

Н. В. Горлачук

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ
І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ**ПРЕГАБАЛІН ЯК ОБ'ЄКТ ХІМІКО-ТОКСИКОЛОГІЧНОГО АНАЛІЗУ
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

Вступ. За літературними даними, найбільшу токсикологічну небезпеку становлять лікарські засоби, які впливають на центральну нервову систему. Епілепсія є одним з найпоширеніших неврологічних захворювань, за даними ВООЗ, у світі близько 50 мільйонів людей мають такий розлад. Одним із препаратів нового класу, який використовується для лікування фармакорезистентної форми епілепсії, що ефективний у разі невропатичного болю, генералізованого тривожного розладу та фіброміалгії, є прегабалін. Він є структурним аналогом габапентину і широко та ефективно використовується у медичній практиці як за кордоном, так і в Україні.

Метою вивчення прегабаліну у хіміко-токсикологічному аспекті є аналіз його фармакологічних та токсикологічних характеристик, вивчення механізмів формування залежності, оцінка ризиків зловживання, а також розробка методів якісного та кількісного визначення лікарського засобу у біологічних об'єктах. Це включає вдосконалення підходів до лабораторної діагностики гострих отруєнь, виявлення випадків зловживання та оцінку токсикологічних ризиків у поєднанні з іншими психоактивними речовинами.

Мета роботи – узагальнити інформацію про наявні методи виявлення і кількісного визначення прегабаліну в різноманітних об'єктах.

Висновки. Аналіз літературних джерел показав, що розробка і валідація нових та вдосконалення вже наявних аналітичних і біоаналітичних методик, розробка методів ізолювання з різних об'єктів натепер є актуальними для проведення хіміко-токсикологічного аналізу та фармацевтичного контролю.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: прегабалін; епілепсія; хіміко-токсикологічний аналіз; отруєння; токсикологічна дія.

ВСТУП. Ритм життя сучасної людини, стрес, соціальна напруженість, природні й техногенні катастрофи роблять біль і тривогу незмінними супутниками життя. Це відчуття, які впливають на емоційну, когнітивну і сенсорну сферу, визначаючи поведінку людини та її самопочуття. Для лікування нейропатичного болю широко використовують антиконвульсанти – ліганди $\alpha 2$ -кальцієвих каналів, натрієвих каналів, антидепресанти, місцеві анестетики, опіоїди [1–2].

Прегабалін – ліганд $\alpha 2$ - σ -кальцієвих каналів, який на початках використовувався для лікування епілепсії, а на сьогодні він відомий як ефективний засіб для лікування нейропатичного болю та тривожних розладів [3]. Цей препарат є аналогом γ -аміномасляної кислоти [4]. Через ефект ейфорії, викликаний високими дозами, неправильне використання та зловживання прегабаліну зростає в усьому світі, це призводить до залежності та випадків гострого отруєння [5].

Мета нашого дослідження – узагальнити інформацію про наявні методики виявлення і кількісного визначення прегабаліну в різноманітних об'єктах.

За фармакологічною класифікацією прегабалін (Pregabalinum) належить до протієпілептичних лікарських засобів N03A X16 [6]. За хімічною структурою – це – (S)-3-(амінометил)-5-метилгексанова кислота, що належить до групи габапентиноїдів.

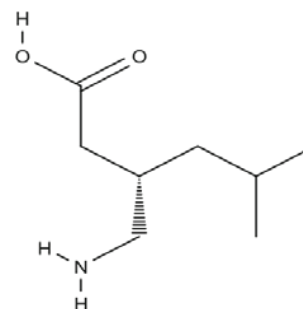


Рис. 1. Структурна формула прегабаліну
Брутто-формула: $C_8H_{17}NO_2$, молярна маса – 159,23 г/моль.

Прегабалін – це кристалічний порошок білого кольору, легкорозчинний у воді, метанолі та 0,1 моль/л розчині хлоридної кислоти, у розведених розчинах мінеральних кислот, малорозчинний в ацетоні, ефірі, $\log P=1,3$; $pK_1=4,2$; $pK_2=10,6$; температура плавлення – 194°C [7].

В Україні прегабалін зареєстрований у вигляді таблеток під такими торговими назвами, як Лірика, Зонік, Габана, Неогабін, Огранія, Лінбаг, Лігато, Прегадол, Альгеріка, випускається в двох лікарських формах – капсули та оральний розчин. Доступний у дозуванні 20 мг, 25 мг, 50 мг, 75 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг, 225 мг, 300 мг. Він випускається багатьма фірмами-виробниками, в основному Асіно, Дарниця, Артеріум, Тева, Сандоз [8].

Прегабалін синтезований у 1988–1990 роках у лабораторії Північно-Західного університету американським ученим Річардом Сілверменом, який уперше виявив протисудомні властивості сполуки, та польським дослідником Рішардом Андрушкевичем. Новим препаратом зацікавилась компанія «Parke-Davis Pharmaceuticals» (субкомпанія корпорації «Pfizer»), яка вирішила провести клінічні дослідження препарату. У 2004 році прегабалін був допущений до використання у Європейському Союзі, а з 2005 року уперше допущений до використання у США під торговою маркою «Лірика» [9]. ЛЗ входить до ТОП-10 найбільш продаваних у світі, а за липень–вересень 2017 року його продажі становили понад 6 мільярдів доларів [10].

Спочатку препарат Прегабалін використовували тільки для лікування епілепсії, проте нині його використовують для усунення нейропатичного болю, тривожних розладів. Прегабалін є препаратом першої лінії у разі постгерпетичної невралгії, фіброміалгії, діабетичної нейропатії, а також болю після спінальної травми. Деякі дослідження доводять ефективність препарату у разі тривоги та соціальних фобій, які є наслідком соматичних чи психічних розладів [11].

Прегабалін приймають перорально. Його призначають у дозі, де діапазон коливається від 150 мг/добу до 600 мг/добу. Режим дозування не залежить від прийому їжі, що є суттєвою перевагою [12].

