試験検体	ロット	製造年月
アムロジピン錠 2.5mg「BMD」	A	平成 20 年 10 月
	B	平成 20 年 10 月
	C	平成 20 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:25±2℃ 湿度:60±5%	PTP包装品 : PTP充填し、アルミピローに入れたもの	製造時、6ヶ月 1、2、3年
	バラ包装 : アルミラミジップ袋に入れたもの	

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。また、別に、水分及び硬度試験を行った。

- 性状 : 性状(色、形状)
- 確認試験 : 紫外可視吸光度測定法
- 製剤均一性 : 日局一般試験法 製剤均一性試験 含量均一性試験
- 溶出性 : 局外規アムロジピンベシル酸塩 2.5mg 錠溶出試験
- 定量法 : 液体クロマトグラフィー
- 水分試験 : 赤外線水分計にて測定
- 硬度試験 : 硬度計にて測定

6)結果

付表 3 及び 4 参照

7)結論

長期保存試験の条件(25℃、60%RH)では、3 年においてほとんど変化が見られないことから、本剤が、PTP 包装及びバラ包装いずれにおいても安定な製剤であることが確認された。

従って、通常の条件下に保存される場合、本品は 3 年間安定であり、品質を確保できるものと考えられる。

Ⅲ.その他の安定性

1. 無包装状態における安定性

1) 目的

アムロジピン錠 2.5mg「BMD」の無包装(遮光)及び無包装(累積照度約 120 万 Lux・hr)状態における安定性を推定するため、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 20 年 8 月～平成 20 年 11 月

3) 試験検体

アムロジピン錠 2.5mg「BMD」 Lot No. A

4) 保存条件

保存条件	包装状態	測定期間
温度:40°C、湿度:75%RH	無包装	試験開始時、1、3ヶ月
温度:25°C、湿度:60%RH	無包装	
温度:25°C、湿度:60% 累積照度:約 120 万 Lux・hr	無包装	試験開始時及び累積照度 約 120 万 Lux・hr 到達時

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、下記の試験を行った。

性状、溶出性、定量法

別に、錠剤の硬度についても測定を行った。

6)結果

表 1. 無包装(遮光)状態における安定性試験結果

試験項目	保存条件	試験開始時	1ヶ月	3ヶ月
性状	40°C、75%RH	適合	適合	適合
	25°C、60%RH	適合	適合	適合
溶出性	40°C、75%RH	適合	適合	適合
	25°C、60%RH	適合	適合	適合
定量法(%)	40°C、75%RH	96.9	96.7	94.2
	25°C、60%RH	96.9	98.8	97.9
硬度(kg)	40°C、75%RH	13	8	8
	25°C、60%RH	13	8	9

表 2. 無包装(累積照度約 120 万 Lux・hr)状態における安定性試験結果

試験項目	試験開始時	累積照度 約 120 万 Lux・hr 到達時
性状	適合	適合
溶出性	適合	適合
定量法(%)	96.9	93.2
硬度(kg)	13	8

7)結論

無包装状態(遮光、25°C、75%RH)では、3ヶ月間は安定であった。無包装状態(遮光、40°C 75%RH)では、3ヶ月目で、含量において不適となった。また、無包装状態(累積照度約 120 万 Lux・hr)は、120 万 Lux・hr 到達時の含量において不適となり、いずれの保存品においても、硬度が低下した。

これらのことから、無包装の状態で、高温多湿又は光が照射する状態で保存した場合、溶出性及び含量が減少することから、無包装の状態での保存は避けることが望ましく、保存する場合は、温度、湿度及び光に注意することが必要であると考えられる。

2. 粉碎後、無包装状態における安定性

1) 目的

アムロジピン錠 2.5mg「BMD」を粉碎後、無包装(累積照度約 120 万 Lux・hr)状態における安定性を推定するため、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 20 年 8 月～平成 20 年 9 月

