



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 319 193**

51 Int. Cl.:
A61K 9/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04740922 .2**

96 Fecha de presentación : **08.07.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1643976**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.04.2006**

54 Título: **Formulación farmacéutica que comprende levotiroxina sódica.**

30 Prioridad: **10.07.2003 GB 0316206**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
05.05.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
05.05.2009

73 Titular/es: **GLAXO GROUP LIMITED**
Glaxosmithkline, Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue, Greenford
Middlesex UB6 0NN, GB

72 Inventor/es: **Konieczna, M.;**
Krohn, Heiner;
Roman, Wanda;
Schlehahn, Hendrik y
Strozyk, M. A.

74 Agente: **Blanco Jiménez, Araceli**

ES 2 319 193 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Formulación farmacéutica que comprende levotiroxina sódica.

5 La presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas estables de levotiroxina sódica, útiles en el tratamiento de trastornos de hormonas tiroideas en mamíferos, incluyendo los seres humanos. La invención también se refiere a un procedimiento para preparar tal formulación.

10 La levotiroxina sódica se usa ampliamente en el tratamiento y/o profilaxis de trastornos de hormonas tiroideas. La levotiroxina sódica está disponible en el mercado actualmente con la marca comercial Eltroxin™ en forma de comprimidos de 50 μg y 100 μg . Estos comprimidos contienen levotiroxina sódica, lactosa, estearato de magnesio, goma arábica en polvo, citrato sódico y almidón de maíz. Aunque la levotiroxina sódica es relativamente estable en forma pura, las formulaciones farmacéuticas que contienen levotiroxina sódica presentan un período de validez relativamente corto, particularmente en condiciones de alta luminosidad, calor, aire y humedad (véase, "Kinetics of Degradation of Levothyroxin Sodium in Aqueous solution and in Solid State", Chong Min Won, Pharmaceutical Research, Vol. 9, No 1, (1992), 131-137). Por lo tanto, la presente invención se refiere a proporcionar una forma de dosificación sólida estable de levotiroxina sódica. También se desea que la forma de dosificación sólida se disgregue rápidamente, asegurando de esta manera una liberación rápida del ingrediente activo, y sea estéticamente aceptable y agradable para el paciente.

20 La patente de Estados Unidos US-A-5 955 105 describe comprimidos que comprenden levotiroxina sódica, sodio microcristalino y croscarmelosa sódica o almidón.

25 Los presentes inventores han descubierto que una formulación farmacéutica que comprende levotiroxina sódica, celulosa microcristalina con un tamaño medio de partículas menor de 125 μm y almidón pregelatinizado proporciona una forma de dosificación sólida con mejores características de estabilidad y disgregación, que es estéticamente aceptable y agradable para el paciente. Por consiguiente, la presente invención proporciona una formulación farmacéutica que comprende (a) una cantidad eficaz de levotiroxina sódica, (h) celulosa microcristalina que tiene un tamaño medio de partículas menor de 125 μm y está presente en una cantidad de 60 a 85% p/p con respecto al peso total de la formulación y (c) almidón pregelatinizado presente en una cantidad de 5 a 30% p/p con respecto al peso total de la formulación. Las formulaciones farmacéuticas de la presente invención tienen mejor estabilidad, de tal forma que son estables hasta el punto de que la potencia se reduce en menos de 5%, preferiblemente menos de 4%, y más preferiblemente menos de 3% cuando la formulación farmacéutica se almacena a 25°C y con una humedad relativa de 60% durante 12 meses. Las formulaciones farmacéuticas de la presente invención tienen mejores características de disgregación, de tal forma que tienen un tiempo de disgregación menor de 6 minutos, preferiblemente menor de 5 minutos, y más preferiblemente menor de 4 minutos cuando se ensayan en el ensayo de disgregación descrito en la sección de Ejemplos presentada más adelante.

