



# Хроматографическое определение родственных примесей в субстанции оригинального соединения с противоэпилептической активностью ГИЖ-298: разработка и валидация методики

Подгорнова В. А., Сергеева М. С., Грушевская Л. Н., Кузнецов Д. Н., Дорофеев В. Л.

ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»,  
Москва, Российская Федерация

## Аннотация

**Актуальность.** Для внедрения в медицинскую практику нового оригинального соединения под шифром ГИЖ-298, обладающего выраженной противосудорожной активностью в экспериментах *in vivo*, требуется проведение его всесторонней фармацевтической разработки. Одним из её ключевых этапов, обеспечивающим качество, безопасность и эффективность будущего лекарственного средства, является разработка методик контроля родственных примесей.

**Цель работы.** Разработка и валидация методики определения родственных примесей в субстанции нового оригинального противосудорожного соединения ГИЖ-298 методом ВЭЖХ-УФ.

**Материалы и методы.** Исследования выполнены на опытных образцах субстанции ГИЖ-298, а также на исходных, промежуточных и побочном продуктах её синтеза. Хроматографическое разделение проведено на жидкостном хроматографе Infinity 1260 (Agilent Technologies, США), оснащённом спектрофотометрическим детектором с переменной длиной волны, программное обеспечение Agilent OpenLAB CDS ChemStation. Стрессовые исследования для оценки специфичности проведены в условиях воздействия 0,1 М раствора HCl, 0,1 М раствора NaOH, 3 % раствора H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, а также при воздействии светового излучения в камере ATLAS SUNTEST CPS+ с системой охлаждения ATLAS SunCool (ATLAS MTT, США).

**Результаты.** Разработана методика определения родственных примесей в субстанции ГИЖ-298 методом ВЭЖХ-УФ на колонке BDS Hypersil C18 250 мм × 4,6 мм, 5 мкм (Agilent Technologies, США). Состав подвижной фазы: смесь 0,02 М раствора дикалия гидрофосфата с pH 7,45±0,05, ацетонитрила и метанола (250:100:100). Методика валидирована по следующим характеристикам: специфичность, линейность, предел обнаружения, предел количественного определения, правильность и прецизионность (сходимость). Методика позволяет обнаруживать как известные технологические примеси на уровне 0,05 % и ниже, так и примеси, образующиеся в процессе гидролиза, окисления и фотодеструкции субстанции ГИЖ-298.

**Заключение.** Разработанная методика может быть использована для оценки содержания родственных примесей в фармацевтической субстанции ГИЖ-298 и лекарственных препаратах на её основе.

**Ключевые слова:** ГИЖ-298; родственные примеси; валидация; высокоэффективная жидкостная хроматография; ВЭЖХ

## Для цитирования:

Подгорнова В. А., Сергеева М. С., Грушевская Л. Н., Кузнецов Д. Н., Дорофеев В. Л. Хроматографическое определение родственных примесей в субстанции оригинального соединения с противоэпилептической активностью ГИЖ-298: разработка и валидация методики. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2026;(2):17–29. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2026-2-17-29>. EDN: CXATFU

Поступила: 05.06.2026. В доработанном виде: 15.06.2026. Принята к печати: 25.06.2026. Опубликовано: 30.06.2026.

## Chromatographic determination of related substances in the original antiepileptic compound GIZH-298 substance: development and validation of a method

Valeriya A. Podgornova, Mariya S. Sergeeva, Lyubov N. Grushevskaya, Dmitry N. Kuznetsov, Vladimir L. Dorofeev

Federal research center for innovator and emerging biomedical and pharmaceutical technologies, Moscow, Russian Federation

## Abstract

**Introduction.** For the introduction into medical practice of the new original compound codenamed GIZH-298, which exhibits pronounced anticonvulsant activity in *in vivo* experiments, comprehensive pharmaceutical development is required. One of its key stages ensuring the quality, safety, and efficacy of the future drug product is the development of methods for the related substances control.

**Objective.** Development and validation of a related substances determination method for the new original anticonvulsant compound GIZH-298 substance by HPLC-UV.

**Materials and methods.** The studies were performed on pilot samples of the GIZH-298 substance, as well as on the starting, intermediate, and by-products of its synthesis. Chromatographic separation was carried out on an Infinity 1260 liquid chromatograph (Agilent Technologies, USA) equipped with a variable wavelength spectrophotometric detector, using Agilent OpenLAB CDS ChemStation software. Stress studies to assess specificity were conducted under exposure to 0.1 M HCl, 0.1 M NaOH, 3 % H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, as well as under light exposure in an ATLAS SUNTEST CPS+ chamber with an ATLAS SunCool cooling system (ATLAS MTT, USA).

**Results.** A related substances determination method in the GIZH-298 substance by HPLC-UV was developed using a BDS Hypersil C18 column (250 mm × 4.6 mm, 5 μm, Agilent Technologies, USA). Mobile phase: 0.02 M dipotassium hydrogen phosphate solution (pH 7.45±0.05), acetonitrile and methanol (250:100:100). Validated covered specificity, linearity, detection limit, quantitation limit, accuracy, and precision (repeatability). The method detects known process-related impurities at the level of 0.05 % and below, as well as impurities formed during hydrolysis, oxidation, and photodegradation.

**Conclusions.** The developed method is suitable for assessing related substances in the GIZH-298 pharmaceutical substance and its drug products.

**Keywords:** GIZH-298; related substances; validation; high performance liquid chromatography; HPLC

**For citations:**

Podgornova VA, Sergeeva MS, Grushevskaya LN, Kuznetsov DN, Dorofeev VL. Chromatographic determination of related substances in the original antiepileptic compound GIZH-298 substance: development and validation of a method. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2026;(2):17–29. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2026-2-17-29>. EDN: CXATFU

Received: 05.06.2026. Revision received: 15.06.2026. Accepted: 25.06.2026. Published: 30.06.2026.

## Введение / Introduction

По оценкам ВОЗ, эпилепсия остаётся одним из самых распространённых неврологических заболеваний в мире (болезнью страдают около 50 миллионов человек всех возрастов по всему миру) и занимает четвёртое место по распространённости после мигрени, инсульта и деменции, вызванной болезнью Альцгеймера [1, 2]. Примерно у половины людей с эпилепсией имеются сопутствующие соматические или психические заболевания. Наличие у людей с эпилепсией сопутствующей патологии сопряжено с ухудшением состояния здоровья, увеличением потребностей в оказании медицинской помощи, снижением качества жизни и усугублением социальной изоляции. К наиболее распространённым сопутствующим психическим заболеваниям относятся депрессия (23 %) и тревожные состояния (20 %) [1].

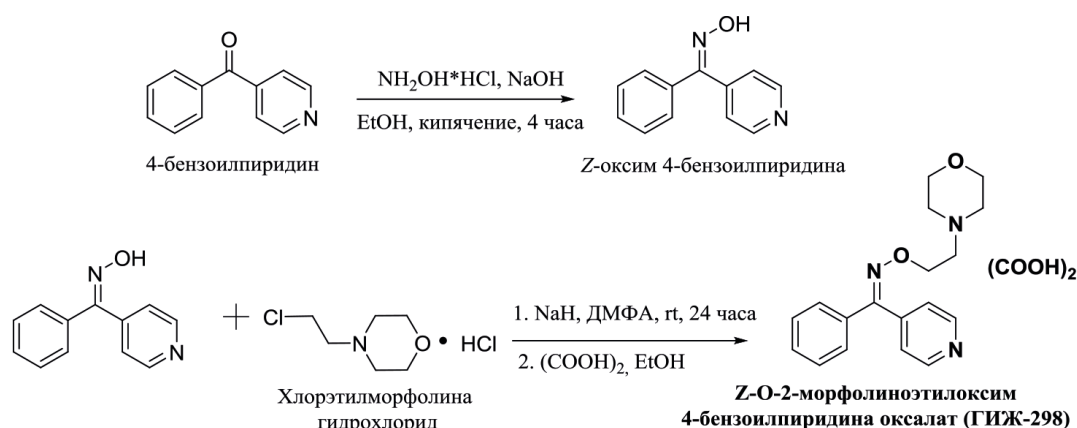
Таким образом, одним из перспективных направлений в разработке новых противоэпилептических средств является создание лекарственных препаратов, обладающих дополнительными фармакологическими эффектами, такими как улучшение когнитивных функций и снижение уровня тревожности у пациентов.

