

異なる結晶形のリンノプリルを含有する市販製剤 の保存安定性

(国立衛研) ○阿曾幸男, 宮崎玉樹, 合田幸広

【目的】一般的に非晶質や準安定形結晶の原薬は安定形結晶の原薬に比べ化学的に不安定である場合が多いが、製剤中での安定性を比較した例は少ない。そこで、本研究では、固体NMRの結果から結晶ならびに非晶質の原薬が含まれていると考えられるリンノプリル含有市販製剤2製品について保存安定性を比較した。

【方法】製剤を40°C、75%RHの条件に保存した。
第16改正日本薬局方に従い、保存した試料中の
リシノプリル含量及び分解物であるジケトピペラジ
ン体の量を測定した。

含量規格：95.0%～105.0%

類縁物質規格：試料溶液のジケトピペラジン体の
ピーク面積は、標準溶液のリシノプリルのピーク面
積の2/3より大きくない（1%に相当）。

【結果】Fig. 1にリシノプリル錠(製品A)の ^{13}C -固体高分解能NMRスペクトルを示す。180ppmから120ppmのシグナルのケミカルシフトは結晶リシノプリル標準品と一致したことから、製品Aは結晶のリシノプリルを含有すると考えられる。

Lisinopril Hydrate

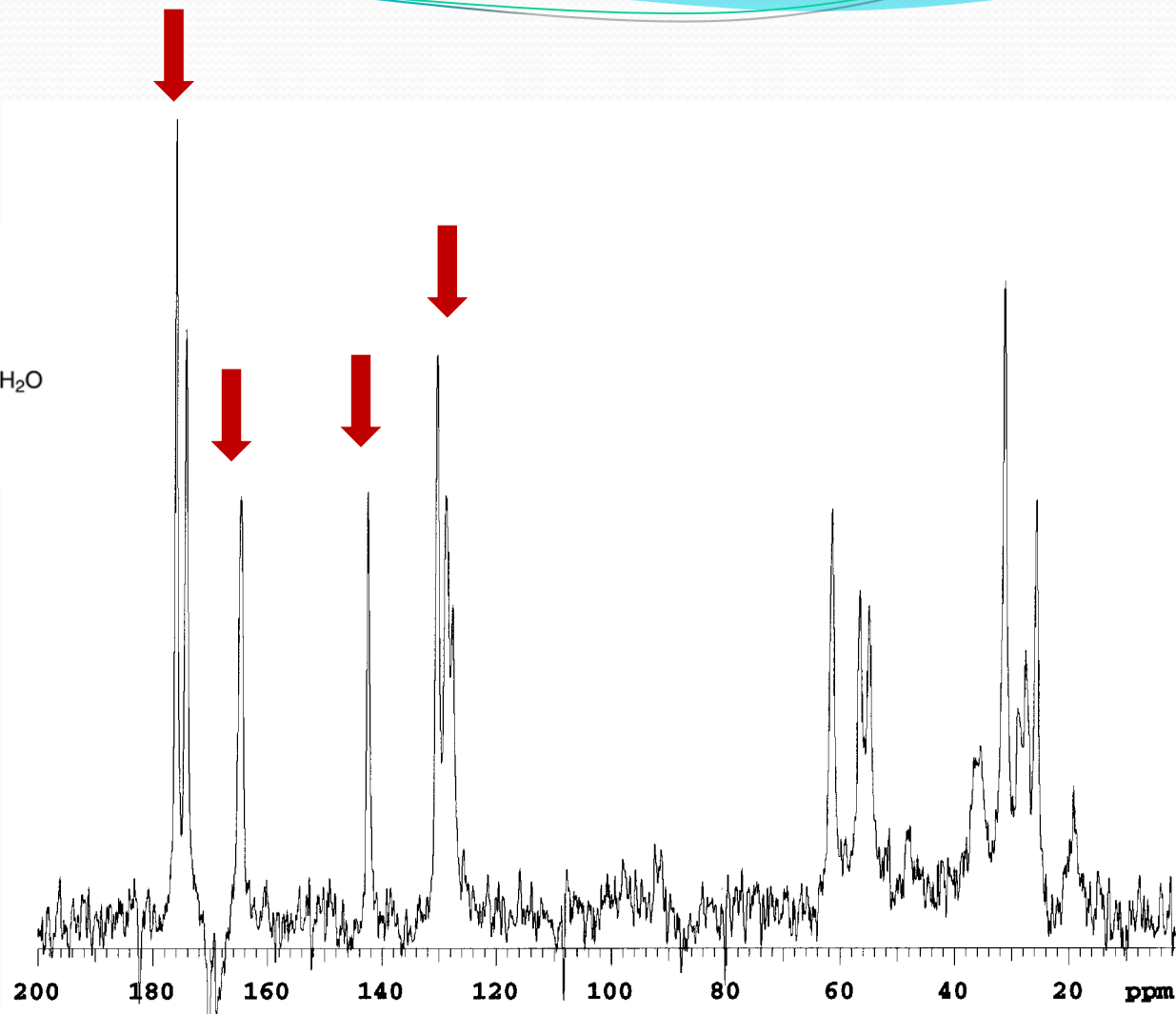
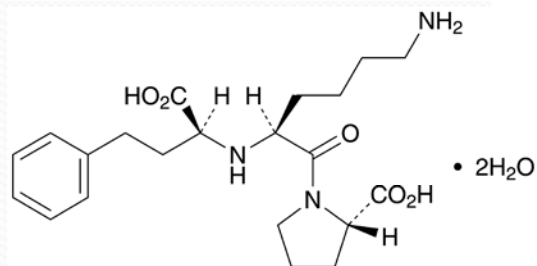