40 El nombre químico de la levotiroxina sódica es (S)-2-amino-3-[4(4-hidroxi-3,5-diyodofenoxi)-3,5-diyodofenil]propanoato sódico. La levotiroxina sódica es la sal monosódica del isómero levo-rotatorio de tiroxina. La levotiroxina sódica puede existir como una o más formas polimórficas, por ejemplo, una o más formas cristalinas, formas amorfas, fases, soluciones sólidas y/o mezclas de las mismas. Todas tales formas de levotiroxina sódica y/o sus mezclas se incluyen por la presente invención. Preferiblemente, la levotiroxina sódica para uso en formulaciones farmacéuticas de la presente invención está en forma hidratada. Más preferiblemente, la levotiroxina sódica para uso en formulaciones farmacéuticas de la presente invención está en la forma pentahidrato.

50 Preferiblemente, la levotiroxina sódica está presente en una cantidad menor de 1% p/p con respecto al peso total de la formulación, más preferiblemente de 0.01 a 0.30% p/p, incluso más preferiblemente de 0.03 a 0.25% p/p, y aún más preferiblemente de 0.06 a 0.20% p/p. La cantidad mínima de levotiroxina sódica puede variar, siempre que se utilice una cantidad eficaz para producir el efecto farmacológico deseado.

55 Preferiblemente, la celulosa microcristalina tiene un tamaño medio de partículas de $\leq 100 \mu\text{m}$, más preferiblemente $\leq 75 \mu\text{m}$, incluso más preferiblemente $\leq 50 \mu\text{m}$. Preferiblemente, la celulosa microcristalina se selecciona entre celulosa microcristalina de calidad 101, 102 á 103, más preferiblemente de calidad 101 ó 102, y aún más preferiblemente de calidad 101. La expresión "Calidad 101" como se usa en este documento, significa un material con un tamaño medio de partículas nominal de 50 μm y un contenido de humedad $\leq 5.0\%$ de acuerdo con la Farmacopea Europea (2002). La expresión "Calidad 102", como se usa en este documento, significa un material con un tamaño medio de partículas nominal de 100 μm y un contenido de humedad $\leq 5.0\%$ de acuerdo con la Farmacopea Europea (2002). La expresión "Calidad 103", como se usa en este documento, significa un material con un tamaño medio de partículas nominal de 50 μm y un contenido de humedad $\leq 3.0\%$ de acuerdo con la Farmacopea Europea (2002). La expresión "Calidad 200", como se usa en este documento, significa un material con un tamaño medio de partículas nominal de 180 μm y un contenido de humedad $\leq 5.0\%$ de acuerdo con la Farmacopea Europea (2002). Preferiblemente, la celulosa microcristalina procede de FMC Corporation, JRS Rettenmaier o Söhne (Alemania) o Wei Ming (Taiwan), más preferiblemente Wei Ming (Taiwan).

65 Preferiblemente, la celulosa microcristalina está presente en una cantidad de 60 a 85% p/p con respecto al peso total de la formulación, más preferiblemente de 65 a 80% p/p y aún más preferiblemente de 70 a 80% p/p.

ES 2 319 193 T3

La expresión “almidón pregelatinizado”, como se usa en este documento, significa almidón parcialmente pregelatinizado que contiene típicamente aproximadamente 5% de amilosa libre, 15% de amilopectina libre y 80% de almidón no modificado. Se produce sometiendo almidón humedecido a presión mecánica para romper algunos o todos los gránulos de almidón. El material resultante se tritura y su contenido de humedad se ajusta de forma que posea buenas características de fluidez y de compresión. La solubilidad típica en agua fría del almidón parcialmente pregelatinizado, por ejemplo Almidón 1500 (Colorcon) es 10-20%. El almidón pregelatinizado se define adicionalmente en la Farmacopea Europea (2002). Preferiblemente, el almidón pregelatinizado está presente en una cantidad de 5 a 30% p/p con respecto al peso total de la formulación, más preferiblemente de 10 a 30% p/p, y aún más preferiblemente de 15 a 25% p/p.

