

## Создание стандартных образцов утверждённого типа для примесей активных фармацевтических субстанций

Гегечкори В. И.<sup>1</sup>, Шульга Н. А.<sup>1</sup>, Князев А. М.<sup>2</sup>, Чадова Н. Н.<sup>3</sup>, Шестаков В. Н.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Россия

<sup>2</sup> ФБУ «Государственный институт лекарственных средств и надлежащих практик» Министерства промышленности и торговли Российской Федерации, г. Москва, Россия

<sup>3</sup> ФБУ «Государственный институт лекарственных средств и надлежащих практик» Министерства промышленности и торговли Российской Федерации, г. Москва, Россия, e-mail: vgegechkori@gmail.com

**Аннотация:** Определение примесей лекарственных средств (ЛС) является неотъемлемой частью обеспечения качества, эффективности и безопасности ЛС в фармацевтическом анализе. Примеси ЛС могут иметь различное происхождение и природу, поэтому не всегда возможно точно оценить присутствие или количество примеси без использования стандартных образцов.

**Ключевые слова:** стандартный образец, примесь, инозин, гуанозин, гипоксантин

Инозин широко применяют в комплексном лечении перенесенного инфаркта миокарда, ишемической болезни сердца. Механизм антиаритмического действия выяснен не до конца, но препарат до сих пор широко применяется, из чего следует необходимость обеспечения качества и безопасности данного ЛС. Одним из подходов к этой задаче является разработка и производство стандартных образцов (СО) примесей инозина. Примеси не только снижают эффективность ЛС, но и при его употреблении могут вызывать негативное воздействие на организм человека. Важно контролировать содержание примесей в ЛС с помощью СО состава аналогичных примесей. В Государственной Фармакопее 14 издания регламентируется определение примесей гипоксантина и гуанозина [1,2].

СО примесей могут содержать как специально синтезированные примеси, так и очищенные или выделенные примеси из фармацевтической субстанции. Если примесь не удается синтезировать или очистить, то используются СО вещества, обогащенные данной примесью.

Целью данной работы является описание подходов к разработке СО примесей инозина.

При разработке СО эталонным правилом является использование нескольких независимых друг от друга физико-химических методов анализа. Такие методы как спектроскопия в инфракрасной (ИК) области, спектроскопия ядерного магнитного резонанса (ЯМР-спектроскопия) и масс-спектрометрия являются обязательными и независимыми методами, совместное использование которых позволяет точно охарактеризовать исследуемый образец, определить структуру примеси [3,4].

ИК-спектроскопия широко используется для идентификации веществ и позволяет достоверно определять их структуру. В основе метода лежит взаимодействие ИК-излучения с веществом, при этом происходит возбуждение внутримолекулярных и межмолекулярных колебательных движений. Полосы поглощения ИК-спектра соответствуют функциональным группам, входящим в состав вещества [5,6].

Метод ЯМР-спектроскопии основан на избирательном поглощении веществом электромагнитного излучения, обусловленным переориентацией магнитных моментов атомных ядер, находящихся в постоянном магнитном поле. К преимуществам данного метода можно отнести следующие особенности:

1. Метод является абсолютным как для качественного, так и для количественного определения,
2. Неразрушающий метод анализа,

3. Простота пробоподготовки

4. Не требует большого количества вещества.

Сочетание  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  спектров гипоксантина и гуанозина позволяет надежно идентифицировать структуру вещества [7].

Масс-спектрометрия – высокочувствительный аналитический метод, способный обнаруживать примеси в пикограммовых количествах. Масс-спектры позволяют получить информацию о точных молекулярных массах и определяемых из нее брутто-формулах отдельных искомых соединений. В анализе гипоксантина и гуанозина метод масс-спектрометрии позволяет установить точную молекулярную массу вещества и подтвердить соответствие образца брутто-формулам примесей [8].

Использование нескольких методов физико-химического анализа позволяет однозначно идентифицировать и охарактеризовать исследуемые вещества, поэтому такой подход должен быть использован при разработке СО примесей инозина и включен в нормативную документацию.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея Российской Федерации XIV изд. [сайт]. 2018. URL: <https://femb.ru/record/pharmacopeia14> (дата обращения 10.07.2022).
2. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М.: Новая волна, 2020. 1216 с.
3. ГОСТ ISO Guide 33–2019 Стандартные образцы. Надлежащая практика применения стандартных образцов. М.: Стандартиформ, 2019.
4. ISO/TR10989:2009: Reference materials – Guidance on, and keywords used for, RM categorization // ISO [website]. URL: <https://www.iso.org/standard/46526.html> (дата обращения: 12.01.2021)
5. Гордецов А.С. Инфракрасная спектроскопия биологических жидкостей и тканей // Современные технологии в медицине. 2010. № 1. С. 84–98.
6. R spectra of guanine and hypoxanthine isolated molecules / G.G. Sheina [et al.] // Journal of Molecular Structure. 1987. Vol. 158. P. 275–292.
7. Использование метода ЯМР-спектроскопии в фармакопейном анализе / С.В. Моисеев [и др.] // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2016. № 2. С. 53–57.
8. Хромато-масс-спектрометрия: использование для идентификации лекарственных субстанций и примесей / А.А. Кутин [и др.] // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2013. № 2. С. 12–14.