

## 【ロレアス配合錠「NS」】

無包装状態・PTP包装品の安定性に関する資料

日本ケミファ株式会社

● 目的

ロレアス配合錠「NS」の無包装状態及び PTP 包装品の安定性を確認するため試験を実施した。

● 保存条件

保存条件	包装形態
(1) 温度苛酷条件下：40±2℃、3 ヶ月	褐色ガラス瓶（密栓）
(2) 湿度苛酷条件下：25±2℃、75±5%RH、6 ヶ月	褐色ガラス瓶（開栓）
	PTP 包装
(3) 光苛酷条件下： 成り行き温・湿度（19.4～23.4℃、25～33%RH）、 1000lx・約 50 日（総照度 120 万 lx・hr）	開放（シャーレ、上部をラップで軽く覆う）
	PTP 包装
(4) 成り行き温・湿度条件下： 19.4～23.4℃、25～33%RH、約 50 日	遮光・開放（シャーレ、上部をアルミ箔で軽く覆う）
(5) 室内散乱光下： 17.8～27.0℃、11～89%RH、280～313lx、6 ヶ月	開放（シャーレ、上部をラップで軽く覆う）
	PTP 包装

● 試験項目

性状、純度試験（類縁物質）、溶出性、定量法、硬度\*

※本剤には硬度の規格が設定されていないため、「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（下表）に従い、硬度を評価した。

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 2.0kg 重以上の場合
変化あり（規格外）	硬度変化が 30%以上で、硬度が 2.0kg 重未満の場合

2.0kg 重 = 19.6N

● 結果

(1) 温度に対する安定性

試験項目	規格	開始時	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月	
性状	白色～微黄白色のフィルムコーティング錠	白色のフィルムコーティング錠	開始時と比較してわずかに黄色味を帯びていたが白色の範疇であった	開始時と比較してわずかに黄色味を帯びていたが微黄白色の範疇であった	開始時と比較してわずかに黄色味を帯びていたが微黄白色の範疇であった	
純度試験※	類縁物質 (i)	適合	適合	適合	適合	
	類縁物質 (ii)	適合	適合	適合	適合	
溶出性 (溶出率：%)	クロピドグレル硫酸塩 水、30分、85%以上	94～100	95～98	94～98	90～96	
	アスピリン					
	第1液 (pH1.2)	120分、10%以下	0	0～6	0	0
	第2液 (pH6.8)	75分間の平均溶出率は50%以上、かつ個々の溶出率は6個中4個以上が50%以上 150分間の個々の溶出率は80%以上	—	—	—	平均：91 個々：71～96 適合数：6個
定量法 (含量：%)	クロピドグレル 95.0～105.0%	99.6	99.3	98.9	98.8	
	アスピリン 95.0～105.0%	99.4	98.3	99.2	98.5	
硬度 (N)	参考値 (最小値～最大値)	71.5～128.0	75.0～123.0	80.0～136.0	69.0～104.0	
	平均値 [変化率]	97.5 [0.0]	104.1 [6.8]	96.8 [-0.7]	88.3 [-9.4]	

純度試験、定量法については1回の測定値を、溶出性については平均値、最小値～最大値、適合数を、硬度については最小値～最大値、平均値を示す。

※純度試験の規格：類縁物質 (i) (クロピドグレル)

試料溶液のクロピドグレルに対する相対保持時間約 0.3、約 0.5 及び約 0.9 のピーク面積は、標準溶液のクロピドグレルのピーク面積の 3/10(0.3%)より大きくなく、試料溶液の相対保持時間約 2.0 のピーク面積は、標準溶液のクロピドグレルのピーク面積の 1.2 倍(1.2%)より大きくなく、試料溶液のクロピドグレル及び上記以外のピークの面積は、標準溶液のクロピドグレルのピーク面積の 1/10(0.1%)より大きくない。また、試料溶液のクロピドグレル以外のピークの合計面積は、標準溶液のクロピドグレルのピーク面積の 1.7 倍(1.7%)より大きくない。

類縁物質 (ii) (アスピリン)

