**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Оксалиплатин ФС**

**Оксалиплатин**

**Oxaliplatinum Вводится впервые**

(*SP*-4-2)-[(1*R*,2*R*)-Циклогексан-1,2-диамин-κ*N*,κ*N'*][этандиоато(2-)-κ*O1*,κ*O2*]платина(II)



|  |  |
| --- | --- |
| C8H14N2O4Pt | М.м. 397,29 |

Cодержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % оксалиплатина C8H14N2O4Pt в пересчёте на сухое вещество.

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

**Растворимость**. Мало растворим в воде, мало или очень мало растворим в метаноле, практически нерастворим в этаноле.

**Подлинность**

*1.**ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрофотометрия 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 оксалиплатина.

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

**Удельное вращение.** От +74,5 до +78,0 в пересчете на сухое вещество (0,5 % раствор субстанции в воде, ОФС «Поляриметрия»).

**Прозрачность раствора.** Раствор 0,1 г субстанции в 50,0 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном B9 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**Кислотность или щелочность.** К раствору 0,1 г субстанции в 50,0 мл воды прибавляют 0,5 мл 0,1 % раствора фенолфталеина. Окраска раствора должна изменяться на розовую при прибавлении не более 0,6 мл натрия гидроксида раствора 0,01 М.

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

***Щавелевая кислота.***

*Буферный раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 16,0 г тетрабутиламмония гидроксида 30-водного, растворяют в воде и доводят объем раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 10 мл полученного раствора, прибавляют 1,36 г калия дигидрофосфата, добавляют 900 мл воды, доводят рН раствора фосфорной кислотой концентрированной до 6,00±0,05 и доводят объём раствора водой до метки, фильтруют. Хранить в холодном месте не более 7 суток.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—буферный раствор 200:800.

*Испытуемый раствор.* Около 0,1 г (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 25 мл воды, встряхивают в течение 5 мин, обрабатывают ультразвуком в течение 1 мин и доводят объем раствора водой до метки. Готовый раствор используют в течение 20 мин после приготовления.

*Раствор щавелевой кислоты дигидрата.* В мерную колбу вместимостью 250 мл помещают 14 мг (точная навеска) щавелевой кислоты дигидрата(CAS 6153-56-6), растворяют в воде и доводят объем раствора водой до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 15,0 мл раствора щавелевой кислоты дигидрата и доводят объем раствора водой до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 250 мл помещают 12,5 мг натрия нитрата, растворяют в воде и доводят объем раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2 мл полученного раствора, 25,0 мл раствора щавелевой кислоты дигидрата и доводят объем раствора водой до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 5,0 мл раствора щавелевой кислоты дигидрата и доводят объем раствора водой до метки.

Примечание

Примесь А: щавелевая кислота, CAS 144-62-7.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 2,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 205 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 10 мин. |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Оксалиплатин примесь А ˗ 1 (около 8 мин); натрия нитрат ˗ 0,5.

*Пригодность хроматографической системы*.

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы *разрешение (R)* между пиками натрия нитрата и примесью А должно быть не менее 9,0.

 На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика примеси А должно быть не менее 10.

На хроматограмме раствора сравнения:

˗ *фактор асимметрии* *пика* (*AS*) примеси А должен быть не более 2,0;

˗ *относительное стандартное отклонение* площади пика примеси А должно быть не более 5,0 % (6 определений);

˗ *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику примеси А, должна составлять не менее 6000 теоретических тарелок.

Содержание примеси А в субстанции в процентах (*Х*) в пересчёте на сухое вещество вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙15∙50∙P∙90,03}{S\_{0}∙a\_{1}∙250∙200∙126,07}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙0,015∙90,03}{S\_{0}∙a\_{1}∙126,07},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика примеси А на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика примеси А на хроматограмме раствора сравнения; |
|  | *a*0 | − | навеска щавелевой кислоты дигидрата, мг; |
|  | *a1* | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *P* | − | содержание щавелевой кислоты дигидрата в щавелевой кислоты дигидрате, %. |
|  | *90,03* | − | молекулярная масса примеси А; |
|  | *126,07* | − | молекулярная масса щавелевой кислоты дигидрата. |

*Допустимое содержание примесей:*

˗ примесь А – не более 0,15 %;

***Примесь В.***

*Буферный раствор.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 1,36 г калия дигидрофосфата, 1,0 г натрия гептансульфоната, растворяют в 900 мл воды, доводят рН раствора фосфорной кислотой концентрированной до 3,00±0,05 и доводят объём раствора водой до метки, фильтруют.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—буферный раствор 200:800.

