

1 ピオグリタゾン塩酸塩・グリメピリド錠

2 Pioglitazone Hydrochloride and Glimepiride Tablets

3 本品は定量するとき、表示量の95.0～105.0 %に対応する
4 ピオグリタゾン塩酸塩($C_{19}H_{20}N_2O_5S \cdot HCl$: 392.90)及び表
5 示量の93.0～107.0 %に対応するグリメピリド
6 ($C_{24}H_{34}N_4O_5S$: 490.62)を含む。

7 **製法** 本品は「ピオグリタゾン塩酸塩」及び「グリメピリド」
8 をとり、錠剤の製法により製する。

9 確認試験

10 (1) 本品を粉末とし、「ピオグリタゾン塩酸塩」33 mgに
11 対応する量を取り、0.1 mol/L塩酸試液20 mLを加え、数分
12 間激しく振り混ぜて完全に崩壊させる。この液2 mLを取り、
13 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
14 1 mLを取り、0.1 mol/L塩酸試液を加えて50 mLとした液に
15 つき、紫外可視吸光度測定法 (2.24) により吸収スペクトル
16 を測定するとき、波長267～271 nmに吸収の極大を示す。

17 (2) (1)のメンブランフィルターを0.1 mol/L塩酸試液100
18 mLで洗浄した後、1 mL中にグリメピリド($C_{24}H_{34}N_4O_5S$)
19 0.1 mgを含む液となるようにメタノールで抽出した液につ
20 き、紫外可視吸光度測定法 (2.24) により吸収スペクトルを
21 測定するとき、波長227～231 nmに吸収の極大を示す。

22 **純度試験** 類縁物質 本品を粉末とし、「グリメピリド」10
23 mgに対応する量を取り、アセトニトリル/0.1 mol/L塩酸試
24 液混液(9:1) 30 mLを加え、20分間激しく振り混ぜた後、
25 移動相Aを加えて50 mLとする。この液を孔径0.2 μm 以下の
26 メンブランフィルターでろ過し、初めのろ液4 mLを除き、
27 次のろ液を試料溶液とする。この液1 mLを正確に量り、移
28 動相Aを加えて正確に100 mLとし、標準溶液とする。試料
29 溶液及び標準溶液40 μL ずつを正確にとり、次の条件で液体
30 クロマトグラフィー (2.01) により試験を行う。それぞれの
31 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
32 料溶液のグリメピリドに対する相対保持時間約0.23のピーク
33 面積は、標準溶液のグリメピリドのピーク面積の2.5倍より
34 大きくない。また、試料溶液のグリメピリド及び上記以外の
35 ピークの面積は、標準溶液のグリメピリドのピーク面積の1
36 /2より大きくなく、それらのピークの合計面積は、標準溶
37 液のグリメピリドのピーク面積より大きくない。また、試料
38 溶液のグリメピリド以外のピークの合計面積は、標準溶液の
39 グリメピリドのピーク面積の3倍より大きくない。

40 試験条件

41 検出器：紫外吸光度計(測定波長：228 nm)

42 カラム：内径4.6 mm、長さ25 cmのステンレス管に5
43 μm の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル
44 化シリカゲルを充填する。

45 カラム温度：25 $^{\circ}\text{C}$ 付近の一定温度

46 移動相A：リン酸二水素ナトリウム二水和物1.1 gを水に
47 溶かし、1000 mLとした後、薄めたリン酸(1→10)を
48 加えてpH 1.6に調整する。この液650 mLにアセトニ
49 トリル600 mLを加える。

50 移動相B：リン酸二水素ナトリウム二水和物1.1 gを水に
51 溶かし、1000 mLとした後、薄めたリン酸(1→10)を
52 加えてpH 1.6に調整する。この液300 mLにアセトニ

トリル700 mLを加える。

53 移動相の送液：移動相A及び移動相Bの混合比を次のよ
54 うに変えて濃度勾配制御する。
55

注入後の時間 (分)	移動相A (vol%)	移動相B (vol%)
0～15	100	0
15～60	100 → 0	0 → 100

流量：毎分1.0 mL

56 面積測定範囲：グリメピリドに対する相対保持時間約
57 0.23のピークの後から注入後60分まで
58

59 システム適合性

60 検出の確認：標準溶液2 mLを正確に量り、移動相Aを
61 加えて正確に20 mLとする。この液40 μL から得られ
62 たグリメピリドのピーク面積が、標準溶液のグリメピ
63 リドのピーク面積の7～13 %になることを確認する。

64 システムの性能：標準溶液40 μL につき、上記の条件で
65 操作するとき、グリメピリドのピークの理論段数及び
66 シンメトリー係数は、それぞれ20000段以上、1.5以
67 下である。

