□ ミチグリニドカルシウム水和物

2 Mitiglinide Calcium Hydrate

 $4\quad C_{38}H_{48}CaN_2O_6 \bullet 2H_2O: 704.91$

5 Monocalcium bis{(2S)-2-benzyl-4-[(3aR,7aS)-octahydroisoindol-2-

6 yl]-4-oxobutanoate} dihydrate

7 [207844-01-7]

3

8 本品は定量するとき、ミチグリニドカルシウム水和物

9 ($C_{38}H_{48}CaN_2O_6 \cdot 2H_2O$) 98.0~102.0 %を含む.

10 性状 本品は白色の粉末である.

11 本品はメタノール又はエタノール(99.5)に溶けやすく、水

12 に溶けにくい.

13 本品は結晶多形が認められる.

14 確認試験

- (1) 本品のメタノール溶液(1→1000)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又はミチグリニドカルシウム標準品について同様に操作して得られたスペクトルを比
 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.
- 21 (2) 本品につき、赤外吸収スペクトル測定法〈2.25〉のペ
 22 一スト法により試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照
 23 スペクトル又はミチグリニドカルシウム標準品のスペクトル
 24 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。
- 26 (3) 本品0.5 gに1 mol/L塩酸試液3 mL及びジエチルエー
 27 テル5 mLを加えて振り混ぜた後、水層を分取し、アンモニ
 28 ア試液で中和した液は、カルシウム塩の定性反応(2) 〈1.09〉
 29 を呈する。

30 **旋光度** (2.49) $[\alpha]_{\rm D}^{20}$: $+8.4 \sim +9.0^{\circ}$ (脱水物に換算したも 31 0.38 g, メタノール, 20 mL, 100 mm).

32 純度試験

33 (1) 重金属 (1.07) 本品1.0 gをるつぼにとり、ゆるくふ たをし、弱く加熱して炭化する. 冷後、硝酸2 mL及び硫酸5 34 滴を加え, 白煙が生じなくなるまで注意して加熱した後, 35 36 500~600 ℃で強熱する. 冷後, 少量の硫酸で潤し, 再び強 37 熱して灰化する. 冷後, 塩酸2 mLを加え, 水浴上で蒸発乾 38 固し, 残留物を塩酸3滴で潤し, 熱湯10 mLを加えて2分間 加温する. この液を超音波処理し, フェノールフタレイン試 39 40 液1滴を加え、アンモニア試液を液が微赤色となるまで滴加 41 し,希酢酸2 mLを加えた後,遠心沈殿管に移し,遠心分離 42 し、上澄液をとる. るつぼの残留物を水15 mLで洗い、先の 43 遠心沈殿管に移し, 超音波処理した後, 遠心分離し, 上澄液 をとる. 更に水15 mLでこの操作を繰り返す. 上澄液を合わ 44

45 せ、ネスラー管に入れ、水を加えて50 mLとする. これを検
 46 液とし、試験を行う. 比較液には鉛標準液2.0 mLを加える
 47 (20 ppm以下).

(2) 類縁物質 本品0.10 gをとり、水/アセトニトリル混液(2:1)を加え、時々振り混ぜながら超音波処理して溶かし、水/アセトニトリル混液(2:1)を加えて100 mLとし、試料溶液とする。この液2 mLを正確に量り、水/アセトニトリル混液(2:1)を加えて正確に50 mLとする。この液2.5 mLを正確に量り、水/アセトニトリル混液(2:1)を加えて正確に20 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液15 pLずつを正確にとり、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。それぞれの液の各々のピーク面積を自動積分法により測定するとき、試料溶液のミチグリニド以外のピークの面積は、標準溶液のミチグリニドのピーク面積の1/5より大きくない。また、試料溶液のミチグリニドのピーク面積の3/10より大きくない。

試験条件

48

49 50

51

52

53

54

55

56

57

58

59

60

61

62

63

64

65

66

67

68

69

70

71

72

73

74

75

76

77

78

79

80

81

82

83

84

85

86

87

88

89

90

91

92

93

94

95

96

97

検出器,カラム及びカラム温度は定量法の試験条件を準 用する.

