

1 アムロジピンベシル酸塩・アトルバスタチンカルシウム錠

本品は定量するとき、表示量の93.0～107.0%に対応するアムロジピンベシル酸塩($C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_6H_6O_3S$: 567.05)及び表示量の95.0～105.0%に対応するアトルバスタチンカルシウム($C_{66}H_{68}CaF_2N_4O_{10}$: 1155.34)を含む。

製法 本品は「アムロジピンベシル酸塩」及び「アトル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。

9 確認試験

(1) 定量法(1)で得た試料溶液及び標準溶液10 μ Lにつき、次の条件で液体クロマトグラフィー〈2.01〉により試験を行うとき、試料溶液及び標準溶液のアムロジピンのピークの保持時間は等しい。また、それらのピークの吸収スペクトルは、同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

試験条件

カラム、カラム温度、移動相及び流量は定量法(1)の試験条件を準用する。

検出器：フォトダイオードアレイ検出器(測定波長：240 nm、スペクトルの測定範囲：210～400 nm)

システム適合性

システムの性能は定量法(1)のシステム適合性を準用する。

(2) 定量法(2)で得た試料溶液及び標準溶液10 μ Lにつき、次の条件で液体クロマトグラフィー〈2.01〉により試験を行うとき、試料溶液及び標準溶液のアトルバスタチンのピークの保持時間は等しい。また、それらのピークの吸収スペクトルは、同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

試験条件

カラム、カラム温度及び移動相は定量法(1)の試験条件を準用する。

流量は定量法(2)の試験条件を準用する。

検出器：フォトダイオードアレイ検出器(測定波長：240 nm、スペクトルの測定範囲：210～400 nm)

システム適合性

システムの性能は定量法(2)のシステム適合性を準用する。

純度試験 類縁物質 本法は、アムロジピンベシル酸塩含量／アトルバスタチンカルシウム含量が3.47 mg／5.425 mg、3.47 mg／10.85 mg、6.94 mg／5.425 mg及び6.94 mg／10.85 mgの製剤に適用する。

試料溶液は5℃以下に保存し、24時間以内に使用する。本品20個をとり、pH 7.0の0.05 mol/Lトリス緩衝液／アセトニトリル混液(1：1)を $V/2$ mL加え、振り混ぜながら崩壊させる。1 mL中にアトルバスタチンカルシウム($C_{66}H_{68}CaF_2N_4O_{10}$)約1 mgを含む液となるようにpH 7.0の0.05 mol/Lトリス緩衝液／アセトニトリル混液(1：1)を加えて正確に V mLとし、孔径0.2 μ mのメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液3 mL以上を除き、次のろ液を試料溶液とする。別にアムロジピンベシル酸塩標準品(別途「アムロジピンベシル酸塩」と同様の方法で水分〈2.48〉を測定しておく)約13.9 mg及びアトルバスタチンカルシウム標準品(別途「アトルバスタチンカルシウム水和物」と同様の方法

で水分〈2.48〉を測定しておく)約27.1 mgを精密に量り、pH 7.0の0.05 mol/Lトリス緩衝液／アセトニトリル混液(1：1)に溶かし、正確に100 mLとする。この液2 mLを正確に量り、pH 7.0の0.05 mol/Lトリス緩衝液／アセトニトリル混液(1：1)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20 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。試料溶液のアムロジピンに対する相対保持時間約0.73の類縁物質Aのピーク面積 A_{T1} 、アトルバスタチンに対する相対保持時間約0.90、約1.24、約1.27、約1.51、約1.66の類縁物質TA、TB、TC、TD、TEのピーク面積 A_{T2} 、 A_{T3} 、 A_{T4} 、 A_{T5} 、 A_{T6} 、その他のアトルバスタチンカルシウム由来の類縁物質(アトルバスタチンに対する相対保持時間約0.14、約0.27、約0.734、約0.742、約0.76、約0.77、約1.06、約1.09、約1.11、約1.119、約1.127、約1.14、約1.21、約1.40、約1.45、約1.53、約1.58、約1.64、約1.70、約1.73及び約1.77の類縁物質)のピーク面積 A_{T7} 及びその他の類縁物質(いずれの主薬成分に由来するか判別できないもの)のピーク面積 A_{T8} 並びに標準溶液のアムロジピンのピーク面積 A_{S1} 及びアトルバスタチンのピーク面積 A_{S2} を自動積分法により測定し、次式により計算するとき、類縁物質Aは0.5%以下、類縁物質TAは0.4%以下、類縁物質TBは0.5%以下、類縁物質TCは1.0%以下、類縁物質TD及び類縁物質TEの合計は0.7%以下、その他のアトルバスタチンカルシウム由来の類縁物質及びその他の類縁物質はそれぞれ0.2%以下であり、これらの総和は2.5%以下である。ただし、類縁物質A、TA、TB、TC、TD及びTEのピーク面積は自動積分法で求めた面積にそれぞれ感度係数2.50、1.57、2.62、2.39、1.53及び1.53を乗じた値とする。

