

**EL TEXTO EN COLOR ROJO HA SIDO MODIFICADO**

Con fundamento en el numeral 4.11.1 de la Norma Oficial Mexicana NOM-001-SSA1-2010, se publica el presente proyecto a efecto de que los interesados, a partir del 1º de agosto y hasta el 30 de septiembre de 2015, lo analicen, evalúen y envíen sus observaciones o comentarios en idioma español y con el sustento técnico suficiente ante la CPFEUM, sito en Río Rhin número 57, colonia Cuauhtémoc, código postal 06500, México, D.F. Fax: 5207 6890  
Correo electrónico: [consultas@farmacopea.org.mx](mailto:consultas@farmacopea.org.mx).

**LEVOTIROXINA SÓDICA. TABLETAS**

Contienen levotiroxina sódica, equivalente a no menos del 95.0 % y no más del 105.0 % de la cantidad  $C_{15}H_{10}I_4NNaO_4$  indicada en el marbete.

**SUSTANCIAS DE REFERENCIA.** Levotiroxina y liotironina, manejar de acuerdo a las instrucciones de uso.

**Precaución:** todo el material en contacto con las soluciones de levotiroxina sódica debe ser de vidrio.

**ENSAYOS DE IDENTIDAD**

**A. MGA 0241, Capa delgada.**

**Soporte.** Celulosa cromatográfica. Capa de 0.1 mm de espesor.

**Fase móvil.** Mezclar y agitar en un embudo de separación alcohol *ter*-amílico:agua:hidróxido de amonio, (5:4:1), dejar reposar, descartar la capa inferior y pasar la capa superior a la cámara cromatográfica, taponarla y dejar saturar durante 1 h.

**Preparación de referencia.** Pesar una cantidad de la SRef de levotiroxina equivalente a 15 mg de levotiroxina anhidra, pasar a un matraz volumétrico de 100 mL, disolver y llevar al aforo con una mezcla de metanol-hidróxido de amonio (19:1), mezclar. Pasar una alícuota de 10 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 50 mL, llevar al aforo con la misma mezcla de disolventes y mezclar. Esta solución contiene 30 µg/mL de levotiroxina anhidra.

**Preparación de la muestra.** Pesar no menos de 20 tabletas, calcular su peso promedio y triturar hasta polvo fino, pesar una cantidad del polvo equivalente a 60 µg de levotiroxina sódica anhidra, pasar a un tubo de centrifuga, agregar 2 mL exactamente medidos de una mezcla de metanol-hidróxido de amonio (19:1), centrifugar durante 10 min y emplear el sobrenadante para la prueba.

**Revelador.** Mezclar y agitar vigorosamente 65 volúmenes de una solución de ácido clorhídrico 2 N con 50 volúmenes de solución de arsenito de sodio al 10 % (m/v) en solución de hidróxido de sodio 1 N. Mezclar un volumen de esta solución con 5 volúmenes de una solución de cloruro férrico al 2.7 % en solución de ácido clorhídrico 2 N y 5 volúmenes de una solución de ferricianuro de potasio al 3.5 % (m/v), preparada en el momento de su uso.

**Procedimiento.** Aplicar a la cromatoplaque, en carriles separados, 10 µL de la preparación de referencia y 10 µL de la preparación de la muestra. Desarrollar el cromatograma, dejar correr la fase móvil hasta ¾ partes arriba de la línea de aplicación. Retirar la cromatoplaque de la cámara, marcar el frente de la fase móvil, secar con corriente de aire, rociar con el revelador y observar. La mancha principal de color azul obtenida en el cromatograma con la preparación de la muestra, corresponde en valor de  $R_F$  a la obtenida en el cromatograma con la preparación de referencia.

**B. MGA 0241, CLAR.** El tiempo de retención obtenido para el pico principal en el cromatograma con la preparación de la muestra, corresponde al obtenido para levotiroxina en el cromatograma con la solución de trabajo de la preparación de referencia, según se indica en la Valoración.