Метаболізм прегабаліну в печінці несуттєвий; він не індукє та не інгібує ферменти печінки, такі як цитохром P450. Тому ймовірність лікарської взаємодії низька. Менше 2% препарату метаболізується, при цьому

утворюються два метаболіти: N-метильований метаболіт, еквівалентний 0,9%, і незначений елемент, що дорівнює 0,4% отриманої дози прегабаліну. Виводиться майже у незміненому вигляді нирками [13].

Найбільш поширеними симптомами передозування прегабаліном є сонливість, сплутана свідомість, апатія, запаморочення і кома, смерть настає від зупинки серця та дихання [14–15].

Останнім часом з'явилися повідомлення, що вказують на високий потенціал зловживання прегабаліном [16]. Залежність від досліджуваного препарату підкреслюється у численних наукових дослідженнях, одним із яких є робота авторів U. Bonnet et al. (2017), проведена за участю 106 пацієнтів. Результати досліджень авторів показали, що прегабалін викликає більше звикання, ніж габапентин, щодо вираженості симптомів поведінкової залежності, переходу від призначення до самостійного прийому та тривалості самостійного прийому. Передозування габапентинодів у чистому вигляді може призвести до смерті у суміші з іншими психоактивними препаратами, особливо з опіоїдами та седативними засобами. Ґрунтуючись на результатах, автори порівняли ризик звикання до габапентину та прегабаліну з ризиками, пов'язаними з традиційними психоактивними речовинами [17].

У Британському журналі описані спостереження щодо отруєння прегабаліном з 1 липня 2014 року по 30 червня 2019 року, за цей період було 488 звернень пацієнтів. Навмисні отруєння становили 342 (70%) випадки, 121 (25%) – рекреаційні отруєння. Середня доза прегабаліну становила 1200 мг. У 427 (88%) був сумісний прийом: 387 (78%) – опіоїди і бензодіазепіни. Кома виникала у 89 (18%), гіпотензія – у 26 (5%), судоми – у 11 (2%) випадках. Передозування препаратом не призвело до сильної токсичності, проте з підвищенням дози токсичність зростає. Отруєння проявляється седативною дією, судомами, комами і летальними випадками [18].

У дослідженні авторів Limon K Nahar et al. (2022) повідомляється, що прегабаліном зловживають споживачі героїну, оскільки він посилює дію героїну [19].

У Судово-медичному інституті Марселя (Франція) протягом липня 2019 року – лютого 2021 року було виявлено 7 випадків смерті, спричиненої прийомом прегабаліну. Для кожного випадку аналізи периферичної крові дозволили визначити кількісно прегабалін,

а також інші речовини. Концентрація прегабаліну коливалася в межах 7,6–102 мг/л, що відповідає летальним [20].

Таким чином, досліджуваний препарат, викликаючи залежність і зловживання, являє зацікавленість як об'єкт хіміко-токсикологічного аналізу.

Ідентифікація та кількісне визначення прегабаліну відповідно до фармакопей світу і Державної Фармакопеї України (ДФУ).

У ДФУ відсутні монографії на досліджувану субстанцію. Європейська і Британська Фармакопеї пропонують ідентифікувати прегабалін такими методами: абсорбційної спектрофотометрії в ІЧ- та УФ-ділянках та рідинної хроматографії (РХ) (порівнюючи з фармакопейним стандартним зразком). Максимум поглинання в УФ-ділянці спостерігають при довжині хвилі 210 нм. Умови хроматографування: колонка (0,25 м x 4,6 мм), нерухома фаза: силікагель для хроматографії октадецильний Р (5 мкм), температура колонки – 30°C, рухома фаза: ацетонітрил Р, 1% об/об. Розчин триетиламін R, попередньо доведений до рН 3,0 фосфорною кислотою (38:62 об/об), швидкість рухомої фази – 2,0 мл/хв, детектування спектрофотометричне при довжині хвилі 340 нм, об'єм проби – 10 мкл [21; 22].

Відповідно до Американської Фармакопеї ідентифікацію проводять методом УФ-спектрофотометрії, повинно бути один максимум поглинання між 205 і 210 нм. Кількісне визначення виконують методом рідинної хроматографії [23].

Японська Фармакопея теж рекомендує метод рідинної хроматографії для визначення прегабаліну у лікарській формі капсули. Аналіз проводили на колонці Luna C18 (250 мм x 4,6 мм, 5 мкм) з використанням потрібної рухомої фази, що складається з 0,022 М дигідрофосфату калію (рН 6), метанолу та ацетонітрилу (92:5:3, об./об./об.) зі швидкістю потоку 1 мл/хв. Стандартні розчини та розчини зразків вводили для аналізу ВЕРХ. Виявлення прегабаліну проводили при довжині хвилі 205 нм. Час утримання – 13,42 хв. Розрахунки проводили за площею піків стандарту та хроматограм зразка [24].

ВИКОРИСТАННЯ ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ МЕТОДІВ АНАЛІЗУ ПРЕГАБАЛІНУ. Вченими Mohamed I. Walash, Fathallah F. Belal, Nahed M. El-Espany і Mahmoud H. El-Maghrebey описано корисність певних реакцій нуклеофільного ароматичного заміщення для

аналізу прегабаліну. Розроблено 2 чутливих і простих спектрофотометричних методи визначення прегабаліну. Перший метод заснований на реакції прегабаліну з 1,2-нафтохінон-4-сульфонатом натрію, в результаті утворюється продукт оранжевого кольору, який вимірюють при довжині хвилі 473 нм. Другий метод заснований на реакції препарату з 2,4-динітрофторбензолом, що призводить до утворення продукту жовтого кольору, вимірюють за максимуму поглинання 373 нм. Нижні межі виявлення (LOD) становили 0,15 і 0,13 мкг/мл⁻¹, а нижні межі кількісного визначення (LOQ) становили 0,46 і 0,4 мкг/мл⁻¹ для першого і другого методів відповідно. Спектрофотометричні методи, що були запропоновані науковцями, забезпечили специфічні, чутливі та недороговартісні аналітичні методи для визначення прегабаліну [25].

