

## シンバスタチン 5mg 錠

**溶出試験** 本品 1 個をとり、試験液にポリソルベート 80 3g に水 1000 mL を加えた液 900 mL を用い、パドル法により、毎分 50 回転で試験を行う。溶出試験開始 30 分後、溶出液 10 mL 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 5 mL を除き、次のろ液を試料溶液とする。別にシンバスタチン標準品（別途、減圧：0.67 kPa 以下、60 $^{\circ}$ C、3 時間乾燥し、乾燥減量を測定する。）約 22 mg を精密に量り、アセトニトリルを加えて正確に 100 mL とする。この液 5 mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 200 mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 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。本品の 30 分間の溶出率が 70% 以上のときは適合とする。

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

$$= W_s \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{22.5}{C}$$

$W_s$ : シンバスタチン標準品の量 (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：238 nm）

カラム：内径 3.9 mm、長さ 15 cm のステンレス管に 5  $\mu$ m の液体クロマトグラフ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/0.02 mol/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 段以上及び 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。

### 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*-hexahydro-3,7-dimethyl-8-[2-(2*R*,4*R*)-tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2*H*-pyran-2-yl]ethyl]-1-naphthyl-2,2-dimethylbutanoate 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 5 g をメタノール 70 mL に溶かし、ろ過する。ろ液を約 35 $^{\circ}$ C に加温し、水 30 mL を加えた後、約 15 $^{\circ}$ C に冷却して数時間放置した後、ろ過する。得られた個体を水・メタノール混液 (1 : 1) で洗浄後、減圧下 40 $^{\circ}$ C 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の臭化カリウム錠剤法により測定するとき、波数 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  $[\alpha]_D^{25}$  : +288 ~ +295° (乾燥物に換算したもの 0.05 g, アセトニトリル 10 mL, 100 mm )

純度試験

- (1) 類縁物質 1 本品 20mg をアセトニトリル・pH 4.0 の 0.05 mol/L 酢酸塩緩衝液 (4:1) 100 mL に溶かし、試料溶液とする。試料溶液 10  $\mu$ L につき、次の条件で液体クロマトグラフィーにより試験を行う。試料溶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、主ピークと溶媒に起因するピーク以外のピークの合計面積は、溶媒に起因するピーク以外の総ピーク面積の 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：238 nm)

カラム：内径 4.6 mm, 長さ 25 cm のステンレス管に 5  $\mu$ m の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：50°C 付近の一定温度

移動相：アセトニトリル・0.025 mol/L リン酸二水素ナトリウム試液混液 (7 : 3)

流量：シンバスタチンの保持時間が 4 ~ 6 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：9-メチルアントラセン10mg及びシンバスタチン20mgをアセトニトリル・pH4.0の0.05mol/L酢酸塩緩衝液(4:1)200mLに溶かす。この液10  $\mu$ Lにつき、上記の条件で操作するとき、シンバスタチン、9-メチルアントラセンの順に溶出し、その分離度は5以上である。

検出感度：試料溶液 1 mL を正確に測り、アセトニトリル/pH 4.0 の 0.05 mol/L 酢酸塩緩衝液 (4:1) を加えて正確に 100 mL とし、検出確認用溶液とする。検出確認用溶液 5mL を正確に測り、アセトニトリル/pH 4.0 の 0.05 mol/L 酢酸塩緩衝液 (4:1) を加えて正確に 50 mL とする。この液 10  $\mu$ L から得たシンバスタチンのピーク面積が、検出確認用溶液のシンバスタチンのピーク面積の 8 ~ 12 % になることを確認する。

面積測定範囲：シンバスタチンの保持時間の約 2 倍の範囲

- (2) 類縁物質 2 本品 40mg をジブチルヒドロキシトルエンのアセトニトリル溶液 (1 → 2000) 2 mL に溶かし、試料溶液とする。この液 1 mL を正確に量り、ジブチルヒドロキシトルエンのアセトニトリル溶液 (1 → 2000) を加えて正確に 200 mL とした液を標準溶液 (1) とする。標準溶液 (1) 5 mL 及び 2 mL を正確に量り、それぞれジブチルヒドロキシトルエンのアセトニトリル溶液 (1 → 2000) を加えて正確に 10 mL とした液を標準溶液 (2) 及び標準溶液 (3) とする。試料溶液、標準溶液 (1)、標準溶液 (2) 及び標準溶液 (3) 4  $\mu$ L ずつを薄層クロマトグラフ用シリカゲル (蛍光剤入り) を用いて調製した薄層板にスポットする。次にジブチルヒドロキシトルエン含有シクロヘキサン・クロロホルム・2-プロパノール溶液を展開溶媒として約 7 cm 展開する。この後、直ちに薄層板を窒素気流で風乾し、メタノール・硫酸混液 (4:1) を均等に噴霧する。これを 110 °C で 10 ~ 20 分間加熱し、紫外線 (主波長 365 nm) を照射するとき、試料溶液から得た主スポット以外のスポットは、それぞれ標準溶液 (2) のスポットより濃くない。また試料溶液から得た主スポット以外のスポ

