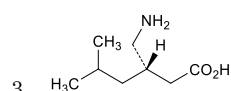


# 1 プレガバリン

## 2 Pregabalin



4  $C_8H_{17}NO_2$  : 159.23

5 (3S)-3-(Aminomethyl)-5-methylhexanoic acid

6 [148553-50-8]

7 本品は定量するとき、換算した脱水物に対し、プレガバリ  
8 ン( $C_8H_{17}NO_2$ ) 98.0 ~ 102.0%を含む。

9 **性状** 本品は白色の結晶性の粉末である。

10 本品は水にやや溶けにくく、エタノール(99.5)に溶けにく  
11 い。

12 旋光度  $[\alpha]_D^{20}$  : +10 ~ +12° (脱水物に換算したもの  
13 0.2 g, 水, 20 mL, 100 mm)。

14 **確認試験** 本品につき、赤外吸収スペクトル測定法 (2.25) の  
15 臭化カリウム錠剤法により試験を行い、本品のスペクトルと  
16 本品の参照スペクトル又はプレガバリン標準品のスペクトル  
17 を比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同  
18 様の強度の吸収を認める。

### 19 純度試験

20 (1) 類縁物質

21 (i) 極性類縁物質 本品0.1 gを移動相に溶かし、10 mL  
22 とし、試料溶液とする。この液1 mLを正確に量り、移動相  
23 を加えて正確に10 mLとする。この液1 mLを正確に量り、  
24 移動相を加えて正確に100 mLとし、標準溶液とする。試料  
25 溶液及び標準溶液20  $\mu$ Lずつを正確にとり、次の条件で液体  
26 クロマトグラフィー (2.01) により試験を行う。試料溶液の  
27 プレガバリン以外のピーク面積 $A_T$ 及び標準溶液のプレガバ  
28 リンのピーク面積 $A_S$ を自動積分法により測定し、次式によ  
29 り極性類縁物質の量を求めるとき、個々の極性類縁物質は  
30 0.10%以下である。ただし、プレガバリンに対する相対保持  
31 時間約0.6の類縁物質Cのピーク面積は自動積分法で求めた  
32 面積に感度係数0.01を乗じた値とする。

$$33 \text{ 極性類縁物質の量(\%)} = A_T / A_S \times 1 / 10$$

### 34 試験条件

35 検出器、カラム、カラム温度、移動相及び流量は定量法  
36 の試験条件を準用する。

37 面積測定範囲：溶媒のピークの後からプレガバリンの溶  
38 出終了までの範囲

### 39 システム適合性

40 システムの性能及びシステムの再現性は定量法のシステ  
41 ム適合性を準用する。

42 検出の確認：標準溶液5 mLを正確に量り、移動相を加  
43 えて正確に10 mLとする。この液20  $\mu$ Lから得たプレ  
44 ガバリンのピーク面積が、標準溶液のプレガバリンの  
45 ピーク面積の35 ~ 65%になることを確認する。

46 (ii) 非極性類縁物質 本品0.1 gを移動相に溶かし、10  
47 mLとし、試料溶液とする。この液1 mLを正確に量り、移動  
48 相を加えて正確に100 mLとし、標準溶液とする。試料溶液

49 及び標準溶液20  $\mu$ Lずつを正確にとり、次の条件で液体クロ  
50 マトグラフィー (2.01) により試験を行う。試料溶液の各々  
51 のピーク面積 $A_T$ 及び標準溶液のプレガバリンのピーク面積  
52  $A_S$ を自動積分法により測定し、次式により個々の非極性類  
53 縁物質の量を求めるとき、プレガバリンに対する相対保持時  
54 間約2.4の類縁物質Aの量は0.15%以下であり、類縁物質A以  
55 外の非極性類縁物質の量は0.10%以下である。ただし、試料  
56 溶液のプレガバリンに対する相対保持時間約2.4の類縁物質  
57 A及び相対保持時間約2.8の類縁物質Dのピーク面積は自動積  
58 分法で求めた面積にそれぞれ感度係数0.05及び0.01を乗じた  
59 値とする。

$$60 \text{ 非極性類縁物質の量(\%)} = A_T / A_S$$

### 61 試験条件

62 検出器、カラム、カラム温度及び流量は定量法の試験条  
63 件を準用する。

64 移動相：リン酸二水素カリウム3.40 gを水1000 mLに溶  
65 かし、アンモニア水(28)を加えてpH 6.3に調整する。  
66 この液450 mLに液体クロマトグラフィー用メタノール  
67 550 mLを加える。

68 面積測定範囲：プレガバリンのピークの後から試料注入  
69 後30分まで

### 70 システム適合性

71 システムの性能：標準溶液20  $\mu$ Lにつき、上記の条件で  
72 操作するとき、プレガバリンのピークの理論段数及び  
73 シンメトリー係数は、それぞれ4000段以上、1.8以下  
74 である。

75 システムの再現性：標準溶液5mLを正確に量り、移動  
76 相を加えて正確に100mLとする。この液20 $\mu$ Lにつき、  
77 上記の条件で試験を6回繰り返し返すとき、プレガバリン  
78 のピーク面積の相対標準偏差は10%以下である。

