

*Филимоненко М. А., Кукреш А. Н., Грецкая М. А., Белковская Ю. Г.,  
Литвинова Е. В.*

## **ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СОПУТСТВУЮЩИХ ПРИМЕСЕЙ В СУБСТАНЦИИ ФЕНИБУТА**

*Республиканское унитарное предприятие «Белмедпрепараты», г. Минск*

Фенибут —  $\gamma$ -амино- $\beta$ -фенилмасляной кислоты гидрохлорид — можно рассматривать как производное  $\gamma$ -амино-масляной кислоты (ГАМК) или как производное  $\beta$ -фенилэтиламина. Фенибут позитивно влияет на метаболические процессы в нервных клетках головного мозга, проявляя ноотропную активность. Как производное ГАМК обладает анксиолитическим (транквилизирующим) действием. Препарат малотоксичен, не вызывает аллергического действия, не обладает тератогенными, эмбриотоксическими и канцерогенными свойствами [1, 2]. На РУП «Белмедпрепараты» выпускаются следующие лекарственные формы, в состав которых входит  $\gamma$ -амино- $\beta$ -фенилмасляной кислоты гидрохлорид: «Фенибут, раствор для инфузий 10 мг/мл» и «Фенибут, таблетки 250 мг».

Монографии на субстанцию  $\gamma$ -амино- $\beta$ -фенилмасляной кислоты гидрохлорид в настоящее время отсутствуют в ведущих международных фармакопеях. Целью настоящей работы была разработка методики определения содержания сопутствующих примесей в субстанции фенибут, одного из ключевых показателей при проведении контроля качества субстанции, непосредственным образом влияющего и на качество производимых лекарственных форм.

Согласно современным фармакопейным требованиям [3], допустимое содержание неидентифицированных примесей в субстанциях составляет 0,1 %. Такое низкое содержание примесей обусловило выбор метода жидкостной хроматографии. При использовании экспрессного и недорогого метода тонкослойной хроматографии не удалось достичь приемлемых результатов чувствительности методики.

Молекула  $\gamma$ -амино- $\beta$ -фенилмасляной кислоты полярная и плохо удерживается в условиях обращено фазовой хроматографии, поэтому для разделения использовались сорбенты с привитыми нитрильными и аминопропильными группами. Исследовано влияние рН подвижной фазы и содержания органических модификаторов (метанола и ацетонитрила) на удерживание  $\gamma$ -амино- $\beta$ -фенилмасляной кислоты. Подобраны оптимальные условия для определения содержания сопутствующих примесей в субстанции фенибут.

Разделение проведено в следующих условиях: колонка — Zorbax NH<sub>2</sub> (5  $\mu$ m), размером 250×4,6 мм; температура колонки — 40 °С; подвижная фаза — смесь 6,81 г/л раствор калия дигидрофосфата Р (рН 4,7) — ацетонитрил (30:70; об/об); скорость — 1,0 мл/мин, детектирование — 210 нм.

Проведена валидация разработанной методики определения сопутствующих примесей в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи Республики Беларусь [4], в результате которой были проведены следующие валидационные характеристики: специфичность, линейность, предел количественного определения и предел обнаружения. Результаты, полученные в ходе валидации, приведены в таблице.

### Валидационные характеристики методики

Валидационные характеристики	Полученные результаты
Линейность	$R^2 \geq 0,9999$ (0,0001–0,01 мг/мл)
Предел количественного определения	0,0005 мг/мл
Предел обнаружения	0,0001 мг/мл

Доказательство специфичности методики определения сопутствующих примесей в субстанции фенибута проводилось путем загрязнения образца продуктами разложения. Раствор фенибута выдерживали в стрессовых условиях и доказывали возможность разделения примесей друг от друга и от действующих компонентов. В результате валидации методики подтверждена пригодность хроматографической системы для определения сопутствующих примесей в субстанции фенибута. В связи с отсутствием стандартов примесей фенибута для пригодности системы были взяты сходные по строению с фенибутом вещества, такие, как L-фенилаланин и  $\gamma$ -аминомасляная кислота. В условиях данной хроматографической системы доказано разделение всех компонентов.

Таким образом, разработана методика, позволяющая с необходимой чувствительностью определять содержание сопутствующих примесей в субстанции  $\gamma$ -амино- $\beta$ -фенилмасляной кислоты. Методика включена в нормативную документацию по контролю качества субстанции.

### ЛИТЕРАТУРА

1. *Машковский, М. Д.* Фенибут. Лекарственные средства / М. Д. Машковский // Справочник Машковского.
2. *Википедия.* Свободная энциклопедия. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://ru.wikipedia.org/wiki>. Дата доступа: 25.03.2016.
3. *Государственная фармакопея Республики Беларусь II. Т. 1.* Субстанции для фармацевтического использования / Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении ; под общ. ред. А. А. Шерякова. Молодечно : Победа, 2012. С. 1130.
4. *Государственная фармакопея Республики Беларусь II. Т. 1. 5.3.2.* Валидация аналитических методик испытаний / Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении ; под общ. ред. А. А. Шерякова. Молодечно : Победа, 2012. С. 895–908.