ットの総量を各標準液のスポットと比較して求めるとき、0.5% 以下である。  
乾燥減量 0.2% 以下 (2g, 減圧・0.67 kPa 以下, 60°C, 3 時間)

0.05 mol/L 酢酸塩緩衝液, pH 4.0 酢酸(100) 3.0 g に水 900 mL を加える。水酸化ナトリウム試液を加えて pH を 4.0 に調整した後、水を加えて 1000 mL とする。

ジブチルヒドロキシルエン  $C_{15}H_{24}O$

無色の結晶又は白色の結晶性の粉末若しくは塊で、においはないか又は、わずかに特異なにおいがある。融点 69.5 ~ 72.0 °C

ジブチルヒドロキシルエン含有シクロヘキサン・クロロホルム・イソプロパノール溶液 ジブチルヒドロキシルエン 40mg にシクロヘキサン 50 mL, クロロホルム 20 ml 及びイソプロパノール 10 mL を加えて溶かす。

9-メチルアントラセン  $C_{15}H_{12}$

性状：黄色の結晶又は結晶性の粉末である。

融点：77 ~ 79°C

純度試験：本品 10mg をアセトニトリル・pH 4.0 の 0.05 mol/L 酢酸塩緩衝液混液 (4:1) 200 mL に溶かす。この液 10  $\mu$ L につき、リポバス錠の定量法の操作条件で操作するとき、シンバスタチンに対応する位置にピークを認めない。

0.025 mol/L リン酸二水素ナトリウム試液 リン酸二水素ナトリウム 3.90 g を水に溶かし 1000 mL とする。

## シンバスタチン 10mg 錠

**溶出試験** 本品 1 個をとり、試験液にポリソルベート 80 3g に水 1000 mL を加えた液 900 mL を用い、パドル法により、毎分 50 回転で試験を行う。溶出試験開始 30 分後、溶出液 10 mL 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 5 mL を除き、次のろ液を試料溶液とする。別にシンバスタチン標準品（別途、減圧：0.67 kPa 以下、60 $^{\circ}$ C、3 時間乾燥し、乾燥減量を測定する。）約 22 mg を精密に量り、アセトニトリルを加えて正確に 100 mL とする。この液 5 mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 100 mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 20  $\mu$ 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。  
本品の 30 分間の溶出率が 70% 以上のときは適合とする。

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

$$= W_s \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{45}{C}$$

$W_s$ : シンバスタチン標準品の量 (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：238 nm）

カラム：内径 3.9 mm、長さ 15 cm のステンレス管に 5  $\mu$ m の液体クロマトグラフ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/0.02 mol/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 段以上及び 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。

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*-hexahydro-3,7-dimethyl-8-[2-(2*R*,4*R*)-tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2*H*-pyran-2-yl]ethyl]-1-naphthyl-2,2-dimethylbutanoate 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 5 g をメタノール 70 mL に溶かし、ろ過する。ろ液を約 35 $^{\circ}$ C に加温し、水 30 mL を加えた後、約 15 $^{\circ}$ C に冷却して数時間放置した後、ろ過する。得られた個体を水・メタノール混液 (1 : 1) で洗浄後、減圧下 40 $^{\circ}$ C 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の臭化カリウム錠剤法により測定するとき、波数 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  $[\alpha]_D^{25}$  : +288 ~ +295° (乾燥物に換算したもの 0.05 g, アセトニトリル 10 mL, 100 mm )

#### 純度試験

- (1) 類縁物質 1 本品 30mg をアセトニトリル/pH 4.0 の 0.01 mol/L リン酸二水素カリウム溶液混液(3 : 2) に溶かし, 正確に 20 mL 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法により試験を行い, 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 : 238 nm)

カラム : 内径 4.6 mm, 長さ 33 mm のステンレス管に 3 $\mu$ m の液体クロマトグラフ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°C 付近の一定温度

移動相 A : 薄めたリン酸(1 $\rightarrow$ 1000)/液体クロマトグラフ用アセトニトリル混液(1 : 1)

移動相 B : リン酸の液体クロマトグラフ用アセトニトリル溶液(1 $\rightarrow$ 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.

