

美国药典液相色谱填料 L57：在粒径 5 μ m，孔径 120A 的硅胶上键合手性识别蛋白(卵类粘蛋白)制得。

推荐色谱柱：**Ultron ES-OVM**(信和化学)

美国药典(USP)标准

硫酸氢氯吡格雷(Clopidogrel Bisulfate)

$C_{16}H_{16}ClNO_2S \cdot H_2SO_4$ ——419.90

硫酸氢氯吡格雷含量应为干重 97%-101.5%之间。

包装与贮存——用密封容器包装,贮存于室温。

美国药典对照标准品<11>:

美国药典硫酸氢氯吡格雷对照标准品

美国药典氯吡格雷相关化合物 A 对照标准品

美国药典氯吡格雷相关化合物 B 对照标准品

美国药典氯吡格雷相关化合物 C 对照标准品

鉴定:

A: 红外吸收(197K)

B: 样品的色谱图主峰的相对保留时间应符合标准品的色谱图

C: 符合硫酸盐测试(191)

干燥失重(731)——在 105 $^{\circ}$ C 下干燥 2 小时,失重不超过重量的 0.5%。

炽灼残渣(281)——不超过 0.1%

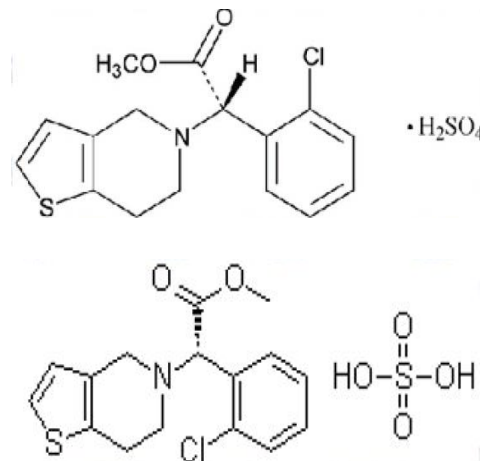
相关化合物——对于所有的氯吡格雷相关化合物,其浓度都可以用硫酸氢盐的形式来表达。使用硫酸氢盐定量美国药典对照标准品来精密计算含量。

磷酸盐缓冲液,流动相和系统适应性溶液——同分析要求。

标准溶液——精密称量美国药典硫酸氢氯吡格雷对照标准品,美国药典氯吡格雷相关化合物 A 对照标准品,美国药典氯吡格雷相关化合物 B 对照标准品和美国药典氯吡格雷相关化合物 C 对照标准品,溶解于甲醇中,用甲醇将溶液稀释至已知浓度,分别为 20 μ g/ml, 40 μ g/ml, 120 μ g/ml 和 200 μ g/ml。移取 5ml 溶液至 200ml 容量瓶中,用流动相定容,混合均匀,获得的最终浓度分别为 0.5 μ g/ml, 1 μ g/ml, 3 μ g/ml 和 5 μ g/ml。

被检溶液——精密称量 100mg 硫酸氢氯吡格雷,置于 200ml 容量瓶中,用 5ml 甲醇溶解,在用流动相定容,混合均匀。

色谱系统(参见色谱法<621>)——液相色谱设备用波长 220nm 紫外检测器和 4.6mm \times 15cm 的色谱柱,



色谱填料为 L57。流速为 1.0ml/min。色谱仪系统稳定性和出峰记录如以下步骤所示：相对保留时间大约为 0.5 是氯吡格雷相关化合物 A，0.8 和 1.2 是氯吡格雷相关化合物 B 的两个对应异构体，1.0 是氯吡格雷，2.0 是氯吡格雷相关化合物 C；分辨率 R，氯吡格雷和氯吡格雷相关化合物 B 的第一个对应异构体的分离度要大于 2.5。色谱仪系统稳定性和出峰记录如以下步骤所示：每个峰重复进样的相对标准偏差不超过 15%。

步骤：分别注射等体积(大约 10ul)的标准溶液和样品溶液进色谱仪，记录色谱图，测量所有峰面积。计算硫酸氢氯吡格雷部分中氯吡格雷相关化合物 A 和氯吡格雷相关化合物 C 的百分比，按如下公式计算：

$$100(C_A/C_T)(r_U/r_S)$$

其中 C_A 为标准溶液中氯吡格雷相关化合物浓度 (mg/ml)， C_T 为样品溶液中硫酸氢氯吡格雷浓度 (mg/ml)， r_U 为样品溶液中氯吡格雷相关化合物的峰值响应， r_S 为标准溶液中氯吡格雷相关化合物的峰值响应。

