МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Леветирацетам, таблетки с пролонгированным высвобождением** |  | **ФС** |
| **Леветирацетам, таблетки с пролонгированным высвобождением** |  |  |
| **Levetiracetami tabulettae prolongatae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат леветирацетам, таблетки с пролонгированным высвобождением (таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые плёночной оболочкой). Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведённым требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества леветирацетама C8H14N2O2.

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

**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»).

**Растворение.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм». Количество леветирацетама, перешедшее в среду растворения, определяют методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Вращающаяся корзинка»; |
| Объём среды растворения: | 900 мл; |
| Скорость вращения: | 100 об/мин; |
| Время растворения: | 1, 2, 4 и 8 ч. |

*Среда растворения.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 6,9 г натрия дигидрофосфата моногидрата и 0,23 г натрия гидроксида, растворяют в воде, доводят рН фосфорной кислотой разведённой 10 % или натрия гидроксида раствором 10 М до 6,0±0,1 и доводят объём раствора водой до метки.

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

*Испытуемый раствор.* Каждую корзинку, в которую помещена одна таблетка, погружают в сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения. Через 1, 2, 4 и 8 ч отбирают 5,0 мл раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до ожидаемой концентрации леветирацетама около 0,5 мг/мл.

После каждого отбора пробы в сосуд прибавляют равный отобранному объём среды растворения.

*Раствор стандартного образца леветирацетама.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 25 мг (точная навеска) стандартного образца леветирацетама, прибавляют 2 мл метанола, 30 мл среды растворения и выдерживают на ультразвуковой бане до растворения. Охлаждают раствор до комнатной температуры и доводят объём раствора средой растворения до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 50 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный, для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 0,9 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 230 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 1,5-кратное от времени удерживания пика леветирацетама. |

Хроматографируют раствор стандартного образца леветирацетама и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца леветирацетама:

- *фактор асимметрии пика (AS)* леветирацетама должен быть не более 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика леветирацетама должно быть не более 2,0 % (6 определений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику леветирацетама, должна составлять не менее 700 теоретических тарелок.

Концентрацию леветирацетама в среде растворения в каждой временной точке в мг/мл (*Cn*) вычисляют по формуле:

$$C\_{n}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}·F∙P}{S\_{0}∙50·100}= \frac{S\_{1}∙a\_{0}·F∙P}{S\_{0}∙5000}$$

Количество леветирацетама C8H14N2O2, перешедшее в раствор, в каждой временной точке в процентах от заявленного количества *(Хn)* с учётом компенсации разбавления раствора при возмещении отобранного объёма свежими порциями среды растворения вычисляют по формуле:

,

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика леветирацетама на хроматограмме испытуемого раствора;  |
|  | *S*0 | − | площадь пика леветирацетама на хроматограмме раствора стандартного образца леветирацетама; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца леветирацетама, мг; |
|  | *F* | − | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | − | содержание леветирацетама в стандартном образце леветирацетама, %; |
|  | *L* | − | заявленное количество леветирацетама в одной таблетке, мг; |
|  | *n* | − | порядковый номер временной точки. |

Через 1 ч в раствор должно перейти от 25 % до 45 %, через 2 ч – от 45 % до 65 %, через 4 ч – от 60 % до 80 %, через 8 ч – не менее 80 % от заявленного количества леветирацетама C8H14N2O2.

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

***1. Энантиомерная чистота***. Содержание примеси D должно быть не более 0,8 %.

*Подвижная фаза (ПФ).* Этанол—гексан 200:800.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую 0,125 г леветирацетама, прибавляют 30 мл ПФ, встряхивают в течение 40 мин и выдерживают на ультразвуковой бане в течение 20 мин. Охлаждают раствор до комнатной температуры, доводят объём раствора ПФ до метки и фильтруют.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5 мг стандартного образца леветирацетама смеси рацемической, содержащей леветирацетам и примесь D 1:1, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл раствора для проверки пригодности хроматографической системы и доводят объём раствора ПФ до метки.

Примечание

Примесь D: (2*R*)-2-(2-Оксопирролидин-1-ил)бутанамид, CAS 103765-01-1.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель модифицированный трис(3,5-диметифенилкарбамоил)целлюлозой для хиральной хроматографии, 10 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 0,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 215 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 2-кратное от времени удерживания пика леветирацетама. |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Леветирацетам – 1 (около 5 мин); примесь D – около 0,6.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографичекой системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика примеси D должно быть не менее 10.