注入後からの時間(分)	移動相 A(%)	移動相 B (%)
0 ~ 4.5	100	0
4.5 ~ 4.6	100 $\rightarrow$ 95	0 $\rightarrow$ 5
4.6 ~ 8.0	95 $\rightarrow$ 25	5 $\rightarrow$ 75
8.0 ~ 11.5	25	75
11.5 ~ 11.6	25 $\rightarrow$ 100	75 $\rightarrow$ 0
11.6 ~ 13.0	100	0

流量 : 3.0 mL/分

面積測定範囲 : 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 0.5 mL を正確に量り, アセトニトリル/pH 4.0 の 0.01 mol/L リン酸二水素カリウム溶液混液(3 : 2)を加えて正確に 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 2 mL を正確に量り, アセトニトリル/pH 4.0 の 0.01 mol/L リン酸二水素カリウム溶液混液(3 : 2)を加えて, 正確に 10 mL 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 2 mL 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。

(2) 類縁物質2 本品 40mg をジブチルヒドロキシトルエンのアセトニトリル溶液(1 $\rightarrow$ 2000) 2 mL に溶かし、試料溶液とする。この液 1 mL を正確に量り、ジブチルヒドロキシトルエンのアセトニトリル溶液(1 $\rightarrow$ 2000)を加えて正確に 200 mL とした液を標準溶液(1)とする。標準溶液(1) 5 mL 及び 2 mL を正確に量り、それぞれジブチルヒドロキシトルエンのアセトニトリル溶液(1 $\rightarrow$ 2000)を加えて正確に 10 mL とした液を標準溶液(2) 及び標準溶液(3)とする。試料溶液、標準溶液(1)、標準溶液(2) 及び標準溶液(3) 4  $\mu$ L ずつを薄層クロマトグラフ用シリカゲル(蛍光剤入り)を用いて調製した薄層板にスポットする。次にジブチルヒドロキシトルエン含有シクロヘキサン・クロロホルム・2-プロパノール溶液を展開溶媒として約 7 cm 展開する。この後、直ちに薄層板を窒素気流で風乾し、メタノール・硫酸混液(4:1)を均等に噴霧する。これを 110  $^{\circ}$ C で 10 ~ 20 分間加熱し、紫外線(主波長 365 nm)を照射するとき、試料溶液から得た主スポット以外のスポットは、それぞれ標準溶液(2)のスポットより濃くない。また試料溶液から得た主スポット以外のスポットの総量を各標準液のスポットと比較して求めるとき、0.5% 以下である。

乾燥減量 0.2% 以下 (2 g, 減圧 $\cdot$ 0.67 kPa 以下, 60 $^{\circ}$ C, 3 時間)

0.01 mol/L リン酸二水素カリウム溶液, pH 4.0 リン酸二水素カリウム 1.4 g を水 1000 mL 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  $[\alpha]_D^{25}$  : +325 ~ +340 $^{\circ}$  (乾燥物に換算したもの 50mg, アセトニトリル 10 mL, 100 mm)

ジブチルヒドロキシトルエン  $C_{15}H_{24}O$

無色の結晶又は白色の結晶性の粉末若しくは塊で、においはないか又は、わずかに特異なにおいがある。融点 69.5 ~ 72.0  $^{\circ}$ C

ジブチルヒドロキシトルエン含有シクロヘキサン・クロロホルム・2-プロパノール溶液 ジブチルヒドロキシトルエン 40mg にシクロヘキサン 50 mL, クロロホルム 20 ml 及び 2-プロパノール 10 mL を加えて溶かす。

## シンバスタチン 20mg 錠

**溶出試験** 本品1個をとり、試験液にポリソルベート 80 3g に水 1000 mL を加えた液 900 mL を用い、パドル法により、毎分 50 回転で試験を行う。溶出試験開始 30 分後、溶出液 10 mL 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 5 mL を除き、次のろ液を試料溶液とする。別にシンバスタチン標準品（別途、減圧：0.67 kPa 以下、60 $^{\circ}$ C、3 時間乾燥し、乾燥減量を測定する。）約 22 mg を精密に量り、アセトニトリルを加えて正確に 100 mL とする。この液 5 mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 50 mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 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。本品の 30 分間の溶出率が 70% 以上のときは適合とする。

