

ピモベンダン 1.25 mg カプセル

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（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 15 分後，溶出液 20 mL 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 10 mL を除き，次のろ液を試料溶液とする．別にピモベンダン標準品をシリカゲルを乾燥剤として 105 °C で 4 時間減圧乾燥し，その約 0.028 g を精密に量り，メタノールに溶かし，正確に 100 mL とする．この液 2 mL を正確に量り，メタノールを加えて正確に 200 mL とする．更にこの液 10 mL を正確に量り，水を加えて正確に 20 mL 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，それぞれの液のピモベンダンのピーク面積 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．

ピモベンダン ($C_{19}H_{18}N_4O_2$) 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 : ピモベンダン標準品の量 (mg)

C : 1 カプセル中のピモベンダン ($C_{19}H_{18}N_4O_2$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：268 nm）

カラム：内径 4.6 mm，長さ 15 cm 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：30°C 付近の一定温度

移動相：水/アセトニトリル混液（3：2）1000 mL にラウリル硫酸ナトリウム 2 g 及びリン酸二水素ナトリウム二水和物 2 g を加えて，薄めたリン酸（1 $\rightarrow$ 10）で pH 3.8 に調整する．

流量：ピモベンダンの保持時間が約 7 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，ピモベンダ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 2000 段以上，2.0 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，ピモベンダンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である．

ピモベンダン標準品 $C_{19}H_{18}N_4O_2$: 334.38 (±) -4,5-ジヒドロ-6-[2-(p-メトキ

シフェニル)-5-ベンズイミダゾリル]-5-メチル-3(2*H*)-ピリダジノン で、下記に適合するもの。必要ならば次に示す方法で精製する。

精製法 ピモベンダン10 gをとり、トルエン50 mLを加え、加熱還流する。冷後、結晶をろ取し、105℃、減圧で恒量になるまで乾燥する。

性状 本品は白色～微黄色の粉末である。

確認試験 本品を乾燥し、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1670 cm⁻¹、1614 cm⁻¹、1254 cm⁻¹、838 cm⁻¹及び812 cm⁻¹付近に吸収を認める。

純度試験 類縁物質 本品約 50 mg を量り、メタノールに溶かし 10 mL とし、試料溶液とする。この液 1 mL を正確に量り、メタノールを加えて正確に 100 mL とし標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 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、試料溶液のピモベンダン、溶媒及びシステム由来のピーク以外の個々のピーク面積は、標準溶液のピモベンダンのピーク面積の 10 分の 1 より大きくない。また、試料溶液のピモベンダン、溶媒及びシステム由来のピーク以外のピークの合計面積は、標準溶液のピモベンダンのピーク面積の 10 分の 2 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：290 nm）

カラム：内径 4.6 mm、長さ 12.5 cm 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：45° C 付近の一定温度

移動相 A：リン酸二水素カリウム 3 g を水 950 mL に溶かし、1 mol/L リン酸で pH 2.5 に調整した後、水を加えて 1000 mL とする。

移動相 B：アセトニトリル

移動相の送液：移動相 A 及び B の混合比を次のように変えて直線濃度勾配制御する。

注入後からの時間 (分)	移動相 A (%)	移動相 B (%)
0～ 6	85 → 80	15 → 20
6～20	80 → 20	20 → 80

流量：毎分 1 mL

面積測定時間：約 20 分間

システム適合性

検出の確認：標準溶液 5 mL を量り，メタノールを加えて 50 mL とした液 10 μ L から得たピモベンダンのピーク面積が標準溶液のピモベンダンのピーク面積の 7～13%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，ピモベンダ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 2000 段以上，2.0 以下である．

システム再現性：標準溶液 10 μ L につき 6 回試験を行うとき，ピモベンダンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0%以下である．

水分含量 0.5%以下 (0.5 g，容量滴定法，直接滴定)

含量 99.0%以上

定量法 本品を乾燥し，その約 0.25 g を精密に量り，ギ酸 5 mL に溶かし，無水酢酸 10 mL 及び酢酸 (100) 70 mL を加え，0.1 mol/L 過塩素酸で滴定する (電位差滴定法)．同様の方法で空試験を行い，補正する．



