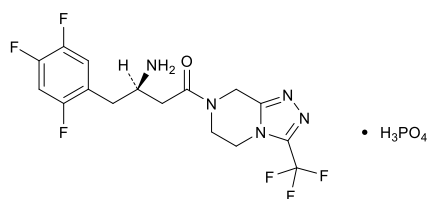


# シタグリプチンリン酸塩

## Sitagliptin Phosphate



$C_{16}H_{15}F_6N_5O \cdot H_3PO_4$  : 505.31

(3*R*)-3-Amino-1-[3-(trifluoromethyl)-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3- $\alpha$ ]pyrazin-7(8*H*)-yl]-4-(2,4,5-trifluorophenyl)butan-1-one monophosphate  
[654671-78-0]

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

**性状** 本品は白色の粉末である。

本品は水にやや溶けやすく、エタノール(99.5)に極めて溶けにくい。

### 確認試験

(1) 本品の水溶液(1→10000)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シタグリプチンリン酸塩水和物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。

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

### 純度試験

(1) 類縁物質 定量法の試料溶液を試料溶液とする。この液1 mLを正確に量り、薄めたリン酸(1→1000)/液体クロマトグラフィー用アセトニトリル混液(19 : 1)を加えて正確に1000 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液20  $\mu$ 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(2.01)により試験を行い、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。次式により類縁物質の量を求めるとき、個々の類縁物質の量はそれぞれ0.1%以下であり、類縁物質の合計量は0.5%以下である。なお、標準溶液のシタグリ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から除外する。ただし、シタグリプチンに対する相対保持時間約0.65のピーク面積は自動積分法で求めた面積に感度係数1.7を乗じた値とする。

個々の類縁物質の量(%) =  $A_T / A_S \times 1/10$

類縁物質の合計量(%) =  $\Sigma A_T / A_S \times 1/10$

$A_S$  : 標準溶液のシタグリプチンのピーク面積

$A_T$  : 試料溶液の個々の類縁物質のピーク面積

$\Sigma A_T$  : 試料溶液の類縁物質のピークの合計面積

### 試験条件

検出器、カラム、カラム温度、移動相及び流量は定量法の試験条件を準用する。

面積測定範囲：溶媒のピークの後からシタグリプチンの保持時間の約10倍までの範囲

### システム適合性

検出の確認：標準溶液5 mLを正確に量り、薄めたリン酸(1→1000)/液体クロマトグラフィー用アセトニトリル混液(19 : 1)を加えて正確に10 mLとする。この液20  $\mu$ Lから得たシタグリプチンのピーク面積が、標準溶液のシタグリプチンのピーク面積の35 ~ 65%になることを確認する。

システムの性能：標準溶液20  $\mu$ Lにつき、上記の条件で操作するとき、シタグリプチン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20  $\mu$ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、シタグリプチンのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

(2) 鏡像異性体 本品80 mgをメタノール/水混液(9 : 1)に溶かして10 mLとし、試料溶液とする。試料溶液10  $\mu$ Lにつき、次の条件で液体クロマトグラフィー(2.01)により試験を行う。試料溶液のシタグリプチン及びシタグリプチンに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、0.5%以下である。

鏡像異性体の量(%) =  $A_S / A_T \times 100$

### 試験条件

検出器：紫外吸光度計(測定波長：268 nm)

カラム：内径4.6 mm、長さ25 cmのステンレス管に5  $\mu$ mの液体クロマトグラフィー用アミローストリース(3,5-ジメチルフェニルカルバメート)被覆シリカゲルを充填する。

カラム温度：35℃付近の一定温度

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

流量：毎分0.8 mL

### システム適合性

検出の確認：試料溶液1 mLを正確に量り、メタノール/水混液(9 : 1)を加えて正確に100 mLとする。この液1 mLを正確に量り、メタノール/水混液(9 : 1)を加えて正確に10 mLとする。この液10  $\mu$ Lにつき、上記の条件で操作するとき、シタグリプチンのピークのSN比は10以上である。

システムの性能：システム適合性試験用シタグリプチンリン酸塩標準品8 mgをメタノール/水混液(9 : 1) 1 mLに溶かす。この液10  $\mu$ Lにつき、上記の条件で操作するとき、類縁物質A(鏡像異性体)及びシタグリプチンの分離度は1.5以上である。

水分(2.48) 1.0%以下(0.2 g, 電量滴定法)。

強熱残分(2.44) 0.2%以下(1 g, 白金るつぼ)。

定量法 本品及びシタグリプチンリン酸塩標準品(別途0.3 gに

つき、容量滴定法、直接滴定により水分〈2.48〉を測定して  
 おく)約20 mgずつを精密に量り、それぞれを薄めたリン酸  
 (1→1000)/液体クロマトグラフィー用アセトニトリル混液  
 (19:1)に溶かし、正確に200 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〈2.01〉により試験を行  
 い、それぞれの液のシタグリブチンのピーク面積 $A_T$ 及び $A_S$   
 を測定する。

シタグリブチンリン酸塩( $C_{16}H_{15}F_6N_5O \cdot H_3PO_4$ )の量(mg)  
 $= M_S \times A_T / A_S$

$M_S$ : 脱水物に換算したシタグリブチンリン酸塩標準品の  
 秤取量(mg)

#### 試験条件

検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 205 nm)

カラム: 内径4.6 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シアノプロピルシリ  
 ル化シリカゲルを充填する。

カラム温度: 30°C付近の一定温度

移動相: リン酸二水素カリウム1.36 gを水900 mLに溶  
 かし、リン酸を加えてpH 2.0に調整した後、水を加  
 えて1000 mLとする。この液850 mLに液体クロマト  
 グラフィー用アセトニトリル150 mLを加える。

流量: 毎分1.0 mL

#### システム適合性

システムの性能: 標準溶液20 µLにつき、上記の条件で  
 操作するとき、シタグリブチンのピークの理論段数及  
 びシンメトリー係数は、それぞれ3000段以上、1.5以  
 下である。

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

貯法 容器 気密容器。

#### その他

類縁物質A(鏡像異性体):

(3S)-3-Amino-1-[3-(trifluoromethyl)-

5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl]-4-(2,4,5-

trifluorophenyl)butan-1-one

