**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Карбоплатин** |  | **ФС** |
| **Карбоплатин** |  |  |
| **Carboplatinum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
| (*SP*-4-2)-Диаммин[циклобутан-1,1-дикарбоксилато(2-)-*O*,*O'*]платина(II) |
|  |
| C6H12N2O4Pt | М.м. 371,26 |

Cодержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % карбоплатина C6H12N2O4Pt в пересчёте сухое вещество.

**Описание.** Белый или почти белый кристаллический порошок.

**Растворимость**. Умеренно растворим в воде, очень мало растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в ацетоне.

**Подлинность**

*1.**ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»). 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 карбоплатина.

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

**Прозрачность раствора.** Раствор 0,25 г субстанции в 25 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

**рН.** От 5,0 до 7,0 (раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Родственные примеси**

***1. Циклобутан-1,1-дикарбоновая кислота.*** Не более 0,5 %. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,1 г (точная навеска) субстанции растворяют в 10 мл воды, и прибавляют 0,1 мл фенолфталеина раствора 1 %. Окраска раствора должна изменяться на розовую при прибавлении не более 0,7 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида.

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

Все растворы используют свежеприготовленными.

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

*Растворитель.* Ацетонитрил—вода 500:500.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают около 25 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора этим же растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 0,5 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,0 мл раствора сравнения и доводят объём раствора ПФ до метки.

Примечание

Примесь А: (*SP*-4-2)-диамминдихлорплатина(II), CAS 15663-27-1.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель аминопропилметилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 35 ºС; |
| Скорость потока | 2,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 230 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 2,5-кратное от времени удерживания пика основного вещества. |

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор сравнения, раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.

*Относительное время удерживания соединений.* Карбоплатин – 1 (около 7 мин); примесь A – около 0,3.

*\* Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности *соотношение сигнал/шум (S/N)* карбоплатина должно быть не менее 10.

На хроматограмме раствора сравнения *относительное стандартное отклонение* площади пика карбоплатина должно быть не более 5,0 % (6 определений).

На хроматограмме раствора испытуемого раствора:

*- фактор асимметрии* *пика* *(AS)* карбоплатина должен быть не более 2,0;

*- эффективность хроматографической колонки* (*N*), рассчитанная по пику карбоплатина, должна составлять не менее 5000 теоретических тарелок.

*Допустимое содержание примесей*

- площадь пика примеси А не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,25 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать двукратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,2 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

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

**Аммоний.** Не более 0,01 % (ОФС «Аммоний»). В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,2 г субстанции, растворяют в 1 мл воды и доводят объём раствора этим же растворителем до метки.

**Серебро.** Не более 0,001 %. Определение проводят методом атомно-адсорбционной спектрометрии (ОФС «Атомно-абсорбционная спектрометрия»).

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 0,1 г (точная навеска) карбоплатина, растворяют в азотной кислоты растворе 0,5 М и доводят объём раствора этим же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора азотной кислоты раствором 0,5 М до метки.

*Стандартный раствор серебра 10 мкг/мл.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл стандартного раствора ионов серебра 1 мг/мл и доводят объём раствора азотной кислоты раствором 0,5 М до метки.

*Стандартный раствор серебра 0,1 мкг/мл.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл стандартного раствора серебра 10 мкг/мл и доводят объём раствора азотной кислотой раствором 0,5 М до метки. азотной кислотой раствором 0,5 М

*Калибровочные растворы.* В отдельные мерные колбы вместимостью 100 мл вносят 0,5; 1,0 и 2,0 мл стандартного раствора серебра 0,1 мкг/мл и доводят объёмы растворов азотной кислоты раствором 0,5 М до метки, получая растворы с концентрациями серебра 0,0005; 0,001; и 0,002 мкг/мл соответственно.

*Источник излучения.* Серебряная лампа с полым катодом.

*Длина волны.* 328,1 нм.

*Атомизация.* Графитовая печь.

Измеряют поглощение испытуемого и калибровочных растворов.

Для каждого раствора проводят не менее 3 измерений. Строят калибровочную кривую зависимости средних результатов измерений, полученных для калибровочных растворов от их концентрации. Содержание серебра в испытуемом растворе определяют по калибровочному графику.

Содержание серебра в субстанции в процентах (*X*)вычисляют по формуле:

$$X=\frac{C∙100∙10∙100}{a∙1∙1000}=\frac{C∙100}{a},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *С* | – | содержание серебра, определенное по калибровочному графику мкг/мл; |
|  | *a* | – | навеска субстанции, мг. |

**Остаточные органические растворители.** В соответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

**Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,25 ЕЭ на 1 мг карбоплатина (ОФС «Бактериальные эндотоксины»). Для проведения испытания готовят исходный раствор субстанции с концентрацией 5 мг/мл.

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

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

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 10 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в воде и доводят объём раствора этим же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца карбоплатина.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образца карбоплатина, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца карбоплатина и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* 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 2,0 % (6 определений);

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

Содержание карбоплатина C6H12N2O4Pt в субстанции в процентах в пересчёте на сухое вещество (*X*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙10∙P∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙10∙(100-W)}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙(100-W)},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика карбоплатина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика карбоплатина на хроматограмме раствора стандартного образца карбоплатина; |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца карбоплатина, мг; |
|  | *W* | – | потеря в массе при высушивании, %; |
|  | *P* | – | содержание карбоплатина в стандартном образце карбоплатина, %. |

**Хранение**. В герметично закрытой упаковке, предохраняющей от действия света.

\* Проверка разделительной способности хроматографической системы должна быть приведена в нормативной документации.