У виданні International Journal of Biomedical Science описали простий і чутливий метод УФ-спектрофотометрії, який розроблений і валідований для визначення прегабаліну у фармацевтичних композиціях. Капсули були точно зважені та подрібнені. Порошок екстрагували струшуванням з дистильованою водою. Після фільтрації розчин розбавляли до необхідної концентрації. Далі проводився аналіз відповідно до запропонованих процесів – вимірювали поглинання при довжині хвилі 210 нм. Цей метод успішно використаний для оцінки якості п'яти препаратів прегабаліну [26].

У статті Бразильського журналу було розпочато спробу розробити УФ-колориметричний метод аналізу прегабаліну, підтримуючи лужний рН розчинів без використання дороговартісних реактивів. Прегабалін у своєму складі має первинну аміногрупу, на яку можна подіяти у лужному рН середовищі розчином нінгідрину за температури навколишнього середовища (25°C). Утворений комплекс прегабалін-нінгідрин (Ruheman's Purple), який має фіолетове забарвлення, сканували в діапазоні хвиль 400–700 нм. Максимальне поглинання спостерігається при 575 нм (λ max). Розроблений аналітичний метод довів свою чутливість – LOD 0,917 мкг/мл, LOQ 3,055 мкг/мл [27].

Автори статті Індійського журналу описують новий підтверджений УФ-спектрофотометричний метод для оцінки прегабаліну в його чистій та лікарській формі з використанням бромфенолового синього. У цьому методі розчинником виступає вода. Такий метод заснований на утворенні комплексу

коричневого кольору, який утворився внаслідок взаємодії прегабаліну з бромфеноловим синім. Комплекс отриманий у присутності фталатного буферного розчину з рН 3. Утворений комплекс має максимальне поглинання при довжині хвилі 592 нм. Було встановлено, що межа виявлення (LOD) становить 10,91 мкг/мл, а межа кількісного визначення – 33,06 мкг/мл. Розроблений метод був валідований відповідно до рекомендацій ІСН щодо лінійності і точності [28].

У науковій статті описаний новий метод кількісного аналізу суміші прегабаліну та трамадолу. Ця комбінація є звичною і схвалена для лікування нейропатичного болю. Тому для визначення суміші цих речовин у плазмі крові та сечі людини було розроблено метод зеленої високоефективної тонкошарової хроматографії (HPTLC), який відповідає екологічним і аналітичним вимогам. Розділення проводили на алюмінієвих пластинках (20x10 см), вкритих 0,25 мм силікагелем, етанол–етилацетат–ацетон–розчин аміаку (8:2:1:0,05) як рухома фаза. Пластики висушували на повітрі, далі проводили сканування при двох довжинах хвилі. Для трамадолу максимум поглинання становить 220 нм, прегабалін спочатку обробляли розчином нінгідрину для отримання кон'югованого комплексу. Отриманий комплекс визначали при довжині хвилі 550 нм. Окрім цього, розроблений метод відповідав нормам Управління з продовольства і медикаментів США (FDA) і є ефективним у аналізі препаратів цієї терапевтичної комбінації [29].

Вчені з Індії описують спектрофотометричний метод для визначення прегабаліну. Метод заснований на реакції з аміногрупою препарату. Амін, що утворився, піддають конденсації з ароматичним альдегідом-ваніліном, виникає жовте забарвлення – основа Шиффа. Їх визначають за максимумом поглинання ваніліну при 472 нм [30].

ХІМІКО-ТОКСИКОЛОГІЧНИЙ АНАЛІЗ ПРЕГАБАЛІНУ. Вчені Tadesse Bekele Tafesse, Fatemeh Zamani Mazdeh, Anita Chalipour, Mehdi Tavakoli, Mannan Hajimahmoodi та Mohsen Amini описують високоспецифічний, точний і відтворюваний метод для визначення прегабаліну в плазмі крові людини – методом газової хромато-мас-спектрометрії. Процедура включає осадження білка, рідинно-рідинну екстракцію і дериватизацію. Розділення проводили на колонці HP (30 м x 0,25 мм ID, 0,25мкм) у поєднанні з мас-спектрометричним детектором з використанням

моніторингу вибраних іонів за допомогою електронно-ударної хроматографії. Аналіз показав відмінну лінійність у діапазоні концентрацій 0,36–10 мкг/мл⁻¹. Межа кількісного визначення була при 0,36 мкг/мл⁻¹ [31].

Одна зі статей наукового журналу Drug Testing and Analysis описує метод дослідження прегабаліну у волоссі. Екстрагували препарат з біологічного матеріалу метанолом, успішно модифікували для отримання похідного етилхлорформіату. Аналізували прегабалін за допомогою газової хроматографії та тандемної мас-спектрометрії. Було оцінено селективність, лінійність, межу виявлення, межу кількісного виявлення, точність процедури, внутрішньо- та міждобову прецизійність. Межі виявлення та кількісного визначення були 30 пк/мл і 50 пк/мл відповідно. Середня концентрація препарату прегабалін була вищою за терапевтичну [32].

Автори статті N. Yoshikawa, T. Naito, T. Yagi описують метод флуориметричної ультра-високоефективної рідинної хроматографії (UHPLC) для вимірювання концентрації прегабаліну у пацієнтів, які страждали від болю. Проводили попередню обробку плазми крові, яка полягала в осадженні білка. Далі утворювали комплекс прегабаліну з 4-фтор-7 нітробензофуразаном (NBD-F), дотримуючись таких умов реакції: температура 60°C, рН 10 і 1 хв часу. Розділення проводили, використовуючи колонку з розміром частинок 2,3 мкм. Флуоресцентний детектор був встановлений на довжину хвилі вимірювання 530 нм. Кров була зібрана у 40 пацієнтів, які отримували препарат у дозі 75 мг два рази на добу. Час хроматографування становив 1,25 хвилини. Лінійність спостерігалася в діапазоні 0,05–10 мкг/мл. Нижня межа кількісного визначення становила 0,05 мкг/мл. Точність і прецизійність внутрішнього аналізу дорівнювала 98,3–99,8% та в межах 4,3% відповідно; міждобовий аналіз 103,2–107,1% та в межах 4,1% відповідно. Такий метод є ефективним і може бути застосований для клінічних досліджень чи моніторингу терапевтичних доз прегабаліну [33].

