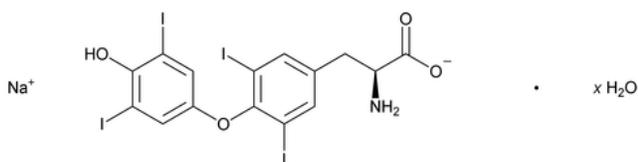


Levotiroxina Sódica



$C_{15}H_{10}I_4NNaO_4 \cdot xH_2O$ (anhidra) 798,85
L-Tirosina, O-(4-hidroxy-3,5-diiodofenil)-3,5-diiodo-,
monosodium salt, hydrate;
L-Tirosina monosódica hidrato [25416-65-3].
Anhídra [55-03-8].

DEFINICIÓN

La Levotiroxina Sódica es la sal sódica de L-3,3',5,5'-tetrayodotironina. Contiene no menos de 97,0% y no más de 103,0% de levotiroxina sódica ($C_{15}H_{10}I_4NNaO_4$), calculado con respecto a la sustancia anhídra.

IDENTIFICACIÓN

- A. ABSORCIÓN EN EL INFRARROJO** (197)
[NOTA—Se pueden usar los métodos descritos en (197K) o (197A).]
- B.** El tiempo de retención del pico principal de la *Solución muestra* corresponde al de la *Solución estándar*, según se obtienen en la *Valoración*.
- C. IDENTIFICACIÓN—PRUEBAS GENERALES** (191), *Pruebas Químicas de Identificación, Sodio*
Solución muestra: A 200 mg, agregar 2 mL de ácido sulfúrico 2 N. Calentar en un baño de agua y luego calentar con cuidado sobre una llama directa, aumentando la temperatura gradualmente hasta aproximadamente 600°. [NOTA—También se pueden usar procedimientos alternativos para incinerar el material.] Continuar la incineración hasta que la mayoría de las partículas hayan desaparecido. Disolver el residuo en 2 mL de agua.
Criterios de aceptación: La *Solución muestra* cumple con los requisitos de la prueba A.

VALORACIÓN

- PROCEDIMIENTO**
Fase móvil: Acetonitrilo y agua (4:6) que contenga 0,5 mL de ácido fosfórico por cada 1000 mL.
Solución A: 400 mg de hidróxido de sodio en 500 mL de agua. Enfriar y agregar 500 mL de metanol.
Solución madre de levotiroxina: 0,4 mg/mL de ER Levotiroxina USP en *Solución A*
Solución madre de liotironina: 0,4 mg/mL de liotironina, a partir de ER Liotironina USP en *Solución A*. Realizar una dilución 1:100 de esta solución usando *Fase móvil*.
Solución estándar: 10 µg/mL de levotiroxina, a partir de *Solución madre de levotiroxina* y 0,2 µg/mL de liotironina, a partir de *Solución madre de liotironina* en *Fase móvil*
Solución muestra: 10 µg/mL de Levotiroxina Sódica en *Fase móvil*. [NOTA—Se puede usar una pequeña cantidad de hidróxido de sodio metanólico 0,01 M para facilitar la disolución de la muestra.]
Sistema cromatográfico
(Ver *Cromatografía* (621), *Aptitud del Sistema*.)
Modo: HPLC
Detector: UV 225 nm
Columna: 4,6 mm × 25 cm; relleno L10
Velocidad de flujo: 1,5 mL/min
Volumen de inyección: 100 µL
Aptitud del sistema
Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Resolución: No menos de 5,0 entre liotironina y levotiroxina

Desviación estándar relativa: No más de 2,0% para levotiroxina

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular el porcentaje de levotiroxina sódica

($C_{15}H_{10}I_4NNaO_4$) en la porción de Levotiroxina Sódica tomada:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_S) \times (C_S/C_U) \times (M_{r1}/M_{r2}) \times 100$$

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

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

C_S = concentración de ER Levotiroxina USP en la *Solución estándar* (µg/mL)

C_U = concentración de Levotiroxina Sódica en la *Solución muestra* (µg/mL)

M_{r1} = peso molecular de levotiroxina sódica, 798,85

M_{r2} = peso molecular de levotiroxina, 776,87

Criterios de aceptación: 97,0%–103,0% con respecto a la sustancia anhídra

IMPUREZAS

[NOTA—Basándose en la ruta sintética usada, realizar el *Procedimiento 1* o el *Procedimiento 2* de *Impurezas Orgánicas*. Se recomienda el *Procedimiento 2* cuando los compuestos relacionados provistos en la *Tabla 3* pueden estar presentes.]

• IMPUREZAS ORGÁNICAS, PROCEDIMIENTO 1

Diluyente: Acetonitrilo y agua (1:1)

Solución A: Diluir 5 mL de ácido fosfórico con *Diluyente* hasta 100,0 mL.