移動相:水/液体クロマトグラフィー用アセトニトリル /n-アミルアルコール混液(66:33:1)にリン酸を加えてpH 2.0に調整する.

流量:ミチグリニドの保持時間が約12分になるように 調整する.

面積測定範囲:溶媒ピークの後からミチグリニドの保持 時間の約2倍の範囲

システム適合性

検出の確認:標準溶液5 mLを正確に量り,水/アセトニトリル混液(2:1)を加えて正確に50 mLとする.この液15 pLから得たミチグリニドのピーク面積が,標準溶液のミチグリニドのピーク面積の $7\sim13$ %になることを確認する.

システムの性能:標準溶液15 μLにつき,上記の条件で操作するとき,ミチグリニドのピークの理論段数及びシンメトリー係数は,それぞれ4000段以上,1.5以下である.

システムの再現性:標準溶液15 pLにつき,上記の条件で試験を6回繰り返すとき,ミチグリニドのピーク面積の相対標準偏差は2.0 %以下である.

(3) 残留溶媒 別に規定する.

水分〈2.48〉 4.5~6.0 %(50 mg, 電量滴定法).

定量法 本品及びミチグリニドカルシウム標準品(別途本品と同様の方法で水分〈2.48〉を測定しておく)約50 mgずつを精密に量り,それぞれに水/アセトニトリル混液(2:1)を加え,時々振り混ぜながら超音波処理して溶かし,水/アセトニトリル混液(2:1)を加えて正確に50 mLとする。この液10 mLずつを正確に量り,それぞれに内標準溶液10 mLを正確に加えた後,水/アセトニトリル混液(2:1)を加えて100 mLとし,試料溶液及び標準溶液とする.試料溶液及び標準溶液10 μ L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,内標準物質のピーク面積に対するミチグリニドのピーク面積の比Qr及びQsを求める.

98	ミチグリニドカルシウム水和物($C_{38}H_{48}CaN_2O_6 \cdot 2H_2O$)の量
99	(mg)
100	$=M_{ m S} imesQ_{ m T}/Q_{ m S} imes1.054$
101	Ms:脱水物に換算したミチグリニドカルシウム標準品の
102	秤取量(mg)
102	11 M = \ms/
103	内標準溶液 2ーニトロフェノールのアセトニトリル溶液
104	$(1 \to 5000)$
105	試験条件
106	検出器:紫外吸光光度計(測定波長:210 nm)
107	カラム:内径 $4.6~\mathrm{mm}$,長さ $15~\mathrm{cm}$ のステンレス管に 5
108	μmの液体クロマトグラフィー用パルミトアミドプロ
109	ピルシリル化シリカゲルを充塡する.
110	カラム温度:35 ℃付近の一定温度
111	移動相:水/液体クロマトグラフィー用アセトニトリル
112	/n-アミルアルコール混液(62:37:1)にリン酸を
113	加えてpH 2.0に調整する.
114	流量:ミチグリニドの保持時間が約7.5分になるように
115	調整する.
116	システム適合性
117	システムの性能:標準溶液10 μLにつき,上記の条件で
118	操作するとき、内標準物質、ミチグリニドの順に溶出
119	し、その分離度は10以上である.
120	システムの再現性:標準溶液10 μLにつき,上記の条件
121	で試験を6回繰り返すとき,内標準物質のピーク面積
122	に対するミチグリニドのピーク面積の比の相対標準偏
123	差は1.0%以下である.
124	貯法 容器 密閉容器.
125	
100	
126	9. 01 標準品(1)の項に次を追加する.
127	ミチグリニドカルシウム標準品

- 128 9. 41 試薬・試液の項に次を追加する.
- 129 2-ニトロフェノール $C_6H_5NO_3$ 黄色の結晶性の粉末である.
- 融点 ⟨2.60⟩ 44.5∼49.0 ℃ 130
- 131 9. 42 充塡剤・担体の項に次を追加する.
- 132 パルミトアミドプロピルシリル化シリカゲル、液体クロマトグ
- ラフィー用 液体クロマトグラフィー用に製造したもの. 133

134 135