

1 シタグリプチンリン酸塩錠

2 Sitagliptin Phosphate Tablets

3 本品は定量するとき、表示量の95.0 ~ 105.0%に対応す
4 るシタグリプチン(C₁₆H₁₅F₆N₅O : 407.31)を含む。

5 **製法** 本品は「シタグリプチンリン酸塩水和物」をとり、錠
6 剤の製法により製する。

7 **製造要件** 本品の管理戦略においては、事前の目標設定に始ま
8 り、製品及び工程の理解並びに工程管理に重点を置いた、立
9 証された科学及び品質リスクマネジメントに基づく体系的な
10 開発手法を基盤とし、その上で、溶出性の試験と同等以上の
11 識別性をもって品質を担保できることが科学的に説明可能な
12 場合は、以下に示す崩壊性をもって溶出性の評価に替えるこ
13 とができる。

14 **崩壊性 (6.09)** 試験を行うとき、適合する。ただし、試
15 験時間は5分とする。

16 確認試験

17 (1) 本品1錠をとり、1 mL中にシタグリプチン
18 (C₁₆H₁₅F₆N₅O)約0.2 mgを含む液となるように水を加え、よ
19 く振り混ぜて崩壊させる。この液を遠心分離し、上澄液を試
20 料溶液とする。試料溶液につき、紫外可視吸光度測定法
21 (2.24)により吸収スペクトルを測定するとき、波長265 ~
22 269 nmに吸収の極大を示す。

23 (2) 定量法で得た試料溶液及び標準溶液のクロマトグラム
24 を比較するとき、試料溶液から得た主ピークの保持時間は、
25 標準溶液から得た主ピークの保持時間と一致する。

26 **純度試験** 類縁物質 定量法の試料溶液を試料溶液とする。
27 別に定量法の標準溶液1 mLを正確に量り、薄めたリン酸(1
28 →1000)/液体クロマトグラフィー用アセトニトリル混液
29 (19:1)を加えて正確に500 mLとし、標準溶液とする。試料
30 溶液及び標準溶液20 µLずつを正確にとり、次の条件で液体
31 クロマトグラフィー (2.01)により試験を行う。試料溶液の
32 類縁物質のピーク面積A_T及び標準溶液のシタグリプチンの
33 ピーク面積A_Sを測定し、次式により計算するとき、類縁物
34 質の合計量は0.2%以下である。なお、個々の類縁物質の量
35 が0.1%以下のピークの面積は計算から除外する。

36 類縁物質の量(%)

$$37 = M_S \times A_T / A_S \times V' / V \times 1 / C \times 1 / 50 \times 0.806$$

38 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
39 秤取量(mg)

40 V' / V: 定量法で試料溶液を調製したときの希釈倍率

41 C: 1錠中のシタグリプチン(C₁₆H₁₅F₆N₅O)の表示量(mg)

42 試験条件

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

45 面積測定範囲: シタグリプチンの保持時間の約5.5倍の
46 範囲

47 システム適合性

48 システムの性能及びシステムの再現性は定量法のシステ
49 ム適合性を準用する。

50 検出の確認: 標準溶液5 mLを薄めたリン酸(1→1000)/
51 液体クロマトグラフィー用アセトニトリル混液(19:

52 1)を加えて正確に10 mLとする。この液20 µLから得
53 たシタグリプチンリンのピークのSN比は10以上であ
54 る。

55 **製剤均一性 (6.02)** 質量偏差試験又は次の方法による含量均
56 一性試験のいずれかを行うとき、適合する。

57 本品1個をとり、薄めたリン酸(1→1000)/液体クロマト
58 グラフィー用アセトニトリル混液(19:1)を加え、正確に25
59 mLとし、よくかき混ぜる。この液V mLを正確に量り、1
60 mL中にシタグリプチン(C₁₆H₁₅F₆N₅O)約80 µgを含む液とな
61 るように薄めたリン酸(1→1000)/液体クロマトグラフィー
62 用アセトニトリル混液(19:1)を加えて正確にV' mLとする。
63 この液を遠心分離し、上澄液を試料溶液とする。以下定量法
64 を準用する。

65 シタグリプチン(C₁₆H₁₅F₆N₅O)の量(mg)

$$66 = M_S \times A_T / A_S \times V' / V \times 1 / 10 \times 0.806$$

67 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
68 秤取量(mg)

69 **溶出性 (6.10)** 試験液に水900 mLを用い、回転バスケット法
70 により、毎分100回転で試験を行うとき、本品の15分間の溶
71 出率は85%以上である。

72 本品1個をとり、試験を開始し、規定された時間に溶出液
73 4 mL以上をとり、孔径0.45 µmのメンブランフィルターで
74 ろ過する。初めのろ液2 mL以上を除き、次のろ液V mLを
75 正確に量り、1 mL中にシタグリプチン(C₁₆H₁₅F₆N₅O)約14
76 µgを含む液となるように水を加えて正確にV' mLとし、試
77 料溶液とする。別にシタグリプチンリン酸塩標準品(別途
78 「シタグリプチンリン酸塩水和物」と同様の方法で水分
79 (2.48)を測定しておく)約29 mgを精密に量り、塩化ナトリ
80 ウム溶液(37→25000)に溶かし、正確に100 mLとする。こ
81 の液6 mLを正確に量り、塩化ナトリウム溶液(37→25000)を
82 加えて正確に100 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び
83 標準溶液20 µLずつを正確にとり、次の条件で液体クロマト
84 グラフィー (2.01)により試験を行い、それぞれの液のシタ
85 グリプチンのピーク面積A_T及びA_Sを測定する。

