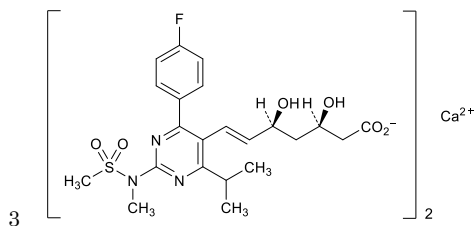


1 ロスバスタチンカルシウム

2 Rosuvastatin Calcium



4 $(C_{22}H_{27}FN_3O_6S)_2Ca$: 1001.14

5 Monocalcium bis[(3*R*,5*S*,6*E*)-7-{4-(4-fluorophenyl)-6-(1-

6 methylethyl)-2-[methyl(methylsulfonyl) amino]pyrimidin-5-yl]-3,5-

7 dihydroxyhept-6-enoate]

8 [147098-20-2]

9 本品は定量するとき、換算した脱水物に対し、ロスバスタチンカルシウム $[(C_{22}H_{27}FN_3O_6S)_2Ca]$ 97.0 ~ 102.0%を含む。

11 **性状** 本品は白色の粉末である。

12 本品はアセトニトリルに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、水又はエタノール(99.5)に溶けにくい。

14 本品は吸湿性である。

15 確認試験

16 (1) 本品のメタノール溶液(1→100000)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又はロスバスタチンカルシウム標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。

22 (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又はロスバスタチンカルシウム標準品の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。

27 (3) 本品の水/メタノール混液(1 : 1)溶液(1→125)は、カルシウム塩の定性反応(3) (1.09) を呈する。

29 純度試験

30 (1) 無機不純物(塩化物) 本品約0.15 gを精密に量り、水60 mLに溶かし、薄めた硝酸(1→10) 5 mLを加えた後、0.01 mol/L硝酸銀液で滴定 (2.50) する(電位差滴定法)。同様の方法で空試験を行い、補正する(0.2%以下)。

34 0.01 mol/L硝酸銀液1 mL=0.3545 mg Cl

35 (2) 重金属 (1.07) 本品1.0 gをとり、第2法により操作し、試験を行う。比較液には鉛標準液2.0 mLを加える(20 ppm以下)。

38 (3) 類縁物質 本操作は遮光した容器を用いて行う。定量法の試料溶液を試料溶液とする。別に定量法の標準溶液1 mLを正確に量り、水/アセトニトリル混液(3 : 1)を加えて正確に10 mLとする。この液1 mLを正確に量り、水/アセトニトリル混液(3 : 1)を加えて正確に50 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液10 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 (2.01) により試験を行う。

45 試料溶液の各々の類縁物質のピーク面積 A_T 及び標準溶液のロスバスタチンのピーク面積 A_S を自動積分法により測定し、次式により類縁物質の量を求めるとき、ロスバスタチンに対する相対保持時間約0.90の類縁物質Aの量は0.2%以下であり、相対保持時間約1.1の類縁物質B(ジアステレオマー)の量は0.5%以下、相対保持時間約1.5の類縁物質Cの量は0.7%以下、相対保持時間約1.7の類縁物質Dの量は0.15%以下であり、その他の類縁物質の量は0.1%以下である。また、類縁物質の合計量は1.1%以下である。ただし、類縁物質Cのピーク面積は自動積分法で求めた面積に感度係数1.4を乗じた値とする。

56 類縁物質の量(%)= $M_S/M_T \times A_T/A_S \times 1/5$

57 M_S : 脱水物に換算したロスバスタチンカルシウム標準品の秤取量(mg)

59 M_T : 脱水物に換算した本品の秤取量(mg)

60 試験条件

61 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。

63 面積測定範囲：溶媒のピークの後からロスバスタチンの保持時間の約2.8倍の範囲

65 システム適合性

66 システムの性能は定量法のシステム適合性を準用する。

67 検出の確認：定量法の標準溶液5 mLを正確に量り、アセトニトリル24 mLを加え、水を加えて正確に100 mLとする。この液1 mLを正確に量り、アセトニトリル24 mLを加え、水を加えて正確に100 mLとする。この液10 μ Lから得たロスバスタチンのピーク面積が、定量法の標準溶液のロスバスタチンのピーク面積の0.025 ~ 0.075%になることを確認する。

74 システムの再現性：定量法の標準溶液10 μ Lにつき、上記の条件で試験を5回繰り返すとき、ロス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。

77 (4) 鏡像異性体 本品100 mgを水/アセトニトリル混液(3 : 1)に溶かし、正確に100 mLとし、試料溶液とする。この液1 mLを正確に量り、水/アセトニトリル混液(3 : 1)を加えて正確に200 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液10 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 (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、試料溶液のロスバスタチンに対する相対保持時間約0.92の類縁物質E(鏡像異性体)のピーク面積は、標準溶液のピーク面積の1/5より大きくない。

87 試験条件

88 検出器：紫外吸光度計(測定波長：242 nm)

