

MONOGRAFÍA NUEVA

Con fundamento en el numeral 4.11.1 de la Norma Oficial Mexicana NOM-001-SSA1-2010, se publica el presente proyecto a efecto de que los interesados, a partir del 1º de agosto y hasta el 30 de septiembre de 2015, lo analicen, evalúen y envíen sus observaciones o comentarios en idioma español y con el sustento técnico suficiente ante la CPFEUM, sito en Río Rhin número 57, colonia Cuauhtémoc, código postal 06500, México, D.F. Fax: 5207 6890
 Correo electrónico: consultas@farmacopea.org.mx.

CLOPIDOGREL. TABLETAS.

Contiene no menos del 90.0 % y no más del 110.0 % de la cantidad de bisulfato de clopidogrel $C_{16}H_{16}ClNO_2S$, indicada en el marbete.

SUSTANCIAS DE REFERENCIA. Bisulfato de clopidogrel, sustancia relacionada A de clopidogrel (clorhidrato del ácido (+)-(S)-(o-clorofenil)-6,7-dihidrotieno [3,2-c]piridin-5(4H)- acético) sustancia relacionada B de clopidogrel (clorhidrato de acetato de metil (±)-(o-clorofenil)-4,5-dihidrotieno[2,3-c] piridin-6(7H)) y sustancia relacionada C de clopidogrel (sulfato hidrogenado de acetato de metil (-)-(R)-(o-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c] piridin-5(4H)), manejar de acuerdo a las instrucciones de uso.

ENSAYOS DE IDENTIDAD

A. MGA 0361. Emplear la solución preparada directamente de la prueba para Uniformidad de dosis. El espectro de absorción de la región ultravioleta (250-300 nm) con la preparación de la muestra, corresponde con el obtenido con la preparación de referencia.

B. MGA 0241, CLAR. Proceder como se indica en la Valoración. El tiempo de retención obtenido en el cromatograma de la preparación de la muestra, corresponde al tiempo de retención obtenido en el cromatograma con la preparación de referencia.

UNIFORMIDAD DE DOSIS. MGA 0299. Cumple los requisitos.

Preparación de referencia. Pesar una cantidad de la SRef de bisulfato de clopidogrel equivalente a 15 mg pasar a un matraz volumétrico de 100 mL, disolver y llevar al aforo con solución de ácido clorhídrico 0.1 N. la solución resultante contiene 0.15 mg/mL de bisulfato de clopidogrel.

Preparación de la muestra. Colocar una tableta en un matraz volumétrico de 100 mL, adicionar 50.0 mL de una solución de ácido clorhídrico 0.1 N someter a un baño de ultrasonido durante 5 min y enfriar. Transferir cuantitativamente una alícuota de 5.0 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 50 mL y llevar al aforo con una solución de ácido clorhídrico 0.1 N, mezclar. Filtrar la solución a través de un

filtro con tamaño de poro de 0.45 mm o de porosidad fina, descartar los primeros 5 mL de filtrado. La solución resultante contiene 0.15 mg/mL de bisulfato de clopidogrel.

Procedimiento. Determinar la absorbancia de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra a la longitud de onda de máxima absorbancia de 270 nm, utilizar celdas de 1 cm, emplear la solución de ácido clorhídrico 0.1 N como blanco de ajuste. Calcular la cantidad de $C_{16}H_{16}ClNO_2S$ por tableta, por medio de la siguiente fórmula:

$$CD \left(\frac{A_m}{A_{ref}} \right)$$

Donde

C = Cantidad por mililitro de bisulfato de clopidogrel en la preparación de referencia.

D = Factor de dilución de la muestra.

A_m = Absorbancia obtenida con la preparación de la muestra.

A_{ref} = Absorbancia obtenida con la preparación de referencia.

DISOLUCIÓN. MGA 0291, Aparato 2. Q=80 %

Medio de disolución. Solución amortiguadora de ácido clorhídrico pH 2.0

Preparación de referencia. Pesar una cantidad de la SRef equivalente a 7.5 mg de bisulfato de clopidogrel, pasar a un matraz volumétrico de 100 mL, adicionar 20 mL de metanol, disolver y llevar al aforo con medio de disolución. Esta solución contiene 0.075 mg/mL de bisulfato de clopidogrel.