68 システムの再現性：標準溶液40 μL につき、上記の条件
69 で試験を6回繰り返すとき、グリメピリドのピーク面
70 積の相対標準偏差は2.0 %以下である。

71 **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
72 き、適合する。

73 (1) ピオグリタゾン塩酸塩 本品1個を取り、アセトニト
74 リル/0.1 mol/L塩酸試液混液(9:1) 30 mLを加え、20分間
75 激しく振り混ぜた後、アセトニトリル/0.1 mol/L塩酸試液
76 混液(9:1)を加えて正確に50 mLとする。この液を孔径0.2
77 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
78 mLを除き、次のろ液V mLを正確に量り、内標準溶液V'/
79 10 mLを正確に加え、1 mLにピオグリタゾン塩酸塩
80 ($C_{19}H_{20}N_2O_5S \cdot HCl$)約66 μg を含む液となるように移動相を
81 加えてV' mLとし、試料溶液とする。以下定量法(1)を準用
82 する。

83 ピオグリタゾン塩酸塩($C_{19}H_{20}N_2O_5S \cdot HCl$)の量(mg)
84
$$= M_s \times Q_r / Q_s \times V' / V \times 1 / 10$$

85 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
86 取量(mg)

87 内標準溶液 安息香酸エチルの移動相溶液(1→10000)

88 (2) グリメピリド 本品1個を取り、アセトニトリル/0.1
89 mol/L塩酸試液混液(9:1) 30 mLを加え、20分間激しく振り
90 混ぜた後、アセトニトリル/0.1 mol/L塩酸試液混液(9:1)
91 を加えて正確に50 mLとする。この液を孔径0.2 μm 以下の
92 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、
93 次のろ液V mLを正確に量り、内標準溶液V'/10 mLを正
94 確に加え、1 mLにグリメピリド($C_{24}H_{34}N_4O_5S$)約6 μg を含む
95 液となるように移動相を加えてV' mLとし、試料溶液とす
96 る。以下定量法(2)を準用する。

97 グリメピリド($C_{24}H_{34}N_4O_5S$)の量(mg)

98
$$= M_s \times Q_r / Q_s \times V' / V \times 1 / 100$$

99 M_s ：脱水物に換算したグリメピリド標準品の秤取量(mg)

100 内標準溶液 安息香酸エチルの移動相溶液(1→10000)
101 溶出性 (6.10)

102 (1) ピオグリタゾン塩酸塩 試験液に0.2 mol/L塩酸試液
103 50 mLに塩化カリウム溶液(3→20) 150 mL及び水を加えて
104 1000 mLとし、5 mol/L塩酸試液を加えてpH 2.0に調整した
105 液900 mLを用い、パドル法により、毎分50回転で試験を行
106 うとき、本品の45分間の溶出率は80%以上である。

107 本品1個をとり、試験を開始し、規定された時間に溶出液
108 10 mL以上をとり、孔径0.45 μm以下のメンブランフィルタ
109 ーでろ過する。初めのろ液5 mLを除き、次のろ液V mLを
110 正確に量り、1 mL中にピオグリタゾン塩酸塩
111 (C₁₉H₂₀N₂O₃S·HCl)約18 μgを含む液となるように試験液を
112 加えて正確にV' mLとし、試料溶液とする。別にピオグリ
113 タゾン塩酸塩標準品(別途「ピオグリタゾン塩酸塩」と同様
114 の方法で水分(2.48)を測定しておく)約37 mgを精密に量り、
115 メタノール20 mLに溶かし、試験液を加えて正確に100 mL
116 とする。この液5 mLを正確に量り、試験液を加えて正確に
117 100 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液20
118 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
119 (2.01)により試験を行い、それぞれの液のピオグリタゾン
120 のピーク面積A_T及びA_Sを測定する。

121 ピオグリタゾン塩酸塩(C₁₉H₂₀N₂O₃S·HCl)の表示量に対す
122 る溶出率(%)

$$123 = M_S \times A_T / A_S \times V' / V \times 1 / C \times 45$$

124 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
125 取量(mg)

126 C: 1錠中のピオグリタゾン塩酸塩(C₁₉H₂₀N₂O₃S·HCl)の
127 表示量(mg)

128 試験条件

129 検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 228 nm)
130 カラム: 内径4.6 mm, 長さ5 cmのステンレス管に3 μm
131 の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シ
132 リカゲルを充填する。

133 カラム温度: 25℃付近の一定温度

134 移動相: pH 4.0の0.05 mol/Lリン酸塩緩衝液/アセトニ
135 トリル混液(1:1)

