**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Карбоплатин, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий** |  | **ФС** |
| **Карбоплатин, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий** |  |  |
| **Carboplatini lyophilisatum pro solutione infusionali** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат карбоплатин, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Лиофилизаты», ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения» и нижеприведённым требованиям.

Cодержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества карбоплатина C6H12N2O4Pt.

**Описание.** Содержание раздела приводится в соответствии с требованиями ОФС «Лиофилизаты».

**Подлинность**

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

*2.* *Тонкослойная хроматография* (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля.

*Подвижная фаза (ПФ).* Вода—ацетон 20:80.

*Испытуемый раствор.* Навеску препарата, соответствующую 10 мг карбоплатина, растворяют в 1 мл воды.

*Раствор стандартного образца карбоплатина.* Растворяют 10 мг стандартного образца карбоплатина в 1 мл воды.

*Раствор для детектирования.* В коническую колбу вместимостью 100 мл помещают около 5,6 г олова хлорида, растворяют в 10 мл хлористоводородной кислоты концентрированной, прибавляют 90 мл воды и растворяют в полученном растворе 1,0 г калия йодида. Раствор используют свежеприготовленным.

На линию старта пластинки наносят 10 мкл испытуемого раствора и раствора стандартного образца карбоплатина. Пластинку с нанесёнными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80–90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры и сушат до удаления следов растворителей, опрыскивают раствором для детектирования, выдерживают в сушильном шкафу при температуре 110 °С в течение 10 мин и просматривают при дневном свете.

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

**Время растворения.** Не более 10 мин (ОФС «Время растворения»).

К содержимому флакона прибавляют при комнатной температуре указанное в прилагаемой инструкции по медицинскому применению препарата количество растворителя и непрерывно встряхивают до полного растворения. Определяют время, за которое произошло полное растворение содержимого флакона.

**Прозрачность раствора.** Раствор препарата, приготовленный в испытании «Время растворения» должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор препарата, приготовленный в испытании «Время растворения» должен выдерживать сравнение с эталоном Y5 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**рН.** От 5,0 до 7,0 (раствор, приготовленный в испытании «Время растворения», ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Механические включения**

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

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

**Родственные примеси**

***1. Циклобутан-1,1-дикарбоновая кислота.*** Не более 1,0 %. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Буферный раствор.* В химический стакан вместимостью 100 мл помещают 8,5 г тетрабутиламмония гидросульфата, растворяют в 80 мл воды, прибавляют 3,4 мл фосфорной кислоты концентрированной и доводят рН раствора натрия гидроксида раствором 10 М до 7,55±0,05.

*Подвижная фаза (ПФ).* Буферный раствор—вода—ацетонитрил 20:880:100.

*Испытуемый раствор*. Содержимое одного или нескольких флаконов растворяют в ПФ и разбавляют ПФ до получения раствора с концентрацией карбоплатина около 1 мг/мл.

*Раствор стандартного образца карбоплатина*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 10 мг стандартного образца карбоплатина, растворяют в воде и доводят объём раствора этим же растворителем до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 25 мг (точная навеска) циклобутан-1,1-дикарбоновой кислоты (CAS 5445-51-2), растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Смешивают 1,0 мл стандартного раствора и 1,0 мл раствора стандартного образца карбоплатина.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка |  | 300 × 4,0 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки |  | 25 °С; |
| Скорость потока |  | 1,8 мл/мин; |
| Детектор |  | спектрофотометрический, 220 нм; |
| Объем пробы |  | 100 мкл; |
| Время хроматографирования |  | 15 мин. |

Перед началом работы проводят активирование колонки смесью ацетонитрил—вода 70:30 (скорость потока 1,0 мл/мин) до получения стабильной нулевой линии; водой в течение 15 мин и ПФ в течение 3 ч.

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, стандартный и испытуемый растворы.

*Относительное время удерживания соединений.* Карбоплатин – 1; циклобутан-1,1-дикарбоновая кислота – около 3,8.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками карбоплатина и циклобутан-1,1-дикарбоновой кислоты должно быть не менее 2,5.

На хроматограмме стандартного раствора:

*- относительное стандартное отклонение* площади пика циклобутан-1,1-дикарбоновой кислоты должно быть не более 10,0 % (6 определений);

*- эффективность хроматографической колонки* (*N*), рассчитанная по пику циклобутан-1,1-дикарбоновой кислоты, должна составлять не менее 1500 теоретических тарелок.

