

# アンブロキソール塩酸塩徐放0D錠45mg「ZE」の無包装状態での安定性について

全星薬品工業株式会社  
医 薬 情 報 部

## 1. 試験検体

品 名	ロット番号	製造年月日
アンブロキソール塩酸塩徐放0D錠45mg「ZE」	102S (90万錠/ロット)	2013. 11. 26

## 2. 保存条件及び保存形態

温度：40°C±2°C 遮光・気密容器（瓶、インキュベーター保存）  
湿度：25°C±2°C/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：1000lx 気密容器（透明ガラス瓶、光安定性試験器保存。庫内は25°C±2°C/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1000lx照射で約50日間（120万lx・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及び $\Delta E^*(ab)$ 値を求め比較した。  
硬度・厚みは、錠剤破壊強度測定機を用い各条件10錠につき試験し、その平均を求めた。  
乾燥減量は、本品を粉末とし、その約1gを精密に量り、乾燥減量試験法（105°C、2時間乾燥）により試験を行い、その減量を測定した。  
平均質量・純度試験（類縁物質）・定量・溶出性・崩壊性は、アンブロキソール塩酸塩徐放0D錠45mg「ZE」の規格及び試験方法（SOP No. 3D-100）に従った。  
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lx・hr、80万lx・hr、120万lx・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

n=3

保存条件	開始時	2週間	1箇月	2箇月	3箇月
40°C遮光 気密容器	白色の素錠で淡黄白色の斑点があった	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
25°C75%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lx・hr	80万lx・hr	120万lx・hr	
光照射 気密容器	白色の素錠で淡黄白色の斑点があった	変化なし	変化なし	変化なし	

#### 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°C遮光 気密容器	10.13	9.32	9.60	9.45	9.42
25°C75%RH 遮光 開放		12.70	13.53	14.29	14.47
保存条件	開始時	40万lx・hr	80万lx・hr	120万lx・hr	
光照射 気密容器	10.13	8.20	7.60	8.72	

#### 色差： $\Delta E^*(ab)$ 値

保存条件	開始時	2週間	1箇月	2箇月	3箇月
40°C遮光 気密容器	0.00	0.47	0.33	0.38	0.50
25°C75%RH 遮光 開放		1.63	2.01	2.36	2.46
保存条件	開始時	40万lx・hr	80万lx・hr	120万lx・hr	
光照射 気密容器	0.00	1.29	1.64	1.17	

40°C気密容器及び光照射の条件においては、 $\Delta E^*(ab)$  値及びYI ASTM E313値のいずれにも大きな変化はみられず、目視でも変化はみられなかった。25°C75%RHの条件においては $\Delta E^*(ab)$  値の経時的な増加がみられ、同様にYI ASTM E313値の増加もみられた。しかし、目視ではほぼ変化はみられなかった。

<硬度(N)>

n=10

保存条件	開始時	2週間	1箇月	2箇月	3箇月
40°C遮光 気密容器	58	63	62	64	66
25°C75%RH 遮光 開放		36	34	34	35
保存条件	開始時	40万lx・hr	80万lx・hr	120万lx・hr	
光照射 気密容器	58	59	60	60	

40°C気密容器の条件において、わずかに硬度の増加がみられた。25°C75%RHの条件においては、吸湿による硬度の低下がみられた。光照射の条件では、硬度に変化はみられなかった。

<厚み(mm)>

n=10

保存条件	開始時	2週間	1箇月	2箇月	3箇月
40°C遮光 気密容器	6.01	6.01	6.01	6.01	6.02
25°C75%RH 遮光 開放		6.15	6.15	6.16	6.16
保存条件	開始時	40万lx・hr	80万lx・hr	120万lx・hr	
光照射 気密容器	6.01	5.97	5.99	5.98	

40°C気密容器及び光照射の条件において、厚みの変化はみられなかった。25°C75%RHの条件においては、厚みのわずかな増加がみられた。

<乾燥減量(%)>

n=1

保存条件	開始時	2週間	1箇月	2箇月	3箇月
40°C遮光 気密容器	1.0	1.5	1.6	1.2	1.5
25°C75%RH 遮光 開放		4.3	3.6	3.1	4.0
保存条件	開始時	40万lx・hr	80万lx・hr	120万lx・hr	
光照射 気密容器	1.0	1.3	1.4	1.3	

40°C気密容器及び光照射の条件においては、乾燥減量値に大きな変化はみられなかった。25°C75%RHの条件において、乾燥減量値の増加がみられたが経時的な変化はみられなかった。

<平均質量(mg)>

n=30

保存条件	開始時	2週間	1箇月	2箇月	3箇月
40°C遮光 気密容器	460.8	460.4	460.4	460.6	460.3
25°C75%RH 遮光 開放		474.1	473.5	473.6	473.3
保存条件	開始時	40万lx・hr	80万lx・hr	120万lx・hr	
光照射 気密容器	460.8	461.2	462.0	460.7	

40°C気密容器及び光照射の条件において、平均質量の変化はみられなかった。25°C75%RHの条件においては、吸湿による平均質量の増加がみられた。

<純度試験(類縁物質)(%)>

総合判定

n=1

保存条件	開始時	2週間	1箇月	2箇月	3箇月
40°C遮光 気密容器	限度内	限度内	限度内	限度内	限度内
25°C75%RH 遮光 開放		限度内	限度内	限度内	限度内
保存条件	開始時	40万lx・hr	80万lx・hr	120万lx・hr	
光照射 気密容器	限度内	限度内	限度内	限度内	