*Испытуемый раствор.* Около 0,1 г (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 40 мл воды, встряхивают в течение 5 мин, обрабатывают ультразвуком в течение 2 мин, охлаждают и доводят объем раствора водой до метки.

*Раствор стандартного образца примеси В.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5 мг (точная навеска) стандартного образца примеси В, прибавляют 25,0 мл метанола и доводят объем раствора водой до метки. Полученный раствор обрабатывают ультразвуком в течение 30 мин до полного растворения навески.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 3,0 мл раствора стандартного образца примеси В и доводят объем раствора водой до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В стеклянный химический стакан помещают 50,0 мл раствора стандартного образца примеси В и доводят рН раствора 0,05 М раствором натрия гидроксида до 6,00±0,05. Полученный раствор нагревают при температуре 70 °С в течение 4 ч. (Образуется примесь Е), охлаждают до комнатной температуры.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 3,0 мл раствора стандартного образца примеси В и доводят объем раствора водой до метки.

Примечание

Примесь В: (SP-4-2)-динитрато[(1R,2R)-циклогексан-1,2-диамин-κ*N*,κ*N*']платина(II), CAS 66900-68-3.

Примесь Е: (SP-4-2)-ди-µ-оксобис[(1R,2R)-циклогексан-1,2-диамин-κ*N*,κ*N*′]диплатина(II), CAS 82398-34-3(динитрат).

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 м, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 2,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 215 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 12 мин |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Оксалиплатин примесь В ˗ 1 (около 5 мин); примесь Е ˗ 1,4.

*Пригодность хроматографической системы*.

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (R)* между пиками примеси В и примеси Е должно быть не менее 7,0.

 На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика примеси В должно быть не менее 10.

На хроматограмме раствора сравнения:

˗ *фактор асимметрии пика* (*AS*) примеси В должен быть не более 2,0;

˗ *относительное стандартное отклонение* площади пика примеси В должно быть не более 3,0 % (5 определений);

˗  *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику примеси В, должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок.

*Допустимое содержание примесей.* Содержание примеси В в субстанции в процентах (*Х*) в пересчёте на сухое вещество вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙50∙3∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙50∙100}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙0,03}{S\_{0}∙a\_{1}},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика примесь В на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика примеси В на хроматограмме раствора сравнения; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца примеси В, мг; |
|  | *a1* | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *P* | − | содержание примеси В в стандартном образце примеси В, %. |

*Допустимое содержание примесей:*

˗ примесь В – не более 0,15 %;

***Другие примеси***

*Буферный раствор.* В 900 мл воды прибавляют 0,6 мл фосфорной кислоты раствора 10 % и доводят рН раствора фосфорной кислоты раствором 10 % или натрия гидроксида раствором 20 % до 3,00±0,05. Переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил —буферный раствор10: 990.

*Испытуемый раствор.* Около 0,1 г (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 30 мл воды, обрабатывают ультразвуком, охлаждают до комнатной температуры и доводят объем раствора водой до метки. Готовый раствор используют в течение 20 мин.

*Раствор стандартного образца оксалиплатина.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10 мг (точная навеска) стандартного образца оксалиплатина, прибавляют 50,0 мл воды, обрабатывают ультразвуком, охлаждают и доводят объем раствора водой до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10 мг (точная навеска) стандартного образца оксалиплатина и 10 мг (точная навеска) стандартного образца примеси С, прибавляют 50,0 мл воды, обрабатывают ультразвуком, охлаждают и доводят объем раствора водой до метки.

*Раствор сравнения А.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,0 мл стандартного раствора и доводят объем раствора водой до метки.

*Раствор сравнения Б.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 3,0 мл стандартного раствора и доводят объем раствора водой до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5 мг дихлородиаминоциклогексанплатины, растворяют в растворе стандартного образца оксалиплатина и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл переносят 5 мл полученного раствора и доводят объем раствора водой до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл стандартного раствора и доводят объем раствора водой до метки.