79 (iii) 総類縁物質 極性類縁物質及び非極性類縁物質で求め  
80 た類縁物質の量の合計は0.5%以下である。

81 (2) 鏡像異性体 本品20 mgを水に溶かし、10 mLとする。  
82 この液500  $\mu$ L、1-フルオロ-2,4-ジニトロフェニル-5-  
83 L-アラニンアミドのアセトニトリル溶液(1 $\rightarrow$ 200) 500  $\mu$ L及  
84 び炭酸水素ナトリウム溶液(21 $\rightarrow$ 250) 50  $\mu$ Lをバイアルにと  
85 り、密栓し、振り混ぜ、40℃で1時間放置した後、1 mol/L  
86 塩酸試液50  $\mu$ Lを加えて混和する。この液400  $\mu$ Lに移動相  
87 1600  $\mu$ Lを加え、試料溶液とする。試料溶液20  $\mu$ Lにつき、  
88 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  
89 い、試料溶液のプレガバリン誘導体のピーク面積 $A_2$ 及びプ  
90 レガバリン誘導体に対する相対保持時間約1.2の類縁物質  
91 B(鏡像異性体)誘導体のピーク面積 $A_1$ を自動積分法により測  
92 定するとき、 $A_1 / (A_1 + A_2)$ は0.0015以下である。

### 93 試験条件

94 検出器：紫外吸光光度計(測定波長：340 nm)

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

98 カラム温度：30℃付近の一定温度

99 移動相：薄めたトリエチルアミン(1 $\rightarrow$ 100)にリン酸を加  
100 えてpH 3.0に調整した液620 mLに液体クロマトグラ  
101 フィー用アセトニトリル380 mLを加える。

102 流量：プレガバリン誘導体の保持時間が約10分になる  
103 ように調整する。

104 システム適合性

105 システムの性能：試料溶液1 mLに移動相を加えて100  
106 mLとし、システム適合性試験用溶液とする。システ  
107 ム適合性試験用溶液20  $\mu$ Lにつき、上記の条件で操作  
108 するとき、プレガバリン誘導体のピークの理論段数及  
109 びシンメトリー係数は、それぞれ10000段以上、1.5  
110 以下である。

111 システムの再現性：システム適合性試験用溶液1 mLを  
112 取り、移動相を加えて20 mLとした液20  $\mu$ Lにつき、  
113 上記の条件で試験を6回繰り返すとき、プレガバリン  
114 誘導体のピーク面積の相対標準偏差は10%以下であ  
115 る。

116 水分 (2.48) 0.5%以下(0.2 g, 電量滴定法)。

117 強熱残分 (2.44) 0.1%以下(2 g)。

118 定量法 本品及びプレガバリン標準品(別途本品と同様の方法  
119 で水分 (2.48) を測定しておく)約0.1 gずつを精密に量り、そ  
120 れぞれを移動相に溶かして正確に10 mLとし、試料溶液及び  
121 標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液20  $\mu$ Lずつを正確に  
122 とり、次の条件で液体クロマトグラフィー (2.01) により試  
123 験を行う。それぞれの液のプレガバリンのピーク面積 $A_T$ 及  
124 び $A_S$ を測定する。

125 プレガバリン( $C_8H_{17}NO_2$ )の量(mg)= $M_S \times A_T / A_S$

126  $M_S$ ：脱水物に換算したプレガバリン標準品の秤取量(mg)

127 試験条件

128 検出器：紫外吸光光度計(測定波長：210 nm)

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

132 カラム温度：30℃付近の一定温度

133 移動相：リン酸二水素カリウム3.40 gを水1000 mLに溶  
134 かし、アンモニア水(28)を加えてpH 6.3に調整する。  
135 この液850 mLに液体クロマトグラフィー用メタノー  
136 ル150 mLを加える。

137 流量：毎分1.0 mL

138 システム適合性

139 システムの性能：標準溶液20  $\mu$ Lにつき、上記の条件で  
140 操作するとき、プレガバリンのピークの理論段数及び  
141 シンメトリー係数は、それぞれ6600段以上、1.1以下  
142 である。

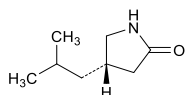
143 システムの再現性：標準溶液20  $\mu$ Lにつき、上記の条件  
144 で試験を6回繰り返すとき、プレガバリンのピーク面  
145 積の相対標準偏差は1.0%以下である。

146 貯法 容器 密閉容器。

147 その他

148 類縁物質A：

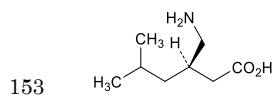
149 (4S)-4-(2-Methylpropyl)pyrrolidin-2-one



150

151 類縁物質B(鏡像異性体)：

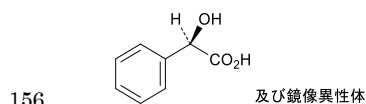
152 (3R)-3-(Aminomethyl)-5-methylhexanoic acid



153

154 類縁物質C：

155 (2R)-2-Hydroxy-2-phenylacetic acid

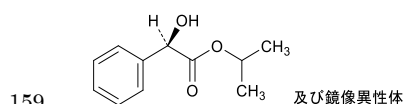


156

及び鏡像異性体

157 類縁物質D：

158 1-Methylethyl (2R)-2-hydroxy-2-phenylacetate



159

及び鏡像異性体

160

161 **9. 01 標準品(1)の項に次を追加する。**

162 プレガバリン標準品

163 **9. 41 試薬・試液の項に次を追加する。**

164 1-フルオロ-2,4-ジニトロフェニル-5-L-アラニンアミ

165 ド  $C_9H_9FN_4O_5$  明るい黄色又は橙色の結晶又は粉末であ

166 る。融点：融け始めの温度が226 ~ 229℃の範囲であること。

167