Fig. 1. ¹³C-CP/MAS NMR spectra of crystalline lisinopril hydrate

Lisinopril Tablet (Manufacturer A)

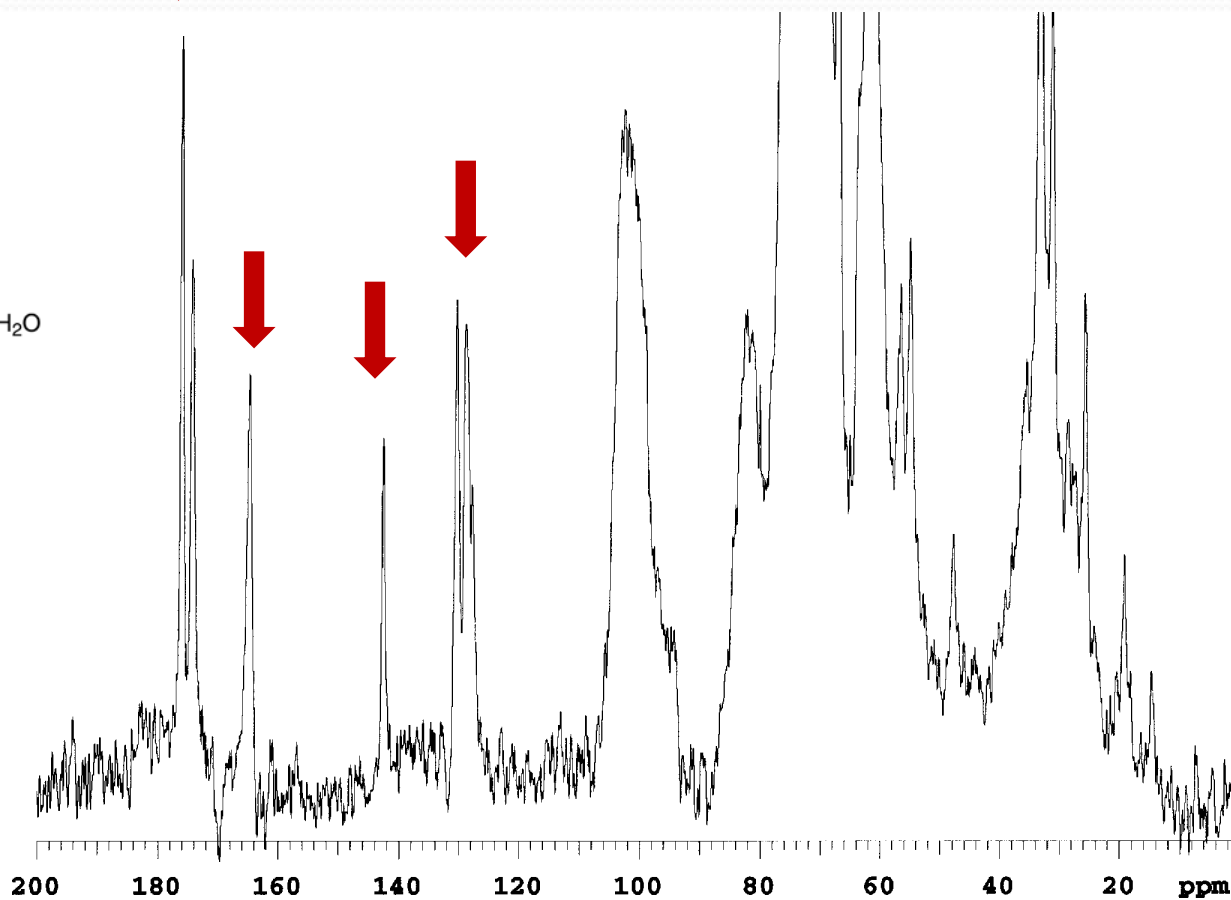