Preferiblemente, la relación de celulosa microcristalina:almidón pregelatinizado está en el intervalo de 2:1 a 15:1, más preferiblemente de 2.5:1 a 8:1, y aún más preferiblemente de 3:1 a 5:1.

Preferiblemente, la celulosa microcristalina y el almidón pregelatinizado contienen agua. Preferiblemente, el agua constituye 3-6% p/p con respecto al peso total de la formulación, más preferiblemente aproximadamente 4.5% (por ejemplo, de 4.5% a 5.0%).

Preferiblemente, la formulación farmacéutica incluye uno o más deslizantes/lubricantes. Los deslizantes/lubricantes adecuados para uso en la presente invención incluyen dióxido de silicio coloidal, talco, estearato de magnesio, estearato de cinc, estearato cálcico, estearato fumarato sódico y laurilsulfato de sodio y magnesio.

Preferiblemente, los deslizantes/lubricantes se seleccionan entre uno o más de: dióxido de silicio coloidal, talco y estearato de magnesio.

Preferiblemente, el deslizante/lubricante está presente en una cantidad de 1-10% del peso total de la formulación, más preferiblemente 2-9% del peso total de la formulación, aún más preferiblemente 3-8% del peso total de la formulación.

Preferiblemente, el talco está presente en una cantidad de 1-5% del peso total de la formulación, más preferiblemente 2-4% del peso total de la formulación, y aún más preferiblemente 2.5-3.5% del peso total de la formulación.

Preferiblemente, el sílice anhídrico coloidal está presente en una cantidad de 1-5% del peso total de la formulación, más preferiblemente 1-3% del peso total de la formulación, aún más preferiblemente 1.5-2.5% del peso total de la formulación.

Preferiblemente, el estearato de magnesio está presente en una cantidad de 0.1-5% del peso total de la formulación, más preferiblemente 0.55-4% del peso total de la formulación, aún más preferiblemente 0.8-1.5% del peso total de la formulación.

Preferiblemente, el pH de la formulación farmacéutica está en el intervalo de pH 6.8 a 8.2, preferiblemente de pH 7.2 a 7.8 cuando se suspende en agua en una relación de agua:formulación farmacéutica de 10:1.

Las formulaciones de la invención, si se desea, pueden incluir además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Todos tales excipientes deben ser “farmacéuticamente aceptables” en el sentido de ser compatibles con los demás ingredientes de la formulación y no perjudiciales para el paciente. Los excipientes farmacéuticamente aceptables pueden incluir colorantes, aromatizantes, por ejemplo mentol, edulcorantes, por ejemplo manitol, conservantes, estabilizantes, antioxidantes y cualquier otro excipiente conocido por los especialistas en la técnica.

Se entenderá que la presente invención incluye todas las combinaciones de grupos particulares y preferidos descritos anteriormente en este documento.

La presente invención proporciona una formulación farmacéutica para uso en terapia médica, por ejemplo, en el tratamiento de trastornos de hormonas tiroideas en un animal, por ejemplo, un mamífero, tal como un ser humano. Se sabe que la levotiroxina y otras hormonas tiroideas sirven como terapia de reposición hormonal cuando la función del tiroides se ha reducido o está completamente ausente para una diversidad de estados de enfermedad, incluyendo el hipotiroidismo, mixedema, cretinismo y obesidad, preferiblemente hipotiroidismo.

Para cada una de las utilidades e indicaciones indicadas anteriormente, la cantidad requerida de levotiroxina sódica dependerá de varios factores que incluyen la gravedad de la afección a tratar y la identidad del receptor, y en última instancia estará a discreción del médico o veterinario a cargo del caso. Típicamente, un médico determinará la dosificación real más adecuada para un sujeto individual. El nivel de dosificación y la frecuencia de dosificación específicos para cualquier individuo particular pueden variarse y dependerán de una diversidad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el modo y momento de administración, la velocidad de excreción, la combinación con fármacos, la gravedad de la afección particular y la terapia individual a la que está sometido el paciente. En general, sin embargo, para cada una de estas utilidades e indicaciones, una dosis eficaz adecuada estará en el intervalo de 1.0 a 6.0 μg por kilogramo de peso corporal del receptor al día, preferiblemente de 1.5 a 5.0 g

ES 2 319 193 T3

por kilogramo de peso corporal al día (a menos que se indique otra cosa, todos los pesos se calculan con respecto al ingrediente activo en forma de base libre).