類縁物質Aの量(%)

$$= M_{S1} \times A_{T1} / A_{S1} \times V / 100000 \times 1 / C_1 \times 100$$

類縁物質TAの量(%)

$$= M_{S2} \times A_{T2} / A_{S2} \times V / 100000 \times 1 / C_2 \times 100$$

類縁物質TBの量(%)

$$= M_{S2} \times A_{T3} / A_{S2} \times V / 100000 \times 1 / C_2 \times 100$$

類縁物質TCの量(%)

$$= M_{S2} \times A_{T4} / A_{S2} \times V / 100000 \times 1 / C_2 \times 100$$

類縁物質TD及び類縁物質TEの合計量(%)

$$= M_{S2} \times (A_{T5} + A_{T6}) / A_{S2} \times V / 100000 \times 1 / C_2 \times 100$$

その他のアトルバスタチンカルシウム由来の類縁物質の量(%)

$$= M_{S2} \times A_{T7} / A_{S2} \times V / 100000 \times 1 / C_2 \times 100$$

その他の類縁物質の量(%)

$$= M_{S1} \times A_{T8} / A_{S1} \times V / 100000 \times 1 / C_1 \times 100$$

M_{S1} ：脱水物に換算したアムロジピンベシル酸塩標準品の秤取量(mg)

M_{S2} ：脱水物に換算したアトルバスタチンカルシウム標準品の秤取量(mg)

C_1 ：1錠中のアムロジピンベシル酸塩($C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_6H_6O_3S$)の表示量(mg)

C_2 ：1錠中のアトルバスタチンカルシウム($C_{66}H_{68}CaF_2N_4O_{10}$)の表示量(mg)

試験条件

検出器：紫外吸光度計(測定波長：240 nm)
 カラム：内径4.6 mm，長さ15 cmのステンレス管に3.5
 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：40℃付近の一定温度
 移動相A：酢酸アンモニウム3.9 gを水1000 mLに溶かし，
 酢酸(100)を加えてpH 5.0に調整する。この液900 mL
 にアセトニトリル300 mLを加える。
 移動相B：酢酸アンモニウム3.9 gを水1000 mLに溶かし，
 酢酸(100)を加えてpH 5.0に調整する。この液500 mL
 にアセトニトリル500 mLを加える。
 移動相の送液：移動相A及び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 ~ 5	100	0
5 ~ 45	100 → 0	0 → 100

流量：毎分1.0 mL (アムロジピンの保持時間約15分，ア
 トルバスタチンの保持時間約24分)
 面積測定範囲：試料溶液注入後45分間
 システム適合性
 検出の確認：標準溶液5 mLを正確に量り，pH 7.0の
 0.05 mol/Lトリス緩衝液／アセトニトリル混液(1：1)
 を加えて正確に100 mLとする。この液20 μL から得
 たアムロジピンのピーク面積が標準溶液のアムロジピ
 ンのピーク面積の3.5 ~ 6.5%となることを確認する。
 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，アムロジピン，アトルバスタチンの順
 に溶出し，その分離度は13以上である。
 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，アムロジピン及びアトル
 バスタチンのピーク面積の相対標準偏差はそれぞれ
 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。

