

Levetiracetam, Tabletas de Liberación Prolongada

Tipo de Publicación	Boletín de Revisión
Fecha de Publicación	27–oct–2017
Fecha Oficial	01–nov–2017
Comité de Expertos	Monografías de Medicamentos Químicos 4
Motivo de la Revisión	Cumplimiento

De conformidad con las Reglas y Procedimientos del Consejo de Expertos 2015-2020, el Comité de Expertos en Monografías de Medicamentos Químicos 4 ha revisado la monografía de Levetiracetam, Tabletas de Liberación Prolongada. El propósito de la revisión es agregar límites de tolerancia a la *Prueba de Disolución 5* existente para una concentración adicional, basándose en la aprobación de la FDA. Esta prueba fue validada usando una columna de 4,6 mm x 15 cm; relleno L11 de 5 µm; marca Eclipse XDB Phenyl fabricada por Agilent.

El Boletín de Revisión de Levetiracetam, Tabletas de Liberación Prolongada reemplaza la monografía oficial vigente de Levetiracetam, Tabletas de Liberación Prolongada. El Boletín de Revisión será incorporado en *USP41–NF36*.

Para cualquier pregunta, por favor contactar a Ren-Hwa Yeh, Ph.D., Enlace Científico Sénior, (301–998–6818 o RHY@usp.org).

Levetiracetam, Tabletas de Liberación Prolongada

DEFINICIÓN

Las Tabletas de Liberación Prolongada de Levetiracetam contienen no menos de 90,0% y no más de 110,0% de la cantidad declarada de levetiracetam (C₈H₁₄N₂O₂).

IDENTIFICACIÓN

- **A.** El tiempo de retención del pico principal de la *Solución muestra* corresponde al de la *Solución estándar*, según se obtienen en la *Valoración*.

VALORACIÓN

• PROCEDIMIENTO

Solución amortiguadora: 1,4 g/L de fosfato dibásico de sodio anhidro en agua. Ajustar con ácido fosfórico a un pH de 3,5.

Fase móvil: Acetonitrilo y *Solución amortiguadora* (10:90)

Solución madre del estándar: 1,0 mg/mL de ER Levetiracetam USP, que se prepara según se indica a continuación. Pesar una cantidad adecuada del Estándar de Referencia en un matraz volumétrico. Agregar un volumen de *Fase móvil* hasta completar el 60% del volumen del matraz y un volumen de tetrahydrofurano hasta completar el 4% del volumen del matraz. Someter a ultrasonido en agua fría hasta disolver. Equilibrar a temperatura ambiente. Diluir con *Fase móvil* a volumen.

Solución estándar: 0,08 mg/mL de ER Levetiracetam USP en *Fase móvil*, a partir de *Solución madre del estándar*. Pasar una porción de la solución a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 µm.

Solución madre de la muestra: Nominalmente (L/100) mg/mL de levetiracetam, a partir de no menos de 5 Tabletas, que se prepara según se indica a continuación, donde L es la cantidad declarada, en mg/Tableta. Transferir las Tabletas a un matraz volumétrico que contenga tetrahydrofurano hasta completar aproximadamente el 5% del volumen del matraz. Mezclar durante 30 minutos y dejar en reposo durante 5 minutos. Someter a ultrasonido durante 20 minutos, agitando intermitentemente. Agregar un volumen de *Fase móvil* hasta completar el 80% del volumen final y someter a ultrasonido en agua fría durante 20 minutos, agitando intermitentemente. Agregar un volumen de metanol hasta completar el 10% del volumen del matraz. Diluir con *Fase móvil* a volumen. Centrifugar durante 15 minutos y pasar una porción de la solución a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,2 µm.

Como alternativa, la *Solución madre de la muestra*, con una concentración nominal de 3 mg/mL de levetiracetam, se puede preparar según se indica a continuación. Moler hasta polvo fino no menos de 10 Tabletas y transferir una cantidad equivalente a 750 mg de levetiracetam a un matraz volumétrico adecuado. Agregar un volumen de acetonitrilo equivalente al 18% del volumen del matraz. Someter a ultrasonido durante 10 minutos, luego agitar usando un agitador mecánico durante 10 minutos. Agregar un volumen de agua equivalente al 18% del volumen del matraz y agitar durante 15 minutos usando un agitador mecánico. Dejar que la muestra se equilibre a temperatura ambiente y diluir con una mezcla de acetonitrilo y agua (50:50) a volumen. Pasar una porción de la solución a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 µm.

Solución muestra: Nominalmente 0,08 mg/mL de levetiracetam en *Fase móvil*, a partir de *Solución madre de la muestra*

Sistema cromatográfico

(Ver *Cromatografía* (621), *Aptitud del Sistema*.)