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

$$= W_s \times \frac{A_T}{A_s} \times \frac{90}{C}$$

$W_s$ : シンバスタチン標準品の量 (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：238 nm）

カラム：内径 3.9 mm、長さ 15 cm のステンレス管に 5  $\mu$ m の液体クロマトグラフ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/0.02 mol/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 段以上及び 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。

### 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*a**R*)-1,2,3,7,8,8*a*-hexahydro-3,7-dimethyl-8-[2-(2*R*,4*R*)-tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2*H*-pyran-2-yl]ethyl-1-naphthyl-2,2-dimethylbutanoate 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 5 g をメタノール 70 mL に溶かし、ろ過する。ろ液を約 35 $^{\circ}$ C に加温し、水 30 mL を加えた後、約 15 $^{\circ}$ C に冷却して数時間放置した後、ろ過する。得られた個体を水・メタノール混液 (1 : 1) で洗浄後、減圧下 40 $^{\circ}$ C 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の臭化カリウム錠剤法により測定するとき、波数 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  $[\alpha]_D^{25}$  : +288 ~ +295° (乾燥物に換算したもの 0.05 g, アセトニトリル 10 mL, 100 mm)

#### 純度試験

- (1) 類縁物質1 本品 30mg をアセトニトリル/pH 4.0 の 0.01 mol/L リン酸二水素カリウム溶液混液(3 : 2) に溶かし, 正確に 20 mL 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法により試験を行い, 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 : 238 nm)

カラム : 内径 4.6 mm, 長さ 33 mm のステンレス管に 3 $\mu$ m の液体クロマトグラフ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°C 付近の一定温度

移動相 A : 薄めたリン酸(1 $\rightarrow$ 1000)/液体クロマトグラフ用アセトニトリル混液(1 : 1)

移動相 B : リン酸の液体クロマトグラフ用アセトニトリル溶液(1 $\rightarrow$ 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.

注入後からの時間(分)	移動相 A(%)	移動相 B (%)
0 ~ 4.5	100	0
4.5 ~ 4.6	100 $\rightarrow$ 95	0 $\rightarrow$ 5
4.6 ~ 8.0	95 $\rightarrow$ 25	5 $\rightarrow$ 75
8.0 ~ 11.5	25	75
11.5 ~ 11.6	25 $\rightarrow$ 100	75 $\rightarrow$ 0
11.6 ~ 13.0	100	0

流量 : 3.0 mL/分

面積測定範囲 : 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 0.5 mL を正確に量り, アセトニトリル/pH 4.0 の 0.01 mol/L リン酸二水素カリウム溶液混液(3 : 2)を加えて正確に 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 2 mL を正確に量り, アセトニトリル/pH 4.0 の 0.01 mol/L リン酸二水素カリウム溶液混液(3 : 2)を加えて, 正確に 10 mL 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 2 mL 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。

(2) 類縁物質2 本品 40mg をジブチルヒドロキシトルエンのアセトニトリル溶液(1 $\rightarrow$ 2000) 2 mL に溶かし、試料溶液とする。この液 1 mL を正確に量り、ジブチルヒドロキシトルエンのアセトニトリル溶液(1 $\rightarrow$ 2000)を加えて正確に 200 mL とした液を標準溶液(1)とする。標準溶液(1) 5 mL 及び 2 mL を正確に量り、それぞれジブチルヒドロキシトルエンのアセトニトリル溶液(1 $\rightarrow$ 2000)を加えて正確に 10 mL とした液を標準溶液(2) 及び標準溶液(3)とする。試料溶液、標準溶液(1)、標準溶液(2) 及び標準溶液(3) 4  $\mu$ L ずつを薄層クロマトグラフ用シリカゲル(蛍光剤入り)を用いて調製した薄層板にスポットする。次にジブチルヒドロキシトルエン含有シクロヘキサン・クロロホルム・2-プロパノール溶液を展開溶媒として約 7 cm 展開する。この後、直ちに薄層板を窒素气流で風乾し、メタノール・硫酸混液(4:1)を均等に噴霧する。これを 110  $^{\circ}$ C で 10 ~ 20 分間加熱し、紫外線(主波長 365 nm)を照射するとき、試料溶液から得た主スポット以外のスポットは、それぞれ標準溶液(2)のスポットより濃くない。また試料溶液から得た主スポット以外のスポットの総量を各標準液のスポットと比較して求めるとき、0.5% 以下である。

