

## グリメピリド 1mg 錠

溶出試験 本品 1 個をとり，試験液に pH7.5 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液 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 15 分後，溶出液 20mL 以上をとり，孔径 0.45  $\mu\text{m}$  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．別にグリメピリド標準品約 0.022g を精密に量り，アセトニトリルを加えて正確に 100mL とする．この液 2mL を正確に量り，アセトニトリル 8mL を正確に加えた後，pH7.5 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液を加えて正確に 200mL とする．この液 10mL を正確に量り，pH7.5 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液を加えて正確に 20mL とし，標準溶液とする．試料溶液及び標準溶液 50  $\mu\text{L}$  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，グリメピリドのピーク面積  $A_T$  及び  $A_S$  を測定する．

本品の 15 分間の溶出率が 75%以上のときは適合とする．

グリメピリド ( $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ ) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times \frac{9}{2}$$

$W_S$  : グリメピリド標準品の量 (mg)

$C$  : 1 錠中のグリメピリド ( $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ ) の表示量 (mg)

試験条件：

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：228nm）

カラム：内径 4.6mm，長さ 15cm のステンレス管に 5  $\mu\text{m}$  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 付近の一定温度

移動相：リン酸二水素ナトリウム二水和物 0.5g を水 500mL に溶かした液にアセトニトリル 500mL を加え，薄めたリン酸 (1 : 5) で pH3.5 に調整する．

流量：グリメピリドの保持時間が約 10 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  $\mu\text{L}$  につき，上記の条件で操作するとき，グリメピリドのピークの理論段数およびシンメトリー係数は，それぞれ 3000 以上，1.5 以下である．

システムの再現性：標準溶液 50  $\mu\text{L}$  につき，上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき，グリメピリドのピーク面積の相対標準偏差は 1.5% 以下である．

**リン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液, pH7.5** 0.05mol/L リン酸水素二ナトリウム試液 1000mL に, クエン酸一水和物 5.25g を水に溶かして 1000mL とした液を加え, pH7.5 に調整する.

**グリメピリド標準品** 次の規格に適合するもので, 必要ならば下記の方法で精製する.

**精製法** 本品を水/エタノール (99.5) 混液に水酸化ナトリウムで溶解させ, ろ過後, 硝酸酸性として析出させ, 更に 80 の水で洗浄して精製する.

**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**

(1)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  $3369\text{cm}^{-1}$ ,  $3289\text{cm}^{-1}$ ,  $1707\text{cm}^{-1}$ ,  $1675\text{cm}^{-1}$ ,  $1346\text{cm}^{-1}$ ,  $1155\text{cm}^{-1}$  及び  $617\text{cm}^{-1}$  付近に吸収を認める.

(2)本品 0.02g を重水素化ジメチルスルホキシド 0.5mL に溶かし, 核磁気共鳴スペクトル測定用テトラメチルシランを基準物質として核磁気共鳴スペクトル測定法 ( $^1\text{H}$ ) により測定するとき, 2.0ppm 付近及び 4.2ppm 付近に単一線のシグナル A 及び B を, 7.8ppm 付近に二重線のシグナル C を示し, 各シグナルの面積強度比 A:B:C は, ほぼ 3 : 2 : 2 である.

**純度試験**

**第 1 法** 本品 0.010g を薄めたアセトニトリル (9 : 10) 50mL に溶かし, 試料溶液とする. この液 1mL を正確に量り, 薄めたアセトニトリル (9 : 10) を加えて正確に 250mL とし, 標準溶液とする. 試料溶液及び標準溶液 10  $\mu\text{L}$  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う. それぞれの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, 試料溶液のスルホンアミド体 (グリメピリドに対する相対保持時間は約 0.3) のピーク面積は標準溶液のグリメピリドのピーク面積の 5/4 倍より大きくない. また, 試料溶液のグリメピリド及びスルホンアミド体以外のピークの合計面積は標準溶液のグリメピリドのピーク面積より大きくない.

**試験条件**

検出器: 紫外吸光光度計 (測定波長: 228nm)

カラム: 内径 4mm, 長さ 25cm のステンレス管に 3  $\mu\text{m}$  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 付近の一定温度

移動相: リン酸二水素ナトリウム 0.5g を水 500mL に溶かした液にアセトニトリル 500mL を加え, 薄めたリン酸 (1 : 5) で pH3.5 に調整する.

