

Levotiroxina Sódica, Tabletas

Tipo de Publicación	Boletín de Revisión
Fecha de Publicación	27–sep–2019
Fecha Oficial	01–oct–2019
Comité de Expertos	Monografías de Medicamentos Químicos 3
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 3 ha revisado la monografía de Levotiroxina Sódica, Tabletas. El propósito de esta revisión es agregar la *Prueba de Disolución 5* para incluir medicamentos aprobados por la FDA con condiciones y/o tolerancias de disolución distintas a las de las pruebas de disolución existentes.

- La *Prueba de Disolución 5* fue validada usando una columna de 4,6 mm x 7,5 cm con relleno L10 de 5 µm, marca Waters XSelect HSS Cyano. El tiempo de retención típico para levotiroxina es aproximadamente 6,5 minutos.

El Boletín de Revisión de Levotiroxina Sódica, Tabletas reemplaza la monografía oficial vigente y será incorporado en una próxima publicación.

Para cualquier pregunta, por favor contactar a Andrea F. Carney, Enlace Científico (301-816-8155 o afc@usp.org).

Levotiroxina Sódica, Tabletas

DEFINICIÓN

Las Tabletas de Levotiroxina Sódica contienen no menos de 95,0% y no más de 105,0% de la cantidad declarada de levotiroxina sódica ($C_{15}H_{10}I_4NNaO_4$).

IDENTIFICACIÓN

- **A.** El tiempo de retención del pico principal de la *Solución muestra* corresponde al del pico de levotiroxina de la *Solución estándar*, según se obtienen en la *Valoración*.

VALORACIÓN

• PROCEDIMIENTO

[NOTA—Usar la *Solución muestra 2* para Tabletas que declaran cumplir con los requisitos de la *Prueba de Disolución 3*. Para todos los demás productos, usar la *Solución muestra*.]

Fase móvil: Acetonitrilo y agua (4:6) que contenga 0,5 mL de ácido fosfórico por litro de la mezcla.

Solución A: Disolver 400 mg de hidróxido de sodio en 500 mL de agua. Enfriar y agregar 500 mL de metanol.

Diluyente: Metanol y agua (6:4) que contenga 0,5 mL de ácido fosfórico por litro de la mezcla.

Solución madre de levotiroxina: 0,4 mg/mL de ER Levotiroxina USP en *Solución A*

Solución madre de liotironina: 0,4 mg/mL de ER Liotironina USP en *Solución A*. Hacer 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: Transferir el equivalente a aproximadamente 100 µg de levotiroxina sódica, a partir de Tabletas reducidas a polvo fino (no menos de 20), a un tubo de centrífuga, agregar dos perlas de vidrio, pipetear y transferir 10 mL de *Fase móvil* al tubo, y mezclar usando un mezclador de vórtice durante 3 minutos. Centrifugar hasta obtener un sobrenadante transparente, filtrando si fuera necesario.

Solución muestra 2 (para Tabletas que declaran cumplir con los requisitos de la Prueba de Disolución 3): Colocar el número apropiado de Tabletas (ver la *Tabla 1*) en un recipiente adecuado, agregar 100,0 mL de *Diluyente* y agitar mecánicamente durante al menos 30 minutos, o hasta que las Tabletas se desintegren por completo. Pasar a través de un filtro de PTFE con un tamaño de poro de 0,45 µm.

Tabla 1

Contenido de la Tableta (µg/Tableta de Levotiroxina Sódica)	Número de Tabletas
Menos de 100	20
Al menos 100 pero menos de 200	15
200 o más	10

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 el pico de levotiroxina

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*
Calcular el porcentaje de la cantidad declarada de levotiroxina sódica ($C_{15}H_{10}I_4NNaO_4$) en la porción de Tabletas 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 la *Solución muestra*

r_S = respuesta del pico de la *Solución estándar*

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

C_U = concentración nominal 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: 95,0%–105,0%

PRUEBAS DE DESEMPEÑO

Cambio en la redacción:

• DISOLUCIÓN (711)

[NOTA—Todos los recipientes que estén en contacto con soluciones que contengan levotiroxina sódica deben ser de vidrio.]

