

# ЧАСТНАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

## «ПРЕГАБАЛИН»

XX/2018:2777

Введена в действие с [REDACTED] 2018 года  
приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь  
от [REDACTED] № [REDACTED]

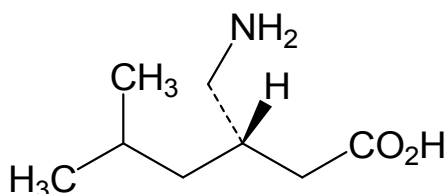
Новая статья  
Разработана на основе частной фармакопейной  
статьи Европейской фармакопеи 07/2017:2777  
Pregabalin

XX/2018:2777

### ПРЕГАБАЛИН

*Pregabalinum*

**PREGABALIN**



**C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>**  
[148553-50-8]

**М.м. 159,2**

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(3S)-3-(Аминометил)-5-метилгексановая кислота.

*Содержание:* не менее 98,0 % и не более 102,0 % (в пересчете на безводное вещество).

### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый порошок.

Умеренно растворим в воде, очень мало растворим в метаноле, практически нерастворим в гептане.

## ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

*Сравнение:* ФСО прегабалина.

**В.** Просматривают хроматограммы, полученные в испытании «Энантиомерная чистота».

*Результаты:* основной пик на хроматограмме испытуемого раствора по времени удерживания соответствует основному пику на хроматограмме раствора сравнения.

## ИСПЫТАНИЯ

**Энантиомерная чистота.** Жидкостная хроматография (2.2.29): определение проводят методом нормализации.

*Испытуемый раствор.* 20 мг испытуемого образца растворяют в воде Р и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем. Полученный раствор подвергают дериватизации как указано в разделе «Дериватизация».

*Раствор сравнения.* 2 мг ФСО прегабалина примеси В растворяют в воде Р и доводят до объема 20,0 мл этим же растворителем. 1,0 мл полученного раствора доводят водой Р до объема 10,0 мл. К 20 мг ФСО прегабалина прибавляют 1,0 мл полученного раствора и доводят водой Р до объема 10,0 мл. Полученный раствор подвергают дериватизации как указано в разделе «Дериватизация».

*Дериватизация.* 500 мкл раствора переносят во флакон для проведения реакции. Прибавляют 500 мкл раствора 5 г/л 1-фтор-2,4-динитрофенил-5-L-аланинамида Р в ацетонитриле Р. Прибавляют 50 мкл раствора 84 г/л натрия гидрокарбоната Р. Плотно закрывают флакон, перемешивают и подвергают дериватизации, выдерживая флакон при температуре 40 °С в течение 1 ч в приспособлении для нагревания/перемешивания. Останавливают реакцию, прибавляя около 50 мкл раствора 103 г/л кислоты хлористоводородной Р. Тщательно перемешивают. К 200 мкл раствора, подвергнутого дериватизации, прибавляют 800 мкл подвижной фазы.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным, деактивированным по отношению к основаниям, эндкепированным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;

– температура: 30 °С;

– подвижная фаза: ацетонитрил Р — 1 % (об/об) раствор триэтиламина Р, предварительно доведенный кислотой фосфорной Р до рН 3,0 (38:62, об/об);

– скорость подвижной фазы: 2,0 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 340 нм;

– объем вводимой пробы: 20 мкл;

– время хроматографирования: 2,5-кратное время удерживания производного прегабалина.

*Относительное удерживание* (по отношению к производному прегабалина, время удерживания — около 10 мин): производное примеси В — около 1,3.

*Пригодность хроматографической системы:* раствор сравнения:

– разрешение: не менее 4,4 между пиками производного прегабалина и производного примеси В.

*Предельное содержание примеси:*

– примесь В: не более 0,15 %.

**Сопутствующие примеси**

А. Полярные примеси, элюирующиеся перед прегабалином. Жидкостная хроматография (2.2.29).

*Испытуемый раствор.* 0,100 г испытуемого образца растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (а).* 0,100 г ФСО прегабалина растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (b).* 1,0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 10,0 мл.

*Раствор сравнения (с).* 5 мг миндальной кислоты Р (примесь С) растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем. 0,5 мл полученного раствора доводят испытуемым раствором до объема 5,0 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии, совместимым с подвижными фазами со 100 % содержанием воды, эндкепированным с размером частиц 5 мкм;

– температура: 30 °С;

– подвижная фаза: метанол Р2 — раствор 3,40 г/л калия дигидрофосфата Р, предварительно доведенный до рН 6,3 раствором аммиака концентрированным Р (15:85, об/об);

– скорость подвижной фазы: 1,0 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 210 нм;

– объем вводимой пробы: по 20 мкл испытуемого раствора и растворов сравнения (b) и (с);

– время хроматографирования: 1,3-кратное время удерживания прегабалина.