流量: グリメピリドの保持時間が約 20 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: 試料溶液 10  $\mu\text{L}$  につき, 上記の条件で操作するとき,

グリメピリドのピークの理論段数は，10000 段以上である．  
検出感度：標準溶液 10 μL から得たグリメピリドのピーク高さがフルスケールの 5～15% 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グリメピリドの保持時間の約 1.5 倍の範囲．

第 2 法 本品 0.020g をジクロロメタン 10mL に溶かし，試料溶液とする．この液 3mL を正確に量り，ジクロロメタンを加えて正確に 500mL 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法により試験を行う．それぞれの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，試料溶液のグリメピリド以外のピークの合計面積は，標準溶液のグリメピリドのピーク面積より大きくない．

#### 試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：235nm）  
カラム：内径 3mm，長さ 15cm のステンレス管に 5 μm の液体クロマトグラフ用ヒドロキシプロピ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：ヘキサン/クロロホルム/エタノール（99.5）/酢酸（100）混液（863：128：8：1）  
流量：グリメピリドの保持時間が約 27 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：グリメピリド及びカラム選定用シス体 5mg ずつにジクロロメタンを加えて 50mL とする．この液 10 μL につき，上記の条件で操作するとき，シス体，グリメピリドの順に溶出し，その分離度は 1.6 以上である．

検出感度：標準溶液 10 μL から得たグリメピリドのピーク高さがフルスケールの 5～15% 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グリメピリドの保持時間の約 1.5 倍の範囲．

含量 99.0%以上

定量法 本品約 0.3g を精密に量り，*N,N*-ジメチルホルムアミド 55mL 及びメタノール 5mL を加えて溶かし，0.1mol/L テトラブチルアンモニウムヒドロキシド・メタノール液で滴定する（電位差滴定法）．同様の方法で空試験を行い，補正する．

0.1mol/L テトラブチルアンモニウムヒドロキシド・メタノール液 1mL  
=49.06mg C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S

#### 試薬及び試液

本品は定量するとき、グリメピリドのシス体( $C_{24}H_{34}N_4O_5S$ : 490.62)97.0%以上を含む。

**精製法** 必要に応じて、本品を水/エタノール(99.5)混液に水酸化ナトリウムで溶解させ、ろ過後、ろ液を硝酸酸性として析出させ、更に80の水で洗浄して精製する。

**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** 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  $3404\text{cm}^{-1}$ ,  $3385\text{cm}^{-1}$ ,  $3310\text{cm}^{-1}$ ,  $1699\text{cm}^{-1}$ ,  $1682\text{cm}^{-1}$ ,  $1357\text{cm}^{-1}$  及び  $1157\text{cm}^{-1}$  付近に吸収を認める。

**定量法** 本品 0.1g を精密に量り、*N,N*-ジメチルホルムアミド 55mL 及びメタノール液 5mL を加えて溶かし、0.1mol/L テトラブチルアンモニウムヒドロキシド・メタノール液で滴定する(電位差滴定法)。同様の方法で空試験を行い、補正する。

0.1mol/L テトラブチルアンモニウムヒドロキシド・メタノール液 1mL  
=49.06mg  $C_{24}H_{34}N_4O_5S$

#### 容量分析用標準液

0.1mol/L テトラブチルアンモニウムヒドロキシド・メタノール液

1000mL 中テトラブチルアンモニウムヒドロキシド [( $C_4H_9$ )<sub>4</sub>NOH : 259.48] 25.948g を含む。

**調製** 用時、テトラブチルアンモニウムヒドロキシド 26.0g に対応する量の 10%テトラブチルアンモニウムヒドロキシド・メタノール試液をとり、メタノールを加えて 1000mL とし、次の標定を行う。

**標定** 安息香酸をデシケーター(シリカゲル)で 24 時間乾燥し、その約 0.3g を精密に量り、アセトン 50mL に溶かし、0.1mol/L テトラブチルアンモニウムヒドロキシド・メタノール液で滴定する(電位差滴定法)。同様の方法で空試験を行い、補正する。

