**Цисплатин, концентрат для ФС**

**приготовления раствора для инфузий**

**Цисплатин, концентрат для**

**приготовления раствора для инфузий Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат цисплатин, концентрат для приготовления раствора для инфузий. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества цисплатина H6Cl2N2Pt.

**Описание**. Прозрачная бесцветная или слабо окрашенная жидкость.

**Подлинность.**

*1. ВЭЖХ.* Время удерживания основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания цисплатина на хроматограмме раствора стандартного образца цисплатина (раздел «Количественное определение»).

*2. Спектрофотометрия.* Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 210 до 350 нм должен иметь максимум при 301 нм и минимум при 246 нм.

*Испытуемый раствор.* При необходимости раствор препарата доводят 0,9 % раствором натрия хлорида до концентрации 0,5 мг/мл.

*Раствор сравнения.* 0,9 % раствор натрия хлорида.

**Прозрачность**. Препарат должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность**. Препарат должен быть бесцветным или выдерживать сравнение с эталоном Y6 или GY5 (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

**pH**. От 3,3 до 6,5 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Механические включения**. *Видимые частицы*. В соответствии с ОФС «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах».

*Невидимые частицы*. В соответствии с ОФС «Невидимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения».

Родственные примеси. Определение проводят методом ВЭЖХ. Растворы защищают от действия света. Не нагревают и не обрабатывают ультразвуком растворы, содержащие платину. Все растворы используют в течение 4 ч.

*Растворитель.* 0,9 % раствор натрия хлорида.

*Подвижная фаза (ПФ).* Растворяют 1,08 г натрия октансульфоната, 1,70 г тетрабутиламмония гидросульфата и 2,72 г калия дигидрофосфата в воде для хроматографии и доводят объем раствора до 950 мл тем же растворителем. Доводят значение рН полученного раствора до 5,9 с помощью 1 М раствора натрия гидроксида и доводят объем раствора водой для хроматографии до 1,0 л.

*Испытуемый раствор.* Раствор препарата без разведения.

*Раствор стандартного образца цисплатина.* Около 25 мг (точная навеска) стандартного образца цисплатина помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси А цисплатина.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 5 мг (точная навеска) стандартного образца цисплатина примеси А, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси В цисплатина.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 5,5 мг (точная навеска) стандартного образца цисплатина примеси В, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор сравнения А.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 50 мкл раствора стандартного образца цисплатина, 5,0 мл раствора стандартного образца цисплатина примеси А и 5,0 мл раствора стандартного образца цисплатина примеси В и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание.

Примесь A: *транс*-Диамминдихлорплатина(II), CAS 14913-33-8;

Примесь B: Амминтрихлорплатинат(II), CAS 17632-41-6;

Примесь C: Тетрахлорплатинат(II), CAS 13965-91-8.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 25 × 0,40 см, силикагель октилсилильный, деактивированный по отношению к основаниям, для хроматографии (С8), 4 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 210 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 7-кратное от времени удерживания цисплатина. |

Хроматографируют испытуемый раствор, раствор сравнения А и растворитель.

Пик смещения – это последний пик в группе пиков на хроматограмме растворителя.

*Идентификация пиков.* Для идентификации пика цисплатин аквакомплекса используются хроматограммы раствора стандартного образца цисплатина и хроматограмма, прилагаемая к стандартному образцу цисплатина.

*Относительные времена удерживания соединений.* Цисплатин – 1 (около 3,8 мин); пик смещения– около 0,5; примесь А – около 0,6; примесь В – около 0,7; цисплатин аквакомплекс – около 1,2.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора сравнения:

– *разрешение* (*R*) между пиками примеси А и примеси В должно быть не менее 2,5;

– *разрешение* (*R*) между пиком смещения и пиком примеси А должно быть не менее 2,5.

Содержание каждой из примесей в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | S1 | *−* | площадь пика примеси А или примеси В, или неидентифицированной примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | *−* | площадь пика примеси А или примеси В, или цисплатина на хроматограмме раствора сравнения А; |
|  | *a*0 | *−* | навеска стандартного образца примеси А или примеси В, или цисплатина, мг; |
|  | *P* | *−* | содержание примеси А или примеси В, или цисплатина в соответствующем стандартном образце, %; |
|  | *L* | *–* | заявленное количества цисплатина в препарате, мг/мл. |

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь А – не более 2,0 %;

- примесь В – не более 1,0 %;

- любая другая примесь – не более 0,1 % для каждой примеси;

- сумма примесей, кроме примеси А и примеси В – не более 0,5 %.

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее менее 0,05 %, пик цисплатин аквакомплекса и пики растворителя.

**Извлекаемый объем**. Не менее номинального (ОФС «Извлекаемый объем лекарственных форм для парентерального применения»).

**Бактериальные эндотоксины**. Не более 1,62 ЕЭ на 1 мг цисплатина (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

**Стерильность**. Препарат должен быть стерильным (ОФС «Стерильность»).

**Количественное определение**. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

*Хроматографические условия:*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Объём пробы |  | 10 мкл. |

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор стандартного образца цисплатина.

Содержание цисплатина H6Cl2N2Pt в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | – | сумма площадей пиков цисплатина и цисплатин аквакомплекса на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | – | сумма площадей пиков цисплатина и цисплатин аквакомплекса на хроматограмме раствора стандартногообразца цисплатина; |
|  | *а0* | – | навеска стандартного образца цисплатина, мг; |
|  | *W* | – | потеря в массе при высушивании, %; |
|  | *P* | – | содержание цисплатина в стандартном образце цисплатина, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество цисплатина в препарате, мг/мл. |

**Хранение.** В защищенном от света месте.