

国家食品药品监督管理局

国家药品标准修订件

批件号：XGB2012-018

药品名称	药品通用名称：硫酸氢氯吡格雷 汉语拼音名：Liusuan Qing Lübigelei 英文名：Clopidogrel Bisulfate
实施规定	为保证临床应用安全有效、质量可控，现对硫酸氢氯吡格雷的质量标准进行修订。修订标准自实施之日起执行，原标准同时停止使用。实施日前生产的药品可按原标准检验，其他有关事宜参照国家食品药品监督管理局“关于实施《中国药典》2010年版有关事宜的公告（2010年第43号）”执行。
标准编号	WS ₁ -(X-471)-2003Z-2012
实施日期	2012年12月12日
附件	硫酸氢氯吡格雷药品标准
主送单位	各省、自治区、直辖市药监局及药检所
抄送单位	中国食品药品检定研究院，国家药典委员会，国家食品药品监督管理局药品审评中心
备注	

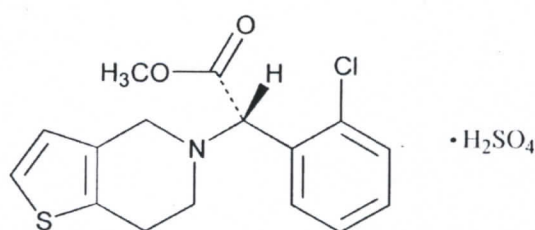


国家食品药品监督管理局 国家药品标准

WS₁-(X-471)-2003Z-2012

硫酸氢氯吡格雷

Liusuan Qing Lübigelei



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

本品为 S(+)-2-(2-氯苯基)-2-(4, 5, 6, 7-四氢噻吩[3, 2-c]并吡啶-5)乙酸甲酯硫酸盐。按干燥品计算, 含 $C_{16}H_{16}ClNO_2S \cdot H_2SO_4$ 不得少于 99.0%。

【性状】 本品为白色或类白色结晶性粉末。

本品在水、甲醇中极易溶解。

比旋度 取本品, 精密称定, 加甲醇溶解并定量稀释制成每 1ml 中约含 10mg 的溶液, 依法测定(中国药典 2010 年版二部附录 VI E), 比旋度为 +55° 至 +58°。

【鉴别】 (1) 取本品 30mg, 加水 1ml 溶解, 取溶液 1~2 滴, 置盛有硫酸甲醛溶液(取甲醛溶液 1 滴加到硫酸 1ml 中, 摇匀) 1ml 的试管中, 表面即显紫红色。

(2) 本品的红外光吸收图谱应与对照的图谱(光谱集 1220 图) 一致。

(3) 在有关物质项下记录的色谱图中, 供试品溶液主峰的保留时间应与系统适用性溶液中主峰的保留时间一致。

(4) 本品的水溶液(1g→1ml) 显硫酸盐的鉴别(1) 反应(中国药典 2010 年版二部附录 III)。

以上(1)、(2) 两项可选做一项。

【检查】 酸度 取本品 0.2g, 缓缓加水 30ml 并不断振摇使溶解, 依法测定(中国药典 2010 年版二部附录 VI H), pH 值应为 1.5~2.5。

溶液的澄清度与颜色 取本品 0.5g, 加甲醇 10ml 溶解后, 溶液应澄清无色; 如显色, 与黄色 3 号标准比色液(附录 IX A 第一法) 比较, 不得更深。

有关物质 取本品约 65mg, 精密称定, 置 10ml 量瓶中, 加流动相 A-乙腈(40: 60)

