

医薬品各条の部 ピオグリタゾン塩酸塩錠の条の次に次の一条を加える。

ピオグリタゾン塩酸塩・メトホルミン塩酸塩錠

Pioglitazone Hydrochloride and Metformin Hydrochloride Tablets

本品は定量するとき、表示量の95.0～105.0 %に対応するピオグリタゾン塩酸塩($C_{19}H_{20}N_2O_3S \cdot HCl$: 392.90)及びメトホルミン塩酸塩($C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$: 165.62)を含む。

製法 本品は「ピオグリタゾン塩酸塩」及び「メトホルミン塩酸塩」をとり、錠剤の製法により製する。

確認試験

(1) 本品を粉末とし、「ピオグリタゾン塩酸塩」0.33 mgに対応する量を取り、水10 mLを加え、激しく振り混ぜた後、孔径0.45 μm 以下のメンブランフィルターでろ過する。メンブランフィルターを水10 mLで洗浄した後、0.1 mol/L塩酸試液10 mLで抽出した液につき、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するとき、波長267～271 nmに吸収の極大を示す。

(2) 本品を粉末とし、「メトホルミン塩酸塩」20 mgに対応する量を取り、水50 mLを加え、激しく振り混ぜた後、孔径0.45 μm 以下のメンブランフィルターでろ過する。ろ液1 mLを量り、水を加えて50 mLとした液につき、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するとき、波長230～234 nmに吸収の極大を示す。

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) ピオグリタゾン塩酸塩 本品1個をとり、0.1 mol/L塩酸試液40 mLを加え、10分間激しく振り混ぜた後、メタノール40 mLを加え、振り混ぜる。0.1 mol/L塩酸試液/メタノール混液(1:1)を加えて正確に100 mLとした後、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5 mLを除き、次のろ液V mLを正確に量り、内標準溶液V'/20 mLを正確に加え、1 mL中にピオグリタゾン塩酸塩($C_{19}H_{20}N_2O_3S \cdot HCl$)約16.5 μg を含む液となるように0.1 mol/L塩酸試液/メタノール混液(1:1)を加えてV' mLとし、試料溶液とする。以下定量法(1)ピオグリタゾン塩酸塩を準用する。

ピオグリタゾン塩酸塩($C_{19}H_{20}N_2O_3S \cdot HCl$)の量(mg)

$$= M_S \times Q_T / Q_S \times V' / V \times 1 / 20$$

M_S : 脱水物に換算したピオグリタゾン塩酸塩標準品の秤取量(mg)

内標準溶液 パラオキシ安息香酸ブチルの0.1 mol/L塩酸試液/メタノール混液(1:1)溶液(1→2500)

(2) メトホルミン塩酸塩 本品1個をとり、0.1 mol/L塩酸試液40 mLを加え、10分間激しく振り混ぜた後、メタノール40 mLを加え、振り混ぜる。0.1 mol/L塩酸試液/メタノール混液(1:1)を加えて正確に100 mLとした後、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5

mLを除き、次のろ液V mLを正確に量り、内標準溶液V'/20 mLを正確に加え、1 mL中にメトホルミン塩酸塩($C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$)約0.25 mgを含む液となるように0.1 mol/L塩酸試液/メタノール混液(1:1)を加えてV' mLとし、試料溶液とする。以下定量法(2)メトホルミン塩酸塩を準用する。

メトホルミン塩酸塩($C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$)の量(mg)

$$= M_S \times Q_T / Q_S \times V' / V \times 1 / 2$$

M_S : 定量用メトホルミン塩酸塩の秤取量(mg)

内標準溶液 パラメトキシアセトフェノンの0.1 mol/L塩酸試液/メタノール混液(1:1)溶液(1→2000)

溶出性(6.10)

(1) ピオグリタゾン塩酸塩 試験液に0.2 mol/L塩酸試液50 mLに塩化カリウム溶液(3→20) 150 mL及び水を加えて1000 mLとした液に5 mol/L塩酸試液を加えてpH 2.0に調整した液900 mLを用い、パドル法により、毎分50回転で試験を行うとき、本品の30分間の溶出率は80 %以上である。

