

(11) Número de Publicação: **PT 1643976 E**

(51) Classificação Internacional:
A61K 9/20 (2006.01) **A61K 31/185** (2006.01)
A61K 31/198 (2006.01)

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: 2004.07.08	(73) Titular(es): ASPEN GLOBAL INCORPORATED MANOR HOUSE, 1ST FLOOR, CNR ST GEORGE, CHAZAL STREETS PORT LOUIS MU
(30) Prioridade(s): 2003.07.10 GB 0316206	
(43) Data de publicação do pedido: 2006.04.12	
(45) Data e BPI da concessão: 2008.12.03 043/2009	(72) Inventor(es): M KONIECZNA PL HEINER KROHN DE WANDA ROMAN PL HENDRIK SCHLEHAHN DE M. A. STROZYK PL
	(74) Mandatário: ANTÓNIO JOÃO COIMBRA DA CUNHA FERREIRA RUA DAS FLORES, Nº 74, 4º AND 1249-235 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA QUE COMPREENDE LEVOTIROXINA SÓDICA**

(57) Resumo:

RESUMO

"Formulação farmacêutica que compreende levotiroxina sódica"

É proporcionada uma formulação farmacêutica estável que compreende (a) uma quantidade eficaz de levotiroxina sódica, (b) celulose microcristalina que possui um tamanho médio de partícula inferior a 125 μm e está presente numa quantidade de 60 a 85% p/p com base no peso total da formulação, e (c) amido pré-gelatinizado presente numa quantidade de 5 a 30% p/p com base no peso total da formulação. É também proporcionado um processo para a preparação de uma tal formulação.

DESCRIÇÃO

"Formulação farmacêutica que compreende levotiroxina sódica"

A presente invenção refere-se a formulações estáveis de levotiroxina sódica, úteis no tratamento de distúrbios da hormona da tiróide em mamíferos, incluindo humanos. A invenção também se refere a um processo para preparar uma tal formulação.

A levotiroxina sódica é amplamente utilizada no tratamento e/ou profilaxia de distúrbios da hormona da tiróide. A levotiroxina sódica está actualmente comercialmente disponível sob a marca comercial Eltroxin™ na forma de comprimidos de 50 µg e de 100 µg. Esses comprimidos contêm levotiroxina sódica, lactose, estearato de magnésio, pó de goma arábica, citrato de sódio e amido de milho. Embora a levotiroxina sódica seja relativamente estável em forma pura, as formulações farmacêuticas que contêm levotiroxina sódica apresentam uma vida em prateleira relativamente curta, particularmente sob condições de alta incidência de luminosidade, calor, ar e humidade (ver "Kinetics of Degradation of Levothyroxin Sodium in Aqueous Solution and in Solid State", Chong Min Won, *Pharmaceutical Research*, vol. 9, No. 1, (1992), 131137). A presente invenção está portanto, dirigida para a provisão de uma forma de dosagem em estado sólido de levotiroxina sódica. É também desejado que a forma de dosagem sólida se desintegre rapidamente, assegurando por esse meio, uma rápida libertação do ingrediente activo, e seja esteticamente aceitável e palatável para o paciente.

A Patente US-A-5955105 divulga comprimidos que compreendem levotiroxina sódica, sódio microcristalino e croscarmelose sódica ou amido.

Os presentes inventores constataram que uma formulação farmacêutica compreendendo levotiroxina sódica, celulose microcristalina com um tamanho médio de partícula menor que 125 µm e amido pré-gelatinizado proporciona uma forma de dosagem sólida com aperfeiçoadas características de estabilidade e desintegração que é esteticamente aceitável e palatável para o paciente. Consequentemente, a presente

invenção proporciona uma formulação farmacêutica que compreende (a) uma quantidade eficaz de levotiroxina sódica, (b) celulose microcristalina que possui um tamanho médio de partícula menor que 125 μm e está presente numa quantidade de 60 a 85% p/p com base no peso total da formulação e (c) amido pré-gelatinizado presente numa quantidade de 5 a 30% p/p com base no peso total da formulação. As formulações farmacêuticas da presente invenção possuem uma aperfeiçoada estabilidade de modo que são estáveis a um nível tal que a potência decresce em menos de 5%, preferivelmente menos de 4%, mais preferivelmente menos de 3% quando a formulação farmacêutica é armazenada a 25°C e a 60% de humidade relativa durante 12 meses. As formulações farmacêuticas da presente invenção possuem características melhoradas de desintegração, de modo que possuem um tempo de desintegração inferior a 6 minutos, preferivelmente menor que 5 minutos, mais preferivelmente menor que 4 minutos quando testadas em teste de desintegração como descrito na secção de Exemplos mais adiante.

