

1 レベチラセタム錠

2 Levetiracetam Tablets

3 本品は定量するとき、表示量の95.0～105.0%に対応する
4 レベチラセタム($C_8H_{14}N_2O_2$: 170.21)を含む。

5 **製法** 本品は「レベチラセタム」をとり、錠剤の製法により製
6 する。

7 確認試験

8 (1) 本品を粉末とし、「レベチラセタム」0.2 gに対応す
9 る量を取り、メタノール20 mLを加えてよく振り混ぜた後、
10 ろ過し、ろ液を試料溶液とする。別にレベチラセタム標準品
11 10 mgをメタノール1 mLに溶かし、標準溶液とする。これ
12 らの液につき、薄層クロマトグラフィー〈2.03〉により試験
13 を行う。試料溶液及び標準溶液10 μ Lずつを薄層クロマトグ
14 ラフィー用シリカゲルを用いて調製した薄層板にスポットす
15 る。次に酢酸エチル／メタノール／アンモニア水(28)混液
16 (85:12:3)を展開溶媒として約8 cm展開した後、薄層板を
17 風乾する。これをヨウ素蒸気中に放置するとき、試料溶液か
18 ら得た主スポット及び標準溶液から得たスポットの R_f 値は等
19 しい。

20 (2) 定量法で得た試料溶液及び標準溶液20 μ Lにつき、次
21 の条件で液体クロマトグラフィー〈2.01〉により試験を行う
22 とき、試料溶液及び標準溶液の主ピークの保持時間は等しい。
23 **試験条件**

24 検出器、カラム、カラム温度、移動相及び流量は定量法
25 の試験条件を準用する。

26 **システム適合性**

27 システムの性能及びシステムの再現性は定量法のシステ
28 ム適合性を準用する。

29 純度試験

30 (1) 類縁物質 定量法の試料溶液を試料溶液とする。別に
31 純度試験用レベチラセタム類縁物質A標準品約10 mgを精密
32 に量り、水／液体クロマトグラフィー用アセトニトリル混液
33 (19:1)を加えて正確に100 mLとする。この液5 mLを正確
34 に量り、水／液体クロマトグラフィー用アセトニトリル混液
35 (19:1)を加えて正確に100 mLとする。この液2 mLを正確
36 に量り、水／液体クロマトグラフィー用アセトニトリル混液
37 (19:1)を加えて正確に100 mLとし、標準溶液とする。試料
38 溶液及び標準溶液20 μ Lずつを正確にとり、次の条件で液体
39 クロマトグラフィー〈2.01〉により試験を行い、それぞれの
40 液の各々のピーク面積を自動積分法により測定する。次式に
41 より類縁物質の量を求めるとき、類縁物質Aは0.30%以下で
42 あり、類縁物質A以外の類縁物質は0.10%以下、類縁物質の
43 合計量は0.80%以下である。

44 類縁物質Aの量(%)

$$45 = M_S / M_T \times A_{T1} / A_{S1} \times M_M / C \times 25 / 2$$

46 類縁物質A以外の個々の類縁物質の量(%)

$$47 = A_{T2} / A_{S2} \times 100$$

48 M_S : 純度試験用レベチラセタム類縁物質A標準品の秤取
49 量(mg)

50 M_T : 本品の秤取量(mg)

51 M_M : 1錠の平均質量(mg)

52 A_{T1} : 試料溶液の類縁物質Aのピーク面積

53 A_{S1} : 標準溶液の類縁物質Aのピーク面積

54 C : 1錠中のレベチラセタム($C_8H_{14}N_2O_2$)の表示量(mg)

55 A_{T2} : 試料溶液の個々の類縁物質のピーク面積

56 A_{S2} : 試料溶液のレベチラセタムのピーク面積

57 試験条件

58 検出器、カラム、カラム温度、移動相及び流量は定量法
59 の試験条件を準用する。

60 面積測定範囲: 溶媒のピークの後からレベチラセタムの
61 保持時間の約1.5倍までの範囲

62 システム適合性

63 システムの性能は定量法のシステム適合性を準用する。

64 検出の確認: 定量法の標準溶液5 mLに水／液体クロマ
65 トグラフィー用アセトニトリル混液(19:1)を加えて
66 100 mLとする。この液2 mLを量り、水／液体クロマ
67 トグラフィー用アセトニトリル混液(19:1)を加えて
68 100 mLとする。この液20 μ Lにつき、上記の条件で操
69 作するとき、レベチラセタムのピークのSN比は10以
70 上である。