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5 mLを除き、次のろ液V mLを正確に量り、1 mL中にピオグリタゾン塩酸塩($C_{19}H_{20}N_2O_3S \cdot HCl$)約18.4 μg を含む液となるように試験液を加えて正確にV' mLとし、試料溶液とする。別にピオグリタゾン塩酸塩標準品(別途「ピオグリタゾン塩酸塩」と同様の方法で水分(2.48)を測定しておく)約37 mgを精密に量り、0.1 mol/L塩酸試液/メタノール混液(1:1)を加えて溶かし、正確に100 mLとする。この液5 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5 μL 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、それぞれの液のピオグリタゾンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

ピオグリタゾン塩酸塩($C_{19}H_{20}N_2O_3S \cdot HCl$)の表示量に対する溶出率(%)

$$= M_S \times A_T / A_S \times V' / V \times 1 / C \times 45$$

M_S : 脱水物に換算したピオグリタゾン塩酸塩標準品の秤取量(mg)

C: 1錠中のピオグリタゾン塩酸塩($C_{19}H_{20}N_2O_3S \cdot HCl$)の表示量(mg)

試験条件

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: 標準溶液5 μL につき、上記の条件で操作するとき、ピオグリタゾ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8000段以上、2.0以下である。

システムの再現性: 標準溶液5 μL につき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、ピオグリタゾンのピーク面積の相対標準偏差は1.0 %以下である。

(2) メトホルミン塩酸塩 試験液に(1)の試験液900 mLを用い、パドル法により、毎分50回転で試験を行うとき、本品の30分間の溶出率は80 %以上である。

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5 mLを除き、次のろ液V mLを正確に量り、1 mL中にメトホルミン塩酸塩($\text{C}_4\text{H}_{11}\text{N}_5 \cdot \text{HCl}$)約0.56 mgを含む液となるように試験液を加えて正確にV' mLとし、試料溶液とする。別に定量用メトホルミン塩酸塩を105 $^{\circ}\text{C}$ で3時間乾燥し、その約28 mgを精密に量り、試験液に溶かし、正確に50 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液5 μL 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、それぞれの液のメトホルミンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

メトホルミン塩酸塩($\text{C}_4\text{H}_{11}\text{N}_5 \cdot \text{HCl}$)の表示量に対する溶出率(%)

$$= M_S \times A_T / A_S \times V' / V \times 1 / C \times 1800$$

M_S : 定量用メトホルミン塩酸塩の秤取量(mg)

C : 1錠中のメトホルミン塩酸塩($\text{C}_4\text{H}_{11}\text{N}_5 \cdot \text{HCl}$)の表示量(mg)

試験条件

定量法(2)の試験条件を準用する。

システム適合性

システムの性能: 標準溶液5 μL につき、上記の条件で操作するとき、メトホル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6000段以上、2.5以下である。

システムの再現性: 標準溶液5 μL につき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、メトホルミンのピーク面積の相対標準偏差は1.0 %以下である。

定量法

(1) ピオグリタゾン塩酸塩 本品20個以上をとり、その質量を精密に量り、粉末とする。ピオグリタゾン塩酸塩($\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{S} \cdot \text{HCl}$)約33 mgに対応する量を精密に量り、0.1 mol/L塩酸試液40 mLを加え、10分間激しく振り混ぜた後、メタノール40 mLを加え、振り混ぜる。さらに0.1 mol/L塩酸試液/メタノール混液(1:1)を加えて正確に100 mLとした後、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5 mLを除き、次のろ液5 mLを正確に量り、内標準溶液5 mLを正確に加え、0.1 mol/L塩酸試液/メタノール混液(1:1)を加えて100 mLとし、試料溶液とする。別にピオグリタゾン塩酸塩標準品(別途「ピオグリタゾン塩酸塩」と同様の方法で水分(2.48)を測定しておく)約33 mgを精密に量り、0.1 mol/L塩酸試液/メタノール混液(1:1)に溶かし、正確に100 mLとする。この液5 mLを正確に量り、内標準溶液5 mLを正確に加え、0.1 mol/L塩酸試液/メタノール混液(1:1)を加えて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、内標準物質のピーク面積に対するピオグリタゾンのピーク面積の比 Q_T 及び Q_S を求める。