Prueba 1

Medio: Ácido clorhídrico 0,01 N que contenga lauril sulfato de sodio al 0,2%; 500 mL

Aparato 2: 50 rpm

Tiempo: 45 min

Fase móvil: Metanol y ácido fosfórico al 0,1% (6:4)

Solución madre del estándar: 0,1 mg/mL de ER Levotiroxina USP en metanol

Solución estándar: Diluir la *Solución madre del estándar* con *Medio* hasta obtener una solución con una concentración similar a la esperada en la *Solución muestra*.

Solución muestra: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado. [NOTA—Antes de usar, verificar que los filtros no provoquen pérdida por absorción del fármaco.]

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 225 nm

Columna: 4,6 mm × 25 cm; relleno L1

Velocidad de flujo: 2 mL/min

Volumen de inyección: 800 µL

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Factor de asimetría: No más de 1,5

Desviación estándar relativa: No más de 4,0% para levotiroxina

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*
Calcular la cantidad disuelta de levotiroxina sódica ($C_{15}H_{10}I_4NNaO_4$), como porcentaje de la cantidad declarada.

Tolerancias: No menos de 70% (Q) de la cantidad declarada de levotiroxina sódica ($C_{15}H_{10}I_4NNaO_4$)

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

Medio, Aparato 2, Fase móvil, Solución estándar, Solución muestra, Sistema cromatográfico y Aptitud del sistema: Proceder según se indica en *Prueba 1*.

Tiempo: 15 min

Análisis

Muestras: *Solución estándar y Solución muestra*
Calcular la cantidad disuelta de levotiroxina sódica ($C_{15}H_{10}I_4NNaO_4$), como porcentaje de la cantidad declarada.

Tolerancias: No menos de 80% (Q) de la cantidad declarada de levotiroxina sódica ($C_{15}H_{10}I_4NNaO_4$)

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

Medio, Aparato 2, Tiempo, Solución estándar y Solución muestra: Proceder según se indica en *Prueba 1*.

[NOTA—Filtrar la *Solución estándar* de manera idéntica a la usada para la *Solución muestra*.]

Fase móvil: Acetonitrilo y agua (35:65) que contenga 0,5 mL de ácido fosfórico por litro de la mezcla.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 225 nm

Columna: 4,6 mm × 25 cm; relleno L10 de 5 µm

Temperatura de la columna: 30°

Velocidad de flujo: 1,5 mL/min

Volumen de inyección: 100 µL

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Factor de asimetría: No más de 1,5

Desviación estándar relativa: No más de 4,0%

Análisis

Muestras: *Solución estándar y Solución muestra*
Calcular la cantidad disuelta de levotiroxina sódica ($C_{15}H_{10}I_4NNaO_4$), como porcentaje de la cantidad declarada.

Tolerancias: No menos de 80% (Q) de la cantidad declarada de levotiroxina sódica ($C_{15}H_{10}I_4NNaO_4$)

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

[NOTA—No usar agitadores de paletas con recubrimiento sintético.]

Medio: Ácido clorhídrico 0,01 N; 500 mL para Tabletas con un contenido declarado entre 25 y 175 µg de levotiroxina sódica; y 900 mL para Tabletas con un contenido declarado de 200 ó 300 µg de levotiroxina sódica

Aparato 2: 75 rpm

Tiempo: 45 min

Fase móvil: Acetonitrilo, agua y ácido fosfórico (500:700:2)

Solución madre del estándar: Transferir aproximadamente 100 mg de ER Levotiroxina USP a un matraz volumétrico de 100 mL. Agregar 80 mL de alcohol y 1 mL de ácido clorhídrico 1 N, someter a ultrasonido durante 2 minutos, diluir con alcohol a volumen y mezclar.

Solución estándar: Diluir la *Solución madre del estándar* con una mezcla de alcohol y agua (1:1) hasta obtener una concentración de 0,01 mg/mL de levotiroxina. Diluir la solución resultante con *Medio* hasta obtener una concentración final similar a la esperada en la *Solución muestra*.

