

テラムロ配合錠AP「JG」の安定性試験(無包装)

A.各種条件下での無包装状態での安定性試験

1. 試験目的

テラムロ配合錠AP「JG」を無包装状態で下記条件にて保存し、安定性を確認した。

2. 保存条件

- ・温度に対する安定性試験: 40±2°C 3カ月 [遮光・気密容器]
- ・湿度に対する安定性試験: 25±2°C/75±5%RH 3カ月 [遮光・開放]
- ・光に対する安定性試験: 60万lx・hr(4000lx・6.25日) 25±2°C [気密容器]

3. 試験項目

性状、純度試験(類縁物質)、溶出性、含量、硬度<参考値>

4. 評価方法

「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成11年8月20日(社)日本病院薬剤師会学術第5小委員会)の評価分類基準に準じる(一部改変)。<安定性の評価基準の項参照>

5. 試験結果

		規格		試験開始時	3カ月後	
温 度	性状	淡赤色のフィルムコーティング錠		淡赤色のフィルムコーティング錠	淡赤色のフィルムコーティング錠	
	純度試験 (%)	個々の類縁物質質量0.2%以下 (RRT約0.10は除く)		0.08	0.06	
		総類縁物質質量1.0%以下 (RRT約0.10は除く)		0.63	0.25	
	溶出性 (%)※	テルミサルタン	30分間で80%以上	95.3(93.2-96.8)	99.4(97.5-101.5)	
		アムロジピンベシル酸塩	60分間で80%以上	92.5(88.6-96.2)	90.3(86.7-99.2)	
	含量(%)	テルミサルタン	表示量の95.0~105.0% [開始時100%]	101.02 [100]	100.27 [99.26]	
		アムロジピンベシル酸塩	表示量の95.0~105.0% [開始時100%]	98.48 [100]	96.25 [97.74]	
	硬度(kgf)	<参考値>		16.1	18.7	
	評価				—	◎
	湿 度	性状	淡赤色のフィルムコーティング錠		淡赤色のフィルムコーティング錠	淡赤色のフィルムコーティング錠
純度試験 (%)		個々の類縁物質質量0.2%以下 (RRT約0.10は除く)		0.08	1.06	
		総類縁物質質量1.0%以下 (RRT約0.10は除く)		0.63	8.43	
溶出性 (%)※		テルミサルタン	30分間で80%以上	95.3(93.2-96.8)	100.8(98.3-102.5)	
		アムロジピンベシル酸塩	60分間で80%以上	92.5(88.6-96.2)	83.6(76.4-88.2)※※	
含量(%)		テルミサルタン	表示量の95.0~105.0% [開始時100%]	101.02 [100]	100.35 [99.34]	
		アムロジピンベシル酸塩	表示量の95.0~105.0% [開始時100%]	98.48 [100]	78.29 [79.50]	
硬度(kgf)		<参考値>		16.1	4.4	
評価				—	△	

RRT: 試料溶液のアムロジピンの保持時間を1とした場合の類縁物質ピークの相対保持時間

※: 平均(最小-最大)、※※: 試料12個中10個で80%以上溶出したため適合

		規格	試験開始時	60万lx・hr	
光	性状	淡赤色のフィルムコーティング錠		淡赤色のフィルムコーティング錠	
	純度試験 (%)	個々の類縁物質質量0.2%以下 (RRT約0.10は除く)		0.08	
		総類縁物質質量1.0%以下 (RRT約0.10は除く)		0.63	
	溶出性 (%)※	テルミサルタン	30分間で80%以上	95.3(93.2-96.8)	98.9(96.0-103.0)
		アムロジピンベシル酸塩	60分間で80%以上	92.5(88.6-96.2)	90.5(86.3-97.1)
	含量(%)	テルミサルタン	表示量の95.0~105.0% [開始時100%]	101.02 [100]	100.45 [99.44]
			アムロジピンベシル酸塩	表示量の95.0~105.0% [開始時100%]	98.48 [100]
	硬度(kgf)	<参考値>		16.1	16.0
	評価			—	◎

