

FARMACOPÉIA BRASILEIRA

6ª EDIÇÃO



Agência Nacional de Vigilância Sanitária

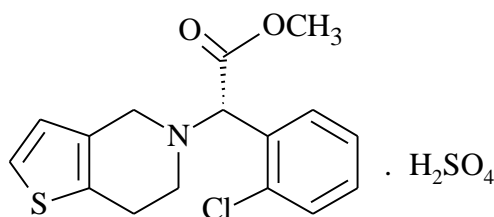
Farmacopeia Brasileira, 6ª edição

Volume II – Monografias

Insumos Farmacêuticos e Especialidades

Brasília
2019

BISSULFATO DE CLOPIDOGREL
Clopidogreli hydrogenosulfas



$C_{16}H_{16}ClNO_2S \cdot H_2SO_4$; 419,89

bissulfato de clopidogrel; 02319

Acetato de metil (2*S*)-(2-clorofenil) [6,7-diidrotieno[3,2-*c*]piridina-5(4*H*)-il], sulfato (1:1)

[120202-66-6]

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 101,0% de $C_{16}H_{16}ClNO_2S \cdot H_2SO_4$, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó branco ou quase branco. Apresenta polimorfismo.

Solubilidade. Facilmente solúvel em água e álcool metílico.

Constantes físico-químicas.

Rotação óptica específica (5.2.8): +54,0 a +58,0, em relação à substância dessecada. Determinar em solução a 1% (p/v) em álcool metílico.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra previamente dessecada, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de bissulfato de clopidogrel SQR, preparado de maneira idêntica.

B. Satisfaz às reações do íon sulfato (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

Pureza enantiomérica. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 220 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica gel OJ para separação quiral (10 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 0,8 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de heptano e álcool etílico anidro (85:15).

Solução amostra: dissolver 0,1 g da amostra em 25 mL de álcool etílico anidro e diluir para 50 mL com heptano.

Solução padrão: dissolver 10 mg de *clopidogrel para avaliação da adequabilidade do sistema SQR* (contendo as impurezas B e C) em 2,5 mL de álcool etílico anidro e diluir para 5 mL com heptano.

Injetar replicatas de 10 µL da *Solução padrão*. Os tempos de retenção relativos são cerca de 0,6 para a impureza C e de 0,7 para a impureza B. A resolução entre os picos das impurezas C e B é de, no mínimo, 2,0. A relação sinal-ruído é de, no mínimo, 20 para a impureza C.

Procedimento: injetar, separadamente, 10 µL da *Solução amostra* e da *Solução padrão*, registrar os cromatogramas por, no mínimo, 1,25 vezes o tempo de retenção do clopidogrel. Calcular o teor da impureza C. No máximo 0,5%.

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 220 nm; coluna de 150 mm de comprimento e 3,9 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupos octadecilsilano (5 µm), com base desativada, mantida a 30 °C; fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

Diluyente: mistura de acetonitrila e *Eluente A* (60:40).

Eluente A: mistura de pentanosulfonato de sódio monoidratado 0,96 g/L, com pH ajustado para 2,5 com ácido fosfórico, e álcool metílico (95:5).

Eluente B: mistura de acetonitrila e álcool metílico (95:5).

Gradiente da Fase móvel: adotar o sistema de gradiente descrito na tabela a seguir.

<i>Tempo (minutos)</i>	<i>Eluente A (%)</i>	<i>Eluente B (%)</i>	<i>Eluição</i>
0 - 3	89,5	10,5	isocrática
3 - 48	89,5 → 31,5	10,5 → 68,5	gradiente linear
48 - 68	31,5	68,5	isocrática

Solução (1): dissolver 65 mg da amostra, pesada com exatidão, no *Diluyente*, diluir para 10 mL com o mesmo solvente e homogeneizar.

Solução (2): diluir 1 mL da *Solução (1)* para 100 mL com auxílio do *Diluyente* e homogeneizar. Diluir 1 mL dessa solução para 10 mL com auxílio do *Diluyente* e homogeneizar.

Solução (3): dissolver 5 mg de *clopidogrel impureza A SQR* no *Diluyente*, diluir para 25 mL com o mesmo solvente e homogeneizar.

Solução de resolução: dissolver 32 mg de *clopidogrel para avaliação da adequabilidade do sistema SQR* (contendo as impurezas B e C) no *Diluyente*, adicionar 0,5 mL da *Solução (3)*, diluir para 5 mL com o mesmo solvente e homogeneizar.

Injetar replicatas de 10 µL da *Solução de resolução*. O tempo de retenção relativo da impureza A é de, aproximadamente, 0,4 e da impureza B, de 1,1, em relação ao pico principal.

Procedimento: injetar, separadamente, 10 µL das *Solução (1)* e *Solução (2)*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a porcentagem de cada impureza relatada. No máximo duas vezes a área sob o pico principal do cromatograma obtido com a *Solução (2)* para a impureza A (0,2%). No máximo três vezes a área sob o pico principal do cromatograma obtido com a *Solução (2)* para a impureza B (0,3%). No máximo a área sob o pico principal do cromatograma obtido com a *Solução (2)* para outras impurezas (0,1%). No máximo cinco vezes a área sob o pico

principal do cromatograma obtido com a *Solução (2)* para impurezas totais (0,5%). Não considerar picos com área inferior a 0,5 vezes a área sob o pico principal obtido com a *Solução (2)* (0,05%).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1 g de amostra. Dessecar em estufa a 105 °C por duas horas. No máximo 0,5%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g de amostra. No máximo 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Dissolver 0,16 g da amostra em uma mistura de 10 mL de acetona, 10 mL de álcool metílico e 30 mL de água. Titular com hidróxido de sódio 0,1 M SV, determinando o ponto final potenciométricamente. Pode ocorrer a formação de precipitado durante a titulação. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de hidróxido de sódio 0,1 M SV equivale a 20,99 mg de $C_{16}H_{16}ClNO_2S.H_2SO_4$.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Conservar ao abrigo de luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Inibidor da agregação plaquetária.