Modo: HPLC

Detector: UV 205 nm

Columna: 4,6 mm × 25 cm; relleno L7 de 5 µm

Temperaturas

Columna: 30°

Muestreador automático: 10°

Velocidad de flujo: 1,5 mL/min

Volumen de inyección: 10 µL

Tiempo de corrida: 3 veces el tiempo de retención de levetiracetam

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Factor de asimetría: No más de 2,0

Desviación estándar relativa: No más de 2,0%

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*
Calcular el porcentaje de la cantidad declarada de levetiracetam (C₈H₁₄N₂O₂) en la porción de Tabletas tomada:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_S) \times (C_S/C_U) \times 100$$

r_U = respuesta del pico de levetiracetam de la *Solución muestra*

r_S = respuesta del pico de levetiracetam de la *Solución estándar*

C_S = concentración de ER Levetiracetam USP en la *Solución estándar* (mg/mL)

C_U = concentración nominal de levetiracetam en la *Solución muestra* (mg/mL)

Criterios de aceptación: 90,0%–110,0%

PRUEBAS DE DESEMPEÑO

Cambio en la redacción:

• DISOLUCIÓN (711)

Prueba 1

Solución amortiguadora A: Disolver 6,8 g de fosfato diácido de potasio y 0,2 g de hidróxido de sodio en 1 L de agua. Si fuera necesario, ajustar con hidróxido de sodio 1 N a un pH de 6,0.

Medio: *Solución amortiguadora A*; 900 mL

Aparato 1: 100 rpm

Tiempos: 1; 2; 4 y 8 h

Solución amortiguadora B: 1,4 g/L de fosfato dibásico de sodio anhidro en agua. Ajustar con ácido fosfórico a un pH de 3,5.

Fase móvil: Acetonitrilo y *Solución amortiguadora B* (10:90)

Solución madre del estándar: 1,7 mg/mL de ER Levetiracetam USP en agua. Se puede usar ultrasonido para facilitar la disolución.

Solución estándar: (L/900) mg/mL de ER Levetiracetam USP en *Medio*, a partir de *Solución madre del estándar*, donde L es la cantidad declarada, en mg/Tableta. Pasar una porción a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 µm.

Solución muestra: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 µm.

Sistema cromatográfico

(Ver *Cromatografía* (621), *Aptitud del Sistema*.)

2 Levetiracetam

Modo: HPLC
Detector: UV 205 nm
Columna: 4,6 mm × 25 cm; relleno L7 de 5 µm
Temperaturas
Columna: 30°
Muestreador automático: 10°
Velocidad de flujo: 1,5 mL/min
Volumen de inyección: 5 µL
Tiempo de corrida: 2 veces el tiempo de retención de levetiracetam
Aptitud del sistema
Muestra: Solución estándar
Requisitos de aptitud
Factor de asimetría: No más de 2,0
Desviación estándar relativa: No más de 2,0%

Análisis

Muestras: Solución estándar y Solución muestra
 Calcular la concentración, C_i , de levetiracetam ($C_8H_{14}N_2O_2$) en Medio (mg/mL), después del tiempo de muestreo i :

$$\text{Resultado}_i = (r_U/r_S) \times C_S$$

r_U = respuesta del pico de la Solución muestra
 r_S = respuesta del pico de la Solución estándar
 C_S = concentración de la Solución estándar (mg/mL)
 Calcular la cantidad disuelta de levetiracetam ($C_8H_{14}N_2O_2$), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo (i):

$$\text{Resultado}_1 = C_1 \times V \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_2 = [(C_2 \times V) + (C_1 \times V_S)] \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_3 = \{(C_3 \times V) + [(C_2 + C_1) \times V_S]\} \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_4 = \{(C_4 \times V) + [(C_3 + C_2 + C_1) \times V_S]\} \times (1/L) \times 100$$

C_i = concentración de levetiracetam en la porción de muestra retirada en el tiempo de muestreo especificado (mg/mL)
 V = volumen de Medio, 900 mL
 L = cantidad declarada (mg/Tableta)
 V_S = volumen de la Solución muestra retirada en cada tiempo de muestreo y reemplazada con Medio (mL)

Tolerancias: Ver la Tabla 1.

Tabla 1

Tiempo de Muestreo (i)	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta	
		500 mg/Tableta (%)	750 mg/Tableta (%)
1	1	25–45	33–53
2	2	45–65	45–65
3	4	60–80	65–85
4	8	No menos de 80	No menos de 80

Las cantidades disueltas de levetiracetam ($C_8H_{14}N_2O_2$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a Disolución <711>, Tabla de Aceptación 2.

