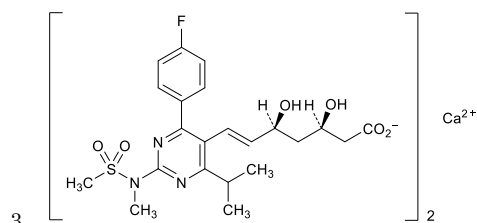


1 ロスバスタチンカルシウム

2 Rosuvastatin Calcium



4 (C₂₂H₂₇FN₃O₆S)₂Ca : 1001.14

5 Monocalcium bis[(3R,5S,6E)-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
10 チンカルシウム[(C₂₂H₂₇FN₃O₆S)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
13 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
17 吸光度測定法 (2.24) により吸収スペクトルを測定し、本品
18 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
19 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
20 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
21 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
23 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
24 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
25 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
26 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
28 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) 別に規定する。

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

34 (3) 類縁物質 本操作は遮光した容器を用いて行う。定量
35 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
36 mLを正確に量り、水／アセトニトリル混液(3 : 1)を加えて
37 正確に10 mLとする。この液1mLを正確に量り、水／アセ
38 トニトリル混液(3 : 1)を加えて正確に50 mLとし、標準溶液
39 とする。試料溶液及び標準溶液10 μLずつを正確にとり、次の
40 条件で液体クロマトグラフィー (2.01) により試験を行う。
41 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
42 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、
43 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
44 する相対保持時間約0.90の類縁物質Aの量は0.2%以下、相

45 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
46 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、
47 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、
48 その他の類縁物質の量は0.1%以下である。また、類縁物質
49 の合計量は1.1%以下である。ただし、類縁物質Cのピーク
50 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
51 する。

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

53 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
54 の秤取量(mg)

55 M_T : 脱水物に換算した本品の秤取量(mg)

56 試験条件

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

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

61 システム適合性

62 システムの性能は定量法のシステム適合性を準用する。

63 検出の確認：定量法の標準溶液5 mLを正確に量り、ア
64 セトニトリル24 mLを加え、水を加えて正確に100
65 mLとする。この液1 mLを正確に量り、アセトニトリ
66 ル24 mLを加え、水を加えて正確に100 mLとする。
67 この液10 μLから得たロスバスタチンのピーク面積が、
68 定量法の標準溶液のロスバスタチンのピーク面積の
69 0.035~0.065%になることを確認する。

70 システムの再現性：定量法の標準溶液10 μLにつき、上
71 記の条件で試験を5回繰り返すとき、ロスバスタチン
72 のピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

73 (4) 鏡像異性体 本品25 mgを量り、アセトニトリル6
74 mLに溶かし、水を加えて正確に25 mLとし、試料溶液とす
75 る。この液1 mLを正確に量り、水／アセトニトリル混液
76 (3 : 1)を加えて正確に200 mLとし、標準溶液とする。試料
77 溶液及び標準溶液10 μLずつを正確にとり、次の条件で液体
78 クロマトグラフィー (2.01) により試験を行う。それぞれの
79 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
80 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
81 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
82 の1/5より大きくない。

83 試験条件

84 検出器：紫外吸光光度計(測定波長：242 nm)

85 カラム：内径4.6 mm、長さ15 cmのステンレス管に5
86 μmの液体クロマトグラフィー用セルローストリス(4
87 -メチルベンゾエート)被覆シリカゲルを充填する。

88 カラム温度：35℃付近の一定温度

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

91 流量：ロスバスタチンの保持時間が約26.5分になるよう
92 に調整する。

93 システム適合性

94 検出の確認：標準溶液5 mLを正確に量り、水／アセト
95 ニトリル混液(3 : 1)を加えて正確に50 mLとする。こ
96 の液10 μLから得たロスバスタチンのピーク面積が、