O nome químico da levotiroxina sódica é (S)-2-amino-3-[4-(4-hidroxi-3,5-diidodofenoxi)-3,5-diidodofenil]propionato de sódio. A levotiroxina sódica é o sal mono-sódico do isómero levo-rotatório da tiroxina. A levotiroxina sódica pode existir como uma ou mais formas polimórficas, por exemplo numa ou mais formas cristalinas, formas amorfas, fases, soluções sólidas e/ou suas misturas. Todas essas formas de levotiroxina sódica e/ou suas misturas estão abrangidas pela presente invenção. Preferivelmente, a levotiroxina sódica para uso nas formulações farmacêuticas da presente invenção está na forma hidratada. Mais preferivelmente, a levotiroxina sódica para uso nas formulações farmacêuticas da presente invenção está na forma penta-hidratada.

Preferivelmente, a levotiroxina sódica está presente numa quantidade menor que 1% p/p com base no peso total da formulação, mais preferivelmente de 0,01-0,30% p/p, ainda mais preferivelmente de 0,03-0,25% p/p, muito preferivelmente de 0,06-0,20% p/p. A quantidade mínima de levotiroxina sódica pode variar, desde que uma quantidade eficaz seja utilizada para provocar o desejado efeito farmacológico.

Preferivelmente, a celulose microcristalina pode ter um tamanho médio de partícula de $\leq 100 \mu\text{m}$, mais preferivelmente $\leq 75 \mu\text{m}$, ainda mais preferivelmente $\leq 50 \mu\text{m}$. Preferivelmente, a celulose microcristalina é seleccionada a partir de celulose microcristalina grau 101, 102, ou 103, mais preferivelmente grau 101 ou 102, muito preferivelmente grau 101. O termo 'Grau 101' como usado aqui significa material com tamanho médio nominal de partícula de $50 \mu\text{m}$ e teor de humidade $\leq 5,0\%$ de acordo com a Farmacopeia Europeia (2002). O termo 'Grau 102' como usado aqui significa material com tamanho médio nominal de partícula de $100 \mu\text{m}$ e teor de humidade $\leq 5,0\%$ de acordo com a Farmacopeia Europeia (2002). O termo 'Grau 103' como usado aqui significa material com tamanho médio nominal de partícula de $50 \mu\text{m}$ e teor de humidade $\leq 3,0\%$ de acordo com a Farmacopeia Europeia (2002). O termo 'Grau 200' como usado aqui significa material com tamanho médio nominal de partícula de $180 \mu\text{m}$ e teor de humidade $\leq 5,0\%$ de acordo com a Farmacopeia Europeia (2002). Preferivelmente, a celulose microcristalina é fornecida por FMC Corporation, JRS Rettenmaier ou Sähne (Alemanha) ou Wei Ming (Taiwan), mais preferivelmente Wei Ming (Taiwan).

Preferivelmente, a celulose microcristalina está presente numa quantidade de 60 a 85% p/p com base no peso total da formulação, mais preferivelmente de 65 a 80% em peso p/p, muito preferivelmente de 70 a 80% p/p.

O termo 'amido pré-gelatinizado' como usado aqui significa amido parcialmente pré-gelatinizado contendo tipicamente cerca de 5% de amilose livre, 15% de amilopectina livre e 80% de amido não modificado. É produzido submetendo amido humedecido a pressão mecânica a fim de romper alguns ou a totalidade dos grânulos de amido. O material resultante é triturado e o seu teor de humidade ajustado de modo a possuir boas características de fluidez e compressão. A solubilidade típica em água fria do amido parcialmente pré-gelatinizado, e.g. Starch 1500 (Colorcon) é de 10-20%. O amido pré-gelatinizado é também definido na Farmacopeia Europeia (2002). Preferivelmente, o amido pré-gelatinizado está presente numa quantidade de 5 a 30% p/p com base no peso total da formulação, mais preferivelmente de 10 a 30% p/p, muito preferivelmente de 15 a 25% p/p.

Preferivelmente, a relação de celulose microcristalina: amido pré-gelatinizado está na gama de 2:1 a 15:1, mais preferivelmente de 2,5:1 a 8:1, muito preferivelmente de 3:1 a 5:1.

Preferivelmente, a celulose microcristalina e amido pré-gelatinizado contêm água. Preferivelmente, a água compreende de 3-6% p/p com base no peso total da formulação, mais preferivelmente de cerca de 4,5% (e.g. 4,5-5,0%).