乾燥減量 0.2% 以下 (2 g, 減圧 $\cdot$ 0.67 kPa 以下, 60 $^{\circ}$ C, 3 時間)

0.01 mol/L リン酸二水素カリウム溶液, pH 4.0 リン酸二水素カリウム 1.4 g を水 1000 mL 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  $[\alpha]_D^{25}$  : +325 ~ +340 $^{\circ}$  (乾燥物に換算したもの 50mg, アセトニトリル 10 mL, 100 mm)

ジブチルヒドロキシトルエン  $C_{15}H_{24}O$

無色の結晶又は白色の結晶性の粉末若しくは塊で、においはないか又は、わずかに特異なにおいがある。融点 69.5 ~ 72.0  $^{\circ}$ C

ジブチルヒドロキシトルエン含有シクロヘキサン・クロロホルム・2-プロパノール溶液 ジブチルヒドロキシトルエン 40mg にシクロヘキサン 50 mL, クロロホルム 20 ml 及び2-プロパノール 10 mL を加えて溶かす。

## プラナルカスト水和物 112.5mg カプセル

**溶出試験** 本品1個をとり、試験液として、ポリソルベート80 5gに薄めたpH 6.8のリン酸塩緩衝液(1→2)を加えて1000 mLとした液900 mLを用いる。溶出試験法第2法により、毎分100回転で試験を行う。溶出試験開始90分後、溶出液15 mL以上をとり、孔径0.45 μmのメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液10 mLを除き、次のろ液2 mLを正確に量り、試験液を加えて正確に50 mLとし、試料溶液とする。別にプラナルカスト標準品約0.025 gを精密に量り、ジメチルスルホキシド5 mLを加えて溶かし、試験液を加えて正確に100 mLとする。この液2 mLを正確に量り、試験液を加えて正確に100 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長260 nmにおける吸光度 $A_T$ 及び $A_S$ を測定し、溶出率を算出する。

本品の90分間の溶出率が80%以上のときは適合とする

プラナルカスト水和物の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{450}{C} \times k$$

$W$ : 脱水物換算したプラナルカスト標準品の量 (mg)

$C$ : 1カプセル中のプラナルカスト水和物( $C_{27}H_{23}N_5O_4 \cdot 1/2 H_2O$ )の表示量 (mg)

$k$ : プラナルカストの無水物換算補正係数, 1.0187

( $= C_{27}H_{23}N_5O_4 \cdot 1/2 H_2O$  の分子量 /  $C_{27}H_{23}N_5O_4$  の分子量 = 490.52 / 481.51)

プラナルカスト標準品  $C_{27}H_{23}N_5O_4$ : 481.50 4-オキソ-8-[4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイルアミノ]-2-(テトラゾール-5-イル)-4*H*-1-ベンゾピランで、下記の規格に適合するもの。

**精製法** プラナルカスト水和物を *N,N*-ジメチルホルムアミドに溶かし、エタノール(99.5)を加えて結晶を析出させる。この操作を更に2回繰り返し、得られた結晶を60℃で24時間減圧乾燥して本品を得る。

**吸光度** (1%, 1 cm) (258 nm): 855~875 (乾燥物に換算したもの10 mg, エタノール(99.5), 1000 mL) .

**純度試験**

- (1) 本品10 mgをエタノール(99.5) / ジクロロメタン混液(1:1) 5 mLに溶かし、試料溶液とする。この液1 mLを正確に量り、エタノール(99.5) / ジクロロメタン混液(1:1)を加えて正確に20 mLとする。この液1 mLを正確に量り、エタノール(99.5) / ジクロロメタン混液(1:1)を加えて正確に10 mLとし、標準溶液とする。これらの液につき、薄層クロマトグラフ法により試験を行う。試料溶液及び標準溶液5 μLずつを薄層クロマトグラフ用シリカゲル(蛍光剤入り)を用いて調製した薄層板にスポットする。次にクロロホルム/テトラヒドロフラン/ギ酸/酢酸(100)混液(10:4:1:1)を展開溶媒として約10 cm展開した後、薄層板を風乾する。これに紫外線(主波長254 nm)を照射するとき、試料溶液から得た主スポット以外のスポットは標準溶液から得たスポットより濃くない。
- (2) 本品のアセトニトリル/ジメチルスルホキシド混液(3:1)溶液(1→5000) 4 μLにつき、次の条件で液体クロマトグラフ法により、試験を行うとき、面積百分率で99.5%以上である。

