

グリメピリド錠 Glimepiride Tablets

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。溶出試験を開始し、規定時間後、溶出液 20mL 以上をとり、孔径 0.45 μ 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 V mL を正確に量り、表示量に従い 1mL 中にグリメピリド(C₂₄H₃₄N₄O₅S)約 1.1 μ g を含む液となるように 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 V mL 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、アセトニトリルに溶かし、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 μ 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。

本品が溶出規格を満たすときは適合とする。

グリメピリド(C₂₄H₃₄N₄O₅S)の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_s \times \frac{A_T}{A_s} \times \frac{V'}{V} \times \frac{1}{C} \times \frac{9}{2}$$

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(C₂₄H₃₄N₄O₅S)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 μ 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 $^{\circ}$ C 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 \rightarrow 5)を加えて 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 μ 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及びシンメトリー係数は、それぞれ 3000 段

以上, 1.5 以下である.

システムの再現性: 標準溶液 50 μ 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.

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
1mg	15 分	75%以上
3mg	60 分	80%以上

グリメピリド標準品 $C_{24}H_{34}N_4O_5S$: 490.62 1-{4-[2-(3-Ethyl-4-methyl-2-oxo-3-pyrroline-1-carboxamido)ethyl]phenylsulfonyl}-3-(*trans*-4-methylcyclohexyl)ureaで, 下記の規格に適合するもの. 必要な場合には次に示す方法により精製する.

精製法 本品にメタノール/水混液 (9 : 1) を加え, 水酸化ナトリウム溶液 (33 \rightarrow 100) を加えて溶解した後, ろ過する. ろ液を硝酸酸性とした後, 析出した結晶をろ取り, 80 $^{\circ}$ Cの水で洗う. 得られた結晶を約 50 $^{\circ}$ Cで約 28 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

- (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 3370 cm^{-1} , 3290 cm^{-1} , 1707 cm^{-1} , 1675 cm^{-1} , 1346 cm^{-1} , 1155 cm^{-1} 及び 617 cm^{-1} 付近に吸収を認める.
- (2) 本品の核磁気共鳴スペクトル測定用重水素化ジメチルスルホキシド溶液(1 \rightarrow 25)につき, 核磁気共鳴スペクトル測定用テトラメチルシランを内部基準物質として核磁気共鳴スペクトル測定法(1H)により測定するとき, δ 2.0ppm付近及び δ 4.2ppm付近に単一線のシグナルA及びBを, δ 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.

類縁物質

- (1) 本品 0.010g を薄めたアセトニトリル(9 \rightarrow 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 \rightarrow 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 μ 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のピークに対する相対保持時間約 0.3 のピーク面積は, 標準溶液のグリメピリドのピークの面積の 5/4 より大きくない. また, 試料溶液のグリメピリド及びグリメピリドのピークに対する相対保持時間約 0.3 のピーク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 μ 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 $^{\circ}$ C 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 \rightarrow 5)を加えて 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。

面積測定範囲：溶媒の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

システム適合性

検出の確認：標準溶液 10mL を正確に量り，薄めたアセトニトリル(9 \rightarrow 10)を加えて正確に 50mL とする。この液 10 μ L から得たグリメピリドのピーク面積が，標準溶液 10 μ L から得たグリメピリドのピーク面積の 15～25%になることを確認する。

システムの性能：標準溶液 10 μ 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及びシンメトリー係数は，それぞれ 10000 段以上、1.5 以下である。

システムの再現性：標準溶液 10 μ 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 2.0%以下である。

(2) 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 μ 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 μ 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 $^{\circ}$ C 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。

面積測定範囲：溶媒の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

システム適合性

検出の確認：標準溶液 5mL を正確に量り，ジクロロメタンを加えて正確

に 50mL とする。この液 10 μ L から得たグリメピリドのピーク面積が、標準溶液 10 μ L から得たグリメピリドのピーク面積の 6~14%になることを確認する。

システムの性能：グリメピリド及びグリメピリドシス体 5mg ずつをジクロロメタン 50mL に溶かす。この液 10 μ L につき、上記の条件で操作するとき、グリメピリドシス体、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。

システムの再現性：標準溶液 10 μ 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 2.0% 以下である。

水分 0.5%以下 (0.5g, 容量滴定法, 直接滴定)

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 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液 1mL
=49.06mgC₂₄H₃₄N₄O₅S

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。

グリメピリドシス体 1-{4-[2-(3-Ethyl-4-methyl-2-oxo-3-pyrroline-1-carboxamido)ethyl]phenylsulfonyl}-3-(*cis*-4-methylcyclohexyl)urea

C₂₄H₃₄N₄O₅S 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 3400cm⁻¹, 3390cm⁻¹, 3310cm⁻¹, 1699cm⁻¹, 1682cm⁻¹, 1357cm⁻¹ 及び 1157cm⁻¹ 付近に吸収を認める。