溶解并稀释至刻度，作为供试品溶液；精密量取 1ml，加流动相 A-乙腈（40：60）稀释至 100ml，再精密量取 1ml，置 10ml 量瓶中，加流动相 A-乙腈（40：60）稀释至刻度，作为对照溶液。另取硫酸氢氯吡格雷对照品、氯吡格雷杂质 I 对照品、氯吡格雷杂质 II 对照品适量，精密称定，加流动相 A-乙腈（40：60）溶解并稀释制成每 1ml 中含硫酸氢氯吡格雷 6.5mg、氯吡格雷杂质 I 0.013mg、氯吡格雷杂质 II 0.0195mg 的混合溶液，摇匀，作为系统适用性溶液。照高效液相色谱法（附录 D）试验，用十八烷基硅烷键合硅胶柱为填充剂，以甲醇-戊烷磺酸钠（0.96g/L，用磷酸调节 pH 值至 2.5）（5：95）为流动相 A，以甲醇-乙腈（5：95）为流动相 B，流速为每分钟 1.0ml，柱温：30℃，检测波长为 220nm，按下表进行梯度洗脱。取系统适用性溶液 10 μl，注入液相色谱仪，记录色谱图，出峰顺序依次为氯吡格雷杂质 I、氯吡格雷、氯吡格雷杂质 II；氯吡格雷峰和氯吡格雷杂质 II 的分离度应符合要求。取对照溶液 10 μl 注入液相色谱仪，调节检测灵敏度，使主成分色谱峰的峰高约为量程的 15%，再精密量取供试品溶液、对照溶液各 10 μl，分别注入液相色谱仪，记录色谱图。供试品溶液色谱图中，如有杂质峰，氯吡格雷杂质 I 的峰面积不得大于对照溶液主峰面积的 2 倍（0.2%），氯吡格雷杂质 II 的峰面积不得大于对照主峰面积的 3 倍（0.3%），其他单个杂质峰面积不得大于对照溶液主峰面积（0.1%），各杂质峰面积的总和不得大于对照溶液主峰面积的 5 倍（0.5%）。供试品溶液色谱图中任何小于对照溶液主峰面积的 0.5 倍（0.05%）的峰可忽略不计。

时间（分钟）	流动相 A（%）	流动相 B（%）
0~3	89.5	10.5
3~48	89.5→31.5	10.5→68.5
48~68	31.5	68.5

对映异构体 取本品约 100mg，精密称定，置 50ml 量瓶中，加少量无水乙醇使溶解，再加无水乙醇-庚烷（1：1）稀释至 50ml，摇匀，作为供试品溶液；精密量取 1ml，置 100ml 量瓶中，用无水乙醇-庚烷（1：1）稀释至刻度，摇匀，作为对照溶液。照高效液相色谱法（中国药典 2010 年版二部附录），用纤维素-三[4-甲基苯甲酸酯]硅胶为填充剂；以无水乙醇-庚烷（15：85）为流动相，流速为每分钟 0.8ml，检测波长为 220nm。取硫酸氢氯吡格雷、氯吡格雷杂质 II、氯吡格雷杂质 III 适量，精密称定，加少量无水乙醇使溶解，再加无水乙醇-庚烷（1：1）稀释制成每 1ml 中含硫酸氢氯吡格雷 2.0mg、氯吡格雷杂质 II 0.02 mg 与氯吡格雷杂质 III 0.01 mg 的混合溶液，摇匀，作为系统适用性溶液。取 10 μl 注入液相色谱仪，记录色谱图，出峰顺序依次为氯吡格雷杂质 II(R)、氯吡格雷杂质 III、氯吡格雷杂质 II(S)，氯吡格雷杂质 II 的两个对映异构体峰与氯吡格雷杂质 III 峰的分离度应大于 2.0，氯吡格雷杂质 III 峰的信噪比应大于 20。精密量取上述两种溶液各 10 μl，分别注入液相色谱仪，记录色谱图至主成分保留时间的 1.25 倍，供试品溶液色谱图中，氯吡格雷杂质 III 的峰面积不得大于对照溶液主峰面积的 0.5 倍（0.5%）。

残留溶剂 乙醇、丙酮、二氯甲烷、乙酸乙酯 取本品约 2.5g，精密称定，置 25ml 量

瓶中，加 N，N-二甲基乙酰胺溶解并稀释至刻度，摇匀，精密量取 10ml，置顶空瓶中，密封，作为供试品溶液；另取乙醇、丙酮、二氯甲烷、乙酸乙酯各适量，精密称定，加 N，N-二甲基乙酰胺溶解并稀释制成每 1ml 中分别含乙醇 0.5mg、丙酮 0.2mg、二氯甲烷 0.06mg、乙酸乙酯 0.5mg 的混合对照品溶液，精密量取 10ml，置顶空瓶中，密封，作为对照品溶液。照残留溶剂测定法（中国药典 2010 年版二部附录 VIII P 第二法）测定。以 6% 氰丙基-苯基-94% 二甲基聚硅氧烷（或极性相近）为固定液的毛细管柱为色谱柱，起始温度 60℃，维持 6 分钟，再以每分钟 70℃ 的速率升温至 200℃，维持 3 分钟；进样口温度为 200℃；检测器温度为 250℃；顶空瓶平衡温度为 60℃，平衡时间为 30 分钟；分流比为 10: 1。取对照品溶液顶空进样，记录色谱图，各峰间的分离度均应符合要求。取对照品溶液与供试品溶液分别顶空进样，记录色谱图，按外标法以峰面积计算，均应符合规定。