#### 試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：260 nm）

カラム：内径 6 mm, 長さ 15 cm のステンレス管に 5  $\mu$ m の液体クロマトグラフ用オクタヒルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度：25°C 付近の一定温度

移動相：0.02 mol/L リン酸二水素カリウム試液／アセトニトリル／メタノール混液（5 : 5 : 1）

流量：プランルカストの保持時間が約 10 分になるように調整する。

検出感度：本品のアセトニトリル／ジメチルスルホキシド混液（3 : 11）溶液（1  $\rightarrow$  1000000）4  $\mu$ L につき，上記の条件で操作するとき，プランルカストのピーク高さがフルスケールの 1~2% になるように調整する。

面積測定範囲：溶媒ピークの後からプランルカストの保持時間の約 2 倍の範囲

#### システム適合性

システムの性能：本品のアセトニトリル／ジメチルスルホキシド混液（3 : 1）溶液（1  $\rightarrow$  2500）5 mL にパラオキシ安息香酸イソアミルのアセトニトリル／ジメチルスルホキシド混液（3 : 1）溶液（1  $\rightarrow$  2500）5 mL を加えた液 4  $\mu$ L につき，上記の条件で操作するとき，プランルカスト，パラオキシ安息香酸イソアミルの順に溶出し，その分離度は 3 以上である。

システムの再現性：本品のアセトニトリル／ジメチルスルホキシド混液（3 : 1）溶液（1  $\rightarrow$  2500）5 mL を正確に量り，パラオキシ安息香酸イソアミルのアセトニトリル／ジメチルスルホキシド混液（3 : 1）溶液（1  $\rightarrow$  2500）5 mL を正確に加えた液 4  $\mu$ L につき，上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき，パラオキシ安息香酸イソアミルのピーク面積に対するプランルカストのピーク面積の比の相対標準偏差は 2.0% 以下である。

乾燥減量 2.0% 以下（0.5 g, 105°C, 2 時間）

定量法 本品約 0.3 g を精密に量り，*N,N*-ジメチルホルムアミド 30 mL に溶かし，0.1 mol/L テトラメチルアンモニウムヒドロキシド液で滴定する（指示薬：チモールブルー・*N,N*-ジメチルホルムアミド試液 1 mL）。ただし，滴定の終点は液の黄色が黄緑色を経て青緑色に変わるときとする。同様の方法で空試験を行い，補正する（換算した乾燥物に対し，99.0% 以上）。

0.1 mol/L テトラメチルアンモニウムヒドロキシド液 1 mL = 48.15 mg  $C_{27}H_{23}N_5O_4$

フェネチシリンカリウム 20万単位錠

溶出試験 本品1個をとり、試験液に水900 mLを用い、溶出試験法第2法により、毎分50回転で試験を行う。溶出試験開始15分後、溶出液20 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10 mLを除き、次のろ液を試料溶液とする。別にフェネチシリンカリウム標準品を60℃で3時間減圧(0.67 Kpa以下)乾燥し、その22,000単位に対応する量を精密に量り、水に溶かし、正確に100 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、水を対照とし、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長268 nmにおける吸光度  $A_{T1}$  及び  $A_{S1}$  並びに 275 nm における吸光度  $A_{T2}$  及び  $A_{S2}$  測定する。

本品の15分間の溶出率が80%以上のときは適合とする。

フェネチシリンカリウムの表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times \frac{A_{T1} - A_{T2}}{A_{S1} - A_{S2}} \times \frac{1}{C} \times 900$$

$W_S$  : フェネチシリンカリウム標準品の量 (単位)

$C$  : 1錠中のフェネチシリンカリウムの表示量 (単位)

フェネチシリンカリウム標準品 フェネチシリンカリウム標準品 (日局)

