**Клопидогрела сульфат, таблетки ФС**

**Клопидогрел, таблетки**

**Clopidogreli sulfatis tabulettae Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат клопидогрела сульфат, таблетки, покрытые оболочкой. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и ниже приведенным требованиям.

Cодержит количество клопидогрела сульфата не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества клопидогрела C16H16ClNO2S.

Описание. Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Таблетки».

**Подлинность**. *1. Спектрофотометрия*. Спектры поглощения испытуемого раствора и раствора стандартного образца клопидогрела сульфата в области длин волн от 250 до 300 нм должны иметь максимумы и минимумы при одних и тех же длинах волн (раздел «Растворение»).

*2. ВЭЖХ*. Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме стандартного раствора клопидогрела сульфата (раздел «Родственные примеси»).

**Растворение**. Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм» методом спектрофотометрии.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения: | буферный раствор хлористоводородной кислоты с pH 2,0; |
| Объем среды растворения: | 1000 мл; |
| Температура: | 37 ± 0,5 °С; |
| Скорость вращения мешалки: | 50 об/мин; |
| Время растворения: | 30 мин. |

*Среда растворения*. 14,91 г калия хлорида помещают в мерную колбу вместимостью 1 л, растворяют в воде, доводят объем водой до метки. 250,0 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 1 л, прибавляют 65,0 мл 0,2 М раствора хлористоводородной кислоты, доводят объем раствора до метки.

*Испытуемый раствор.* В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку клопидогрела сульфата. Через 30 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. Полученный раствор разводят средой растворения до концентрации клопидогрела сульфата около 0,1 мг/мл.

Срок годности испытуемого раствора – 2 суток при хранении в комнатных условиях или 5 суток при хранении в холодильнике.

*Раствор стандартного образца клопидогрела сульфата.* Около 11 мг (точная навеска) стандартного образца клопидогрела сульфата помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в среде растворения и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл и доводят объем раствора средой растворения до метки.

Срок годности стандартного раствора – 2 суток при хранении в комнатных условиях или 5 суток при хранении в холодильнике.

*Раствор сравнения*. Среда растворения.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца клопидогрела сульфата на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 270 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Количество клопидогрела, перешедшего в раствор, в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A1* | **–** | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A0* | **–** | оптическая плотность раствора стандартного образца клопидогрела сульфата; |
|  | *a0* | **–** | навеска стандартного образца клопидогрела сульфата, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание клопидогрела в стандартном образце, %; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество клопидогрела сульфата в одной таблетке, мг. |
|  | *419,90* | **–** | молекулярная масса клопидогрела сульфата; |
|  | *321,82* | **–** | молекулярная масса клопидогрела. |

Через 30 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (Q) клопидогрела C16H16ClNO2S.

**Родственные примеси**. Определение проводят методом ВЭЖХ одновременно с количественным определением.

*Растворитель.* 2,5 мл метанола для жидкостной хроматографии помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора подвижной фазой (ПФ) до метки.

Раствор защищают от действия света и используют свежеприготовленным.

*Испытуемый раствор А.* Точную навеску порошка растертых таблеток, содержащую около 75 мг клопидогрела сульфата, помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, прибавляют 5 мл метанола для жидкостной хроматографии и 160 мл ПФ, обрабатывают ультразвуком в течение 15 мин, охлаждают раствор до комнатной температуры, доводят объем раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца клопидогрела сульфата.* Около 4 мг (точная навеска) стандартного образца клопидогрела сульфата помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в 7 мл метанола для жидкостной хроматографии, обрабатывают раствор ультразвуком в течение 5 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

*Стандартный раствор.* Около 2,5 мг (точная навеска) стандартного образца примеси А и около 3 мг (точная навеска) стандартного образца примеси C помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, прибавляют 1,0 мл раствора стандартного образца клопидогрела сульфата и 6 мл метанола для жидкостной хроматографии, обрабатывают ультразвуком в течение 5 мин, охлаждают раствор до комнатной температуры, доводят объем раствора метанолом до метки.

5, 0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, доводят объем раствора ПФ до метки.

Раствор защищают от воздействия света и используют свежеприготовленным.

*Раствор для определения пригодности хроматографической системы*. Около 1 мг (точная навеска) стандартного образца клопидогрела сульфата и около 2 мг (точная навеска) стандартного образца примеси B помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, прибавляют 6 мл метанола для жидкостной хроматографии, обрабатывают ультразвуком в течение 5 мин, охлаждают раствор до комнатной температуры, доводят объем раствора метанолом до метки.

5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл и доводят объем раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы*. Около 9,79 мг (точная навеска) стандартного образца клопидогрела сульфата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 70 мл метанола для жидкостной хроматографии, обрабатывают ультразвуком в течение 5 мин, охлаждают раствор до комнатной температуры, доводят объем раствора метанолом для жидкостной хроматографии до метки.

5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора метанолом для жидкостной хроматографии до метки.

5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, доводят объем раствора ПФ до метки.

*Раствор «плацебо»*. Около 102,12 мг вспомогательных веществ, входящих в состав таблетки, помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, прибавляют 5,0 мл метанола для жидкостной хроматографии и 160 мл ПФ, обрабатывают ультразвуком в течении 15 мин, охлаждают раствор до комнатной температуры, доводят раствор ПФ до метки.