Примечание

Примесь С: (OC-6-33)-дигидрокси[(1R,2R)-циклогексан-1,2-диамин-κ*N*,κ*N*'][этандиоато(2-)-κ*O*1,κ*O*2]платина(IV), CAS 111321-67-6.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,2 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 210 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 3-кратное от времени удерживания пика оксалиплатина |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор сравнения А, раствор сравнения Б и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Оксалиплатин ˗ 1 (около 8 мин); примесь С ˗ 0,5; дихлородиаминоциклогексанплатина ˗ 0,9.

*Пригодность хроматографической системы*.

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (R)* между пиками оксалиплатина и дихлородиаминоциклогексанплатины должно быть не менее 2,0.

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы:

˗ *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика примеси С должно быть не менее 50;

˗ *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика оксалиплатина должно быть не менее 10.

На хроматограмме раствора сравнения А:

˗ *фактор асимметрии* *пика* (*AS*) оксалиплатина должен быть не более 2,0;

˗ *относительное стандартное отклонение* площади пика оксалиплатина должно быть не более 3,0 %;

˗  *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику оксалиплатина, должна составлять не менее 7000 теоретических тарелок.

*Допустимое содержание примесей.* Содержание примеси С в субстанции в процентах (*Х*) в пересчёте на сухое вещество вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙50∙3∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙100∙100}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙0,015}{S\_{0}∙a\_{1}},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика примеси С на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика примеси С на хроматограмме раствора сравнения Б; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца примеси С, мг; |
|  | *a1* | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *P* | − | содержание действующего вещества в стандартном образце примеси С, %. |

Содержание единичной неидентифицированной примеси в субстанции в процентах (*Х*) в пересчёте на сухое вещество вычисляют по формуле:

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика единичной неидентифицированной примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика оксалиплатина на хроматограмме раствора сравнения А; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца оксалиплатина, мг; |
|  | *a1* | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *P* | − | содержание действующего вещества в стандартном образце оксалиплатина, %. |

*Допустимое содержание примесей:*

˗ примесь С – не более 0,15 %;

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

˗ сумма единичных неидентифицированных примесей – не более 0,15 %;

˗ сумма примесей (кроме примеси D) – не более 0,3 %.

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,05 %).

***Примесь* D*.***

*Подвижная фаза (ПФ).* Этанол—метанол 3:7.

*Испытуемый раствор.* Около 30 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в метаноле и доводят объем раствора метанолом до метки.

*Раствор стандартного образца оксалиплатина.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 37,5 мг (точная навеска) стандартного образца оксалиплатина, растворяют в метаноле и доводят объем раствора метанолом до метки.

*Раствор стандартного образца оксалиплатина примесь D.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5 мг (точная навеска) стандартного образца оксалиплатина примеси D, растворяют в метаноле и доводят объем раствора метанолом до метки.

*Раствор сравнения А.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 15,0 мл раствора стандартного образца примеси D и доводят объем раствора метанолом до метки.

*Раствор сравнения Б.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 3,0 мл раствора сравнения А и доводят объем раствора метанолом до метки.

*Раствор сравнения В.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл раствора стандартного образца оксалиплатина и доводят объем раствора метанолом до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 4,0 мл раствора стандартного образца примеси D, прибавляют 5,0 мл раствора сравнения В и доводят объем раствора метанолом до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 40,0 мл раствора стандартного образца оксалиплатина, прибавляют 1,0 мл раствора сравнения А и доводят объем раствора метанолом до метки.

Примечание

Примесь D: (SP-4-2)-[(1S,2S)-циклогексан-1,2-диамин-κ*N*,κ*N*'] [этандиоато(2-)-κ*O*1,κ*O*2]платина(II), CAS 61758-77-8.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель модифицированный трис(фенилкарбамоил)целлюлозой для хиральной хроматографии., 5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 0,3 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 30 мин. |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Оксалиплатин ˗ 1 (около 14 мин); примесь D ˗ 1,14.

*Пригодность хроматографической системы*.

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы *разрешение (R)* между пиками оксалиплатина и примесью D должно быть не менее 1,5.