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

- *разрешение (RS)* между пиками примеси D и леветирацетама должно быть не менее 3,0;

- *фактор асимметрии пика (AS)* примеси D должен быть не более 2,0;

- *фактор асимметрии пика (AS)* леветирацетама должен быть не более 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика примеси D должно быть не более 2,0 % (6 определений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику примеси D, должна составлять не менее 800 теоретических тарелок;

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику леветирацетама, должна составлять не менее 800 теоретических тарелок.

*Допустимое содержание примесей.* Содержание примеси D вычисляют согласно методу нормирования (ОФС «Хроматография»).

***2. Другие примеси***

*Буферный раствор.* Растворяют 4,33 г натрия октансульфоната и 2,76 г натрия дигидрофосфата моногидрата в 900 мл воды и доводят рН раствора фосфорной кислотой до 3,00±0,05. Переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

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

*Растворитель.* Метанол—вода 25:75.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 1 г леветирацетама, прибавляют 30 мл метанола, встряхивают в течение 40 мин, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и фильтруют. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,5 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор стандартного образца леветирацетама.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 25 мг (точная навеска) стандартного образца леветирацетама, прибавляют 30 мл воды, 2 мл метанола и выдерживают на ультразвуковой бане до растворения. Охлаждают раствор до комнатной температуры и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 4,0 мл полученного раствора, прибавляют 1 мл метанола и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 2,5 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10 мг стандартного образца леветирацетама и 2 мг стандартного образца примеси А, прибавляют 60 мл растворителя и выдерживают на ультразвуковой бане до растворения. Охлаждают раствор до комнатной температуры и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл раствора стандартного образца леветирацетама и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

Примесь А: (2*RS*)-2-(2-оксопирролидин-1-ил)бутановая кислота, CAS 67118-31-4.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 205 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 4-кратное от времени удерживания пика леветирацетама. |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки пригодности хроматографической системы, раствор стандартного образца леветирацетама и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Леветирацетам – 1 (около 7,5 мин); примесь А – около 1,55.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика леветирацетама должно быть не менее 10.

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

- *разрешение (RS)* между пиками леветирацетама и примеси А должно быть не менее 2,5;

- *фактор асимметрии пика (AS)* леветирацетама должен быть не более 2,0;

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику леветирацетама, должна составлять не менее 4000 теоретических тарелок.

На хроматограмме раствора стандартного образца леветирацетама *относительное стандартное отклонение* площади пика леветирацетама должно быть не более 10,0 % (6 определений).

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площадь пика примеси А умножают на 1,06.

Содержание каждой из примесей в препарате в процентах *(Х)* вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G·50·10·4·2,5}{S\_{0}∙a\_{1}∙L·50·20·50·2,5}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L·25} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика каждой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика леветирацетама на хроматограмме раствора стандартного образца леветирацетама; |
|  | *а*1 | − | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *а*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 A – не более 0,3 %;

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

- сумма примесей – не более 0,6 %.

Не учитывают пики, площадь которых менее площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,05 %).

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 3,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Около 3 г (точная навеска) порошка растёртых таблеток высушивают до постоянной массы при температуре 100±5 °С.

**Однородность дозирования.** В соответствии с ОФС «Однородность дозирования».

**Остаточные органические растворители.** В соответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

**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.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,0 мл испытуемого раствора (раздел «Родственные примеси. Другие примеси») и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца леветирацетама.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 25 мг (точная навеска) стандартного образца леветирацетама, прибавляют 30 мл воды, 2 мл метанола и выдерживают на ультразвуковой бане до растворения. Охлаждают раствор до комнатной температуры и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 4,0 мл полученного раствора, прибавляют 1 мл метанола и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Время хроматографирования | 1,4-кратное от времени удерживания пика леветирацетама. |

Хроматографируют раствор стандартного образца леветирацетама и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца леветирацетама:

- *фактор асимметрии пика (AS)* леветирацетама должен быть не более 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика леветирацетама должно быть не более 2,0 % (6 определений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику леветирацетама, должна составлять не менее 4000 теоретических тарелок.

Содержание леветирацетама C8H14N2O2 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G·50·10·100·4}{S\_{0}∙a\_{1}∙L·50·20·2,5·2}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G·40}{S\_{0}∙a\_{1}∙L} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика леветирацетама на хроматограмме испытуемого раствора;  |
|  | *S*0 | − | площадь пика леветирацетама на хроматограмме раствора стандартного образца леветирацетама; |
|  | *а*1 | − | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *а*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.** Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Хранение лекарственных средств».