Procedimiento. Colocar una tableta en el aparato con 1000 mL de medio de disolución y accionarlo a 50 rpm durante 30 min. Filtrar inmediatamente una porción del medio de disolución. Determinar la absorbancia de las soluciones de referencia y de la muestra, a la longitud de onda de 240 nm, emplear celdas de 1 cm y el medio de disolución como blanco de ajuste. Calcular el porcentaje de bisulfato de clopidogrel ($C_{16}H_{16}ClNO_2S$) disuelto por medio de la siguiente fórmula:

$$\frac{100CD \left(\frac{A_m}{A_{ref}} \right)}{M}$$

Donde:

C = Cantidad por mililitro de bisulfato de clopidogrel en la preparación de referencia.

D = Factor de dilución de la muestra.

A_m = Absorbancia obtenida con la preparación de la muestra.

A_{ref} = Absorbancia obtenida con la preparación de referencia.

M = Cantidad de bisulfato de clopidogrel indicada en el marbete.

SUSTANCIAS RELACIONADAS. MGA 0241, CLAR.

No más de 1.2 % de la sustancia relacionada A de clopidogrel, no más de 1.5 % de la sustancia relacionada C de clopidogrel, no más de 0.2 % de cualquier impureza individual (excluyendo la sustancia relacionada B de clopidogrel) y no más del 2.5 %

de impurezas totales (excluyendo la sustancia relacionada B de clopidogrel).

Solución amortiguadora de fosfatos. Pesar con exactitud 1.36 g de fosfato de potasio monobásico, transferir a un matraz volumétrico de 1000 mL, disolver con 500 mL de agua, llevar al aforo con el mismo disolvente y mezclar.

Fase móvil. Solución amortiguadora de fosfatos:acetonitrilo (75:25) filtrar y desgasificar. Hacer ajustes si es necesario.

Solución de aptitud del sistema. Preparar una solución en metanol que contenga 100 µg/mL de la SRef de bisulfato de clopidogrel y 200 µg/mL de sustancia relacionada B de clopidogrel Transferir una alícuota de 5 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 200 mL, diluir con fase móvil y mezclar. La solución resultante contiene 2.5 µg/mL de la SRef de bisulfato de clopidogrel y 5 µg/mL de la sustancia relacionada B de clopidogrel.

Preparación de referencia. Preparar una solución en metanol que contenga 40 µg/mL de SRef de bisulfato de clopidogrel, 250 µg/mL de sustancia relacionada A de clopidogrel, y 300 µg/mL de la sustancia relacionada C. Transferir 5 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 200 mL y llevar al aforo con fase móvil. La solución resultante contiene 1 µg/mL de bisulfato de clopidogrel, 6 µg/mL de la sustancia relacionada A de clopidogrel y 7.5 µg/mL de la sustancia relacionada C de clopidogrel.

Preparación de la muestra. Pulverizar no menos de 20 tabletas y determinar su peso promedio. Pesar con exactitud una cantidad equivalente a 75 mg de clopidogrel base, transferir a un matraz volumétrico de 200 mL, adicionar 5 mL de metanol, llevar al aforo con fase móvil y mezclar. Dejar reposar durante 10 min, y mezclar. Filtrar una porción de la solución a través de una membrana de tamaño de poro de 0.45 µm o porosidad fina, descartar los primeros 5 mL de filtrado.

Condiciones del equipo. Detector de luz UV a una longitud de onda de 220 nm; columna de acero inoxidable de 15 cm×4.6 mm empacada con una proteína de reconocimiento quiral, ovomucoide, ligada químicamente a partículas de sílice, unos 5 µm de diámetro, con un tamaño de poro de 120 angstroms; flujo 1.0 mL/min.

Procedimiento. Inyectar al cromatógrafo varias veces volúmenes iguales (10 µL) de la solución de aptitud del sistema; registrar los picos respuesta. Los tiempos de retención relativos son de 0.8 y 1.2 para los dos enantiómeros de la sustancia relacionada B de clopidogrel y 1.0 para el clopidogrel; la resolución R, entre el pico debido al clopidogrel no es menor del 2.5. Inyectar al cromatógrafo varias veces volúmenes iguales (10 µL) de la solución de referencia y registrar los picos respuesta, el tiempo de retención relativo de la sustancia relacionada A es de 0.5, de 1.0 para clopidogrel y 2.0 para la sustancia relacionada C; la desviación estándar relativa no es más que el 15 % de cada pico.