3) 試験検体

アムロジピン錠 2.5mg「BMD」 Lot No. A

4) 試験検体保存条件

保存条件	包装状態	測定期間
温度: 25°C 湿度: 60%RH	粉碎後、無包装	試験開始時 累積照度 約 120 万 Lux・hr 到達時

5) 試験項目及び試験方法

本剤を粉碎後、無包装にて、上記の条件下で保存し、製造販売承認書「規格及び試験方法」に従い、下記の試験を行った。
性状、定量法

6) 結果

表 3. 粉碎後、無包装(累積照度 120 万 Lux・hr)状態における安定性試験結果

試験項目	試験開始時	累積照度 約 120 万 Lux・hr 到達時
性状	白色の粉末	表面が淡黄色
定量法 (%)	96.9	74.4

7) 結論

製剤を粉碎後、無包装状態で光を照射して保存したところ、含量が不適となり、性状においても、変色が認められた。

このことから、本剤は粉碎することは好ましくなく、また、粉碎後は温度、湿度及び光に注意し、速やかに服用することが必要であると考えられる。

付表1. アムロジピン錠 2.5mg「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	KAE-1	KAE-2	KAE-3	KAE-1	KAE-2	KAE-3	KAE-1	KAE-2	KAE-3	KAE-1	KAE-2	KAE-3	
性状 (色、形状)	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	(1) 沈殿反応	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
	(2) 紫外可視吸光度測定法 (吸収極大)	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
	(3) 薄層クロマトグラフィー	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 判定値(%)	1	3.16	3.34	2.38							3.89	1.88	1.88	
	2	3.30	3.35	3.17							4.11	1.89	1.86	
	3	1.47	5.91	3.17							3.90	2.02	1.82	
溶出性 (n=6) 30分後溶出率 (%)	1	84.4~91.6	80.1~88.1	80.5~87.4							79.3~87.8	87.0~91.5	83.6~92.7	
	2	84.4~91.4	81.9~89.2	82.9~88.2							80.0~90.0	79.9~90.1	76.4~89.5	
	3	85.0~89.0	83.1~85.8	81.6~89.8							84.0~87.3	82.2~97.9	79.5~91.3	
定量法 (%)	1	100.9	102.0	102.0	102.1	102.5	100.9	101.5	101.6	101.6	101.0	99.4	99.8	
	2	100.9	100.7	101.6	102.8	102.3	102.5	101.7	100.4	102.0	101.6	100.7	98.6	
	3	101.5	102.8	102.2	103.7	102.9	101.5	102.2	101.1	102.3	101.3	101.3	100.3	
水分試験 (%)	1	1.8	2.3	2.0	2.5	2.4	2.8	2.9	2.9	2.9	3.3	3.0	3.2	
	2	2.1	2.2	2.0	2.6	2.7	2.4	2.8	3.1	3.0	3.2	2.9	3.1	
	3	2.0	2.1	2.0	2.5	2.6	2.3	2.9	2.7	2.7	3.0	3.4	3.3	

付表2. アムロジピン錠 2.5mg「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	KAE-1	KAE-2	KAE-3	KAE-1	KAE-2	KAE-3	KAE-1	KAE-2	KAE-3	KAE-1	KAE-2	KAE-3	
性状 (色、形状)	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	(1) 沈殿反応	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
	(2) 紫外可視吸光度測定法 (吸収極大)	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
	(3) 薄層クロマトグラフィー	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 判定値(%)	1	3.16	3.34	2.38							3.73	2.08	1.85	
	2	3.30	3.35	3.17							3.92	1.91	1.93	
	3	1.47	5.91	3.17							3.96	1.89	1.87	
溶出性 (n=6) 30分後溶出率 (%)	1	88.6~94.7	88.7~91.5	87.3~93.3							77.2~81.5	77.2~85.3	77.8~83.6	
	2	87.7~95.8	87.3~93.5	89.8~95.6							78.9~83.8	78.9~84.9	78.3~84.6	
	3	86.8~92.6	89.3~95.6	82.5~92.2							75.8~82.8	75.8~83.1	80.5~83.0	
定量法 (%)	1	100.9	102.0	102.0	101.3	99.7	101.1	99.2	100.0	100.2	100.0	99.0	99.5	
	2	100.9	100.7	101.6	100.2	101.1	100.2	100.7	100.4	100.3	98.9	99.7	100.1	
	3	101.5	102.8	102.2	100.9	100.6	102.7	99.6	99.1	99.8	99.8	103.1	99.2	
水分試験 (%)	1	1.8	2.3	2.0	1.9	2.2	2.1	2.3	2.5	2.1	2.4	2.4	2.3	
	2	2.1	2.2	2.0	2.2	2.0	2.0	2.4	2.4	2.3	2.4	2.2	2.3	
	3	2.0	2.1	2.0	2.1	2.3	2.3	2.3	2.4	2.3	2.5	2.5	2.4	

