**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Цисплатин** |  | **ФС** |
| **Цисплатин** |  |  |
| **Cisplatinum** |  | **Взамен ФС 42-3061-94** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| PtCl2(NH3)2 | М.м. 300,05 |
| [15663-27-1] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(*SP*-4-2)-Диамминдихлорплатина(II).

Cодержит не менее 97,0 % и не более 102,0 % цисплатина PtCl2(NH3)2 в пересчёте на сухое вещество.

Цисплатин является высокотоксичным веществом. Необходимо принять меры для исключения возможности его вдыхания или контакта с кожей и слизистыми оболочками.

СВОЙСТВА

**Описание.** Жёлтый порошок или кристаллы жёлтого или оранжево-жёлтого цвета.

**Растворимость.** Умеренно растворим в диметилформамиде, мало растворим в воде, практически не растворим в этаноле 96 %.

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 цисплатина.

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

*3. Тонкослойная хроматография* (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

Растворы защищают от действия света.

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем целлюлозы для ВЭТСХ.

*Предварительная подготовка пластинки.* Пластинку выдерживают при температуре 150 °С в течение 60 мин.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетон—диметилформамид 10:90.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 20 мг субстанции, растворяют в диметилформамиде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора диметилформамидом до метки.

*Раствор стандартного образца цисплатина*. В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 10 мг фармакопейного стандартного образца цисплатина, растворяют в диметилформамиде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

На линию старта пластинки наносят 2 мкл испытуемого раствора (4 мкг) и 2 мкл раствора стандартного образца (4 мкг) цисплатина. Пластинку с нанесёнными пробами высушивают на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдёт около 80–90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей, опрыскивают олова(II) хлорида раствором(2) и просматривают в видимом свете через 1 ч.

Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению, величине и окраске должна соответствовать зоне адсорбции цисплатина на хроматограмме раствора стандартного образца цисплатина.

*4. Качественная реакция.* В стеклянный бюкс помещают 50 мг субстанции, прибавляют 2 мл натрия гидроксида раствора 8,5 % и выпаривают досуха. Полученный остаток растворяют в смеси 0,5 мл азотной кислоты концентрированной и 1,5 мл хлористоводородной кислоты концентрированной и выпаривают досуха, остаток должен быть оранжевого цвета. Полученный остаток растворяют в 0,5 мл воды, после прибавления 0,5 мл аммония хлорида раствора 10,7 % должен образоваться жёлтый кристаллический осадок.

ИСПЫТАНИЯ

**Прозрачность раствора**

*Раствор А.* Раствор 25 мг субстанции в 25 мл натрия хлорида раствора 0,9 % должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

*Раствор Б.* Раствор 0,2 г субстанции в 10 мл диметилформамида должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор А, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном GY5 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**рН раствора.** От 4,5 до 6,0 (раствор А, полученный в испытании «Прозрачность раствора», ОФС «Ионометрия», метод 3). Измерение проводят сразу после приготовления раствора.

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

Растворы защищают от действия света. Не нагревают и не обрабатывают ультразвуком растворы, содержащие платину. Все растворы используют в течение 4 ч.

*Подвижная фаза (ПФ).* В химическом стаканерастворяют 1,08 г натрия октансульфоната, 1,70 г тетрабутиламмония гидросульфата и 2,72 г калия дигидрофосфата в 950 мл воды и доводят значение pH натрия гидроксида раствором 1 М до значения 5,9. Переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Растворитель.* Натрия хлорида раствор 0,9 %.

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

*Раствор стандартного образца примеси А.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5 мг фармакопейного стандартного образца примеси А, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси В.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,6 мг фармакопейного стандартного образца примеси В, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 50 мкл испытуемого раствора, 5,0 мл раствора стандартного образца примеси А и 5,0 мл раствора стандартного образца примеси В и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 5,0 мл стандартного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

Примесь A:(*SP*-4-1)-диамминдихлорплатина(II) [14913-33-8].