Una vez ajustados los parámetros de operación, inyectar volúmenes iguales (10 µL) de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra. Obtener sus cromatogramas y

calcular las áreas relativas respectivas. Calcular el porcentaje de las sustancias relacionadas A y C de clopidogrel en la porción de la muestra tomada por la siguiente fórmula:

$$20 \left(\frac{321.82}{419.90} \right) \left(\frac{C}{W} \right) \left(\frac{A_m}{A_{ref}} \right)$$

Donde

C = Cantidad por mililitro de las sustancias relacionadas de clopidogrel en la preparación de referencia.

W = Cantidad de clopidogrel en la preparación de la muestra.

321.82 = Peso molecular del clopidogrel.

419.90 = Peso molecular del bisulfato de clopidogrel.

A_m = Área obtenida en el cromatograma de la preparación de la muestra.

A_{ref} = Área obtenida en el cromatograma de la preparación de referencia.

Calcular el porcentaje de cualquier otra impureza (excluyendo la sustancia relacionada B de clopidogrel) en la muestra tomada por la siguiente fórmula:

$$20 \left(\frac{321.82}{419.90} \right) \left(\frac{C_c}{W} \right) \left(\frac{A_m}{A_{ref}} \right)$$

Donde

C_c = Cantidad de bisulfato de clopidogrel en la preparación de referencia.

A_m = Área obtenida en el cromatograma de cualquier impureza obtenida en la preparación de la muestra.

A_{ref} = Área obtenida en el cromatograma de la preparación de referencia.

VALORACIÓN. MGA 0241, CLAR.

Solución amortiguadora de fosfatos. Pesar con exactitud 1.36g de fosfato de potasio monobásico, transferir a un matraz volumétrico de 100 mL, disolver con 500 mL de agua, llevar al aforo con el mismo disolvente y mezclar.

Fase móvil. Solución amortiguadora de fosfatos:acetonitrilo (75:25) filtrar y desgasificar. Hacer ajustes si es necesario.

Preparación de referencia. Pesar una cantidad de la SRef de bisulfato de clopidogrel equivalente a 10 mg, pasar a un matraz volumétrico de 100 mL, disolver y llevar al aforo con metanol y mezclar. Esta solución contiene 0.1 mg/mL de bisulfato de clopidogrel.

Preparación de la muestra. Pulverizar no menos de 20 tabletas y determinar su peso promedio. Pesar con exactitud una cantidad equivalente a 75 mg de clopidogrel base, transferir a un matraz volumétrico de 100 mL, adicionar 50 mL de metanol. Someter a un baño de ultrasonido durante 5 min y agitar 30 min, llevar al aforo con metanol y mezclar. Transferir una alícuota de 5.0 mL a un matraz volumétrico de 50 mL, llevar al aforo con metanol y mezclar. Filtrar una porción de la solución a través de una membrana de tamaño de poro de 0.45 µm o de porosidad fina, descartar los primeros 5 mL de filtrado.

Condiciones del equipo y solución de aptitud del sistema.

Como se indica en *Sustancias relacionadas*.

Procedimiento. Inyectar al cromatógrafo, repetidas veces, volúmenes iguales (10 µL) de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra. Obtener los cromatogramas correspondientes y calcular el área bajo los picos. Calcular la cantidad de $C_{16}H_{16}ClNO_2S$ en la porción de la muestra tomada por medio de la siguiente fórmula:

$$1000C \left(\frac{321.82}{419.90} \right) \left(\frac{A_m}{A_{ref}} \right)$$

C = Cantidad por mililitro de bisulfato de clopidogrel en la preparación de referencia.

321.82 = Peso molecular de clopidogrel

419.90 = Peso molecular de bisulfato de clopidogrel

A_m = Área obtenida en el cromatograma de la preparación de la muestra.

A_{ref} = Área obtenida en el cromatograma de la preparación de referencia.

CONSULTA