RRT: 試料溶液のアムロジピンの保持時間を1とした場合の類縁物質ピークの相対保持時間

6. 結論

高湿度下(25°C/75%RH、3ヵ月)においてアムロジピンベシル酸塩の規格外へ含量低下(98.48% → 78.29%)及び硬度の低下傾向(16.1kgf → 4.4kgf)が認められ、純度試験においても不適合となった。その為、高湿度下(25°C/75%RH)の追加試験を実施し、より短期間での安定性を確認した。

B.湿度に対する安定性試験【追加試験】

1. 試験目的

テラムロ配合錠AP「JG」は無包装状態、高湿度下(25°C/75%RH、3ヵ月)において規格外となった為、より短期間での安定性を確認した。

2. 保存条件

・湿度に対する安定性試験:25±2°C/75±5%RH 1ヵ月 [遮光・開放]

3. 試験項目

性状、純度試験(類縁物質)、含量、硬度<参考値>

4. 評価方法

「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成11年8月20日(社)日本病院薬剤師会学術第5小委員会)の評価分類基準に準じる(一部改変)。<安定性の評価基準の項参照>

5. 試験結果

		規格	試験開始時	0.5ヵ月後	1ヵ月後	
湿度	性状	淡赤色のフィルムコーティング錠	淡赤色のフィルムコーティング錠	淡赤色のフィルムコーティング錠	淡赤色のフィルムコーティング錠(軟化)	
	純度試験(%)	個々の類縁物質質量0.2%以下(RRT約0.10は除く)	0.03	0.03	0.45	
		総類縁物質質量1.0%以下(RRT約0.10は除く)	0.16	0.19	0.75	
	含量(%)	テルミサルタン	表示量の95.0~105.0% [開始時100%]	101.60 [100]	101.75 [100.15]	101.97 [100.36]
		アムロジピンベシル酸塩	表示量の95.0~105.0% [開始時100%]	99.82 [100]	99.40 [99.58]	93.43 [93.60]
	硬度(kgf)	<参考値>		17.1	15.5	4.6
			評価	—	◎	△

RRT: 試料溶液のアムロジピンの保持時間を1とした場合の類縁物質ピークの相対保持時間

6. 結論

高湿度下(25°C/75%RH、0.5ヵ月)では規格に適合したが、高湿度下(25°C/75%RH、1ヵ月)においてアムロジピンベシル酸塩の規格外へ含量低下(99.82% → 93.43%)、硬度の低下傾向(17.1kgf → 4.6kgf)及び錠剤の軟化が認められ、純度試験においても不適合となった。

安定性の評価基準

安定性の評価は、「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」に記載された試験項目毎の評価基準に従って行った(一部改変)。

【性状】

分類	評価基準
変化なし	外観上の変化を、ほとんど認めない場合
変化あり(規格内)	わずかな色調変化(退色等)等を認めるが、品質上、問題とならない程度の変化であり、規格を満たしている場合
変化あり(規格外)	形状変化や著しい変化を認め、規格を逸脱している場合

【純度試験・溶出性】

分類	評価基準
変化なし	規格値内の場合
変化あり(規格外)	規格値外の場合

【含量】

分類	評価基準
変化なし	含量低下が3%未満の場合
変化あり(規格内)	含量低下が3%以上で、規格値内の場合
変化あり(規格外)	規格値外の場合

【硬度】

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2kgf以上の場合
変化あり(規格外)	硬度変化が30%以上で、硬度が2kgf未満の場合

安定性の評価分類

安定性の評価分類は、原則として無包装状態での安定性試験における、保存条件、試験項目および試験結果から、下記の評価分類に従って分類した。

試験結果	評価
測定された全ての試験項目で変化を認めない	◎
いずれかの試験項目で、「規格内」の変化を認める	○
いずれかの試験項目で、「規格外」の変化を認める	△

※平成11年8月20日付「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(日本病院薬剤師会)に準ずる。