

Задача ВЭЖХ-разделения гомологов органических веществ, как известно, успешно решается использованием высокоуглеродистых стационарных фаз, имеющих высокую селективность по отношению к веществам, отличающимся на один и более атомов углерода. Однако, такие задачи, как, например, разделение родственных примесей в фармацевтическом анализе требует, как правило, более сложных типов селективности, чем классическая обращенная фаза на  $C_{18}$ -сорбентах. Одним из примеров может служить метод разделения родственных примесей в препарате «Аденурик» (действующее вещество – фебуксостат). По своей структуре примеси фебуксостата представляют собой гетероароматические и ароматические системы с полярными ионными и неионизирующимися заместителями. Добиться разделения на стационарной фазе  $C_{18}$ -сорбенте, как было установлено, невозможно, однако, при замене его на более низкоуглеродистый сорбент  $C_8$  появляется возможность увеличения селективности к веществам с одинаковым количеством углерода, но разным типом полярных заместителей.

Такая замена приводит к падению разрешения между примесями гомологами. Было установлено, что одним из способов тонкой настройки селективности между веществами гомологами в условиях смешанного режима (обращенно-фазовый и ионный) является добавление больших количеств соли (более 50 ммоль). Одной из вероятных причин является высаливающий эффект соли и хаотропный эффект. Увеличение разрешения происходит только за счет увеличения селективности, а не за счет эффективности и удерживания. При этом, разрешение между молекулами остальных примесей и основным веществом не изменяется. На рис. 1 представлены результирующие хроматограммы, подтверждающие вышеуказанные утверждения.

Разработанная методика удовлетворяет всем валидационным критериям согласно требованиям ИСН [1] и внедрена на площадку производителя препарата. Стоит отметить, что в литературе не было найдено методик анализа, позволяющих контролировать качество препарата «Аденурик» по показателю «Родственные примеси» с удовлетворительным результатом.

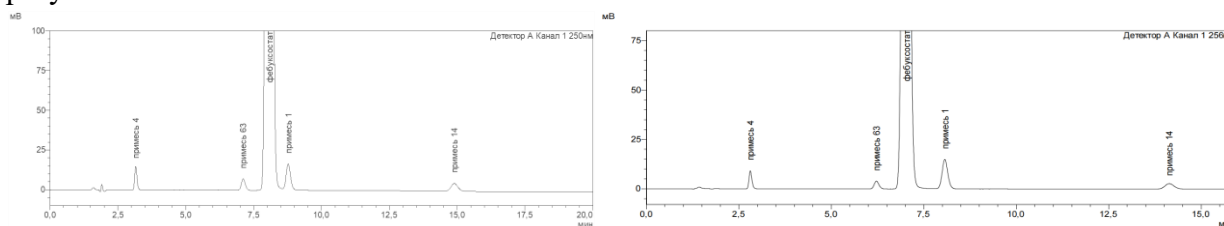


Рисунок 1 – Влияние добавки соли на разрешение между критической парой: а) хроматограмма тестовой смеси при 30 ммоль буфера в подвижной фазе ( $R_s$  между пиком фебуксостата и примесью 1 = 1,5); б) хроматограмма тестовой смеси при 80 ммоль буфера в подвижной фазе ( $R_s$  между пиком фебуксостата и примесью 1 = 3,1)

#### Список литературы

1. ICH Topic Q3B (R2) Impurities in new drug products CPMP/ICH/2738/99. – 2006.