*d*-マレイン酸クロルフェニラミン 6mg 徐放錠

溶出試験 [pH1.2] 本品 1 個をとり、試験液に崩壊試験法の第 1 液 900mL を用い、溶出試験法第 2 法により、毎分 50 回転で試験を行う。溶出試験開始 120 分後、溶出液 20mL 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 10mL を除き、次のろ液 10mL を正確に量り、薄めた pH6.8 のリン酸塩緩衝液 (1→2) を加えて正確に 20mL とし、試料溶液とする。別に *d*-マレイン酸クロルフェニラミン標準品を 65°C で 4 時間乾燥し、その約 0.033g を精密に量り、崩壊試験法の第 1 液に溶かし、正確に 100mL とする。この液 2mL を正確に量り、崩壊試験法の第 1 液を加えて正確に 100mL とする。この液 10mL を正確に量り、薄めた pH6.8 のリン酸塩緩衝液 (1→2) を加えて正確に 20mL 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法により試験を行い、それぞれの液の *d*-クロルフェニラミンのピーク面積  $A_T$  及び  $A_S$  を測定する。

本品の 120 分間の溶出率が 40~60% のときは適合とする。

*d*-マレイン酸クロルフェニラミン ( $C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$ ) の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_s \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 18$$

$W_s$ : *d*-マレイン酸クロルフェニラミン標準品の量(mg)

$C$ : 1 錠中の *d*-マレイン酸クロルフェニラミン ( $C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$ ) の表示量(mg)

[pH6.8] 本品 1 個をとり、試験液に薄めた pH6.8 のリン酸塩緩衝液 (1→2) 900mL を用い、溶出試験法第 2 法により、毎分 50 回転で試験を行う。溶出試験開始 4 時間及び、24 時間後、溶出液 20mL を正確にとり、直ちに 37±0.5°C に加温した薄めた pH6.8 のリン酸塩緩衝液 (1→2) 20mL を正確に注意して補う。溶出液は孔径 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 10mL を除き、次のろ液を試料溶液とする。別に *d*-マレイン酸クロルフェニラミン標準品を 65°C で 4 時間乾燥し、その約 0.033g を精密に量り、薄めた pH6.8 のリン酸塩緩衝液 (1→2) に溶かし、正確に 100mL とする。この液 2mL を正確に量り、薄めた pH6.8 のリン酸塩緩衝液 (1→2) を加えて正確に 100mL 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法により試験を行い、それぞれの液の *d*-クロルフェニラミンのピーク面積  $A_T$  及び  $A_S$  を測定する。

本品の 4 時間の溶出率が 30~60%、24 時間の溶出率が 85% 以上のときは適合とする。

$n$  回目の溶出液採取時における *d*-マレイン酸クロルフェニラミン ( $C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$ ) の表示量に対する溶出率(%) ( $n=1, 2$ )

$$= W_s \times \left( \frac{A_{T(n)}}{A_S} + \sum_{i=1}^{n-1} \left( \frac{A_{T(i)}}{A_S} \times \frac{1}{45} \right) \right) \times \frac{1}{C} \times 18$$

$W_s$ : *d*-マレイン酸クロルフェニラミン標準品の量(mg)

$C$ : 1 錠中の *d*-マレイン酸クロルフェニラミン ( $C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$ ) の表示量(mg)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：262nm）

カラム：内径 4.6mm、長さ 15cm のステンレス管に 5 $\mu$ m の液体クロマトグラフ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：40℃付近の一定温度

移動相：ラウリル硫酸ナトリウム 3.0g 及びリン酸 1mL を水に溶かし 1000mL とする。この液 900mL にアセトニトリル 1100mL を加える。

流量：*d*-クロルフェニラミンの保持時間が約 6 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 50 $\mu$ L につき、上記の条件で操作するとき、*d*-クロルフェニラミ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 50 $\mu$ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、*d*-クロルフェニラミンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である。

*d*-マレイン酸クロルフェニラミン標準品 *d*-マレイン酸クロルフェニラミン（日局）。

アンピシリン 125mg (力価) ・クロキサシリンナトリウム 125mg (力価) 錠

溶出試験 本品1個をとり、試験液に水 900 mL を用い、溶出試験法第2法により、毎分50回転で試験を行う。溶出試験開始30分後、溶出液 20 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 10 mL を除き、次のろ液を試料溶液とする。別にアンピシリン標準品及びクロキサシリンナトリウム標準品各々約 0.028g (力価) に対応する量を精密に量り、水に溶かし、水を加えて正確に 50mL とする。この液 5 mL を正確に量り、水を加えて正確に 20mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 5μL ずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行い、それぞれの液のアンピシリンのピーク面積  $A_{TA}$  及び  $A_{SA}$  並びにクロキサシリンのピーク面積  $A_{TC}$  及び  $A_{SC}$  を測定する。