Prueba 2: Si el producto cumple con este procedimiento, el etiquetado indica que cumple con la Prueba de Disolución 2 de la USP.

Solución amortiguadora A: Disolver 6,8 g de fosfato diácido de potasio y 0,2 g de hidróxido de sodio en 1 L de agua. Si fuera necesario, ajustar con hidróxido de sodio 1 N a un pH de 6,0.

Medio: Solución amortiguadora A; 900 mL

Aparato 1: 100 rpm

Tiempos: 1; 2; 4 y 8 h

Solución amortiguadora B: 2,82 g/L de fosfato diácido de potasio en agua

Fase móvil: Acetonitrilo y Solución amortiguadora B (5:95). Ajustar con ácido fosfórico a un pH de 2,0.

Solución estándar: (L/900) mg/mL de ER Levetiracetam USP en Medio, donde L es la cantidad declarada, en mg/Tableta.

Solución muestra: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 µm.

Sistema cromatográfico

(Ver Cromatografía <621>, Aptitud del Sistema.)

Modo: HPLC

Detector: UV 235 nm

Columnas

Guarda columna: 4,6 mm × 1 cm, 4,6 mm × 2 cm o 4,0 mm × 2 cm; relleno L1 de 5 µm

Columna analítica: 4,6 mm × 5 cm; relleno L1 de 5 µm

Velocidad de flujo: 0,8 mL/min

Volumen de inyección: 10 µL

Tiempo de corrida: 2 veces el tiempo de retención de levetiracetam

Aptitud del sistema

Muestra: Solución estándar

Requisitos de aptitud

Factor de asimetría: No más de 2,0

Desviación estándar relativa: No más de 1,5% en cinco inyecciones repetidas

Análisis

Muestras: Solución estándar y Solución muestra

Calcular la concentración, C_i , de levetiracetam ($C_8H_{14}N_2O_2$) en Medio (mg/mL), después del tiempo de muestreo i :

$$\text{Resultado}_i = (r_U/r_S) \times C_S$$

r_U = respuesta del pico de la Solución muestra
 r_S = respuesta del pico de la Solución estándar
 C_S = concentración de la Solución estándar (mg/mL)
 Calcular la cantidad disuelta de levetiracetam ($C_8H_{14}N_2O_2$), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo (i):

$$\text{Resultado}_1 = C_1 \times V \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_2 = \{(C_2 \times (V - V_S)) + (C_1 \times V_S)\} \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_3 = \{(C_3 \times [V - (2 \times V_S)]) + [(C_2 + C_1) \times V_S]\} \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_4 = \{(C_4 \times [V - (3 \times V_S)]) + [(C_3 + C_2 + C_1) \times V_S]\} \times (1/L) \times 100$$

C_i = concentración de levetiracetam en Medio en la porción de muestra retirada en el tiempo de muestreo i (mg/mL)
 V = volumen de Medio, 900 mL
 L = cantidad declarada (mg/Tableta)
 V_S = volumen de la Solución muestra retirada del Medio (mL)

Tolerancias: Ver la *Tabla 2*.

Tabla 2

Tiempo de Muestreo (i)	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta	
		500 mg/Tablaleta (%)	750 mg/Tablaleta (%)
1	1	22-42	16-36
2	2	39-59	30-50
3	4	62-82	50-70
4	8	No menos de 80	No menos de 80

Las cantidades disueltas de levetiracetam ($C_8H_{14}N_2O_2$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 2*.

Prueba 3: Si el producto cumple con este procedimiento, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 3* de la USP.

Solución amortiguadora A: Disolver 6,8 g de fosfato diácido de potasio y 0,5 g de hidróxido de sodio en 1 L de agua. Ajustar a un pH de 6,0.

Medio: *Solución amortiguadora A*; 900 mL

Aparato 1: 100 rpm

Tiempos: 1; 2; 4 y 8 h

Solución amortiguadora B: 7,8 g/L de fosfato monobásico de sodio dihidrato en agua. Ajustar con hidróxido de sodio a un pH de 5,6.

Fase móvil: Acetonitrilo y *Solución amortiguadora B* (15:85)

Solución estándar: ($L/900$) mg/mL de ER Levetiracetam USP en *Medio*, donde L es la cantidad declarada, en mg/Tablaleta.

Solución muestra: Centrifugar una porción de la solución en análisis.

Sistema cromatográfico

(Ver *Cromatografía* (621), *Aptitud del Sistema*.)