甲酸 取本品 0.1g，精密称定，置 50ml 量瓶中，慢慢滴加上述稀释液少量使润湿，静置约 10 分钟后振摇使溶解，再加稀释液稀释至刻度，摇匀，作为供试品溶液。取甲酸适量，精密称定，加稀释液[以 0.05mol/L 磷酸二氢钾溶液（用磷酸调节 pH 值至 2.0）：甲醇=93: 7]稀释制成每 1ml 中约含甲酸 0.01mg 的溶液，作为对照品溶液。照高效液相色谱法（中国药典 2010 年版二部附录 V D），用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂；以 0.05mol/L 磷酸二氢钾溶液（用磷酸调节 pH 值至 2.8）为流动相 A，以甲醇为流动相 B，流速为每分钟 1.0ml，按下表进行梯度洗脱；检测波长为 215nm。精密量取供试品溶液与对照品溶液各 50μl，分别注入液相色谱仪，记录色谱图；按外标法以峰面积计算，含甲酸不得过 0.5%。

时间（分钟）	流动相 A（%）	流动相 B（%）
0	93	7
5	93	7
7	10	90
17	10	90
20	93	7
40	93	7

干燥失重 取本品，在 105℃ 干燥至恒重，减失重量不得过 0.5%（中国药典 2010 年版二部附录 VIII L）。

炽灼残渣 取本品 1.0g，依法检查（中国药典 2010 年版二部附录 VIII N），遗留残渣不得过 0.1%。

重金属 取炽灼残渣项下遗留的残渣，依法检查（中国药典 2010 年版二部附录 VIII H 第二法），含重金属不得过百万分之二十。

【含量测定】 取本品约 0.16g，精密称定，加入混合溶液 50ml（丙酮：甲醇：水=10: 10: 30）使溶解后，照电位滴定法（中国药典 2010 年版二部附录 VII A），用氢氧化钠滴定液（0.1mol/L）滴定至终点（滴定过程中有沉淀生成），并将滴定的结果用空白试验校正。每 1ml 氢氧化钠滴定液（0.1mol/L）相当于 20.99mg 的 $C_{16}H_{16}ClNO_2S \cdot H_2SO_4$ 。

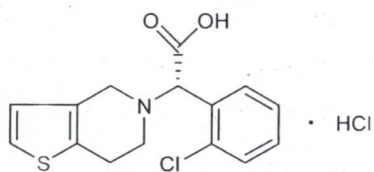
【类别】 血小板抑制剂

【贮藏】 遮光、密封保存。

【制剂】 硫酸氢氯吡格雷片

附:

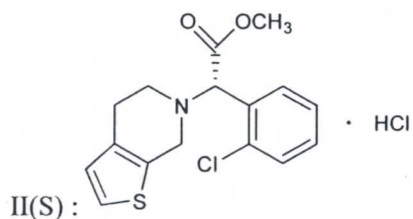
氯吡格雷杂质 I: (+)-S-(2-氯苯基)-6, 7-二氢噻吩并[3,2-c]吡啶-5(4H) 乙酸, 盐酸盐



$C_{15}H_{15}Cl_2NO_2S$

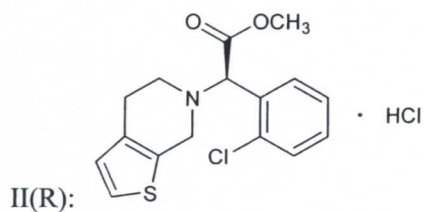
344.26

氯吡格雷杂质 II: (±)-(2-氯苯基)-4, 5-二氢噻吩并[2, 3-c]吡啶-6(7H)-乙酸甲酯, 盐酸盐



$C_{16}H_{17}Cl_2NO_2S$

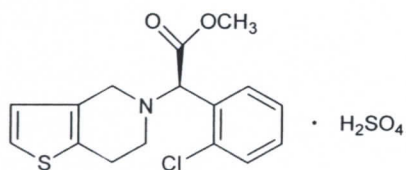
358.28



$C_{16}H_{17}Cl_2NO_2S$

358.28

氯吡格雷杂质 III: (-)-R-(2-氯苯基)-6, 7-二氢噻吩并[3,2-c]吡啶-5(4H)-乙酸甲酯, 硫酸盐



$C_{16}H_{18}ClNO_6S_2$

419.9