136 流量: ピオグリタゾンの保持時間が約2.3分になるよう
137 に調整する。

138 システム適合性

139 システムの性能: 標準溶液20 μLにつき、上記の条件で
140 操作するとき、ピオグリタゾンのピークの理論段数及
141 びシンメトリー係数は、それぞれ1500段以上、2.0以
142 下である。

143 システムの再現性: 標準溶液20 μLにつき、上記の条件
144 で試験を6回繰り返すとき、ピオグリタゾンのピーク
145 面積の相対標準偏差は1.0%以下である。

146 (2) グリメピリド 試験液にpH 7.5のリン酸水素二ナト
147 リウム・クエン酸緩衝液900 mLを用い、パドル法により、
148 毎分50回転で試験を行うとき、本品の30分間の溶出率は
149 80%以上である。

150 本品1個をとり、試験を開始し、規定された時間に溶出液
151 10 mL以上をとり、孔径0.45 μm以下のメンブランフィルタ

152 ーでろ過する。初めのろ液5 mLを除き、次のろ液V mLを
153 正確に量り、1 mL中にグリメピリド(C₂₄H₃₄N₄O₅S)約1.1 μg
154 を含む液となるように試験液を加えて正確にV' mLとし、
155 試料溶液とする。別にグリメピリド標準品(別途「グリメピ
156 リド」と同様の方法で水分(2.48)を測定しておく)約55 mg
157 を精密に量り、アセトニトリルに溶かし、正確に250 mLと
158 する。この液10 mLを正確に量り、アセトニトリルを加えて
159 正確に100 mLとする。更にこの液5 mLを正確に量り、試験
160 液を加えて正確に100 mLとし、標準溶液とする。試料溶液
161 及び標準溶液20 μLずつを正確にとり、次の条件で液体クロ
162 マトグラフィー(2.01)により試験を行い、それぞれの液の
163 グリメピリドのピーク面積A_T及びA_Sを測定する。

164 グリメピリド(C₂₄H₃₄N₄O₅S)の表示量に対する溶出率(%)

$$165 = M_S \times A_T / A_S \times V' / V \times 1 / C \times 9 / 5$$

166 M_S: 脱水物に換算したグリメピリド標準品の秤取量(mg)

167 C: 1錠中のグリメピリド(C₂₄H₃₄N₄O₅S)の表示量(mg)

168 試験条件

169 検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 228 nm)

170 カラム: 内径4.6 mm, 長さ5 cmのステンレス管に3 μm
171 の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シ
172 リカゲルを充填する。

173 カラム温度: 25℃付近の一定温度

174 移動相: リン酸二水素ナトリウム二水和物7.80 gを水に
175 溶かし、1000 mLとした後、薄めたリン酸(1→10)を
176 加えてpH 4.0に調整する。この液500 mLにアセトニ
177 トリル500 mLを加える。

178 流量: グリメピリドの保持時間が約5.4分になるように
179 調整する。

180 システム適合性:

181 システムの性能: 標準溶液20 μLにつき、上記の条件で
182 操作するとき、グリメピリドのピークの理論段数及び
183 シンメトリー係数は、それぞれ5000段以上、1.5以下
184 である。

185 システムの再現性: 標準溶液20 μLにつき、上記の条件
186 で試験を6回繰り返すとき、グリメピリドのピーク面
187 積の相対標準偏差は2.0%以下である。

188 定量法

189 (1) ピオグリタゾン塩酸塩 本品20個以上をとり、その
190 質量を精密に量り、粉末とする。ピオグリタゾン塩酸塩
191 (C₁₉H₂₀N₂O₃S·HCl)約33 mgに対応する量を精密に量り、
192 アセトニトリル/0.1 mol/L塩酸試液混液(9:1) 30 mLを加
193 え、20分間激しく振り混ぜた後、アセトニトリル/0.1
194 mol/L塩酸試液混液(9:1)を加えて、正確に50 mLとする。
195 この液を孔径0.2 μm以下のメンブランフィルターでろ過す
196 る。初めのろ液5 mLを除き、次のろ液5 mLを正確に量り、
197 内標準溶液5 mLを正確に加え、移動相を加えて50 mLとし、
198 試料溶液とする。別にピオグリタゾン塩酸塩標準品(別途
199 「ピオグリタゾン塩酸塩」と同様の方法で水分(2.48)を測定
200 しておく)約33 mgを精密に量り、アセトニトリル/0.1
201 mol/L塩酸試液混液(9:1)に溶かし、正確に50 mLとする。
202 この液5 mLを正確に量り、内標準溶液5 mLを正確に加え、
203 移動相を加えて50 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び