Modo: HPLC

Detector: UV 220 nm

Columna: 4,6 mm × 15 cm; relleno L1 de 5 μm

Temperatura de la columna: 30°

Velocidad de flujo: 1,5 mL/min

Volumen de inyección: 10 μL

Tiempo de corrida: 2 veces el tiempo de retención de levetiracetam

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Eficiencia de la columna: No menos de 1500 platos teóricos

Desviación estándar relativa: No más de 2,0% en seis inyecciones repetidas

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular la concentración, C_i , de levetiracetam ($C_8H_{14}N_2O_2$) en *Medio* (mg/mL), después del tiempo de muestreo i :

$$\text{Resultado}_i = (r_U/r_S) \times C_S$$

r_U = respuesta del pico de la *Solución muestra*

r_S = respuesta del pico de la *Solución estándar*

C_S = concentración de ER Levetiracetam USP en la *Solución estándar* (mg/mL)

Calcular la cantidad disuelta de levetiracetam ($C_8H_{14}N_2O_2$), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo (i):

$$\text{Resultado}_1 = C_1 \times V \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_2 = \{[C_2 \times (V - V_S)] + (C_1 \times V_S)\} \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_3 = \{(C_3 \times [V - (2 \times V_S)]) + [(C_2 + C_1) \times V_S]\} \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_4 = \{(C_4 \times [V - (3 \times V_S)]) + [(C_3 + C_2 + C_1) \times V_S]\} \times (1/L) \times 100$$

C_i = concentración de levetiracetam en *Medio* en la porción de muestra retirada en el tiempo de muestreo i (mg/mL)

V = volumen de *Medio*, 900 mL

L = cantidad declarada (mg/Tablaleta)

V_S = volumen de la *Solución muestra* retirada del *Medio* (mL)

Tolerancias: Ver la *Tabla 3*.

Tabla 3

Tiempo de Muestreo (i)	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta		
		500 mg/Tablaleta (%)	750 mg/Tablaleta (%)	1000 mg/Tablaleta (%)
1	1	42-62	35-55	35-55
2	2	59-79	50-70	50-70
3	4	78-98	70-90	70-90
4	8	No menos de 80	No menos de 80	No menos de 80

Las cantidades disueltas de levetiracetam ($C_8H_{14}N_2O_2$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 2*.

Prueba 4: Si el producto cumple con este procedimiento, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 4* de la USP.

Solución amortiguadora: 6,8 g/L de fosfato monobásico de potasio en agua. Ajustar con hidróxido de sodio a un pH de 6,0.

Medio: *Solución amortiguadora*; 900 mL

Aparato 1: 100 rpm

Tiempos: 1; 2; 4 y 8 h

Solución estándar: ($L/900$) mg/mL de ER Levetiracetam USP en *Medio*, donde L es la cantidad declarada, en mg/Tablaleta.

Solución muestra: Pasar una porción adecuada de la solución en análisis a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 μm. Desechar los primeros 3 mL del filtrado. Diluir cuantitativamente un volumen conocido del filtrado remanente con *Medio*.

Blanco: *Medio*

Condiciones instrumentales

Modo: UV

Longitud de onda analítica: 210 nm

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular la concentración, C_i , de levetiracetam ($C_8H_{14}N_2O_2$) en *Medio* (mg/mL), después del tiempo de muestreo i :

$$\text{Resultado}_i = (A_U/A_S) \times C_S$$

A_U = absorbancia de la *Solución muestra*

4 Levetiracetam

A_s = absorbancia de la *Solución estándar*
 C_s = concentración de la *Solución estándar* (mg/mL)
 Calcular la cantidad disuelta de levetiracetam ($C_8H_{14}N_2O_2$), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo (i):

$$\text{Resultado}_1 = C_1 \times V \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_2 = [(C_2 \times V) + (C_1 \times V_5)] \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_3 = \{(C_3 \times V) + [(C_2 + C_1) \times V_5]\} \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_4 = \{(C_4 \times V) + [(C_3 + C_2 + C_1) \times V_5]\} \times (1/L) \times 100$$

C_i = concentración de levetiracetam en la porción de muestra retirada en el tiempo de muestreo especificado (mg/mL)

V = volumen de *Medio*, 900 mL

L = cantidad declarada (mg/Tableta)

V_5 = volumen de la *Solución muestra* retirada en cada tiempo de muestreo y reemplazada con *Medio* (mL)

Tolerancias: Ver la *Tabla 4*.

Tabla 4

Tiempo de Muestreo (i)	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta	
		500 mg/Tableta (%)	750 mg/Tableta (%)
1	1	22–42	16–36
2	2	39–59	30–50
3	4	62–82	50–70
4	8	No menos de 80	No menos de 80

Las cantidades disueltas de levetiracetam ($C_8H_{14}N_2O_2$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 2*.

