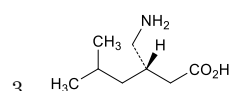


1 プレガバリン

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 $[\alpha]_D^{25}$: +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0.10 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 μ 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 μ 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0.10 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 μ 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 μ 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5 mLを正確に量り、移動
76 相を加えて正確に100 mLとする。この液20 μ Lにつ
77 き、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、プレガバ
78 リン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 μ 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→200) 500 μ L及
84 び炭酸水素ナトリウム溶液(21→250) 50 μ 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 μ Lを加えて混和する。この液400 μ Lに移動相
87 1600 μ Lを加え、試料溶液とする。試料溶液20 μ 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**

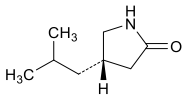
94 検出器：紫外吸光光度計(測定波長：340 nm)

95 カラム：内径4.6 mm、長さ25 cmのステンレス管に5
96 μ 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

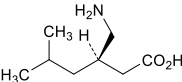
99 移動相：薄めたトリエチルアミン(1→100)にリン酸を加
100 えてpH 3.0に調整した液620 mLに液体クロマトグラ
101 フィー用アセトニトリル380 mLを加える。

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 μL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 μL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 μL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 μm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 μL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 μL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



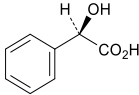
150

151 類縁物質B(鏡像異性体)：
152 (3R)-3-(Aminomethyl)-5-methylhexanoic acid



153

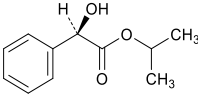
154 類縁物質C：
155 (2R)-2-Hydroxy-2-phenylacetic acid



156

及び鏡像異性体

157 類縁物質D：
158 Propan-2-yl (2R)-2-hydroxy-2-phenylacetate



159

及び鏡像異性体

9. 01 標準品(1)の項に次を追加する。

プレガバリン標準品

9. 41 試薬・試液の項に次を追加する。

1-フルオロー-2,4-ジニトロフェニル-5-L-アラニンアミ
ド $C_9H_9FN_4O_5$ 薄い黄色～黄赤色又は黄色～緑色の結晶
性の粉末又は粉末である。

旋光度 (2.49) $[\alpha]_D^{20}$ ：+52 ～ +58° (50 mg、アセトン、
5 mL、100 mm)。

含量 97.0%以上。 定量法 本品2 mgをアセトニトリル
10 mLに溶かし、試料溶液とする。この液10 μLにつき、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。
各々のピーク面積につき自動積分法で測定し、面積百分率法
により本品の量を求める。

試験条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長340 nm)

カラム：内径4.6 mm、長さ15 cmのステンレス管に5
μmの液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル
化シリカゲルを充填する。

カラム温度：40℃付近の一定温度

移動相A：水

移動相B：液体クロマトグラフィー用アセトニトリル

移動相の送液：移動相A及び移動相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 ～ 15	80 → 30	20 → 70
15 ～ 25	30	70

流量：毎分1.0 mL

面積測定範囲：溶媒ピークの後から1-フルオロー-2,4-
ジニトロフェニル-5-L-アラニンアミドの保持時

184

185

186

187 間の約2.5倍までの範囲
188 システム適合性
189 システムの性能：試料溶液10 μ Lにつき，上記の条件で
190 操作するとき，1-フルオロ-2,4-ジニトロフェニル
191 -5-L-アラニンアミドのピークの理論段数及びシ
192 ンメトリー係数は，それぞれ5000段以上，1.5以下で
193 ある。
194