5 La dosis deseada preferiblemente se presenta como una, dos, tres o cuatro subdosis administradas a intervalos apropiados a lo largo del día. Estas subdosis pueden administrarse en formas de dosificación unitarias que contienen, por ejemplo, de 10 a 300 μg , preferiblemente de 10 a 200 μg y más preferiblemente de 25 a 150 μg de ingrediente activo por forma de dosificación unitaria, más preferiblemente 50 μg o 100 μg de ingrediente activo por forma de dosificación unitaria.

10 Por ejemplo, un comprimido de 50 μg puede comprender 0.0425-0.0575 mg de levotiroxina sódica, 50-60 mg de celulosa microcristalina, 12-17 mg de almidón pregelatinizado, 2-3 mg de talco, 1-2 mg de sílice anhidro coloidal y 0.5-1 mg de estearato de magnesio. Un comprimido de 100 μg puede comprender 0.085-0.115 mg de levotiroxina sódica, 100-120 mg de celulosa microcristalina, 24-34 mg de almidón pregelatinizado, 4-6 mg de talco, 2-4 mg de sílice anhidro coloidal y 1-2 mg de estearato de magnesio.

15 La formulación farmacéutica preferiblemente se administra por vía oral y preferiblemente está en forma de un comprimido. Sin embargo, además de comprimidos, la composición de acuerdo con la presente invención también puede administrarse en forma de cápsulas, comprimidos oblongos, cápsulas de gelatina, píldoras y cualquier otra forma de dosificación oral conocida en la técnica farmacéutica.

20 El término “tratamiento” y derivados tales como “tratar”, como se usa en este documento, incluye tanto el tratamiento como la profilaxis. La profilaxis es relevante en relación con la protección contra afecciones tales como el hipotiroidismo.

25 Otro aspecto de la invención proporciona un procedimiento para preparar una formulación farmacéutica de acuerdo con la invención.

30 Un comprimido puede prepararse por un procedimiento de granulación en húmedo o por un procedimiento de compresión directa. Preferiblemente se usa un procedimiento de compresión directa, por ejemplo usando una prensa rotatoria de alta velocidad convencional.

35 Preferiblemente, la formulación farmacéutica se prepara realizando una preparación inicial de un triturado de levotiroxina sódica y posteriormente incorporando el triturado en la formulación de comprimido. Un triturado de levotiroxina sódica comprende levotiroxina sódica y un vehículo adecuado, por ejemplo celulosa microcristalina, estando presente la levotiroxina sódica en una mayor concentración en el triturado que en la formulación final de comprimido. Preferiblemente, el triturado comprende 2-3% p/p de levotiroxina sódica con respecto al peso total del triturado. La preparación usando un triturado mejora la distribución de la baja concentración de fármaco a lo largo del procedimiento de mezcla y la uniformidad de los comprimidos, es decir, la incorporación homogénea.

40 Preferiblemente, el procedimiento comprende las etapas de: (a) preparar un triturado de levotiroxina sódica y celulosa microcristalina, (b) mezclar el triturado con los demás componentes de la formulación farmacéutica, y (c) compresión.

45 La levotiroxina sódica puede obtenerse a partir de la glándula tiroides de animales domesticados o, como alternativa, la hormona puede prepararse sintéticamente. Se describen métodos para hacer el ingrediente activo en Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis, -5., vollst. Neubearb., Bd.8.Stoffe: E-O I F. Von Bruchhausen; (Hrgs.). Bearb... von M. Albinus - 1993, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1993, páginas 733-734; S. Rolski, Chemiasrodków leczniczych, str. 654-655, PZWL, Warszawa 1968.

