

Levetiracetam, Tabletas de Liberación Prolongada

Tipo de Publicación	Boletín de Revisión
Fecha de Publicación	27–dic–2019
Fecha Oficial	01–ene–2020
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 7 de Disolución* existente para contenidos adicionales, basándose en la aprobación de la FDA. La revisión también requiere un cambio en la enumeración de las tablas en las secciones de *Pruebas de Desempeño e Impurezas Orgánicas*.

El Boletín de Revisión de Levetiracetam, Tabletas de Liberación Prolongada 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, 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 ($C_8H_{14}N_2O_2$).

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 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 tetrahidrofurano 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 μ m.

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 tetrahidrofurano 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 μ m.

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 μ m.

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 \times 25 cm; relleno L7 de 5 μ m

Temperaturas

Columna: 30°

Muestreador automático: 10°

Velocidad de flujo: 1,5 mL/min

Volumen de inyección: 10 μ L

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 ($C_8H_{14}N_2O_2$) 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 litro 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 μ m.

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 205 nm

Columna: 4,6 mm \times 25 cm; relleno L7 de 5 μ m

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 litro 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/Tableta (%)	750 mg/Tableta (%)
1	1	22–42	16–36

Tabla 2 (continuación)

Tiempo de Muestreo (i)	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta	
		500 mg/Tableta (%)	750 mg/Tableta (%)
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 litro 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/Tableta.

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):

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

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

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

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

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 3*.

Tabla 3

Tiempo de Muestreo (i)	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta		
		500 mg/Tableta (%)	750 mg/Tableta (%)	1000 mg/Tableta (%)
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/Tableta.

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*

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):

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

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

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

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

- 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_3 = 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 este procedimiento, 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

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

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 :

$$\text{Resultado}_i = (r_U/r_S) \times C_5 \times V \times (1/L) \times 100$$

r_U = respuesta del pico de la *Solución muestra*

r_S = respuesta del pico de la *Solución estándar*

C_5 = 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

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 potasio y 0,23 g de hidróxido de sodio en 1 litro 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 μ m.

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):

$$\begin{aligned} \text{Resultado}_1 &= C_1 \times V \times (1/L) \times 100 \\ \text{Resultado}_2 &= \{[C_2 \times (V - V_S)] + (C_1 \times V_S)\} \times (1/L) \times 100 \\ \text{Resultado}_3 &= \{[C_3 \times [V - (2 \times V_S)]] + [(C_2 + C_1) \times V_S]\} \times (1/L) \times 100 \\ \text{Resultado}_4 &= \{[C_4 \times [V - (3 \times V_S)]] + [(C_3 + C_2 + C_1) \times V_S]\} \times (1/L) \times 100 \end{aligned}$$

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 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 este procedimiento, 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 litro 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

Para Tabletas de 1000 y 1500 mg: 1; 4 y 12 h

h (BR 1-ene-2020)

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. 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)

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

$$\begin{aligned} \text{Resultado}_1 &= C_1 \times V \times (1/L) \times 100 \\ \text{Resultado}_2 &= C_2 \times V \times (1/L) \times 100 + \text{Resultado}_1 \\ \text{Resultado}_3 &= C_3 \times V \times (1/L) \times 100 + \text{Resultado}_2 \\ \text{Resultado}_4 &= C_4 \times V \times (1/L) \times 100 + \text{Resultado}_3 \end{aligned}$$

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 y la Tabla 8. (BR 1-ene-2020)

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

Tabla 8

Tiempo de Muestreo (i)	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta	
		1000 mg/Tableta (%)	1500 mg/Tableta (%)
1	1	15–35	15–35
2	4	45–65	40–60
3	12	No menos de 80	No menos de 80 (BR 1-ene-2020)

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 litro 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 :

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

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 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 9**.

Tabla 9 (BR 1-ene-2020)

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*.

Prueba 9: Si el producto cumple con este procedimiento, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 9* 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 litro de agua.

Ajustar con solución de hidróxido de potasio al 50% (p/v) a un pH de 6,0; 900 mL.

Aparato 1: 100 rpm

Tiempos: 1; 2; 4 y 12 h

Solución amortiguadora: 5,0 g/L de fosfato monobásico de potasio en agua

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

Solución estándar: 0,56 mg/mL de ER Levetiracetam USP en *Medio*. Someter a ultrasonido hasta disolver, según sea necesario.

Solución muestra: Centrifugar una porción de la solución en análisis y usar el sobrenadante transparente.

[NOTA—Puede ser adecuado usar una velocidad de centrifugación de 2500 rpm durante 10 minutos.]

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 220 nm

Columna: 4,6 mm × 15 cm; relleno L7 de 5 µm

Velocidad de flujo: 1,5 mL/min

Volumen de inyección: 5 µL

Tiempo de corrida: No menos de 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):

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

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

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

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

C_i = concentración de levetiracetam en 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 10**.

Tabla 10 (BR 1-ene-2020)

Tiempo de Muestreo (i)	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
1	1	10–30
2	2	25–45
3	4	45–70
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*.

• **UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN** (905):

Cumplen con los requisitos.

IMPUREZAS

Cambio en la redacción:

• **IMPUREZAS ORGÁNICAS**

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

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 11**.**Tabla 11** (BR 1-ene-2020)

Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Criterios de Aceptación, No más de (%)
Compuesto relacionado B de levetiracetam ^{a, b}	0,40	—

Tabla 11 (BR 1-ene-2020) (continuación)

Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Criterios de Aceptación, No más de (%)
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