Prueba 5: Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 5* de la USP.

Medio: Solución amortiguadora de fosfato de pH 6,0 (6,8 g/L de fosfato monobásico de potasio en agua. Ajustar con hidróxido de sodio a un pH de 6,0.); 900 mL

Aparato 1: 100 rpm

Tiempos

• Para **Tabletas de 500 y 750 mg:** 1; 4; 8 y 12 h

• Para **Tabletas de 1000 mg:** 1; 2; 4 y 8 h (BR 01-nov-2017)

Solución amortiguadora: 2,7 g/L de fosfato monobásico de potasio en agua

Fase móvil: Acetonitrilo y *Solución amortiguadora* (10:90)

Solución madre del estándar: 2,8 mg/mL de ER Levetiracetam USP en *Medio*, que se prepara según se indica a continuación. Transferir una cantidad adecuada de ER Levetiracetam USP a un matraz volumétrico adecuado. Disolver en un volumen de metanol equivalente al 20% del volumen del matraz. Diluir con *Medio* a volumen.

Solución estándar: ($L/900$) mg/mL de ER Levetiracetam USP en *Medio*, a partir de *Solución madre del estándar*, donde L es la cantidad declarada, en mg/Tableta.

Solución muestra: Retirar 1 mL de la solución en análisis en cada tiempo de muestreo y pasarla a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 μ m.

Sistema cromatográfico

(Ver *Cromatografía* (621), *Aptitud del Sistema*.)

Modo: HPLC

Detector: UV 220 nm

Columna: 4,6 mm \times 15 cm; relleno L11 de 5 μ m

Velocidad de flujo: 1 mL/min

Volumen de inyección

• Para **Tabletas de 500 y 750 mg:** 10 μ L

• Para **Tabletas de 1000 mg:** 5 μ L (BR 01-nov-2017)

Tiempo de corrida: 2 veces el tiempo de retención de levetiracetam

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Eficiencia de la columna: No menos de 4000 platos teóricos

Factor de asimetría: No más de 1,5

Desviación estándar relativa: No más de 2,0% en cinco inyecciones repetidas

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular la cantidad disuelta de levetiracetam ($C_8H_{14}N_2O_2$) en *Medio* (mg/mL), como porcentaje de la cantidad declarada, después del tiempo de muestreo i :

$$\text{Resultado}_i = (r_U/r_S) \times C_s \times V \times (1/L) \times 100$$

r_U = respuesta del pico de la *Solución muestra*

r_S = respuesta del pico de la *Solución estándar*

C_s = concentración de ER Levetiracetam USP en la *Solución estándar* (mg/mL)

V = volumen de *Medio*, 900 mL

L = cantidad declarada (mg/Tableta)

Tolerancias: Ver la *Tabla 5*.

•Tabla 5

Tiempo de Muestreo (i)	Tiempo para 500 y 750 mg/Tableta (h)	Tiempo para 1000 mg/Tableta (h)	Cantidad Disuelta	
			500 y 750 mg/Tableta (%)	1000 mg/Tableta (%)
1	1	1	No más de 40	20–40
2	4	2	55–80	35–55
3	8	4	No menos de 75	55–75
4	12	8	No menos de 85	No menos de 80

• (BR 01-nov-2017)

Las cantidades disueltas de levetiracetam ($C_8H_{14}N_2O_2$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 2*.

Prueba 6: Si el producto cumple con este procedimiento, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 6* de la USP.

Medio: Solución amortiguadora de fosfato de pH 6,0 (6,9 g de fosfato monobásico de sodio y 0,23 g de hidróxido de sodio en 1 L de agua. Ajustar con hidróxido de sodio o ácido fosfórico a un pH de 6,0.); 900 mL

Aparato 1: 100 rpm
Tiempos: 1; 2; 4 y 8 h
Fase móvil: Acetonitrilo y agua (10:90)
Solución estándar: 0,5 mg/mL de ER Levetiracetam USP en *Medio*, que se prepara según se indica a continuación. Transferir una cantidad adecuada de ER Levetiracetam USP a un matraz volumétrico adecuado. Agregar un volumen de metanol equivalente al 4% del volumen del matraz y un volumen de *Medio* equivalente al 60% del volumen del matraz. Someter a ultrasonido durante no menos de 5 minutos. Diluir con *Medio* a volumen.

Solución muestra: Al final del intervalo de tiempo especificado, retirar del vaso de disolución un volumen conocido de la solución. Pasar una porción adecuada de la solución en análisis a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 µm.

Sistema cromatográfico
(Ver *Cromatografía* (621), *Aptitud del Sistema*.)

