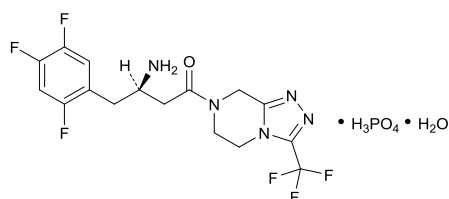


1 シタグリプチンリン酸塩水和物

2 Sitagliptin Phosphate Hydrate



3

4 $C_{16}H_{15}F_6N_5O \cdot H_3PO_4 \cdot H_2O$: 523.325 (3*R*)-3-Amino-1-[3-(trifluoromethyl)-5,6-6 dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-7(8*H*)-yl]-

7 4-(2,4,5-trifluorophenyl)butan-1-one monophosphate monohydrate

8 [654671-77-9]

9 本品は定量するとき、換算した脱水物に対し、シタグリプ
10 チンリン酸塩 ($C_{16}H_{15}F_6N_5O \cdot H_3PO_4$: 505.31) 98.0 ~
11 102.0%を含む。

12 **性状** 本品は白色の粉末である。

13 本品は水にやや溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、
14 アセトニトリル又はエタノール(99.5)に極めて溶けにくく、
15 2-プロパノールにほとんど溶けない。

16 **確認試験**

17 (1) 本品の水溶液(1→10000)につき、紫外可視吸光度測
18 定法(2.24)により吸収スペクトルを測定し、本品のスペク
19 トルと本品の参照スペクトル又はシタグリプチンリン酸塩標
20 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
21 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
22 吸収を認める。

23 (2) 本品につき、赤外吸収スペクトル測定法(2.25)のペ
24 ー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
25 スペクトル又はシタグリプチンリン酸塩標準品のスペクトル
26 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
27 様の強度の吸収を認める。又は、臭化カリウム錠剤法又は
28 ATR法により試験を行い、本品のスペクトルとシタグリプ
29 チンリン酸塩標準品のスペクトルを比較するとき、両者のス
30 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。

31 (3) 本品の水溶液(1→25)はリン酸塩の定性反応(1) (1.09)
32 を呈する。

33 **純度試験**

34 (1) 類縁物質 定量法の試料溶液を試料溶液とする。この
35 液1 mLを正確に量り、薄めたリン酸(1→1000)/液体クロマ
36 トグラフィー用アセトニトリル混液(19 : 1)を加えて正確に
37 1000 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液20
38 μ Lずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィー
39 (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
40 を自動積分法により測定するとき、試料溶液のシタグリプチ
41 ン以外のピークの面積は、標準溶液のシタグリプチンのピー
42 ク面積より大きくない。また、試料溶液のシタグリプチン以
43 外のピークの合計面積は、標準溶液のシタグリプチンのピー
44 ク面積の5倍より大きくない。ただし、標準溶液のシタグリ
45 プチンのピーク面積の1/2より小さいピークの面積は計算
46 から除外する。

47

試験条件

48

検出器、カラム、カラム温度、移動相及び流量は定量法
49 の試験条件を準用する。

50

面積測定範囲：シタグリプチンの保持時間の約5.5倍の
51 範囲

52

システム適合性

53

システムの性能は定量法のシステム適合性を準用する。

54

検出の確認：標準溶液5 mLを正確に量り、薄めたリン
55 酸(1→1000)/液体クロマトグラフィー用アセトニト
56 リル混液(19 : 1)を加えて正確に10 mLとする。この
57 液20 μ Lから得たシタグリプチンのピークのSN比は
58 10以上である。

59

システムの再現性：標準溶液20 μ Lにつき、上記の条件
60 で試験を6回繰り返すとき、シタグリプチンのピーク
61 面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

62

(2) 鏡像異性体 本品80 mgをメタノール/水混液(9 : 1)

63

に溶かして10 mLとし、試料溶液とする。試料溶液10 μ Lに

64

つき、次の条件で液体クロマトグラフィー(2.01)により試

65

験を行う。試料溶液のシタグリプチン及びシタグリプチンに

66

対する相対保持時間約0.9の類縁物質A(鏡像異性体)のピーク

67

の合計面積 A_T 及び類縁物質A(鏡像異性体)のピーク面積 A_S を

68

それぞれ測定し、次式により鏡像異性体の量を求めるとき、

69

0.5%以下である。

70

鏡像異性体の量(%) = $A_S / A_T \times 100$

71

試験条件

72

検出器：紫外吸光度計(測定波長：268 nm)

73

カラム：内径4.6 mm、長さ25 cmのステンレス管に5
74 μ mの液体クロマトグラフィー用アミローストリスー
75 (3,5-ジメチルフェニルカルバメート)化学結合シリ
76 カゲルを充填する。

77

カラム温度：35°C付近の一定温度

78

移動相：エタノール(99.5)/ヘプタン/水/ジエチルア
79 ミン混液(600 : 400 : 1 : 1)

80

流量：毎分0.8 mL

81

システム適合性

82

検出の確認：試料溶液1 mLを正確に量り、メタノール
83 /水混液(9 : 1)に溶かし、正確に100 mLとする。こ
84 の液1 mLを正確に量り、メタノール/水混液(9 : 1)
85 を加えて正確に10 mLとした液10 μ Lにつき、上記の
86 条件で操作するとき、シタグリプチンのピークのSN
87 比が10以上になることを確認する。