97 標準溶液のロスバスタチンのピーク面積の7 ～ 13% 143
98 になることを確認する。 144
99 システムの性能：ロスバスタチンカルシウム鏡像異性体 145
100 5 mgにアセトニトリル12 mL及び水10 mLを加えて 146
101 超音波処理して溶かし、水を加えて50 mLとする。こ 147
102 の液1 mL及びアセトニトリル6 mLに本品25 mgを加 148
103 えて超音波処理して溶かし、水を加えて25 mLとする。 149
104 この液10 μLにつき、上記の条件で操作するとき、ロ 150
105 スバスタチン鏡像異性体、ロスバスタチンの順に溶出 151
106 し、その分離度は1.5以上であり、ロスバスタチンの 152
107 ピークのシンメトリー係数は1.0 ～ 1.5である。 153
108 システムの再現性：標準溶液10 μLにつき、上記の条件 154
109 で試験を6回繰り返すとき、ロスバスタチンのピーク 155
110 面積の相対標準偏差は2.0%以下である。 156
111 水分 (2.48) 6.1%以下(20 mg, 電量滴定法)。 157
112 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 158
113 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 159
114 〈2.48〉を測定しておく)約35 mgずつを精密に量り、それぞ 160
115 れをアセトニトリル12 mLに溶かし、水を加えて正確に50 161
116 mLとし、試料溶液及び標準溶液とする。試料溶液及び標準 162
117 溶液10 μLずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラ 163
118 フィー (2.01) により試験を行い、それぞれの液のロスバ 164
119 スタチンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。 165

120 ロスバスタチンカルシウム $[(C_{22}H_{27}FN_3O_6S)_2Ca]$ の量(mg) 166
121 $=M_S \times A_T / A_S$ 167

122 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 168
123 の秤取量(mg)

124 試験条件
125 検出器：紫外吸光光度計(測定波長：242 nm)
126 カラム：内径3 mm, 長さ15 cmのステンレス管に3 μm 169
127 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 170
128 カゲルを充填する。 171
129 カラム温度：40℃付近の一定温度
130 移動相A：水／アセトニトリル／薄めたトリフルオロ酢 169
131 酸(1→100) 混液 (70：29：1) 170
132 移動相B：アセトニトリル／水／薄めたトリフルオロ酢 171
133 酸(1→100) 混液 (75：24：1)
134 移動相の送液：移動相A及び移動相Bの混合比を次のよ
135 うに変えて濃度勾配制御する。

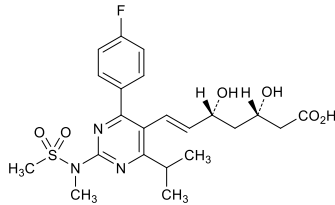
注入後の時間 (分)	移動相A (vol%)	移動相B (vol%)
0 ～ 30	100	0
30 ～ 50	100 → 60	0 → 40
50 ～ 60	60 → 0	40 → 100
60 ～ 70	0	100

136 流量：毎分 0.75 mL 168
137 システム適合性
138 システムの性能：本品10 mgをトリフルオロ酢酸のアセ 169
139 トニトリル溶液(1→100) 10 mLに溶かし、40℃で1時 170
140 間放置する。冷後、水20 mLを加えた後、水酸化ナト 171
141 リウム試液を加えてpH 6 ～ 8に調整した後、水を加 172
142 えて50 mLとする。この液3 mLをとり、水を加えて

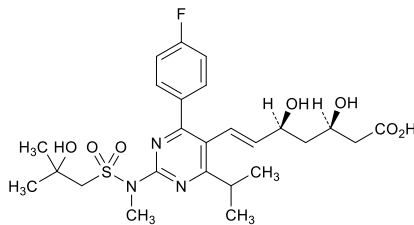
50 mLとする。この液10 μLにつき、上記の条件で操
作するとき、ロスバスタチン、類縁物質B (ジアステ
レオマー)の順に溶出し、その分離度は2.5以上であり、
ロスバスタチンのピークのシンメトリー係数は1.5以
下である。
システムの再現性：標準溶液10 μLにつき、上記の条件
で試験を5回繰り返すとき、ロスバスタチンのピーク
面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

