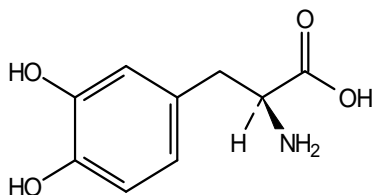


LEVODOPA



$C_9H_{11}NO_4$
59-92-7

PM: 197,2

Definición - Levodopa es 3-Hidroxi-L-tirosina. Debe contener no menos de 99,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $C_9H_{11}NO_4$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o casi blanco. Inodoro. En presencia de humedad se oxida rápidamente por el oxígeno atmosférico y se oscurece. Fácilmente soluble en ácido clorhídrico 3 M; poco soluble en agua; insoluble en alcohol.

Sustancia de referencia - Levodopa SQR-MERCOSUR.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto en un sitio seco, fresco y protegido de la luz.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <XXX>. *En fase sólida.*

B - Absorción ultravioleta <XXX>

Solvente: ácido clorhídrico 0,1 M.

Concentración: 40 µg por mL.

Las absorbancias a 280 nm, calculadas sobre la sustancia seca y sobre una solución de concentración similar de Levodopa SQR-MERCOSUR, no deben diferir en más de 3,0 %.

Determinación del pH <XXX>

Entre 4,5 y 7,0; determinado sobre una solución al 1% (p/v) preparada con agua libre de dióxido de carbono, luego de agitar durante 15 minutos.

Rotación óptica <XXX>

Rotación específica: Entre -160° y -167° , sobre sustancia seca.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 500 mg de muestra, transferir a un matraz aforado de 25 mL y disolver en 10 mL de ácido clorhídrico 1 M. Agregar 5 g de hexametilentetramina, agitar por rotación para disolver, completar a volumen con ácido clorhídrico 1 M y mezclar. Dejar

reposar en la oscuridad a $25^\circ C$ durante 3 horas y medir la rotación.

Pérdida por secado <XXX>

Secar a $105^\circ C$ durante 4 horas: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

Determinación de residuo por ignición (cenizas sulfatadas) <XXX>

No más de 0,1 %.

Metales pesados <XXX>

Método xx. No más de 0,001 %. (a evaluar por CTT IFAs)

Sustancias relacionadas

[NOTA: proteger todas las soluciones de la luz, prepararlas inmediatamente antes de su uso y conservarlas a $10^\circ C$ hasta su inyección].

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 280 nm y una columna de 250 mm \times 4,6 mm de diámetro interno con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 5 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 mL por minuto.

Diluyente - Preparar una mezcla de ácido trifluoroacético y agua (1:1000).

Fase móvil - *Diluyente* y tetrahidrofurano (97:3). Filtrar y desgasificar.

Solución estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Levodopa SQR-MERCOSUR en *Diluyente* para obtener una solución de aproximadamente 0,4 mg por mL.

Solución muestra - Disolver una cantidad exactamente pesada de muestra en *Diluyente* para obtener una solución de aproximadamente 0,4 mg por mL.

Solución de resolución - Disolver cantidades exactamente pesadas de Levodopa SQR-MERCOSUR, 3-Metoxitirosina y L-Tirosina en *Diluyente* para obtener una solución que contenga aproximadamente 10 µg por mL de cada una.

Aptitud del sistema (ver XXX. *Cromatografía*) - Inyectar la *Solución de resolución* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: los tiempos de retención relativos son de aproximadamente 1,0 para levodopa; 1,3 para L-tirosina y 1,6 para 3-metoxitirosina; la resolución *R* entre los picos de levodopa y L-tirosina no debe ser menor de 3,0; el factor de asimetría no debe ser mayor de 2,0 para levodopa y la desviación estándar relativa determinada para levodopa, para inyecciones repetidas, no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado volúmenes iguales de 20 µL de la *Solución estándar* y la

Solución muestra, registrar los cromatogramas y medir la respuesta de todos los picos.

Calcular el porcentaje de cada impureza en la *Solución muestra*. Descartar cualquier pico con

área igual o menor a 0,03% del área del pico principal. Debe cumplir con los requisitos de la siguiente tabla.

| <i>Sustancias relacionadas</i> | <i>Tiempo de retención relativo</i> | <i>Factor de respuesta relativa</i> | <i>Límite (%)</i> |
|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------|
| Compuesto relacionado A de levodopa | aprox. 0,9 | 2,4 | 0,1 |
| Levodopa | 1,0 | - | - |
| L-Tirosina | aprox. 1,3 | 2,7 | 0,1 |
| 3-Metoxitirosina | aprox 1,6 | 1,2 | 0,5 |
| 1-Veratrilglicina | aprox 2,7 | 1,3 | 0,1 |
| Individual desconocida | - | 1,0 | 0,1 |
| Totales desconocidas | - | - | 0,2 |
| Totales | - | - | 1,0 |

VALORACIÓN

A - [NOTA: proteger todas las soluciones de la luz, prepararlas inmediatamente antes de su uso y conservarlas a 10°C hasta su inyección].

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 280 nm y una columna de 250 mm × 4,6 mm de diámetro interno con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 5 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 mL por minuto.

Diluyente - Preparar una mezcla de ácido trifluoroacético y agua (1:1000).

Fase móvil - **Diluyente** y tetrahydrofurano (97:3). Filtrar y degasificar.

Solución estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Levodopa SQR-MERCOSUR en **Diluyente** para obtener una solución de aproximadamente 0,4 mg por mL.

Solución muestra - Disolver una cantidad exactamente pesada de muestra en **Diluyente** para obtener una solución de aproximadamente 0,4 mg por mL.

Solución de resolución - Disolver cantidades exactamente pesadas de Levodopa SQR-MERCOSUR, 3-Metoxitirosina y L-Tirosina en **Diluyente** para obtener una solución que contenga aproximadamente 10 µg por mL de cada una.

Aptitud del sistema (ver XXX. *Cromatografía*) - Inyectar la **Solución de resolución** y registrar las respuestas de los picos según se indica en **Procedimiento**: los tiempos de retención relativos son de aproximadamente 1,0 para levodopa; 1,3 para L-tirosina y 1,6 para 3-metoxitirosina; la resolución *R* entre los picos de levodopa y L-tirosina no debe ser menor de 3,0; el factor de asimetría no debe ser

mayor de 2,0 para levodopa y la desviación estándar relativa determinada para levodopa, para inyecciones repetidas, no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado volúmenes iguales de 20 µL de la **Solución estándar** y la **Solución muestra**, registrar los cromatogramas y medir la respuesta de todos los picos.

Calcular el porcentaje de cada impureza en la **Solución muestra**.

Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de C₉H₁₁NO₄, calculado sobre la sustancia seca.

B - Pesar exactamente alrededor de 180 mg de muestra, disolver en 5 mL de ácido fórmico anhidro, calentando si fuera necesario. Dejar enfriar y agregar 25 mL de ácido acético glacial y 25 mL de dioxano. Titular con ácido perclórico 0,1 M (SV) determinando el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver XXX. *Volumetría*). Cada mL de ácido perclórico 0,1 M equivale a 19,72 mg de C₉H₁₁NO₄.

Debe contener no menos de 99,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de C₉H₁₁NO₄, calculado sobre la sustancia seca.

- NOTA: Definir sitio fresco