Modo: HPLC
Detector: UV 230 nm
Columna: 4,6 mm × 5 cm; relleno L1 de 5 µm
Temperatura de la columna: 30°
Velocidad de flujo: 0,9 mL/min
Volumen de inyección: 10 µL
Tiempo de corrida: 2 veces el tiempo de retención de levetiracetam

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Factor de asimetría: No más de 2,0

Desviación estándar relativa: No más de 2,0%

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*
Calcular la concentración, C_i , de levetiracetam ($C_8H_{14}N_2O_2$) en *Medio* (mg/mL), después del tiempo de muestreo i :

$$\text{Resultado}_i = (r_U/r_S) \times C_S$$

r_U = respuesta del pico de la *Solución muestra*
 r_S = respuesta del pico de la *Solución estándar*
 C_S = concentración de la *Solución estándar* (mg/mL)
Calcular la cantidad disuelta de levetiracetam ($C_8H_{14}N_2O_2$), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo (i):

$$\text{Resultado}_1 = C_1 \times V \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_2 = \{[C_2 \times (V - V_3)] + (C_1 \times V_3)\} \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_3 = \{[C_3 \times [V - (2 \times V_3)]] + [(C_2 + C_1) \times V_3]\} \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_4 = \{[C_4 \times [V - (3 \times V_3)]] + [(C_3 + C_2 + C_1) \times V_3]\} \times (1/L) \times 100$$

C_i = concentración de levetiracetam en *Medio* en la porción de muestra retirada en el tiempo de muestreo i (mg/mL)

V = volumen de *Medio*, 900 mL

L = cantidad declarada (mg/Tableta)

V_3 = volumen de la *Solución muestra* retirada de la solución en análisis (mL)

Tolerancias: Ver la *Tabla 6*.

Tabla 6

Tiempo de Muestreo (i)	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
1	1	25–45
2	2	45–65
3	4	60–80
4	8	No menos de 80

Las cantidades disueltas de levetiracetam ($C_8H_{14}N_2O_2$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 2*.

Prueba 7: Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 7* de la USP.

Medio: Solución amortiguadora de acetato de pH 4,5, que se prepara según se indica a continuación. Disolver 3,0 g de acetato de sodio en 1 L de agua y agregar 1,4 mL de ácido acético glacial. Ajustar con hidróxido de sodio 5 N o ácido acético glacial a un pH de 4,5; 230 mL.

Aparato 3: 15 inmersiones por minuto, con mallas adecuadas

Tiempos

Para Tabletas de 500 mg: 1; 2; 4 y 8 h

Para Tabletas de 750 mg: 1; 2; 4 y 10 h

Solución amortiguadora: 13,6 g/L de fosfato monobásico de potasio en agua. Ajustar con hidróxido de sodio 5 N a un pH de 6,0.

Fase móvil: Metanol y *Solución amortiguadora* (15:85)

Solución estándar: 0,55 mg/mL de ER Levetiracetam USP en *Medio*.^{ERR (01-feb-2017)} Se puede usar ultrasonido para facilitar la disolución.

Solución muestra: Pasar una porción adecuada de la solución en análisis a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 µm. Desechar los primeros 5 mL. Diluir un volumen adecuado del filtrado con *Medio*, según sea necesario.

Sistema cromatográfico

(Ver *Cromatografía* (621), *Aptitud del Sistema*.)

Modo: HPLC

Detector: UV 210 nm

Columna: 4,6 mm × 10 cm; relleno L1 de 3 µm

Temperatura de la columna: 30°

Velocidad de flujo: 1 mL/min

Volumen de inyección: 10 µL

Tiempo de corrida: 2 veces el tiempo de retención de levetiracetam

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Factor de asimetría: No más de 2,0

Desviación estándar relativa: No más de 2,0%

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular la concentración, C_i , de levetiracetam ($C_8H_{14}N_2O_2$) en *Medio* (mg/mL), después del tiempo de muestreo i :

$$\text{Resultado}_i = (r_U/r_S) \times D \times C_S$$

r_U = respuesta del pico de la *Solución muestra*

r_S = respuesta del pico de la *Solución estándar*

D = factor de dilución, según sea necesario

C_S = concentración de la *Solución estándar* (mg/mL)

6 Levetiracetam

Calcular la cantidad disuelta de levetiracetam ($C_8H_{14}N_2O_2$), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo (i):

$$\text{Resultado}_1 = C_1 \times V \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_2 = C_2 \times V \times (1/L) \times 100 + \text{Resultado}_1$$

$$\text{Resultado}_3 = C_3 \times V \times (1/L) \times 100 + \text{Resultado}_2$$

$$\text{Resultado}_4 = C_4 \times V \times (1/L) \times 100 + \text{Resultado}_3$$

C_i = concentración de levetiracetam en la porción de muestra retirada en el tiempo de muestreo especificado (mg/mL)

V = volumen de *Medio*, 230 mL

L = cantidad declarada (mg/Tableta)

Tolerancias: Ver la *Tabla 7*.

