МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Клопидогрела сульфат, капсулы** |  | **ФС** |
| **Клопидогрел, капсулы** |  |  |
| **Clopidogreli sulfatis capsullae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат клопидогрела сульфат, капсулы. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Капсулы» и нижеприведённым требованиям.

Cодержит клопидогрела сульфат C16H16ClNO2S·H2SO4 в количестве эквивалентном не менее 92,5 % и не более 107,5 % от заявленного количества клопидогрела C16H16ClNO2S.

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

**Подлинность**.

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

*2. Спектрофотометрия*. Спектры поглощения испытуемого раствора и раствора стандартного образца клопидогрела гидросульфата в области длин волн от 250 до 350 нм должны иметь максимумы и минимумы при одних и тех же длинах волн (раздел «Растворение»).

**Растворение**. Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм». Количество клопидогрела, перешедшее в среду растворения, определяют методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

Растворы, содержащие клопидрогрела сульфат, защищают от света. Испытуемый раствор готовят непосредственно перед применением.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения: | хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М; |
| Объём среды растворения: | 900 мл; |
| Скорость вращения мешалки: | 50 об/мин; |
| Время растворения: | 30 мин. |

*Испытуемый раствор*. В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну капсулу. Через 30 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до ожидаемой концентрации клопидогрела около 0,083 мг/мл.

*Раствор стандартного образца клопидогрела гидросульфата*. Около 10,87 мг (точная навеска) стандартного образца клопидогрела гидросульфата помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в метаноле и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора средой растворения до метки.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца клопидогрела гидросульфата на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 270 нм в кювете с толщиной слоя 1 см, используя в качестве раствора сравнения среду растворения.

Количество клопидогрела C16H16ClNO2S, перешедшего в раствор, в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙F∙P∙900∙5∙321,82}{A\_{0}∙L∙10∙50∙419,90}=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙F∙P∙9∙321,82}{A\_{0}∙L∙10∙50∙419,90},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A*1 | **–** | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A*0 | **–** | оптическая плотность раствора стандартного образца клопидогрела гидросульфата; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца клопидогрела гидросульфата, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание клопидогрела гидросульфата в стандартном образце клопидогрела гидросульфата, %; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество клопидогрела сульфата в одной капсуле, мг. |
|  | *419,90* | **–** | молекулярная масса клопидогрела сульфата; |
|  | *321,82* | **–** | молекулярная масса клопидогрела. |

Через 30 мин в раствор должно перейти не менее 80 % (Q) клопидогрела C16H16ClNO2S.

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

Все растворы защищают от света и используют свежеприготовленными.

*Раствор А.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 1,36 г калия дигидрофосфата растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки

*Подвижная фаза (ПФ)*. Ацетонитрил—раствор А 250:750.

*Испытуемый раствор.* Навеску содержимого капсул, соответствующую около 75 мг клопидогрела, помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, прибавляют 5 мл метанола и 160 мл ПФ, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. Срок годности раствора – 1 час.

*Раствор стандартного образца клопидогрела гидросульфата.* Около 4 мг (точная навеска) стандартного образца клопидогрела гидросульфата помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в 7 мл метанола, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 5 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Стандартный раствор.* Около 2,5 мг (точная навеска) стандартного образца примеси А клопидрогрела (CAS 144750-42-5) и около 3 мг (точная навеска) стандартного образца примеси С клопидогрела (CAS 120202-71-3) помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, прибавляют 1,0 мл раствора стандартного образца клопидогрела гидросульфата и 6 мл метанола, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 5 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,5 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Около 1 мг (точная навеска) стандартного образца клопидогрела гидросульфата и около 2 мг (точная навеска) стандартного образца примеси В клопидогрела (CAS 144750-52-7) помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, прибавляют 6 мл метанола, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 5 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,5 мл полученного раствора и доводят объем раствора подвижной фазой до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы*. Около 9,79 мг (точная навеска) стандартного образца клопидогрела гидросульфата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 70 мл метанола, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 5 мин, охлаждают раствор до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора метанолом до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,5 мл полученного раствора и доводят объем раствора подвижной фазой 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 В: 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.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель модифицированный овомукоидом для хиральной хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 220 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 2,5-кратное от времени удерживания пика клопидогрела. |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Клопидогрел – 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.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение* (*RS*) между пиками примеси В и клопидогрела должно быть не менее 2,5.

На хроматограмме стандартного раствора:

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

*- относительное стандартное отклонение* площади пики клопидогрела должно быть не более 5,0 %;

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

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

Содержание каждой из примесей (примеси А и С) в препарате в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙G∙P∙200∙2,5∙321,82}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙10∙100∙419,90}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙G∙P∙321,82}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙2∙419,90}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика каждой из примесей (примеси А и С) на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика каждой из примесей (примеси А и С) на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a*1 | **–** | навеска содержимого капсул, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца каждой из примесей (примеси А и С), мг; |
|  | *G* | **–** | средняя масса содержимого капсул, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество клопидогрела сульфата в одной капсуле, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание каждой из примесей (примеси А и 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:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙G∙P∙200∙2,5∙321,82}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙10∙10∙100∙419,90}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙G∙P∙321,82}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙20∙419,90}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика любой другой примеси (за исключением примеси В) на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика клопидогрела на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a*1 | **–** | навеска содержимого капсул, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца клопидогрела сульфата, мг; |
|  | *G* | **–** | средняя масса капсулы, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество клопидогрела сульфата в одной капсуле, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание клопидогрела сульфата в стандартном образце, клопидогрела сульфата 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*:

– примесь А – не более 1,2 %;

– примесь С – не более 1,5 %;

– любой другой примеси (кроме примеси В) – не более 0,2 %;

– сумма примесей (кроме примеси В) – не более 2,5 %.

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,05 площади основного пика на хроматограмме испытуемого раствора (менее 0,5 %).

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

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

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

Все растворы защищают от света и используют свежеприготовленными.

*Испытуемый раствор.* Навеску содержимого капсул, соответствующую около 75 мг клопидогрела, помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, прибавляют 5 мл метанола и 160 мл ПФ, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца клопидогрела гидросульфата*. Около 9,79 мг (точная навеска) стандартного образца клопидогрела гидросульфата помещают в колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 0,5 мл метанола и 60 мл ПФ, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 5 мин, раствор охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора ПФ до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца клопидогрела гидросульфата и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора стандартного образца клопидогрела гидросульфата:

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

*- относительное стандартное отклонение* площади пики клопидогрела должно быть не более 2,0 % (6 определений);

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

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙G∙P∙200∙25∙321,82}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙5∙100∙419,90}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙G∙P∙10∙321,82}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙419,90},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика клопидогрела на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика клопидогрела на хроматограмме раствора стандартного образца клопидогрела гидросульфата; |
|  | *a*1 | **–** | навеска порошка содержимого капсул, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца клопидогрела гидросульфата, мг; |
|  | *G* | **–** | средняя масса капсул, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество клопидогрела в одной капсуле, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание клопидогрела гидросульфата в стандартном образце клопидогрела гидросульфата, мг/мг;  |
|  | *419,90* | **–** | молекулярная масса клопидогрела сульфата; |
|  | *321,82* | **–** | молекулярная масса клопидогрела. |

**Хранение**. Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Хранение лекарственных средств».