(1) アムロジピンベシル酸塩 本品1個をとり，水5 mLを
 加えて振り混ぜる。次に水／アセトニトリル混液(1：1) 20
 mLを加え，更によく振り混ぜながら完全に崩壊させた後，
 水／アセトニトリル混液(1：1)を加えて正確に50 mLとし，
 遠心分離する。上澄液V mLを正確に量り，1 mL中にアム
 ロジピンベシル酸塩($\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_5 \cdot \text{C}_6\text{H}_6\text{O}_3\text{S}$)約14 μg を含
 む液となるように水／アセトニトリル混液(1：1)を加え，正
 確にV' mLとし，試料溶液とする。以下定量法(1)を準用す
 る。

アムロジピンベシル酸塩($\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_5 \cdot \text{C}_6\text{H}_6\text{O}_3\text{S}$)の量
 (mg)

$$=M_S \times A_T / A_S \times V' / V \times 1 / 40$$

M_S ：脱水物に換算したアムロジピンベシル酸塩標準品の
 秤取量(mg)

(2) アトルバスタチンカルシウム 本品1個をとり，水5
 mLを加えて振り混ぜる。次に水／アセトニトリル混液(1：
 1) 20 mLを加え，更によく振り混ぜながら完全に崩壊させた

後，水／アセトニトリル混液(1：1)を加えて正確に50 mLと
 し，遠心分離する。上澄液V mLを正確に量り，1 mL中に
 アトルバスタチンカルシウム($\text{C}_{66}\text{H}_{68}\text{CaF}_2\text{N}_4\text{O}_{10}$)約21 μg を
 含む液となるように水／アセトニトリル混液(1：1)を加え，
 正確にV' mLとし，試料溶液とする。以下定量法(2)を準用
 する。

アトルバスタチンカルシウム($\text{C}_{66}\text{H}_{68}\text{CaF}_2\text{N}_4\text{O}_{10}$)の量(mg)

$$=M_S \times A_T / A_S \times V' / V \times 1 / 25$$

M_S ：脱水物に換算したアトルバスタチンカルシウム標準
 品の秤取量(mg)

溶出性 (6.10)

(1) アムロジピンベシル酸塩 試験液に0.05 mol/Lリン酸
 二水素カリウム試液に6 mol/L水酸化ナトリウム試液を加え
 てpH 6.8に調整した液900 mLを用い，パドル法により，毎
 分75回転で試験を行うとき，本品の30分間のQ値は75%で
 ある。

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3 mL以上を除き，次のろ液を試
 料溶液とする。別にアムロジピンベシル酸塩標準品(別途
 「アムロジピンベシル酸塩」と同様の方法で水分(2.48)を
 測定しておく)約20 mgを精密に量り，水／アセトニトリル
 混液(1：1)に溶かし，正確に250 mLとし，アムロジピンベ
 シル酸塩標準原液とする。アムロジピンベシル酸塩標準原液
 V mLを正確に量り，水／アセトニトリル混液(1：1)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 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，それぞれの液のアムロジピンの
 ピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

アムロジピンベシル酸塩($\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_5 \cdot \text{C}_6\text{H}_6\text{O}_3\text{S}$)の表示量
 に対する溶出率(%)

$$=M_S \times A_T / A_S \times V \times 1 / C \times 18 / 5$$

M_S ：脱水物に換算したアムロジピンベシル酸塩標準品の
 秤取量(mg)

C：1錠中のアムロジピンベシル酸塩($\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_5 \cdot$
 $\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_3\text{S}$)の表示量(mg)

V：アムロジピンベシル酸塩3.47 mgを含む製剤の場合5，
 アムロジピンベシル酸塩6.94 mgを含む製剤の場合10
 (mL)

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
 (1)の試験条件を準用する。

システム適合性

システムの性能：アムロジピンベシル酸塩標準原液5
 mL及び(2)のアトルバスタチンカルシウム標準原液5
 mLをとり，水／アセトニトリル混液(1：1)を加えて
 100 mLとする。この液10 μL につき，上記の条件で
 操作するとき，アムロジピン，アトルバスタチンの順
 に溶出し，その分離度は6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，アムロジピンのピーク面

積の相対標準偏差は2.0%以下である。

(2) アトルバスタチンカルシウム 試験液に0.05 mol/Lリン酸二水素カリウム試液に6 mol/L水酸化ナトリウム試液を加えてpH 6.8に調整した液900 mLを用い、パドル法により、毎分75回転で試験を行うとき、本品の15分間の Q 値は75%である。

