МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Леветирацетам** |  | **ФС.2.1.0440** |
| **Леветирацетам** |  |  |
| **Levetiracetamum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C8H14N2O2 | М.м. 170,21 |
| [102767-28-2] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(2*S*)-2-(2-Оксопирролидин-1-ил)бутанамид.

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

СВОЙСТВА

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

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

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»). Инфракрасный спектр субстанции в области от 4000 до 400 см–1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного 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»).

ИСПЫТАНИЯ

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

**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 0,200 г (точная навеска) 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, перемешивают.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 5,0 мг (точная навеска) субстанции и 5,0 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца примеси D, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки, перемешивают.

*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, перемешивают.

Примечание

Примесь D: ((2*R*)-2-(2-оксопирролидин-1-ил)бутанамид [103765-01-1].

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

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

*Идентификация примесей.* Для идентификации пика примеси D используют относительное время удерживания соединений и хроматограмму раствора сравнения.

*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.* Растворяют 1,22 г натрия декансульфоната в 850 мл воды, прибавляют 1,3 мл фосфорной кислоты концентрированной и доводят значение рН калия гидроксида раствором 20 % до 3,0. Количественно переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

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

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 20,0 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки, перемешивают.

*Раствор стандартного образца примеси G.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,0 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца примеси G, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки, перемешивают.

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

Примечание

Примесь G: (2*S*)-2-аминобутанамид [143164-46-9].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, деактивированный по отношению к основаниям, 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 для проверки пригодности хроматографической системы, раствор сравнения, и испытуемый раствор.

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

*Идентификация примесей.* Для идентификации примеси G используют относительное время удерживания соединений и хроматограмму раствора сравнения.

*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:

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | $$S\_{1}$$ | − | площадь пика примеси G на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | $$S\_{0}$$ | − | площадь пика примеси G на хроматограмме раствора сравнения; |
|  | $$a\_{0}$$ | − | навеска фармакопейного стандартного образца примеси G, мг; |
|  | $$a\_{1}$$ | − | навеска субстанции, мг; |
|  | $$P$$ | − | содержание примеси G в фармакопейном 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.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 50,0 мг (точная навеска) субстанции и доводят объём раствора ПФА до метки, перемешивают.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца примеси А и 5,0 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца примеси Е, прибавляют 1,0 мл испытуемого раствора, растворяют в 80 мл ПФА и доводят объём раствора ПФА до метки, перемешивают.

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

*Раствор стандартного образца примеси С.* В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 5,0 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца примеси С и доводят объём раствора ПФА до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФА до метки, перемешивают.

*Раствор для проверки чувствительности хроматоргафической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 3,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФА до метки.В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора тем же растворителем до метки, перемешивают.

Примечание

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

Примесь C: пиридин-2(1*H*)-ол [72762-00-6].

Примесь E: (1*R*)-1-фенилэтан-1-амин [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 раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, стандартный раствор, раствор сравнения, раствор стандартного образца примеси С и испытуемый раствор.

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

*Идентификация примесей.* Для идентификации примесей А и Е используют относительное время удерживания соединений и хроматограмму стандартного раствора; для идентификации примеси С используют относительное время удерживания соединений и хроматограмму раствора стандартного образца примеси С.

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

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙1∙10}{S\_{0}∙a\_{1}∙ 20∙ 200} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | $$S\_{1}$$ | − | площадь пика примеси С на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | $$S\_{0}$$ | − | площадь пика примеси С на хроматограмме раствора стандартного образца примеси С; |
|  | $$a\_{0}$$ | − | навеска фармакопейного стандартного образца примеси С, мг; |
|  | $$a\_{1}$$ | − | навеска субстанции, мг; |
|  | $$P$$ | − | содержание примеси С в фармакопейного стандартном образце примеси С, %. |

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{1}∙100∙10∙1∙1}{S\_{0}∙a\_{1}∙10∙100∙20},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | $$S\_{1}$$ | − | площадь пика любой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | $$S\_{0}$$ | − | площадь пика леветирацетама на хроматограмме раствора сравнения; |
|  | $$a\_{1}$$ | − | навеска субстанции. |

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь А – не более 0,3 %;

- примесь С – не более 0,025 %;

- любая другая примесь – не более 0,05 %;

- сумма примесей – не более 0,4 %.

Не учитывают пики (за исключением пика примеси С), площадь которых менее площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,03 %).

**Вода**. Не более 0,5 % (ОФС «Определение воды», метод 2). Для определения используют 0,3 г (точная навеска) субстанции.

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

**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 10 мл помещают 50,0 мг (точная навеска) субстанции и доводят объём раствора ПФА до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФА до метки, перемешивают.

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

Хроматографируют раствор стандартного образца леветирацетама и испытуемый раствор.

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

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | $$S\_{1}$$ | − | площадь пика леветирацетама на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | $$S\_{0}$$ | − | площадь пика леветирацетама на хроматограмме раствора фармакопейного стандартного образца леветирацетама; |
|  | $$a\_{1}$$ | − | навеска субстанции, мг; |
|  | $$a\_{0}$$ | − | навеска фармакопейного стандартного образца леветирацетама, мг; |
|  | $$W$$ | − | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %; |
|  | $$P$$ | − | содержание леветирацетама в фармакопейном стандартном образце леветирацетама, %. |

ХРАНЕНИЕ

Не требует особых условий.