50 La formulación puede introducirse en un recipiente que después se cierra. El recipiente puede cerrarse herméticamente, por ejemplo, por medio de cierres de LDPE de seguridad encajables a presión. Puede ser un recipiente de una sola dosis o de múltiples dosis. El recipiente puede ser un frasco, un tarro, una bolsa o un sobre. Los sobres, especialmente los sobres de papel metalizado (blísteres de lámina metálica-lámina metálica) son particularmente adecuados para el envasado de una sola dosis. Los frascos, particularmente los frascos de polietileno de alta densidad (HDPE) o polipropileno (PP) son particularmente adecuados para el envasado de múltiples dosis.

60

65

ES 2 319 193 T3

Los siguientes ejemplos ilustran aspectos de esta invención.

Ejemplos

5 Ejemplo 1

Preparación de Comprimidos de Levotiroxina Sódica

(a) Formulación

10		[kg]
	Levotiroxina sódica pentahidrato	0.074
15	Celulosa microcristalina	75.0
	Almidón pregelatinizado	20.0
20	Talco	3.0
	Dióxido de silicio coloidal	2.0
	Estearato de magnesio	1.0

25 Procedimiento de Fabricación

Se fabricaron comprimidos de levotiroxina sódica por medio de un procedimiento de compresión directa que comprendía las siguientes etapas:

- 30 - preparación de un triturado de levotiroxina sódica con una porción de la celulosa microcristalina por medio de una simple mezcla
- 35 - mezcla del resto de la celulosa microcristalina y el almidón pregelatinización con el triturado de levotiroxina sódica para producir un contenido uniforme de sustancia activa
- 40 - adición del talco, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio, seguido de mezcla para preparar una mezcla de polvo
- 45 - compresión de comprimidos de levotiroxina sódica, a una resistencia al aplastamiento no menor de 30N (3 Kp) y una resistencia resultante de 35-100 N (3.5-10 kp).

(b) Formulación

45		[kg]
	Levotiroxina sódica pentahidrato	0.074
50	Celulosa microcristalina	75.0
	Almidón pregelatinizado	20.0
55	Talco	3.0
	Dióxido de silicio coloidal	2.0
	Estearato de magnesio	1.0

60 Procedimiento de Fabricación

El procedimiento de fabricación del Ejemplo 1(b) difería del procedimiento del Ejemplo 1(a) en que se realizó una premezcla del resto de la celulosa microcristalina y el dióxido de silicio coloidal antes de mezclarlos con el triturado de levotiroxina sódica y almidón pregelatinizado.

65

ES 2 319 193 T3

Ejemplo 2

Estabilidad de Comprimidos de Levotiroxina Sódica

5 Los estudios de estabilidad comparativos de los comprimidos de levotiroxina sódica se basaron en el ensayo de los contenidos de levotiroxina sódica y de impurezas totales después del almacenamiento de los comprimidos a (i) 40°C/75% HR, (ii) 30°C/60% HR, y (iii) 25°C/60% HR. Se aplicaron métodos de HPLC adecuados. La estabilidad se midió en términos del contenido de levotiroxina sódica y del contenido de impurezas totales:

10 *El contenido de impurezas totales* se determinó usando el método de ensayo para comprimidos de levotiroxina sódica indicado en la Farmacopea Británica 2002 con una concentración de muestra de 50 µg/ml, disolvente de muestra: metanol y NaOH acuoso 0.02 M (1:1), un volumen de inyección de 100 µl y un caudal de fase de 1.5 ml/mm.

15 *El contenido de levotiroxina sódica* se determinó usando el método de ensayo para comprimidos de levotiroxina sódica indicado en la Farmacopea Británica 2002 usando una concentración de muestra de 50 µg/ml, disolvente de muestra: metanol y NaOH acuoso 0.02 M (1:1) y un caudal de fase de 1.5 ml/mm.