ホルミル化閉環体の類縁物質 RRT1.1 : 規格 0.44%以下

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	0.02未満	0.02未満	0.02未満	0.02未満	0.04
25℃75%RH 遮光 開放	0.02未満	0.02未満	0.02未満	0.02未満	0.03
保存条件	開始時	40万lx・hr	80万lx・hr	120万lx・hr	
光照射 気密容器	0.02未満	0.02未満	0.02未満	0.02未満	

未知の類縁物質 : 規格 0.1%以下

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	0.02	0.02~0.03	0.02未満~0.03	0.02未満~0.03	0.02未満~0.03
25℃75%RH 遮光 開放	0.02	0.02未満~0.03	0.02未満~0.02	0.02未満~0.02	0.02未満~0.02
保存条件	開始時	40万lx・hr	80万lx・hr	120万lx・hr	
光照射 気密容器	0.02	0.02未満~0.03	0.02未満~0.03	0.02未満~0.04	

アンブロキソール以外の類縁物質総量 : 規格 1.0%以下

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	0.04	0.05	0.03	0.03	0.07
25℃75%RH 遮光 開放	0.04	0.03	0.02	0.02	0.05
保存条件	開始時	40万lx・hr	80万lx・hr	120万lx・hr	
光照射 気密容器	0.04	0.03	0.03	0.04	

RRT : アンブロキソール塩酸塩に対する相対保持時間

検出限界 : 0.02%

類縁物質 : RRT1.1 ; ホルミル化閉環体

いずれの条件においても、RRT1.1 (ホルミル化閉環体) の増加はほとんどみられず、40℃気密容器及び25℃75%RHの3箇月目で0.04%及び0.03%であり、光120万lx・hrでは検出限界未満であった。また、未知の類縁物質も経時的な増加はみられなかった。

<定量 (%)>

規格 : 95.0~105.0%

n=3 (試験回数 : 3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	98.8	98.5	98.7	98.8	98.7
	残存率	-	99.7	99.9	100.0	99.9
25℃75%RH 遮光 開放	平均	98.8	98.5	98.7	99.2	99.4
	残存率	-	99.7	99.9	100.4	100.6

保存条件	開始時	40万lx・hr	80万lx・hr	120万lx・hr	
光照射 気密容器	平均	98.8	98.8	98.6	98.8
	残存率	-	100.0	99.8	100.0

いずれの条件下においても、含量の低下はみられなかった。

<溶出性 (%)>

規格 : 60分 15~45%、120分 35~65%、300分 70%以上

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	60分	最小~最大	26.0~27.7	23.8~24.6	24.1~27.4	23.4~24.6	23.1~26.5
		平均	27.0	24.2	25.5	23.9	24.2
	120分	最小~最大	45.9~50.0	42.4~43.7	42.6~48.5	42.6~46.7	41.9~47.1
		平均	47.9	43.3	45.0	44.0	44.0
	300分	最小~最大	83.7~89.1	81.6~83.1	82.1~86.5	80.9~84.2	80.6~84.7
		平均	86.2	82.2	84.1	82.9	82.6
	判定		適合	適合	適合	適合	適合
	25℃75%RH 遮光 開放	60分	最小~最大	26.0~27.7	25.1~25.9	24.8~26.1	25.7~27.1
平均			27.0	25.5	25.5	26.4	25.8
120分		最小~最大	45.9~50.0	44.5~46.8	44.1~47.2	46.5~48.5	44.5~48.5
		平均	47.9	45.5	45.8	47.4	46.4
300分		最小~最大	83.7~89.1	81.3~84.7	80.9~85.0	84.0~87.2	83.2~85.1
		平均	86.2	83.3	83.3	85.3	84.6
判定		適合	適合	適合	適合	適合	

保存条件		開始時	40万lx・hr	80万lx・hr	120万lx・hr	
光照射 気密容器	60分	最小～最大	26.0～27.7	25.3～27.4	23.5～27.2	22.9～24.2
		平均	27.0	26.1	25.6	23.7
	120分	最小～最大	45.9～50.0	44.5～48.0	41.9～47.6	42.0～43.9
		平均	47.9	46.1	45.1	42.8
	300分	最小～最大	83.7～89.1	81.1～85.1	81.8～86.1	79.6～83.5
		平均	86.2	83.1	83.8	81.6
	判定		適合	適合	適合	適合

いずれの条件下においても、溶出率の変化はみられなかった。

<崩壊性(秒)>

規格：水 1分以内

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	15～20	15～18	17～18	9～12	15～19
25℃75%RH 遮光 開放		16～19	16～20	10～13	13～18
保存条件	開始時	40万lx・hr	80万lx・hr	120万lx・hr	
光照射 気密容器	15～20	15～18	17～18	16～17	

いずれの条件においても、崩壊性の変化はみられなかった。

6. 結論

アンブロキソール塩酸塩徐放OD錠45mg「ZE」は無包装の状態において、温度条件(40℃±2℃)下で硬度の増加が、加湿条件(25℃±2℃/75%RH±5%RH)下で色差ΔE\*(ab)値およびYI ASTM E313値の増加、硬度の低下、厚みの増加、乾燥減量の増加、平均質量の増加が認められたが問題となる変化ではなく、その他の項目については変化は認められなかった。光条件(曝光量120万lx・hr)下ではいずれの項目についても変化は認められなかった。

以上より、アンブロキソール塩酸塩徐放OD錠45mg「ZE」は無包装状態で、温度3箇月、湿度3箇月及び光(曝光量120万lx・hr)において安定である。