Preferivelmente, a formulação farmacêutica inclui um ou mais deslizantes/lubrificantes. Deslizantes/lubrificantes adequados para uso na presente invenção incluem dióxido de silício coloidal, talco, estearato de magnésio, estearato de zinco, estearato de cálcio, fumarato-estearato de sódio e laurilsulfato de sódio e magnésio. Preferivelmente, os deslizantes/lubrificantes são seleccionados a partir de um ou mais de dióxido de silício coloidal, talco e estearato de magnésio.

Preferivelmente, o deslizante/lubrificante está presente numa quantidade de 1-10% do peso total da formulação, mais preferivelmente de 2-9% do peso total da formulação, e muito preferivelmente de 3-8% do peso total da formulação.

Preferivelmente, o talco está presente numa quantidade de 1-5% do peso total da formulação, mais preferivelmente de 2-4% do peso total da formulação, e muito preferivelmente de 2,5-3,5% do peso total da formulação.

Preferivelmente, a sílica coloidal anidra está presente numa quantidade de 1-5% do peso total da formulação, mais preferivelmente de 1-3% do peso total da formulação, e muito preferivelmente de 1,5-2,5% do peso total da formulação.

Preferivelmente, o estearato de magnésio está presente numa quantidade de 0,1-5% do peso total da formulação, mais preferivelmente de 0,5-4% do peso total da formulação, e muito preferivelmente de 0,8-1,5% do peso total da formulação.

Preferivelmente, o pH da formulação farmacêutica está na gama de pH 6,8 a 8,2, preferivelmente pH 7,2 a 7,8 quando suspensa em água numa relação água:formulação farmacêutica de 10:1.

As formulações da invenção podem, se desejado, incluir adicionalmente um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitável. Todos esses excipientes necessitam ser "farmacêuticamente aceitáveis" no sentido de serem compatíveis com os outros ingredientes da formulação e não prejudiciais para o paciente. Excipientes farmacêuticamente aceitáveis podem incluir corantes, aromatizantes e.g. mentol, adoçantes e.g. manitol, conservantes, estabilizantes, antioxidantes e quaisquer outros excipientes conhecidos dos peritos na especialidade.

Deve ser entendido que a presente invenção cobre todas as combinações de grupos preferidos e particulares descritos anteriormente.

A presente invenção proporciona uma formulação farmacêutica para uso em terapia médica, e.g. no tratamento de distúrbios da hormona da tiróide num animal, e.g. um mamífero tal como um humano. A levotiroxina e outras hormonas da tiróide são conhecidas por servir como terapia de substituição hormonal quando a função tiróide está reduzida ou está completamente ausente para uma variedade de estados de doença, incluindo hipotiroidismo, mixedema, cretinismo e obesidade, preferivelmente hipotiroidismo.

Para cada uma das utilidades acima mencionadas a quantidade requerida de levotiroxina sódica irá depender de um número de factores que incluem a gravidade da condição a ser tratada e a identidade do receptor e em última análise irá estar no julgamento do médico ou do veterinário assistente. Tipicamente, um médico irá determinar a dosagem real que será mais adequada para cada indivíduo. O nível específico de dosagem e a frequência da dosagem para qualquer indivíduo em particular podem variar e dependerá de uma variedade de factores que inclui a actividade do composto específico empregado, da estabilidade metabólica e da extensão da acção desse composto, da idade, peso corporal,

saúde geral, sexo, dieta, modo e tempo de administração, taxa de excreção, combinação de fármacos, da gravidade da condição em particular, e do indivíduo que experimenta a terapia. Contudo, em geral para cada uma dessas utilidades e indicações, uma dose eficaz adequada estará na gama de 1,0 a 1,6 µg por kg de peso corporal do receptor por dia, preferivelmente na gama de 1,5 a 5,0 µg por kg de peso corporal por dia (a menos que de outro modo indicado, todos os pesos são calculados em relação ao ingrediente activo na base livre).

A dose desejada é preferivelmente apresentada como uma, duas, três ou quatro sub-doses administradas em intervalos apropriados ao longo do dia. As sub-doses podem ser administradas em formas de dosagem unitária, por exemplo, contendo cerca de 10 a 300 µg, preferivelmente de 10-200 µg, mais preferivelmente de 25-150 µg do ingrediente activo por forma de dose unitária, muito preferivelmente de 50 µg ou 100 µg do ingrediente activo por forma de dose unitária.