88

システムの性能：システム適合性試験用シタグリプチン
89 リン酸塩標準品8 mgをメタノール/水混液(9 : 1) 1
90 mLに溶かす。この液10 μ Lにつき、上記の条件で操
91 作するとき、類縁物質A(鏡像異性体)のピーク及びシ
92 タグリプチンの分離度は1.5より大きい。

93

水分(2.48) 3.3 ~ 3.7%(0.3 g, 容量滴定法, 直接滴定)。

94

強熱残分(2.44) 0.2%以下(1 g, 白金ろつぼ)。

95

定量法 本品及びシタグリプチンリン酸塩標準品(別途本品と
96 同様の方法で水分(2.48)を測定しておく)約20 mgずつを精
97 密に量り、薄めたリン酸(1→1000)/液体クロマトグラフィー
98 用アセトニトリル混液(19 : 1)に溶かし、正確に200 mLと
99 し、試料溶液及び標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液

100 20 μL ずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィー
101 (2.01) により試験を行い、それぞれの液のシタグリプチン
102 のピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

103 シタグリプチンリン酸塩($\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_6\text{N}_5\text{O} \cdot \text{H}_3\text{PO}_4$)の量(mg)
104 $=M_S \times A_T / A_S$

105 M_S : 脱水物に換算したシタグリプチンリン酸塩標準品の
106 秤取量(mg)

107 試験条件

108 検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 205 nm)

109 カラム: 内径4.6 mm, 長さ15 cmのステンレス管に5
110 μm の液体クロマトグラフィー用シアノプロピルシリ
111 ル化シリカゲルを充填する。

112 カラム温度: 30°C付近の一定温度

113 移動相: リン酸二水素カリウム1.36 gを水900 mLに溶
114 かし、リン酸を加えてpH2.0に調整した後、水を加え
115 て1000 mLとする。この液850 mLに液体クロマトグラ
116 フィー用アセトニトリル150 mLを加える。

117 流量: 毎分1.0 mL

118 システム適合性

119 システムの性能: シタグリプチンリン酸塩標準品10 mg
120 及びステアリルナトリウムフマル酸塩1 mgをバイアル
121 にとり、水1 mLを加える。バイアルを密封し、
122 80°Cで20 ~ 48時間加熱する。バイアルの内容物を取
123 り出し、薄めたリン酸(1 \rightarrow 1000)/液体クロマトグラ
124 フィー用アセトニトリル混液(19: 1)でバイアルを3回
125 洗浄し、洗液は先の内容物と合わせ、薄めたリン酸(1
126 \rightarrow 1000)/液体クロマトグラフィー用アセトニトリル
127 混液(19: 1)を加えて100 mLとする。この液を1時間
128 かき混ぜ、10分間又は液が澄明になるまで遠心分離
129 する。上澄液をシステム適合性試験用溶液とする。シ
130 ステム適合性試験用溶液20 μL につき、上記の条件で
131 操作するとき、シタグリプチンとシタグリプチンに対
132 する相対保持時間約1.2のピークの分離度は1.5以上で
133 ある。

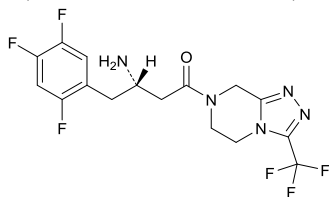
134 システムの再現性: 標準溶液20 μL につき、上記の条件
135 で試験を6回繰り返すとき、シタグリプチンのピーク
136 面積の相対標準偏差は1.0%以下である。

137 貯法 容器 気密容器。

138 その他

139 類縁物質A(鏡像異性体): (3S)-3-アミノ-1-[3-(トリフルオロメチ
140 ル)-5,6-ジヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル]-

141 4-(2,4,5-トリフルオロフェニル)ブタン-1-オン



142

143

144 **9. 01 標準品の(1)の項に次を追加する。**

145 シタグリプチンリン酸塩標準品

146 システム適合性試験用シタグリプチンリン酸塩標準品

147 **9. 41 試薬・試液の項に次を追加する。**

148 ステアリルナトリウムフマル酸塩 $\text{C}_{22}\text{H}_{39}\text{NaO}_4$ 白色の結晶
149 性の粉末である。

150 含量 換算した脱水物に対し、99.0 ~ 101.5%を含む。

151 定量法 本品約0.6 gを精密に量り、クロロホルム8 mL及び
152 酢酸(100) 140 mLを加え、加温して溶かし、冷後、0.1
153 mol/L過塩素酸で滴定(2.50)する(電位差滴定法)。同様の方
154 法で空試験を行い、補正する。

155 0.1 mol/L過塩素酸1 mL=39.05 mg $\text{C}_{22}\text{H}_{39}\text{NaO}_4$

156 **9. 42 クロマトグラフィー用担体・充填剤の項に次を追加する。**

157 アミローストリス-(3,5-ジメチルフェニルカルバメート)化
158 学結合シリカゲル, 液体クロマトグラフィー用 液体クロマ
159 トグラフィー用に製造したもの。

160

161