В рамках исследований, направленных на поиск и создание новых лекарственных средств с противосудорожной активностью, проводимых в ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», было синтезировано

соединение под шифром ГИЖ-298. По химическому строению ГИЖ-298 относится к группе диалкиламиноалкильных производных оксимов бензоилпиридинов и представляет собой *Z*-*O*-2-морфолиноэтилоксим 4-бензоилпиридина оксалат (рис. 1) [3]. В доклинических экспериментах *in vivo* продемонстрирована его выраженная противосудорожная активность в широком наборе моделей, а также анксиолитические свойства [3–7], что позволяет рассматривать данное соединение в качестве перспективного кандидата для дальнейшей фармацевтической разработки. При этом путь от синтезированной молекулы до лекарственного препарата требует решения целого комплекса задач, среди которых одно из ключевых мест занимает обеспечение надлежащего уровня качества фармацевтической субстанции. В соответствии с требованиями отечественной и международной нормативной правовой документации в фармацевтических субстанциях и лекарственных препаратах должен осуществляться контроль родственных примесей [8–10], поскольку присутствие посторонних веществ в лекарственных средствах может оказывать влияние на их терапевтическую эффективность и безопасность.

## Цель / Objective

Цель настоящего исследования — разработка и валидация аналитической методики определения родственных примесей, обеспечивающей контроль



**Рис. 1.** Схема синтеза субстанции ГИЖ-298

**Fig. 1.** GIZH-298 substance synthesis route

Источник: рисунок подготовлен авторами на основании [3].

Source: the figure was prepared by the authors based on [3].

исходных, промежуточных и побочных продуктов синтеза, а также потенциальных продуктов деструкции в субстанции ГИЖ-298 с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с УФ-детектированием (ВЭЖХ-УФ).

## Материалы и методы / Materials and methods

**Материалы / Materials.** Исследования выполнены на опытных образцах субстанции ГИЖ-298, синтезированных в лаборатории тонкого органического синтеза отдела химии лекарственных средств ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» (руководитель отдела — д. х. н. *Г. В. Мокров*).

Согласно схеме синтеза [3] (рис. 1) в качестве веществ-свидетелей при разработке методики использовали 4-бензоилпиридин (Macklin, кат. № B685447), хлорэтилморфолина гидрохлорид (Macklin, кат. № 888351), а также Z-оксим 4-бензоилпиридина и побочный продукт синтеза субстанции ГИЖ-298 — E-O-2-морфолиноэтилоксим 4-бензоилпиридина оксалат (E-ГИЖ-298), синтезированные в лаборатории тонкого органического синтеза отдела химии лекарственных средств ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий».

При разработке методики были использованы следующие реактивы: ацетонитрил (для ВЭЖХ (for UV, IR, HPLC, ACS), AppliChem, Германия), метанол (для ультраградиентной ВЭЖХ ((ultra) gradient HPLC grade for liquid), Baker, США), дикалия гидрофосфат безводный ( $\geq 99,0\%$ , Sigma-Aldrich, Германия), калия дигидрофосфат (extra pure, Pharmpur, Scharlau, Испания), кислота ортофосфорная 85 % (Orthophosphoric acid 85 % for analysis, EMSURE, ACS, ISO, Reag. Ph Eur, Supelco, Швейцария), кислота соляная, ХЧ, ГОСТ 3118-77; натрия гидроокись, ЧДА, ГОСТ 4328-77, водорода пероксид, ХЧ, ГОСТ 10929-76.

**Методы / Methods.** Хроматографическое разделение ГИЖ-298, его технологических примесей и продуктов деструкции выполнено на жидкостном хроматографе Infinity 1260 (Agilent Technologies, США), оснащённом спектрофотометрическим детектором с переменной длиной волны, программное обеспечение Agilent OpenLAB CDS ChemStation. В работе использованы стальные хроматографические колонки, заполненные октадецилсилильным силикагелем (C18) — BDS Hypersil C18 250 мм  $\times$  4,6 мм, 5 мкм (Agilent Technologies, США) и Zorbax SB-C18 StableBond Analytical 250 мм  $\times$  4,6 мм, 5 мкм, (Agilent Technologies, США), а также подвижные фазы, включавшие ацетонитрил, метанол и фосфатные буферные растворы со значениями pH 2,00–7,50.

УФ-спектры исследуемых веществ регистрировали на спектрофотометре Unico 2804 (United Products and Instruments, США), измерения проводили в кварцевых

кюветах марки Hellma Analytics (QS) с толщиной слоя 10 мм (Hellma GmbH & Co. KG, Германия).

Разрабатываемая методика количественного определения родственных примесей в субстанции ГИЖ-298 была валидирована в соответствии с ОФС «Валидация аналитических методик» (ГФ РФ XV издания ОФС.1.1.0012) по показателям специфичность, линейность, предел обнаружения (ПО), предел количественного определения (ПКО), правильность и прецизионность [11].

Для оценки специфичности разработанной методики в отношении потенциальных продуктов деструкции субстанции ГИЖ-298 была подвергнута принудительной деградации под воздействием 0,1 М растворов хлористоводородной кислоты и гидроксида натрия, а также 3 % раствора пероксида водорода. Пробы выдерживали при температуре 70 °С в сушильном шкафу Binder FD 53 (Binder, Германия) в течение 24 часов. Параллельно аналогичным образом готовили соответствующие холостые растворы.

Воздействие на субстанцию светового излучения оценивали в испытательной камере светочувствительности ATLAS SUNTEST CPS+ (ксеноновая лампа, стандарт ID 65) с системой охлаждения ATLAS SunCool (ATLAS MTT, США) в условиях общей световой экспозиции 3,6 млн лк·ч и энергетической экспозиции в ближней ультрафиолетовой области — 1140 Вт·ч/м<sup>2</sup>, что соответствовало троекратному превышению светового воздействия в подтверждающих условиях оценки фотостабильности согласно регуляторным требованиям [12, 13]. Температура внутри камеры не превышала 30 °С.

Оценку правильности и прецизионности (сходимости) разработанной методики проводили на модельных смесях субстанции ГИЖ-298 и известных технологических примесей на трёх уровнях концентрации (контролируемый предел (0,05 %), предполагаемая норма спецификации и 120 % от предполагаемой нормы спецификации). Для каждого уровня концентрации были приготовлены по три модельных смеси.

Исходные растворы технологических примесей были приготовлены отдельно в метаноле, а затем в соответствующих объёмах добавлены к навескам субстанции ГИЖ-298 перед растворением в подвижной фазе.

Определение содержания технологических примесей в модельных смесях проводили с применением внешнего стандарта — раствора каждой из примесей, а также раствора ГИЖ-298 с учётом отклика детектора для каждой из примесей (поправочных коэффициентов). Поправочные коэффициенты для каждой из примесей рассчитывали непосредственно перед каждым испытанием путём хроматографирования стандартного раствора, содержащего ГИЖ-298 и технологические примеси.

В образце субстанции ГИЖ-298, используемом в данном валидационном эксперименте, присутство-

вали неидентифицированная примесь со временем удерживания, близким ко времени удерживания Z-оксима 4-бензоилпиридина, в содержании менее контролируемого предела, а также примесь E-изомера в содержании 0,22 %.

При определении правильности методики содержание этих примесей влияло на открываемость, соответственно, оно было учтено при расчётах. Для пиков Z-оксима 4-бензоилпиридина и E-изомера рассчитывалась «исправленная» площадь пика исходя из значений, полученных при хроматографировании контрольного образца — раствора ГИЖ-298 без добавления технологических примесей.