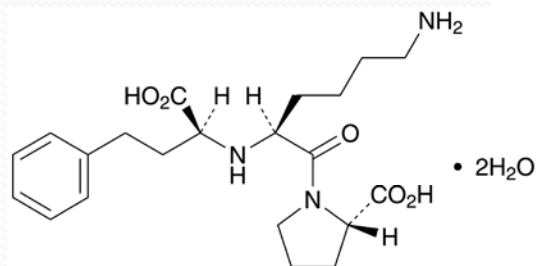
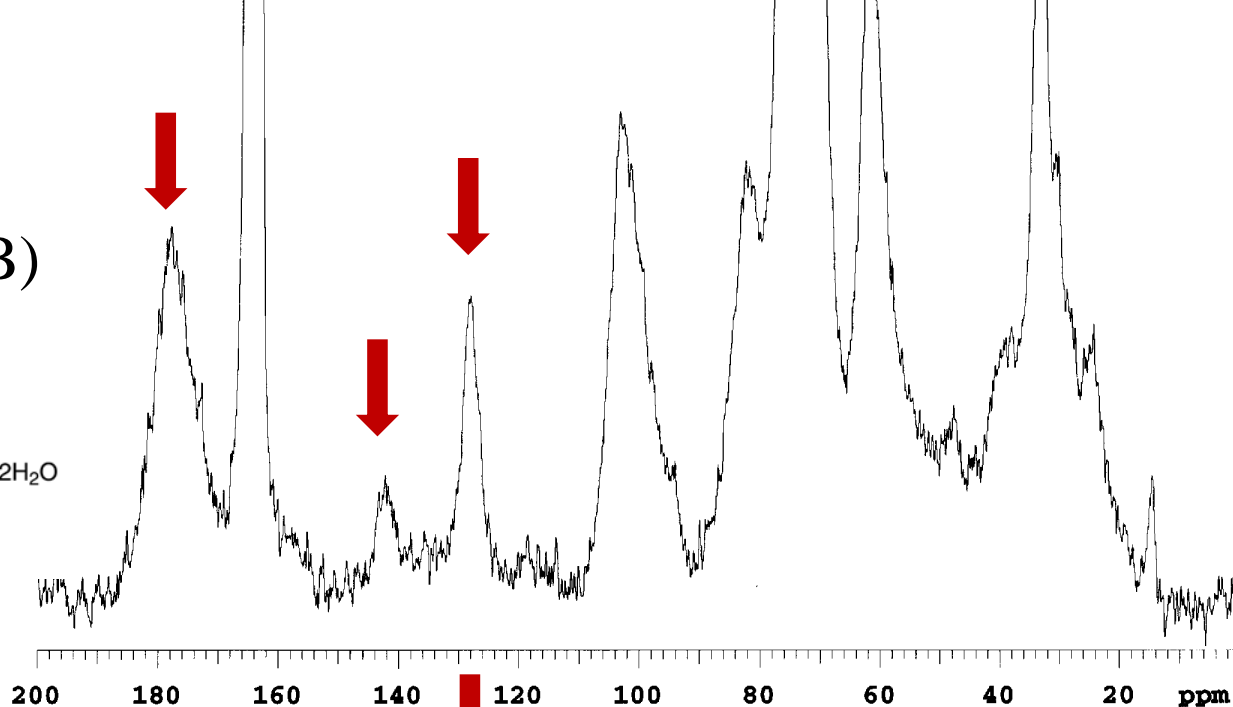
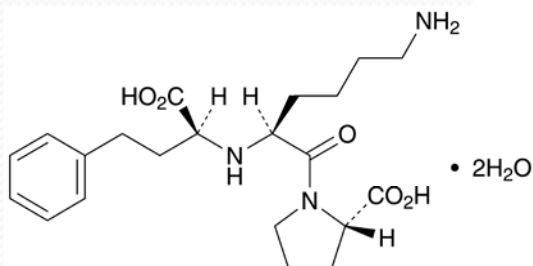


