

**Dung dịch thử (1):** Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong pha động A và pha loãng thành 10,0 ml bằng pha động A.

**Dung dịch thử (2):** Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử (1) thành 50,0 ml bằng pha động A.

**Dung dịch đối chiếu (1):** Hòa tan 5 mg tạp chất A chuẩn của levetiracetam và 5 mg tạp chất E chuẩn của levetiracetam trong pha động A, thêm 1,0 ml dung dịch thử (1) và pha loãng thành 100,0 ml bằng pha động A.

**Dung dịch đối chiếu (2):** Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử (1) thành 100,0 ml bằng pha động A. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng pha động A.

**Dung dịch đối chiếu (3):** Hòa tan 5,0 mg tạp chất C chuẩn của levetiracetam trong pha động A và pha loãng thành 100,0 ml bằng pha động A. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 40,0 ml bằng pha động A.

**Dung dịch đối chiếu (4):** Hòa tan 50,0 mg levetiracetam chuẩn trong pha động A và pha loãng thành 10,0 ml bằng pha động A. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng pha động A.

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *base-deactivated end-capped octadecylsilyl silica gel* dùng cho sắc ký (5 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 205 nm.

Tốc độ dòng: 0,9 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

**Cách tiến hành:**

Tiến hành sắc ký theo chương trình dung môi như sau:

| Thời gian<br>(min) | Pha động A<br>(% tt/tt) | Pha động B<br>(% tt/tt) |
|--------------------|-------------------------|-------------------------|
| 0 - 3              | 100                     | 0                       |
| 3 - 20             | 100 → 71                | 0 → 29                  |
| 20 - 25            | 71                      | 29                      |

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử (1), dung dịch đối chiếu (1), (2) và (3).

Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) để xác định pic của tạp chất A và E; sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic của tạp chất C.

Thời gian lưu tương đối so với levetiracetam (thời gian lưu khoảng 11 min): Tạp chất C khoảng 0,5; tạp chất A khoảng 0,7; tạp chất E khoảng 0,9.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), độ phân giải giữa pic tạp chất E và pic levetiracetam ít nhất là 3,5.

Tính hàm lượng phần trăm của tạp chất C dựa vào nồng độ của tạp chất C trong dung dịch đối chiếu (3) và tính hàm lượng phần trăm của các tạp chất khác dựa vào nồng độ của levetiracetam trong dung dịch đối chiếu (2).

**Giới hạn:**

Tạp chất A: Không được quá 0,3 %.

Tạp chất C: Không được quá 250 phần triệu (0,025 %).

Tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,05 %.

Tổng các tạp chất: Không được quá 0,4 %.

Bỏ qua các tạp chất có hàm lượng nhỏ hơn hoặc bằng 0,03 %, trừ tạp chất C.

**Ghi chú:**

Tạp chất A: Acid (2*RS*)-2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)butanoic.

Tạp chất B: (2*Z*)-2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)but-2-enamid.

Tạp chất C: Pyridin-2-ol

Tạp chất E: (1*R*)-1-phenylethan-1-amin.

**Nước**

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,300 g chế phẩm.

**Tro sulfat**

Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).

Dùng 1,0 g chế phẩm.

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) như mô tả trong phần Tạp chất liên quan.

Tiến hành sắc ký dung dịch thử (2) và dung dịch đối chiếu (4). Tính hàm lượng phần trăm của levetiracetam, C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic levetiracetam thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2), dung dịch đối chiếu (4) và hàm lượng của C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> trong levetiracetam chuẩn.

**Bảo quản**

Trong đồ đựng kín, ở nhiệt độ phòng.

**Loại thuốc**

Thuốc chống động kinh.

**Chế phẩm**

Viên nén.

## VIÊN NÉN LEVETIRACETAM

Là viên nén chứa levetiracetam. Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc viên nén" (Phụ lục 1.20) và các yêu cầu sau đây:

**Hàm lượng levetiracetam**, C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2).

Lấy một lượng bột viên tương ứng với khoảng 250 mg levetiracetam vào bình định mức 50 ml, thêm khoảng 35 ml *aceton* (TT), siêu âm 15 min và thêm *aceton* (TT) đến vạch, lắc đều. Lấy 10 ml lọc qua màng lọc 0,45 µm và làm bay hơi aceton hoàn toàn tạo thành tinh thể. Cạo lấy tinh thể, chuẩn bị mẫu đo dạng đĩa nén kali bromid bằng cách nghiền 2 mg đến 4 mg tinh thể với 200 mg *kali bromid* (TT). Đo phổ hấp thụ hồng ngoại trong khoảng từ 4000 cm<sup>-1</sup> đến 650 cm<sup>-1</sup>.