### Результаты и их обсуждение / Results and discussion

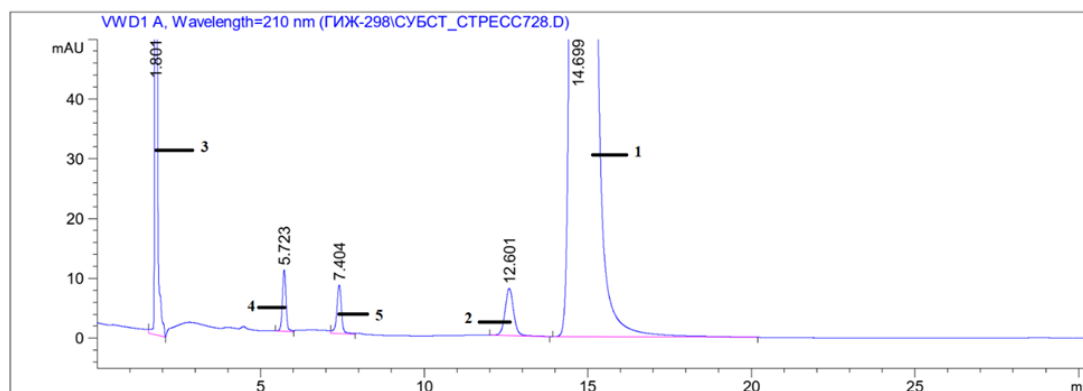
В качестве подвижных фаз при разработке методики использовали различные смеси ацетонитрила, метанола и фосфатных буферных растворов со значениями pH от 2,00 до 7,50 в изократическом режиме элюирования. Проведённые исследования показали, что в двухкомпонентных подвижных фазах на основе фосфатного буферного раствора с pH в диапазоне от 2,01 до 2,35 в смеси с ацетонитрилом или метанолом элюирование ГИЖ-298 происходило слишком быстро за счёт ионизации (протонирования основных центров) молекулы ГИЖ-298 в кислых средах и, соответственно, её неудовлетворительным временем удерживания. Использование двухкомпонентных подвижных фаз с фосфатным буферным раствором с pH 7,45 в смеси с ацетонитрилом или метанолом напротив приводило

к увеличению времени удерживания ГИЖ-298 что обусловлено образованием его нейтральной формы (основания), наблюдалось разделение с примесями, однако в двухкомпонентных смесях с метанолом симметрия пика ГИЖ-298 резко ухудшалась.

Удовлетворительного разделения всех исследуемых соединений, а также неидентифицированных примесей, содержащихся в субстанции ГИЖ-298, удалось добиться при выполнении хроматографического анализа на колонке BDS Hypersil C18 250 × 4,6 мм, 5 мкм, в подвижной фазе состава: 0,02М раствора дикалия гидрофосфата (pH 7,45±0,05) — метанол — ацетонитрил (250:100:100 по объёму); pH раствора дикалия гидрофосфата до нужного значения доводили ортофосфорной кислотой концентрированной. Скорость потока подвижной фазы составила 1,3 мл/мин, температура термостата колонки — 25 °С.

В разработанных хроматографических условиях время удерживания ГИЖ-298 составляло около 14 мин, а примесей Z-оксима 4-бензоилпиридина, 4-бензоилпиридина и E-ГИЖ-298 — около 6 мин, 7,5 мин и 12,5 мин соответственно (рис. 2), усреднённые параметры хроматографического разделения приведены в табл. 1.

Выбор аналитической длины волны осуществляли на основании спектральных характеристик ГИЖ-298 и его примесей: совпадение областей наиболее интенсивного поглощения электромагнитного излучения растворов изучаемых соединений в выбранной подвижной фазе наблюдалось в диапазоне от 205 до 220 нм, в качестве аналитической длины волны была выбрана длина волны 210 нм (рис. 3).



**Рис. 2.** Хроматограмма модельного раствора субстанции ГИЖ-298 (1) и примесей синтеза (2 — примесь E-ГИЖ-298, 4 — примесь Z-оксим 4-бензоилпиридина, 5 — примесь 4-бензоилпиридина, 3 — пик шавелевой кислоты)

**Fig. 2.** Chromatogram of a GIZH-298 (1) solution spiked with process impurities (2 — impurity E-GIZH-298, 4 — impurity Z-oxime of 4-benzoylpyridine, 5 — impurity 4-benzoylpyridine, 3 — oxalic acid peak)

*Примечания:* Концентрация ГИЖ-298 в испытуемом растворе 1 мг/мл, концентрация технологических примесей — 0,01 мг/мл (1 % от содержания основного вещества). Рисунок подготовлен авторами.

*Note:* Concentration of GIZH-298 in the test solution is 1 mg/mL, concentration of process impurities is 0.01 mg/mL (1 % of the main substance content). The figure is prepared by the authors.

Таблица 1

Параметры хроматографического разделения, ПО и ПКО ГИЖ-298 и технологических примесей

Table 1

Chromatographic separation parameters, limits of detection (LOD) and limits of quantification (LOQ) of GIZH-298 and process impurities

| Соединение                | Время удерживания (RT), мин | Относительное время удерживания (RRT) | Разрешение соседних пар (Rs) | Фактор асимметрии пика (As) | ПО, мкг | ПКО, мкг |
|---------------------------|-----------------------------|---------------------------------------|------------------------------|-----------------------------|---------|----------|
| Z-оксим 4-бензоилпиридина | 5,42                        | 0,37±0,02                             | —                            | 1,17±0,01                   | 0,00003 | 0,00005  |
| 4-бензоилпиридин          | 7,20                        | 0,50±0,02                             | 7,95                         | 1,18±0,01                   | 0,00003 | 0,00005  |
| E-ГИЖ-298                 | 12,40                       | 0,85±0,02                             | 14,4                         | 1,08±0,01                   | 0,00005 | 0,00015  |
| ГИЖ-298                   | 14,50                       | 1                                     | 4,97                         | 1,01±0,02                   | 0,00005 | 0,00015  |

Источник: таблица составлена авторами по собственным данным.

Source: the table is prepared by the authors using their own data.

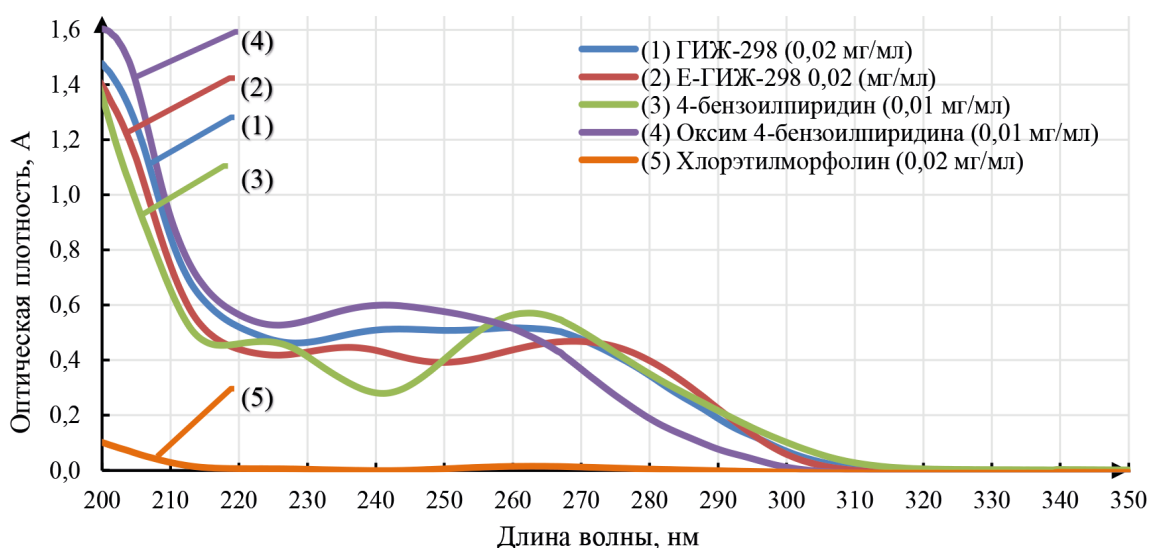


Рис. 3. УФ-спектры поглощения растворов субстанции ГИЖ-298 и исследуемых примесей в подвижной фазе

Fig. 3. UV absorption spectra of GIZH-298 substance solutions and the studied impurities in the mobile phase

Источник: рисунок подготовлен авторами.

Source: the figure is prepared by the authors.

Как видно на рис. 3, поглощение электромагнитного излучения в рабочей УФ-области раствором хлор-этилморфолина, вследствие отсутствия хромофоров в его молекуле, было крайне незначительным, из-за чего было принято решение разрабатывать отдельную методику ТСХ для определения данной примеси.