Fig. 2. ¹³C-CP/MAS NMR spectra of lisinopril hydrate in the tablet

一方、製品Bの180ppmから120ppmのシグナルはブロードであった(Fig. 3)。凍結乾燥により調製した非晶質リンノプリルに類似したシグナルであり、製品Bに含まれるリンノプリルは非晶質であることが示唆された。

Lisinopril tab (Manufacturer B)



Amorphous Lisinopril

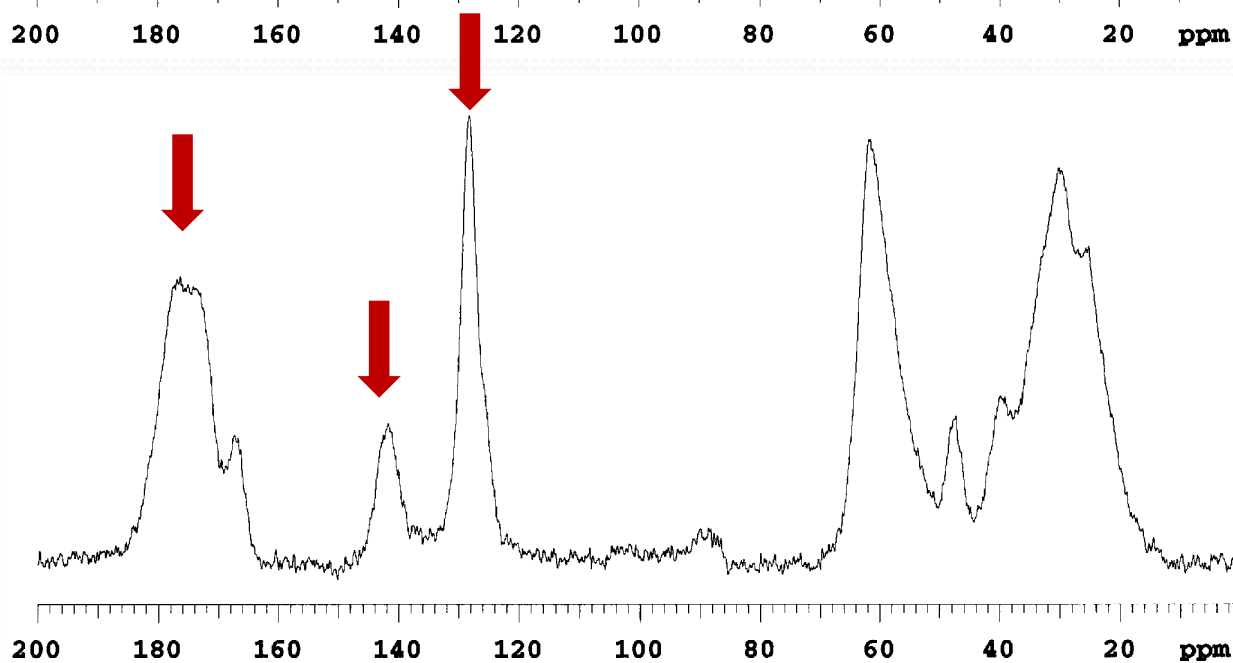


Fig. 3. ¹³C-CP/MAS NMR spectra of lisinopril hydrate in the tablet

40°C、75%RHの条件で7か月間保存後の試料のリシノプリル含量及び類縁物質であるジケトピペラジン体の量は規格に適合した。

Tablet	Content (95.0%~ 105.0%)	Related compound
Manufacturer A	99.7±1.2	Peak area of diketopiperazine: 48,759 Peak area of lisinopril: 258,681
Manufacturer B	98.7±0.7	Peak area of diketopiperazine: 25,155 Peak area of lisinopril: 259,579

