

# トアラセット配合錠「DSEP」の 安定性に関する資料

第一三共エスファ株式会社

(1) 加速試験

1) 方法

|      |                                      |
|------|--------------------------------------|
| 保存形態 | PTP 包装 (ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔)、紙箱      |
| 保存条件 | 40°C、75%RH                           |
| 試験項目 | 性状、確認試験、純度試験、製剤均一性 (含量均一性試験)、溶出性、定量法 |
| 測定時期 | 試験開始時、1 カ月後、3 カ月後、6 カ月後              |

2) 結果

PTP 包装

| 試験項目 [規格]   |           | 試験開始時 | 1 カ月後  | 3 カ月後  | 6 カ月後  |
|---|-----------|-------|--------|--------|--------|
| 性状 [淡黄色のフィルムコーティング錠]                                |           | 適     | 適      | 適      | 適      |
| 確認試験 (液体クロマトグラフィー) [※1]                             |           | 適     | 適      | 適      | 適      |
| 純度試験 (類縁物質)<br>(液体クロマトグラフィー)                        | (1) [※2]  | 規格内   | 規格内    | 規格内    | 規格内    |
|   | (2) [※3]  | 規格内   | 規格内    | 規格内    | 規格内    |
| 製剤均一性 (含量均一性試験) [判定値 15.0%以下]                       |           | 規格内   |        |        | 規格内    |
| 溶出性 [トラマドール: 15 分、80%以上]<br>[アセトアミノフェン: 15 分、85%以上] |           | 規格内   | 規格内    | 規格内    | 規格内    |
| 定量法 (%)<br>[95.0~105.0%]                            | トラマドール    | Lot1  | 99.07  | 100.89 | 101.05 |
|   |           | Lot2  | 99.42  | 102.17 | 99.28  |
|   |           | Lot3  | 98.17  | 100.89 | 101.78 |
|   | アセトアミノフェン | Lot1  | 99.43  | 100.81 | 101.94 |
|   |           | Lot2  | 99.81  | 100.50 | 101.86 |
|   |           | Lot3  | 100.66 | 100.81 | 101.37 |
|   |           |       |        |        | 101.29 |

※1: 試料溶液及び標準溶液から得たトラマドールとアセトアミノフェンのピークの保持時間は一致する。また、保持時間の一致したそれぞれのピークの紫外吸収スペクトルを比較するとき、トラマドールのスペクトルは波長 272nm 付近、アセトアミノフェンのスペクトルは波長 245nm 付近に吸収の極大を認める。

※2: ①トラマドールに対する相対保持時間 (RRT) 約 0.87 の類縁物質: 0.1%以下、

トラマドール由来の個々の類縁物質: 0.1%以下、トラマドール由来の類縁物質の総量: 0.6%以下

②トラマドールに対する RRT 約 0.61 の類縁物質: 0.1%以下

※3: アセトアミノフェンに対する RRT 約 0.5 の類縁物質: 0.01%以下、RRT 約 4.9 の類縁物質: 0.1%以下、

上記以外の個々の類縁物質: 0.1%以下、類縁物質の総量: 0.5%以下

## (2)長期保存試験

### 1)方法

|      |                                      |
|------|--------------------------------------|
| 保存形態 | PTP 包装 (ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔)、紙       |
| 保存条件 | 25°C、60%RH                           |
| 試験項目 | 性状、確認試験、純度試験、製剤均一性 (含量均一性試験)、溶出性、定量法 |
| 測定時期 | 試験開始時、6 カ月後、12 カ月後、24 カ月後、36 カ月後     |