Los resultados de estos ensayos de estabilidad se proporcionan en las tablas (A) a (C).

20 *Conclusiones*

(A) Estabilidad de Comprimidos de Levotiroxina Sódica: comparación de comprimidos de levotiroxina sódica preparados de acuerdo con el Ejemplo 1(b) con comprimidos Eltroxin™.

25 Los datos demuestran que a los 3-9 meses después del almacenamiento, en los comprimidos de acuerdo con el Ejemplo 1(b) se mantiene un mayor contenido de levotiroxina sódica que en la formulación comercializada de Etroxin™ y en los comprimidos de acuerdo con el Ejemplo 1(b) las impurezas totales son menores que en la formulación comercializada de Etroxin™.

30 (B) Estabilidad de Comprimidos de Levotiroxina Sódica: efecto del tamaño de partículas de la celulosa microcristalina.

35 Los datos demuestran que se mantiene un mayor contenido de levotiroxina sódica y que las impurezas totales son menores cuando se usa celulosa microcristalina con un tamaño medio de partículas de 50 µm o de 100 µm en lugar de usar un tamaño de partículas de 180 µm en la formulación de levotiroxina sódica.

(C) Estabilidad de Comprimidos de Levotiroxina Sódica: efecto del contenido de agua.

40 Los datos demuestran que se mantiene un mayor contenido de levotiroxina sódica en los comprimidos después de 3 meses de almacenamiento cuando el contenido inicial de agua de los comprimidos es de 4.1 ó 4.7% en lugar de 2.4 ó 2.7%.

45

(Tabla pasa a página siguiente)

50

55

60

65

(A) Estabilidad de Comprimidos de Levotiroxina Sódica: comparación de comprimidos de levotiroxina sódica preparados de acuerdo con el Ejemplo 1(b) con comprimidos Eltroxin™.

Comprimidos de levotiroxina sódica	Concentración de los comprimidos [µg]	Condiciones de almacenamiento	Contenido de levotiroxina sódica [%]*						Contenido de impurezas totales [%]*						
			Tiempo de almacenamiento [meses]						Tiempo de almacenamiento [meses]						
			valor inicial	3	6	9	12	valor inicial	3	6	9	12			
Ejemplo 1 (b)	100	40°C/75% HR 30°C/60% HR 25°C/60% HR	101.0	94.3	90.5	-	-	1.2	3.5	4.8	-	-	-	-	-
				100.2	98.2	96.1	94.3		1.7	2.8	3.3	3.8			
				101.6	100.6	100.7	97.7		1.2	1.8	2.6	2.6			
Ejemplo 1 (b)	50	40°C/75% HR 30°C/60% HR 25°C/60% HR	101.4	92.2	84.4	-	-	1.1	3.8	6.1	-	-	-	-	-
				100.0	99.6	98.6	93.8		2.7	2.9	3.4	3.8			
				99.8	102.4	101.4	98.2		2.1	2.5	2.7	3.2			
Eltroxin™	100	40°C/75% HR 30°C/60% HR 25°C/60% HR	98.8	89.5	83.4	-	-	1.2	7.5	8.9	-	-	-	-	-
				93.4	88.2	89.5	-		4.9	7.0	6.6	-			
				95.7	92.7	92.1	-		4.5	4.8	5.4	-			

* % con respecto a lo declarado

"-" no ensayado

ES 2 319 193 T3

(B) *Estabilidad de Comprimidos de Levotiroxina Sódica*: efecto del tamaño de partículas de la celulosa microcristalina sobre los comprimidos de levotiroxina sódica preparados de acuerdo con el Ejemplo 1(b)