リンノプリル含量の減少速度は結晶と非晶質の原薬を含む製剤間で差が見られなかった。

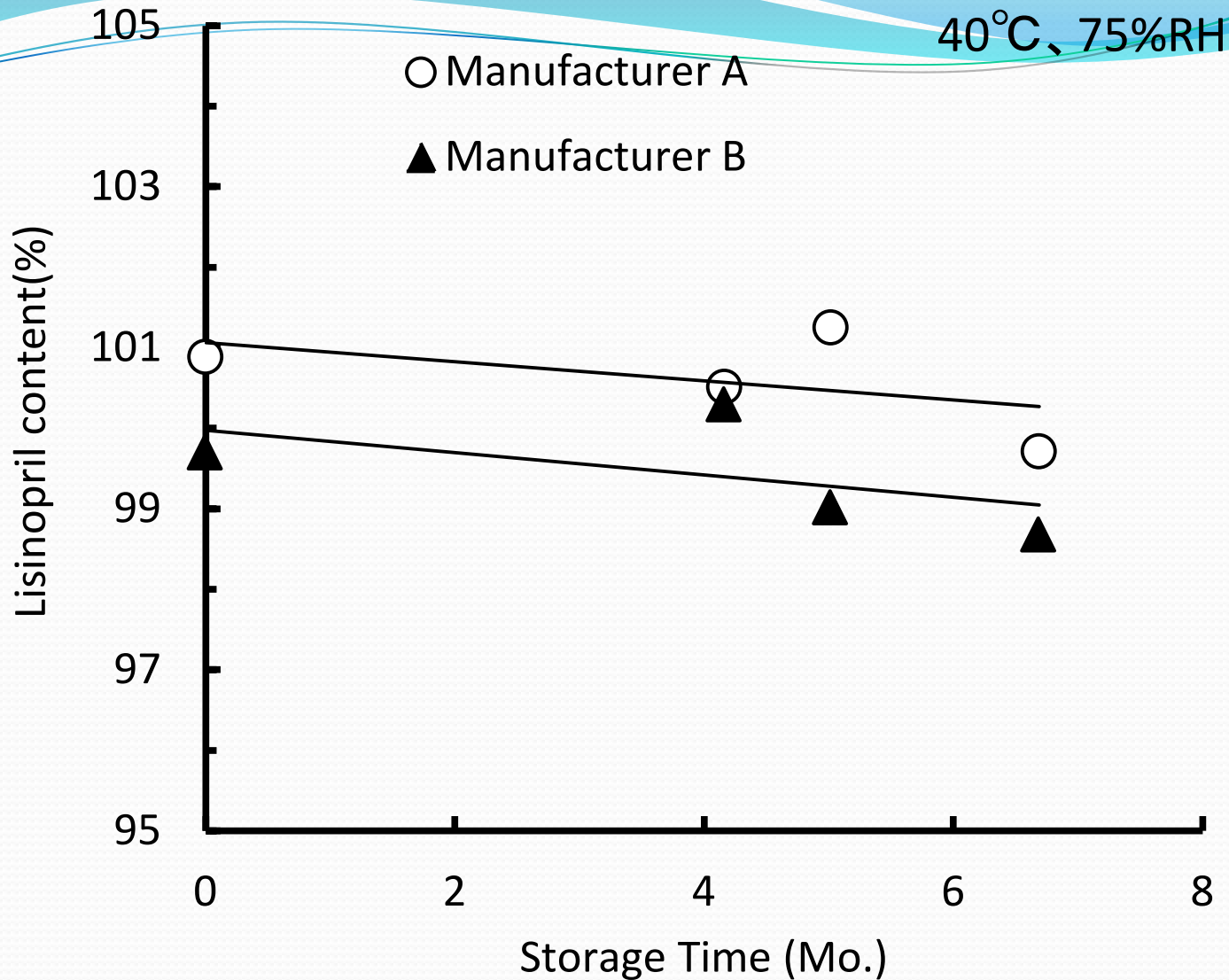


Fig. 4. Time course of degradation of lisinopril in tablets stored at 40°C and 75%RH.

