

アンブロキソール塩酸塩錠 15mg「NP」の無包装状態での安定性について

ニプロ株式会社

1. 試験検体

アンブロキソール塩酸塩錠 15mg「NP」

2. 保存条件及び保存形態

温度：40℃±2℃ 遮光・気密容器（褐色瓶、インキュベーター保存）

湿度：25℃±2℃／75%RH±5%RH 遮光・開放（スチロールケース開放、恒温恒湿器保存）

光：1200lux 気密容器（スチロールケースに蓋をし、パラフィルムを巻く。光安定性試験器保存。庫内は 25℃±2℃／60%RH±5%RH に調整）

3. 保存期間

3 箇月間、但し光照射については 1200lux 照射で約 42 日間（120 万 lux・hr 相当）

4. 試験項目及び試験方法

外観は、目視及び色差計を用い YI ASTM E313 値を求め比較した。

平均質量・乾燥減量・定量・溶出性は、アンブロキソール塩酸塩錠 15mg「NP」の規格及び試験方法 (SOP No. 3D-024-01) に従い行った。

硬度は、錠剤破壊強度試験機を用い各条件 10 錠につき試験し、その平均を求めた。

なお、温度・湿度については開始時、2 週間、1 箇月、2 箇月、3 箇月後に、光については曝光量 40 万 lux・hr、80 万 lux・hr、120 万 lux・hr 時に各試験項目の試験を実施した。

5. 試験結果

<外観>

目視

保存条件	開始時	2週間	1箇月	2箇月	3箇月
40℃遮光 気密容器	白色の素錠	変化なし	白色の素錠 (僅かに黄ばむ)	帯黄白色の素錠	帯黄白色の素錠
25℃75%RH 遮光 開放		変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
保存条件	開始時	40万lux・hr	80万lux・hr	120万lux・hr	
光照射 気密容器	白色の素錠	変化なし	帯黄白色の素錠	帯黄白色の素錠	

色差：YI ASTM E313 値

保存条件	開始時	2週間	1箇月	2箇月	3箇月
40℃遮光 気密容器	4.75	6.38	7.13	8.50	9.24
25℃75%RH 遮光 開放		5.58	5.67	6.14	6.49
保存条件	開始時	40万lux・hr	80万lux・hr	120万lux・hr	
光照射 気密容器	4.75	5.16	7.50	10.95	

熱及び光により徐々に黄色への変色がみられ、40℃の条件下においては 2 箇月、光照射下では 80 万 lux・hr で規格外となった。

<平均質量(mg)>

保存条件	開始時	2週間	1箇月	2箇月	3箇月
40℃遮光 気密容器	115.3	114.9	115.2	114.6	114.8
25℃75%RH 遮光 開放		116.0	115.8	116.4	115.8
保存条件	開始時	40万lux・hr	80万lux・hr	120万lux・hr	
光照射 気密容器	115.3	115.2	115.9	115.8	

25℃75%RH の条件下において吸湿による平均質量の増加がみられた。

<乾燥減量(%)>

保存条件	開始時	2週間	1箇月	2箇月	3箇月
40℃遮光 気密容器	2.6	2.7	2.9	2.9	2.9
25℃75%RH 遮光 開放		3.5	3.5	3.5	3.6
保存条件	開始時	40万lux・hr	80万lux・hr	120万lux・hr	
光照射 気密容器	2.6	3.2	3.5	3.5	

25℃75%RH 及び光照射の条件下において、1%程度の吸湿がみられた。

<硬度 (N)>

保存条件	開始時	2週間	1箇月	2箇月	3箇月
40℃遮光 気密容器	63.2	69.5	68.3	68.1	71.0
25℃75%RH 遮光 開放		36.7	37.8	38.1	37.7
保存条件	開始時	40万lux・hr	80万lux・hr	120万lux・hr	
光照射 気密容器	63.2	52.4	49.0	48.3	

25℃75%RH 及び光照射の条件下において、硬度の低下がみられたが、工程管理値の「30 N 以上」を満たしており、製剤的に問題はなかった。

<定量> (試験回数：2回)

保存条件	開始時	2週間	1箇月	2箇月	3箇月
40℃ 遮光 気密容器	平均 99.1 残存率 100.0	98.1 99.0	98.7 99.6	98.7 99.6	98.0 98.9
25℃75%RH 遮光 開放	平均 99.1 残存率 100.0	98.3 99.2	99.1 100.0	98.9 99.8	99.2 100.1

保存条件	開始時	40万lux・hr	80万lux・hr	120万lux・hr
光照射 気密容器	平均 99.1 残存率 100.0	98.5 99.4	99.1 100.0	99.0 99.9

いずれの条件下においても、大きな含量の低下はみられず、規格に適合した。

<溶出性> (n=6)

保存条件	開始時	2週間	1箇月	2箇月	3箇月
40℃ 遮光 気密容器	最小～最大 94.4～96.7 平均 95.6 判定 適合	93.9～98.9 96.3 適合	93.1～98.5 95.8 適合	95.0～98.7 96.8 適合	95.7～97.9 96.7 適合
25℃75%RH 遮光 開放	最小～最大 94.4～96.7 平均 95.6 判定 適合	94.7～100.2 97.4 適合	95.2～98.7 97.0 適合	96.2～98.3 97.5 適合	96.0～99.1 97.5 適合

保存条件	開始時	40万lux・hr	80万lux・hr	120万lux・hr
光照射 気密容器	最小～最大 94.4～96.7 平均 95.6 判定 適合	95.1～97.1 96.0 適合	92.3～97.9 95.6 適合	96.8～98.3 97.4 適合

いずれの条件下においても、溶出性の大きな変化はみられず、規格に適合した。

6. 結論

アンブロキソール塩酸塩錠 15mg「NP」は無包装の状態において、温度 (40℃±2℃) の2箇月及び光の曝光量 80 万 lux・hr 以降、外観で規格外の変色 (帯黄白色) が認められた。その他、規格内の変化として加湿 (25℃±2℃/75%RH±5%RH) 条件下では平均質量及び乾燥減量の増加、硬度の低下が、光 (曝光量 120 万 lux・hr) 条件下では乾燥減量の増加、硬度の低下がみられたが、問題となる変化ではなく、かつその他の項目についてはいずれの条件下とも変化はみられなかった。

以上より、アンブロキソール塩酸塩錠 15mg「NP」は無包装状態で、温度 (40℃±2℃) 3 箇月及び光 (曝光量 120 万 lux・hr) において外観は変化を示し不安定であるが、定量及び溶出性は温度 (40℃±2℃) 3 箇月、湿度 (25℃±2℃/75%RH±5%RH) 3 箇月及び光 (曝光量 120 万 lux・hr) において安定であった。