Fase móvil: Disolver 1,0 g de 1-heptanosulfonato de sodio en 200 mL de agua. Agregar 200 mL de acetonitrilo, 400 mL de metanol y 1,0 mL de ácido fosfórico. Diluir con agua hasta 1 litro.

Solución madre del estándar 1: Transferir 25 mg de ER Levotiroxina USP a un matraz volumétrico de 100 mL. Agregar 50 mL de *Diluyente* y 1 gota de hidróxido de sodio 10 N y someter a ultrasonido hasta que se disuelva. Agregar 7 mL de *Solución A* y diluir con *Diluyente* a volumen.

Solución madre del estándar 2: Transferir 25 mg de ER Liotironina USP a un matraz volumétrico de 100 mL. Agregar 50 mL de *Diluyente* y 1 gota de hidróxido de sodio 10 N y someter a ultrasonido hasta que se disuelva. Agregar 7 mL de *Solución A* y diluir con *Diluyente* a volumen.

Solución de aptitud del sistema: Transferir 5,0 mL de *Solución madre del estándar 1* y de *Solución madre del estándar 2* a un matraz volumétrico de 100 mL. Agregar 7 mL de *Solución A* y diluir con *Diluyente* a volumen.

Solución estándar: Transferir 4,0 mL de *Solución de aptitud del sistema* a un matraz volumétrico de 100 mL. Agregar 7 mL de *Solución A* y diluir con *Diluyente* a volumen.

Solución muestra: Transferir 25 mg de Levotiroxina Sódica a un matraz volumétrico de 100 mL. Agregar 50 mL de *Diluyente* y someter a ultrasonido hasta que se disuelva. Agregar 7 mL de *Solución A* y diluir con *Diluyente* a volumen.

Solución blanco: Transferir 7 mL de *Solución A* a un matraz volumétrico de 100 mL y diluir con *Diluyente* a volumen.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 225 nm

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

Temperatura de la columna: 35°

Velocidad de flujo: 1,5 mL/min

Volumen de inyección: 15 µL

Aptitud del sistema**Muestras:** Solución de aptitud del sistema y Solución estándar**Requisitos de aptitud****Resolución:** No menos de 5,0 entre levotiroxina y liotironina, Solución de aptitud del sistema**Desviación estándar relativa:** No más de 2,0% para el pico de levotiroxina, Solución estándar**Análisis****Muestras:** Solución estándar, Solución muestra y Solución blanco

[NOTA—Registrar los cromatogramas durante al menos 6 veces el tiempo de retención del pico de levotiroxina. Verificar que ningún pico eluya en la Solución blanco a los tiempos de retención esperados para levotiroxina y compuestos relacionados.]

Calcular el porcentaje de área para cada compuesto relacionado en la porción de Levotiroxina Sódica tomada:

$$\text{Resultado} = (r_i/r_s) \times (C_s/C_i) \times (M_{r1}/M_{r2}) \times 100$$

 r_i = respuesta del pico de cada impureza de la Solución muestra r_s = respuesta del pico de levotiroxina de la Solución estándar C_s = concentración de ER Levotiroxina USP en la Solución estándar (mg/mL) C_i = concentración de Levotiroxina Sódica en la Solución muestra (mg/mL) M_{r1} = peso molecular de levotiroxina sódica, 798,85 M_{r2} = peso molecular de levotiroxina, 776,87

[NOTA—El factor de respuesta relativa para las impurezas provistas en la Tabla 1 es 1,00. Se debe asignar a todos los picos de impurezas no especificadas un factor de respuesta relativa de 1,00.]

No tomar en cuenta los picos correspondientes a los de la Solución blanco ni los picos correspondientes a menos de 0,03%.

Criterios de aceptación: Ver la Tabla 1.**Tabla 1**

| Nombre | Tiempo de Retención Relativo | Criterios de Aceptación, No más de (%) |
|--|------------------------------|--|
| Liotironina | 0,65–0,70 | 1,0 |
| β-Hidroxi-T4 ^a | 0,71–0,76 | 0,15 |
| Levotiroxina | 1,0 | — |
| Ácido T4-hidroxiacético ^b | 1,13–1,28 | 0,15 |
| N-Formil-T4 ^c y T4-acetamida ^d | 1,47–1,53 | 0,15 |
| N-Acetil-T4 ^e | 1,50–1,86 | 0,20 |
| Ácido T4-acético ^f | 2,42–2,51 | 0,30 |
| T4-Aldehído ^g | 3,17–3,45 | 0,15 |
| Ácido T4-benzoico ^h | 3,46–3,70 | 0,15 |
| Impurezas individuales no especificadas | — | 0,10 |

