

# ЧАСТНАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

## «КЛОПИДОГРЕЛЯ ГИДРОХЛОРИД»

XX/2018:2791

Введена в действие с [REDACTED] 2018 года  
приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь  
от [REDACTED] № [REDACTED]

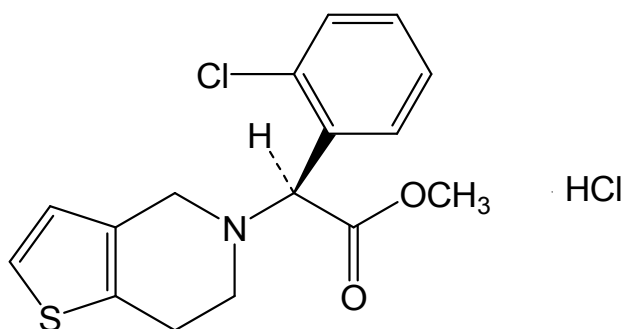
Новая статья  
Разработана на основе частной фармакопейной  
статьи Европейской фармакопеи 01/2017:2791  
Clopidogrel hydrochloride

XX/2018:2791

### КЛОПИДОГРЕЛЯ ГИДРОХЛОРИД

*Clopidogrel hydrochloridum*

### CLOPIDOGREL HYDROCHLORIDE



$C_{16}H_{16}ClNO_2S \cdot HCl$   
[120202-65-5]

М.м. 358,3

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Метил-(2S)-2-(2-хлорфенил)-2-[6,7-дигидротиено[3,2-с]пиридин-5(4H)-ил]ацетата гидрохлорид.

Содержание: не менее 97,5 % и не более 102,0 % (в пересчете на безводное вещество).

### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или желтоватый порошок.

Практически не растворим в воде, очень легко растворим в этаноле безводном, практически не растворим в гептане.

### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Проводят определение подлинности (идентификацию) испытаниями А, В, D или В, С, D.

**А.** Удельное оптическое вращение (2.2.7). От +65,0 до +69,0 (в пересчете на безводное вещество). 0,250 г испытуемого образца растворяют в *метаноле Р* и доводят этим же растворителем до объема 25,0 мл.

**В.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

*Сравнение: ФСО клопидогреля гидрохлорида.*

**С.** Испытуемый образец выдерживает испытание «Энантиомерная чистота», как указано в разделе «Испытания».

**D.** Испытуемый образец дает реакцию (а) на хлориды (2.3.1).

### ИСПЫТАНИЯ

**Энантиомерная чистота.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

*Испытуемый раствор (а).* 34,0 мг испытуемого образца растворяют в 10,0 мл *этанола безводного Р* и доводят *гептаном Р* до объема 20,0 мл.

*Испытуемый раствор (b).* 1,0 мл испытуемого раствора (а) доводят *гептаном Р* до объема 10,0 мл.

*Раствор сравнения (а).* 10 мг ФСО клопидогреля для проверки пригодности хроматографической системы (содержит примеси В и С) растворяют в 2,5 мл *этанола безводного Р* и доводят *гептаном Р* до объема 5,0 мл.

*Раствор сравнения (b).* 1,0 мл испытуемого раствора (а) доводят *гептаном Р* до объема 100,0 мл. 1,5 мл полученного раствора доводят *гептаном Р* до объема 10,0 мл.

*Раствор сравнения (с).* 34,0 мг ФСО клопидогреля гидрохлорида растворяют в 10,0 мл *этанола безводного Р* и доводят *гептаном Р* до объема 20,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят *гептаном Р* до объема 10,0 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем *OD* для хиральных разделений *Р* (размер частиц 10 мкм);

– подвижная фаза: *этанол безводный Р* — *гептан Р* (15:85, об/об);

– скорость подвижной фазы: 0,8 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 220 нм;

– объем вводимой пробы: по 10 мкл испытуемого раствора (а) и растворов сравнения (а) и (b).

– время хроматографирования: 1,25-кратное время удерживания клопидогреля.

*Идентификация пиков примесей:* идентифицируют пики примесей В и С, используя хроматограмму раствора сравнения (а) и хроматограмму, прилагаемую к ФСО клопидогреля для проверки пригодности хроматографической системы.

*Относительное удерживание* (по отношению к клопидогрелю, время удерживания — около 18 мин): примесь С — около 0,6; примесь В — около 0,7.

*Пригодность хроматографической системы:* раствор сравнения (а):

– разрешение: не менее 2,0 между пиками примесей С и В.

*Расчет процентного содержания:*

– для примеси С — используют концентрацию клопидогреля в растворе сравнения (b).

*Предельное содержание примеси:*

– примесь С: не более 0,15 %.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

*Смесь растворителей.* Подвижная фаза А — ацетонитрил Р1 (40:60, об/об).

*Испытуемый раствор.* 55 мг испытуемого образца растворяют в смеси растворителей и доводят до объема 10,0 мл этой же смесью растворителей.

*Раствор сравнения (a).* 5 мг ФСО клопидогреля примеси А растворяют в смеси растворителей и доводят до объема 25,0 мл этой же смесью растворителей.

*Раствор сравнения (b).* 32 мг ФСО клопидогреля для проверки пригодности хроматографической системы (содержит примеси В и С) растворяют в смеси растворителей, прибавляют 0,5 мл раствора сравнения (a) и доводят этой же смесью растворителей до объема 5,0 мл.

*Раствор сравнения (c).* 1,0 мл испытуемого раствора доводят смесью растворителей до объема 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до объема 10,0 мл.

