МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Оксалиплатин, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий** |  | **ФС** |
| **Оксалиплатин, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий** |  |  |
| ***Oxaliplatinum, lyophilisate pro praeparatione* *solutio infusionale*** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

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

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

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

**Подлинность.** *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»).

**Время растворения.** Не более 2 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, приготовленный для испытания «Время растворения» должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, приготовленный для испытания «Время растворения» должен выдерживать сравнение с эталоном Y6 или ВY6 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**рН.** От 4,0 до 7,0 (раствор, приготовленный для испытания «Время растворения», ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Механические включения.** Испытание проводится на растворе, приготовленном для испытания «Время растворения».

*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»).

Все растворы используют свежеприготовлеными и готовят в посуде из полипропилена.

***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*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают точную навеску препарата, соответствующую 100 мг оксалиплатина, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки. Раствор используют в течение 30 мин с момента приготовления.

*Раствор щавелевой кислоты дигидрата А.* В мерную колбу вместимостью 250 мл помещают около 35 мг (точная навеска) щавелевой кислоты дигидрата (CAS 6153-56-6), растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор щавелевой кислоты дигидрата Б.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 3,0 мл раствора щавелевой кислоты дигидрата А и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 250 мл помещают 12,5 мг натрия нитрата, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,0 мл полученного раствора, 10,0 мл раствора щавелевой кислоты дигидрата А и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл раствора щавелевой кислоты дигидрата А и 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 | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 205 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 25 мин |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствора щавелевой кислоты дигидрата Б и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Щавелевая кислота ˗ 1 (около 12 мин); натрия нитрат ˗ 0,57.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы*разрешение (RS)* между пиками натрия нитрата и щавелевой кислоты должно быть не менее 9,0.

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

На хроматограмме раствора щавелевой кислоты дигидрата Б:

- фактор ассиметрии пика(As) щавелевой кислоты должен быть не более 2,5%

- относительное стандартное отклонение площади пика щавелевой кислоты должно быть не более 10,0 % (5 определений);

*Допустимое содержание примеси.* 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 раствора щавелевой кислоты дигидрата Б; |
|  | *a*1 | − | навеска препарата, мг; |
|  | *a*0 | − | навеска щавелевой кислоты дигидрата, мг; |
|  | *G* | – | средняя масса содержимого одного флакона, мг; |
|  | *L* | – | заявленное содержание оксалиплатина в одном флаконе, мг; |
|  | *P* | − | содержание щавелевой кислоты дигидрата в щавелевой кислоте дигидрате, %; |
|  | 90,03 | − | молекулярная масса щавелевой кислоты; |
|  | 126,07 | − | молекулярная масса щавелевой кислоты дигидрата. |

Допустимое содержание щавелевой кислоты не более 0,3 %.

***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*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают точную навеску препарата, соответствующую 100 мг оксалиплатина, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки. Раствор используют в течение 30 мин с момента приготовления.

*Раствор стандартного образца примеси В.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5 мг (точная навеска) стандартного образца примеси В, прибавляют 25 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 5,0 мл раствора стандартного образца примеси В и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* 20  мл раствора стандартного образца примеси В и доводят рН натрия гидроксида раствором 0,05 М 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 10 мл помещают 6,0 мл раствора сравнения 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, 5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 215 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 20 мин |

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

*Относительное время удерживания соединений*. Примесь В ˗ 1 (около 7 мин); примесь Е ˗ 1,43.

*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 2,5;

˗ *относительное стандартное отклонение* площади пика примеси В должно быть не более 10,0 % (5 определений);

˗  *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику примеси В, должна составлять не менее 3000 теоретических тарелок.

*Допустимое содержание примесей.* 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*1 | – | навеска препарата, мг; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца оксалиплатина примеси В, мг; |
|  | *G* | – | средняя масса содержимого одного флакона, мг; |
|  | *L* | – | заявленное содержание оксалиплатина в одном флаконе, мг; |
|  | *P* | − | содержание примеси В в стандартном образце примеси В, %. |

Допустимое содержание примеси – не более 0,5 %.

***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.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают точную навеску препарата, соответствующую 100 мг оксалиплатина, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки. Раствор используют в течение 30 мин с момента приготовления.

*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 около10 мг (точная навеска) стандартного образца оксалиплатина и около 10 мг (точная навеска) стандартного образца примеси С оксалиплатина, прибавляют 50 мл воды, выдерживают на ультразвуковой бане до полного растворения, при необходимости охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор сравнения А.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 6,0 мл стандартного раствора  и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор сравнения Б.* 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 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[(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-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 7 мин); примесь С ˗ около 0,5; дихлородиаминоциклогексанплатина ˗ около 0,9.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* 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:

˗ *фактор асимметрии* *пика* (*AS*) оксалиплатина должен быть не более 2,5;

˗ *относительное стандартное отклонение* площади пика примеси С оксалиплатина должно быть не более 10,0 % (6 определений).

˗  *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику оксалиплатина, должна составлять не менее 3000 теоретических тарелок.

*Допустимое содержание примесей.* Содержание примеси С в процентах *(Х)* вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика примеси С на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика примеси С на хроматограмме раствора сравнения А; |
|  | *a*1 | − | навеска препарата, мг; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца примеси С, мг; |
|  | *G* | – | средняя масса содержимого одного флакона, мг; |
|  | *L* | – | заявленное содержание оксалиплатина в одном флаконе, мг; |
|  | *P* | − | содержание примеси С в стандартном образце примеси С, %. |

Содержание каждой неидентифицированной примеси в процентах *(Х)* вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика единичной неидентифицированной примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика оксалиплатина на хроматограмме раствора сравнения Б; |
|  | *a*1 | − | навеска препарата, мг; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца оксалиплатина, мг; |
|  | *G* | – | средняя масса содержимого одного флакона, мг; |
|  | *L* | – | заявленное содержание оксалиплатина в одном флаконе, мг; |
|  | *P* | − | содержание оксалиплатина в стандартном образце оксалиплатина, %. |

*Допустимое содержание примесей:*

– примесь С не более 0,3 %;

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

– суммарное содержание неидентифицированных примесей не более 0,7 %.

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

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

**Однородность дозирования**.В соответствии с ОФС «Однородность дозирования».

**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*. Точную навеску содержимого флаконов, соответствующую около 0,25 г оксалиплатина, помещают в мерную колбу вместимостью 500 мл, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 10,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор стандартного образца оксалиплатина.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 50 мг (точная навеска) стандартного образца оксалиплатина, прибавляют 60 мл воды, выдерживают на ультразвуковой бане до полного растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 10,0 мл полученого раствора и доводят объём раствора водой до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца оксалиплатина и испытуемый раствор.

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*1 | – | навеска препарата, мг; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца оксалиплатина, мг; |
|  | *P* | − | содержание оксалиплатина в стандартном образце оксалиплатина, %; |
|  | *G* | – | средняя масса содержимого одного флакона**,** мг; |
|  | *L* | – | заявленное содержание оксалиплатина в одном флаконе, мг; |
|  | *W* | – | содержание воды в препарате, %. |

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