

ボルビックス注の安定性試験に関する資料
(苛酷試験)

株式会社ヤクルト本社

【 試験概要 】

1. 試験物質

試験ロット : Lot No.001

製品名	添加物成分区分	成分名	添加量 1 管(2mL)中
ボルビックス注	主剤	塩化第二鉄	9.460mg
	主剤	塩化マンガン	0.1979mg
	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℃	遮光	アンプル+遮光紙+紙箱	0, 2, 4, 8 週
	60℃	遮光	アンプル+遮光紙+紙箱	0, 1, 2, 3 週
光に対する 安定性	室温	D65 蛍光灯下	アンプル(直接包装)	試験開始時、 40、80、120 万 Lux・hr
			アンプル+遮光紙(遮光包装)	

繰り返し数 : 3 回

【 結果及び考察 】

温度に対する 安定性	50℃および 60℃の保存条件では、pH についてのみわずかに低下(約 0.2, 0.3)を認めた。他の試験項目については経時的な変化を認めなかった。
光 に 対 す る 安 定 性	アンプル(直接包装) 不溶性異物試験では 40 万 Lux・hr 照射時に不溶性異物を認め、規格不適となった。不溶性微粒子試験では不溶性微粒子は規格値内であったものの、顕著な微粒子の増加が認められた。pH は経時的に低下する傾向を示し、120 万 Lux・hr 照射時に遮光包装に比べて約 0.1 の差が認められた。定量法において、ヨウ化カリウム含量が 40 万 Lux・hr 照射時に 95.7%に低下し、その後変化を示さなかった。
安 定 性	アンプル +遮光紙 (遮光包装) いずれの測定項目も経時的な変化を認めなかった。

【 結論 】

温度に対しては、いずれにおいても顕著な経時変化は認められなかった。光に対しては、不溶性異物の生成、不溶性微粒子の増加が認められた。遮光保存下での試験においてはいずれの試料、測定項目においても経時変化を認めなかった。

以上の結果よりボルビックス注は遮光保存下では安定な製剤であると推測された。

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	2 週間	4 週間	8 週間
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	同左	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。	/	/	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。
		248.3nm に吸収を認めた。			248.3nm に吸収を認めた。
	(2) マンガン塩	279.5nm に吸収を認めた。			279.5nm に吸収を認めた。
	(3) 亜鉛塩	213.9nm に吸収を認めた。			213.9nm に吸収を認めた。
	(4) 第二銅塩	表面に赤色の金属の膜を生じた。			表面に赤色の金属の膜を生じた。
		324.8nm に吸収を認めた。			324.8nm に吸収を認めた。
	(5) カリウム塩	766.5nm に吸収を認めた。			766.5nm に吸収を認めた。
	(6) ヲ化物	標準溶液とピークの保持時間が等しかった。			標準溶液とピークの保持時間が等しかった。
	(7) 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たとき、溶けた。			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。
(8) 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。	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。		
		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。	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。		
(9) コントロイチン硫酸塩		赤紫色を呈した。	赤紫色を呈した。		
		褐色の沈殿を生じた。	褐色の沈殿を生じた。		
浸透圧比		0.532	0.546	0.549	0.528
pH		5.35	5.24	5.25	5.15
純度試験 (ヒ素)		0.06ppm 以下			0.06ppm 以下

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	2 週間	4 週間	8 週間
実容量試験		適合			適合
不溶性異物試験		適合	適合	適合	適合
不溶性微粒子試験		適合	適合	適合	適合
無菌試験		適合			適合
含量 (%)	塩化第二鉄	100.9	99.8	100.1	100.8
	塩化マンガソ	99.2	98.5	98.4	102.0
	硫酸亜鉛水和物	100.9	101.7	102.4	99.9
	硫酸銅	100.5	100.7	101.0	100.1
	ヨ化カリウム	98.5	97.5	97.6	97.5