### 2)結果

#### PTP 包装

| 試験項目 [規格]   |           | 試験開始時 | 6 カ月後  | 12 カ月後 | 24 カ月後 | 36 カ月後 |        |
|---|-----------|-------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 性状 [淡黄色のフィルムコーティング錠]                                  |           | 適     | 適      | 適      | 適      | 適      |        |
| 確認試験 (液体クロマトグラフィー) [※1]                               |           | 適     | 適      | 適      | 適      | 適      |        |
| 純度試験 (純度試験)<br>(液体クロマトグラフィー)                          | (1) [※2]  | 規格内   | 規格内    | 規格内    | 規格内    | 規格内    |        |
|   | (2) [※3]  | 規格内   | 規格内    | 規格内    | 規格内    | 規格内    |        |
| 製剤均一性 (含量均一性試験)<br>[判定値 15.0%以下]                      |           | 規格内   |        |        |        | 規格内    |        |
| 溶出性 [トラマドール : 15 分、80%以上]<br>[アセトアミノフェン : 15 分、85%以上] |           | 規格内   | 規格内    | 規格内    | 規格内    | 規格内    |        |
| 定量法 (%)<br>[95.0~105.0%]                              | トラマドール    | Lot1  | 99.07  | 101.45 | 100.65 | 101.84 | 101.33 |
|   |           | Lot2  | 99.42  | 100.79 | 102.82 | 100.77 | 101.32 |
|   |           | Lot3  | 98.17  | 101.74 | 101.13 | 101.44 | 101.30 |
|   | アセトアミノフェン | Lot1  | 99.43  | 101.43 | 101.09 | 101.84 | 101.48 |
|   |           | Lot2  | 99.81  | 101.33 | 102.30 | 100.20 | 101.96 |
|   |           | Lot3  | 100.66 | 101.44 | 100.72 | 101.40 | 101.53 |

※1 : 試料溶液及び標準溶液から得たトラマドールとアセトアミノフェンのピークの保持時間は一致する。また、保持時間の一致したそれぞれのピークの紫外吸収スペクトルを比較するとき、トラマドールのスペクトルは波長 272nm 付近、アセトアミノフェンのスペクトルは波長 245nm 付近に吸収の極大を認める。

※2 : ①トラマドールに対する相対保持時間 (RRT) 約 0.87 の類縁物質 : 0.1%以下、

トラマドール由来の個々の類縁物質 : 0.1%以下、トラマドール由来の類縁物質の総量 : 0.6%以下

②トラマドールに対する RRT 約 0.61 の類縁物質 : 0.1%以下

※3 : アセトアミノフェンに対する RRT 約 0.5 の類縁物質 : 0.01%以下、RRT 約 4.9 の類縁物質 : 0.1%以下、  
上記以外の個々の類縁物質 : 0.1%以下、類縁物質の総量 : 0.5%以下

### 3)結論

最終包装製品を用いた長期保存試験 (25°C、60%RH、36 カ月) の結果、トアラセット配合錠「DSEP」は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが確認された。

(3)無包装状態での安定性試験

①温度に対する安定性

保存条件：40℃、褐色ガラス瓶、密栓

| 試験項目〔規格〕                                       |           | 試験開始時     | 1カ月後      | 2カ月後      | 3カ月後      |
|--|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 性状〔淡黄色のフィルムコーティング錠〕                            |           | 適         | 適         | 適         | 適         |
| 純度試験（液体クロマトグラフィー）                              | (1) [※1]  | 規格内       | 規格内       | 規格内       | 規格内       |
|  | (2) [※2]  | 規格内       | 規格内       | 規格内       | 規格内       |
| 溶出性〔トラマドール：15分、80%以上〕<br>〔アセトアミノフェン：15分、85%以上〕 |           | 規格内       | 規格内       | 規格内       | 規格内       |
| 定量法（%）<br>〔95.0～105.0%〕                        | トラマドール    | 101.1     | 100.7     | 100.1     | 100.1     |
|  | アセトアミノフェン | 99.5      | 100.4     | 100.9     | 98.8      |
| 硬度（kgf）（最小値～最大値）<br>（本製剤での規格未設定のため参考値）         |           | 18.8～23.1 | 14.8～24.9 | 21.8～25.9 | 23.4～26.1 |