Примесь B: амминотрихлорплатинат(II) [17632-41-6].

Примесь C: тетрахлорплатинат(II) [13965-91-8].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,0 мм, силикагель октилсилильный, деактивированный по отношению к основаниям, для хроматографии, 4 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 210 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 7-кратное от времени удерживания пика цисплатина. |

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

Пик смещения – это последний пик в группе пиков на хроматограмме растворителя.

*Относительное время удерживания соединений.* Цисплатин – 1 (около 3,8 мин); пик смещения – около 0,5; примесь А – около 0,6; примесь В – около 0,7; цисплатин аквакомплекс – около 1,2.

Для идентификации пика цисплатин аквакомплекса используют относительное время удерживания соединений, хроматограмму раствора стандартного образца цисплатина (раздел «Количественное определение») и хроматограмму, прилагаемую к фармакопейному стандартному образцу цисплатина.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме стандартного раствора:

- *разрешение (RS)* между пиками примесей А и В должно быть не менее 2,5;

- *разрешение (RS)* между пиком смещения и пиком примеси А должно быть не менее 2,5.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси А не должна превышать площадь пика примеси А на хроматограмме стандартного раствора (не более 2,0 %);

- площадь пика примеси В не должна превышать площадь пика примеси В на хроматограмме стандартного раствора (не более 1,0 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать 0,5 площади пика цисплатина на хроматограмме стандартного раствора (не более 0,10 %);

- сумма площадей пиков всех примесей, кроме примесей А и В, не должна более чем в 2,5 раза превышать площадь пика цисплатина на хроматограмме стандартного раствора (не более 0,5 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее площади пика цисплатина на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,05 %), пик цисплатин аквакомплекса и пики растворителя.

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

**Серебро.** Не более 0,025 %. Определение проводят методом атомно-абсорбционной спектрометрии (ОФС «Атомно-абсорбционная спектрометрия», метод 1).

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 0,1 г (точная навеска) субстанции, растворяют в 15 мл азотной кислоты при нагревании до 80 °С, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора водой до метки.

*Калибровочные растворы*. В мерные колбы вместимостью 100 мл помещают серебра стандартный раствор 5 мкг/мл в количествах: 10 мл, 20 мл и 30 мл, прибавляют 50 мл азотной кислоты и доводят объём растворов водойдо метки (получают растворы с содержанием серебра соответственно 0,5; 1,0 и 1,5 мкг/мл).

*Контрольный раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 50 мл азотной кислоты и доводят объём раствора водой до метки.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Источник излучения | лампа для определения серебра с полым катодом с щелью пропускания 0,5 нм; |
| Длина волны | 328 нм; |
| Атомизация | воздушно—ацетиленовое пламя. |

Измеряют поглощение испытуемого, контрольного и калибровочных растворов.

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

\***Бактериальные эндотоксины.** Не более 1,62 ЕЭ на 1 мг цисплатина (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

*Раствор стандартного образца цисплатина.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 25 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца цисплатина, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Объём пробы |  | 10 мкл. |

Хроматографируют раствор стандартного образца цисплатина и испытуемый раствор.

Содержание цисплатина PtCl2(NH3)2 в субстанции в пересчёте на сухое вещество в процентах (*X*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙25∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙25∙(100-W)},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | сумма площадей пиков цисплатина и цисплатин аквакомплекса на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | сумма площадей пиков цисплатина и цисплатин аквакомплекса на хроматограмме раствора стандартногообразца цисплатина; |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска фармакопейного стандартного образца цисплатина, мг; |
|  | *W* | – | потеря в массе при высушивании, %; |
|  | *P* | – | содержание цисплатина в фармакопейном стандартном образце цисплатина, %. |

ХРАНЕНИЕ

В герметичноукупоренной упаковке, в защищённом от света месте.

\*Испытание проводят для субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.