- ・相対保持時間約 1.7：3.0%以下
- ・アスピリン及び上記以外の個々：0.2%以下
- ・アスピリン及び上記以外の総和：1.0%以下

(2) 湿度に対する安定性

試験項目	規格	開始時	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月		
			褐色ガラス瓶 (開栓)		PTP 包装			
性状	白色～微黄白色のフィルムコーティング錠	白色のフィルムコーティング錠	開始時と比較してわずかに黄色味を帯びていたが微黄白色の範疇であった	開始時と比較してわずかに黄色味を帯びていたが微黄白色の範疇であった	白色のフィルムコーティング錠	白色のフィルムコーティング錠	開始時と比較してわずかに黄色味を帯びていたが微黄白色の範疇であった	
純度試験※	類縁物質 (i)	適合	適合	不適合	適合	適合	適合	
	類縁物質 (ii)	適合	適合	適合	適合	適合	適合	
溶出性 (溶出率：%)	クロピドグレル硫酸塩 水、30分、85%以上	94～100	94～98	93～99	95～97	93～97	96～100	
	アスピリン							
	第1液 (pH1.2)	120分、10%以下	0	0	0	0～6	0	0～3
	第2液 (pH6.8)	75分間の平均溶出率は50%以上、かつ個々の溶出率は6個中4個以上が50%以上	—	—	平均：65 個々：49～82 適合数：4個	—	—	平均：90 個々：78～97 適合数：6個
	150分間の個々の溶出率は80%以上	—	—	88～96	—	—	95～97	
定量法 (含量：%)	クロピドグレル 95.0～105.0%	99.6	98.6	97.3	99.2	98.8	99.5	
	アスピリン 95.0～105.0%	99.4	98.4	98.7	98.1	99.0	99.9	
硬度 (N)	参考値 (最小値～最大値)	71.5～128.0	63.0～100.5	72.5～101.0	77.0～123.5	77.5～128.0	75.5～103.5	
	平均値 [変化率]	97.5 [0.0]	82.3 [-15.6]	85.0 [-12.8]	102.7 [5.3]	105.9 [8.6]	92.5 [-5.1]	

純度試験、定量法については1回の測定値を、溶出性については平均値、最小値～最大値、適合数を、硬度については最小値～最大値、平均値を示す。

※純度試験の規格：類縁物質 (i) (クロピドグレル)

試料溶液のクロピドグレルに対する相対保持時間約 0.3、約 0.5 及び約 0.9 のピーク面積は、標準溶液のクロピドグレルのピーク面積の 3/10(0.3%)より大きくなく、試料溶液の相対保持時間約 2.0 のピーク面積は、標準溶液のクロピドグレルのピーク面積の 1.2 倍(1.2%)より大きくなく、試料溶液のクロピドグレル及び上記以外のピークの面積は、標準溶液のクロピドグレルのピーク面積の 1/10(0.1%)より大きくない。また、試料溶液のクロピドグレル以外のピークの合計面積は、標準溶液のクロピドグレルのピーク面積の 1.7 倍(1.7%)より大きくない。

類縁物質 (ii) (アスピリン)

- ・相対保持時間約 1.7：3.0%以下
- ・アスピリン及び上記以外の個々：0.2%以下
- ・アスピリン及び上記以外の総和：1.0%以下

(3) 光に対する安定性 (温度：19.4～23.4℃、湿度 25～33%RH)

試験項目	規格	開始時	総照度 60 万 (lx・hr)、 約 25 日	総照度 120 万 (lx・hr)、 約 50 日		
			開放	開放	PTP 包装	
性状	白色～微黄白色の フィルムコーティング錠	白色のフィルム コーティング 錠	開始時と比較してわ ずかに黄色味を帯び ていたが微黄白色の 範疇であった	開始時と比較してわ ずかに黄色味を帯び ていたが微黄白色の 範疇であつた	開始時と比較してわ ずかに黄色味を帯び ていたが微黄白色の 範疇であつた	
純度 試験*	類縁物質 (i)	適合	適合	適合	適合	
	類縁物質 (ii)	適合	適合	適合	適合	
溶出性 (溶出 率：%)	クロピドグレル硫酸塩 水、30 分、85%以上	94～100	95～99	95～99	95～99	
	アスピリン					
	第 1 液 (pH1.2)	120 分、10%以下	0	0～1	0	0～9
	第 2 液 (pH6.8)	75 分間の平均溶出率は 50%以上、かつ個々の 溶出率は 6 個中 4 個以 上が 50%以上	—	—	平均：96 個々：94～98 適合数：6 個	平均：98 個々：94～101 適合数：6 個
		150 分間の個々の溶出 率は 80%以上	—	—	91～97	93～97
定量法 (含 量：%)	クロピドグレル 95.0～105.0%	99.6	98.7	99.2	98.9	
	アスピリン 95.0～105.0%	99.4	98.2	98.6	97.7	
硬度 (N)	参考値 (最小値～最大値)	71.5～128.0	41.0～82.0	25.5～81.0	67.0～120.0	
	平均値 [変化率]	97.5 [0.0]	60.8 [-37.6]	45.6 [-53.2]	89.0 [-8.7]	