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 μ m以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液3 mL以上を除き、次のろ液を試料溶液とする。別にアトルバスタチンカルシウム標準品(別途「アトルバスタチンカルシウム水和物」と同様の方法で水分(2.48)を測定しておく)約24 mgを精密に量り、水/アセトニトリル混液(1:1)に溶かし、正確に200 mLとし、アトルバスタチンカルシウム標準原液とする。アトルバスタチンカルシウム標準原液 V mLを正確に量り、水/アセトニトリル混液(1:1)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 μ 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、それぞれの液のアトルバスタチンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

アトルバスタチンカルシウム($C_{66}H_{68}CaF_2N_4O_{10}$)の表示量に対する溶出率(%)

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

M_S : 脱水物に換算したアトルバスタチンカルシウム標準品の秤取量(mg)

C : 1錠中のアトルバスタチンカルシウム($C_{66}H_{68}CaF_2N_4O_{10}$)の表示量(mg)

V : アトルバスタチンカルシウム5.425 mgを含む製剤の場合5, アトルバスタチンカルシウム10.85 mgを含む製剤の場合10 (mL)

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(1)の試験条件を準用する。

システム適合性

システムの性能: アトルバスタチンカルシウム標準原液5 mL及び(1)のアムロジピンベシル酸塩標準原液5 mLをとり、水/アセトニトリル混液(1:1)を加えて100 mLとする。この液10 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、アムロジピン、アトルバスタチンの順に溶出し、その分離度は6以上である。

システムの再現性: 標準溶液10 μ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、アトル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

(1) アムロジピンベシル酸塩 本品20個をとり、水50 mLを加えて振り混ぜる。次に水/アセトニトリル混液(1:1)200 mLを加え、更によく振り混ぜながら完全に崩壊させた後、水/アセトニトリル混液(1:1)を加えて正確に500 mLとし、遠心分離する。上澄液 V mLを正確に量り、1 mL中にアムロジピンベシル酸塩($C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_6H_6O_3S$)約14 μ gを含む液となるように水/アセトニトリル混液(1:1)を加えて正確に V' mLとし、試料溶液とする。別にアムロジピンベシル酸塩標準品(別途「アムロジピンベシル酸塩」と同

様の方法で水分(2.48)を測定しておく)約27.8 mgを精密に量り、水/アセトニトリル混液(1:1)に溶かし、正確に200 mLとし、アムロジピンベシル酸塩標準原液とする。アムロジピンベシル酸塩標準原液5 mLを正確に量り、水/アセトニトリル混液(1:1)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、それぞれの液のアムロジピンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品1個中のアムロジピンベシル酸塩($C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_6H_6O_3S$)の量(mg)

$$=M_S \times A_T / A_S \times V' / V \times 1 / 80$$

M_S : 脱水物に換算したアムロジピンベシル酸塩標準品の秤取量(mg)

試験条件

検出器: 紫外吸光度計(測定波長: 240 nm)

カラム: 内径4.6 mm、長さ5 cmのステンレス管に3 μ 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: 30°C付近の一定温度

移動相: 酢酸アンモニウム3.85 gを水1000 mLに溶かし、酢酸(100)を加えてpH 5.2に調整する。この液370 mLにメタノール630 mLを加える。

流量: アムロジピンの保持時間が約2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: アムロジピンベシル酸塩標準原液5 mL及び(2)のアトルバスタチンカルシウム標準原液4 mLをとり、水/アセトニトリル混液(1:1)を加えて50 mLとする。この液10 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、アムロジピン、アトルバスタチンの順に溶出し、その分離度は6以上である。

システムの再現性: 標準溶液10 μ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、アムロジピンのピーク面積の相対標準偏差は1.0%以下である。

