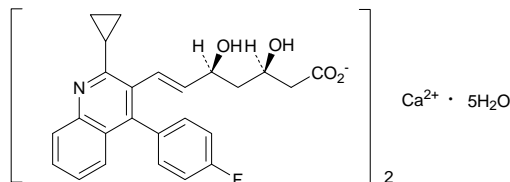


医薬品各条の部 ビンプロロールフマル酸塩の条の次に次の二条を加える。

## ピタバスタチンカルシウム水和物

Pitavastatin Calcium Hydrate

ピタバスタチンカルシウム



$C_{50}H_{46}CaF_2N_2O_8 \cdot 5H_2O$  : 971.06

Monocalcium bis{(3*R*,5*S*,6*E*)-7-[2-cyclopropyl-4-(4-fluorophenyl)quinolin-3-yl]-3,5-dihydroxyhept-6-enoate}pentahydrate  
[147526-32-7, 無水物]

本品は定量するとき、換算した脱水物に対し、ピタバスタチンカルシウム( $C_{50}H_{46}CaF_2N_2O_8$  : 880.98) 98.0～102.0 % を含む。

**性状** 本品は白色～微黄色の粉末である。

本品はメタノールに溶けにくく、水又はエタノール(99.5)に極めて溶けにくい。

本品は希塩酸に溶ける。

本品は結晶多形が認められる。

### 確認試験

(1) 本品のメタノール溶液(1→125000)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、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測定するとき、波数3400～3300  $cm^{-1}$ 、1560  $cm^{-1}$ 、1490  $cm^{-1}$ 、1219  $cm^{-1}$ 、1066  $cm^{-1}$ 及び766  $cm^{-1}$ 付近に吸収を認める。

(3) 本品0.25 gを希塩酸5 mLに溶かし、アンモニア試液を加えて中性とした後、ろ過した液はカルシウム塩の定性反応(1.09)の(1)、(2)及び(3)を呈する。

**旋光度**(2.49)  $[\alpha]_D^{20}$  : +22.0～+24.5°(脱水物に換算したものの0.1 g、水/アセトニトリル混液(1 : 1)、10 mL、100 mm)。

### 純度試験

(1) 重金属(1.07) 本品1.0 gを石英製のつばに量り、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を加えて混和し、エタノールに点火して燃焼させた後、徐々に加熱して炭化する。冷後、硫酸1.5 mLを加え、注意して加熱した後、550 °Cで強熱し、灰化する。冷後、硝酸1.5 mLを加え、注意して加熱した後、550 °Cで強熱し、灰化する。冷後、残留物に塩酸3 mLを加えて溶かし、水浴上で蒸発乾固し、残留物を塩酸3滴で潤し、熱湯10 mLを加え、加温して溶かし、ろ過する。残留物を水20 mLで洗い、ろ液と洗液をネスラー管に入れる。次にフェノールフタレイン試液1滴を加え、アンモニア試液を液が微赤色になるまで滴加

し、希酢酸2 mL及び水を加えて50 mLとし、これを検液として試験を行う。比較液は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をとり、エタノールに点火して燃焼させる。以下検液の調製法と同様に操作し、鉛標準液2 mL、希酢酸2 mL及び水を加えて50 mLとする(20 ppm以下)。

(2) 類縁物質 本操作は遮光した容器を用いて行う。本品0.10 gをアセトニトリル/水混液(3 : 2) 100 mLに溶かし、試料溶液とする。この液1 mLを正確に量り、アセトニトリル/水混液(3 : 2)を加えて正確に100 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液10  $\mu$ 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、試料溶液のピタバスタチンに対する相対保持時間約1.1のピーク面積は、標準溶液のピタバスタチンのピーク面積の1/2より大きくなく、試料溶液のピタバスタチン及びピタバスタチンに対する相対保持時間約1.1以外のピーク面積は、標準溶液のピタバスタチンのピーク面積の1/10より大きくない。また、試料溶液のピタバスタチン以外のピークの合計面積は、標準溶液のピタバスタチンのピーク面積より大きくない。ただし、ピタバスタチンに対する相対保持時間約1.4のピーク面積は自動積分法で求めた面積に感度係数1.8を乗じた値とする。

