

## **РАЗРАБОТКА ХРОМАТОГРАФИЧЕСКИХ МЕТОДИК ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПРИМЕСЕЙ В ГОТОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТАХ**

*Унитарное предприятие «Минскинтеркапс», Республика Беларусь*

Одним из основных показателей качества лекарственных препаратов, в значительной мере определяющий их безопасность, является чистота активной фармацевтической субстанции (АФС), количественной характеристикой которой является массовая доля примесей (сопутствующие, родственные и др.). Сложность определения данного показателя связана, во-первых, с огромным разнообразием примесей и посторонних веществ (зачастую идентифицировать даже основные примеси невозможно, поэтому вводится показатель — «любая другая примесь»), во-вторых, с крайне низким их содержанием, что требует применения не только эффективных методов разделения (все виды высокоэффективной хроматографии, электрофореза), но и высокочувствительных детекторов. Особую сложность представляет собой разработка надлежащих методик контроля примесей для АФС, не имеющих пригодных для детектирования электронных спектров, а также определение примесей в комбинированных лекпрепаратах, содержащих две и более АФС. Целью настоящей работы является обоснование общих подходов к определению примесей в готовых лекпрепаратах хроматографическими методами с применением различных детектирующих систем.

Исследования выполнены на хроматографическом оборудовании Agilent 1200 и Shimadzu LC-20-8030 с детекторами на основе диодной матрицы, рефрактометрическом, флуориметрическом и масс-спектрометрическом детекторах. Разработаны и валидированы методики определения примесей в лекпрепаратах на основе АФС мельдония, мебикара (2,4,6,8-тетраметил-2,4,6,8-азабицикло(3,3,0)-октандион-3,7), топирамата, неомицина, парацетамола в комбинированных препаратах и др. Установлены основные продукты разложения нативной АФС (в стрессовых условиях), а также примеси, образующиеся при ускоренных и естественных условиях хранения препаратов. Для мельдония, который обладает высокой полярностью (цвиттер-ион), а также для неомицина разработаны методики ион-парной обращено-фазовой градиентной ВЭЖХ с масс-спектрометрическим детектированием (МС/МС или МС с положительной ионизацией), позволяющие проводить определение не только примесей, образовавшихся как продукты/полупродукты синтеза (или микробного синтеза), но и продуктов разложения. Для мебикара выбраны оптимальные условия разделения возможных

продуктов разложения (окисления, гидролиза, внутримолекулярных перегруппировок) на высокогидрофобной неподвижной фазе в градиентном режиме со спектрофотометрическим детектированием. Для топирамата разработана и валидирована хромато-масс-спектрометрическая методика определения неорганических ионов (сульфата и сульфамата). Разработанные методики включены (или планируются для включения) в нормативные документы по контролю качества как АФС, так и лекарственных препаратов.