

ボルビサール注の安定性に関する資料
(苛酷試験)

株式会社ヤクルト本社

【 試験概要 】

1. 試験物質

アンプル製剤、試験ロット：BB28-1

製品名	添加物成分区分	成分名	添加量 1管(2mL)中
ボルビサル注	主剤	塩化第二鉄	9.460mg
	主剤	硫酸亜鉛水和物	17.25mg
	主剤	硫酸銅	1.248mg
	主剤	ヨウ化カリウム	0.166mg
	安定剤	コンドロイチン硫酸ナトリウム	9.774mg
	pH 調節剤	水酸化ナトリウム	適量
	pH 調節剤	塩酸	適量
	溶剤	注射用水	適量

2. 試験条件

試験	保存条件		包装形態	測定ポイント
温度に対する 安定性	50±1℃	遮光	アンプル+紙箱	0, 1か月
	60±1℃	遮光	アンプル+紙箱	0, 1か月
光に対する 安定性	25℃	D65 蛍光灯下	アンプル(直接包装)	試験開始時 120万 Lux・hr
			アンプル+紙箱 (遮光包装)	

繰り返し数：3回

【 結果 】

温度に対する 安定性	pH についてのみ、わずかに経時変化を示し、50℃保存で 0.1、60℃保存で 0.2 の低下を認めた。他の試験項目については経時変化を示すものはなかった。
光に対する 安定性	遮光包装においては、いずれの測定項目も経時的な変化を認めなかった。直接包装では、ヨウ化カリウム含量にわずかに変化を認めた。

【 結論および考察 】

50℃、60℃、1カ月の保存では pH のみが変わりかな低下を認め、D65 蛍光灯下での光安定性は直接包装でヨウ化カリウム含量にわずかな変化を認めた。

以上の結果から、ボルビサル注は温度に対して安定であるが、ボルビックス注(マンガン 1 μmol 含有微量元素製剤)が遮光保存であるため、遮光保存とすると判断した。

表 1. 苛酷試験結果：温度 50°C に対する安定性

測定項目		試験開始時	1 か月後
性状		暗赤褐色のコロイド液であり、透過光によりチンダル現象を示した。	同左
確認試験	(1)第二鉄塩	青色の沈殿を生じ、希塩酸を追加しても沈殿は溶けなかった。	同左
		248.3nm による吸収を認めた。	同左
	(2)亜鉛塩	213.9nm に吸収を認めた。	同左
	(3)第二銅塩	表面に赤色の金属の膜を生じた。	同左
		324.8nm に吸収を認めた。	同左
	(4)カリウム塩	766.5nm に吸収を認めた。	同左
	(5)珽化物 保持時間(分) 試料/標準	保持時間は等しかった。	同左
		10.38/10.46	10.46/10.45
		10.39/10.47	10.45/10.46
		10.39/10.47	10.46/10.46
(6)塩化物	白色の沈殿を生じ、この一部に希硝酸を加えても溶けなかったが、他の一部に過量のアンモニア試液を加えるとき、溶けた。	同左	
(7)硫酸塩	白色沈殿を生じ、希硝酸を追加しても沈殿は溶けなかった。	同左	
	白色の沈殿を生じ、酢酸アンモニウム試液を追加するとき、沈殿は溶けた。	同左	
(8)コンドロイチン硫酸塩	赤紫色を呈した。	同左	
	褐色の沈殿を生じた。	同左	

表 1.(つづき) 苛酷試験結果：温度 50℃に対する安定性

測定項目		試験開始時		1 か月	
pH		5.93		5.87	
浸透圧比		0.516		0.526	
純度試験 (ヒ素)		0.06ppm 以下		同左	
実容量試験 (mL)		2.11		2.11	
		2.11		2.12	
		2.12		2.12	
不溶性異物試験		不溶性異物を認めなかった。		同左	
不溶性微粒子試験		10 μ m 以上	25 μ m 以上	10 μ m 以上	25 μ m 以上
		0.5	0.1	0.6	0
無菌試験		菌の発育を認めなかった。		同左	
含量(%)	塩化第二鉄	100.5		100.8	
	硫酸亜鉛水和物	98.1		99.8	
	硫酸銅	99.2		100.2	
	珽化カリウム	97.6		97.4	

表 2. 苛酷試験結果：温度 60°C に対する安定性

測定項目		試験開始時	1 か月
性状		暗赤褐色のコト状液であり、透過光によりチンダル現象を示した。	同左
確認試験	(1)第二鉄塩	青色の沈殿を生じ、希塩酸を追加しても沈殿は溶けなかった。	同左
		248.3nm による吸収を認めた。	同左
	(2)亜鉛塩	213.9nm に吸収を認めた。	同左
	(3)第二銅塩	表面に赤色の金属の膜を生じた。	同左
		324.8nm に銅による吸収を認めた。	同左
	(4)カリウム塩	766.5nm に吸収を認めた。	同左
	(5)珽化物 保持時間(分)	保持時間は等しかった。	同左
		10.38/10.46	10.46/10.45
		10.39/10.47	10.45/10.46
		10.39/10.47	10.46/10.46
(6)塩化物	白色の沈殿を生じ、この一部に希硝酸を加えても溶けないが、他の一部に過量のアンモニア試液を加えたとき、溶けた。	同左	
(7)硫酸塩	白色沈殿を生じ、希硝酸を追加しても沈殿は溶けなかった。	同左	
	白色の沈殿を生じ、酢酸アンモニウム試液を追加するとき、沈殿は溶けた。	同左	
(8)コトロイソ硫酸塩	赤紫色を呈した。	同左	
	褐色の沈殿を生じた。	同左	

