**Прегабалин, капсулы ФС**

**Прегабалин, капсулы**

**Pregabalini capsulae Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат прегабалин, капсулы. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Капсулы» и нижеприведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества прегабалина C8H17NO2.

**Описание**. Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Капсулы».

**Подлинность.**

*ВЭЖХ.* Время удерживания пика основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика прегабалина на хроматограмме раствора стандартного образца прегабалина (раздел «Количественное определение»).

**Растворение**. Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм». Количество прегабалина, перешедшее в среду растворения, определяют методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси».

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения: | Хлористоводородно кислоты раствор 0,06 М; |
| Объем среды растворения: | 1000 мл; |
| Скорость вращения мешалки: | 50 об/мин; |
| Время растворения: | 30 мин. |

*Хлористоводородной кислоты раствор 0,06 М.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 60 мл хлористоводородной кислоты раствора 1 М и доводят объем раствора водой до метки.

*Подвижная фаза.* ПФА—ПФБ 900:100.

*Испытуемый раствор*. В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну капсулу. Через 30 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до концентрации прегабалина около 0,025 мг/мл.

*Раствор стандартного образца прегабалина.* Около 25 мг (точная навеска) стандартного образца прегабалина помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в хлористоводородной кислоты растворе 0,06 М и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора хлористоводородной кислоты раствором 0,06 М до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца прегабалина и испытуемый раствор.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Время хроматографирования | 15 мин. |

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора стандартного образца прегабалина:

*– фактор асимметрии пика* (*AS*)прегабалинадолжен быть не более 2,0;

– *относительное стандартное отклонение* площади пика прегабалина должно быть не более 2,0 % (6 определений);

– *эффективность хроматографической колонки* (*N*), рассчитанная по пику прегабалина, должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок.

Количество прегабалина, перешедшее в раствор, в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | **–** | площадь пика прегабалина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика прегабалина на хроматограмме раствора стандартного образца прегабалина; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца прегабалина, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание прегабалина в стандартном образце прегабалина, %; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество прегабалина в одной капсуле, мг. |

Через 30 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (Q) прегабалина C8H17NO2.

**Родственные примеси.** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Раствор аммония ацетата*. В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 3,48 г аммония ацетата, растворяют в воде и доводят объем раствора водой до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Раствор аммония ацетата—вода 250:750.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Раствор аммония ацетата—ацетонитрил 300:700.

*Растворитель.* ПФА—ПФБ 96:4.

*Испытуемый раствор.* Навеску порошка содержимого капсул, соответствующую около 0,15 г прегабалина помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, прибавляют 15 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объем раствора растворителем до метки, центрифугируют при 12000 об/мин в течение 5 мин и фильтруют надосадочную жидкость.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объем раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,5 мг стандартного образца примеси А прегабалина, растворяют в растворителе и доводят объем раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора испытуемым раствором до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 5,0 мл раствора сравнения и доводят объем раствора растворителем до метки.

Примечание.

Примесь А: (4*S*)-4-(2-Метилпропил)пирролидин-2-он, CAS 181289-23-6;

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С 18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 210 нм; |
| Объём пробы | 100 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0 – 0,05 | 100 → 96 | 0 → 4 |
| 0,05 – 3 | 96 | 4 |
| 3 – 21 | 96 → 11 | 4 → 89 |
| 21 – 24 | 11 → 100 | 89 → 0 |
| 24 – 37 | 100 | 0 |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Прегабалин – 1 (около 10 мин); примесь А – около 1,9.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение* (*RS*) между пиками прегабалина и примесью А должно быть не менее 5,0.

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум* (*S/N*)для пика прегабалина должно быть не менее 10.

На хроматограмме раствора сравнения:

*– фактор асимметрии пика* (*AS*)прегабалинадолжен быть не более 1,5;

– *относительное стандартное отклонение* площади пика прегабалина должно быть не более 10,0 % (6 определений);

– *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику прегабалина, должна составлять не менее 5000 теоретических тарелок.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площадь пика примеси А умножается на 0,04.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика примеси А не должна превышать 2,5 площади пика прегабалина на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %);

– площадь пика любой другой примеси не должна превышать площадь пика прегабалина на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать 10-кратную площадь пика прегабалина на хроматограмме раствора сравнения (не более 2,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

**Однородность дозирования.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования».

Микробиологическая чистота. В соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота».

**Количественное определение**. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями:

*Подвижная фаза.* ПФБ—ПФА 100:900.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка содержимого капсул, соответствующую около 50 мг прегабалина помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 40 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объем раствора растворителем до метки и фильтруют.

*Раствор стандартного образца прегабалина.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образца прегабалина, растворяют в растворителе и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Время хроматографирования | 15 мин. |

Хроматографируют раствор стандартного образца прегабалина и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора стандартного образца прегабалина:

*– фактор асимметрии пика* (*AS*)прегабалинадолжен быть не более 2,0;

– *относительное стандартное отклонение* площади пика прегабалина должно быть не более 2,0 % (6 определений);

– *эффективность хроматографической колонки* (*N*), рассчитанная по пику прегабалина, должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок.

Содержание прегабалина C8H17NO2 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | **–** | площадь пика прегабалина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика прегабалинана хроматограмме раствора стандартного образца прегабалина; |
|  | *а1* | **–** | навеска содержимого капсул, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца прегабалина, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание прегабалина в стандартном образце прегабалина, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса одной капсулы, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество прегабалина в одной капсуле, мг. |

**Хранение**. При температуре не выше 25 °С.