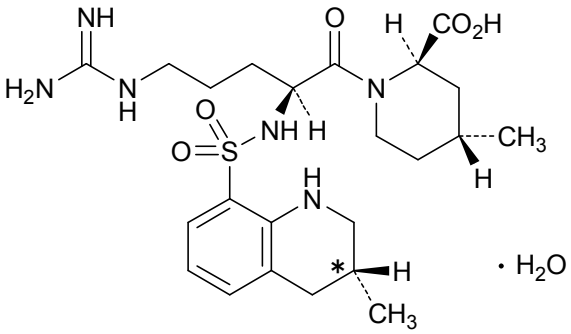
アルガトロバン水和物

Argatroban Hydrate



及びC＊位エピマー

$C_{23}H_{36}N_6O_5S \cdot H_2O$：526.65

(2*R*,4*R*)-4-Methyl-1-((2*S*)-2-{[(3*RS*)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-8-yl]sulfonyl}amino-5-guanidinopentanoyl)piperidine-2-carboxylic acid monohydrate ［*141396-28-3*］

本品は定量するとき，換算した脱水物に対し，アルガトロバン（$C_{23}H_{36}N_6O_5S$：508.63）98.5 ～ 101.0%を含む.

性 状 本品は白色の結晶又は結晶性の粉末で，味は苦い.

本品は酢酸（100）に溶けやすく，メタノールにやや溶けにくく，エタノール（99.5）に溶けにくく，水に極めて溶けにくい.

本品は光によって徐々に分解する.

融点：約 216℃（分解）.

確認試験

（**1**） 本品のエタノール（99.5）溶液（1 → 20000）につき，紫外可視吸光度測定法〈*2.24*〉により吸収スペクトルを測定し，本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき，両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める.

（**2**） 本品につき，赤外吸収スペクトル測定法〈*2.25*〉の臭化カリウム錠剤法により試験を行い，本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき，両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める.

旋 光 度〈*2.49*〉〔α〕$^{20}_{D}$：＋175 ～ ＋185°（脱水物に換算したもの 0.2 g，メタノール，25 mL，100 mm）.

純度試験

（**1**） 重金属〈*1.07*〉 本品 2.0 g をとり，第 2 法により操作し，試験を行う．比較液には鉛標準液 2.0 mL を加える（10 ppm 以下）.

（**2**） ヒ素〈*1.11*〉 本品 2.0 g をとり，第 4 法により灰化する．冷後，残留物に希塩酸 10 mL を加え，水浴上で加温して溶かす．これを検液とし，試験を行う．ただし，硝酸マグネシウム六水和物のエタノール（95）溶液（1 → 10）10 mL を加えた後，過酸化水素（30）1.5 mL を加え，点火して燃焼させる（1 ppm 以下）.

（**3**） 類縁物質 1 本品 50 mg をメタノール 40 mL に溶かし，水を加えて 100 mL とし，試料溶液とする．試料溶液 10 μL につき，次の条件で液体クロマトグラフィー〈*2.01*〉により試験を行う．試料溶液の各々のピーク面積を自動積分法により測定し，面積百分率法によりそれらの量を求めるとき，アルガトロバン以外のピークの面積はそれぞれ 0.1%以下である.

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：254 nm）

カラム：内径 4.6 mm，長さ 25 cm のステンレス管に 5 μm の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする.

カラム温度：45℃付近の一定温度

移動相 A：酢酸（100）2.5 mL に水を加えて 1000 mL とし，アンモニア試液を加えて pH 5.0 に調整する．この液 500 mL にメタノール 500 mL を加える．

移動相 B：酢酸（100）2.5 mL に水を加えて 1000 mL とし，アンモニア試液を加えて pH 5.0 に調整する．この液 200 mL にメタノール 800 mL を加える．