ピオグリタゾン塩酸塩($\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{S} \cdot \text{HCl}$)の量(mg)

$$= M_S \times Q_T / Q_S$$

M_S : 脱水物に換算したピオグリタゾン塩酸塩標準品の秤取量(mg)

内標準溶液 パラオキシ安息香酸ブチルの0.1 mol/L塩酸試液/メタノール混液(1:1)溶液(1 \rightarrow 2500)

試験条件

検出器: 紫外吸光度計(測定波長: 225 nm)

カラム: 内径6 mm, 長さ15 cmのステンレス管に5 μm の液体クロマトグラフィー用オクチルシリル化シリカゲルを充填する。

カラム温度: 25 $^{\circ}\text{C}$ 付近の一定温度

移動相: ラウリル硫酸ナトリウム7.2 gをリン酸二水素アンモニウム溶液(23 \rightarrow 4000)/アセトニトリル混液(1:1) 1000 mLに溶かす。

流量: ピオグリタゾンの保持時間が約9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10 μL につき、上記の条件で操作するとき、ピオグリタゾン、内標準物質の順に溶出し、その分離度は2.5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、内標準物質のピーク面積に対するピオグリタゾンのピーク面積の比の相対標準偏差は1.0 %以下である。

(2) メトホルミン塩酸塩 本品20個以上をとり、その質量を精密に量り、粉末とする。メトホルミン塩酸塩($\text{C}_4\text{H}_{11}\text{N}_5 \cdot \text{HCl}$)約0.5 gに対応する量を精密に量り、0.1 mol/L塩酸試液40 mLを加え、10分間激しく振り混ぜた後、メタノール40 mLを加え振り混ぜる。さらに0.1 mol/L塩酸試液/メタノール混液(1:1)を加えて正確に100 mLとした後、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5 mLを除き、次のろ液5 mLを正確に量り、内標準溶液5 mLを正確に加え、0.1 mol/L塩酸試液/メタノール混液(1:1)を加えて100 mLとし、試料溶液とする。別に定量用メトホルミン塩酸塩を105 $^{\circ}\text{C}$ で3時間乾燥し、その約50 mgを精密に量り、0.1 mol/L塩酸試液/メタノール混液(1:1)に溶かし、正確に10 mLとする。この液5 mLを正確に量り、内標準溶液5 mLを正確に加え、0.1 mol/L塩酸試液/メタノール混液(1:1)を加えて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、内標準物質のピーク面積に対するメトホルミンのピーク面積の比 Q_T 及び Q_S を求める。

メトホルミン塩酸塩($\text{C}_4\text{H}_{11}\text{N}_5 \cdot \text{HCl}$)の量(mg)

$$= M_S \times Q_T / Q_S \times 10$$

M_S : 定量用メトホルミン塩酸塩の秤取量(mg)

内標準溶液 4'-メトキシアセトフェノンの0.1 mol/L塩酸試液/メタノール混液(1:1)溶液(1 \rightarrow 2000)

試験条件

検出器: 紫外吸光度計(測定波長: 255 nm)

カラム: 内径6 mm, 長さ15 cmのステンレス管に5 μm の液体クロマトグラフィー用オクチルシリル化シリカゲルを充填する。

カラム温度: 25 $^{\circ}\text{C}$ 付近の一定温度

移動相: ラウリル硫酸ナトリウム7.2 gをリン酸二水素

アンモニウム溶液(23→4000)/アセトニトリル混液
(1:1) 1000 mLに溶かす。

流量：メトホルミンの保持時間が約5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10 μL につき、上記の条件で操作するとき、メトホルミン、内標準物質の順に溶出し、その分離度は2.5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、内標準物質のピーク面積に対するメトホルミンのピーク面積の比の相対標準偏差は1.0 %以下である。

貯法 容器 気密容器。

9. 41 試薬・試液の項に次を追加する。

4'-メトキシアセトフェノン $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_2$ 白色～うすい褐色の結晶又は結晶性の粉末である。

融点 (2.60) 34～39 $^{\circ}\text{C}$