204	標準溶液20 μL につき、次の条件で液体クロマトグラフィー	256	質のピーク面積に対するグリメピリドのピーク面積の比 Q_T
205	(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	257	及び Q_S を求める。
206	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。	258	グリメピリド($\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$)の量(mg)
207	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)	259	$= M_S \times Q_T / Q_S \times 1 / 10$
208	$= M_S \times Q_T / Q_S$	260	M_S : 脱水物に換算したグリメピリド標準品の秤取量(mg)
209	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	261	内標準溶液 安息香酸エチルの移動相溶液(1 \rightarrow 10000)
210	取量(mg)	262	試験条件
211	内標準溶液 安息香酸エチルの移動相溶液(1 \rightarrow 10000)	263	(1)の試験条件を準用する。
212	試験条件	264	システム適合性
213	検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 228 nm)	265	システムの性能: ピオグリタゾン塩酸塩標準品33 mgに
214	カラム: 内径4.6 mm, 長さ5 cmのステンレス管に3 μm	266	グリメピリド標準原液5 mLを加え、アセトニトリル
215	の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シ	267	/0.1 mol/L塩酸試液混液(9: 1)を加えて50 mLとす
216	リカゲルを充填する。	268	る。この液5 mLに内標準溶液5 mLを加え、移動相を
217	カラム温度: 25 $^{\circ}\text{C}$ 付近の一定温度	269	加えて50 mLとする。この液20 μL につき、上記の条
218	移動相: リン酸二水素ナトリウム二水和物7.80 gを水に	270	件で操作するとき、ピオグリタゾン、内標準物質、グ
219	溶かし、1000 mLとした後、薄めたリン酸(1 \rightarrow 10)を	271	リメピリドの順に溶出し、グリメピリドと内標準物質
220	加えてpH 4.0に調整する。この液に500 mLアセトニ	272	の分離度は3以上である。
221	トリル500 mLを加える。	273	システムの再現性: 標準溶液20 μL につき、上記の条件
222	流量: ピオグリタゾンの保持時間が約2.3分になるよう	274	で試験を6回繰り返すとき、内標準物質のピーク面積
223	に調整する。	275	に対するグリメピリドのピーク面積の比の相対標準偏
224	システム適合性	276	差は1.0 %以下である。
225	システムの性能: ピオグリタゾン塩酸塩標準品33 mgに	277	貯法 容器 気密容器。
226	(2)のグリメピリド標準原液5 mLを加え、アセトニト	278	
227	リル/0.1 mol/L塩酸試液混液(9: 1)を加えて50 mL		
228	とする。この液5 mLに内標準溶液5 mLを加え、移動		
229	相を加えて50 mLとする。この液20 μL につき、上記		
230	の条件で操作するとき、ピオグリタゾン、内標準物質、		
231	グリメピリドの順に溶出し、ピオグリタゾンと内標準		
232	物質の分離度は4以上、グリメピリドと内標準物質の		
233	分離度は3以上である。		
234	システムの再現性: 標準溶液20 μL につき、上記の条件		
235	で試験を6回繰り返すとき、内標準物質のピーク面積		
236	に対するピオグリタゾンのピーク面積の比の相対標準		
237	偏差は、1.0 %以下である。		
238	(2) グリメピリド 本品20個以上をとり、その質量を精		
239	密に量り、粉末とする。グリメピリド($\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$)約3 mg		
240	に対応する量を精密に量り、アセトニトリル/0.1 mol/L塩		
241	酸試液混液(9: 1) 30 mLを加え、20分間激しく振り混ぜた		
242	後、アセトニトリル/0.1 mol/L塩酸試液混液(9: 1)を加え		
243	て正確に50 mLとする。この液を孔径0.2 μm 以下のメンブ		
244	ランフィルターでろ過する。初めのろ液5 mLを除き、次の		
245	ろ液5 mLを正確に量り、内標準溶液5 mLを正確に加え、移		
246	動相を加えて50 mLとし、試料溶液とする。別にグリメピリ		
247	ド標準品(別途「グリメピリド」と同様の方法で水分(2.48)		
248	を測定しておく)約30 mgを精密に量り、アセトニトリル/		
249	0.1 mol/L塩酸試液混液(9: 1)に溶かし、正確に50 mLとし、		
250	グリメピリド標準原液とする。この液10 mLを正確に量り、		
251	アセトニトリル/0.1 mol/L塩酸試液混液(9: 1)を加えて正		
252	確に100 mLとする。この液5 mLを正確に量り、内標準溶液		
253	5 mLを正確に加え、移動相を加えて50 mLとし、標準溶液		
254	とする。試料溶液及び標準溶液20 μL につき、次の条件で液		
255	体クロマトグラフィー(2.01)により試験を行い、内標準物		