純度試験、定量法については 1 回の測定値を、溶出性については平均値、最小値～最大値、適合数を、硬度については最小値～最大値、平均値を示す。

※純度試験の規格：類縁物質 (i) (クロピドグレル)

試料溶液のクロピドグレルに対する相対保持時間約 0.3、約 0.5 及び約 0.9 のピーク面積は、標準溶液のクロピドグレルのピーク面積の 3/10(0.3%)より大きくなく、試料溶液の相対保持時間約 2.0 のピーク面積は、標準溶液のクロピドグレルのピーク面積の 1.2 倍(1.2%)より大きくなく、試料溶液のクロピドグレル及び上記以外のピークの面積は、標準溶液のクロピドグレルのピーク面積の 1/10(0.1%)より大きくない。また、試料溶液のクロピドグレル以外のピークの合計面積は、標準溶液のクロピドグレルのピーク面積の 1.7 倍(1.7%)より大きくない。

類縁物質 (ii) (アスピリン)

- ・相対保持時間約 1.7：3.0%以下
- ・アスピリン及び上記以外の個々：0.2%以下
- ・アスピリン及び上記以外の総和：1.0%以下

(4) 成り行き温・湿度での安定性 (温度：19.4～23.4℃、湿度 25～33%RH、遮光・開放)

試験項目	規格	開始時	約 50 日
性状	白色～微黄白色の フィルムコーティング錠	白色のフィルムコー ティング錠	白色のフィルムコーティ ング錠
純度試験*	類縁物質 (i)	適合	適合
	類縁物質 (ii)	適合	適合
溶出性 (溶出率：%)	クロピドグレル硫酸塩 水、30分、85%以上	94～100	94～98
	アスピリン	0	0
	第1液 (pH1.2)		
	第2液 (pH6.8)	75分間の平均溶出率は50%以上、 かつ個々の溶出率は6個中4個以 上が50%以上	—
150分間の個々の溶出率は80%以 上		—	90～95
定量法 (含量：%)	クロピドグレル 95.0～105.0%	99.6	98.9
	アスピリン 95.0～105.0%	99.4	98.8
硬度 (N)	参考値 (最小値～最大値)	71.5～128.0	57.0～126.5
	平均値 [変化率]	97.5 [0.0]	91.2 [-6.5]

純度試験、定量法については1回の測定値を、溶出性については平均値、最小値～最大値、適合数を、硬度については最小値～最大値、平均値を示す。

※純度試験の規格：類縁物質 (i) (クロピドグレル)

試料溶液のクロピドグレルに対する相対保持時間約 0.3、約 0.5 及び約 0.9 のピーク面積は、標準溶液のクロピドグレルのピーク面積の 3/10(0.3%)より大きくなく、試料溶液の相対保持時間約 2.0 のピーク面積は、標準溶液のクロピドグレルのピーク面積の 1.2 倍(1.2%)より大きくなく、試料溶液のクロピドグレル及び上記以外のピークの面積は、標準溶液のクロピドグレルのピーク面積の 1/10(0.1%)より大きくない。また、試料溶液のクロピドグレル以外のピークの合計面積は、標準溶液のクロピドグレルのピーク面積の 1.7 倍(1.7%)より大きくない。

類縁物質 (ii) (アスピリン)

- ・相対保持時間約 1.7：3.0%以下
- ・アスピリン及び上記以外の個々：0.2%以下
- ・アスピリン及び上記以外の総和：1.0%以下

(5) 室内散乱光下における安定性 (17.8~27.0°C、11~89%RH、280~313lx)