Tabla 1 (continuación)

| Nombre | Tiempo de Retención Relativo | Criterios de Aceptación, No más de (%) |
|-------------------|------------------------------|--|
| Impurezas totales | — | 2,0 |

^a O-(4-Hidroxi-3,5-diyodofenil)-3,5-diyodo-β-hidroxi-L-tirosina.^b Ácido 2-hidroxi-2-[4-(4-hidroxi-3,5-diyodofenoxi)-3,5-diyodofenil]acético.^c N-Formil-O-(4-hidroxi-3,5-diyodofenil)-3,5-diyodo-L-tirosina.^d 2-[4-(4-Hidroxi-3,5-diyodofenoxi)-3,5-diyodofenil]acetamida.^e N-Acetil-O-(4-hidroxi-3,5-diyodofenil)-3,5-diyodo-L-tirosina.^f Ácido 2-[4-(4-hidroxi-3,5-diyodofenoxi)-3,5-diyodofenil]acético.^g 4-(4-Hidroxi-3,5-diyodofenoxi)-3,5-diyodobenzaldehído.^h Ácido 4-(4-hidroxi-3,5-diyodofenoxi)-3,5-diyodobenzoico.**Cambio en la redacción:****• IMPUREZAS ORGÁNICAS, PROCEDIMIENTO 2****Solución A:** Disolver 9,7 g de ácido sulfámico en 2000 mL de agua. Agregar 1,5 g de hidróxido de sodio, mezclar hasta disolver. Ajustar con hidróxido de sodio 2 N a un pH de 2,0.**Solución B:** Acetonitrilo**Fase móvil:** Ver la Tabla 2.**Tabla 2**

| Tiempo (min) | Solución A (%) | Solución B (%) |
|--------------|----------------|----------------|
| 0 | 70 | 30 |
| 10 | 70 | 30 |
| 40 | 20 | 80 |
| 50 | 20 | 80 |
| 53 | 70 | 30 |
| 75 | 70 | 30 |

Diluyente 1: Metanol y Solución A (90:10)**Diluyente 2:** Acetonitrilo y Solución A (30:70) Mezclar con Diluyente 1 (1:1).**Solución de identificación:** ▲0,2 mg/mL de ER Mezcla de Identificación de Picos de Levotiroxina USP en Diluyente 2 ▲ (IRA 1-Sep-2019)**Solución madre del estándar:** 0,1 mg/mL de ER

Levotiroxina USP y de ER Liotironina USP en Diluyente 1

Solución estándar: 0,002 mg/mL de ER Levotiroxina USP y de ER Liotironina USP, que se prepara usando Solución madre del estándar en Diluyente 2.**Solución de sensibilidad:** 0,0002 mg/mL de ER Levotiroxina USP y de ER Liotironina USP, que se prepara usando Solución estándar en Diluyente 2.**Solución muestra:** Disolver una cantidad de Levotiroxina Sódica en Diluyente 1 para obtener una solución con una concentración conocida de aproximadamente 1,0 mg/mL. Diluir adicionalmente una porción de esta solución con Diluyente 2 hasta obtener una solución con una concentración conocida de aproximadamente 0,2 mg/mL.**Solución blanco:** Usar Diluyente 2.**Sistema cromatográfico**

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

Modo: HPLC**Detector:** UV 225 nm**Columna:** 4,0 mm × 15 cm; relleno L1 de 3 µm**Velocidad de flujo:** 1,0 mL/min**Volumen de inyección:** 25 µL**Aptitud del sistema****Muestras:** Solución estándar y Solución de sensibilidad

Requisitos de aptitud

Resolución: No menos de 5 entre levotiroxina y liotironina, *Solución estándar*

Relación señal-ruido: No menos de 5 para cada pico, *Solución de sensibilidad*, calculada según se indica a continuación:

$$\text{Resultado} = (2H)/h$$

H = altura medida del pico
h = amplitud del ruido promedio medido de la línea base

Análisis

Muestras: *Solución de identificación, Solución estándar, Solución muestra y Solución blanco*

[NOTA—Identificar los componentes basándose en sus tiempos de retención relativos provistos en la *Tabla 3*.]

