

ピタバスタチンカルシウム錠

Pitavastatin Calcium Tablets

本品は定量するとき、表示量の95.0～105.0 %に対応するピタバスタチンカルシウム(C₅₀H₄₆CaF₂N₂O₈ : 880.98)を含む。

製法 本品は「ピタバスタチンカルシウム水和物」をとり、錠剤の製法により製する。

確認試験 本品を粉末とし、ピタバスタチンカルシウム(C₅₀H₄₆CaF₂N₂O₈) 4 mgに対応する量を取り、メタノール10 mLを加えてよく振り混ぜた後、遠心分離する。上澄液1 mLにメタノールを加えて50 mLとした液につき、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するとき、波長242～246 nmに吸収の極大を示す。

純度試験 類縁物質 本操作は遮光した容器を用いて行う。本品のピタバスタチンカルシウム(C₅₀H₄₆CaF₂N₂O₈) 20 mgに対応する量を取り、アセトニトリル/水混液(3 : 2) 60 mLを加え、超音波を処理により崩壊させた後、アセトニトリル/水混液(3 : 2)を加えて100 mLとする。この液を孔径0.45 μm以下のメンブランフィルターでろ過し、試料溶液とする。試料溶液50 μL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、各々のピーク面積を自動積分法により測定する。面積百分率法によりピークの量を求めるとき、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及び約1.7のピークの量は0.5 %以下であり、ピタバスタチン及び上記以外のピークの量は0.1 %以下である。また、ピタバスタチン以外のピークの合計量は1.5 %以下である。

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 μm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 °C付近の一定温度

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→30	40→70
40～65	30	70

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2.7倍の範囲

システム適合性

検出の確認：試料溶液1 mLにアセトニトリル/水混液(3 : 2)を加えて100 mLとし、システム適合性試験用溶液とする。システム適合性試験用溶液5 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50 mLとする。この液50 μLから得たピタバスタチンのピーク面積が、システム適合性試験用溶液のピタバスタチンのピーク面積の7～13 %になることを確認する。

システムの性能：システム適合性試験用溶液50 μL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7500段以上、2.0以下である。

システムの再現性：システム適合性試験用溶液50 μL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。

製剤均一性 (6.02) 次の方法により含量均一性試験を行うとき、適合する。

本操作は遮光した容器を用いて行う。本品1個をとり、1 mL中にピタバスタチンカルシウム(C₅₀H₄₆CaF₂N₂O₈)約0.2 mgを含む液となるように内標準溶液V mLを正確に加えた後、アセトニトリル/水混液(3 : 2) V mLを加え、錠剤が崩壊するまで振り混ぜる。この液を孔径0.45 μm以下のメンブランフィルターでろ過し、試料溶液とする。以下定量法を準用する。

$$\text{ピタバスタチンカルシウム(C}_{50}\text{H}_{46}\text{CaF}_{2}\text{N}_{2}\text{O}_{8}\text{)の量(mg)} \\ = M_S \times Q_T / Q_S \times V / 100 \times 0.812$$

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→10000)

溶出性 (6.10) 試験液に水900 mLを用い、バドル法により、毎分50回転で試験を行うとき、本品の15分間の溶出率は85 %以上である。

本操作は遮光した容器を用いて行う。本品1個をとり、試験を開始し、規定された時間に溶出液10 mL以上をとり、孔径0.45 μm以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液5 mL以上を除き、次のろ液V mLを正確に量り、1 mL中にピタバスタチンカルシウム(C₅₀H₄₆CaF₂N₂O₈)約1.1 μgを含む液となるように水を加えて正確にV' 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24 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200 mLとする。この液1 mLを正確に量り、水を加えて正確に100 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液50 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、それぞれの液のピタバスタチンのピーク面積A_T及びA_Sを測定する。

ピタバスタチンカルシウム(C₅₀H₄₆CaF₂N₂O₈)の表示量に対する溶出率(%)

$$= M_S \times A_T / A_S \times V' / V \times 1 / C \times 9 / 2 \times 0.812$$

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)

C：1錠中のピタバスタチンカルシウム(C₅₀H₄₆CaF₂N₂O₈)の表示量(mg)

試験条件

定量法の試験条件を準用する。

システム適合性

システムの性能：標準溶液50 μL 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4500段以上、2.0以下である。

システムの再現性：標準溶液50 μL 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。

定量法 本操作は遮光した容器を用いて行う。本品20個以上をとり、その質量を精密に量り、粉末とする。ピタバスタチンカルシウム($\text{C}_{50}\text{H}_{46}\text{CaF}_2\text{N}_2\text{O}_8$)約10 mgに対応する量を精密に量り、アセトニトリル/水混液(3:2) 30 mLを加え、10分間超音波処理をする。この液にアセトニトリル/水混液(3:2)を加えて正確に50 mLとする。この液を孔径0.45 μm 以下のメンブランフィルターでろ過した後、5 mLを正確に量り、内標準溶液5 mLを正確に加え、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24 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、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液10 μL 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_r 及び Q_s を求める。

ピタバスタチンカルシウム($\text{C}_{50}\text{H}_{46}\text{CaF}_2\text{N}_2\text{O}_8$)の量(mg)

$$= M_s \times Q_r / Q_s \times 1/2 \times 0.812$$

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→10000)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：245 nm)

カラム：内径4.6 mm、長さ15 cmのステンレス管に3 μm 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 $^{\circ}\text{C}$ 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5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 μL 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2.0以上である。

システムの再現性：標準溶液10 μL 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。