Calidad de celulosa microcristalina	Tamaño medio de partículas [µm]	Condiciones de almacenamiento: 40°C/75% HR					
		Contenido de levotiroxina sódica [%]*			Contenido de impurezas totales [%]*		
		Tiempo de almacenamiento [semanas]			Tiempo de almacenamiento [semanas]		
		2	8	12	2	8	12
101	50	99.7	98.1	98.3	0.0	2.6	2.8
		99.6	95.6	95.4	0.6	2.3	1.6
102	100	95.8	90.2	88.6	4.8	6.1	6.6
		96.0	90.5	86.8	2.3	5.0	5.5
200	180	91.6	87.5	80.9	2.1	7.7	-

* % con respecto al valor inicial (el valor inicial equivale a 100%)

(C) *Estabilidad de Comprimidos de Levotiroxina Sódica*: efecto del contenido de agua sobre comprimidos de levotiroxina sódica preparados de acuerdo con el Ejemplo 1(b)

Concentración de los comprimidos [µg]	Condiciones de almacenamiento	Pérdida por desecación		Contenido de levotiroxina sódica	
		Tiempo de almacenamiento [meses]		Tiempo de almacenamiento [meses]	
		Valor inicial	3	Valor inicial	3
100	40°C/75% HR 30°C/60% HR 25°C/60% HR	4.1		100.6	
			5.1		91.6
			5.1		97.3
			4.4		99.5
100	40°C/75% HR 30°C/60% HR 25°C/60% HR	2.7		99.7	
			2.8		83.0
			2.6		94.3
			2.7		94.5

ES 2 319 193 T3

(Continuación)

5	50	40°C/75% HR	4.7	5.7	101.4	92.0
		30°C/60% HR		5.1		100.0
		25°C/60% HR		4.9		99.8
10	50	40°C/75% HR	2.4	1.6	100.6	82.0
		30°C/60% HR		1.4		90.1
15		25°C/60% HR		1.2		91.6

Ejemplo 3

Disgregación de Comprimidos de Levotiroxina Sódica

La disgregación de comprimidos de levotiroxina sódica preparados de acuerdo con el Ejemplo 1(b) se ensayó de acuerdo con la Farmacopea Británica (BP) 2002 (Monografía General para Comprimidos, Comprimidos No Recubiertos, Ensayo de Disgregación). Los resultados se presentan en la tabla D:

(D) Disgregación de Comprimidos de Levotiroxina Sódica.

30	Concentración de los comprimidos [µg]	Condiciones de almacenamiento	Tiempo de disgregación [min, s]				
			Tiempo de almacenamiento [meses]				
35			Valor inicial	3	6	9	12
40	100	40°C/75% HR	0 min 38 s	2 min 14 s	2 min 00 s	-	-
		30°C/60% HR		0 min 37 s	2 min 52 s	1 min 26 s	0 min 57 s
45		25°C/60% HR		0 min 36 s	1 min 00 s	1 min 38 s	0 min 53 s
50	50	40°C/75% HR	0 min 31 s	1 min 40 s	1 min 56 s	-	-
		30°C/60% HR		0 min 33 s	0 min 32s	0 min 59 s	1 min 49 s
55		25°C/60% HR			0 min 29 s	0 min 46 s	0 min 45 s
	"- " no ensayado						

Conclusión

(D) Disgregación de Comprimidos de Levotiroxina Sódica

Los datos demuestran que la disgregación de comprimidos preparados de acuerdo con el Ejemplo 1(b) es muy rápida (menor de 4 minutos). La farmacopea para comprimidos no recubiertos requiere un tiempo de disgregación solo menor de 15 minutos.

A lo largo de toda la memoria descriptiva y de las reivindicaciones que se presentan a continuación, a menos que el contexto requiera otra cosa, se entenderá que la palabra “comprender” y variaciones tales como “comprende” y “que comprende” implica la inclusión del número entero, paso o grupo de números enteros indicado, pero no la exclusión de ningún otro número entero, paso o grupo de números enteros o pasos.

Documentos citados en la descripción

Esta lista de documentos citados por el solicitante ha sido recopilada exclusivamente para la información del lector y no forma parte del documento de patente europea. La misma ha sido confeccionada con la mayor diligencia; la OEP sin embargo no asume responsabilidad alguna por eventuales errores u omisiones.

