МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Леветирацетам** |  | **ФС** |
| **Леветирацетам** |  |  |
| **Levetiracetamum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
| (2*S*)-2-(2-Оксопирролидин-1-ил)бутанамид |
|  |
| C8H14N2O2 | М.м. 170,21 |

Содержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % леветирацетама С8Н14N2O2 в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

**Описание**. Белый или почти белый кристаллический порошок.

**Растворимость**. Очень легко растворим в воде, растворим в ацетонитриле, практически нерастворим в гептане.

**Подлинность**

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»). Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см-1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца леветирацетама.

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

**Удельное вращение.** От ­­­− 82 до − 76 в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество (2 % раствор субстанции в воде, ОФС «Поляриметрия»).

**\*Прозрачность раствора**. Раствор 2 г субстанции в 10 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**\*Цветность раствора**. Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном ВY6 (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

**Родственные примеси**

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

***1.*** ***Энантиомерная чистота***

*Подвижная фаза (ПФ).* 2-Пропанол—гептан 18:82.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,2 г субстанции, растворяют в 2-пропаноле и доводят объём раствора этим 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 5 мл помещают 5 мг субстанции и 5 мг стандартного образца примеси D ((2*R*)-2-(2-оксопирролидин-1-ил)бутанамид, CAS 103765-01-1), растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора, доводят объём раствора ПФ до метки и перемешивают. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора, доводят объём раствора ПФ до метки и перемешивают.

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

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

*Идентификация примесей.* Для идентификации примеси D используют хроматограмму раствора сравнения.

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

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора сравнения:

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

- *фактор асимметрии пика (AS)* леветирацетама должен быть не более 2,4.

*Допустимое содержание примесей.* Содержание примеси D вычисляют согласно методу нормирования (ОФС «Хроматография») и оно должно быть не более 0,8 %.

Не учитывают пики, площадь которых менее площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,1 %).

***2. Примесь G***

*Буферный раствор.* В химический стакан вместимостью 1 л помещают 1,22 г натрия декансульфоната, растворяют в 850 мл воды для хроматографии, прибавляют 1,3 мл фосфорной кислоты концентрированной, доводят pH раствора калия гидроксида раствором 20 % до 3,00 ± 0,05, переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой для хроматографии до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—буферный раствор 15:85.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 20 мг субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца примеси G.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2 мг стандартного образца примеси G ((2*S*)-2-аминобутанамида гидрохлорид, CAS 7682-20-4), растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца примеси G, доводят объём раствора ПФ до метки и перемешивают.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца примеси G и 1,0 мл испытуемого раствора, доводят объём раствора ПФ до метки и перемешивают.

Примечание

Примесь G: (2*S*)-2-аминобутанамид, CAS 143164-46-9.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка |  | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, деактивированный по отношению к основаниям, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки |  | 27 °С; |
| Скорость потока |  | 1,0 мл/мин; |
| Детектор |  | спектрофотометрический, 200 нм; |
| Объём пробы |  | 50 мкл; |
| Время хроматографирования |  | 5-кратное от времени удерживания пика леветирацетама. |

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

*Идентификация примесей.* Для идентификации примеси G используют хроматограмму раствора сравнения.

*Относительное время удерживания соединений.* Леветирацетам – 1 (около 4 мин); примесь G – около 3,8.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками леветирацетама и примеси G должно быть не менее 5,0.

Содержание примеси G в субстанции в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙10∙1∙102,14}{S\_{0}∙a\_{1}∙100∙20∙138,60}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙102,14}{S\_{0}∙a\_{1}∙200∙138,60} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика примеси G на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика примеси G на хроматограмме раствора сравнения; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца примеси G, мг; |
|  | *a1* | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *P* | − | содержание примеси G в стандартном образце примеси G, %; |
|  | *102,14* | – | молекулярная масса примеси G; |
|  | *138,60* | – | молекулярная масса примеси G в виде гидрохлорида. |

*Допустимое содержание примесей*

Примесь G – не более 0,05 %.

***3. Другие примеси***

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

*Подвижная фаза (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Испытуемый раствор А.* Около 50 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в ПФА и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Испытуемый раствор Б.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора А и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Раствор сравнения А.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5 мг стандартного образца примеси А и 5 мг стандартного образца примеси Е, прибавляют 1,0 мл испытуемого раствора А, растворяют в ПФА и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Раствор сравнения Б.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора А, доводят объём раствора ПФА до метки и перемешивают. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора, доводят объём раствора ПФА до метки и перемешивают.

*Раствор стандартного образца примеси С.* Около 5 мг (точная навеска) стандартного образца примеси С помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в ПФА и доводят объём раствора ПФА до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора, доводят объём раствора ПФА до метки и перемешивают.

*Раствор стандартного образца леветирацетама.* Около 50 мг (точная навеска) стандартного образца леветирацетама помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в ПФА и доводят объём раствора ПФА до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора, доводят объём раствора ПФА до метки и перемешивают.

*Раствор для проверки чувствительности хроматоргафической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5 мл раствора сравнения Б и доводят объём раствора ПФА до метки.

Примечание

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

Примесь C: пиридин-2(1*H*)-он, CAS 142-08-5.

Примесь E: (1*R*)-1-фенилэтан-1-амин, CAS 3886-69-9.

*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 растворы сравнения А и Б, раствор стандартного образца примеси С, раствор для проверки чувствительности хроматографической системы и испытуемый раствор А.

*Идентификация примесей.* Для идентификации примесей А и Е используют хроматограмму раствора сравнения А; для идентификации примеси С используют хроматограмму раствора стандартного образца примеси С.

*Относительное время удерживания соединений.* Леветирацетам – 1 (около 11 мин); примесь С – около 0,5; примесь А – около 0,7; примесь Е – около 0,9.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора сравнения А *разрешение (RS)* между пиками примеси Е и леветирацетама должно быть не менее 3,5.

Содержание примеси С в субстанции в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙1∙10}{S\_{0}∙a\_{1}∙50∙100}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙500} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика примеси С на хроматограмме испытуемого раствора А; |
|  | *S*0 | − | площадь пика примеси С на хроматограмме раствора стандартного образца примеси С; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца примеси С, мг; |
|  | *a1* | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *P* | − | содержание примеси С в стандартном образце примеси С, %. |

*Допустимое содержание примесей*

Примесь С – не более 0,025 %.

На хроматограмме испытуемого раствора А:

- площадь пика примеси А не должна превышать шестикратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,3 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,05 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать восьмикратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,4 %).

Не учитывают пики (кроме пика примеси С), площадь которых менее площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,025 %).

**Вода**. Не более 0,5 % (ОФС «Определение воды», микрометод определения воды (кулонометрический). Для определения используют около 0,3 г (точная навеска) субстанции.

**Сульфатная зола.** Не более0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжёлые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

**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.

Хроматографируют раствор стандартного образца леветирацетама и испытуемый раствор Б.

Содержание леветирацетама C8H14N2O2 в субстанции в процентах (*Х*) в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙100 ∙1 ∙10 ∙50 }{S\_{0}∙a\_{1}∙\left(100-W\right)∙10 ∙50 ∙1}= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙\left(100-W\right)} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика леветирацетама на хроматограмме испытуемого раствора Б; |
|  | *S*0 | − | площадь пика леветирацетама на хроматограмме раствора стандартного образца леветирацетама; |
|  | *а*1 | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца леветирацетама, мг; |
|  | *W* | − | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %; |
|  | *P* | − | содержание леветирацетама в стандартном образце леветирацетама, %. |

**Хранение.** В защищённом от света месте.

\*Испытание проводят для субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.