*Примечание.*

Примесь А: (2*S*)-2-(2-Хлорфенил)-2-(4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2‑*c*] пиридин-5-ил)уксусная кислота, CAS 144457-28-3;

примесь B (2 оптических изомера):

метил[(2*S*)-2-(2-хлорфенил)-2-(4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3‑*c*]пиридин-6-ил)ацетат], CAS 1396841-05-6,

метил[(2*RS*)-2-(2-хлорфенил)-2-(4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3‑*c*] пиридин -6-ил)ацетат], CAS 144457-43-2;

примесь С: метил[(2*R*)-2-(4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2‑*c*]пиридин-5-ил)-2-(2-хлорфенил)ацетат], CAS 324757-50-8.

Хроматографируют последовательно растворитель, раствор «плацебо», раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, стандартный раствор, испытуемый раствор А и раствор для проверки пригодности хроматографической системы.

*Пригодность хроматографической системы.*

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы: разрешение (*R*) между пиками первого энантиомера примеси В и пиком клопидогрела должно быть не менее 2,5.

На хроматограмме стандартного раствора:

– эффективность хроматографической колонки (*N*), рассчитанная по пику клопидогрела, должна составлять не менее 1000 теоретических тарелок;

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

– относительное стандартное отклонение площади пика клопидогрела должно быть не более 5,0 % (6 определений).

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы:

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

*Относительные времена удерживания соединений.* Клопидогрела сульфата – 1 (около 5 мин), примесь А – около 0,5, примесь В (2 оптических изомера) – около 0,8 и 1,2, примесь C – около 1,7.

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



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | **–** | площадь пика примеси А (примеси С) на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика А (примеси С) на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a1* | **–** | навеска порошка растертых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца примеси А (примеси С), мг; |
|  | *G* | **–** | средняя масса таблетки, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество клопидогрела сульфата в одной таблетке, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание примеси А (примеси С) в стандартном образце примеси, мг/мг; |
|  | *419,90* | **–** | молекулярная масса клопидогрела сульфата; |
|  | *321,82* | **–** | молекулярная масса клопидогрела. |

Содержание любой другой примеси (за исключением примеси B) в препарате в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | **–** | площадь пика любой другой примеси (за исключением примеси В) на хроматограмме испытуемого раствора 1; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика клопидогрела на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a1* | **–** | навеска порошка растертых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца клопидогрела сульфата, мг; |
|  | *G* | **–** | средняя масса таблетки, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество клопидогрела сульфата в одной таблетке, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание клопидогрела сульфата в стандартном образце, мг/мг; |
|  | *419,90* | **–** | молекулярная масса клопидогрела сульфата; |
|  | *321,82* | **–** | молекулярная масса клопидогрела. |
|  |  |  |  |

Сумму примесей (за исключением примеси В) в процентах рассчитывают путем сложения содержания примеси А, примеси С и любых других примесей (за исключением примеси В).

*Допустимое содержание примесей*:

– содержание примеси А – не более 1,2 %;

– содержание примеси С – не более 1,5 %;

– содержание любой другой примеси (исключая примесь В) – не более 0,2 %;

– сумма примесей (исключая примесь В) – не более 2,5 %.

Не учитывают пики ввода, пики, пики растворителя, пики «плацебо», а также пики с площадью равной или менее 0,05 % от площади основного пика клопидогрела на хроматограмме испытуемого раствора.

Однородность дозирования. Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования».

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

**Количественное определение**. Определение проводят методом ВЭЖХ.

*Буферный раствор.* 1,36 г калия фосфата однозамещенного помещают в мерную колбу вместимостью 1 л, растворяют в воде и доводят объем раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Буферный раствор – ацетонитрил 75:25. Допускается увеличивать количество ацетонитрила в ПФ на 5 % для удовлетворения требований пригодности хроматографической системы.

*Испытуемый раствор Б.* 5,0 мл испытуемого раствора А (раздел «Родственные примеси») помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводят объем раствора ПФ до метки.

Раствор защищают от действия света и используют свежеприготовленным.

*Раствор стандартного образца клопидогрела сульфата.* Около 9,79 мг (точная навеска) стандартного образца клопидогрела бисульфата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 0,5 мл метанола для жидкостной хроматографии и 60 мл ПФ, обрабатывают ультразвуком в течение 5 мин, охлаждают раствор до комнатной температуры, доводят объем раствора ПФ до метки и перемешивают.

Раствор защищают от действия света и используют свежеприготовленным.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка |  | 15 × 0,46 см, хиральный сорбент: пористый силикагель с привитым овомукоидом (С18), 5 мкм; |
| Скорость потока |  | 1,0 мл/мин; |
| Температура колонки |  | 25 °С; |
| Детектор |  | спектрофотометрический, 220 нм; |
| Объем пробы |  | 10 мкл; |
| Время хроматографирования |  | 2,5 времени удерживания пика клопидогрела. |

Хроматографируют последовательно раствор стандартного образца клопидогрела сульфата и испытуемый раствор Б.

Содержание клопидогрела C16H16ClNO2S в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | **–** | площадь пика клопидогрела на хроматограмме испытуемого раствора Б; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика клопидогрела на хроматограмме раствора стандартного образца клопидогрела сульфата; |
|  | *a1* | **–** | навеска порошка растертых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца клопидогрела сульфата, мг; |
|  | *G* | **–** | средняя масса таблетки, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество клопидогрела сульфата в одной таблетке, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание клопидогрела сульфата в стандартном образце, мг/мг; |
|  | *419,90* | **–** | молекулярная масса клопидогрела сульфата; |
|  | *321,82* | **–** | молекулярная масса клопидогрела. |

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