86 シタグリプチン(C₁₆H₁₅F₆N₅O)の表示量に対する溶出率(%)

$$87 = M_S \times A_T / A_S \times V' / V \times 1 / C \times 54 \times 0.806$$

88 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
89 秤取量(mg)

90 C: 1錠中のシタグリプチン(C₁₆H₁₅F₆N₅O)の表示量(mg)

91 試験条件

92 カラム、カラム温度及び流量は定量法の試験条件を準用
93 する。

94 検出器: 紫外吸光度計(測定波長: 267 nm)

95 移動相: リン酸二水素カリウム1.36 gを水900 mLに溶
96 かし、リン酸を加えてpH2.0に調整した後、水を加え
97 て1000 mLとする。この液750 mLに液体クロマトグ
98 ラフィー用アセトニトリル250 mLを加える。

99 システム適合性

100 システムの性能: 標準溶液20 µLにつき、上記の条件で
101 操作するとき、シタグリプチンのピークの理論段数及
102 びシンメトリー係数は、それぞれ5000段以上、1.5以

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

107 **定量法** 本品10個をとり、薄めたリン酸(1 \rightarrow 1000)/液体クロ
 108 マトグラフィー用アセトニトリル混液(19:1)を加えて正確
 109 に250 mLとし、よくかき混ぜる。この液V mLを正確に量
 110 り、1 mL中にシタグリプチン($\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_6\text{N}_5\text{O}$)約80 μg を含む
 111 液となるように薄めたリン酸(1 \rightarrow 1000)/液体クロマトグラ
 112 フィー用アセトニトリル混液(19:1)を加えて正確にV' mL
 113 とする。この液を遠心分離し、上澄液を試料溶液とする。別
 114 にシタグリプチンリン酸塩標準品(別途「シタグリプチンリン
 115 酸塩水和物」と同様の方法で水分(2.48)を測定しておく)
 116 約26 mgを精密に量り、薄めたリン酸(1 \rightarrow 1000)/液体クロ
 117 マトグラフィー用アセトニトリル混液(19:1)に溶かし、正
 118 確に250 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液
 119 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
 120 (2.01)により試験を行い、それぞれの液のシタグリプチ
 121 ンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

122 本品1個中のシタグリプチン($\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_6\text{N}_5\text{O}$)の量(mg)
 123 $=M_S \times A_T / A_S \times V' / V \times 1 / 10 \times 0.806$

124 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
 125 秤取量(mg)

126 試験条件

127 検出器：紫外吸光度計(測定波長：205 nm)

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

131 カラム温度：30 $^{\circ}\text{C}$ 付近の一定温度

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

136 流量：毎分1.0 mL

137 システム適合性

138 システムの性能は「シタグリプチンリン酸塩水和物」の
 139 定量法のシステム適合性を準用する。ただし、本品の
 140 添加剤にステアリルナトリウムフマル酸塩が含まれて
 141 いる場合、次の方法を用いることができる。

142 本品1個を粉碎し、バイアルにとり、水1 mLを加え
 143 る。バイアルを密封し、80 $^{\circ}\text{C}$ で20 ~ 48時間加熱する。
 144 バイアルの内容物を取り出し、薄めたリン酸(1 \rightarrow
 145 1000)/液体クロマトグラフィー用アセトニトリル混
 146 液(19:1)でバイアルを3回洗浄し、洗液は先の内容物
 147 と合わせ、薄めたリン酸(1 \rightarrow 1000)/液体クロマトグ
 148 ラフィー用アセトニトリル混液(19:1)を加えて100
 149 mLとする。この液を1時間かき混ぜ、10分間又は液
 150 が澄明になるまで遠心分離する。上澄液20 μL につき、
 151 上記の条件で操作するとき、シタグリプチンとシタグ
 152 リプチンに対する相対保持時間約1.2のピークの分離
 153 度は1.5以上である。

154 システムの再現性：標準溶液20 μL につき、上記の条件

155 で試験を6回繰り返すとき、シタグリプチンのピーク
 156 面積の相対標準偏差は1.0%以下である。

157 **貯法** 容器 気密容器。

158 -----

159 **9. 01 標準品の(1)の項に次を追加する。**

160 シタグリプチンリン酸塩標準品

161 **9. 41 試薬・試液の項に次を追加する。**

162 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
 163 性の粉末である。

164 含量 換算した脱水物に対し、99.0 ~ 101.5%を含む。

165 **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
 166 酢酸(100) 140 mLを加え、加温して溶かし、冷後、0.1
 167 mol/L過塩素酸で滴定(2.50)する(電位差滴定法)。同様の方
 168 法で空試験を行い、補正する。

169 0.1 mol/L過塩素酸1 mL=39.05 mg $\text{C}_{22}\text{H}_{39}\text{NaO}_4$

170

171