貯法
保存条件 遮光して、2 ～ 8℃で保存する。
容器 気密容器。

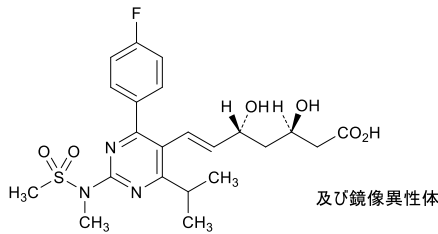
その他
ロスバスタチン鏡像異性体：(3*S*,5*R*,6*E*)-7-{4-(4-フルオロフ
ェニル)-6-(1-メチルエチル)-2-[メチル(メチルスルホニル)ア
ミノ]ピリミジン-5-イル}-3,5-ジヒドロキシヘプタ-6-エン酸



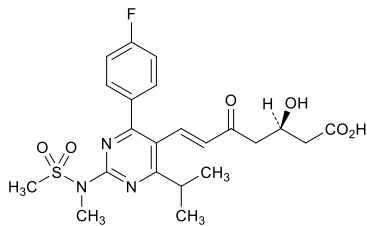
類縁物質A：(3*R*,5*S*,6*E*)-7-[4-(4-フルオロフェニル)-2-[(2-ヒ
ドロキシ-2-メチルプロピル)スルホニル]メチルアミノ]-6-(1-
メチルエチル)ピリミジン-5-イル]-3,5-ジヒドロキシヘプタ-
6-エン酸



類縁物質B(ジアステレオマー)：(3*RS*,5*RS*,6*E*)-7-{4-(4-フル
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
ル)アミノ]ピリミジン-5-イル}-3,5-ジヒドロキシヘプタ-6-エ
ン酸



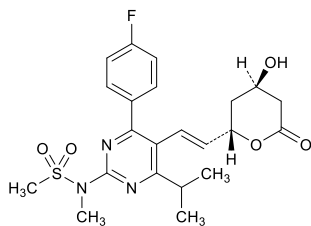
類縁物質C：(3*R*,6*E*)-7-{4-(4-フルオロフェニル)-6-(1-メチル
エチル)-2-[メチル(メチルスルホニル)アミノ]ピリミジン-5-
イル}-3-ヒドロキシ-5-オキソヘプタ-6-エン酸



202 D : E : Fはほぼ1 : 1 : 1 : 1 : 2 : 2である。
203
204

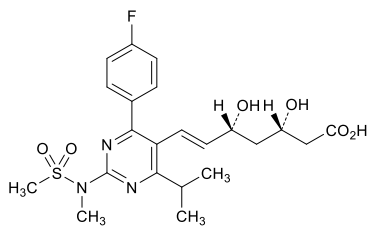
172

173 類縁物質D : *N*[4-(4-フルオロフェニル)-5-{(1*E*)-2-[(2*S*,4*R*)-
174 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
175 ニル}-6-(1-メチルエチル)ピリミジン-2-イル]-*N*-メチルメタ
176 ンスルホンアミド



177

178 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
179 ニル)-6-(1-メチルエチル)-2-[メチル(メチルスルホニル)アミ
180 ノ]ピリミジン-5-イル}-3,5-ジヒドロキシヘプタ-6-エン酸



181

182

183 9. 01 標準品(1)の項に次を追加する。

184 ロスバスタチンカルシウム標準品

185 9. 41 試薬・試液の項に次を追加する。

186 ロスバスタチンカルシウム鏡像異性体 (C₂₂H₂₈FN₃O₆S)₂Ca
187 白色の粉末である。

188 確認試験

189 (1) 「ロスバスタチンカルシウム」の純度試験(4)のシス
190 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
191 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
192 相対保持時間は約0.92である。

193 (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
194 スルホキシド溶液(3→100)につき、核磁気共鳴スペクトル測
195 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
196 ペクトル測定法 (2.21) により¹Hを測定するとき、δ 1.5 ppm
197 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
198 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
199 ルCを、δ 6.5 ppm付近に二重の二重線のシグナルDを、δ
200 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
201 線のシグナルFを示し、各シグナルの面積強度比A : B : C :