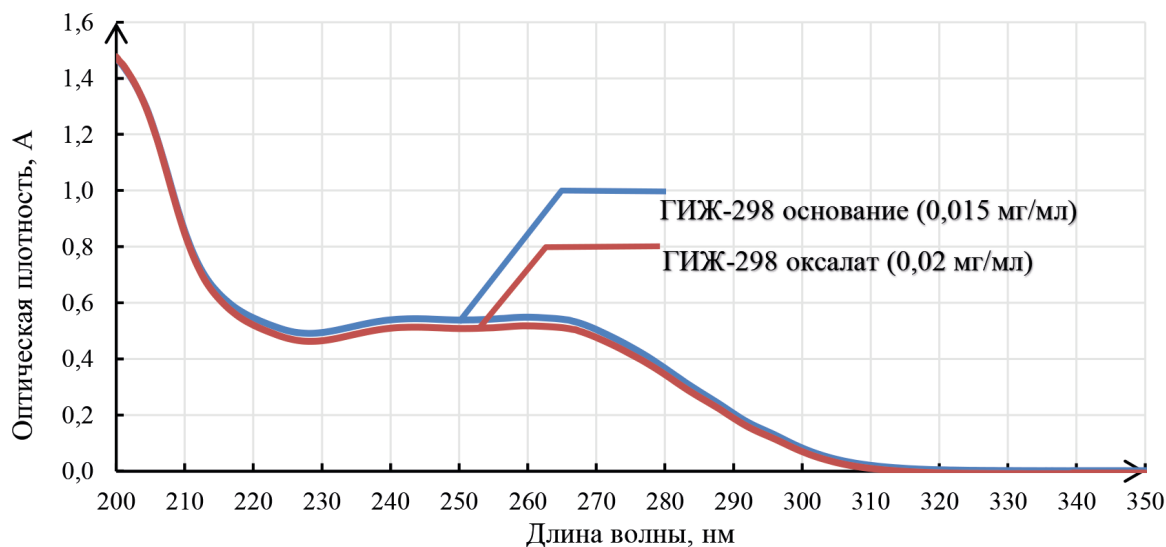
Практическая идентичность УФ-спектров растворов соли и основания ГИЖ-298 в эквивалентных концентрациях свидетельствует об отсутствии влияния оксалат-иона на поглощение, что позволяет использовать длину волны 210 нм для испытания (рис. 4).

Линейная зависимость площадей пиков ГИЖ-298 и его примесей от концентраций их растворов при длине волны 210 нм была подтверждена в диапазоне от 0,0005 до 0,02 мг/мл. Коэффициенты корреля-

ции для всех соединений превышали 0,9999 (рис. 5). Пределы обнаружения и пределы количественного определения были установлены экспериментально из соотношения сигнал/шум не менее 3:1 и не менее 10:1, соответственно (табл. 1).

На основании полученных результатов оценки линейности, ПО и ПКО технологических примесей и ГИЖ-298 была выбрана рабочая концентрация испытуемого раствора ГИЖ-298, равная 1 мг/мл, обеспечивающая обнаружение известных технологических примесей в анализируемой пробе на уровне 0,05 % (контролируемый предел ГФ РФ XV издания) и ниже.

Специфичность выбранных хроматографических условий в отношении потенциальных продуктов деструкции субстанции ГИЖ-298 подтверждена

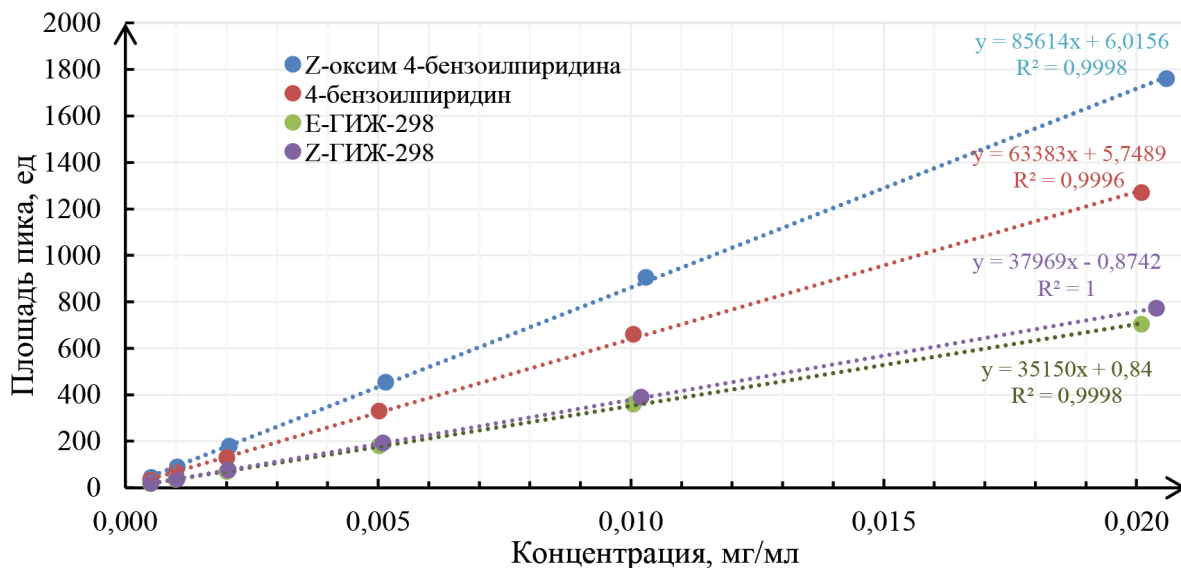


**Рис. 4.** УФ-спектры поглощения растворов субстанции соли ГИЖ-298 оксалата и основания ГИЖ-298 в подвижной фазе

**Fig. 4.** UV absorption spectra of GIZH-298 oxalate and GIZH-298 base solutions in the mobile phase

Источник: рисунок подготовлен авторами.

Source: the figure is prepared by the authors.



**Рис. 5.** Зависимость площади пика от концентрации испытуемых растворов ГИЖ-298 и его технологических примесей

**Fig. 5.** Linearity of peak area vs concentration for GIZH-298 and its process impurities

Источник: рисунок подготовлен авторами.

Source: the figure is prepared by the authors.

в исследованиях принудительной деградации при воздействии 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты, гидроксида натрия, 3 % пероксида водорода, а также при воздействии светового излучения. Репрезентативные хроматограммы при проведении стресс-испытаний представлены на рис. 6.

По результатам хроматографического анализа после воздействия 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты наблюдалось увеличение содержания *E*-изомера до 1,39 % по сравнению с исходным образцом субстанции (содержание *E*-ГИЖ-298 0,34 %). Также в испытуемом образце появлялась дополнительная примесь с  $t_{\text{отн}}$  0,52 (по относительному времени удерживания соответствующая примеси 4-бензоилпиридина, см. табл. 1) в содержании 2,90 %.

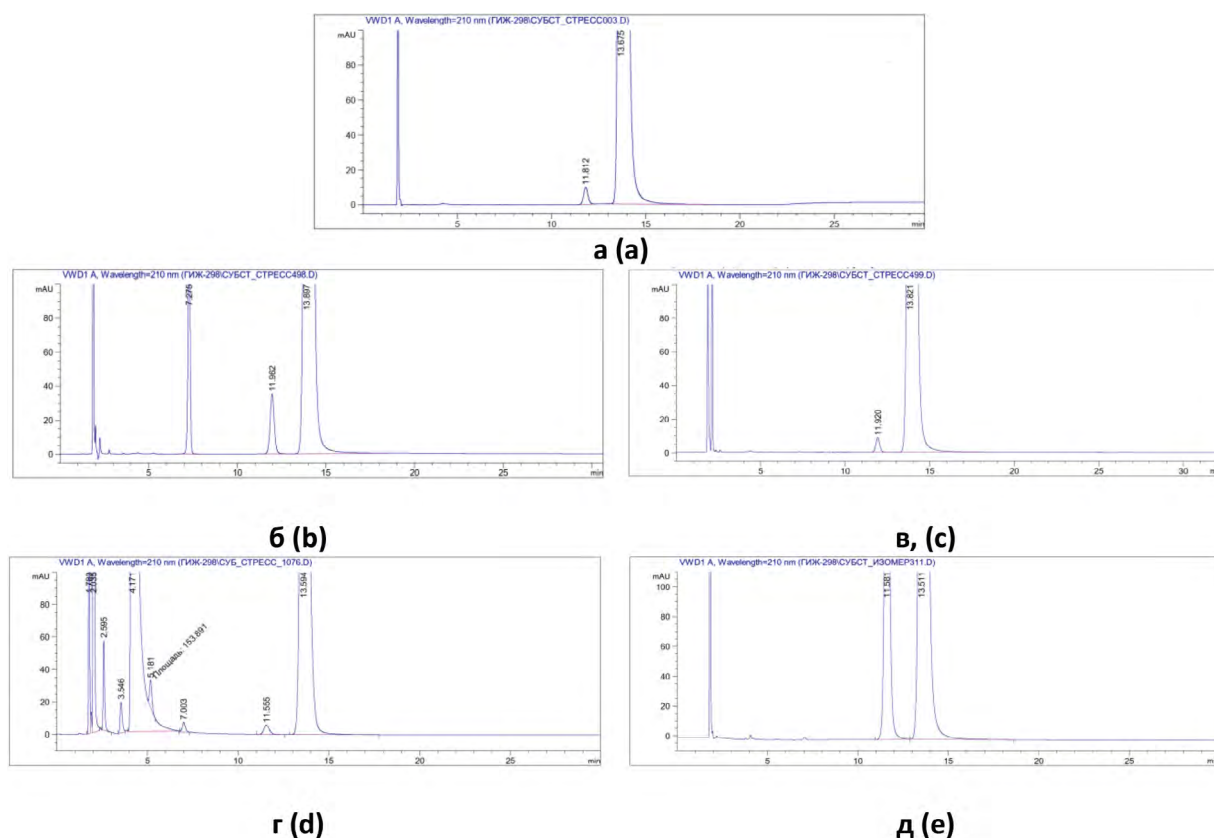
В пробе, подвергшейся воздействию 0,1 М раствора натрия гидроксида, содержание *E*-ГИЖ-298 за время эксперимента практически не изменилось по сравнению с контрольным образцом субстанции, новых примесей обнаружено не было.