 На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика примеси D должно быть не менее 10.

На хроматограмме раствора сравнения Б:

˗ *фактор асимметрии* пика (*AS*) примеси D должен быть не более 2,0;

˗ *относительное стандартное отклонение* площади пика примеси D должно быть не более 3,0 % (5 определений);

˗  *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику примеси D, должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок.

*Допустимое содержание примесей.* Содержание примеси D в субстанции в процентах (*Х*) в пересчёте на сухое вещество вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙50∙15∙3∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙100∙50∙50∙}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙0,009}{S\_{0}∙a\_{1}},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика примесь D на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика примеси D на хроматограмме раствора сравнения Б; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца примеси D, мг; |
|  | *a1* | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *P* | − | содержание примеси D в стандартном образце примеси D,%. |

*Допустимое содержание примесей:*

˗ примесь D – не более 0,15 %;

**Серебро.** Не более 0,0005 %. Определение проводят методом атомно-абсорбционной спектрометрии (ОФС «Атомно-абсорбционная спектрометрия», метод 1). Тип атомизации – электротермический. Все растворы используют свежеприготовленными.

*Раствор серебра нитрата.* Около 0,7900 г (точная навеска) серебра нитрата помещают в мерную колбу вместимостью 500 мл, растворяют в воде и доводят объем раствора водой до метки. Концентрация серебра-иона в полученном растворе 1 мг/мл.

Примечание. В качестве альтернативного варианта допускается использовать коммерческий стандартный раствор серебра-иона с сертифицированным содержанием серебра-иона 1 мг/мл.

*Испытуемый раствор.* Около 0,1000 г (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в воде и доводят объем раствора водой до метки.

*Стандартный раствор серебра.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл раствора серебра нитрата и доводят объем раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора водой до метки. Концентрация полученного раствора 0,1 мг/л.

*Раствор сравнения А, Б, В, Г, Д.* В мерные колбы вместимостью по 50 мл помещают 1,5 мл, 2,5 мл, 3 мл, 5 мл, 6 мл стандартного раствора серебра соответственно и доводят объем раствора водой до метки, получая растворы с концентрациями 3, 5, 6, 10 и 12 мкг/л, соответственно.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Оборудование | атомно-абсорбционный спектрофотометр, оснащенный электротермическим атомизатором.  |
| Источник излучения | лампа для определения серебра ( полая катодная лампа), в качестве альтернативного источника излучения можно использовать ксеноновую лампу, если конструкция прибора не предусматривает использование лампы с полым катодом. |
| Газ | аргон; |
| Длина волны | 328,1 нм; |
| Объем ввода проб | 10 мкл |

Определяют адсорбцию растворов сравнения А, Б, В, Г, Д и строят калибровочный график.

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



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *С* | − | концентрация серебра в испытуемом растворе, определенная по калибровочному графику, г/л; |
|  | *a* | − | навеска субстанции, г. |

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

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

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

Для проведения испытания 0,01г (точная навеска) оксалиплатина растворяют в 10 мл воды для БЭТ, перемешивают до полного растворения.

**Микробиологическая чистота**.В соответствии сОФС «Микробиологическая чистота».

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

*Испытуемый раствор.* Около 10 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл воды, обрабатывают ультразвуком в течение 15 мин, охлаждают и доводят объем раствора водой до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 15 мин. |

Хроматографируют раствор стандартного образца оксалиплатина и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора стандартного образца оксалиплатина:

˗ *фактор асимметрии* *пика* (*AS*) оксалиплатина должен быть не более 2,0;

˗ *относительное стандартное отклонение* площади пика оксалиплатина должно быть не более 1,0 % (6 введений);

˗  *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику оксалиплатина, должна составлять не менее 8000 теоретических тарелок.

Содержание оксалиплатина C8H14N2O4Pt в субстанции в процентах (*Х*) в пересчёте на сухое вещество вычисляют по формуле:

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика оксалиплатина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика оксалиплатина на хроматограмме раствора стандартного образца оксалиплатина; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца оксалиплатина, мг; |
|  | *a1* | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *W* | − | потеря в массе при высушивании, %; |
|  | *P* | − | содержание оксалиплатина в стандартном образце оксалиплатина, %. |

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