

## シンバスタチン錠 Simvastatin Tablet

**溶出性** 〈6.10〉 本品 1 個をとり、試験液にポリソルベート 80 3g に水 1000mL を加えた液 900mL を用い、パドル法により、毎分 50 回転で試験を行う。溶出試験を開始し、規定時間後、溶出液 10mL 以上をとり、孔径 0.45 $\mu$ m 以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液 5mL を除き、次のろ液  $V$  を正確に量り、表示量に従い 1mL 中にシンバスタチン( $C_{25}H_{38}O_5$ )約 5.6 $\mu$ g 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。別にシンバスタチン標準品 (別途、60 $^{\circ}$ C で 3 時間減圧(0.67kPa 以下)乾燥し、その減量 〈2.41〉 を測定しておく) 約 22mg を精密に量り、アセトニトリルに溶かし、正確に 100mL とする。この液 5mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 200mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 20 $\mu$ 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〉 により試験を行い、それぞれの液のシンバスタチンのピーク面積  $A_T$  及び  $A_S$  を測定する。

本品が溶出規格を満たすときは適合とする。

シンバスタチン( $C_{25}H_{38}O_5$ )表示量に対する溶出率(%)

$$= W_S \times (A_T/A_S) \times (V'/V) \times (1/C) \times (45/2)$$

$W_S$  : 乾燥物に換算したシンバスタチン標準品の秤取量(mg)

$C$  : 1 錠中のシンバスタチン( $C_{25}H_{38}O_5$ )の表示量(mg)

### 試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計(測定波長 : 238nm)

カラム : 内径 3.9mm, 長さ 15cm 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てんする。

カラム温度 : 50 $^{\circ}$ C 付近の一定温度

移動相 : メタノール / 0.02mol/L リン酸二水素カリウム試液 混液(4 : 1)

流量 : シン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 : 標準溶液 20 $\mu$ L につき、上記の条件で操作するとき、シン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 3000 段以上、2.0 以下である。

システムの再現性 : 標準溶液 20 $\mu$ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、シン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。

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
5 mg	30 分	70%以上
10 mg	45 分	70%以上
20 mg	45 分	70%以上

シンバスタチン標準品  $C_{25}H_{38}O_5$  : 418.57

(+)-(1*S*,3*R*,7*S*,8*S*,8*aR*)-1,2,3,7,8,8*a*-ヘキサヒドロ-3,7-ジメチル-8-[2-(2*R*,4*R*)-テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-6-オキソ-2*H*-ピラン-2-イル]エチル]-1-ナフチル 2,2-ジメチルブタノエートで次の規格に適合するもの。必要な場合は次に示す方法により精製する。

精製法 シンバスタチン 5g をメタノール 70mL に溶かし、ろ過する。ろ液を約 35℃に加熱し、水 30mL を加えた後、約 15℃ に冷却して数時間放置した後、ろ過する。得られた結晶を水・メタノール混液(1 : 1)で洗浄後、減圧下 40℃で 3 時間乾燥する。

性状 本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である。

確認試験 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<sup>-1</sup> 3550  $cm^{-1}$ 、3010 $cm^{-1}$ 、1720 $cm^{-1}$ 、1695 $cm^{-1}$ 、1465 $cm^{-1}$  及び 1390 $cm^{-1}$  付近に吸収を認める。

旋光度〈2.49〉  $[\alpha]_D^{25}$  : + 288 ~ + 295°(乾燥物に換算したもの 0.05g, アセトニトリル 10mL, 100mm)

類縁物質 本品 30mg をアセトニトリル/pH4.0 の 0.01mol/L リン酸二水素カリウム試液混液(3 : 2) に溶かし、正確に 20mL とし試料溶液とする。試料溶液 5 $\mu$ 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、各々のピーク面積を自動積分法により測定するとき、シンバスタチン以外の類縁物質のピークの合計面積は 1.0%以下である。

試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計(測定波長 : 238nm)

カラム : 内径 4.6mm, 長さ 33mm のステンレス管に 3 $\mu$ 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てんする。

カラム温度 : 25℃付近の一定温度

移動相 A : 薄めたリン酸(1→1000)/アセトニトリル混液(1 : 1)

移動相 B : リン酸のアセトニトリル溶液(1→1000)

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 ~ 4.5	100	0
4.5 ~ 4.6	100 → 95	0 → 5
4.6 ~ 8.0	95 → 25	5 → 75
8.0 ~ 11.5	25	75

流量：毎分 3.0mL

面積測定範囲：溶媒のピークの後からシンバスタチンの保持時間の約 5 倍の範囲

システム適合性

検出の確認：試料溶液 0.5mL を正確に量り，アセトニトリル／pH4.0 の 0.01 mol/L リン酸二水素カリウム試液混液(3：2)を加えて正確に 100mL 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 2mL を正確に量り，アセトニトリル/pH 4.0 の 0.01mol/L リン酸二水素カリウム試液混液(3：2)を加えて，正確に 10mL とする．この液 5 $\mu$ L から得たシン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シンバスタチンのピーク面積の 16～24%になることを確認する．

システムの性能：ロバスタチン 3mg を試料溶液 2mL に溶かす．この液 5 $\mu$ L につき，上記の条件で操作するとき，ロバスタチン，シンバスタチンの順に溶出し，その分離度は 3 以上である．

システムの再現性：システム適合性試験用溶液 5 $\mu$ L につき，上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき，シン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．

乾燥減量 <2.41> 0.2 % 以下 (2g, 減圧・0.67kPa 以下, 60°C, 3 時間)

リン酸二水素カリウム試液, 0.01mol/L, pH 4.0 リン酸二水素カリウム 1.36g を水 1000mL に溶かし，リン酸を加えて pH を 4.0 に調整する．

ロバスタチン  $C_{24}H_{36}O_5$  白色の結晶又は結晶性の粉末である．アセトニトリルまたはメタノールにやや溶けやすく，エタノール(99.5)にやや溶けにくく，水にほとんど溶けない．

旋光度 <2.49>  $[\alpha]_D^{25}$  : +325~+340°(乾燥物に換算したもの 50mg, アセトニトリル 10mL, 100mm)

乾燥減量 <2.41> 1.0%以下 (1g, 減圧・0.67kPa 以下, 60°C, 3 時間)