

ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

Клопидогрела сульфат, капсулы	ФС.3.1.0155.22
Клопидогрел, капсулы	
<i>Clopidogreli sulfatis capsullae</i>	Вводится впервые

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

Содержит клопидогрела сульфат $C_{16}H_{16}ClNO_2S \cdot H_2SO_4$ в количестве эквивалентном не менее 92,5 % и не более 107,5 % от заявленного количества клопидогрела $C_{16}H_{16}ClNO_2S$.

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 клопидогрела сульфат, защищают от света. Испытуемый раствор готовят непосредственно перед применением.

Условия испытания

Аппарат:	«Лопастная мешалка»;
Среда растворения:	хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М;
Объем 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 $C_{16}H_{16}ClNO_2S$, перешедшего в раствор, в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot F \cdot P \cdot 900 \cdot 5 \cdot 321,82}{A_0 \cdot L \cdot 10 \cdot 50 \cdot 419,90} = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot F \cdot P \cdot 9 \cdot 321,82}{A_0 \cdot L \cdot 10 \cdot 50 \cdot 419,90}$$

- 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 $C_{16}H_{16}ClNO_2S$.

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 объём 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 клопидогрела (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 объём 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 объём раствора метанолом до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,5 мл полученного раствора и доводят объём 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 С – около 1,7.

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

На хроматограмме стандартного раствора:

- *фактор асимметрии пика* (A_S) 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 (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot G \cdot P \cdot 200 \cdot 2,5 \cdot 321,82}{S_0 \cdot a_1 \cdot L \cdot 10 \cdot 100 \cdot 419,90} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot G \cdot P \cdot 321,82}{S_0 \cdot a_1 \cdot L \cdot 2 \cdot 419,90}$$

- 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 В) в препарате в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot G \cdot P \cdot 200 \cdot 2,5 \cdot 321,82}{S_0 \cdot a_1 \cdot L \cdot 10 \cdot 10 \cdot 100 \cdot 419,90} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot G \cdot P \cdot 321,82}{S_0 \cdot a_1 \cdot L \cdot 20 \cdot 419,90}$$

- 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* (A_s) клопидогрела должен быть не более 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика 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 $C_{16}H_{16}ClNO_2S$ в препарате в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot G \cdot P \cdot 200 \cdot 25 \cdot 321,82}{S_0 \cdot a_1 \cdot L \cdot 5 \cdot 100 \cdot 419,90} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot G \cdot P \cdot 10 \cdot 321,82}{S_0 \cdot a_1 \cdot L \cdot 419,90},$$

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».