表 2. 苛酷試験結果：温度 60℃に対する安定性

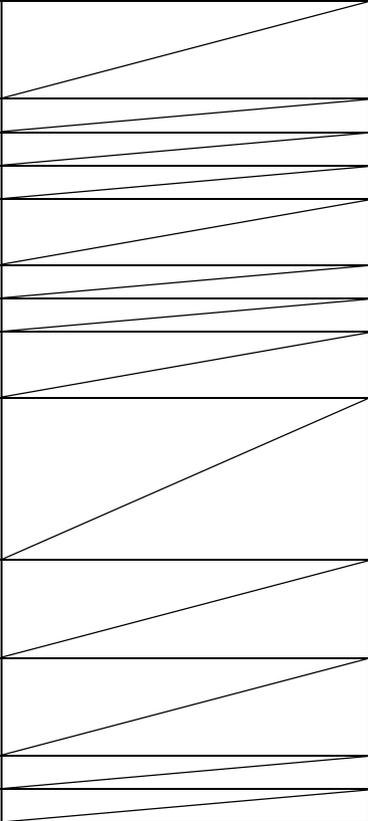
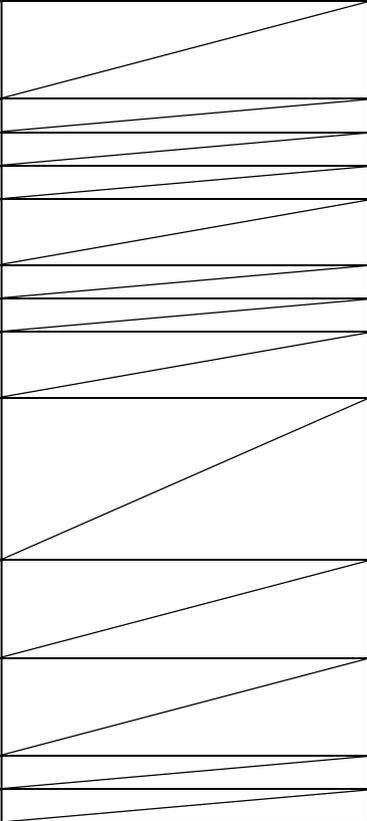
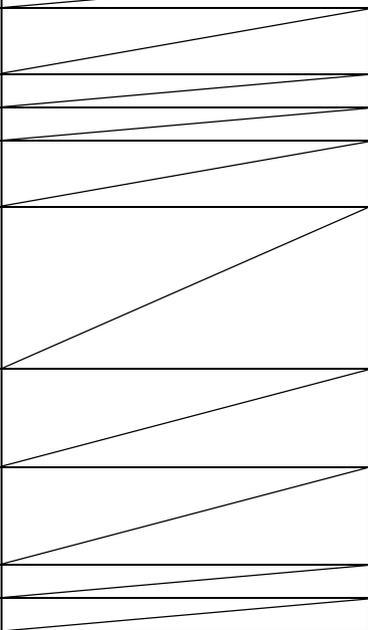
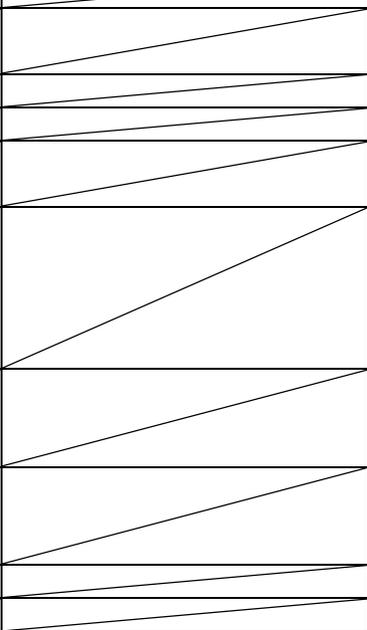
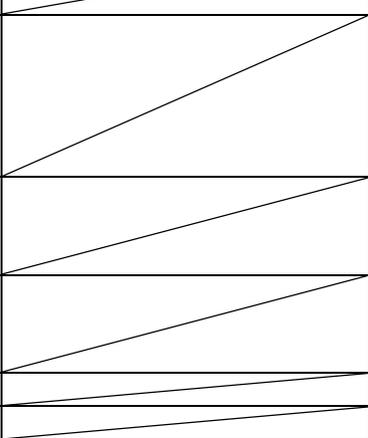
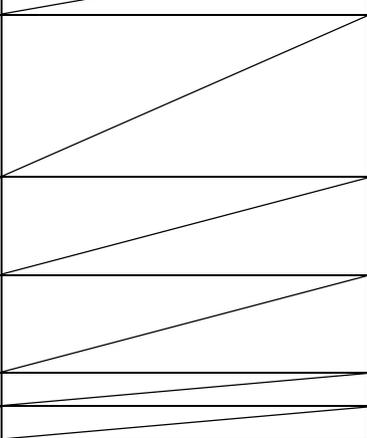
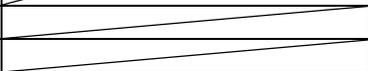
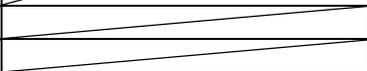
測定項目		試験開始時	1 週間	2 週間	3 週間				
性状		暗赤褐色のコロイド液であり、透過光によりチンダル現象を示した。	同左	同左	同左				
確認試験	(1) 第二鉄塩	青色の沈殿を生じ、希塩酸を追加しても沈殿は溶けなかった。			青色の沈殿を生じ、希塩酸を追加しても沈殿は溶けなかった。				
		248.3nm に吸収を認めた。			248.3nm に吸収を認めた。				
	(2) マンガン塩	279.5nm に吸収を認めた。			279.5nm に吸収を認めた。				
	(3) 亜鉛塩	213.9nm に吸収を認めた。			213.9nm に吸収を認めた。				
	(4) 第二銅塩	表面に赤色の金属の膜を生じた。					表面に赤色の金属の膜を生じた。		
		324.8nm に吸収を認めた。					324.8nm に吸収を認めた。		
	(5) カリウム塩	766.5nm に吸収を認めた。					766.5nm に吸収を認めた。		
	(6) ヲ化物	標準溶液とピークの保持時間が等しかった。					標準溶液とピークの保持時間が等しかった。		
	(7) 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たとき、溶けた。							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。
(8) 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。	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。						
	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。	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。							
(9) コントロイチン硫酸塩	赤紫色を呈した。			赤紫色を呈した。					
	褐色の沈殿を生じた。			褐色の沈殿を生じた。					
浸透圧比				0.532	0.536	0.530			0.532
pH				5.35	5.21	5.13			5.07