### 試験条件

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A : 希酢酸10 mLに水を加えて1000 mLとする。

この液800 mLに薄めた酢酸ナトリウム試液(1→100)を加えてpH 3.8に調整する。

移動相B : アセトニトリル

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%)
0～20	60	40
20～40	60→10	40→90
40～60	10	90

流量 : ピタバスタチンの保持時間が約23分になるように調整する。

面積測定範囲 : 溶媒のピークの後からピタバスタチンの保持時間の約2.5倍の範囲

### システム適合性

検出の確認 : 標準溶液1 mLを正確に量り、アセトニトリル/水混液(3 : 2)を加えて正確に20 mLとする。この液10  $\mu$ Lから得たピタバスタチンのピーク面積が、標準溶液のピタバスタチンのピーク面積の4～6 %になることを確認する。

システムの性能 : 標準溶液10  $\mu$ Lにつき、上記の条件で操作するとき、ピタバスタ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17000段以上、1.3以下である。

システムの再現性 : 標準溶液10  $\mu$ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、ピタバスタチン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)** 9.0~13.0 % (0.2 g, 容量滴定法, 直接滴定. ただし, 水分測定用メタノールの代わりに, 水分測定用ピリジン/水分測定用エチレングリコール混液(83:17)を用いる).

**定量法** 本操作は遮光した容器を用いて行う. 本品約0.1 gを精密に量り, アセトニトリル/水混液(3:2)に溶かし, 正確に100 mLとする. この液5 mLを正確に量り, 内標準溶液5 mLを正確に加えた後, アセトニトリル/水混液(3:2)を加えて50 mLとし, 試料溶液とする. 別にピタバスタチンメチルベンジルアミン標準品(別途水分を測定しておく)約30 mgを精密に量り, アセトニトリル/水混液(3:2)に溶かし, 正確に25 mLとする. この液5 mLを正確に量り, 内標準溶液5 mLを正確に加えた後, アセトニトリル/水混液(3:2)を加えて50 mLとし, 標準溶液とする. 試料溶液及び標準溶液10  $\mu$ Lにつき, 次の条件で液体クロマトグラフィー (2.01) により試験を行い, 内標準物質のピーク面積に対するピタバスタチンのピーク面積の比 $Q_T$ 及び $Q_S$ を求める.

ピタバスタチンカルシウム( $C_{50}H_{46}CaF_2N_2O_8$ )の量(mg)

$$= M_S \times Q_T / Q_S \times 4 \times 0.812$$

$M_S$ : 脱水物に換算したピタバスタチンメチルベンジルアミン標準品の秤取量(mg)

**内標準溶液** パラオキシ安息香酸ブチルのアセトニトリル/水混液(3:2)溶液(3 $\rightarrow$ 2000)

**試験条件**

検出器: 紫外吸光度計(測定波長: 245 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オクタデシルシリル化シリカゲルを充填する.

カラム温度: 40  $^{\circ}$ C付近の一定温度

移動相: 希酢酸10 mLに水を加えて1000 mLとする.

この液350 mLにメタノール650 mLを加え, 塩化ナトリウム0.29 gを加えて溶かす.

流量: ピタバスタチンの保持時間が約17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: 標準溶液10  $\mu$ Lにつき, 上記の条件で操作するとき, パラオキシ安息香酸ブチル, ピタバスタチンの順に溶出し, その分離度は8以上である.

システムの再現性: 標準溶液10  $\mu$ Lにつき, 上記の条件で試験を6回繰り返すとき, 内標準物質のピーク面積に対するピタバスタチンのピーク面積の比の相対標準偏差は1.0 %以下である.

**貯法**

保存条件 遮光して保存する.

容器 気密容器.