*Относительное удерживание* (по отношению к прегабалину, время удерживания — около 10 мин): примесь С — около 0,6.

*Пригодность хроматографической системы:* раствор сравнения (с):

– разрешение: не менее 5,0 между пиками примеси С и прегабалина.

*Расчет процентных содержаний:*

– для каждой примеси — используют концентрацию прегабалина в растворе сравнения (b).

*Предельное содержание примесей:*

– неспецифицированные примеси, элюирующиеся перед прегабалином: не более 0,10 % для каждой примеси;

– учитываемый предел: 0,05 %.

В. Неполярные примеси, элюирующиеся после прегабалина. Жидкостная хроматография (2.2.29).

*Испытуемый раствор.* 0,100 г испытуемого образца растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (а).* 1,0 мл испытуемого образца доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 10,0 мл.

*Раствор сравнения (b).* 2,5 мг ФСО прегабалина примеси D растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем (раствор А). Содержимое контейнера с ФСО прегабалина примеси А растворяют в

подвижной фазе, прибавляют 1,0 мл раствора А и доводят подвижной фазой до объема 50,0 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии, совместимым с подвижными фазами со 100 % содержанием воды, эндкепированным с размером частиц 5 мкм;

– температура: 30 °С;

– подвижная фаза: раствор 3,40 г/л калия дигидрофосфата Р, предварительно доведенный до рН 6,3 раствором аммиака концентрированным Р — метанол Р2 (45:55, об/об);

– скорость подвижной фазы: 1,0 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 210 нм;

– объем вводимой пробы: по 20 мкл;

– время хроматографирования: 4-кратное время удерживания прегабалина.

*Идентификация пиков примесей:* идентифицируют пики примесей А и D, используя хроматограмму раствора сравнения (b).

*Относительное удерживание* (по отношению к прегабалину, время удерживания — около 4 мин): примесь А — около 2,4, примесь D — около 3,0.

*Пригодность хроматографической системы:* раствор сравнения (b):

– разрешение: не менее 3,5 между пиками примесей А и D.

*Расчет процентных содержаний:*

– для примесей А и D — используют концентрацию каждой примеси в растворе сравнения (b);

– для примесей, кроме примесей А и D — используют концентрацию прегабалина в растворе сравнения (a).

*Предельное содержание примесей:*

– примесь А: не более 0,15 %;

– неспецифицированные примеси, элюирующиеся после прегабалина: не более 0,10 % для каждой примеси;

– учитываемый предел: 0,05 %.

*Предельное содержание примесей:*

– сумма примесей для испытаний А и В: не более 0,5 %.

**Вода** (2.5.12). Не более 0,5 %. Определение проводят из 0,130 г испытуемого образца.

**Сульфатная зола** (2.4.14). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**#Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи 5.1.4.

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Жидкостная хроматография (2.2.29), как указано в испытании А «Сопутствующие примеси» со следующими изменениями.

Условия хроматографирования:

– объем вводимой пробы: по 20 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения (a).

Содержание  $C_8H_{17}NO_2$  в процентах рассчитывают с учетом содержания прегабалина в ФСО прегабалина.

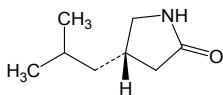
## ПРИМЕСИ

**Испытание А «Сопутствующие примеси»:** С.

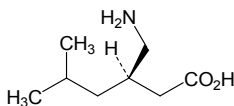
**Испытание В «Сопутствующие примеси»:** А, D.

*Специфицированные примеси:* А, В.

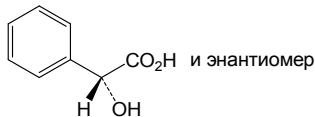
*Другие обнаруживаемые примеси* (следующие вещества, если они присутствуют в значительных количествах, следует определять тем или иным испытанием, описанным в частной статье. Их содержание лимитируется общим критерием приемлемости для других/неспецифицированных примесей и/или общей статьей *Субстанции для фармацевтического использования (2034)*. Вследствие этого нет необходимости идентифицировать эти примеси для доказательства соответствия требованиям. См. также статью 5.10. *Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического использования*): С, D.



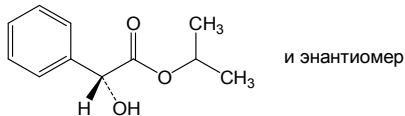
А. (4S)-4-(2-Метилпропил)пирролидин-2-он.



В. (3R)-3-(Аминометил)-5-метилгексановая кислота (энантиомер прегабалина).



С. (2R)-2-Гидрокси-2-фенилуксусная кислота (миндальная кислота).



D. 1-Метилэтил-(2R)-2-гидрокси-2-фенилацетат.