※1：①トラマドールに対する相対保持時間（RRT）約0.87の類縁物質：0.1%以下、

トラマドール由來の個々の類縁物質：0.1%以下、トラマドール由來の類縁物質の総量：0.6%以下

②トラマドールに対するRRT約0.61の類縁物質：0.1%以下

※2：アセトアミノフェンに対するRRT約0.5の類縁物質：0.01%以下、RRT約4.9の類縁物質：0.1%以下、

上記以外の個々の類縁物質：0.1%以下、類縁物質の総量：0.5%以下

②湿度に対する安定性

保存条件：25℃、75%RH、褐色ガラス瓶、開放

| 試験項目〔規格〕                                       |           | 試験開始時     | 1カ月後      | 2カ月後      | 3カ月後      |
|--|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 性状〔淡黄色のフィルムコーティング錠〕                            |           | 適         | 適         | 適         | 適         |
| 純度試験（液体クロマトグラフィー）                              | (1) [※1]  | 規格内       | 規格内       | 規格内       | 規格内       |
|  | (2) [※2]  |           |           |           |           |
| 溶出性〔トラマドール：15分、80%以上〕<br>〔アセトアミノフェン：15分、85%以上〕 |           | 規格内       | 規格内       | 規格内       | 規格内       |
| 定量法（%）<br>〔95.0～105.0%〕                        | トラマドール    | 101.1     | 99.1      | 101.1     | 100.4     |
|  | アセトアミノフェン | 99.5      | 99.1      | 102.0     | 100.1     |
| 硬度（kgf）（最小値～最大値）<br>（本製剤での規格未設定のため参考値）         |           | 18.8～23.1 | 14.8～24.9 | 21.8～25.9 | 23.4～26.1 |

※1：①トラマドールに対する相対保持時間（RRT）約0.87の類縁物質：0.1%以下、

トラマドール由來の個々の類縁物質：0.1%以下、トラマドール由來の類縁物質の総量：0.6%以下

②トラマドールに対するRRT約0.61の類縁物質：0.1%以下

※2：アセトアミノフェンに対するRRT約0.5の類縁物質：0.01%以下、RRT約4.9の類縁物質：0.1%以下、

上記以外の個々の類縁物質：0.1%以下、類縁物質の総量：0.5%以下

### ③光に対する安定性

保存条件：光照射（1000lx）、シャーレ（パラフィルムでシール）

| 試験項目〔規格〕                                       | 試験開始時     | 60万lx・h後  | 120万lx・h後 |
|--|-----------|-----------|-----------|
| 性状〔淡黄色のフィルムコーティング錠〕                            | 適         | 適         | 適         |
| 純度試験（液体クロマトグラフィー）                              | (1)〔※1〕   | 規格内       | 規格内       |
|  | (2)〔※2〕   |           |           |
| 溶出性〔トラマドール：15分、80%以上〕<br>〔アセトアミノフェン：15分、85%以上〕 | 規格内       | 規格内       | 規格内       |
| 定量法（%）<br>〔95.0～105.0%〕                        | トラマドール    | 101.1     | 100.2     |
|  | アセトアミノフェン | 99.5      | 100.2     |
| 硬度（kgf）（最小値～最大値）<br>（本製剤での規格未設定のため参考値）         | 18.8～23.1 | 17.0～24.7 | 18.2～22.8 |

※1：①トラマドールに対する相対保持時間（RRT）約0.87の類縁物質：0.1%以下、

トラマドール由来の個々の類縁物質：0.1%以下、トラマドール由来の類縁物質の総量：0.6%以下

②トラマドールに対するRRT約0.61の類縁物質：0.1%以下

※2：アセトアミノフェンに対するRRT約0.5の類縁物質：0.01%以下、RRT約4.9の類縁物質：0.1%以下、

上記以外の個々の類縁物質：0.1%以下、類縁物質の総量：0.5%以下

TOATST2512