МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Клопидогрела сульфат** |  | **ФС.2.1.0111** |
| **Клопидогрел** |  |  |
| **Clopidogreli sulfas** |  | **Взамен ФС.2.1.0111.18** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C16H16ClNO2S·H2SO4 | М.м. 419,90 |
| [120202-66-6] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Метил[(2*S*)-2-(4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2‑*c*]пиридин-5-ил)-2-(2-хлорфенил)ацетата] сульфат (1:1).

Cодержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % клопидогрела сульфата C16H16ClNO2S·H2SO4 в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок. \*Проявляет полиморфизм.

Растворимость. Легко растворим в воде и метаноле, практически нерастворим в циклогексане.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»)*.* Инфракрасный спектр субстанции в области от 4000 до 400 см–1 , снятый в диске с калия бромидом, по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца клопидогрела.

Если спектры различаются, испытуемую субстанцию и фармакопейный стандартный образец клопидогрела растворяют по отдельности в минимальных объёмах этанола безводного, выпаривают досуха на водяной бане и записывают спектры сухих остатков.

*2. Качественная реакция.* Субстанция должна давать характерную реакцию на сульфаты (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

ИСПЫТАНИЯ

**Удельное вращение.** От +54,0 до +58,0 в пересчёте на безводное вещество (1 % раствор субстанции в метаноле, ОФС «Оптическое вращение»).

**Прозрачность раствора.** Раствор субстанции 5 % в метаноле должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

Цветность раствора. Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным и выдерживать сравнение с эталоном Y6. (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

Родственные примеси

*1. Энантиомерная чистота.* Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Подвижная фаза (ПФ).* Безводный этанол – гептан 15:85.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 0,1 г субстанции, растворяют в 25 мл безводного этанола и доводят объём раствора гептаном до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 10 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца клопидогрела, содержащего примеси В и С, растворяют в 2,5 мл безводного этанола и доводят объём раствора гептаном до метки.

Примечание

Примесь B: метил[(2*S*)-(2-хлорфенил)(4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-*c*]пи­ридин-6-ил)ацетат] [1396841-05-6].

Примесь C: метил[(2*R*)-(4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2‑*c*]пи­ридин-5-ил)(2-хлорфенил)ацетат] [120202-71-3].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 25 × 0,46 см силикагель, модифицированный целлюлозой, для хиральной хроматографии, 10 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 0,8 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 220 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 1,25 от времени удерживания клопидогрела. |

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Клопидогрел – 1 (около 18 мин); примесь С – около 0,6; примесь В – около 0,7.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей В и С используют относительное время удерживания соединений и хроматограмму раствора для проверки пригодности хроматографической системы.

*Пригодность хроматографической систем*

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы *отношение сигнал/шум* (*S/N*) для пика примеси С должно быть не менее 20.

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы *разрешение* между пиками примесей В и С должно быть не менее 2,0.

*Допустимое содержание примесей.* Примесь С – не более 0,5 %.

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

*Буферный раствор.* Растворяют 0,96 г натрия пентансульфоната моногидрата в 800 мл воды и доводят значение рН фосфорной кислотой концентрированной до 2,5, количественно переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Метанол—буферный раствор 50:950.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Метанол—ацетонитрил 50:950.

*Растворитель.* ПФА—ацетонитрил 40:60.

*Испытуемый раствор.* Растворяют 65 мг субстанции в 10 мл растворителя.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью50 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси А.* Растворяют 5 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца примеси А в 25 мл растворителя.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 32 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца клопидогрела для проверки пригодности хроматографической системы, содержащего примеси В и С, растворяют в 3 мл растворителя и прибавляют 0,5 мл раствора стандартного образца примеси А, доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Примечание

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

Примесь В: Метил[(2*S*)-2-(2-хлорфенил)-2-(4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3‑*c*]пиридин-6-ил)ацетат] [1396841-05-6].

Примесь С: Метил[(2*R*)-2-(4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2‑*c*]пиридин-5-ил)-2-(2-хлорфенил)ацетат] [120202-69-9].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 15 × 0,39 см, эндкепированный октадецилсилил силикагель, 5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 220 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–3 | 89,5 | 10,5 |
| 3–48 | 89,5 → 31,5 | 10,5 → 68,5 |
| 48–68 | 31,5 | 68,5 |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Клопидогрел – 1 (около 25 мин); примесь А – около 0,4; примесь В – около 1,1.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей А и В используют относительное время удерживания соединений и хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системыотношение *максимум/минимум (p/v)* между высотой пика примеси В и высотой нижней точки линии перегиба между пиками примеси В и пика клопидогрела относительно базовой линии должно быть не менее 10.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси В не должна превышать трёхкратную площадь пика клопидогрела на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %);

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

- площадь пика любой другой примеси должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

- сумма площадей пиков всех примесей, не должна более чем в 5 раз превышать площадь пика клопидогрела на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,5 площади пика клопидогрела на хроматограмме раствора сравнения В (менее 0,05 %).

Вода. Не более 0,5 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют 1,0 г (точная навеска) субстанции.

**Остаточные органические растворители.** Всоответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

**Сульфатная зола.** Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют 1,0 г (точная навеска) субстанции.

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3Б) в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола», с использованием эталонного раствора 2.

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом титриметрии (ОФС «Титриметрия (титриметрические методы анализа)»).

Растворяют 0,16 г (точная навеска) субстанции в смеси 10 мл ацетона, 10 мл метанола и 30 мл воды. Титруют натрия гидроксида раствором 0,1 М. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»); во время титрования может наблюдаться образование осадка.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл натрия гидроксида раствора 0,1 М соответствует 20,99 мг клопидогрела сульфата C16H18ClNO6S2.

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте.