МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Оксалиплатин, концентрат для ФС**

**приготовления раствора для инфузий**

**Оксалиплатин, концентрат для**

**приготовления раствора для инфузий**

***Oxaliplatinum,*  Вводится впервые**

***intendi pro praeparatione solutio infusions***

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

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества оксалиплатина C8H14N2O4Pt.

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

**Подлинность**

*1. 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»).

2. *Спектрофотометрия*(ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»). Спектры поглощения испытуемого раствора и раствора стандартного образца оксалиплатина (раздел «Количественное определение») в области от 200 до 400 нм должны иметь максимумы, минимумы и плечи при одних и тех же длинах волн.

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

**Цветность**. Препарат должен быть бесцветным или выдерживать сравнение с эталоном Y7 или ВY7 (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

**pH**. От 4,0 до 7,0 (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. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Для приготовления растворов оксалиплатина и его примесей необходимо использовать посуду из полипропилена.

***Щавелевая кислота***

*Буферный раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 15,5 г тетрабутиламмония гидроксида 30-водного, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 10 мл полученного раствора, прибавляют 1,36 г калия дигидрофосфата и доводят объём раствора водой до метки. Доводят рН раствора фосфорной кислотой концентрированной до 6,00±0,05. Хранить в холодном месте не более 7 суток.

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

*Испытуемый раствор.* Препарат. При необходимости препарат разводят водой до ожидаемой концентрации оксалиплатина 2 мг/мл.

*Раствор щавелевой кислоты дигидрата.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 17 мг (точная навеска) щавелевой кислоты дигидрата (CAS 6153-56-6), растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5 мг янтарной кислоты, растворяют в растворе щавелевой кислоты дигидратаи доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл раствора щавелевой кислоты дигидратаи доводят объём 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, 210 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 7 мин |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Щавелевая кислота ˗ 1 (около 5 мин); янтарная кислота ˗ 0,8.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

–*разрешение (RS)* между пиками янтарной кислоты и щавелевой кислотой должно быть не менее 2,0;

– *фактор асимметрии* пика (*AS*) щавелевой кислоты должен быть не более 2,0.

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

На хроматограмме стандартного раствора:

– *относительное стандартное отклонение* площади пика щавелевой кислоты должно быть не более 3,0 % (6 определений);

– *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику щавелевой кислоты, должна составлять не менее 6000 теоретических тарелок.

Содержание щавелевой кислоты в препарате в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика щавелевой кислоты на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика щавелевой кислоты на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a*0 | − | навеска щавелевой кислоты дигидрата, мг; |
|  | *F* | − | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | − | содержание щавелевой кислоты дигидрата в щавелевой кислоты дигидрате, %; |
|  | *L* | − | заявленное количество оксалиплатина в препарате, мг/мл; |
|  | 90,03 | − | молекулярная масса щавелевой кислоты; |
|  | 126,07 | − | молекулярная масса щавелевой кислоты дигидрата. |

Допустимое содержание щавелевой кислоты не более 0,6 %.

***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.* Препарат. При необходимости препарат разводят водой до ожидаемой концентрации оксалиплатина 2 мг/мл.

*Раствор стандартного образца примеси В оксалиплатина.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5 мг (точная навеска) стандартного образца примеси В оксалиплатина, прибавляют 70 мл метанола, выдерживают на ультразвуковой бане до полного растворения (около 1,5 часа), при необходимости охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 12,0 мл раствора стандартного образца примеси В оксалиплатина и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В стеклянный химический стакан помещают 50,0 мл раствора стандартного образца примеси В оксалиплатина 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 оксалиплатина и доводят объём раствора водой до метки.

Примечание

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

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

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250×4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 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 – 1,5.

*Пригодность хроматографической системы*.

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* 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 % (6 определений);

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

Содержание примеси В в препарате в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика примеси В на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика примеси В на хроматограмме раствора сравнения; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца оксалиплатина примеси В, мг; |
|  | *F* | − | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | − | содержание примеси В в стандартном образце примеси В оксалиплатина, %; |
|  | *L* | − | заявленное количество оксалиплатина в препарате, мг/мл. |

Допустимое содержание примеси В не более 0,65 %.

***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.* Препарат. При необходимости препарат разводят водой до ожидаемой концентрации оксалиплатина 2 мг/мл.

*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 оксалиплатина, прибавляют 50,0 мл воды, выдерживают на ультразвуковой бане до полного растворения, при необходимости охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 4,0 мл стандартного раствора и доводят объём 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 объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл переносят 5 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,5 мл раствора сравнения и доводят объём раствора водой до метки.

Примечание

примесь С: (*OC*-6-33)-дигидрокси[(1*R*,2*R*)-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 | 3,5-кратное от времени удерживания пика оксалиплатина |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Оксалиплатин – 1 (около 7 мин); примесь С – около 0,57; дихлородиаминоциклогексанплатина – около 0,93.

*Пригодность хроматографической системы*.

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками дихлородиаминоциклогексанплатины и оксалиплатина 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:

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

– *относительное стандартное отклонение* площади пика оксалиплатина должно быть не более 3,0 % (6 определений);

– *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику оксалиплатина, должна составлять не менее 6000 теоретических тарелок.

Содержание примеси С или единичной неидентифицированной примеси в субстанции в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика примеси С или единичной неидентифицированной примеси на хроматограмме испытуемого раствора, соответственно; |
|  | *S*0 | − | площадь пика примеси С или оксалиплатина на хроматограмме раствора сравнения, соответственно; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца оксалиплатина примеси С или стандартного образца оксалиплатина, соответственно, мг; |
|  | *F* | − | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | − | содержание действующего вещества в стандартном образце оксалиплатина примеси С или в стандартном образце оксалиплатина, соответственно, %; |
|  | *L* | − | заявленное количество оксалиплатина в препарате, мг/мл. |

*Допустимое содержание примесей:*

– примесь С не более 0,2 %;

– любая неидентифицированная примесь не более 0,2 % каждая;

– суммарное содержание всех примесей не более 2,5 %.

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

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

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

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

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

*Испытуемый раствор.* Препарат. При необходимости препарат разводят водой до концентрации оксалиплатина 0,1 мг/мл.

*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 определений);

– *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику оксалиплатина, должна составлять не менее 6000 теоретических тарелок.

Содержание оксалиплатина C8H14N2O4Pt в препарате в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | 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; |
|  | *F* | − | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *L* | − | заявленное количество оксалиплатина в препарате, мг/мл; |
|  | *P* | − | содержание действующего вещества в стандартном образце оксалиплатина, %. |

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