*Условия хроматографирования:*

– колонка длиной 0,15 м и внутренним диаметром 3,9 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным эндкепированным для хроматографии Р (размер частиц 5 мкм);

– температура: 30 °С;

– подвижная фаза:

– подвижная фаза А: смесь из метанола Р2 и раствора 0,96 г/л натрия пентансульфоната моногидрата Р, доведенного кислотой фосфорной Р до рН 2,5, (5:95, об/об);

– подвижная фаза В: метанол Р2 — ацетонитрил Р1 (5:95, об/об);

Время (мин)	Подвижная фаза А (%, об/об)	Подвижная фаза В (%, об/об)
0—3	89,5	10,5
3—48	89,5 → 31,5	10,5 → 68,5
48—68	31,5	68,5

– скорость подвижной фазы: 1,0 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 220 нм;

– объем вводимой пробы: по 10 мкл испытуемого раствора и растворов сравнения (b) и (c).

*Идентификация пиков примесей:* идентифицируют пики примесей А и В, используя хроматограмму раствора сравнения (b) и хроматограмму, прилагаемую к ФСО клопидогреля для проверки пригодности хроматографической системы.

*Относительное удерживание* (по отношению к клопидогрелю, время удерживания — около 27 мин): примесь А — около 0,4; примесь В — около 1,1.

*Пригодность хроматографической системы:* раствор сравнения (b):

– коэффициент разделения пиков: не менее 10 ( $H_p$  — высота пика примеси В относительно базовой линии;  $H_v$  — расстояние между базовой линией и нижней точкой кривой, разделяющей пик примеси В и пик клопидогреля).

*Расчет процентного содержания:*

– для каждой примеси — используют концентрацию клопидогреля в растворе сравнения (с).

*Предельное содержание примесей:*

- примеси А и В: не более 0,15 % для каждой примеси;
- неспецифицированные примеси: не более 0,10 % для каждой примеси;
- сумма примесей: не более 0,4 %;
- учитываемый предел: 0,05 %.

**Вода** (2.5.12). Не более 0,5 %. Определение проводят из 1,00 г испытуемого образца. Заменяют растворитель после каждого титрования.

**Сульфатная зола** (2.4.14). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**#Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.1.4).

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Жидкостная хроматография (2.2.29), как указано в испытании «Энантиомерная чистота», со следующими изменениями.

Условия хроматографирования:

– *объем вводимой пробы*: по 10 мкл испытуемого раствора (b) и раствора сравнения (с).

Содержание  $C_{16}H_{16}ClNO_2S \cdot HCl$  в процентах рассчитывают с учетом содержания клопидогреля гидрохлорида в *ФСО клопидогреля гидрохлорида*.

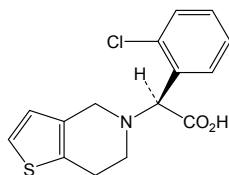
## ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

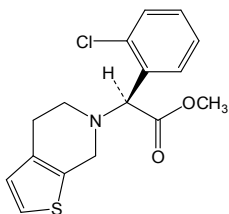
## ПРИМЕСИ

*Специфицированные примеси: А, В, С.*

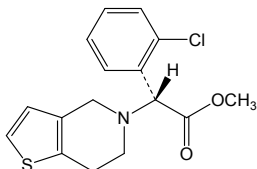
*Другие обнаруживаемые примеси* (следующие вещества, если они присутствуют в значительных количествах, следует определять тем или иным испытанием, описанным в частной статье. Их содержание лимитируется общим критерием приемлемости для других/неспецифицированных примесей и/или общей статьей *Субстанции для фармацевтического использования*. Вследствие этого нет необходимости идентифицировать эти примеси для доказательства соответствия требованиям. См. также статью 5.10. *Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического использования*): D, E, F, G.



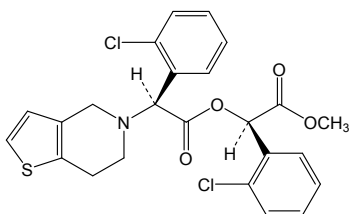
А. (2S)-2-(2-Хлорфенил)-2-[6,7-дигидротиено[3,2-с]пиридин-5(4H)-ил]уксусная кислота.



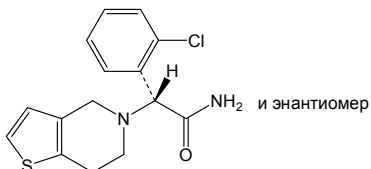
В. Метил-(2S)-2-(2-хлорфенил)-2-[4,7-дигидротиено[2,3-с]пиридин-6(5H)-ил]ацетат.



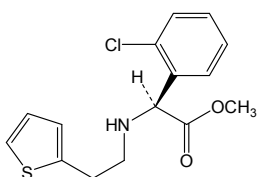
С. Метил-(2R)-2-(2-хлорфенил)-2-[6,7-дигидротиено[3,2-с]пиридин-5(4H)-ил]ацетат.



Д. (1R)-1-(2-Хлорфенил)-2-метокси-2-оксоэтил(2S)-2-(2-хлорфенил)-2-(6,7-дигидротиено[3,2-с]пиридин-5(4H)-ил)ацетат.



Е. (2RS)-2-(2-Хлорфенил)-2-[6,7-дигидротиено[3,2-с]пиридин-5(4H)-ил]ацетамид.



Ф. Метил-(2S)-2-(2-хлорфенил)-2-[[2-(тиофен-2-ил)этил]амино]ацетат.

Г. Структура не установлена.