本品の30分間のアンピシリン及びクロキサシリンナトリウムの溶出率がそれぞれ85%以上及び80%以上のときは適合とする。

アンピシリンの表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_{SA} \times \frac{A_{TA}}{A_{SA}} \times \frac{1}{C_A} \times 450$$

クロキサシリンナトリウムの表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_{SC} \times \frac{A_{TC}}{A_{SC}} \times \frac{1}{C_C} \times 450$$

$W_{SA}$ : アンピシリン標準品の量 [mg (力価)]

$W_{SC}$ : クロキサシリンナトリウム標準品の量 [mg (力価)]

$C_A$ : 1錠中のアンピシリンの表示量 [mg (力価)]

$C_C$ : 1錠中のクロキサシリンナトリウムの表示量 [mg (力価)]

#### 試験条件

検出器: 紫外吸光光度計 (測定波長: 254nm)

カラム: 内径 4mm, 長さ 15cm のステンレス管に 5 μm の液体クロマトグラフ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: 40°C 付近の一定温度

移動相: 水/液体クロマトグラフ用メタノール/10%テトラブチルアンモニウムヒドロキシド溶液/薄めたリン酸 (1→10) 混液 (250:250:5:1)

流量: アンピシリンの保持時間が約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 5μL につき、上記の条件で操作するとき、アンピシリン、クロキサシリンの順に溶出し、その分離度は4以上である。

システムの再現性: 標準溶液 5μL につき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、アンピシリン及びクロキサシリ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。

アンピシリン標準品 アンピシリン標準品 (日局)

クロキサシリンナトリウム標準品 クロキサシリンナトリウム標準品 (日局)

## アンピシリン 125mg (力価) ・クロキサシリンナトリウム 125mg (力価) カプセル

溶出試験 本品1個をとり、試験液に水900mLを用い、溶出試験法第2法(ただし、シンカーを用いる)により、毎分50回転で試験を行う。溶出試験開始30分後、溶出液20mL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10mLを除き、次のろ液を試料溶液とする。別にアンピシリン標準品及びクロキサシリンナトリウム標準品各々約0.028g(力価)に対応する量を精密に量り、水に溶かし、水を加えて正確に50mLとする。この液5mLを正確に量り、水を加えて正確に20mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液5 $\mu$ Lずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行い、それぞれの液のアンピシリンのピーク面積 $A_{TA}$ 及び $A_{SA}$ 並びにクロキサシリンのピーク面積 $A_{TC}$ 及び $A_{SC}$ を測定する。

本品の30分間のアンピシリン及びクロキサシリンナトリウムの溶出率がそれぞれ80%以上及び85%以上のときは適合とする。

アンピシリンの表示量に対する溶出率(%)

$$= W_{SA} \times \frac{A_{TA}}{A_{SA}} \times \frac{1}{C_A} \times 450$$

クロキサシリンナトリウムの表示量に対する溶出率(%)

$$= W_{SC} \times \frac{A_{TC}}{A_{SC}} \times \frac{1}{C_C} \times 450$$

$W_{SA}$ : アンピシリン標準品の量 [mg (力価)]

$W_{SC}$ : クロキサシリンナトリウム標準品の量 [mg (力価)]

$C_A$ : 1カプセル中のアンピシリンの表示量 [mg (力価)]

$C_C$ : 1カプセル中のクロキサシリンナトリウムの表示量 [mg (力価)]

### 試験条件

検出器: 紫外吸光光度計 (測定波長: 254nm)

カラム: 内径4mm, 長さ15cmのステンレス管に5 $\mu$ mの液体クロマトグラフ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: 40 $^{\circ}$ C 付近の一定温度

移動相: 水/液体クロマトグラフ用メタノール/10%テトラブチルアンモニウムヒドロキシド溶液/薄めたリン酸 (1 $\rightarrow$ 10) 混液 (250:250:5:1)

流量: アンピシリンの保持時間が約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5 $\mu$ Lにつき、上記の条件で操作するとき、アンピシリン、クロキサシリンの順に溶出し、その分離度は4以上である。

システムの再現性: 標準溶液5 $\mu$ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、アンピシリン及びクロキサシリ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。

アンピシリン標準品 アンピシリン標準品 (日局)

クロキサシリンナトリウム標準品 クロキサシリンナトリウム標準品 (日局)