Phổ hấp thụ hồng ngoại của mẫu thử phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của mẫu chuẩn được chuẩn bị tương tự

từ dung dịch chuẩn levetiracetam nồng độ 1mg/ml trong acetone (TT).

B. Trong phần Định lượng, thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

**Độ hòa tan** (Phụ lục 11.4)

*Thiết bị:* Kiểu cánh khuấy.

*Môi trường hòa tan:* 900 ml nước.

*Tốc độ quay:* 50 r/min.

*Thời gian:* 30 min.

*Cách tiến hành:*

Xác định lượng levetiracetam đã hòa tan bằng Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Dung dịch đệm pH 5,6:* Dung dịch chứa 6,8 g/L kali dihydrophosphat (TT) trong nước, điều chỉnh đến pH 5,6 bằng dung dịch kali hydroxyd (TT) 10 %.

*Pha động:* Acetonitril - dung dịch đệm (15 : 85).

*Dung dịch thử:* Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan và lọc qua màng lọc 0,45 µm.

*Dung dịch chuẩn:* Dung dịch chứa (L/1000) mg/ml levetiracetam trong môi trường hòa tan, L là hàm lượng ghi trên nhãn của viên tính theo mg.

*Điều kiện sắc ký:*

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 220 nm.

Tốc độ dòng: 1,2 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

*Cách tiến hành:*

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, hệ số đối xứng của pic levetiracetam không lớn hơn 2,0; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic levetiracetam thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

Tính lượng levetiracetam, C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, đã hòa tan dựa vào diện tích pic levetiracetam thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và nồng độ của levetiracetam trong dung dịch chuẩn.

*Yêu cầu:* Không ít hơn 80 % (Q) lượng levetiracetam, C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

**Tạp chất liên quan**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Dung dịch đệm:* Dung dịch chứa 6,8 g/L kali dihydrophosphat (TT) và 0,85 g/L natri 1-heptansulfonat (TT) trong nước, điều chỉnh đến pH 2,8 bằng acid phosphoric (TT).

*Pha động:* Acetonitril - dung dịch đệm (5 : 95).

*Dung dịch thử:* Cân 20 viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên vào bình định mức thích hợp và hòa tan bằng pha động để thu được dung dịch có chứa 1,2 mg/ml levetiracetam (siêu âm để hòa tan nếu cần, ly tâm dung dịch trước khi lọc qua màng lọc).

*Dung dịch đối chiếu (1):* Dung dịch chứa 3,6 µg/ml levetiracetam chuẩn trong pha động.

*Dung dịch đối chiếu (2):* Dung dịch chứa 3,6 µg/ml levetiracetam chuẩn và 3,6 µg/ml tạp chất G chuẩn của levetiracetam trong pha động.

*Điều kiện sắc ký:*

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (4 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 200 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

*Cách tiến hành:*

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic tạp chất G và pic levetiracetam không nhỏ hơn 2,0. Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), hệ số đối xứng của pic levetiracetam không lớn hơn 2,0; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic levetiracetam thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 10,0 %.

Thời gian lưu tương đối so với levetiracetam: Tạp chất G khoảng 0,54; tạp chất I khoảng 1,7; levetiracetam acid khoảng 2,1.

Tính hàm lượng phần trăm của từng tạp chất, nếu có, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic tạp chất thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích pic levetiracetam trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) và nồng độ của levetiracetam trong dung dịch đối chiếu (1), chia diện tích pic levetiracetam acid cho hệ số đáp ứng tương đối bằng 0,79.

*Giới hạn:*

Levetiracetam acid: Không được quá 0,3 %.

Tạp đơn khác: Mỗi tạp chất, không được quá 0,1 %.

Tổng tạp chất: Không được quá 0,6 %.

Bỏ qua tạp chất I và tạp chất G.

*Ghi chú:*

Levetiracetam acid: Acid (S)-2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)butanoic.

Tạp chất G: (2S)-2-aminobutanamid.

Tạp chất I: (S)-N-(1-amino-1-oxobutan-2-yl)-4-cloro-butanamid.

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Dung dịch đệm:* Dung dịch chứa 1,4 g/L kali dihydrophosphat (TT) và 0,6 g/L natri 1-heptansulfonat (TT) trong nước, điều chỉnh đến pH 2,8 bằng acid phosphoric (TT).

*Pha động:* Acetonitril - dung dịch đệm (8 : 92).

*Dung môi pha mẫu:* Acetonitril - nước (20 : 80).