付表 3. アムロジピン錠 2.5mg「BMD」 PTP 包装品の長期保存試験結果

期間 試験項目	製造時			長期安定性 6ヶ月			長期安定性 1年目			長期安定性 2年目			長期安定性 3年目		
	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C
性状	適	適	適	適	適	適	適	適	適	適	適	適	適	適	適
確認試験	適	適	適										適	適	適
含量均一性(%)	1.4	1.9	1.2										4.8	4.4	4.9
溶出性(%)	86.8~92.5	83.1~93.0	79.4~88.8	79.2~91.3	78.1~90.4	86.0~94.6	78.2~88.0	78.1~83.4	79.1~83.0	78.7~86.8	77.5~84.9	80.3~89.6	73.2~81.7 74.0~84.7	78.7~85.6	79.2~84.7
定量法(%)	99.2	98.8	98.6	98.9	98.7	98.3	98.1	97.6	97.9	97.9	97.5	97.4	97.8	97.3	97.2
質量(mg)	106.3	103.4	103.5	107.6	105.0	104.8	108.5	105.1	105.0	108.9	105.6	105.7	109.3	106.1	105.8
水分試験(%)	1.1	1.1	1.3	2.7	3.0	2.5	2.8	3.0	2.8	3.3	3.1	3.2	4.4	4.2	4.1
硬度(kg)	11~15 (Ave 12.83)	12~13 (Ave 12.38)	12~14 (Ave 12.69)	10~14 (Ave 11.27)	9~11 (Ave 10.27)	9~13 (Ave 11.30)	10~12 (Ave 10.60)	9~11 (Ave 10.31)	10~12 (Ave 10.87)	7~10 (Ave 8.36)	7~9 (Ave 8.12)	7~9 (Ave 8.40)	6~8 (Ave 7.09)	6~7 (Ave 6.42)	5~8 (Ave 6.76)

付表 4. アムロジピン錠 2.5mg「BMD」 パラ包装品の長期保存試験結果

期間 試験項目	製造時			長期安定性 6ヶ月			長期安定性 1年			長期安定性 2年			長期安定性 3年		
	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C
性状	適	適	適	適	適	適	適	適	適	適	適	適	適	適	適
確認試験	適	適	適										適	適	適
含量均一性(%)	1.4	1.9	1.2										4.8	4.1	4.7
溶出性(%)	86.8~92.5	83.1~93.0	79.4~88.8	82.2~89.6	83.1~88.9	83.4~89.1	80.7~89.6	80.4~89.2	80.3~89.7	79.3~88.1	79.1~87.9	78.6~86.7	79.7~85.8	77.2~85.9	79.1~86.5
定量法(%)	99.2	98.8	98.6	98.3	98.5	98.0	97.9	98.1	97.5	97.7	97.5	97.3	97.7	97.4	97.1
質量(mg)	106.3	103.4	103.5	106.9	103.9	103.8	107.3	104.5	104.0	107.9	104.9	104.7	108.2	105.3	105.2
水分試験(%)	1.1	1.1	1.3	2.3	1.7	1.5	2.9	1.8	1.9	3.2	3.2	2.7	3.6	4.1	3.9
硬度(kg)	11~15 (Ave 12.83)	12~13 (Ave 12.38)	12~14 (Ave 12.69)	10~14 (Ave 12.28)	10~15 (Ave 12.81)	11~14 (Ave 12.73)	10~13 (Ave 10.94)	10~13 (Ave 11.18)	10~13 (Ave 11.76)	7~11 (Ave 8.61)	7~11 (Ave 9.05)	9~12 (Ave 10.74)	7~9 (Ave 8.19)	6~9 (Ave 7.47)	6~10 (Ave 7.97)