

Levetiracetam, Tabletas

Tipo de Publicación	Boletín de Revisión
Fecha de Publicación	23-feb-2018
Fecha Oficial	01-mar-2018
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. El propósito de esta revisión es agregar una prueba de disolución para incluir medicamentos que fueron aprobados con condiciones y criterios de aceptación distintos.

- *La Prueba de Disolución 4* fue validada usando una columna de 4,6 mm x 25 cm con relleno L1 de 5 µm, marca Inertsil ODS 2. El tiempo de retención típico para levetiracetam es 5 minutos.

El Boletín de Revisión de Levetiracetam, Tabletas reemplaza a la monografía oficial vigente de Levetiracetam, Tabletas. El Boletín de Revisión será incorporado en *USP 42-NF 37*.

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

Levetiracetam, Tabletas

DEFINICIÓN

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

IDENTIFICACIÓN

• A. ABSORCIÓN EN EL INFRARROJO (197K), (197A)

Solución estándar: 1 mg/mL de solución de ER Levetiracetam USP en solución, 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 acetona equivalente al 70% del volumen del matraz. Someter a ultrasonido durante 15 minutos. Diluir con acetona a volumen.

Estándar: Pasar 10 mL de *Solución estándar* a través de un filtro de membrana con un tamaño de poro de 0,45 µm. Evaporar la acetona del filtrado completamente para que se formen cristales. Raspar los cristales. Pesar 2–4 mg del residuo y 200 mg de KBr en un mortero. Mezclar y moler bien, y preparar el pellet de KBr.

Solución muestra: Transferir una cantidad de Tabletas reducidas a polvo fino (no menos de 20), equivalente a 250 mg de levetiracetam, a un matraz volumétrico de 50 mL. Agregar 35 mL de acetona. Someter a ultrasonido durante 15 minutos. Diluir con acetona a volumen.

Muestra: Pasar 10 mL de *Solución muestra* a través de un filtro de membrana con un tamaño de poro de 0,45 µm. Evaporar la acetona del filtrado completamente para que se formen cristales. Raspar los cristales. Pesar 2–4 mg del residuo y 200 mg de KBr en un mortero. Mezclar y moler bien, y preparar el pellet de KBr.

Análisis: Registrar los espectros del *Estándar* y de la *Muestra* entre 4000 cm⁻¹ y 650 cm⁻¹.

Criterios de aceptación: El espectro de la *Muestra* corresponde al del *Estándar*.

- B. 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 monobásico de potasio y 0,6 g/L de 1-heptanosulfonato de sodio, ajustada con ácido fosfórico a un pH de 2,8

Fase móvil: Acetonitrilo y *Solución amortiguadora* (8:92)

Diluyente: Acetonitrilo y agua (20:80)

Solución estándar: 0,35 mg/mL de ER Levetiracetam USP en *Diluyente*. Se puede someter a ultrasonido para facilitar la disolución.

Solución muestra: Nominalmente 0,4 mg/mL de levetiracetam, a partir de no menos de 20 Tabletas, finamente trituradas, en *Diluyente*. Se puede someter a ultrasonido para facilitar la disolución.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 220 nm

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

Velocidad de flujo: 2 mL/min

Volumen de inyección: 10 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 (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 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)

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

Medio: Agua; 900 mL

Aparato 2: 50 rpm

Tiempo: Ver la *Tabla 1*.

Tabla 1

Contenido por Tableta (mg/Tableta)	Tiempo (min)
250	15
500	15
750	15
1000	30

Solución amortiguadora: 6,8 g/L de fosfato monobásico de potasio, ajustada con hidróxido de potasio diluido a un pH de 5,6

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

Solución estándar: (L/1000) mg/mL en *Medio*, en donde L es la cantidad declarada por Tableta, en mg.

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 Levétiracetam

Modo: HPLC
Detector: UV 220 nm
Columna: 4,6 mm × 15 cm; relleno L1 de 5 µm
Velocidad de flujo: 1,2 mL/min
Volumen de inyección: 10 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 la cantidad disuelta de levétiracetam (C₈H₁₄N₂O₂), como porcentaje de la cantidad declarada:

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

r_U = respuesta del pico de la *Solución muestra*

r_S = respuesta del pico de la *Solución estándar*

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

L = cantidad declarada (mg/Tableta)

V = volumen de *Medio*, 900 mL

Tolerancias: No menos de 70% (Q) de la cantidad declarada de levétiracetam (C₈H₁₄N₂O₂) en 15 minutos para Tabletas con un contenido declarado de 250; 500 ó 750 mg; no menos de 80% (Q) de la cantidad declarada de levétiracetam (C₈H₁₄N₂O₂) en 30 minutos para Tabletas con un contenido declarado de 1000 mg

Prueba 2: Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que el producto cumple con la *Prueba de Disolución 2* de la USP.

Medio: Agua; 900 mL, desgasificado, si fuera necesario.