71 システムの再現性: 標準溶液20 μ Lにつき、上記の条件
72 で試験を6回繰り返すとき、類縁物質Aのピーク面積
73 の相対標準偏差は10%以下である。

74 (2) 鏡像異性体 本品を粉末とし、「レベチラセタム」
75 1.25 gに対応する量を取り、液体クロマトグラフィー用エタ
76 ノール(99.5) 75 mLを加え、超音波処理により分散させた後、
77 液体クロマトグラフィー用エタノール(99.5)を加えて100
78 mLとする。この液2 mLに液体クロマトグラフィー用エタノ
79 ール(99.5) 3 mL及び液体クロマトグラフィー用ヘプタンを
80 加えて25 mLとする。この液を孔径0.45 μ m以下のメンブ
81 ランフィルターでろ過し、初めのろ液5 mLを除き、次のろ液
82 を試料溶液とする。試料溶液20 μ Lにつき、次の条件で液体
83 クロマトグラフィー〈2.01〉により試験を行い、試料溶液の
84 レベチラセタムのピーク面積 A_2 及びレベチラセタムに対す
85 る相対保持時間約0.8の類縁物質B(鏡像異性体)のピーク面積
86 A_1 を自動積分法により測定するとき、 $A_1 / (A_1 + A_2)$ は0.007
87 以下である。

88 試験条件

89 検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 220 nm)

90 カラム: 内径4.6 mm、長さ25 cmのステンレス管に10
91 μ mの液体クロマトグラフィー用セルローストリス
92 (3,5-ジメチルフェニルカルバメート)被覆シリカゲ
93 ルを充填する。

94 カラム温度: 25℃付近の一定温度

95 移動相: 液体クロマトグラフィー用ヘプタン／液体クロ
96 マトグラフィー用エタノール(99.5)混液(4:1)

97 流量: 毎分0.8 mL

98 システム適合性

99 検出の確認: レベチラセタム標準品及びシステム適合性
100 試験用レベチラセタム類縁物質B標準品それぞれ25
101 mgずつを量り、液体クロマトグラフィー用エタノ
102 ール(99.5) 5 mLに溶かし、液体クロマトグラフィー用
103 ヘプタンを加えて25 mLとし、システム適合性試験用
104 溶液とする。この液1 mLを正確に量り、移動相を加

えて正確に100 mLとする。この液1 mLを正確に量り、移動相を加えて正確に10 mLとする。この液20 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、類縁物質B（鏡像異性体）のピークのSN比は10以上である。

システムの性能：システム適合性試験用溶液20 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、類縁物質B（鏡像異性体）、レベチラセタムの順に溶出し、その分離度は3.5以上であり、レベチラセタムのピークのシンメトリ係数は2.0未満である。

システムの再現性：システム適合性試験用溶液20 μ Lにつき、上記の条件で試験を5回繰り返すとき、類縁物質B（鏡像異性体）及びレベチラセタムのピーク面積の相対標準偏差はそれぞれ1.0%以下である。