0.1mol/L テトラブチルアンモニウムヒドロキシド・メタノール液 1mL  
=12.212mg  $C_6H_5COOH$

注意：密栓して保存する。長く保存したものは標定し直して用いる。

## グリメピリド 3mg 錠

溶出試験 本品 1 個をとり，試験液に pH7.5 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液 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 60 分後，溶出液 20mL 以上をとり，孔径 0.45  $\mu\text{m}$  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 7mL を正確に量り，pH7.5 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液を加えて正確に 20mL とし，試料溶液とする．別にグリメピリド標準品約 0.022g を精密に量り，アセトニトリルを加えて正確に 100mL とする．この液 2mL を正確に量り，アセトニトリル 8mL を正確に加えた後，pH7.5 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液を加えて正確に 200mL とする．この液 10mL を正確に量り，pH7.5 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液を加えて正確に 20mL とし，標準溶液とする．試料溶液及び標準溶液 50  $\mu\text{L}$  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，グリメピリドのピーク面積  $A_T$  及び  $A_S$  を測定する．

本品の 60 分間の溶出率が 85%以上のときは適合とする．

グリメピリド ( $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ ) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times \frac{90}{7}$$

$W_S$  : グリメピリド標準品の量 (mg)

$C$  : 1 錠中のグリメピリド ( $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ ) の表示量 (mg)

試験条件：

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：228nm）

カラム：内径 4.6mm，長さ 15cm のステンレス管に 5  $\mu\text{m}$  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 付近の一定温度

移動相：リン酸二水素ナトリウム二水和物 0.5g を水 500mL に溶かした液にアセトニトリル 500mL を加え，薄めたリン酸(1 : 5)で pH3.5 に調整する．

流量：グリメピリドの保持時間が約 10 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  $\mu\text{L}$  につき，上記の条件で操作するとき，グリメピリドのピークの理論段数およびシンメトリー係数は，それぞれ 3000 以上，1.5 以下である．

システムの再現性：標準溶液 50  $\mu\text{L}$  につき，上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき，グリメピリドのピーク面積の相対標準偏差は 1.5% 以下である．

**グリメピリド標準品** 次の規格に適合するもので、必要ならば下記の方法で精製する。

**精製法** 本品を水/エタノール(99.5)混液に水酸化ナトリウムで溶解させ、ろ過後、硝酸酸性として析出させ、更に80℃の水で洗浄して精製する。

**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**

(1) 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  $3369\text{cm}^{-1}$ 、 $3289\text{cm}^{-1}$ 、 $1707\text{cm}^{-1}$ 、 $1675\text{cm}^{-1}$ 、 $1346\text{cm}^{-1}$ 、 $1155\text{cm}^{-1}$  及び  $617\text{cm}^{-1}$  付近に吸収を認める。

(2) 本品 0.02g を重水素化ジメチルスルホキシド 0.5mL に溶かし、核磁気共鳴スペクトル測定用テトラメチルシランを基準物質として核磁気共鳴スペクトル測定法( $^1\text{H}$ )により測定するとき、2.0ppm 付近及び 4.2ppm 付近に単一線のシグナル A 及び B を、7.8ppm 付近に二重線のシグナル C を示し、各シグナルの面積強度比 A:B:C は、ほぼ 3 : 2 : 2 である。

**純度試験**

**第1法** 本品 0.010g を薄めたアセトニトリル(9 : 10) 50mL に溶かし、試料溶液とする。この液 1mL を正確に量り、薄めたアセトニトリル(9 : 10)を加えて正確に 250mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 10  $\mu\text{L}$  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う。それぞれの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、試料溶液のスルホンアミド体(グリメピリドに対する相対保持時間は約 0.3)のピーク面積は標準溶液のグリメピリドのピーク面積の 5/4 倍より大きくない。また、試料溶液のグリメピリド及びスルホンアミド体以外のピークの合計面積は標準溶液のグリメピリドのピーク面積より大きくない。

**試験条件**

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：228nm)

カラム：内径 4mm、長さ 25cm のステンレス管に 3  $\mu\text{m}$  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℃ 付近の一定温度

移動相：リン酸二水素ナトリウム 0.5g を水 500mL に溶かした液にアセトニトリル 500mL を加え、薄めたリン酸(1 : 5)で pH3.5 に調整する。