(2) アトルバスタチンカルシウム 本品20個をとり、水50 mLを加えて振り混ぜる。次に水/アセトニトリル混液(1:1)200 mLを加え、更によく振り混ぜながら完全に崩壊させた後、水/アセトニトリル混液(1:1)を加えて正確に500 mLとし、遠心分離する。上澄液 V mLを正確に量り、1 mL中にアトルバスタチンカルシウム($C_{66}H_{68}CaF_2N_4O_{10}$)約21 μ gを含む液となるように水/アセトニトリル混液(1:1)を加えて正確に V' mLとし、試料溶液とする。別にアトルバスタチンカルシウム標準品(別途「アトルバスタチンカルシウム水和物」と同様の方法で水分(2.48)を測定しておく)約27.1 mgを精密に量り、水/アセトニトリル混液(1:1)に溶かし、正確に100 mLとし、アトルバスタチンカルシウム標準原液とする。アトルバスタチンカルシウム標準原液4 mLを正確に量り、水/アセトニトリル混液(1:1)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、それぞれの液のアトルバスタチンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品1個中のアトルバスタチンカルシウム
($C_{66}H_{68}CaF_2N_4O_{10}$)の量(mg)
 $= M_S \times A_T / A_S \times V' / V \times 1/50$

M_S : 脱水物に換算したアトルバスタチンカルシウム標準
品の秤取量(mg)

試験条件

検出器, カラム, カラム温度及び移動相は定量法(1)の
試験条件を準用する.

流量: アトルバスタチンの保持時間が約4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: (1)のアムロジピンベシル酸塩標準原
液5 mL及びアトルバスタチンカルシウム標準原液4
mLをとり, 水/アセトニトリル混液(1:1)を加えて
50 mLとする. この液10 μ Lにつき, 上記の条件で操
作するとき, アムロジピン, アトルバスタチンの順に
溶出し, その分離度は6以上である.

システムの再現性: 標準溶液10 μ Lにつき, 上記の条件
で試験を6回繰り返すとき, アトルバスタチンのピー
ク面積の相対標準偏差は1.0%以下である.

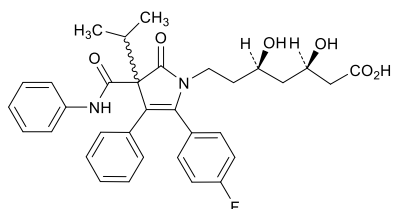
貯法 容器 気密容器.

その他

類縁物質Aは「アムロジピンベシル酸塩」のその他を準用す
る.

類縁物質TA:

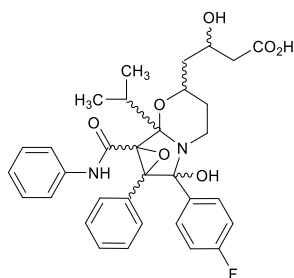
(3*R*,5*R*)-7-[5-(4-Fluorophenyl)-2-oxo-4-phenyl-3-
(phenylcarbamoyl)-3-(propan-2-yl)-2,3-dihydro-1*H*-pyrrol-1-yl]-
3,5-dihydroxyheptanoic acid



336

類縁物質TB:

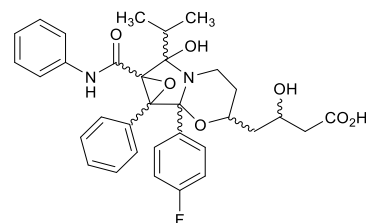
4-[7-(4-Fluorophenyl)-7-hydroxy-7a-phenyl-1a-
(phenylcarbamoyl)-1b-(propan-2-yl)hexahydro-3*H*-
oxireno[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-*b*][1,3]oxazin-3-yl]-3-
hydroxybutanoic acid



342

類縁物質TC:

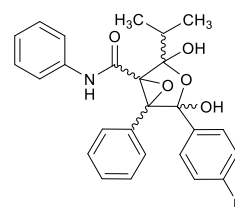
4-{1b-(4-Fluorophenyl)-7-hydroxy-1a-phenyl-7a-
(phenylcarbamoyl)-7-(propan-2-yl)hexahydro-3*H*-
oxireno[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-*b*][1,3]oxazin-3-yl}-3-
hydroxybutanoic acid



348

類縁物質TD:

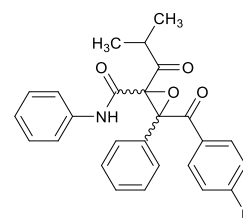
4-(4-Fluorophenyl)-2,4-dihydroxy-*N*,5-diphenyl-2-(propan-2-yl)-
3,6-dioxabicyclo[3.1.0]hexane-1-carboxamide



352

類縁物質TE:

3-(4-Fluorobenzoyl)-2-(2-methylpropanoyl)-*N*,3-diphenyloxirane-
2-carboxamide



356

357