**UNIFORMIDAD DE DOSIS. MGA 0299.** Cumple los requisitos.

**DISOLUCIÓN. MGA 0291, Aparato 2.** Q = 70.0 %.

**Medio de disolución.** Solución de lauril sulfato de sodio al 0.2 % (m/v) en ácido clorhídrico 0.01 N.

**Fase móvil.** Metanol:solución de ácido fosfórico al 0.1 % (v/v) (60:40), filtrar y desgasificar.

**Preparación de referencia.** Pesar una cantidad de la SRef de levotiroxina equivalente a 10.0 mg de levotiroxina anhidra, pasar a un matraz volumétrico de 100 mL, disolver y llevar al aforo con metanol. Pasar una alícuota de 2 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 100 mL, llevar al aforo con el medio de disolución y mezclar. Diluir un volumen conocido de esta solución con medio de disolución hasta obtener una concentración cercana a la concentración que se obtendrá en la disolución tomando en cuenta la cantidad indicada en el marbete de la tableta y el volumen del medio de disolución.

**Condiciones del equipo.** Detector UV a una longitud de onda de 225 nm, columna de 25 cm × 4.6 mm empacada con L1; velocidad de flujo de 2 mL/min.

**Procedimiento.** Colocar cada tableta en el aparato con 500 mL del medio de disolución, accionarlo a 50 rpm durante 45 min. Inmediatamente filtrar una porción del medio de disolución, utilizando filtros a los que se les ha verificado la pérdida absorbente del fármaco. Inyectar al cromatógrafo repetidas veces, volúmenes iguales (800 µL) de la preparación de referencia y registrar los picos respuesta, el factor de coeleo no es mayor que 1.5 y el coeficiente de variación no es mayor que 4.0 %. Una vez ajustados los parámetros de operación, inyectar al cromatógrafo por separado, volúmenes iguales (800 µL) de la preparación de la muestra y de la preparación de referencia, obtener sus correspondientes cromatogramas y calcular el área bajo los picos principales. Calcular el porcentaje de  $C_{15}H_{10}I_4NNaO_4$  disuelto por medio de la siguiente fórmula:

$$\frac{100 CD}{M} \left[ \left( \frac{A_m}{A_{ref}} \right) \left( \frac{798.86}{776.87} \right) \right]$$

Donde:

$C$  = Cantidad por mililitro de levotiroxina anhidra en la preparación de referencia.

$D$  = Factor de dilución de la muestra.

$M$  = Cantidad de levotiroxina sódica anhidra indicada en el marbete.

$A_m$  = Área bajo el pico obtenida en el cromatograma con la preparación de la muestra.

$A_{ref}$  = Área bajo el pico obtenida en el cromatograma con la preparación de referencia.

798.86 = Peso molecular de levotiroxina sódica anhidra.

776.87 = Peso molecular de levotiroxina anhidra.

#### LÍMITE DE LIOTIRONINA SÓDICA. MGA 0241, CLAR.

**Fase móvil.** Agua:acetonitrilo (60:40), adicionar 0.5 mL de ácido fosfórico por cada 1 000 mL de la mezcla, filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios para obtener el sistema cromatográfico adecuado.

**Solución de hidróxido de sodio metanólica 0.01 M.** Disolver 400 mg de hidróxido de sodio en 500 mL de agua. Enfriar, adicionar 500 mL de metanol y mezclar.

#### Preparaciones de referencia.

**Solución 1.** Pesar una cantidad de la SRef de levotiroxina equivalente a 10 mg de levotiroxina anhidra, pasar a un matraz volumétrico de 100 mL, disolver y llevar al aforo con solución de hidróxido de sodio metanólica 0.01 M, mezclar. Esta solución contiene 100 µg/mL de levotiroxina anhidra.