При хроматографическом анализе раствора ГИЖ-298 после воздействия 3 % раствором пероксида водорода в указанных выше условиях наблюдалась выраженная

деструкция соединения с образованием основного продукта деградации с  $t_{\text{отн}}$  0,31 в содержании 58,86 %. Также в испытуемой пробе были обнаружены: примесь с  $t_{\text{отн}}$  0,38 в содержании 0,39 %, примесь с  $t_{\text{отн}}$  0,52 (предположительно примесь 4-бензоилпиридина) в содержании 0,17 % и ряд других неидентифицированных примесей, содержание *E*-изомера практически не изменилось. Сумма примесей составила 64,02 %.

При световом воздействии на порошок субстанции ГИЖ-298 в твёрдом виде в условиях стрессовых исследований фотостабильности наблюдалось значительное увеличение содержания примеси, соответствующей по относительному времени удерживания примеси *E*-ГИЖ-298, с 0,34 % до 16,70 % что вероятнее всего связано с протеканием процесса интенсивной фотоизомеризации.

Полученные результаты свидетельствуют о достаточной селективности разрабатываемой методики не только в отношении примесей синтеза субстанции ГИЖ-298, но и в отношении продуктов его деструкции, и позволяют сделать вывод о специфичности разрабатываемой методики.



**Рис. 6.** Хроматограммы исходного испытуемого раствора субстанции ГИЖ-298 (а), испытуемых растворов после воздействия при температуре 70 °С в течение суток 0,1 М раствора НСl (б), 0,1 М раствора NaOH (в), 3 % раствора H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (г), светового излучения (д)

**Fig. 6.** Chromatograms of the initial test solution of the substance GIZH-298 (a), test solutions after exposure at 70 °C for 24 hours to 0,1 M HCl (b), 0,1 M NaOH (c), 3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (d), and light exposure (e)

Источник: рисунок подготовлен авторами.  
Source: the figure is prepared by the authors.

Определение правильности и прецизионности (сходимости) разработанной методики проведено на модельных смесях ГИЖ-298 (концентрация 1 мг/мл) и каждой из примесей на трёх уровнях концентраций. Для примесей оксима 4-бензоилпиридина и 4-бензоилпиридина правильность и сходимость результатов оценивали на уровнях 0,05 % (концентрация примесей около 0,0005 мг/мл), 0,15 % (концентрация примесей около 0,0015 мг/мл), 0,18 % (концентрация примесей около 0,0018 мг/мл). В случае *E*-ГИЖ-298 предполагаемая норма спецификации была расширена до 0,5 %, на основании данных

токсикологических исследований, проведённых в отделе лекарственной токсикологии ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» (руководитель отдела — к. б. н. А. К. Жанатаев), а также фактических результатов определения содержания данной примеси в опытных образцах субстанции ГИЖ-298. Соответственно исследуемые уровни концентрации составляли 0,05 % (концентрация 0,0005 мг/мл), 0,5 % (концентрация 0,005 мг/мл) и 0,6 % (концентрация 0,006 мг/мл). Полученные данные и их статистическая обработка представлены в табл. 2 и 3.

Таблица 2

Результаты оценки правильности и сходимости методики на модельных растворах ГИЖ-298 и примесей с применением внешнего стандарта

Table 2

Results of evaluating the accuracy and precision of the method on GIZH-298 solutions spiked with impurities using an external standard

| Содержание в % от концентрации исп. раствора | Взято*, г (m <sub>1</sub> ) | Найдено**, г (m <sub>2</sub> ) | Абсолютная ошибка (A), (m <sub>2</sub> – m <sub>1</sub> ) | Относительная ошибка A × 100/m <sub>1</sub> | Найдено, % | Метрологические характеристики                                                                                                                         |
|----------------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Z-оксим 4-бензоилпиридина</b>             |                             |                                |                                                           |                                             |            |                                                                                                                                                        |
| 0,05 %                                       | 0,0200                      | 0,0191                         | –0,0009                                                   | –4,5                                        | 95,5       | X <sub>ср</sub> = 98,17 %<br>SD = 1,93<br>RSD = 1,97 %<br>ΔX = 1,49<br>ε = 1,52 %<br>t <sub>выч.</sub> = 2,84<br>t <sub>табл.</sub> = 2,31<br>δ = 1,83 |
| 0,05 %                                       | 0,0200                      | 0,0192                         | –0,0008                                                   | –4                                          | 96         |                                                                                                                                                        |
| 0,05 %                                       | 0,0200                      | 0,0191                         | –0,0009                                                   | –4,5                                        | 95,5       |                                                                                                                                                        |
| 0,15 %                                       | 0,0203                      | 0,0202                         | –0,0001                                                   | –0,5                                        | 99,5       |                                                                                                                                                        |
| 0,15 %                                       | 0,0203                      | 0,0200                         | –0,0003                                                   | –1,5                                        | 98,5       |                                                                                                                                                        |
| 0,15 %                                       | 0,0203                      | 0,0201                         | –0,0002                                                   | –1                                          | 99         |                                                                                                                                                        |
| 0,18 %                                       | 0,0183                      | 0,0183                         | 0                                                         | 0                                           | 100        |                                                                                                                                                        |
| 0,18 %                                       | 0,0183                      | 0,0182                         | –0,0001                                                   | –0,5                                        | 99,5       |                                                                                                                                                        |
| 0,18 %                                       | 0,0183                      | 0,0183                         | 0                                                         | 0                                           | 100        |                                                                                                                                                        |
| <b>4-бензоилпиридин</b>                      |                             |                                |                                                           |                                             |            |                                                                                                                                                        |
| 0,05 %                                       | 0,0200                      | 0,0202                         | 0,0002                                                    | 0,8                                         | 100,8      | X <sub>ср</sub> = 100,38 %<br>SD = 0,53<br>RSD = 0,53 %<br>ΔX = 0,41<br>ε = 0,41 %<br>t <sub>выч.</sub> = 2,13<br>t <sub>табл.</sub> = 2,31            |
| 0,05 %                                       | 0,0200                      | 0,0201                         | 0,0001                                                    | 0,6                                         | 100,6      |                                                                                                                                                        |
| 0,05 %                                       | 0,0200                      | 0,0201                         | 0,0001                                                    | 0,6                                         | 100,6      |                                                                                                                                                        |
| 0,15 %                                       | 0,0202                      | 0,0204                         | 0,0002                                                    | 1                                           | 101        |                                                                                                                                                        |
| 0,15 %                                       | 0,0202                      | 0,0203                         | 0,0001                                                    | 0,5                                         | 100,5      |                                                                                                                                                        |
| 0,15 %                                       | 0,0202                      | 0,0202                         | 0                                                         | 0                                           | 100        |                                                                                                                                                        |
| 0,18 %                                       | 0,0183                      | 0,0182                         | –0,0001                                                   | –0,5                                        | 99,5       |                                                                                                                                                        |
| 0,18 %                                       | 0,0183                      | 0,0182                         | –0,0001                                                   | –0,5                                        | 99,5       |                                                                                                                                                        |
| 0,18 %                                       | 0,0183                      | 0,0183                         | 0                                                         | 0                                           | 100        |                                                                                                                                                        |
| <b><i>E</i>-ГИЖ-298</b>                      |                             |                                |                                                           |                                             |            |                                                                                                                                                        |
| 0,05 %                                       | 0,0200                      | 0,0202                         | 0,0002                                                    | 1                                           | 101        | X <sub>ср</sub> = 99,83 %<br>SD = 2,1<br>RSD = 2,1 %<br>ΔX = 1,62<br>ε = 1,62 %<br>t <sub>выч.</sub> = 0,25<br>t <sub>табл.</sub> = 2,31               |
| 0,05 %                                       | 0,0200                      | 0,0192                         | –0,0008                                                   | –4                                          | 96         |                                                                                                                                                        |
| 0,05 %                                       | 0,0200                      | 0,0194                         | –0,0006                                                   | –3                                          | 97         |                                                                                                                                                        |
| 0,5 %                                        | 0,0203                      | 0,0206                         | 0,0003                                                    | 1,5                                         | 101,5      |                                                                                                                                                        |
| 0,5 %                                        | 0,0203                      | 0,0205                         | 0,0002                                                    | 1                                           | 101        |                                                                                                                                                        |
| 0,5 %                                        | 0,0203                      | 0,0205                         | 0,0002                                                    | 1                                           | 101        |                                                                                                                                                        |
| 0,6 %                                        | 0,0201                      | 0,0198                         | –0,0003                                                   | –1,5                                        | 98,5       |                                                                                                                                                        |
| 0,6 %                                        | 0,0201                      | 0,0203                         | 0,0002                                                    | 1                                           | 101        |                                                                                                                                                        |
| 0,6 %                                        | 0,0201                      | 0,0204                         | 0,0003                                                    | 1,5                                         | 101,5      |                                                                                                                                                        |