У статті наукового журналу Analytical Toxicology описують метод одночасного виявлення протиепілептичних засобів (прегабалін, габапентин і вігабатрин) у крові людини за допомогою ГХ-МС. У цьому методі використовують алкілхлорформіати, які дають можливість швидко модифікувати і аміно-, і карбоксильні групи досліджуваних протиепілептичних препаратів за короткий період часу. Метод успішно застосований для визначення

вибраних аналогів ГАМК у сироватці крові пацієнтів як у токсикологічному, так і у терапевтичному розмасі концентрацій [34].

У міжнародному журналі Archives Clinical Toxicology описане кількісне визначення прегабаліну в зразках тканин і рідин. Дослідження проводилося за допомогою газової хроматографії в поєднанні з мас-спектрометрією, виділенням і осадженням білків сульфатом амонію. Межа виявлення (LOD) становить 200 нг, а межа кількісного визначення (LOQ) становить 400 нг. Як внутрішній стандарт використовувався ібупрофен [35].

У журналі фармацевтичного і біомедичного аналізу описано розробку, валідацію та порівняння двох методів мікроекстракції для швидкого та чутливого визначення прегабаліну у сечі та фармацевтичних композиціях. Для цього використовують твердофазну мікроекстракцію і дисперсійну рідинно-рідинну мікроекстракцію з подальшим аналізом ГХ-МС після дериватизації етилхлорформіатом. Було встановлено, що межа виявлення (LOD) і межа кількісного визначення (LOQ) становлять 0,019 мкг/мл і 0,063 мкг/мл для твердофазної мікроекстракції і 0,022 мкг/мл і 0,075 мкг/мл для дисперсійної рідинно-рідинної мікроекстракції відповідно. Розроблені методи після дериватизації виявилися простими, швидкими, ефективними та бюджетними. Дисперсійна рідинно-рідинна мікроекстракція має кілька переваг, таких як менший час вилучення та економічна ефективність, порівняно з твердофазною мікроекстракцією. Розроблені методи можуть знайти широке застосування для рутинного визначення прегабаліну у біологічних зразках, а також у зразках контролю якості фармацевтичних препаратів [36].

Описаний Reza Ahmadkhaniha, Siavash Mottaghi, Mohammad Zargarpoor, Effat Souri метод вискоєфективної рідинної хроматографії для кількісного визначення прегабаліну в плазмі крові людини з використанням 1-фтор-2,4-динітробензолу як агента передколонкової дериватизації. Для хроматографії використовували аналітичну колонку з оберненою фазою (C18) та суміш Na_2HPO_4 10 мМ (рН 8,0) – метанол (35 : 65 об/об) як нерухому та рухому фази відповідно. Детектування проводили за допомогою УФ-детектора при довжині хвилі 360 нм. Лінійність методу перевіряли в діапазоні концентрацій 1–4500 нг/мл у 500 мкл плазми людини, і були отримані задовільні результати ($r^2 > 0,999$). Було встановлено, що межа кількісного визначення методу становить

1 нг/мл, що є хорошим показником і вказує на можливість його застосування для чутливого біоаналізу [37].

У літературі представлений селективний і чутливий метод вискоєфективної рідинної хроматографії–іонізації з електророзпиленням–мас/мас-спектрометрії (ESI–LC–MS/MS) для визначення трамадолу і прегабаліну, як у ЛЗ, так і в біологічних рідинах людини (плазма/сеча), з використанням габапентину як внутрішнього стандарту. Хроматографічне розділення здійснювалося за 2,5 хв на колонці Phenomenex Luna[®] Omega 1,6 мкм polar C¹⁸ (LC 150 Ч 2,1 мм) з рухомою фазою метанол/вода (70:30, об/об), 0,1% (об/об) мурашиної кислоти зі швидкістю потоку 0,3 мл/хв. Іонізацію аналітів отримували за допомогою електророзпилення в режимі позитивних іонів (ESI+). Виявлення MS/MS проводили шляхом моніторингу фрагментів для трамадолу, прегабаліну і габапентину на потрібному квадрупольному мас-спектрометрі. Калібрування аналізу проходило в діапазоні 10–1000 нг/мл для трамадолу і прегабаліну з коефіцієнтами кореляції понад 0,999 у ЛЗ, плазмі людини та сечі з додаванням досліджуваних сполук. Дані валідації показали, що відносні стандартні відхилення (RSD) між серіями становили менше 4,3% для трамадолу і 3,8% для прегабаліну. Цей метод був успішно виконаний на реальних зразках плазми та сечі, взятих у пацієнтів з невропатією, і виявився зручним для рутинного терапевтичного моніторингу запропонованої комбінації препаратів [38].

У 2019 році був описаний простий і надійний метод вискоєфективної рідинної хроматографії для кількісного визначення прегабаліну в масі та лікарській формі. Прегабалін, аналог γ -аміномасляної кислоти, має незначну чутливість до ультрафіолетового або флуоресцентного детектування. Таким чином, він був дериватизований нінгідрином з утворенням хромофорного комплексу, який можна кількісно визначити за допомогою УФ-детектування. Розроблений метод показав лінійну відповідь у діапазоні від 50 до 600 мкг/мл прегабаліну. Метод був точним із середніми значеннями відновлення в межах $100 \pm 2\%$. Повторюваність методу встановлювалася за допомогою внутрішньодобового та міждобового прецизійного дослідження. Таким чином, розроблений метод можна вважати суттєвим удосконаленням кількісного визначення прегабаліну, і його можна легко застосувати для рутинних тестів контролю якості прегабаліну [39].

Огляд вітчизняної і зарубіжної літератури показав, що більшість публікацій присвячено фармацевтичному аналізу прегабаліну, а також ідентифікації цих речовин і продуктів їх метаболізму у сечі й плазмі крові. З цією метою в основному використовують рідинну хроматографію з різним способом детектування. Мало праць присвячено виділенню речовини з біологічних об'єктів і дослідженню метаболітів.