**Solución 2.** Pesar una cantidad de la SRef de liotironina equivalente a 10 mg de liotironina anhidra, pasar a un matraz volumétrico de 100 mL, disolver y llevar al aforo con solución de hidróxido de sodio metanólica 0.01 M, mezclar. Pasar una alícuota de 1 mL de la solución anterior a un matraz volumétrico de 100 mL, llevar al aforo con la fase móvil y mezclar. Esta solución contiene 1 µg/mL de liotironina anhidra.

**Solución de trabajo.** Pasar una alícuota de 1 mL de la solución 1 a un matraz volumétrico de 10 mL, agregar una alícuota de 2 mL de la solución 2, llevar al aforo con la fase móvil y mezclar. Esta solución contiene 10 µg/mL de levotiroxina anhidra y 0.2 µg/mL de liotironina anhidra.

**Preparación de la muestra.** Pesar no menos de 20 tabletas, calcular su peso promedio y triturar hasta polvo fino, pesar una cantidad del polvo equivalente a 100 µg de levotiroxina sódica anhidra, pasar a un tubo de centrifuga, agregar una alícuota de 10 mL de fase móvil y dos perlas de vidrio, agitar con ayuda de un agitador mecánico durante 3 min, centrifugar para obtener una solución clara y filtrar si es necesario.

**Condiciones del equipo.** Detector UV, longitud de onda 225 nm, columna de 25 cm × 4.6 mm empacada con L10 de 3 a 10 µm de diámetro, flujo de 1.5 mL/min.

**Procedimiento.** Inyectar al cromatógrafo, repetidas veces, volúmenes iguales (100 µL) de la solución de trabajo de la preparación de referencia y registrar los picos respuesta. El factor de resolución  $R$  entre los picos de liotironina y levotiroxina no es menor que 5.0 y el coeficiente de variación no es mayor que 2.0 % para levotiroxina. Una vez ajustados los parámetros de operación, inyectar al cromatógrafo por

separado, volúmenes iguales (100 µL) de la solución de trabajo de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra. Obtener sus correspondientes cromatogramas y calcular el área bajo los picos. Calcular la cantidad de liotironina sódica anhidra en la porción de la muestra tomada, por medio de la siguiente fórmula:

$$CD \left[ \left( \frac{A_m}{A_{ref}} \right) \left( \frac{672.96}{650.98} \right) \right]$$

Donde:

$C$  = Cantidad por mililitro de liotironina anhidra en la solución de trabajo de la preparación de referencia.

$D$  = Factor de dilución de la muestra.

$A_m$  = Área bajo el pico de liotironina obtenido en el cromatograma con la preparación de la muestra.

$A_{ref}$  = Área bajo el pico de liotironina obtenido en el cromatograma con la solución de trabajo de la preparación de referencia.

672.96 = Peso molecular de liotironina sódica anhidra.

650.98 = Peso molecular de liotironina anhidra.

Relacionar la cantidad de liotironina sódica encontrada a la cantidad de levotiroxina sódica anhidra obtenida en la Valoración. La muestra no contiene más del 2.0 % de liotironina sódica anhidra.

#### VALORACIÓN. MGA 0241, CLAR.

**Fase móvil, condiciones del equipo, preparación de referencia y preparación de la muestra.** Como se indica en Límite de liotironina sódica.

Calcular la cantidad de levotiroxina sódica anhidra en la porción de la muestra por medio de la siguiente fórmula:

$$CD \left[ \left( \frac{A_m}{A_{ref}} \right) \left( \frac{798.86}{776.87} \right) \right]$$

Donde:

$D$  = Factor de dilución de la muestra.

$C$  = Cantidad por mililitro de levotiroxina anhidra en la solución de trabajo de la preparación de referencia.

$A_m$  = Área bajo el pico de levotiroxina obtenido en el cromatograma con la preparación de la muestra.

$A_{ref}$  = Área bajo el pico de levotiroxina obtenido en el cromatograma con la solución de trabajo de la preparación de referencia.

798.86 = Peso molecular de levotiroxina sódica anhidra.

776.87 = Peso molecular de levotiroxina anhidra.