Aparato 2: 50 rpm

Tiempo: 15 min

Solución amortiguadora: 1,36 g/L de fosfato monobásico de potasio, ajustada con hidróxido de potasio al 10% a un pH de 5,0

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

Solución estándar: 54 µg/mL de ER Levétiracetam USP en *Medio*

Solución muestra: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado. Diluir una alícuota con *Medio* hasta obtener una concentración similar a la de la *Solución estándar*.

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: 30°

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 1,5

Desviación estándar relativa: No más de 1,0%

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular la cantidad disuelta de levétiracetam (C₈H₁₄N₂O₂), como porcentaje de la cantidad declarada:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_S) \times (C_S/L) \times D \times V \times 100$$

r_U = respuesta del pico de la *Solución muestra*

r_S = respuesta del pico de la *Solución estándar*

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

L = cantidad declarada (mg/Tableta)

D = factor de dilución de la *Solución muestra*

V = volumen de *Medio*, 900 mL

Tolerancias: No menos de 80% (Q) de la cantidad declarada de levétiracetam (C₈H₁₄N₂O₂)

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

Medio: Agua; 900 mL

Aparato 2: 50 rpm

Tiempo: 30 min

Solución amortiguadora, Fase móvil, Solución estándar, Solución muestra, Sistema cromatográfico, Aptitud del sistema y Análisis: Proceder según se indica en la *Prueba 1*.

Tolerancias: No menos de 80% (Q) de la cantidad declarada de levétiracetam (C₈H₁₄N₂O₂)

• **Prueba 4:** Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que el producto cumple con la *Prueba de Disolución 4* de la USP.

Medio: Agua; 900 mL

Aparato 2: 50 rpm

Tiempo: 30 min

Solución amortiguadora: 6,8 g/L de fosfato monobásico de potasio

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

Solución estándar: 0,28 mg/mL de ER Levétiracetam USP en *Medio*

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, desechando los primeros 2 mL. Diluir una alícuota del filtrado con *Medio*, si fuera necesario, hasta obtener una concentración similar a la de la *Solución estándar*.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 210 nm

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

Velocidad de flujo: 1 mL/min

Volumen de inyección: 10 µL

Tiempo de corrida: No menos de 2 veces el tiempo de retención de levétiracetam

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 cantidad disuelta de levétiracetam (C₈H₁₄N₂O₂), como porcentaje de la cantidad declarada:

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

r_U = respuesta del pico de la *Solución muestra*

r_S = respuesta del pico de la *Solución estándar*

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

V = volumen de *Medio*, 900 mL

D = factor de dilución de la *Solución muestra*

L = cantidad declarada (mg/Tableta)

Tolerancias: No menos de 85% (Q) de la cantidad declarada de levétiracetam (C₈H₁₄N₂O₂) (BR 01-mar-2018)

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

IMPUREZAS

• **IMPUREZAS ORGÁNICAS**

Solución amortiguadora: 6,8 g/L de fosfato monobásico de potasio y 0,85 g/L de 1-heptanosulfonato de sodio, ajustada con ácido fosfórico a un pH de 2,8

Fase móvil: Acetonitrilo y *Solución amortiguadora* (5:95)

Solución de aptitud del sistema: 3,6 µg/mL de ER Levetiracetam USP y 3,6 µg/mL de ER Compuesto Relacionado B de Levetiracetam USP en *Fase móvil*

Solución estándar: 3,6 µg/mL de ER Levetiracetam USP en *Fase móvil*

Solución muestra: Equivalente a 1,2 mg/mL de levetiracetam, a partir de no menos de 20 Tabletas, finamente trituradas, en *Fase móvil*. [NOTA—Someter a ultrasonido, si fuera necesario, y centrifugar la solución antes de pasarla a través de un filtro adecuado.]

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

Modo: HPLC

Detector: UV 200 nm

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

Velocidad de flujo: 1 mL/min

Volumen de inyección: 10 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 B de levetiracetam y levetiracetam, *Solución de aptitud del sistema*

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

Desviación estándar relativa: No más de 10,0%, *Solución estándar*

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*
Calcular el porcentaje de cada impureza en la porción de Tabletas tomada:

$$\text{Resultado} = (r_u/r_s) \times (C_s/C_u) \times (1/F) \times 100$$

r_u = respuesta del pico de cada 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 (ver la *Tabla 2*)

Criterios de aceptación: Ver la *Tabla 2*.

Tabla 2

Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Factor de Respuesta Relativa	Criterios de Aceptación, No más de (%)
Compuesto relacionado B de levetiracetam ^a	0,54	—	—
Levetiracetam	1,0	—	—
Compuesto relacionado A de levetiracetam ^{a,b}	1,7	—	—
Levetiracetam ácido ^c	2,1	0,79	0,3
Cualquier producto de degradación individual no especificado	—	1,0	0,1
Impurezas totales	—	—	0,6

^a Estas impurezas se listan solo para fines informativos. Son impurezas del proceso, las cuales se controlan en el fármaco.

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

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

REQUISITOS ADICIONALES

- **ENVASADO Y ALMACENAMIENTO:** Conservar en envases impermeables. 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
ER Compuesto Relacionado B de Levetiracetam USP
Clorhidrato de (S)-2-aminobutanamida.
C₄H₁₀N₂O · HCl 138,60