

## Levetiracetam, Tabletas de Liberación Prolongada

<b>Tipo de Publicación</b>	Boletín de Revisión
<b>Fecha de Publicación</b>	27–dic–2019
<b>Fecha Oficial</b>	01–ene–2020
<b>Comité de Expertos</b>	Monografías de Medicamentos Químicos 4
<b>Motivo de la Revisión</b>	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](mailto: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  $\mu$ 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  $\mu$ 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  $\mu$ 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  $\mu$ m

**Temperaturas**

**Columna:** 30°

**Muestreador automático:** 10°

**Velocidad de flujo:** 1,5 mL/min

**Volumen de inyección:** 10  $\mu$ 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  $\mu$ 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  $\mu$ 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  $\mu$ 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  $\mu\text{m}$ .

**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  $\mu\text{m}$

**Velocidad de flujo:** 1 mL/min

**Volumen de inyección**

**Para Tabletas de 500 y 750 mg:** 10  $\mu\text{L}$

**Para Tabletas de 1000 mg:** 5  $\mu\text{L}$

**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  $\mu\text{m}$ .

**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 ( $i$ ):

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

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

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

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

$C_i$  = 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 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 ( $i$ ):

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

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

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

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

$C_i$  = 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* ▲ 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  $\mu$ 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  $\mu$ m

**Temperatura de la columna:** 20°

**Velocidad de flujo:** 1 mL/min

**Volumen de inyección:** 5  $\mu$ 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 <sup>a, b</sup>	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 <sup>c</sup>	1,3	0,30
Compuesto relacionado A de levetiracetam <sup>b, d</sup>	1,9	—
Cualquier producto de degradación individual no especificado	—	0,10
Impurezas totales	—	1,0

<sup>a</sup> (S)-2-Aminobutanamida.<sup>b</sup> 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.<sup>c</sup> Ácido (S)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butanoico.<sup>d</sup> (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