МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Леветирацетам, раствор для приёма внутрь** |  | **ФС** |
| **Леветирацетам, раствор для приёма внутрь** |  |  |
| **Levetiracetami solutio peroralis** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат леветирацетам, раствор для приёма внутрь. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Растворы» и ниже приведённым требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества леветирацетама С8Н14N2O2.

**Описание**. Прозрачная бесцветная жидкость.

**Подлинность.** *ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика леветирацетама на хроматограмме раствора стандартного образца леветирацетама (раздел «Количественное определение»).

**pH**. От 4,8 до 6,3 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Родственные примеси**. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Все растворы используют свежеприготовленными.

***1. Энантиомерная чистота***

*Подвижная фаза (ПФ)*. 2-Пропанол—гептан 180:820.

*Испытуемый раствор.* Объём препарата, соответствующий около 0,2 г леветирацетама, помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в 7 мл 2-пропанола и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 5 мг стандартного образца леветирацетама и 5 мг примеси D ((2*R*)-2-(2-оксопирролидин-1-ил)бутанамид, CAS 103765-01-1), растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель модифицированный трис(3,5-диметифенилкарбамоил)целлюлозой для хиральной хроматографии, 10 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 0,8 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 205 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 1,5-кратное от времени удерживания пика леветирацетама. |

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Леветирацетам – 1 (около 12 мин); примесь D – около 0,8.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора сравнения:

*- отношение сигнал/шум (S/N)* для пика леветирацетама должно быть не менее 10;

*- относительное стандартное отклонение* площади пика леветирацетама должно быть не более 5 % (6 введений).

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

*- разрешение (R)* между пиками леветирацетама и примеси D должно быть не менее 1,5;

*- фактор асимметрии* *пика* *(AS)* леветирацетама должен быть не более 2;

*- эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику леветирацетама должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика примеси D не должна превышать площадь пика леветирацетама на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,8 %).

***2. Другие примеси***

*Буферный раствор.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 2,72 г калия дигидрофосфата, растворяют в 800 мл воды, прибавляют 0,7 мл триэтиламина, доводят рН раствора фосфорной кислоты раствором 10 % до 3,00±0,05 и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—буферный раствор 100:900.

*Испытуемый раствор.* Объём раствора, соответствующий около 0,1 г леветирацетама, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в ПФ и доводят объём раствора этим же растворителем до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образца леветирацетама и около 30 мг (точная навеска) стандартного образца примеси А ((2*RS*)-2-(2-оксопирролидин-1-ил)бутановая кислота, CAS 67118-31-4), растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 25 мг (точная навеска) стандартного образца леветирацетама и 25 мг (точная навеска) стандартного образца примеси А, растворяют в ПФ и доводят объём раствора этим же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 0,2 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, деактивированный по отношению к основаниям, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 0,8 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 210 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 2,5-кратное от времени удерживания основного вещества. |

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы, стандартный раствор и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

*- разрешение (R)* между пиками леветирацетама и примеси А должно быть не менее 2,0;

*- фактор асимметрии пика* *(AS)* леветирацетама и примеси А должен быть не более 1,5.

На хроматограмме стандартного раствора *относительное стандартное отклонение* площади пика леветирацетама должно быть не более 4,0 % (6 введений).

*Допустимое содержание примесей.* Содержание примеси А в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙100∙1∙P}{S\_{0}∙V\_{1}∙100∙100∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙V\_{1}∙100∙L} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика примеси А на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика примеси А на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца примеси А, мг; |
|  | $$V\_{1}$$ | − | объём препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *P* | − | содержание примеси А в стандартном образце примеси А, %; |
|  | *L* | – | заявленное количество леветирацетама в препарате, мг/мл. |

Содержание любой другой примеси в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙100∙1∙P}{S\_{0}∙V\_{1}∙100∙100∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙V\_{1}∙100∙L} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика любой другой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика леветирацетама на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца леветирацетама, мг; |
|  | $$V\_{1}$$ | − | объём препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *P* | − | содержание леветирацетама в стандартном образце леветирацетама, %; |
|  | *L* | – | заявленное количество леветирацетама в препарате, мг/мл. |

*Допустимое содержание примесей:*

*-*примесь А – не более 0,3 %;

- любая другая примесь – не более 0,1 %;

- сумма примесей – не более 0,8 %.

**Извлекаемый объём**. Не менее номинального (ОФС «Извлекаемый объём»).

**Микробиологическая чистота**. В соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота».

**Количественное определение**. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси. Другие примеси» со следующими изменениями.

*Испытуемый раствор.* Объём раствора, соответствующий около 0,1 г леветирацетама, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в ПФ и доводят объём раствора этим же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца леветирацетама.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 0,1 г (точная навеска) стандартного образца леветирацетама, растворяют в ПФ и доводят объём раствора этим же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора этим же растворителем до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца леветирацетама и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы *фактор асимметрии пика* *(AS)* леветирацетама должен быть не менее 2,0.

На хроматограмме раствора стандартного образца леветирацетама *относительное стандартное отклонение* площади пика леветирацетама должно быть не более 1,5 % (6 введений).

Содержание леветирацетама С8Н14N2O2 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙100∙10∙1}{S\_{0}∙V\_{1}∙L∙1∙10∙100}= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙V\_{1}∙L} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | $$S\_{1}$$ | − | площадь пика леветирацетама на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика леветирацетама на хроматограмме раствора стандартного образца леветирацетама; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца леветирацетама, мг; |
|  | *P* | − | содержание леветирацетама в стандартном образце леветирацетама, %; |
|  | *V1* | – | объём препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *L* | – | заявленное количество леветирацетама в препарате, мг/мл. |

**Хранение.** Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Хранение лекарственных средств».