ピモベンダン 2.5mg カプセル

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（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15分後、溶出液 20 mL 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 10 mL を除き、次のろ液5 mLを正確にとり、試験液を加えて正確に10 mLとし試料溶液とする。別にピモベンダン標準品をシリカゲルを乾燥剤として105℃で4時間減圧乾燥し、その約 0.028 g を精密に量り、メタノールに溶かし、正確に 100 mLとする。この液2 mLを正確に量り、メタノールを加えて正確に200 mLとする。更にこの液10 mLを正確に量り、水を加えて正確に20 mL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、それぞれの液のピモベンダンのピーク面積 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。

ピモベンダン ($\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_s \times \frac{A_t}{A_s} \times \frac{1}{C} \times 9$$

W_s : ピモベンダン標準品の量 (mg)

C : 1 カプセル中のピモベンダン ($\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：268 nm）

カラム：内径 4.6 mm，長さ 15 cm 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：30℃ 付近の一定温度

移動相：水/アセトニトリル混液（3：2）1000 mLにラウリル硫酸ナトリウム2 g 及びリン酸二水素ナトリウム二水和物2 gを加えて、薄めたリン酸（1→10）でpH3.8に調整する。

流量：ピモベンダンの保持時間が約 7 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 μL につき、上記の条件で操作するとき、ピモベンダ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2000段以上、2.0 以下である。

システムの再現性：標準溶液 50 μL につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、ピモベンダンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0%以下である。

ピモベンダン標準品 $C_{19}H_{18}N_4O_2$: 334.38 (±) -4,5-ジヒドロ-6-[2-(p-メトキシフェニル)-5-ベンズイミダゾリル]-5-メチル-3(2*H*)-ピリダジノン で、下記に適合するもの。必要ならば次に示す方法で精製する。

精製法 ピモベンダン10 gをとり、トルエン50 mLを加え、加熱還流する。冷後、結晶をろ取し、105℃、減圧で恒量になるまで乾燥する。

性状 本品は白色～微黄色の粉末である。

確認試験 本品を乾燥し、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1670 cm^{-1} 、1614 cm^{-1} 、1254 cm^{-1} 、838 cm^{-1} 及び812 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

純度試験 類縁物質 本品約 50 mg を量り、メタノールに溶かし 10 mL とし、試料溶液とする。この液 1 mL を正確に量り、メタノールを加えて正確に 100 mL とし標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 10 μ 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、試料溶液のピモベンダン、溶媒及びシステム由来のピーク以外の個々のピーク面積は、標準溶液のピモベンダンのピーク面積の 10 分の 1 より大きくない。また、試料溶液のピモベンダン、溶媒及びシステム由来のピーク以外のピークの合計面積は、標準溶液のピモベンダンのピーク面積の 10 分の 2 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：290 nm）

カラム：内径 4.6 mm、長さ 12.5 cm 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：45° C 付近の一定温度

移動相 A：リン酸二水素カリウム 3 g を水 950 mL に溶かし、1 mol/L リン酸で pH 2.5 に調整した後、水を加えて 1000 mL とする。

移動相 B：アセトニトリル

移動相の送液：移動相 A 及び B の混合比を次のように変えて直線濃度勾配制御する。

注入後からの時間 (分)	移動相 A (%)	移動相 B (%)
0～ 6	85 → 80	15 → 20
6～20	80 → 20	20 → 80

流量：毎分 1 mL

面積測定時間：約 20 分間

システム適合性

検出の確認：標準溶液 5 mL を量り，メタノールを加えて 50 mL とした液 10 μ L から得たピモベンダンのピーク面積が標準溶液のピモベンダンのピーク面積の 7～13%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，ピモベンダ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 2000 段以上，2.0 以下である．

システム再現性：標準溶液 10 μ L につき 6 回試験を行うとき，ピモベンダンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0%以下である．

水分含量 0.5%以下 (0.5 g，容量滴定法，直接滴定)

含量 99.0%以上

定量法 本品を乾燥し，その約 0.25 g を精密に量り，ギ酸 5 mL に溶かし，無水酢酸 10 mL 及び酢酸 (100) 70 mL を加え，0.1 mol/L 過塩素酸で滴定する (電位差滴定法)．同様の方法で空試験を行い，補正する．