89 カラム：内径4.6 mm、長さ15 cmのステンレス管に液体クロマトグラフィー用セルローストリス(4-メチルベンゾエート)を5 μ mの液体クロマトグラフィー用シリカゲルに被覆したものを充填する。

93 カラム温度：35°C付近の一定温度

94 移動相：薄めたトリフルオロ酢酸(1→1000)/アセトニトリル混液(3 : 1)

96 流量：ロスバスタチンの保持時間が26.5分になるように

97 調整する。
 98 面積測定範囲：溶媒のピークの後からロスバスタチンの
 99 保持時間の約3倍の範囲
 100 システム適合性
 101 検出の確認：標準溶液5 mLを正確に量り、水/アセト
 102 ニトリル混液(3：1)を加えて正確に50 mLとする。こ
 103 の液10 μ Lから得たロスバスタチンのピーク面積が、
 104 標準溶液のロスバスタチンのピーク面積の7～13%
 105 になることを確認する。
 106 システムの性能：ロスバスタチン鏡像異性体5 mgにア
 107 セトニトリル12 mL及び水10 mLを加えて超音波処理
 108 して溶かし、水を加えて50 mLとする。この液1 mL
 109 及びアセトニトリル6 mLに本品25 mgを加えて超音
 110 波処理して溶かし、水を加えて25 mLとする。この液
 111 10 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、ロスバ
 112 スタチン鏡像異性体、ロスバスタチンの順に溶出し、そ
 113 の分離度は1.5以上であり、ロスバスタチンのピーク
 114 のシンメトリー係数は1.0～1.5である。
 115 システムの再現性：標準溶液10 μ Lにつき、上記の条件
 116 で試験を6回繰り返すとき、ロスバスタチンのピーク
 117 面積の相対標準偏差は2%以下である。

118 水分 (2.48) 6%以下(20 mg, 電量滴定法)。

119 定量法 本操作は遮光した容器を用いて行う。本品及びロスバ
 120 スタチンカルシウム標準品(別途本品と同様の方法で水分
 121 (2.48)を測定しておく)約35 mgずつを精密に量り、それぞ
 122 れを水/アセトニトリル混液(3：1)に溶かし、正確に50 mL
 123 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
 124 10 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
 125 ー (2.01)により試験を行い、それぞれの液のロスバスタチ
 126 ンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

127 ロスバスタチンカルシウム[(C₂₂H₂₇FN₃O₆S)₂Ca]の量(mg)

$$128 = M_S \times A_T / A_S$$

129 M_S ：脱水物に換算したロスバスタチンカルシウム標準品
 130 の秤取量(mg)

131 試験条件

132 検出器：紫外吸光光度計(測定波長：242 nm)

133 カラム：内径3 mm, 長さ15 cmのステンレス管に3 μ m
 134 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
 135 カゲルを充填する。

136 カラム温度：40°C付近の一定温度

137 移動相A：水/アセトニトリル/薄めたトリフルオロ酢
 138 酸(1→100)混液(70：29：1)

139 移動相B：アセトニトリル/水/薄めたトリフルオロ酢
 140 酸(1→100)混液(75：24：1)

141 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
 142 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%)
0～30	100	0
30～50	100→60	0→40
50～60	60→0	40→100
60～70	0	100

143 流量：毎分 0.75 mL

144 システム適合性

145 システムの性能：本品10 mgをトリフルオロ酢酸のアセ
 146 トニトリル溶液(1→100) 10 mLに溶かし、40°Cで1時
 147 間放置する。冷後、水20 mLを加えた後、水酸化ナト
 148 リウム試液を加えてpH 6～8に調整した後、水を加
 149 えて50 mLとする。この液3 mLをとり、水を加えて
 150 50 mLとする。この液10 μ Lにつき、上記の条件で操
 151 作するとき、ロスバスタチン、類縁物質B(ジアステ
 152 レオマー)の順に溶出し、その分離度は2.5以上であり、
 153 ロスバスタチンのピークのシンメトリー係数は1.5以
 154 下である。

155 システムの再現性：標準溶液10 μ Lにつき、上記の条件
 156 で試験を5回繰り返すとき、ロスバスタチンのピーク
 157 面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

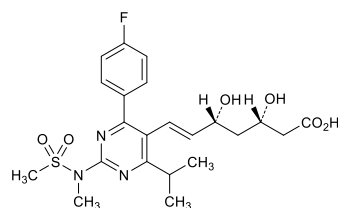
158 貯法

159 保存条件 遮光して、2～8°Cで保存する。

160 容器 気密容器。

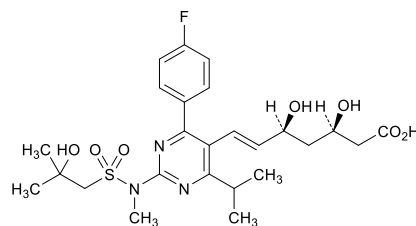
161 その他

162 ロスバスタチン鏡像異性体：(3*S*,5*R*,6*E*)-7-[4-(4-フルオロフ
 163 ェニル)-6-(1-メチルエチル)-2-[メチル(メチルスルホニル)ア
 164 ミノ]ピリミジン-5-イル]-3,5-ジヒドロキシヘプタ-6-エン酸