Усе вищенаведене робить актуальною розробку приватних та загальних методик ізолювання, очищення, ідентифікації

і кількісного визначення прегабаліну під час дослідження у біологічних об'єктів. Окрім того, використання експресних біоаналітичних методів аналізу лікарських засобів і/чи їх метаболітів у цьому випадку потребує наявності сучасного обладнання, висококваліфікованих фахівців, відпрацьованих методик досліджень, які постійно оновлюють. Тому розробка і валідація нових та вдосконалення вже наявних методик, розробка методів ізолювання з різних об'єктів натеper є актуальними для проведення хіміко-токсикологічного аналізу та фармацевтичного контролю.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Becerra-Bolacos B. Pain Prevalence and Satisfaction with Pain Management in Inpatients: A Cross-Sectional Study / B. Becerra-Bolacos, A. Armas-Domínguez, L. Valencia et al. *Healthcare (Basel)*. 2023. Vol. 11. No. 24. P. 311–316. DOI: 10.3390/healthcare11243191.
2. International Association for the Study of Pain (IASP). Terminology IASP: Website. URL: <http://www.iasp-pain.org/terminology.navItemNumber=576>.
3. Дельва М. Ю. Теорія і практика застосування прегабаліну: погляд невролога, психіатра та клінічного фармаколога. / М. Ю. Дельва, Є. А. Хаустова, А. В. Зайченко. *Неврологія і нейрохірургія. Східна Європа*. 2020. Т. 10, № 4. С. 69–74. DOI: 10.1126/science.288.5472.1769.
4. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 5486971, Pregabalin PubChem. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5486971>.
5. Компендіум 2019 лікарські препарати / за ред. В.М. Коваленка. Київ: МОПОН, 2019. 2480 с.
6. Tjandrawinata R. Pharmacokinetic equivalence study of two formulations of the anticonvulsant pregabalin / R. Tjandrawinata, E. Setiawati, R. Putri. *Clinical Pharmacology: Advances and Applications*. 2015. Vol. 7. P. 69–75. DOI: 10.2147/CPAA.S82143.
7. Henderson J. Blood-brain barrier: An impediment to neuropharmaceuticals / J. Henderson, M. Piquette-Miller. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2015. Vol. 97, No. 4. P. 308–313. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2009.05.059.
8. Belliotti T.R. Structure–activity relationships of pregabalin and analogues that target the $\alpha_2\delta$ protein / T. R. Belliotti, T. O. Capiaris, I. V. Ekhatov. *J. Med. Chem.* 2015. Vol. 48. P. 2294–2307. DOI: 10.1021/jm049762.
9. Silverman R.B. Basic science to blockbuster drug: invention of pregabalin (Lyrica®). *Technology & Innovation*. 2016. Vol. 17, No. 4. P. 153–158. DOI: 10.3727/194982416X14520374942861.
10. Morrison E. A. Gabapentin and pregabalin: do the benefits outweigh the harms / E. A. Morrison, D. J. Sandilands, D. Webb. *Journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh*. 2017. Vol. 47, No. 4. P. 310–313. DOI: 10.4997/jrcpe.2017.402.
11. Zhang Z., et al. Pregabalin mitigates microglial activation and neuronal injury by inhibiting HMGB1 signaling pathway in radiation-induced brain injury. *Journal of Neuroinflammation*. 2022. Vol. 19, No. 1. P. 61–65. DOI: 10.1186/s12974-022-02596-7.
12. Manjushree N. A review of the drug pregabalin / N. Manjushree, A. Chakraborty, K. Shashidhar, S. Narayanaswamy. *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology*. 2017. Vol. 4, No. 4. P. 601–605. DOI: 10.18203/2319-2003.ijbcp20150359.
13. Quintero-Castellanos M. Pregabalin-induced liver injury – Case report. *Colombian Journal of Anesthesiology*. 2017. Vol. 45, No. 4. P. 349–352.
14. Buoli M. Pharmacokinetic evaluation of pregabalin for the treatment of generalized anxiety disorder / M. Buoli, A. Caldiroli, M. Serati. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 2017. Vol. 13, No. 3. P. 351–359. DOI: 10.1080/17425255.2017.1281247.
15. Rietjens S. J. Pregabalin poisoning: Evaluation of dose-toxicity relationship / S. J. Rietjens, M. A. Sikma, C. C. Hunault. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2022. Vol. 88, No. 3. P. 1288–1297.
16. Almontashiri N. Determining the Toxicological Significance of Pregabalin in Fatalities / N. Almontashiri, A. AL Farga. *Biomedical Journal of Scientific & Technical Research*. 2020. Vol. 30, No. 3. P. 284–290. DOI: 10.26717/BJSTR.2020.30.004962.
17. Sastre C. Pregabalin misuse: About seven cases of death in the region of Marseille / C. Sastre, V. Baillif-Couniou, N. Fabresse. *Journal of Analytical and Clinical Toxicology*. 2021. Vol. 30, No. 3. P. 234–239. DOI: 10.1016/toxac.2021.12.006.
18. Ashwini S. O. Pregabalin dependence with pregabalin induced intentional self-harm behavior. A case report / S. O. Ashwini, R. A. Dharmadhikari, S. I. Netto, V. A. Pawar. *Indian Journal of Psychiatry*. 2015. Vol. 57, No. 1. P. 110–116. DOI: 10.4103/0019-5545.148550.
19. Nahar L. K. Toxicological Relevance of Pregabalin in Heroin Users: A Two-Year Postmortem Population Study / L. K. Nahar, K. Murphy, S. Paterson. *Journal of Analytical Toxicology*. 2022. Vol. 46, No. 5. P. 471–478. DOI: 10.1093/jat/bkab070.
20. Shintani-Ishida K. Fatal pregabalin poisoning in Japan: A case report / K. Shintani-Ishida, M. Kawamoto,