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 週間	2 週間	3 週間
純度試験 (ヒ素)		0.06ppm 以下			0.06ppm 以下
実容量試験		適合			適合
不溶性異物試験		適合	適合	適合	適合
不溶性微粒子試験		適合	適合	適合	適合
無菌試験		適合			適合
含量 (%)	塩化第二鉄	100.9	100.2	100.5	100.0
	塩化マンガン	99.2	101.9	102.1	101.5
	硫酸亜鉛水和物	100.9	100.1	100.2	100.1
	硫酸銅	100.5	100.5	100.1	100.3
	ヨウ化カリウム	98.5	97.6	97.4	97.8

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	40 万 Lux・hr	80 万 Lux・hr	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	同左	同左	
		遮光包装					
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。			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。
			遮光包装				
	(2)	マンガン塩	直接包装	248.3nm に吸収を認めた。			248.3nm に吸収を認めた。
			遮光包装				
	(3)	亜鉛塩	直接包装	279.5nm に吸収を認めた。			279.5nm に吸収を認めた。
			遮光包装				
	(4)	第二銅塩	直接包装	213.9nm に吸収を認めた。			213.9nm に吸収を認めた。
			遮光包装				
	(5)	カリウム塩	直接包装	表面上に赤色の金属の膜を生じた。			表面上に赤色の金属の膜を生じた。
			遮光包装				
	(6)	ヨウ化物	直接包装	324.8nm に吸収を認めた。			324.8nm に吸収を認めた。
			遮光包装				
	(7)	塩化物	直接包装	766.5nm に吸収を認めた。			766.5nm に吸収を認めた。
			遮光包装				
	(8)	硫酸塩	直接包装	標準溶液とピークの保持時間が等しかった。			標準溶液とピークの保持時間が等しかった。
			遮光包装				
	(9)	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。			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。
			遮光包装				
	(10)	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。			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。
			遮光包装				
(11)	硫酸塩	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。			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。	
		遮光包装					

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	40 万 Lux・hr	80 万 Lux・hr	120 万 Lux・hr
確認試験	(9)	コントロール 硫酸塩	直接包装	赤紫色を呈した。			赤紫色を呈した。
			遮光包装				
			直接包装	褐色の沈殿を生じた。			褐色の沈殿を生じた。
			遮光包装				
浸透圧比			直接包装	0.532	0.524	0.529	0.528
			遮光包装		0.526	0.526	0.529
pH			直接包装	5.35	5.29	5.27	5.23
			遮光包装		5.32	5.32	5.31
純度試験 (ヒ素)			直接包装	0.06ppm 以下			0.06ppm 以下
			遮光包装				
実容量試験			直接包装	適合			適合
			遮光包装				
不溶性異物試験			直接包装	適合	不適合	不適合	不適合
			遮光包装	適合	適合	適合	適合
不溶性微粒子試験			直接包装	適合	適合	適合	適合
			遮光包装	適合	適合	適合	適合
無菌試験			直接包装	適合			適合
			遮光包装				
含量 (%)	塩化第二鉄	直接包装	100.9	99.8	99.4	101.7	
		遮光包装		100.0	100.7	101.1	
	塩化マンガ	直接包装	99.2	102.3	102.1	102.4	
		遮光包装		101.4	102.1	101.5	
	硫酸亜鉛水和物	直接包装	100.9	100.3	99.7	99.9	
		遮光包装		99.5	99.9	99.7	
	硫酸銅	直接包装	100.5	100.4	100.8	101.0	
		遮光包装		100.7	100.8	101.0	
	珪化カリウム	直接包装	98.5	95.7	95.1	95.6	
		遮光包装		97.4	97.5	97.5	