Calcular el porcentaje de liotironina sódica en la porción de Levotiroxina Sódica tomada:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_S) \times (C_S/C_U) \times (M_{r1}/M_{r2}) \times 100$$

r_U = respuesta del pico de liotironina de la *Solución muestra*
r_S = respuesta del pico de liotironina de la *Solución estándar*
C_S = concentración de ER Liotironina USP en la *Solución estándar* (mg/mL)
C_U = concentración de Levotiroxina Sódica en la *Solución muestra* (mg/mL)
M_{r1} = peso molecular de liotironina sódica, 672,96
M_{r2} = peso molecular de liotironina, 650,98

Calcular el porcentaje de cualquier otra impureza en la porción de Levotiroxina Sódica tomada:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_S) \times (C_S/C_U) \times (M_{r1}/M_{r2}) \times 100$$

r_U = respuesta del pico de cualquier impureza de la *Solución muestra*
r_S = respuesta del pico de levotiroxina de la *Solución estándar*
C_S = concentración de ER Levotiroxina USP en la *Solución estándar* (mg/mL)
C_U = concentración de Levotiroxina Sódica en la *Solución muestra* (mg/mL)
M_{r1} = peso molecular de levotiroxina sódica, 798,85
M_{r2} = peso molecular de levotiroxina, 776,87

[NOTA—El factor de respuesta relativa para las impurezas provistas en la *Tabla 3* es 1,00. Se debe asignar a todos los picos de impurezas no especificadas un factor de respuesta relativa de 1,00.]

No tomar en cuenta los picos correspondientes a los de la *Solución blanco* ni los picos correspondientes a menos de 0,03%.

Criterios de aceptación: Ver la *Tabla 3*.

Tabla 3

| Nombre | Tiempo de Retención Relativo | Criterios de Aceptación, No más de (%) |
|-------------|------------------------------|--|
| Liotironina | 0,65 | 1,0 |

Tabla 3 (continuación)

| Nombre | Tiempo de Retención Relativo | Criterios de Aceptación, No más de (%) |
|--|------------------------------|--|
| Monoclorotriyodotironina ^a | 0,94 | 0,15 |
| Levotiroxina <i>N</i> -metilamida ^b | 0,97 | 0,15 |
| Levotiroxina | 1,0 | — |
| Ácido triyodotiroacético o ácido T3-acético ^c | 1,57 | 0,15 |
| O-(4-Hidroxi-3,5-diyodofenil)tiroxina o T6 ^d | 1,61 | 0,50 |
| O-Metil-tetrayodotiroetilamina u O-Metil-T4-amina ^e | 1,76 | 0,30 |
| Ácido T4-acético ^f | 1,79 | 0,30 |
| Impurezas individuales no especificadas | — | 0,10 |
| Impurezas totales | — | 2,0 |

^a Ácido (S)-2-amino-3-[3-cloro-4-(4-hidroxi-3,5-diyodofenoxi)-5-yodofenil]propanoico.

^b (S)-2-Amino-3-[4-(4-hidroxi-3,5-diyodofenoxi)-3,5-diyodofenil]-*N*-metilpropanamida.

^c Ácido [4-(4-hidroxi-3-yodofenoxi)-3,5-diyodofenil]acético.

^d Ácido (S)-2-amino-3-[4-[4-(4-hidroxi-3,5-diyodofenoxi)-3,5-diyodofenil]propanoico.

^e 2-[4-(3,5-Diyodo-4-metoxifenoxi)-3,5-diyodofenil]etanamina.

^f Ácido 2-(4-(4-hidroxi-3,5-diyodofenoxi)-3,5-diyodofenil)acético.

PRUEBAS ESPECÍFICAS

- **ROTACIÓN ÓPTICA** (781S), *Procedimientos, Rotación Específica*
Solución muestra: Equivalente a 30 mg/mL de Levotiroxina Sódica anhidra en alcohol e hidróxido de sodio 1 N (2:1)
Criterios de aceptación: -5° a -6°
- **DETERMINACIÓN DE AGUA** (921), *Método I*: No más de 11,0%

REQUISITOS ADICIONALES

- **ENVASADO Y ALMACENAMIENTO:** Conservar en envases impermeables. Proteger de la luz. Almacenar de acuerdo con las instrucciones del etiquetado.
- **ETIQUETADO:** Si se usa una prueba para *Impurezas Orgánicas* diferente del *Procedimiento 1*, el etiquetado indica la prueba con la que cumple el artículo.

Cambio en la redacción:

- **ESTÁNDARES DE REFERENCIA USP** (11)

ER Levotiroxina USP
O-(4-Hidroxi-3,5-diyodofenil)-3,5-diyodo-L-tirosina.
C₁₅H₁₁I₄NO₄ 776,87

▲ER Mezcla de Identificación de Picos de Levotiroxina USP
Levotiroxina sódica con el agregado de liotironina, ácido triyodotiroacético y ácido tetrayodotiroacético en metanol.▲ (IRA 1-Sep-2019)

ER Levotiroxina Sódica USP
ER Liotironina USP
O-(4-Hidroxi-3-yodofenil)-3,5-diyodoL-tirosina.
C₁₅H₁₂I₃NO₄ 650,98