製剤均一性 〈6.02〉 質量偏差試験を行うとき、適合する。

溶出性 〈6.10〉 試験液に水900 mLを用い、パドル法により、毎分50回転で試験を行うとき、本品の30分間の Q 値は80%である。

本品1個をとり、試験を開始し、規定された時間に溶出液10 mL以上をとり、孔径0.5 μ m以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液5 mLを除き、次のろ液 V mLを正確に量り、1 mL中にレベチラセタム($C_8H_{14}N_2O_2$)約0.28 mgを含む液となるように水を加えて正確に V' mLとし、試料溶液とする。別にレベチラセタム標準品(別途「レベチラセタム」と同様の方法で水分〈2.48〉を測定しておく)約28 mgを精密に量り、水に溶かして正確に100 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、紫外可視吸光度測定法〈2.24〉により試験を行い、波長237 nmにおける吸光度 A_{T1} 及び A_{S1} 並びに300 nmにおける吸光度 A_{T2} 及び A_{S2} を測定する。

レベチラセタム($C_8H_{14}N_2O_2$)の表示量に対する溶出率(%)

$$= M_S \times (A_{T1} - A_{T2}) / (A_{S1} - A_{S2}) \times V' / V \times 1 / C \times 900$$

M_S ：脱水物に換算したレベチラセタム標準品の秤取量(mg)

C ：1錠中のレベチラセタム($C_8H_{14}N_2O_2$)の表示量(mg)

定量法 本品20個以上をとり、その質量を精密に量り、粉末とする。レベチラセタム($C_8H_{14}N_2O_2$)約1.25 gに対応する量を精密に量り、水／液体クロマトグラフィー用アセトニトリル混液(19：1) 150 mLを加え、超音波処理により分散させた後、水／液体クロマトグラフィー用アセトニトリル混液(19：1)を加えて正確に250 mLとする。この液4 mLを正確に量り、水／液体クロマトグラフィー用アセトニトリル混液(19：1)を加えて正確に200 mLとする。この液を孔径0.45 μ m以下のメンブランフィルターでろ過し、初めのろ液5 mLを除き、次のろ液を試料溶液とする。別にレベチラセタム標準品(別途「レベチラセタム」と同様の方法で水分〈2.48〉を測定しておく)約20 mgを精密に量り、水／液体クロマトグラフィー用アセトニトリル混液(19：1)を加えて正確に200 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液20 μ Lを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィー〈2.01〉により試験を行い、それぞれの液のレベチラセタムのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

レベチラセタム($C_8H_{14}N_2O_2$)の量(mg)

$$= M_S \times A_T / A_S \times 125 / 2$$

M_S ：脱水物に換算したレベチラセタム標準品の量(mg)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：205 nm)

カラム：内径3.9 mm、長さ15 cmのステンレス管に5 μ mの液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充填する。

カラム温度：20℃付近の一定温度

移動相：リン酸水素二カリウム2 gを水1000 mLに溶かす。この液950 mLに液体クロマトグラフィー用アセトニトリル50 mLを加えて混和し、薄めたリン酸(1→10)を用いてpH 6.0に調整する。

流量：毎分1.0 mL

システム適合性

システムの性能：レベチラセタム標準品約5 mg、純度試験用レベチラセタム類縁物質A標準品約5 mg及び2-ピロリドン約7.5 mgを量り、水／液体クロマトグラフィー用アセトニトリル混液(19：1)を加えて正確に50 mLとする。この液20 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、2-ピロリドン、類縁物質A、レベチラセタムの順に溶出し、2-ピロリドンと類縁物質Aの分離度は3.5以上であり、レベチラセタムのピークのシンメトリ係数は2.0未満である。

システムの再現性：標準溶液20 μ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、レベチラセタムのピーク面積の相対標準偏差は1.0%以下である。

貯法 容器 密閉容器。

その他

類縁物質A及びBは、「レベチラセタム」のその他を準用する。

9. 01 標準品(1)の項に次を追加する。

レベチラセタム標準品

純度試験用レベチラセタム類縁物質A標準品

システム適合性試験用レベチラセタム類縁物質B標準品

9. 42 クロマトグラフィー用担体／充填剤の項に次を追加する。

セルローストリス(3,5-ジメチルフェニルカルバメート)被覆シリカゲル、液体クロマトグラフィー用 液体クロマトグラフィー用に製造したもの。