表 2.(つづき) 苛酷試験結果：温度 60℃に対する安定性

測定項目		試験開始時		1 か月	
pH		5.93		5.77	
浸透圧比		0.516		0.526	
純度試験 (ヒ素)		0.06ppm 以下		同左	
実容量試験 (mL)		2.11		2.13	
		2.11		2.12	
		2.12		2.12	
不溶性異物試験		不溶性異物を認めなかった。		同左	
不溶性微粒子試験		10 μ m 以上	25 μ m 以上	10 μ m 以上	25 μ m 以上
		0.5	0.1	1.9	0
無菌試験		菌の発育を認めなかった。		同左	
定量(%)	塩化第二鉄	100.5		100.8	
	硫酸亜鉛水和物	98.1		100.6	
	硫酸銅	99.2		99.8	
	酸化カルシウム	97.6		98.0	

表 3. 苛酷試験結果：光に対する安定性

測定項目		保存形態	試験開始時	120 万 Lux・hr
性状		直接包装	暗赤褐色のコロイド液であり、透過光によりチンダル現象を示した。	同左
		遮光包装		暗赤褐色のコロイド液であり、透過光によりチンダル現象を示した。
確認試験	(1)第二鉄塩:	直接包装	青色の沈殿を生じ、希塩酸を追加しても沈殿は溶けなかった。	同左
		遮光包装		青色の沈殿を生じ、希塩酸を追加しても沈殿は溶けなかった。
		直接包装	248.3nm に吸収を認めた。	同左
		遮光包装		248.3nm に吸収を認めた。
	(2)亜鉛塩	直接包装	213.9nm に吸収を認めた。	同左
		遮光包装		213.9nm に吸収を認めた。
	(3)第二銅塩	直接包装	表面に赤色の金属の膜を生じた。	同左
		遮光包装		表面に赤色の金属の膜を生じた。
		直接包装	324.8nm に吸収を認めた。	同左
		遮光包装		324.8nm に吸収を認めた。
	(4)カリウム塩	直接包装	766.5nm に吸収を認めた。	同左
		遮光包装		766.5nm に吸収を認めた。
	(5)珽化物 保持時間(分): 試料/標準	直接包装	保持時間は等しかった。	同左
			10.38/10.46	10.46/10.45
			10.39/10.47	10.46/10.46
		遮光包装	10.39/10.47	10.46/10.46
保持時間は等しかった。				
10.45/10.45				
10.46/10.46				
			10.46/10.46	

表 3.(つづき) 苛酷試験結果：光に対する安定性

測定項目		保存形態	試験開始時	120 万 Lux・hr
確認試験	(6)塩化物	直接包装	白色の沈殿を生じ、この一部に希硝酸を加えても溶けなかったが、他の一部に過量のアンモニア試液を加えたとき、溶けた。	同左
		遮光包装		白色の沈殿を生じ、この一部に希硝酸を加えても溶けなかったが、他の一部に過量のアンモニア試液を加えたとき、溶けた。
	(7)硫酸塩	直接包装	白色沈殿を生じ、希硝酸を追加しても沈殿は溶けなかった。	同左
		遮光包装		白色沈殿を生じ、希硝酸を追加しても沈殿は溶けなかった。
		直接包装	白色の沈殿を生じ、酢酸アンモニウム試液を追加したとき、沈殿は溶けた。	同左
		遮光包装		白色の沈殿を生じ、酢酸アンモニウム試液を追加したとき、沈殿は溶けた。
	(8)コトロイソ硫酸塩	直接包装	赤紫色を呈した。	同左
		遮光包装		赤紫色を呈した。
		直接包装	褐色の沈殿を生じた。	同左
		遮光包装		褐色の沈殿を生じた。
	pH	直接包装	5.93	5.89
		遮光包装		5.90
浸透圧比	直接包装	0.516	0.522	
	遮光包装		0.521	
純度試験 (ヒ素)	直接包装	0.06ppm 以下	同左	
	遮光包装		0.06ppm 以下	

表 3.(つづき) 苛酷試験結果：光に対する安定性

測定項目		保存形態	試験開始時		120 万 Lux・hr			
実容量試験 (mL)		直接包装	2.11		2.12			
			2.11		2.11			
			2.12		2.12			
		遮光包装	/		2.11		2.11	
					2.12		2.12	
					2.11		2.11	
不溶性異物試験		直接包装	不溶性異物を認めなかった。		同左			
		遮光包装	/		不溶性異物を認めなかった。			
不溶性微粒子試験		直接包装	10 μ m 以上 0.5	25 μ m 以上 0.1	10 μ m 以上 1.3	25 μ m 以上 0		
		遮光包装	/		10 μ m 以上 0.1	25 μ m 以上 0		
無菌試験		直接包装	菌の生育を認めなかった。		同左			
		遮光包装	/		菌の生育を認めなかった。			
含量 (%)	塩化第二鉄	直接包装	100.5		101.4			
		遮光包装	/		101.0			
	硫酸亜鉛水和物	直接包装	98.1		100.1			
		遮光包装	/		100.7			
	硫酸銅	直接包装	99.2		99.6			
		遮光包装	/		99.2			
	ヨウ化カリウム	直接包装	97.6		97.0			
		遮光包装	/		97.8			