**Цисплатин ФС**

**Цисплатин**

**Cisplatinum Взамен ФС 42-3061-94**

*цис*-Диамминдихлорплатина(II)



|  |  |
| --- | --- |
| H6Cl2N2Pt | М.м. 300,05 |

Cодержит не менее 97,0 % и не более 102,0 % цисплатина H6Cl2N2Pt.

**Описание**. Желтый порошок или желтые или оранжево-желтые кристаллы.

**Растворимость**. Мало растворим в воде, умерено растворим в диметилформамиде, практически нерастворим в спирте 96 %.

**Подлинность**.

*1. ИК-спектрометрия.* Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см-1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца стандартного образца цисплатина.

*2. ТСХ.*

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем целлюлозы для хроматографии (2).

*5 % раствор олова(II) хлорида.* Растворяют 5 г олова(II) хлорида в 100 мл смеси вода – хлористоводородной кислотой разведённой 7,3 % 1:1.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетон – диметилформамид 10:90.

*Испытуемый раствор*. Растворяют 10 мг субстанции в 5 мл диметилформамида.

*Раствор стандартного образца цисплатина*. Растворяют 10 мг стандартного образца цисплатина в 5 мл диметилформамида.

На линию старта пластинки, предварительно активированную в течение 1 ч при температуре 150 °С, наносят 2 мкл испытуемого раствора и 2 мкл раствора стандартного образца цисплатина.

Пластинку с нанесенными пробами высушивают на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80 – 90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей, опрыскивают 5 % раствором олова(II) хлорида и просматривают при дневном свете через 1 ч.

Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению, интенсивности окраски и величине должна соответствовать основной зоне адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образца цисплатина.

*3. Качественная реакция.* К 50 мг субстанции прибавляют 2 мл 8,5 % раствора натрия гидроксида и выпаривают досуха. Остаток растворяют в смеси 0,5 мл концентрированной азотной кислоты и 1,5 мл концентрированной хлористоводородной кислоты и выпаривают досуха; остаток должен быть оранжевого цвета. Растворяют остаток в 0,5 мл воды и прибавляют 0,5 раствора 10,7 % раствора аммония хлорида; должен образоваться желтый кристаллический осадок.

**Прозрачность раствора**.

*Раствор А.* Раствор 25 мг субстанции в 25 мл 0,9 % раствора натрия хлорида должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

*Раствор Б.* Раствор 0,2 г субстанции в 10 мл диметилформамида должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора**. Раствор А, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном GY5 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**рН.** От 4,5 до 6,0 (раствор А, полученный в испытании «Прозрачность раствора», ОФС «Ионометрия», метод 3).

**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.* Около 25 мг (точная навеска) субстанции 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 5,0 мг 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 5,6 мг 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 испытуемого раствора, 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.

*Раствор сравнения Б.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 5,0 мл раствора сравнения А 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); |
| 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, раствор сравнения Б 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.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика примеси А не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 2,0 %);

– площадь пика примеси В не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 1,0 %);

– площадь пика любой другой примеси не должна превышать 0,5 площади пика цисплатина на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,10 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей, кроме пиков примеси А и примеси В, не должна превышать более чем в 2,5 раза площадь пика цисплатина на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,5 %);

– не учитывают пики, площадь которых составляет менее площади пика цисплатина на хроматограмме раствора сравнения Б (менее 0,05 %), пик цисплатин аквакомплекса и пики растворителя.

**Потеря в массе при высушивании**. Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 0,5 г (точная навеска) субстанции.

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

**Микробиологическая чистота**.В соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота».

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

*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.

*Хроматографические условия:*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Объём пробы |  | 20 мкл |

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор стандартного образца цисплатина.

Содержание цисплатина H6Cl2N2Pt в субстанции в процентах (*X*) в пересчете на сухое вещество вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙25∙P∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙25∙(100-W)}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙(100-W)}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | сумма площадей пиков цисплатина и цисплатин аквакомплекса на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | сумма площадей пиков цисплатина и цисплатин аквакомплекса на хроматограмме раствора стандартногообразца цисплатина; |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца цисплатина, мг; |
|  | *W* | – | потеря в массе при высушивании, %; |
|  | *P* | – | содержание цисплатина в стандартном образце цисплатина, %. |

**Хранение.** В герметичноукупоренной упаковке, в защищенном от света месте.

\*Контроль по показателю качества «Бактериальные эндотоксины» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.