*Dung dịch thử:* Cân 20 viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên vào bình định mức thích hợp và hòa tan bằng dung môi pha mẫu để thu được dung dịch có chứa 0,4 mg/ml levetiracetam (siêu âm để hòa tan nếu cần).

*Dung dịch chuẩn:* Dung dịch chứa 0,4 mg/ml levetiracetam chuẩn trong dung môi pha mẫu (siêu âm để hòa tan nếu cần).

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (4 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 220 nm.

Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl.

**Cách tiến hành:**

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, hệ số đối xứng của pic levotiracetam không lớn hơn 2,0; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic levotiracetam thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

Tính hàm lượng phần trăm của levotiracetam, C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic levotiracetam thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> trong levotiracetam chuẩn.

**Bảo quản**

Trong đồ đựng kín, ở nhiệt độ phòng có điều nhiệt.

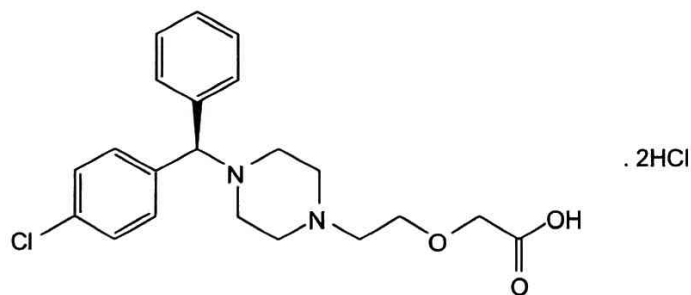
**Loại thuốc**

Thuốc chống động kinh.

**Hàm lượng thường dùng**

250 mg, 500 mg, 750 mg, 1000 mg.

**LEVOCETIRIZIN DIHYDROCLORID**



C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>·2HCl

P.t.l: 461,8

Levocetirizin dihydroclorid là acid (2-{4-[(R)-(4-clorophenyl)phenylmethyl]piperazin-1-yl}ethoxy) acetic dihydroclorid, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>·2HCl, tính theo chế phẩm đã làm khô.

**Tính chất**

Bột màu trắng hoặc gần như trắng. Dễ tan trong nước và trong methanol.

**Định tính**

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của levocetirizin dihydroclorid chuẩn.

B. Trong phần Tạp chất đồng phân đối quang, thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của pic levocetirizin trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

C. Chế phẩm phải cho phản ứng (A) của ion clorid (Phụ lục 8.1).

**pH**

Từ 1,2 đến 1,8 (Phụ lục 6.2).

Dùng dung dịch chứa 50 mg/ml chế phẩm trong nước để đo.

**Tạp chất liên quan**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril - nước - dung dịch acid sulfuric 1 M (93 : 6,6 : 0,4).

Dung dịch thử: Dung dịch chứa 200 μg/ml chế phẩm trong pha động.

Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch chứa 0,2 μg/ml levocetirizin dihydroclorid chuẩn; 0,2 μg/ml levocetirizin amid chuẩn và 0,2 μg/ml clorobenzhydryl piperazin chuẩn trong pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch chứa 0,2 mg/ml levocetirizin dihydroclorid chuẩn; 0,2 μg/ml levocetirizin amid chuẩn và 0,2 μg/ml clorobenzhydryl piperazin chuẩn trong pha động.

Các dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và (2): chỉ dùng trong vòng 16 h sau khi pha.

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh A (5 μm).

Nhiệt độ cột: 30 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 230 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

**Cách tiến hành:**

Tiến hành sắc ký với thời gian ít nhất bằng 3 lần thời gian lưu của levocetirizin.

Thời gian lưu tương đối so với levocetirizin: của clorobenzhydryl piperazin khoảng 1,3; của levocetirizin amid khoảng 2,5.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic levocetirizin và pic clorobenzhydryl piperazin không nhỏ hơn 3,0 và hệ số đối xứng của pic levocetirizin không lớn hơn 2,0. Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic levocetirizin thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 5,0 %.

Tính hàm lượng phần trăm của tạp chất levocetirizin amid hoặc clorobenzhydryl piperazin trong chế phẩm dựa vào diện tích pic levocetirizin amid hoặc clorobenzhydryl piperazin trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và nồng độ của levocetirizin amid chuẩn hoặc clorobenzhydryl piperazin chuẩn trong dung dịch đối chiếu (1).

Tính hàm lượng phần trăm của các tạp chất khác trong chế phẩm, nếu có, dựa vào diện tích pic tạp chất trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích pic levocetirizin trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) và nồng độ của levocetirizin dihydroclorid chuẩn trong dung dịch đối chiếu (1).