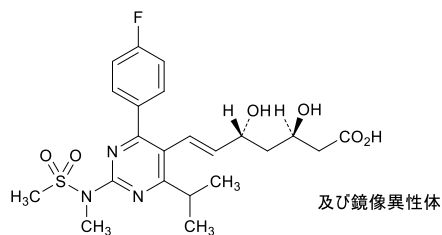
165

166 類縁物質A：(3*R*,5*S*,6*E*)-7-[4-(4-フルオロフェニル)-2-[(2-ヒ
 167 ドロキシ-2-メチルプロピル)スルホニル]メチルアミノ]-6-(1-
 168 メチルエチル)ピリミジン-5-イル]-3,5-ジヒドロキシヘプタ-
 169 6-エン酸

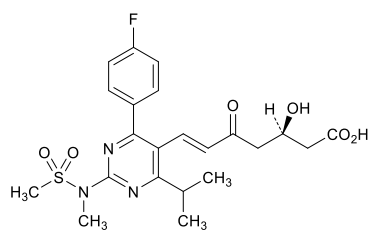


170

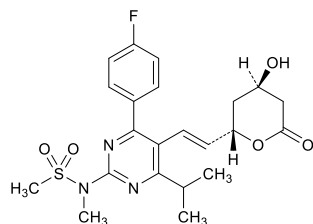
171 類縁物質B(ジアステレオマー)：(3*RS*,5*RS*,6*E*)-7-[4-(4-フル
 172 オロフェニル)-6-(1-メチルエチル)-2-[メチル(メチルスルホニ
 173 ル)アミノ]ピリミジン-5-イル]-3,5-ジヒドロキシヘプタ-6-
 174 ン酸



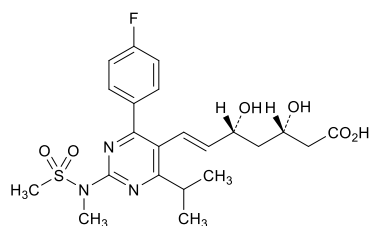
176 類縁物質C：(3*R*,6*E*)-7-{4-(4-フルオロフェニル)-6-(1-メチル
177 エチル)-2-[メチル(メチルスルホニル)アミノ]ピリミジン-5-
178 イル}-3-ヒドロキシ-5-オキソヘプタ-6-エン酸



180 類縁物質D：N-[4-(4-フルオロフェニル)-5-[(1*E*)-2-[(2*S*,4*R*)-
181 4-ヒドロキシ-6-オキソテトラヒドロ-2*H*-ピラン-2-イル]エテ
182 ニル}-6-(1-メチルエチル)ピリミジン-2-イル]-N-メチルメタ
183 ンスルホンアミド



185 類縁物質E(鏡像異性体)：(3*S*,5*R*,6*E*)-7-{4-(4-フルオロフェ
186 ニル)-6-(1-メチルエチル)-2-[メチル(メチルスルホニル)アミ
187 ノ]ピリミジン-5-イル}-3,5-ジヒドロキシヘプタ-6-エン酸



189 -----

190 **9.01 標準品(1)の項に次を追加する。**

191 ロスバスタチンカルシウム標準品

192 **9.41 試薬・試液の項に次を追加する。**

193 セルローストリス(4-メチルベンゾエート)、液体クロマトグ
194 ラフィー用 液体クロマトグラフィー用に製造したもの
195 ロスバスタチン鏡像異性体 C₂₂H₂₈FN₃O₆S 白色の粉末であ
196 る。

197 **確認試験**

198 (1) 「ロスバスタチンカルシウム」の純度試験(4)のシス
199 テム適合性のシステムの性能を準用して試験を行うとき、ロ
200 スバスタチンのピークに対するロスバスタチン鏡像異性体の
201 相対保持時間は約0.92である。

202 (2) 本品の核磁気共鳴スペクトル測定用重水素化ジメチル
203 スルホキシド溶液(3→100)につき、核磁気共鳴スペクトル測
204 定用テトラメチルシランを内部基準物質として核磁気共鳴ス
205 ペクトル測定法(2.2f)により¹Hを測定するとき、δ 1.5 ppm
206 付近に二重の三重線のシグナルAを、δ 4.2 ppm付近に多重
207 線のシグナルBを、δ 5.5 ppm付近に二重の二重線のシグナ
208 ルCを、δ 6.5 ppm付近に二重の二重線のシグナルDを、δ
209 7.3 ppm付近に多重線のシグナルEを、δ 7.7 ppm付近に多重
210 線のシグナルFを示し、各シグナルの面積強度比A : B : C :
211 D : E : Fはほぼ1 : 1 : 1 : 1 : 2 : 2である。

212

213