МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Леветирацетам, таблетки ФС**

**Леветирацетам, таблетки**

**Levetiracetam, tabulettae Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат леветирацетам, таблетки (таблетки; таблетки, покрытые оболочкой). Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 95,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества леветирацетама С8Н14N2O2.

**Описание**. Содержание раздела приводится в соответствии с требованиями ОФС «Таблетки».

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

**Растворение.** В соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм».

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

1. ***Энантиомерная чистота.***

*Подвижная фаза*. 2-пропанол—гептан 180:820.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую 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, 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 основного вещества. |

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

*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 левитарацетама должно быть не более 5 % (6 определений).

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 основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,8 %).

***2. Другие примеси.***

*Буферный раствор.* В мерную колбу вместимостью 1 л 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 10:90.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 50 мг леветирацетама, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в ПФ и доводят объём раствора этим же растворителем до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 20 мг (точная навеска) стандартного образца леветирацетама и около 20 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 стандартного образца леветирацетама, испытуемый раствор и раствор для проверки пригодности хроматографической системы.

*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 (AS)* пика 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 определений).

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙50∙1∙G∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙100∙100∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙G∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙200∙L}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика примеси А на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика примеси А на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | $$a\_{1}$$ | − | навеска порошка растертых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца примеси А, мг; |
|  | *P* | − | содержание примеси А в стандартном образце примеси А, %; |
|  | *G* | – | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | – | заявленное количество леветирацетама в одной таблетке, мг. |

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙50∙1∙G∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙100∙100∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙G∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙200∙L}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика неидентифицированной примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика леветирацетама на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | $$a\_{1}$$ | − | навеска порошка растертых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца леветирацетама, мг; |
|  | *P* | − | содержание леветирацетама в стандартном образце леветирацетама, %; |
|  | *G* | – | средняя масса одной таблетки, мг |
|  | *L* | – | заявленное количество леветирацетама в одной таблетке, мг |

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь А – не более 0,3 %;

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

- сумма примесей – не более 0,8 %.

**Однородность дозирования.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования».

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

**Количественное определение.** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Подвижная фаза А (ПФА).* Ацетонитрил—фосфатный буферный раствор 5,5 5:95

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Растворитель.* Вода—ацетонитрил 1:24.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 50 мг леветирацетама, помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в растворителе и доводят объём раствора этим же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Раствор стандартного образца леветирацетама.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 50 мг стандартного образца леветирацетама, растворяют в ПФА и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 ×4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, деактивированный по отношению к основаниям, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 0,9 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 205 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0 – 3  | 100 | 0 |
| 3 – 20 | 100 → 71 | 0 → 29 |
| 20 – 25  | 71 | 29 |
| 25 – 30 | 71 → 100 | 29 → 0 |

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор стандартного образца леветирацетама.

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙1∙10∙50∙G∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙10∙50∙1∙L}= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙G∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙L}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика леветирацетама на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика леветирацетама на хроматограмме раствора стандартного образца леветирацетама; |
|  | $$a\_{1}$$ | − | навеска порошка растертых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца леветирацетама, мг; |
|  | *P* | − | содержание леветирацетама в стандартном образце леветирацетама, %; |
|  | *G* | – | средняя масса одной таблетки, мг |
|  | *L* | – | заявленное количество леветирацетама в одной таблетке, мг |

**Хранение.** Особые указания отсутствуют.