- H. Kondo. *Legal Medicine (Tokyo)*. 2024. Vol. 71. P. 102–112. Doi: 10.1016/j.legalmed.2024.102522.
21. European Pharmacopoeia. 11 edn. 2022. URL: <https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeiaph.eur.11th-edition>.
22. British Pharmacopoeia, 2021. URL: <https://www.pharmacopoeia.com>.
23. United States Pharmacopoeia. Validation of compendial procedures. USP40–NF35. 2017.
24. Japan Pharmacopoeia. 18th edition, June 7, 2021. URL: <https://www.pmda.go.jp/english/rs-sb-std/standards-development/jp/0029.html>.
25. Walash M. I. Utility of certain nucleophilic aromatic substitution reactions for the assay of pregabalin in capsules / M. I. Walash, F. F. Belal, N. M. El-Enany. *Chemistry Central Journal*. 2016. Vol. 6, No. 4. P. 375–380. Doi: 10.1186/1752-153X-5-36.
26. Gujral R. S. Development and Validation of Pregabalin in Bulk, Pharmaceutical Formulations and in Human Urine Samples by UV Spectrophotometry / R. S. Gujral, S. M. Haque, P. Shanker. *International Journal of Biomedical Science*. 2019. Vol. 5, No. 2. P. 175–180. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3614770/>.
27. Rashid M. Precise and Sensitive Ambient Temperature Based Analytical Colorimetric Method for Pregabalin / M. Rashid, T. Hussain, M. Sarfraz. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2022. Vol. 58. No. 2. P. 375–380. DOI: 10.1590/s2175-97902022e201048.
28. Swapna A. S. A New Validated UV-Visible Spectrophotometric Method for the Estimation of Pregabalin in its Pure and Dosage Form Using Bromophenol Blue / A. S. Swapna, K. Akshay, V. Anaswara. *Asian Journal of Research in Chemistry*. 2022. Vol. 15, No. 6. P. 417–421. DOI: 10.52711/0974-4150.2022.00073.
29. Naguib I. A. Ecologically Evaluated and FDA-Validated HPTLC Method for Assay of Pregabalin and Tramadol in Human Biological Fluids / I. A. Naguib, N. A. Ali, F. A. Elroby. *Journal of Biomedical Chromatographia*. 2021. Vol. 35, No. 4. P. 117–121. DOI: 10.1002/bmc.5023.
30. Senthilkumar G. P. Spectrophotometric Determination of Pregabalin Through Schiff's Base System Using Vanillin as Reagent in Bulk and Pharmaceutical Preparations / G. P. Senthilkumar, R. Sowmiya, M. Manoyogambiga. *NeuroQuantology*. 2022. Vol. 20, No. 15. P. 349–357. DOI: 10.14704/NQ.2022.20.15.
31. Tafesse T. B. Gas Chromatography – Mass Spectrometry Determination of Pregabalin in Human Plasma Using Derivatization Method / T. B. Tafesse, F. Z. Mazdeh, A. Chalipour. *Journal of Chromatographia*. 2018. Vol. 81. P. 501–508. DOI: 10.1007/s10337-017-3458-0.
32. Ianni F. GC-MS/MS Detects Potential Pregabalin Abuse in Susceptible Subjects' Hair / F. Ianni, K. Aroni, A. Gili. *Journal of Drug Testing and Analysis*. 2018. Vol. 10, No. 6. P. 968–976. DOI: 10.1002/dta.2347.
33. Yoshikawa N. A Validated Fluorometric Method for the Rapid Determination of Pregabalin in Human Plasma Applied to Patients With Pain / N. Yoshikawa, T. Naito, T. Yagi. *Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology*. 2016. Vol. 38, No. 5. P. 628–633. DOI: 10.1097/FTD.0000000000000325.
34. Hložek T. Gabapentin, Pregabalin and Vigabatrin Quantification in Human Serum by GC–MS After Hexyl Chloroformate Derivatization / T. Hložek, M. Bursov6, P. Coufal. *Journal of Analytical Toxicology*. 2016. Vol. 40, No. 9. P. 749–753. DOI: 10.1093/jat/bkw070.
35. Elessawy A. M. Determination of Pregabalin in Tissues and Fluids by Using GC / A. M. Elessawy, R. H. Abdel Elaziz, M. A. Shihata. *Arch Clin Toxicol*. 2019. Vol. 1, No. 1. P. 4–6.
36. Mudiam R. M. K. Development, validation and comparison of two microextraction techniques for the rapid and sensitive determination of pregabalin in urine and pharmaceutical formulations after ethyl chloroformate derivatization followed by gas chromatography – mass spectrometric analysis / R. M. K. Mudiam, A. Chauhan, R. Jain, R. Ch., G. Fatima, E. Malhotra, R.C. Murthy. *J Pharm Biomed Anal*. 2022. Vol. 70. P. 310–319. DOI: 10.1016/j.jpba.2012.05.001.
37. Ahmadkhaniha R. Validated HPLC Method for Quantification of Pregabalin in Human Plasma Using 1-Fluoro-2,4-dinitrobenzene as Derivatization Agent / R. Ahmadkhaniha, S. Mottaghi, M. Zargarpour, E. Souiri. *J Pharm Biomed Anal*. 2024. Vol. 50. P. 360–369. DOI: 10.1155/2014/450461.
38. Almalki A. H. ESI–LC–MS/MS for Therapeutic Drug Monitoring of Binary Mixture of Pregabalin and Tramadol: Human Plasma and Urine Applications / A. H. Almalki, N. A. Ali, F. A. Elroby, M. R. El Ghobashy, A. A. Emam, I. A. Naguib. *Separations*. 2021. Vol. 8. P. 21–27. DOI: <https://doi.org/10.3390/separations8020021>.
39. Mutalabisin F. Quantitation of Pregabalin by HPLC–UV Method using Ninhydrin Derivatization: Development and Validation / F. Mutalabisin, A. B. M. Helaluddin, P. Sengupta, F. Mohamed, B. Chatterjee. *Current Pharmaceutical Analysis*. 2021. Vol. 17, No. 1. P. 165–171. DOI: <https://doi.org/10.2174/1573412916666191114120213>.

