

Levetiracetam, Solución Oral

Tipo de Publicación	Boletín de Revisión
Fecha de Publicación	22–nov–2019
Fecha Oficial	01–dic–2019
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, Solución Oral. El propósito de la revisión es ampliar el límite superior del intervalo de pH de 6,3 a 7,0 para ser coherente con la especificación aprobada por la FDA.

El Boletín de Revisión de Levetiracetam, Solución Oral reemplaza la monografía oficial vigente y será incorporado en una próxima publicación.

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

Levetiracetam, Solución Oral

DEFINICIÓN

La Solución Oral de Levetiracetam contiene no menos de 90,0% y no más de 110,0% de la cantidad declarada de levetiracetam ($C_8H_{14}N_2O_2$).

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 A: Diluir 1 mL de ácido fosfórico con agua hasta 1 litro.

Solución B: Acetonitrilo

Fase móvil: Ver la *Tabla 1*.

Tabla 1

Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)
0	92	8
6	92	8
7	40	60
10	40	60
11	92	8
15	92	8

Solución estándar: 1,0 mg/mL de ER Levetiracetam USP en *Solución A*

Solución muestra: Nominalmente 1,0 mg/mL de levetiracetam, que se prepara según se indica a continuación. Transferir un volumen adecuado de Solución Oral a un matraz volumétrico adecuado para obtener una concentración final de 1,0 mg/mL de levetiracetam. Agregar un volumen de *Solución A* equivalente al 60% del volumen del matraz y someter a ultrasonido a temperatura ambiente durante 5 minutos, agitando intermitentemente. Dejar que la solución se enfríe y diluir con *Solución A* a volumen. Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 230 nm

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

Velocidad de flujo: 1,5 mL/min

Volumen de inyección: 20 µL

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 ($C_8H_{14}N_2O_2$) en la porción de Solución Oral 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%

IMPUREZAS

• IMPUREZAS ORGÁNICAS

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

Solución B: Acetonitrilo

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

Fase móvil: Ver la *Tabla 2*.

Tabla 2

Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)
0	100	0
7	95	5
20	90	10
30	75	25
35	50	50
40	50	50
41	100	0
50	100	0

Solución de aptitud del sistema: 0,2 mg/mL de ER Levetiracetam USP y 0,1 mg/mL de ER Compuesto Relacionado A de 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. Agregar la cantidad requerida de ER Compuesto Relacionado A de Levetiracetam USP, someter a ultrasonido hasta disolver y diluir con *Diluyente* a volumen. [NOTA—Esta solución contiene levetiracetam, levetiracetam ácido y compuesto relacionado A de levetiracetam.]

Solución estándar: 3 µg/mL de ER Levetiracetam USP en *Solución A*

Solución muestra: Nominalmente 2 mg/mL de levetiracetam, que se prepara según se indica a continuación. Transferir un volumen adecuado de Solución Oral a un matraz volumétrico adecuado. Agregar un volumen de *Solución A* equivalente al 60% del volumen del matraz y someter a ultrasonido a temperatura ambiente durante 5 minutos, agitando intermitentemente. Dejar que la solución se enfríe y diluir con *Solución A* a volumen. Pasar una porción de la solución a través de un filtro adecuado.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 210 nm

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

Temperatura de la columna: 45°

Velocidad de flujo: 1 mL/min

Volumen de inyección: 20 µL

Aptitud del sistema

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

Requisitos de aptitud

Resolución: No menos de 2,0 entre compuesto relacionado A 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 cada impureza en la porción de *Solución Oral* tomada:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_S) \times (C_S/C_U) \times (1/F) \times 100$$

- r_U = respuesta del pico de la impureza 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)
 F = factor de respuesta relativa para cada impureza (ver la *Tabla 3*)

Criterios de aceptación: Ver la *Tabla 3*.

Tabla 3

Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Factor de Respuesta Relativa	Criterios de Aceptación, No más de (%)
Levetiracetam	1,00	—	—
Compuesto relacionado A de levetiracetam ^{a, b}	1,38	—	—
Levetiracetam ácido ^c	1,46	0,92	0,3

Tabla 3 (continuación)

Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Factor de Respuesta Relativa	Criterios de Aceptación, No más de (%)
Cualquier producto de degradación individual no especificado	—	1,0	0,10
Impurezas totales	—	—	1,0

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

^b Esta es una impureza del proceso y se incluye solo para propósitos de identificación del pico.

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

PRUEBAS ESPECÍFICAS**Cambio en la redacción:**

- **PH** <791>: 4,8–~~7,0~~[▲] (BR 1-Dic-2019)
- **PRUEBAS DE RECuento MICROBIANO** <61> y **PRUEBAS DE MICROORGANISMOS ESPECÍFICOS** <62>: El recuento total de microorganismos aerobios no excede de 10² ufc/mL. El recuento total de hongos filamentosos y levaduras no excede de 10¹ ufc/mL. Cumple con los requisitos de las pruebas para determinar la ausencia de *Escherichia coli*.

REQUISITOS ADICIONALES

- **ENVASADO Y ALMACENAMIENTO:** Conservar en envases resistentes a la luz. Almacenar a temperatura ambiente controlada.
- **ESTÁNDARES DE REFERENCIA USP** <11>
ER Levetiracetam USP
ER Compuesto Relacionado A de Levetiracetam USP
(S)-N-(1-Amino-1-oxobutan-2-il)-4-clorobutanamida.
C₈H₁₅ClN₂O₂ 206,67