Примечания: \* — масса навески каждой из примесей, взятой при приготовлении исходных растворов; \*\* — расчёты проведены с учётом всех разведений для получения испытуемой пробы. Таблица составлена авторами по собственным данным.

Notes: \* — the weight of the sample of each of the impurities taken during the preparation of the initial solutions; \*\* — calculations were carried out taking into account all dilutions to obtain the test sample. The table is prepared by the authors using their own data.

Таблица 3

Результаты оценки правильности и сходимости методики на модельных растворах ГИЖ-298 и примесей с применением поправочных коэффициентов

Table 3

Results of evaluating the accuracy and precision of the method on GIZH-298 solutions spiked with impurities using correction factors

| Содержание в %<br>от концентрации<br>исп. раствора                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Взято*, г<br>(m <sub>1</sub> ) | Найдено**, г<br>(m <sub>2</sub> ) | Абсолютная<br>ошибка (A),<br>(m <sub>2</sub> – m <sub>1</sub> ) | Относительная<br>ошибка<br>A × 100/m <sub>1</sub> | Найдено, % | Метрологические<br>характеристики                                                                                                                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Z-оксим 4-бензоилпиридина (поправочный коэффициент — 0,52)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                |                                   |                                                                 |                                                   |            |                                                                                                                                                        |
| 0,05%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 0,0200                         | 0,0192                            | –0,0008                                                         | –4                                                | 96         | X <sub>ср</sub> = 98,15 %<br>SD = 1,40<br>RSD = 1,42 %<br>ΔX = 1,08<br>ε = 1,10 %<br>t <sub>выч.</sub> = 3,98<br>t <sub>табл.</sub> = 2,31<br>δ = 1,85 |
| 0,05 %                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 0,0200                         | 0,0193                            | –0,0007                                                         | –3,5                                              | 96,5       |                                                                                                                                                        |
| 0,05 %                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 0,0200                         | 0,0193                            | –0,0007                                                         | –3,5                                              | 96,5       |                                                                                                                                                        |
| 0,15 %                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 0,0203                         | 0,0202                            | –0,0001                                                         | –0,5                                              | 99,5       |                                                                                                                                                        |
| 0,15 %                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 0,0203                         | 0,0200                            | –0,0003                                                         | –1,48                                             | 98,5       |                                                                                                                                                        |
| 0,15 %                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 0,0203                         | 0,0201                            | –0,0002                                                         | –1                                                | 99         |                                                                                                                                                        |
| 0,18 %                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 0,0183                         | 0,0182                            | –0,0001                                                         | –0,5                                              | 99,5       |                                                                                                                                                        |
| 0,18 %                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 0,0183                         | 0,0181                            | –0,0002                                                         | –1                                                | 98,9       |                                                                                                                                                        |
| 0,18 %                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 0,0183                         | 0,0181                            | –0,0002                                                         | –1                                                | 98,9       |                                                                                                                                                        |
| 4-бензоилпиридин (поправочный коэффициент — 0,68)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                |                                   |                                                                 |                                                   |            |                                                                                                                                                        |
| 0,05 %                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 0,0200                         | 0,0199                            | –0,0001                                                         | –0,3                                              | 99,7       | X <sub>ср</sub> = 99,85 %<br>SD = 0,38<br>RSD = 0,38 %<br>ΔX = 0,3<br>ε = 0,3 %<br>t <sub>выч.</sub> = 1,14<br>t <sub>табл.</sub> = 2,31               |
| 0,05 %                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 0,0200                         | 0,0199                            | –0,0001                                                         | –0,4                                              | 99,6       |                                                                                                                                                        |
| 0,05 %                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 0,0200                         | 0,0199                            | –0,0001                                                         | –0,4                                              | 99,6       |                                                                                                                                                        |
| 0,15 %                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 0,0202                         | 0,0203                            | 0,0001                                                          | 1                                                 | 100,6      |                                                                                                                                                        |
| 0,15 %                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 0,0202                         | 0,0202                            | 0                                                               | –0,1                                              | 99,9       |                                                                                                                                                        |
| 0,15 %                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 0,0202                         | 0,0201                            | –0,0001                                                         | –0,5                                              | 99,5       |                                                                                                                                                        |
| 0,18 %                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 0,0183                         | 0,0183                            | 0                                                               | 0                                                 | 100        |                                                                                                                                                        |
| 0,18 %                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 0,0183                         | 0,0183                            | 0                                                               | 0                                                 | 100        |                                                                                                                                                        |
| 0,18 %                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 0,0183                         | 0,0184                            | 0,0001                                                          | 0,36                                              | 100,4      |                                                                                                                                                        |
| E-ГИЖ-298 (поправочный коэффициент — 1,28)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                |                                   |                                                                 |                                                   |            |                                                                                                                                                        |
| 0,05 %                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 0,0200                         | 0,0204                            | 0,0004                                                          | 2                                                 | 102        | X <sub>ср</sub> = 99,5 %<br>SD = 1,71<br>RSD = 1,72 %<br>ΔX = 1,32<br>ε = 1,32 %<br>t <sub>выч.</sub> = 0,88<br>t <sub>табл.</sub> = 2,31              |
| 0,05 %                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 0,0200                         | 0,0194                            | –0,0006                                                         | –3                                                | 97         |                                                                                                                                                        |
| 0,05 %                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 0,0200                         | 0,0196                            | –0,0004                                                         | –2                                                | 98         |                                                                                                                                                        |
| 0,5 %                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 0,0203                         | 0,0205                            | 0,0002                                                          | 1                                                 | 101        |                                                                                                                                                        |
| 0,5 %                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 0,0203                         | 0,0204                            | 0,0001                                                          | 0,5                                               | 100,5      |                                                                                                                                                        |
| 0,5 %                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 0,0203                         | 0,0201                            | –0,0002                                                         | –1                                                | 99         |                                                                                                                                                        |
| 0,6 %                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 0,0201                         | 0,0196                            | –0,0005                                                         | –2,5                                              | 97,5       |                                                                                                                                                        |
| 0,6 %                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 0,0201                         | 0,0201                            | 0                                                               | 0                                                 | 100        |                                                                                                                                                        |
| 0,6 %                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 0,0201                         | 0,0202                            | 0,0001                                                          | 0,5                                               | 100,5      |                                                                                                                                                        |
| Примечания: * — масса навески каждой из примесей, взятой при приготовлении исходных растворов; ** — расчёты проведены с учётом всех разведений для получения испытуемой пробы. Таблица составлена авторами по собственным данным.<br>Notes: * — the weight of the sample of each of the impurities taken during the preparation of the initial solutions; ** — the calculations were carried out taking into account all dilutions to obtain the test sample. The table is prepared by the authors using their own data. |                                |                                   |                                                                 |                                                   |            |                                                                                                                                                        |