移動相の送液：移動相 A 及び移動相 B の混合比を次のように変えて濃度勾配制御する．

注入後の時間（分）	移動相 A（vol%）	移動相 B（vol%）
0 ～ 5	100	0
5 ～ 35	100 → 5	0 → 95

流量：毎分約 1.0 mL

面積測定範囲：溶媒のピークの後からアルガトロバンの保持時間の約 1.5 倍の範囲

システム適合性

検出の確認：試料溶液 1 mL を正確に量り，移動相 A を加えて正確に 100 mL とし，システム適合性試験用溶液とする．システム適合性試験用溶液 1 mL を正確に量り，移動相 A を加えて正確に 10 mL とする．この液 10 μL から得たアルガトロバンのピーク面積が，システム適合性試験用溶液のアルガトロバンのピーク面積の 7 ～ 13%になることを確認する．

システムの性能：本品 5 mg 及び安息香酸メチル 5 μL をメタノール 40 mL に溶かし，水を加えて 100 mL とする．この液 5 mL にメタノール 40 mL 及び水を加えて 100 mL とする．この液 10 μL につき，上記の条件で操作するとき，安息香酸メチル，アルガトロバンの順に溶出し，その分離度は 3 以上である．

システムの再現性：システム適合性試験用溶液 10 μL につき，上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき，アルガトロバンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0%以下である．

（**4**） 類縁物質 2　本品 0.10 g をメタノール 10 mL に溶かし，試料溶液とする．この液 3 mL を正確に量り，メタノールを加えて正確に 100 mL とする．この液 5 mL を正確に量り，メタノールを加えて正確に 50 mL とし，標準溶液とする．これらの液につき，薄層クロマトグラフィー〈*2.03*〉により試験を行う．試料溶液及び標準溶液 10 μL ずつを薄層クロマトグラフィー用シリカゲル（蛍光剤入り）を用いて調製した薄層板にスポットする．次にメタノール/酢酸エチル/水混液（10：10：1）を展開溶媒として約 10 cm 展開した後，薄層板を風乾する．これに紫外線（主波長 254 nm）を照射するとき，試料溶液から得た主スポット以外のスポットは 2 個以下で，標準溶液から得たスポットより濃くない．

水　分〈*2.48*〉 2.5 ～ 4.5%（0.2 g，容量滴定法，直接滴定）．

強熱残分〈*2.44*〉 0.1%以下（1 g）．

異性体比　本品 50 mg をメタノール 50 mL に溶かし，水を加えて 100 mL とし，試料溶液とする．試料溶液 10 μL につき，次の条件で液体クロマトグラフィー〈*2.01*〉により試験を行い，保持時間 40 分付近に近接して現れる 2 つのピークのうち，保持時間の小さい方のピーク面積 A_a 及び保持時間の大きい方のピーク面積 A_b を測定するとき，$A_b/(A_a+A_b)$ は 0.30 ～ 0.40 である．

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：254 nm）

カラム：内径 6.0 mm，長さ 15 cm のステンレス管に 5 μm の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする．

カラム温度：40℃付近の一定温度

移動相：水 500 mL にメタノール 500 mL，薄めた 40%テトラブチルアンモニウムヒドロキシド試液（1 → 4）13 mL 及びリン酸 0.68 mL を加えた後，アンモニア試液及び薄めたアンモニア水（28）（1 → 20）を加えて pH 6.8 に調整する．

流量：アルガトロバンの 2 つのピークのうち，最初に溶出するピークの保持時間が約 40 分になるように調整する．

システム適合性

システムの性能：試料溶液 10 μL につき，上記の条件で操作するとき，アルガトロバンの 2 つに分離したピークの分離度は 1.2 以上である．

システムの再現性：試料溶液 10 μL につき，上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき，アルガトロバンの 2 つに分離したピークの合計面積の相対標準偏差は 2.0%以下である．

定 量 法　本品約 0.5 g を精密に量り，非水滴定用酢酸 20 mL に溶かし，非水滴定用アセトン 40 mL を加えた後，0.1 mol/L 過塩素酸で滴定〈*2.50*〉する（電位差滴定法）．同様の方法で空試験を行ない，補正する．

0.1 mol/L 過塩素酸 1 mL ＝ 50.86 mg　$C_{23}H_{36}N_6O_5S$

貯 法

保存条件　遮光して保存する．

容　　器　気密容器．