Solución muestra: Muestrear según *Disolución* (711). Centrifugar la solución en análisis.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 225 nm

Columna: 4,0 mm × 12,5 cm; relleno L7

Velocidad de flujo: 1,5 mL/min

Volumen de inyección: 500 µL

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Factor de asimetría: No más de 1,5

Desviación estándar relativa: No más de 4,0% para levotiroxina

Análisis

Muestras: *Solución estándar y Solución muestra*
Calcular la cantidad disuelta de levotiroxina sódica ($C_{15}H_{10}I_4NNaO_4$), como porcentaje de la cantidad declarada.

Tolerancias: No menos de 80% (Q) de la cantidad declarada de levotiroxina sódica ($C_{15}H_{10}I_4NNaO_4$)

Prueba 5: Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 5* de la USP.

Medio: Ácido clorhídrico 0,01 N que contenga lauril sulfato de sodio al 0,2%; 500 mL

Aparato 2: 50 rpm

Tiempo: 30 min

Fase móvil: Acetonitrilo, agua y ácido fosfórico (32: 68: 0,05)

Solución madre del estándar: Transferir

aproximadamente 25 mg de ER Levotiroxina USP a un matraz volumétrico de 250 mL. Agregar 50 mL de metanol, someter a ultrasonido hasta disolver y diluir con metanol a volumen.

Solución estándar: 0,0004 mg/mL de ER Levotiroxina USP, a partir de *Solución madre del estándar* en *Medio*

Solución muestra: Recoger la muestra usando una jeringa de vidrio y una cánula adecuadas.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 225 nm

Columna: 4,6 mm × 7,5 cm; relleno L10 de 5 µm

Temperaturas

Muestreador automático: 10°

Columna: 30°

Velocidad de flujo: 1 mL/min

Volumen de inyección: 80 µL

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Factor de asimetría: No más de 1,5

Desviación estándar relativa: No más de 4,0% para levotiroxina

Análisis

Muestras: *Solución estándar y Solución muestra*
Calcular la cantidad disuelta de levotiroxina sódica ($C_{15}H_{10}I_4NNaO_4$), como porcentaje de la cantidad declarada.

$$\text{Resultado} = (r_U/r_S) \times C_S \times V \times (M_{r1}/M_{r2}) \times (1/L) \times 100$$

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* (mg/mL)

V = volumen de *Medio*, 500 mL

M_{r1} = peso molecular de levotiroxina sódica, 798,85
 M_{r2} = peso molecular de levotiroxina, 776,87
 L = cantidad declarada (mg/Tableta)

Tolerancias: No menos de 80% (Q) de la cantidad declarada de levotiroxina sódica ($C_{15}H_{10}I_4NNaO_4$)▲ (BR 1-Oct-2019)

- **UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN** <905>: Cumplen con los requisitos.

IMPUREZAS

- **LÍMITE DE LIOTIRONINA SÓDICA**

[NOTA—Usar la *Solución muestra 2* para Tabletas que declaran cumplir con los requisitos de la *Prueba de Disolución 3*. Para todos los demás productos, usar la *Solución muestra*.]

Fase móvil, Solución madre de liotironina, Solución estándar, Solución muestra, Sistema cromatográfico y Aptitud del sistema: Proceder según se indica en la *Valoración*.

Solución estándar de liotironina: 0,2 µg/mL de liotironina, a partir de *Solución madre de liotironina*, en *Fase móvil*

Análisis

Muestras: *Solución muestra* y *Solución estándar de liotironina*

Calcular el porcentaje de liotironina sódica ($C_{15}H_{11}I_3NNaO_4$) en la porción de Tabletas 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 de liotironina*

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

C_U = concentración nominal de levotiroxina sódica en la *Solución muestra* (µg/mL)

M_{r1} = peso molecular de liotironina sódica, 672,96

M_{r2} = peso molecular de liotironina, 650,98

Criterios de aceptación: No más de 2,0% de liotironina sódica

REQUISITOS ADICIONALES

- **ENVASADO Y ALMACENAMIENTO:** Conservar en envases impermeables y resistentes a la luz.
- **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 Levotiroxina USP
ER Liotironina USP