流量：グリメピリドの保持時間が約 20 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：試料溶液 10  $\mu\text{L}$  につき、上記の条件で操作するとき、グリメピリドのピークの理論段数は、10000 段以上である。

検出感度：標準溶液 10  $\mu\text{L}$  から得たグリメピリドのピーク高さがフルスケールの 5 ~ 15% 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グリメピリドの保持時間の約 1.5 倍の範囲。

第 2 法 本品 0.020g をジクロロメタン 10mL に溶かし、試料溶液とする。この液 3mL を正確に量り、ジクロロメタンを加えて正確に 500mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 10  $\mu$ 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う。それぞれの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、試料溶液のグリメピリド以外のピークの合計面積は、標準溶液のグリメピリドのピーク面積より大きくない。

#### 試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：235nm）

カラム：内径 3mm，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ヒドロキシプロピ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：ヘキサン/クロロホルム/エタノール（99.5）/酢酸（100）混液（863：128：8：1）

流量：グリメピリドの保持時間が約 27 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：グリメピリド及びカラム選定用シス体 5mg ずつにジクロロメタンを加えて 50mL とする。この液 10  $\mu$ L につき、上記の条件で操作するとき、シス体、グリメピリドの順に溶出し、その分離度は 1.6 以上である。

検出感度：標準溶液 10  $\mu$ L から得たグリメピリドのピーク高さがフルスケールの 5～15% 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グリメピリドの保持時間の約 1.5 倍の範囲。

含量 99.0%以上

定量法 本品約 0.3g を精密に量り、*N,N*-ジメチルホルムアミド 55mL 及びメタノール 5mL を加えて溶かし、0.1mol/L テトラブチルアンモニウムヒドロキシド・メタノール液で滴定する（電位差滴定法）。同様の方法で空試験を行い、補正する。

0.1mol/L テトラブチルアンモニウムヒドロキシド・メタノール液 1mL  
=49.06mg  $C_{24}H_{34}N_4O_5S$

#### 試薬及び試液

本品は定量するとき、グリメピリドのシス体( $C_{24}H_{34}N_4O_5S$ : 490.62)97.0% 以上を含む。

精製法 必要に応じて、本品を水/エタノール（99.5）混液に水酸化ナトリウ

ムで溶解させ、ろ過後、ろ液を硝酸酸性として析出させ、更に 80 の水で洗淨して精製する。

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  $3404\text{cm}^{-1}$ 、 $3385\text{cm}^{-1}$ 、 $3310\text{cm}^{-1}$ 、 $1699\text{cm}^{-1}$ 、 $1682\text{cm}^{-1}$ 、 $1357\text{cm}^{-1}$  及び  $1157\text{cm}^{-1}$  付近に吸収を認める。

定量法 本品 0.1g を精密に量り、*N,N*-ジメチルホルムアミド 55mL 及びメタノール液 5mL を加えて溶かし、0.1mol/L テトラブチルアンモニウムヒドロキシド・メタノール液で滴定する（電位差滴定法）。同様の方法で空試験を行い、補正する。

0.1mol/L テトラブチルアンモニウムヒドロキシド・メタノール液 1mL  
=49.06mg  $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$

#### 容量分析用標準液

0.1mol/L テトラブチルアンモニウムヒドロキシド・メタノール液

1000mL 中テトラブチルアンモニウムヒドロキシド〔 $(\text{C}_4\text{H}_9)_4\text{NOH}$  : 259.48〕25.948g を含む。

調製 用時、テトラブチルアンモニウムヒドロキシド 26.0g に対応する量の 10%テトラブチルアンモニウムヒドロキシド・メタノール試液をとり、メタノールを加えて 1000mL とし、次の標定を行う。

標定 安息香酸をデシケーター（シリカゲル）で 24 時間乾燥し、その約 0.3g を精密に量り、アセトン 50mL に溶かし、0.1mol/L テトラブチルアンモニウムヒドロキシド・メタノール液で滴定する（電位差滴定法）。同様の方法で空試験を行い、補正する。

0.1mol/L テトラブチルアンモニウムヒドロキシド・メタノール液 1mL  
=12.212mg  $\text{C}_6\text{H}_5\text{COOH}$

注意：密栓して保存する。長く保存したものは標定し直して用いる。