Результаты статистической обработки данных (табл. 2, 3) показали, что для всех технологических примесей, за исключением Z-оксима 4-бензоилпиридина, доверительный интервал среднего значения включает 100 %, а рассчитанные значения критерия Стьюдента (t<sub>выч.</sub>) не превышают табличные (t<sub>табл.</sub>), что свидетельствует об отсутствии систематической погрешности. Таким образом, валидируемая методика является правильной. Для Z-оксима 4-бензоилпиридина выявлена систематическая погрешность (δ менее

2 %), однако её величина не оказывает значимого влияния на результаты анализа [14, 15].

Относительная ошибка единичного определения для всех анализируемых примесей не превышает 5,0 %, а значение коэффициента вариации (RSD) составляет менее 3,5 %, что позволяет заключить об удовлетворительной сходимости результатов, полученных на модельных смесях.

Оценку пригодности хроматографической системы было предложено проводить с применением трёх

тестовых растворов. Первый раствор представлял собой раствор ГИЖ-298 с концентрацией 0,005 мг/мл (раствор сравнения), второй раствор — раствор ГИЖ-298 с концентрацией 0,0005 мг/мл (раствор для оценки чувствительности хроматографической системы, ОЧХС), а третий раствор — раствор ГИЖ-298 и его *E*-изомера с концентрацией каждого соединения 0,005 мг/мл (раствор для оценки разделительной способности хроматографической системы).

Для определения пригодности хроматографической системы были выбраны следующие критерии: относительное стандартное отклонение (RSD) результатов пяти отдельных измерений площадей пика ГИЖ-298 на хроматограммах раствора сравнения, число теоретических тарелок (N), рассчитанное для пика ГИЖ-298 на пяти хроматограммах раствора сравнения; коэффициент асимметрии пика ГИЖ-298 (AS), рассчитанный по пяти хроматограммам раствора сравнения, а также разрешение ( $R_s$ ) пиков ГИЖ-298 и примеси *E*-ГИЖ-298 на хроматограмме для проверки разделительной способности хроматографической системы.

Определение чувствительности хроматографической системы предложено осуществлять путём однократного хроматографирования раствора с концентрацией ГИЖ-298 0,0005 мг/мл (раствор для ОЧХС), что соответствует 0,05 % от рабочей концентрации 1 мг/мл испытуемого раствора ГИЖ-298. Высота пика на хроматограмме раствора для ОЧХС должна превышать величину шума базовой линии (отношение сигнал/шум) не менее чем в 10 раз. Таким образом, выбранный нами уровень минимально определяемой концентрации (предел количественного определения) в соответствии с требованиями ГФ РФ XV издания основан на значении порога игнорирования примесей 0,05 %.

Усреднённые результаты пяти определений пригодности хроматографической системы, выполненных в разные дни на одном и том же оборудовании, представлены в табл. 4.

На основании полученных данных были установлены следующие критерии пригодности хроматографической системы: число теоретических тарелок — не менее 10000; коэффициент асимметрии пика ГИЖ-298 — не более 1,5; относительное стандартное отклонение результатов отдельных измерений площадей пика ГИЖ-298 — не более 2 %. Соотношение сигнал/шум для пика ГИЖ-298 на хроматограмме раствора для ОЧХС должно составлять не менее 10. Разрешение пиков ГИЖ-298 и примеси *E*-ГИЖ-298 на хроматограмме для проверки разделительной способности хроматографической системы должно быть не менее 3.

### Ограничения исследования / Study limitations

В данной работе использовали только один наиболее распространённый тип неподвижной фазы (C18); хроматографическое разделение ГИЖ-298 и известных примесей синтеза не изучалось на колонках другого типа (например, Phenyl-Hexyl).

Идентификация примесей продуктов деградации проведена предварительно — на основании относительного времени удерживания и предполагаемого механизма реакции деградации исходя из структуры ГИЖ-298 и условий стрессового воздействия.

Не изучались процессы деструкции при термическом воздействии и воздействии повышенной влажности, соответственно, на данном этапе отсутствуют данные о потенциальных примесях, образующихся в этих условиях.

### Заключение / Conclusion

В результате проведённых исследований разработана и валидирована методика определения родственных примесей в субстанции нового соединения с противосудорожной активностью ГИЖ-298 методом ВЭЖХ-УФ, позволяющая с удовлетворительной правильностью и прецизионностью провести количе-

Параметры и критерии пригодности хроматографической системы

Таблица 4

Chromatographic system suitability parameters and criteria

Table 4

| Результаты определения параметров пригодности хроматографической системы                                                           |              |              |                  |                               |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|--------------|------------------|-------------------------------|
| Раствор сравнения                                                                                                                  |              |              | Раствор для ОЧХС | Раствор для оценки разрешения |
| N                                                                                                                                  | As           | RSD          | Сигнал/шум       | RS                            |
| 12363                                                                                                                              | 1,17         | 0,25 %       | 26,5             | 5,3                           |
| Критерии приемлемости                                                                                                              |              |              |                  |                               |
| Не менее 10000                                                                                                                     | Не более 1,5 | Не более 2 % | Не менее 10      | Не менее 3                    |
| Источник: таблица составлена авторами по собственным данным.<br>Source: the table is prepared by the authors using their own data. |              |              |                  |                               |

ственную оценку содержания родственных примесей 4-бензоилпиридина, оксима 4-бензоилпиридина и примеси *E*-ГИЖ-298 в субстанции в аналитическом диапазоне от 0,05 % до 120 % от предполагаемой нормы их содержания.

Разработанная методика специфична в отношении изученных технологических примесей субстанции ГИЖ-298, а также примесей продуктов щелочного и

кислотного гидролиза, окисления и фотодеструкции ГИЖ-298, что было показано при проведении стрессовых исследований.

В дальнейшем разработанная методика может быть использована для определения родственных примесей в фармацевтической субстанции ГИЖ-298 и лекарственных препаратах на её основе.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

### Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

### Участие авторов

*Подгорнова В. А.* — выполнение исследования, анализ полученных результатов, написание текста и редактирование рукописи; *Сергеева М. С.* — разработка дизайна исследования, анализ полученных результатов, редактирование и утверждение рукописи; *Грушевская Л. Н.* — анализ полученных результатов исследования и редактирование рукописи; *Кузнецов Д. Н.* — анализ полученных результатов исследования и написание текста рукописи; *Дорофеев В. Л.* — анализ полученных результатов, финальное утверждение рукописи.

### Финансирование

Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» FGFG-2025-0010 «Поиск и разработка новых фармакологических средств лечения эпилепсии, инсультов, рассеянного склероза и мигрени на основе современных представлений о патогенезе».

### Соответствие принципам этики

Авторы заявляют, что одобрение комитетом по этике не требовалось, поскольку были проанализированы данные аналитических исследований.

## ADDITIONAL INFORMATION

### Conflict of interests

The author declares no conflicts of interest.

### Authors' participation

*Podgornova VA* — study execution, data analysis, writing and editing of the manuscript; *Sergeeva MS* — study design development, data analysis, editing and approval of the manuscript; *Grushevskaya LN* — data analysis and manuscript editing; *Kuznetsov DN* — data analysis and manuscript writing; *Dorofeev VL* — data analysis and final approval of the manuscript.

### Funding

The work was carried out within the framework of the state assignment of the Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies FGFG-2025-0010 "Search and development of new pharmacological agents for the treatment of epilepsy, strokes, multiple sclerosis and migraine based on modern concepts of pathogenesis".