Patentes citadas en la descripción

- US 5955105 A [0003]

Literatura no patente citada en la descripción

• **CHONG MIN WON**. Kinetics of Degradation of Levothyroxin Sodium in Aqueous solution and in Solid State. *Pharmaceutical Research*, **1992**, vol. 9, (1), 131-137.

• Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis. *Springer-Verlag*, 1993, vol. 8, 733-734 [0030].

• **S. ROLSKI**. *Chemiesrodków leczniczych*, 1968, 654-655 [0030].

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 319 193 T3

REIVINDICACIONES

- 5 1. Formulación farmacéutica que comprende: (a) una cantidad eficaz de levotiroxina sódica, (b) celulosa microcristalina que tiene un tamaño medio de partículas menor de 125 μm y que está presente en una cantidad de 60 a 85% p/p con respecto al peso total de la formulación, y (c) almidón pregelatinizado presente en una cantidad de 5 a 30% p/p con respecto al peso total de la formulación.
- 10 2. Formulación farmacéutica según la reivindicación 1 donde la celulosa microcristalina tiene un tamaño medio de partículas menor o igual a 100 μm .
3. Formulación farmacéutica según con la reivindicación 1 o 2 **caracterizada** además porque la relación de celulosa microcristalina:almidón pregelatinizado está en el intervalo de 2:1 a 15:1.
- 15 4. Formulación farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, **caracterizada** además porque la celulosa microcristalina y el almidón pregelatinizado comprenden agua que está presente en una cantidad de 3-6% p/p con respecto al peso total de la formulación.
- 20 5. Formulación farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, **caracterizada** además porque la levotiroxina sódica está hidratada.
6. Formulación farmacéutica según la reivindicación 5, **caracterizada** además porque la levotiroxina sódica está en la forma pentahidrato.
- 25 7. Formulación farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, **caracterizada** además porque comprende adicionalmente uno o más deslizantes/lubricantes.
8. Formulación farmacéutica según la reivindicación 7, **caracterizada** además porque el deslizante/lubricante se selecciona entre: sílice anhidro coloidal, talco y/o estearato de magnesio.
- 30 9. Formulación farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, **caracterizada** además porque es estable hasta el punto de que la potencia se reduce en menos de 5% cuando la formulación farmacéutica se almacena a 25°C y con una humedad relativa de 60% durante 12 meses.
- 35 10. Formulación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1-9 en forma de dosificación unitaria.
11. Formulación farmacéutica según la reivindicación 10, **caracterizada** además porque la forma de dosificación unitaria es un comprimido.
- 40 12. Formulación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1-11 para usar en la terapia médica.
13. Formulación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1-11 para usar en el tratamiento de trastornos de hormonas tiroideas en un mamífero, tal como un ser humano.
- 45 14. Uso de una formulación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1-11 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos de hormonas tiroideas en un mamífero, tal como un ser humano.
15. Procedimiento para preparar una formulación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1-11, que comprende (a) preparar un triturado de levotiroxina sódica, (b) mezclar el triturado con los demás componentes de la formulación farmacéutica, y (c) compresión.
- 50 16. Formulación farmacéutica según la reivindicación 10 donde la forma de dosificación unitaria es un comprimido de 50 μg que comprende 0.0425-0.0575 mg de levotiroxina sódica, 50-60 mg de celulosa microcristalina, 12-17 mg de almidón pregelatinizado, 2-3 mg de talco, 1-2 mg de sílice anhidro coloidal y 0.5-1 mg de estearato de magnesio.
- 55 17. Formulación farmacéutica según la reivindicación 10 donde la forma de dosificación unitaria es un comprimido de 100 μg que comprende 0.085-0.115 mg de levotiroxina sódica, 100-120 mg de celulosa microcristalina, 24-34 mg de almidón pregelatinizado, 4-6 mg de talco, 2-4 mg de sílice anhidro coloidal y 1-2 mg de estearato de magnesio.

60

65