МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Карбоплатин** |  | **ФС.2.1.0432** |
| **Карбоплатин** |  |  |
| **Carboplatinum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C6H12N2O4Pt | М.м. 371,25 |
| [41575-94-4] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(*SP*-4-2)-Диаммин[циклобутан-1,1-ди(карбоксилато-κ*O*)(2-)]платина(II).

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

СВОЙСТВА

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

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

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»). Инфракрасный спектр субстанции в области от 4000 до 400 см–1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного 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»).

ИСПЫТАНИЯ

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

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

**рН раствора**. 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 (ОФС «Титриметрия (титриметрические методы анализа)»).

Растворяют 0,1 г (точная навеска) субстанции в 10 мл воды, свободной от углерода диоксида, 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 25 мг субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора 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) [15663-27-1].

*Хроматографические условия*

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

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

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

*Идентификация примесей.* Для идентификации пика примеси А используют относительное время удерживания соединений.

*\*Пригодность хроматографической системы*

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

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

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

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

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

Не учитывают пики, площадь которых 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 1 г (точная навеска) субстанции.

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

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

Все растворы используют свежеприготовленными.

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

*Калибровочные растворы серебра.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,1 мл серебра стандартного раствора 100 мкг/мл и доводят объём раствора азотной кислоты 0,5 М раствором до метки. В отдельные мерные колбы вместимостью 100 мл помещают 0,5 мл, 1,0 мл и 2,0 мл полученного раствора и доводят объём каждого раствора азотной кислоты 0,5 М раствором до метки, получая растворы с концентрациями 0,5 нг/мл, 1,0 нг/мл и 2,0 нг/мл, соответственно.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Оборудование | атомно-абсорбционный спектрофотометр, оснащенный электротермическим атомизатором; |
| Источник излучения | серебряная лампа с полым катодом; |
| Газ | аргон; |
| Длина волны | 328,1 нм; |
| Атомизация | графитовая печь; |
| Объём ввода проб | 20 мкл. |

Определяют абсорбцию калибровочных растворов серебра и строят калибровочный график.

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

$$X=\frac{C∙100∙10∙100}{a∙1∙1000 000 },$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *С* | – | концентрация серебра в испытуемом растворе, определённая по калибровочному графику, нг/мл; |
|  | *a* | – | навеска субстанции, мг. |

**Хлориды.** Не более 0,01 % (ОФС «Хлориды»). В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,2 г субстанции, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

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

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

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

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

*Раствор стандартного образца карбоплатина.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 10 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца карбоплатина, растворяют в воде и доводят объём раствора 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 введений);

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

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

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 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 фармакопейного стандартного образца карбоплатина, мг; |
|  | *P* | – | содержание карбоплатина в фармакопейном стандартном образце карбоплатина, %; |
|  | *W* | – | потеря в массе при высушивании, %. |

ХРАНЕНИЕ

В герметично укупоренной упаковке в защищённом от света месте.

\*Перед проведением испытания должна быть проверена разделительная способность хроматографической системы.