Содержание циклобутан-1,1-дикарбоновой кислоты в препарате в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙2∙P}{S\_{0}∙C\_{1}∙50∙100}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙C\_{1}∙2500},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика циклобутан-1,1-дикарбоновой кислоты на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика циклобутан-1,1-дикарбоновой кислоты на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *C*1 | – | ожидаемая концентрация карбоплатина в испытуемом растворе, мг/мл; |
|  | *a*0 | − | навеска циклобутан-1,1-дикарбоновой кислоты, мг; |
|  | *P* | − | содержание основного вещества в циклобутан-1,1-дикарбоновой кислоте, %. |

***2. Другие примеси.*** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Все растворы используются свежеприготовленными.

*Подвижная фаза (ПФ).* Вода—ацетонитрил 130:870.

*Испытуемый раствор.* Содержимое 10 флаконов количественно переносят с помощью воды в подходящую мерную колбу, растворяют и доводят объем раствора водой до метки. Полученный раствор разводят водой до получения раствора с концентрацией карбоплатина около 1 мг/мл.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель аминопропилметилсилильный для хроматографии, 3 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 230 нм; |
| Объём пробы | 50 мкл; |
| Время хроматографирования | 40 мин. |

Перед началом работы проводят активирование колонки ПФ (скорость потока 1,0 мл/мин) в течение 40 мин или до получения стабильной нулевой линии.

Хроматографируют испытуемый раствор.

Содержание каждой из примесей в препарате в процентах определяют согласно методу нормирования (ОФС «Хроматография»).

*Допустимое содержание примесей:*

*–* любая примесь – не более 0,5 %;

– суммы примесей – не более 1,5 %.

**Вода.** Не более 3,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1).

**Однородность дозирования.** Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Однородность дозирования» в условиях испытания «Количественное определение» со следующими изменениями.

*Испытуемый раствор.* Содержимое одного флакона количественно переносят с помощью воды в подходящую мерную колбу, растворяют и доводят объем раствора водой до метки. При необходимости полученный раствор разводят водой до получения раствора с концентрацией карбоплатина около 1 мг/мл.

Хроматографируют раствор стандартного образца карбоплатина и испытуемый раствор.

Содержание карбоплатина C6H12N2O4Pt в одном флаконе в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙V\_{1}∙F∙P}{S\_{0}∙1∙20∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙V\_{1}∙F∙P}{S\_{0}∙20∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика карбоплатина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика карбоплатина на хроматограмме стандартного раствора карбоплатина; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца карбоплатина, мг; |
|  | *V*1 | – | объём мерной колбы, взятой для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *P* | − | содержание карбоплатина в стандартном образце карбоплатина, %; |
|  | *F* | – | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *L* | – | заявленное содержание карбоплатина в одном флаконе, мг. |

**Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,25 ЕЭ на 1 мг карбоплатина (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

**Количественное определение**. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси. 2. Другие примеси».

*Раствор стандартного образца карбоплатина.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают около 20 мг (точная навеска) стандартного образца карбоплатина, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем водой до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Скорость потока | 2,0 мл/мин; |
| Объём пробы | 5 мкл; |
| Время хроматографирования | 12 мин. |

Хроматографируют раствор стандартного образца карбоплатина и испытуемый раствор.

На хроматограмме раствора стандартного образца карбоплатина:

*- фактор асимметрии* *пика* (*AS*) карбоплатина должен быть не более 2,5;

*- относительное стандартное отклонение* площади пика карбоплатина должно быть не более 1,2 % (6 определений);

*- эффективность хроматографической колонки* (*N*), рассчитанная по пику карбоплатина, должна составлять не менее 2500 теоретических тарелок.

Содержание карбоплатина C6H12N2O4Pt в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙V\_{1}∙F∙P}{S\_{0}∙10∙20∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙V\_{1}∙F∙P}{S\_{0}∙200∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика карбоплатина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика карбоплатина на хроматограмме раствора стандартного образца карбоплатина; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца карбоплатина, мг; |
|  | *V*1 | – | объём мерной колбы, взятой для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | − | содержание карбоплатина в стандартном образце карбоплатина, %; |
|  | *L* | – | заявленное количество карбоплатина в одном флаконе, мг. |

**Хранение.** В защищённом от света месте.