

## ピモベンダンカプセル Pimobendan Capsules

**溶出性** 〈6.10〉 本品 1 個をとり、試験液に水 900mLを用い、パドル法(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。溶出試験を開始し、規定時間後、溶出液 20mL以上をとり、孔径 0.45 $\mu$ 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VmLを正確に量り、表示量に従い 1mL中にピモベンダン(C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>)約 1.4 $\mu$ gを含む液となるように水を加えて正確にV'mLとし、試料溶液とする。別にピモベンダン標準品(別途 0.5gにつき、容量滴定法、直接滴定により水分〈2.48〉を測定しておく)約 28mgを精密に量り、メタノールに溶かし、正確に 100mLとする。この液 2mLを正確に量り、メタノールを加えて正確に 200mLとする。更にこの液 10mLを正確に量り、水を加えて正確に 20mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 50 $\mu$ L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、それぞれの液のピモベンダンのピーク面積A<sub>T</sub>及びA<sub>S</sub>を測定する。

本品が溶出規格を満たすときは適合とする。

ピモベンダン(C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>)の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_S \times (A_T/A_S) \times (V'/V) \times (1/C) \times (9/2)$$

W<sub>S</sub> : 脱水物に換算したピモベンダン標準品の秤取量(mg)

C : 1 カプセル中のピモベンダン(C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>)の表示量(mg)

### 試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計(測定波長 : 268nm)

カラム : 内径 4.6mm, 長さ 15cm のステンレス管に 5 $\mu$ m の液体クロマトグラフィー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 : ラウリル硫酸ナトリウム 2g 及びリン酸二水素ナトリウム二水和物 2g を水/アセトニトリル混液(3 : 2)1000mL に溶かし、薄めたリン酸(1→10)を加え、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 $\mu$ 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 $\mu$ 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。

#### 溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
1.25mg	15 分	75%以上
2.5mg	15 分	75%以上

**ピモベンダン標準品**  $C_{19}H_{18}N_4O_2$  : 334.37 (±)-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** ピモベンダン 10g にトルエン 50mL を加え、加熱還流する。冷後、結晶をろ取し、105°C、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** 本品につき、赤外吸収スペクトル測定法〈2.25〉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。

**類縁物質** 本品 50mg をメタノール 10mL に溶かし、試料溶液とする。この液 1mL を正確に量り、メタノールを加えて正確に 100mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 10 $\mu$ L 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〉により試験を行う。必要ならば、メタノール 10  $\mu$ L につき、同様に操作し、ベースラインの変動を補正する。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以外のピーク面積は、標準溶液のピモベンダンのピーク面積の 1/10 より大きくない。また、試料溶液のピモベンダン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 1/5 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：290nm)

カラム：内径 4.6mm、長さ 12.5cm のステンレス管に 5 $\mu$ m の液体クロマトグラフィー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 3g を水 950mL に溶かし、薄めたリン酸 (1→15)を加え、pH 2.5 に調整した後、水を加えて 1000mL 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濃度勾配制御する。

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

流量：毎分 1mL

面積測定範囲：溶媒のピークの後から約 20 分間

システム適合性

検出の確認：標準溶液 5mL を正確に量り，メタノールを加えて正確に 50mL とする．この液 10 $\mu$ 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 $\mu$ 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 10 $\mu$ 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．

水分 〈2.48〉 0.5%以下(0.5g，容量滴定法，直接滴定)．

含量 換算した脱水物に対し 99.0%以上． 定量法 本品約 0.25g を精密に量り，ギ酸 5mL に溶かし，無水酢酸 10mL 及び酢酸(100)70mL を加え，0.1mol/L 過塩素酸で滴定 〈2.50〉 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過塩素酸 1mL = 33.44mg C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>