REFERENCES

1. Becerra-Bolacos, B., Armas-Dominguez, A., Valencia, L., et al. (2023). Pain prevalence and satisfaction with pain management in inpatients: A cross-sectional study. *Healthcare (Basel)*, 11(24), 311-316. <https://doi.org/10.3390/healthcare11243191>.
2. International Association for the Study of Pain (IASP). (n.d.). Terminology. Retrieved from: <http://www.iasp-pain.org/terminology>.
3. Delva, M.Yu., Khaustova, Ye.A., & Zaychenko, A.V. (2020). Teoriya i praktyka zastosuvannya pregabalinu: pohlyad nevroloha, psykhiatra ta klinichnoho farmakologa [Theory and practice of pregabalin application: Perspectives of a neurologist, psychiatrist, and clinical pharmacologist]. *Nevrologiya i neyrokhirurgiya. Skhidna Yevropa – Neurology and Neurosurgery. Eastern Europe*, 10(4), 69-74. <https://doi.org/10.1126/science.288.5472.1769>.
4. National Center for Biotechnology Information. (n.d.). PubChem compound summary for CID 5486971, pregabalin. Retrieved from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5486971>.
5. Kovalenko, V.M. (Ed.). (2019). *Kompendium 2019 – likars'ki preparaty* [Compendium 2019 – medicinal products]. Morion.
6. Tjandrawinata, R., Setiawati, E., & Putri, R. (2015). Pharmacokinetic equivalence study of two formulations of the anticonvulsant pregabalin. *Clinical Pharmacology: Advances and Applications*, 7, 69-75. <https://doi.org/10.2147/CPAA.S82143>.
7. Henderson, J., & Piquette-Miller, M. (2015). Blood-brain barrier: An impediment to neuropharmaceuticals. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 97(4), 308-313. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.05.059>.
8. Belliotti, T.R., Capiaris, T.O., & Ekhatov, I.V. (2015). Structure-activity relationships of pregabalin and analogues that target the $\alpha\text{-}\delta$ protein. *Journal of Medicinal Chemistry*, 48, 2294-2307. <https://doi.org/10.1021/jm049762>.
9. Silverman, R.B. (2016). Basic science to blockbuster drug: Invention of pregabalin (Lyrica®). *Technology & Innovation*, 17(4), 153-158. <https://doi.org/10.3727/194982416X14520374942861>.
10. Morrison, E.A., Sandilands, D.J., & Webb, D. (2017). Gabapentin and pregabalin: Do the benefits outweigh the harms? *Journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh*, 47(4), 310-313. <https://doi.org/10.4997/jrcpe.2017.402>.
11. Zhang, Z., et al. (2022). Pregabalin mitigates microglial activation and neuronal injury by inhibiting HMGB1 signaling pathway in radiation-induced brain injury. *Journal of Neuroinflammation*, 19(1), 61-65. <https://doi.org/10.1186/s12974-022-02596-7>.
12. Manjushree, N., Chakraborty, A., Shashidhar, K., & Narayanaswamy, S. (2017). A review of the drug pregabalin. *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology*, 4(4), 601-605. <https://doi.org/10.18203/2319-2003.ijbcp20150359>.
13. Quintero-Castellanos, M. (2017). Pregabalin-induced liver injury – Case report. *Colombian Journal of Anesthesiology*, 45(4), 349-352.
14. Buoli, M., Caldiroli, A., & Serati, M. (2017). Pharmacokinetic evaluation of pregabalin for the treatment of generalized anxiety disorder. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 13(3), 351-359. <https://doi.org/10.1080/17425255.2017.1281247>.
15. Rietjens, S.J., Sikma, M.A., & Hunault, C.C. (2022). Pregabalin poisoning: Evaluation of dose-toxicity relationship. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 88(3), 1288-1297.
16. Almontashiri, N., & AL Farga, A. (2020). Determining the toxicological significance of pregabalin in fatalities. *Biomedical Journal of Scientific & Technical Research*, 30(3), 284-290. <https://doi.org/10.26717/BJSTR.2020.30.004962>.
17. Sastre, C., Baillif-Couniou, V., & Fabresse, N. (2021). Pregabalin misuse: About seven cases of death in the region of Marseille. *Journal of Analytical and Clinical Toxicology*, 30(3), 234-239. <https://doi.org/10.1016/toxac.2021.12.006>.
18. Ashwini, S.O., Dharmadhikari, R.A., Netto, S.I., & Pawar, V.A. (2015). Pregabalin dependence with pregabalin induced intentional self-harm behavior. A case report. *Indian Journal of Psychiatry*, 57(1), 110-116. <https://doi.org/10.4103/0019-5545.148550>.
19. Nahar, L.K., Murphy, K., & Paterson, S. (2022). Toxicological relevance of pregabalin in heroin users: A two-year postmortem population study. *Journal of Analytical Toxicology*, 46(5), 471-478. <https://doi.org/10.1093/jat/bkab070>.
20. Shintani-Ishida, K., Kawamoto, M., & Kondo, H. (2024). Fatal pregabalin poisoning in Japan: A case report. *Legal Medicine (Tokyo)*, 71, 102-112. <https://doi.org/10.1016/j.legalmed.2024.102522>.
21. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. (2022). *European Pharmacopoeia 11th edition*. Retrieved from: <https://www.edqm.eu/en/d/882150>.
22. British Pharmacopoeia. (2021). Retrieved from: <https://www.pharmacopoeia.com>.
23. United States Pharmacopeial Convention. (2017). *United States Pharmacopeia USP40–NF35: Validation of compendial procedures*. <https://www.usp.org/>.
24. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. (2021). *Japanese Pharmacopoeia 18th edition*. Retrieved from: <https://www.pmda.go.jp/english/rs-sb-std/standards-development/jp/0029.html> [pmda.go.jp](https://www.pmda.go.jp).
25. Walash, M.I., Belal, F.F., & El-Enany, N.M. (2016). Utility of certain nucleophilic aromatic substitution reactions for the assay of pregabalin in capsules. *Chemistry Central Journal – Хімічний центральний журнал*, 6(4), 375-380. <https://doi.org/10.1186/1752-153X-5-36>.
26. Gujral, R.S., Haque, S.M., & Shanker, P.O. (2019). Development and validation of pregabalin in bulk, pharmaceutical formulations and in human urine samples by UV spectrophotometry. *International Journal of Biomedical Science*, 5(2), 175-180. Retrieved from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3614770/>.
27. Rashid, M., Hussain, T., & Sarfraz, M. (2022). Precise and sensitive ambient temperature based analytical colorimetric method for pregabalin. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 58(2), 375-380. <https://doi.org/10.1590/s2175-97902022e201048>.
28. Swapna, A.S., Akshay, K., & Anaswara, V. (2022). A new validated UV-visible spectrophotometric method for the estimation of pregabalin in its pure and dosage

form using bromophenol blue. *Asian Journal of Research in Chemistry*, 15(6), 417-421. <https://doi.org/10.52711/0974-4150.2022.00073>.