Tabla 7

Tiempo de Muestreo (i)	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta	
		500 mg/Tableta (%)	750 mg/Tableta (%)
1	1	15-35	10-30
2	2	30-50	25-45
3	4	50-75	45-70
4	8	No menos de 80	—
	10	—	No menos de 80

Las cantidades disueltas de levetiracetam ($C_8H_{14}N_2O_2$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 2*.

Prueba 8: Si el producto cumple con este procedimiento, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 8* de la USP.

Medio: Solución amortiguadora de fosfato de pH 6,0, que se prepara según se indica a continuación. Disolver 6,8 g de fosfato monobásico de potasio en 1 L de agua. Ajustar con solución de hidróxido de sodio 10 N a un pH de 6,0; 900 mL

Aparato 1: 100 rpm

Tiempos: 1; 2; 4 y 12 h

Solución amortiguadora: 0,26 g/L de fosfato monobásico de potasio en agua. Ajustar con 20 g/L de hidróxido de potasio acuoso a un pH de 5,5.

Solución A: Acetonitrilo y *Solución amortiguadora* (5:95)

Fase móvil: Acetonitrilo y *Solución A* (10:90)

Solución estándar: ($L/900$) mg/mL de ER Levetiracetam USP en *Medio*, donde L es la cantidad declarada, en mg/Tableta. Someter a ultrasonido hasta disolver, según sea necesario.

Solución muestra: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 μ m.

Sistema cromatográfico

(Ver *Cromatografía* (621), *Aptitud del Sistema*.)

Modo: HPLC

Detector: UV 220 nm

Columna: 4,6 mm \times 15 cm; relleno L1 de 5 μ m

Temperatura de la columna: 20°

Velocidad de flujo: 1 mL/min

Volumen de inyección: 5 μ L

Tiempo de corrida: No menos de 1,6 veces el tiempo de retención de levetiracetam

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Factor de asimetría: No más de 1,5

Desviación estándar relativa: No más de 1,8%

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular la concentración, C_i , de levetiracetam ($C_8H_{14}N_2O_2$) en *Medio* (mg/mL), después del tiempo de muestreo i :

$$\text{Resultado}_i = (r_U/r_S) \times C_5$$

r_U = respuesta del pico de la *Solución muestra*

r_S = respuesta del pico de la *Solución estándar*

C_5 = concentración de la *Solución estándar* (mg/mL)

Calcular la cantidad disuelta de levetiracetam ($C_8H_{14}N_2O_2$), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo (i):

$$\text{Resultado}_1 = C_1 \times V \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_2 = \{[C_2 \times (V - V_5)] + (C_1 \times V_5)\} \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_3 = \{(C_3 \times [V - (2 \times V_5)]) + [(C_2 + C_1) \times V_5]\} \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_4 = \{(C_4 \times [V - (3 \times V_5)]) + [(C_3 + C_2 + C_1) \times V_5]\} \times (1/L) \times 100$$

C_i = concentración de levetiracetam en la porción de muestra retirada en el tiempo de muestreo i (mg/mL)

V = volumen de *Medio*, 900 mL

L = cantidad declarada (mg/Tableta)

V_5 = volumen de la *Solución muestra* retirada del *Medio* (mL)

Tolerancias: Ver la *Tabla 8*.

Tabla 8

Tiempo de Muestreo (i)	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
1	1	25-45
2	2	40-60
3	4	55-75
4	12	No menos de 80

Las cantidades disueltas de levetiracetam ($C_8H_{14}N_2O_2$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 2*.

(BR 01-jun-2017)

- **UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN (905):** Cumplen con los requisitos.

IMPUREZAS• **IMPUREZAS ORGÁNICAS**

Solución A: Diluir 2 mL de ácido fosfórico con agua hasta 1 L.

Diluyente: Acetonitrilo y *Solución A* (5:95)

Solución amortiguadora: 1,4 g/L de fosfato dibásico de sodio anhidro en agua. Ajustar con ácido fosfórico a un pH de 3,5.

Fase móvil: Acetonitrilo y *Solución amortiguadora* (5:95). Agregar 1 g de 1-hexanosulfonato de sodio monohidrato a cada litro de la mezcla.