计算硫酸氢氯吡格雷部分中氯吡格雷相关化合物 B 的第一个对应异构体的百分比，按如下公式计算：

$$100 \times 0.5(C_B/C_T)(r_U/r_S)$$

其中 C_B 为标准溶液中氯吡格雷相关化合物 B 浓度 (mg/ml)，0.5 是氯吡格雷相关化合物 B 第一个对应异构体含量的校正系数， r_U 和 r_S 分别为氯吡格雷相关化合物 B 第一个对应异构体在样品溶液和标准溶液中的峰值响应。

计算硫酸氢氯吡格雷部分中氯吡格雷相关化合物 A，B，C 之外杂质的百分比，按如下公式计算：

$$100(C/C_T)(r_U/r_S)$$

其中 C 为标准溶液中硫酸氢氯吡格雷浓度 (mg/ml)， r_U 为样品溶液中所有其他杂质的峰值响应， r_S 为标准溶液中氯吡格雷的峰值响应。其余指标如下测定：氯吡格雷相关化合物 A 含量不高于 0.2%，氯吡格雷相关化合物 B 的第一个对应异构体含量不高于 0.3%，氯吡格雷相关化合物 C 含量不高于 1.0%，杂质含量不高于 0.1%，所有杂质含量不高于 1.5%。忽略空白检测中所有检测峰。

测定：对于所有的氯吡格雷相关化合物，其浓度都可以用硫酸氢盐的形式来表达。使用硫酸氢盐定量美国药典对照标准品来精密计算含量。

硫酸盐缓冲液：用 500ml 水溶解 1.36g 磷酸二氢钾，然后用水定容至 1000ml。

流动相：混合均匀磷酸盐缓冲液和乙腈(75: 25)，过滤并脱气。(参见色谱法 <621>)

标准品制备：精密称量美国药典硫酸氢氯吡格雷对照标准品，用甲醇溶解至 1.0mg/ml。移取部分溶液，用流动相精密稀释至 0.1mg/ml。

系统适应性溶液:精密称量美国药典硫酸氢氯吡格雷对照标准品和美国药典氯吡格雷相关化合物 B 对照标准品,分别用甲醇精确溶解至 100ug/ml 和 200ug/ml。分别移取 5ml 溶液至 200ml 容量瓶,用流动相定容,混匀。

样品制备:精密称量 100mg 硫酸氢氯吡格雷,置于 100ml 容量瓶中,用甲醇溶解并定容。移取 5.0ml 至 50ml 容量瓶,用流动相稀释并定容。

色谱系统(参见色谱法<621>)——液相色谱设备用波长 220nm 紫外检测器和 4.6-mm×15-cm 的色谱柱,色谱填料为 L57。色谱仪系统稳定性和出峰记录如以下步骤所示: 0.8 和 1.2 是氯吡格雷相关化合物 B 的两个对应异构体, 1.0 是氯吡格雷; 分辨率 R, 氯吡格雷和氯吡格雷相关化合物 B 的第一个对应异构体的分离度要大于 2.5。色谱仪系统稳定性和出峰记录如以下步骤所示: 硫酸氢氯吡格雷重复进样的相对标准偏差不超过 1.0%。

步骤:分别注射等体积(大约 10ul)的标准溶液和样品溶液进色谱仪,记录色谱图,测定所有峰面积。计算硫酸氢氯吡格雷部分中 $C_{16}H_{16}ClNO_2S \cdot H_2SO_4$ 含量(mg),按如下公式计算:

$$1000C(r_U/r_S)$$

其中C为标准溶液中美国药典硫酸氢氯吡格雷对照标准品浓度(mg/ml), r_U 和 r_S 分别是在样品溶液和标准溶液中的峰值响应。

辅助信息----联系人:Sujatha Ramakrishna,Ph.D.,Scientist

专家委员会(MDCV05)心血管部

USP30-NF25 第 1802 页

药典论坛报:Volume No. 32(1)Page 74

北京慧德易科技有限责任公司 技术部 译