### Ethics approval

The authors state that ethics committee approval was not required, since data from analytical studies were analyzed.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

**Подгорнова Валерия Александровна** — ведущий инженер лаборатории стандартизации и контроля качества лекарственных средств отдела качества и технологии лекарственных средств ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация  
e-mail: podgornova\_va@academpharm.ru  
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-9497-035X>

**Valeriya A. Podgornova** — Leading Engineer of the Laboratory for Standardization and Quality Control of Medicines, Department of Quality and Technology of Medicines Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation  
e-mail: podgornova\_va@academpharm.ru  
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-9497-035X>

**Сергеева Мария Сергеевна** — к. фарм. н., заведующий лабораторией стандартизации и контроля качества лекарственных средств отдела качества и технологии лекарственных средств, ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация  
e-mail: sergeeva\_ms@academpharm.ru  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7155-6714>  
РИНЦ SPIN-код: 5017-2424

**Mariya S. Sergeeva** — PhD, Cand. Sci. (Pharm.), Head of the Laboratory for Standardization and Quality Control of Medicines, Department of Quality and Technology of Medicines Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation  
e-mail: sergeeva\_ms@academpharm.ru  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7155-6714>  
RSCI SPIN code: 5017-2424

**Грушевская Любовь Николаева** — д. фарм. н., г. н. с. лаборатории стандартизации и контроля качества лекарственных средств отдела качества и технологии лекарственных средств ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация  
e-mail: grushevskaya\_ln@academpharm.ru  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3794-9661>  
РИНЦ SPIN-код: 5599-6685

**Lyubov N. Grushevskaya** — PhD, Dr. Sci. (Pharm.), Chief Researcher of the Laboratory for Standardization and Quality Control of Medicines, Department of Quality and Technology of Medicines Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation  
e-mail: grushevskaya\_ln@academpharm.ru  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3794-9661>  
RSCI SPIN code: 5599-6685

**Кузнецов Дмитрий Николаевич** — к. х. н., с. н. с. лаборатории стандартизации и контроля качества лекарственных средств отдела качества и технологии лекарственных средств ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация  
**Автор, ответственный за переписку**  
e-mail: kuznecov\_dn@academpharm.ru  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0056-4303>  
РИНЦ SPIN-код: 6154-6935

**Dmitry N. Kuznetsov** — PhD, Cand. Sci. (Chemical), Senior Research Scientist of the Laboratory of Standardization and Quality Control of Medicines of the Department of Quality and Technology of Medicines Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation  
**Corresponding author**  
e-mail: kuznecov\_dn@academpharm.ru  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0056-4303>  
RSCI SPIN code: 6154-6935

**Дорофеев Владимир Львович** — д. фарм. н., профессор, и. о. генерального директора ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация  
e-mail: dorofeev\_vl@academpharm.ru  
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-3584-3742>  
РИНЦ SPIN-код: 3237-7268

**Vladimir L. Dorofeev** — PhD, Dr. Sci. (Pharm.), Professor, Acting General Director of Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation  
e-mail: dorofeev\_vl@academpharm.ru  
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-3584-3742>  
RSCI SPIN code: 3237-7268

## Список литературы / References

1. Epilepsy: a public health imperative. Summary. Geneva: World Health Organization; 2019 (WHO/MSD/MER/19.2). Licence: CC BY–NC–SA 3.0 IGO.
2. GBD Epilepsy Collaborators. Global, regional, and national burden of epilepsy, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Public Health*. 2025 Mar;10(3):e203–e227. doi: 10.1016/S2468-2667(24)00302-5.
3. Дурнев А.Д., Воронина Т.А., Литвинова С.А. и др. Производные оксимов 4–бензоилпиридина, обладающие противосудорожной активностью, как средства для лечения эпилепсии и пароксизмальных состояний. Патент РФ № 2643091; 2018. [Durnev AD, Voronina TA, Litvinova SA, et al. Derivatives of 4–benzoylpyridine oximes with anticonvulsant activity as agents for the treatment of epilepsy and paroxysmal states. Patent RF № 2643091; 2018. (In Russ.)].
4. Ушкалова Е.А. Побочные эффекты противоэпилептических средств. *Фарматека*. 2001;(9–10):11. [Ushkalova EA. Side effects of antiepileptic drugs. *Farmateka*. 2001;51(9–10):11. (In Russ.)].
5. Литвинова С.А., Наркевич В.Б., Гайдуков И.О. и др. Изучение влияния производного оксимов пиридина (ГИЖ–298) на содержание моноаминов и их метаболитов в структурах мозга крыс на фоне судорог, вызванных максимальным электрошоком. *Нейрохимия*. 2019;36(3):239–245. [Litvinova SA, Narkevich VB, Gaidukov IO, et al. Analysis of the effect of derivative of pyridine oximes (GIZH–298) on the content of monoamines and their metabolites in the structures of rat brain structures during seizures caused by maximum electric shock. *Neyrokimiya = Neurochemical Journal*. 2019;36(3):239–245. (In Russ.)]. doi: 10.1134/S1027813319020055.
6. Жмуренко Л.А., Мокров Г.В., Неробкова Л.Н. и др. Новое производное оксимов 4–бензоилпиридинов ГИЖ–298, обладающее противосудорожной активностью. *Фармакокинетика и Фармакодинамика*. 2017;(1):22–26. [Zhmorenko LA, Mokrov GV, Nerobkova LN, et al. Novel 4–benzoylpyridine oxime derivative GIZH–298 with aticonvulsant activity. *Farmakokinetika i farmakodinamik = Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2017;(1):22–26. (In Russ.)].
7. Гайдуков И.О., Литвинова С.А., Воронина Т.А. и др. Влияние нового производного оксима 4–бензоилпиридина — ГИЖ–298 и вальпроевой кислоты на тревожное и депрессивноподобное состояния, когнитивные функции в эксперименте. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2022;85(7):8–12. [Gaydukov IO, Litvinova SA, Voronina TA, et al. Effect of a new 4–benzoylpyridine oxime derivative GIZH–298 and valproic acid on anxiety and depressive–like states, cognitive functions in experiment. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya = Experimental and Clinical Pharmacology*. 2022;85(7):8–12. (In Russ.)]. doi: 10.30906/0869-2092-2022-85-7-8-12.
8. ОФС.1.1.0023. Родственные примеси в фармацевтических субстанциях и лекарственных препаратах. Государственная фармакопея Российской Федерации. 15–е изд. [OFS.1.1.0023. Related impurities in pharmaceutical substances and medicinal products. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. 15th ed. (In Russ.)].
9. Требования к проведению исследований (испытаний) лекарственных средств в части оценки и контроля содержания примесей. Решение Коллегии ЕЭК от 04.10.2022 № 138. [Requirements for conducting research (testing) of medicinal products regarding the assessment and control of impurities. Decision of the EEC Board of October 4, 2022, № 138. (In Russ.)].
10. ICH Harmonised Tripartite Guideline: Impurities in new drug substances Q3A(R2). In: Quality guidelines [Internet]. Geneva: ICH; 2006 [cited 2026 May 12]. Available from: <https://ich.org/page/quality-guidelines>.
11. ОФС.1.1.0012. Валидация аналитических методик. Государственная фармакопея Российской Федерации. 15–е изд. [OFS.1.1.0012. Validation of analytical procedures. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. 15th ed. (In Russ.)].
12. ОФС.1.1.0029. Определение фотостабильности лекарственных средств. Государственная фармакопея Российской Федерации. 15–е изд. [OFS.1.1.0029. Determination of photostability of medicinal products. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. 15th ed. (In Russ.)].
13. Требования к исследованию стабильности лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций. Решение Коллегии ЕЭК от 10.05.2018 № 69 (в ред. от 30.06.2020 № 86). [Requirements for the stability study of medicinal products and pharmaceutical substances. Decision of the EEC Board of May 10, 2018, № 69 (as amended on June 30, 2020, № 86). (In Russ.)].
14. ОФС.1.1.0013. Статистическая обработка результатов физических, физико–химических и химических испытаний. Государственная фармакопея Российской Федерации. 15–е изд. [OFS.1.1.0013. Statistical processing of the results of physical, physicochemical and chemical tests. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. 15th ed. (In Russ.)].
15. ОФС 2.3.13.0. Статистическая обработка результатов физических, физико–химических и химических испытаний. Фармакопея ЕАЭС, т. 2. [OFS 2.3.13.0. Statistical processing of the results of physical, physicochemical and chemical tests. Pharmacopoeia of the EAEU, vol. 2. (In Russ.)].