Solución de aptitud del sistema: 0,3 mg/mL de ER Levetiracetam USP en *Diluyente*, que se prepara según se indica a continuación. Disolver la cantidad requerida de ER Levetiracetam USP en un volumen de hidróxido de potasio 0,1 N equivalente al 10% del volumen final. Dejar que la mezcla reaccione a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 minutos y luego neutralizar agregando un volumen de ácido clorhídrico 0,1 N equivalente al 10% del volumen del matraz. Diluir con *Diluyente* a volumen. [NOTA—Esta solución contiene levetiracetam y levetiracetam ácido.]

Solución estándar: 12,5 µg/mL de ER Levetiracetam USP en agua. Se puede usar ultrasonido para facilitar la disolución. Pasar una porción de la solución a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,2 µm.

Solución muestra: Nominalmente equivalente a 2,5 mg/mL de levetiracetam en agua, a partir de una porción de Tabletas trituradas (no menos de 20), que se prepara según se indica a continuación. Transferir la cantidad pesada de polvo de Tabletas trituradas a un matraz volumétrico que contenga agua suficiente para completar el 80% del volumen final. Someter a ultrasonido en agua fría durante 10 minutos. Equilibrar a temperatura ambiente. Diluir con agua a volumen. Pasar una porción a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,2 µm.

Como alternativa, la *Solución muestra* con una concentración nominal de 2–3 mg/mL de levetiracetam se puede preparar según se indica a continuación. Moler hasta polvo fino no menos de 10 Tabletas y transferir una cantidad, equivalente a una Tableta, a un matraz volumétrico adecuado. Agregar no menos de 30 mL de acetonitrilo. Someter a ultrasonido durante 10 minutos y agitar usando un agitador mecánico durante 10 minutos. Agregar no menos de 30 mL de agua y agitar durante 15 minutos, usando un agitador mecánico. Dejar que la mezcla resultante se equilibre a temperatura ambiente. Agregar un volumen de acetonitrilo equivalente a no más del 25% del volumen final del matraz. Diluir con agua a volumen. Centrifugar durante 15 minutos y pasar una porción a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 µm.

Sistema cromatográfico
(Ver *Cromatografía* (621), *Aptitud del Sistema*.)

Modo: HPLC

Detector: UV 205 nm

Columna: 4,6 mm × 25 cm; relleno L1 de 5 µm

Temperaturas

Columna: 30°

Muestreador automático: 10°

Velocidad de flujo: 2 mL/min

Volumen de inyección: 20 µL

Tiempo de corrida: 5 veces el tiempo de retención de levetiracetam

Aptitud del sistema

Muestras: *Solución de aptitud del sistema* y *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Resolución: No menos de 1,5 entre los picos de levetiracetam y levetiracetam ácido, *Solución de aptitud del sistema*

Factor de asimetría: No más de 2,0, *Solución estándar*

Desviación estándar relativa: No más de 5,0%, *Solución estándar*

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*
Calcular el porcentaje de cualquier producto de degradación no especificado en la porción de Tabletas tomada:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_S) \times (C_S/C_U) \times 100$$

r_U = respuesta del pico de cada impureza de la *Solución muestra*

r_S = respuesta del pico de ER Levetiracetam USP de la *Solución estándar*

C_S = concentración de ER Levetiracetam USP en la *Solución estándar* (mg/mL)

C_U = concentración nominal de levetiracetam en la *Solución muestra* (mg/mL)

Criterios de aceptación: Ver la *Tabla 9*.

Tabla 9

Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Criterios de Aceptación, No más de (%)
Compuesto relacionado B de levetiracetam ^{a,b}	0,40	—
Levetiracetam	1,0	—
Levetiracetam ácido ^c	1,3	0,30
Compuesto relacionado A de levetiracetam ^{b,d}	1,9	—
Cualquier producto de degradación individual no especificado	—	0,10
Impurezas totales	—	1,0

^a (S)-2-Aminobutanamida.

^b Impurezas del proceso controladas en el fármaco. Se incluyen solo para fines de identificación. No se deben informar para el medicamento ni incluirse en las impurezas totales.

^c Ácido (S)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butanoico.

^d (S)-N-(1-Amino-1-oxobutan-2-il)-4-clorobutanamida.

REQUISITOS ADICIONALES

- **ENVASADO Y ALMACENAMIENTO:** Conservar en envases bien cerrados. Almacenar a temperatura ambiente controlada.
- **ETIQUETADO:** Cuando se especifica más de una prueba de *Disolución*, el etiquetado indica la prueba de *Disolución* usada solo si no se usa la *Prueba 1*.
- **ESTÁNDARES DE REFERENCIA USP** (11)
ER Levetiracetam USP