ジケトピペラジン体の生成はA社の製剤が大きかった。しかし、ジケトピペラジン体がさらに分解する可能性もあり、再現性の確認も含め、より詳細な検討が必要であると考えられる。

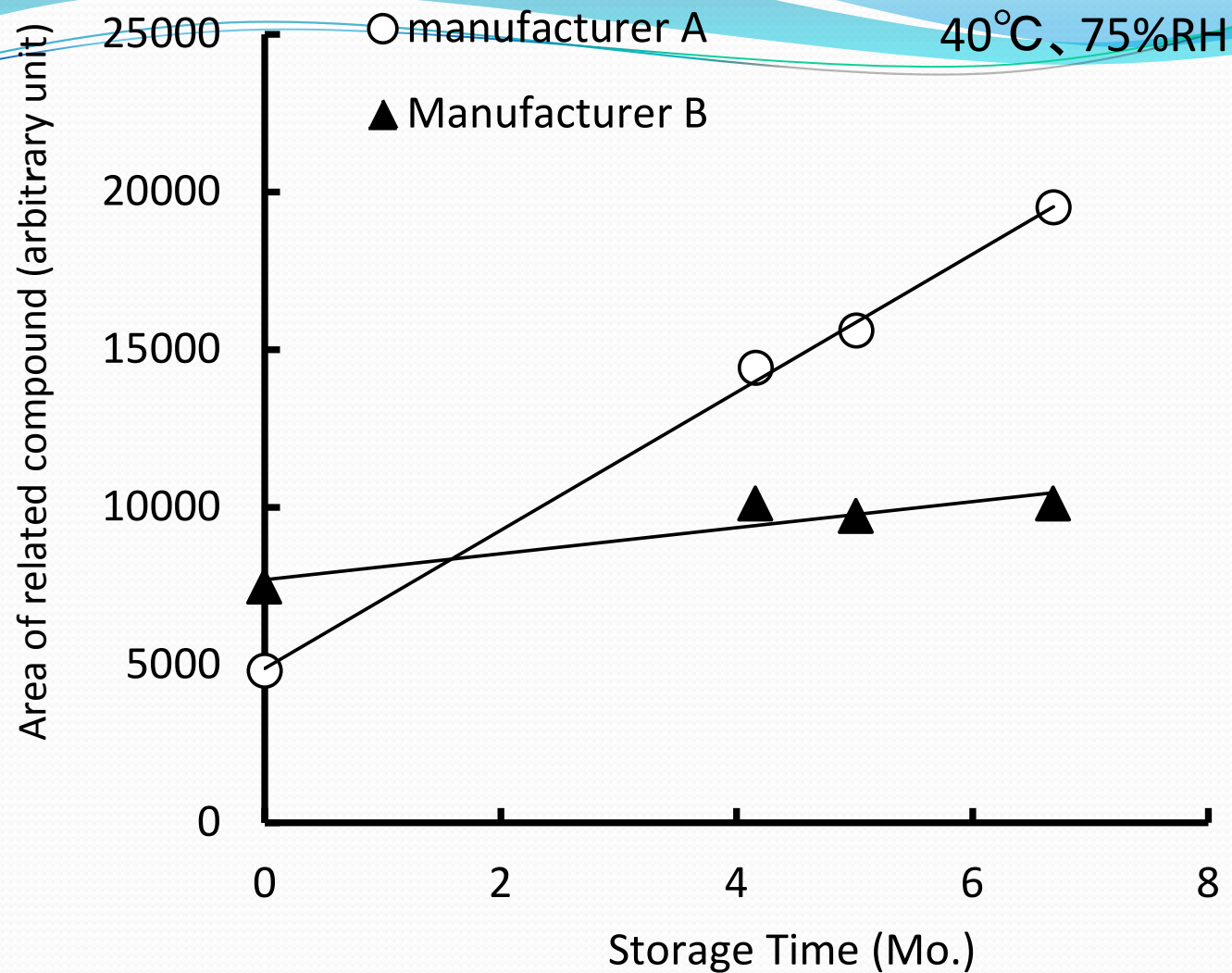


Fig. 5. Time course of formation related compound of lisinopril in tablets stored at 40°C and 75%RH.

【考察】結晶と非晶質のリンノプリルを含む製剤間で安定性に差が見られなかったのは、非晶質の原薬が含まれる製剤においては、結晶の原薬を含む製剤と同等の安定性を示すように添加剤の最適化や水分量の制御が行われているものと考えられる。