試験項目	規格	開始時	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月	
			開放				
性状	白色~微黄白色のフィルムコーティング錠	白色のフィルムコーティング錠	開始時と比較してわずかに黄色味を帯びていたが白色の範疇であった	開始時と比較してわずかに黄色味を帯びていたが白色の範疇であった	開始時と比較してわずかに黄色味を帯びていたが白色の範疇であった	開始時と比較してわずかに黄色味を帯びていたが微黄白色の範疇であった	開始時と比較してわずかに黄色味を帯びていたが白色の範疇であった
純度試験*	類縁物質 (i)	適合	適合	適合	適合	適合	適合
	類縁物質 (ii)	適合	適合	適合	適合	適合	適合
溶出性 (溶出率：%)	クロピドグレル硫酸塩 水、30分、85%以上	94~100	96~100	95~97	90~98	95~99	96~97
	アスピリン						
	第1液 (pH1.2)	120分、 10%以下	0	0	0~4	0	0
	第2液 (pH6.8)	75分間の平均溶出率は50%以上、かつ個々の溶出率は6個中4個以上が50%以上	—	—	—	—	平均：86 個々：56~100 適合数：6個
	150分間の個々の溶出率は80%以上	—	—	—	—	94~97	94~97
定量法 (含量：%)	クロピドグレル 95.0~105.0%	99.6	99.8	98.4	99.0	99.4	99.5
	アスピリン 95.0~105.0%	99.4	98.0	98.9	98.5	100.4	100.1
硬度 (N)	参考値 (最小値~最大値)	71.5~128.0	75.0~107.0	69.0~117.0	58.5~126.5	36.5~57.5	61.5~114.0
	平均値 [変化率]	97.5 [0.0]	95.3 [-4.1]	95.0 [-2.6]	85.3 [-12.5]	44.2 [-54.7]	84.1 [-13.7]

純度試験、定量法については1回の測定値を、溶出性については平均値、最小値~最大値、適合数を、硬度については最小値~最大値、平均値を示す。

※純度試験の規格：類縁物質 (i) (クロピドグレル)

試料溶液のクロピドグレルに対する相対保持時間約 0.3、約 0.5 及び約 0.9 のピーク面積は、標準溶液のクロピドグレルのピーク面積の 3/10(0.3%)より大きくなく、試料溶液の相対保持時間約 2.0 のピーク面積は、標準溶液のクロピドグレルのピーク面積の 1.2 倍(1.2%)より大きくなく、試料溶液のクロピドグレル及び上記以外のピークの面積は、標準溶液のクロピドグレルのピーク面積の 1/10(0.1%)より大きくない。また、試料溶液のクロピドグレル以外のピークの合計面積は、標準溶液のクロピドグレルのピーク面積の 1.7 倍(1.7%)より大きくない。

類縁物質 (ii) (アスピリン)

- ・相対保持時間約 1.7 : 3.0%以下
- ・アスピリン及び上記以外の個々 : 0.2%以下
- ・アスピリン及び上記以外の総和 : 1.0%以下

## ● 結論

ロレアス配合錠「NS」の無包装状態及び PTP 包装品の安定性を確認するため試験を実施した結果、温度苛酷条件下において、外観上のわずかな着色（規格内）が認められた。その他の試験項目については、著しい変化は認められなかった。

湿度苛酷条件下の褐色ガラス瓶（開栓）において、純度試験 類縁物質（i）の項目で 2 ヶ月目に類縁物質の増加（規格外）が認められた。また、外観上のわずかな着色（規格内）が認められた。PTP シートにおいては、純度試験 類縁物質（i）の項目で類縁物質の増加（規格内）が認められた。また、外観上のわずかな着色（規格内）が認められた。その他の試験項目については、著しい変化は認められなかった。

光苛酷条件下において、シャーレ（開放）で硬度低下（規格内）が認められた。また、シャーレ（開放）及び PTP シートにおいて、外観上のわずかな着色（規格内）が認められた。その他の試験項目については、著しい変化は認められなかった。

室内散乱光下のシャーレ（開放）において、外観上のわずかな着色（規格内）が認められた。純度試験 類縁物質（i）の項目でわずかな類縁物質の増加（規格内）が認められた。PTP シートにおいては、いずれの測定項目においても、著しい変化は認められなかった。

日新製薬株式会社：無包装状態・PTP 包装品の安定性に関する資料（社内資料）

2020 年 10 月作成