29. Naguib, I.A., Ali, N.A., & Elroby, F.A. (2021). Ecologically evaluated and FDA-validated HPTLC method for assay of pregabalin and tramadol in human biological fluids. *Journal of Biomedical Chromatographia*, 35(4), 117-121. <https://doi.org/10.1002/bmc.5023>.

30. Senthilkumar, G.P., Sowmiya, R., & Manoyogambiga, M. (2022). Spectrophotometric determination of pregabalin through Schiff's base system using vanillin as reagent in bulk and pharmaceutical preparations. *NeuroQuantology*, 20(15), 349-357. <https://doi.org/10.14704/NQ.2022.20.15>.

31. Tafesse, T.B., Mazdeh, F.Z., & Chalipour, A.O. (2018). Gas chromatography-mass spectrometry determination of pregabalin in human plasma using derivatization method. *Journal of Chromatographia*, 81, 501-508. <https://doi.org/10.1007/s10337-017-3458-0>.

32. Ianni, F., Aroni, K., & Gili, A. (2018). GC-MS/MS detects potential pregabalin abuse in susceptible subjects' hair. *Journal of Drug Testing and Analysis*, 10(6), 968-976. <https://doi.org/10.1002/dta.2347>.

33. Yoshikawa, N., Naito, T., & Yagi, T. (2016). Validated fluorometric method for the rapid determination of pregabalin in human plasma applied to patients with pain. *Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology*, 38(5), 628-633. <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000325>.

34. Hložek, T., Bursová, M., & Coufal, P. (2016). Gabapentin, pregabalin and vigabatrin quantification in human serum by GC-MS after hexyl chloroformate derivatization. *Journal of Analytical Toxicology*, 40(9), 749-753. <https://doi.org/10.1093/jat/bkw070>.

35. Elessawy, A.M., Abdel Elaziz, R.H., & Shihata, M.O. (2019). Determination of pregabalin in tissues and fluids by using GC. *Archives of Clinical Toxicology*, 1(1), 4-6.

36. Mudiam, R.M.K., Chauhan, A., Jain, R., Fatima, G., Malhotra, E., & Murthy, R.C. (2022). Development, validation and comparison of two microextraction techniques for the rapid and sensitive determination of pregabalin in urine and pharmaceutical formulations after ethyl chloroformate derivatization followed by gas chromatography-mass spectrometric analysis. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis – Zhurnal farmatsevtichnoho ta biomedichnoho analizu*, 70, 310-319. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2012.05.001>.

37. Ahmadkhaniha, R., Mottaghi, S., Zargarpour, M., & Souiri, E. (2024). Validated HPLC method for quantification of pregabalin in human plasma using 1-fluoro-2,4-dinitrobenzene as derivatization agent. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis – Zhurnal farmatsevtichnoho ta biomedichnoho analizu*, 50, 360-369. <https://doi.org/10.1155/2014/450461>.

38. Almalki, A.H., Ali, N.A., Elroby, F.A., El Ghobashy, M.R., Emam, A.A., & Naguib, I.A. (2021). ESI-LC-MS/MS for therapeutic drug monitoring of binary mixture of pregabalin and tramadol: Human plasma and urine applications. *Separations – Separation*, 8, 21-27. <https://doi.org/10.3390/separations8020021>.

39. Mutalabisin, F., Helaluddin, A.B.M., Sengupta, P., Mohamed, F., & Chatterjee, B. (2021). Quantitation of pregabalin by HPLC-UV method using ninhydrin derivatization: Development and validation. *Current Pharmaceutical Analysis – Suchasnyi farmatsevtichnyi analiz*, 17(1), 165-171. <https://doi.org/10.2174/1573412916666191114120213>.

Адреса для листування: horlachuk@tdmu.edu.ua

N. V. Horlachuk

I. HORBACHEVSKY TERNOPIL NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY

PREGABALIN AS AN OBJECT OF CHEMICAL-TOXICOLOGICAL ANALYSIS (LITERATURE REVIEW)

Summary

Introduction. According to literature, the greatest toxicological danger is posed by drugs that affect the central nervous system. Epilepsy is one of the most common neurological diseases; according to WHO, about 50 million people in the world have this disorder. One of the new class of drugs used to treat pharmacoresistant forms of epilepsy, effective in neuropathic pain, generalized anxiety disorder and fibromyalgia is pregabalin. It is a structural analogue of gabapentin and is widely and effectively used in medical practice both abroad and in Ukraine.

The purpose of studying pregabalin in the chemical-toxicological aspect is to analyze its pharmacological and toxicological characteristics, study the mechanisms of addiction formation, assess the risks of abuse, and develop methods for qualitative and quantitative determination of the drug in biological objects. This includes improving approaches to laboratory diagnostics of acute poisoning, identifying cases of abuse and assessing toxicological risks in combination with other psychoactive substances.

The Aim of the Study is to summarize information on existing methods for the detection and quantitative determination of pregabalin in various objects.

Conclusions. The analysis of literary sources showed that the development and validation of new and improvement of existing analytical and bioanalytical methods, the development of isolation methods from various objects are currently relevant for conducting chemical-toxicological analysis and pharmaceutical control.

KEY WORDS: pregabalin; epilepsy; chemical-toxicological analysis; poisoning; toxicological effect.