Por exemplo, um comprimido de 50 µg pode compreender 0,0425-0,0575 mg de levotiroxina sódica, 50-60 mg de celulose microcristalina, 12-17 mg de amido pré-gelatinizado, 2-3 mg de talco, 1-2 mg de sílica coloidal anidra e 0,5-1 mg de estearato de magnésio. Um comprimido de 100 µg pode compreender 0,085-0,115 mg de levotiroxina sódica, 100-120 mg de celulose microcristalina, 24-34 mg de amido pré-gelatinizado, 4-6 mg de talco, 2-4 mg de sílica coloidal anidra e 1-2 mg de estearato de magnésio.

A formulação farmacêutica é preferivelmente administrada oralmente e está preferivelmente na forma de um comprimido. Contudo, para além dos comprimidos, a composição de acordo com a presente invenção pode ser também administrada na forma de cápsulas, encapsulados, cápsulas de gel, pílulas e quaisquer outras formas de dosagem oral conhecidas na prática farmacêutica.

O termo "tratamento" e derivados tais como "tratar" como usados aqui incluem ambos o tratamento e profilaxia. A profilaxia é pertinente em relação à proteína contra condições tais como hipotireoidismo.

Um aspecto adicional da invenção proporciona um processo para a preparação de uma formulação farmacêutica de acordo com a invenção.

O comprimido pode ser preparado por meio de granulação húmida ou por meio de um processo de compressão directa. Preferivelmente é usado um processo de compressão directa, e.g. usando uma prensa rotativa convencional de alta velocidade.

Preferivelmente, a formulação farmacêutica é preparada produzindo uma preparação inicial de um triturado de levotiroxina sódica e depois incorporando o triturado na formulação do comprimido. Um triturado de levotiroxina sódica compreende levotiroxina sódica e um portador adequado, e.g. celulose microcristalina, onde a levotiroxina sódica está presente numa concentração maior no triturado do que na formulação do comprimido final. Preferivelmente, o triturado compreende 2-3% p/p de levotiroxina sódica do peso total do triturado. A preparação usando um triturado melhora a distribuição da baixa concentração do fármaco em toda a extensão da mistura e a uniformidade nos comprimidos, i.e. a incorporação homogénea.

Preferivelmente, o processo compreende as etapas de: (a) preparar um triturado de levotiroxina sódica e celulose microcristalina, (b) misturar o triturado com os componentes restantes da formulação farmacêutica, e (c) compressão.

A levotiroxina sódica pode ser obtida a partir da glândula tiróide de animais domesticados, ou de modo alternativo a hormona pode ser preparada sinteticamente. Métodos para produzir o ingrediente activo são revelados em "Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis", -5., vollst. Neubeart., Bd.8.Stoffe: E-0 / F... Von Bruchhausen; (Hrgs). Bearb... von M. Albinus - 1993, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1993, pp. 733-734; S. Rolski; Chemiasrodków leczniczych, str. 654-655, PZWL, Warszawa 1968.

A formulação pode ser introduzida num recipiente que é em seguida fechado. O recipiente pode ser vedado, e.g. por meio de fechos de encaixe à pressão de LDPE. Pode ser um

recipiente de dose única ou de multidose. O recipiente pode ser garrafa, jarra, saco ou saqueta. As saquetas, em especial as saquetas em folha (blisters em folha-folha), são particularmente adequados para acondicionamento de dose única. As garrafas, em particular garrafas de polietileno de alta densidade (HDPE) ou garrafas de polipropileno (PP) são particularmente adequadas para acondicionamento multidose.

Os exemplos seguintes ilustram aspectos desta invenção.

Exemplos

Exemplo 1

Preparação de Comprimidos de Levotiroxina Sódica

(a) Formulação

	[kg]
Levotiroxina sódica penta-hidratada	0,074
Celulose microcristalina	75,0
Amido pré-gelatinizado	20,0
Talco	3,0
Dióxido de silício coloidal	2,0
Estearato de magnésio	1,0

Processo de fabrico

Fabricaram-se comprimidos de levotiroxina sódica por um processo de compressão directa, compreendendo as seguintes etapas:

- Preparação de um triturado de levotiroxina sódica com uma parte da celulose microcristalina por mistura simples;
- Mistura do restante da celulose microcristalina e amido pré-gelatinizado com o triturado de levotiroxina sódica para produzir um conteúdo uniforme da substância activa;
- Adição do talco, dióxido de silício coloidal e estearato de magnésio, seguido de mistura para preparar uma mistura em pó;
- Compressão dos comprimidos de levotiroxina sódica a uma força de compressão não inferior a 30 N (3 Kp) e uma força resultante de 35-100 N (3,5-10 Kp).

(b) Formulação

	[kg]
Levotiroxina sódica penta-hidratada	0,074
Celulose microcristalina	75,0
Amido pré-gelatinizado	20,0
Talco	3,0
Dióxido de silício coloidal	2,0
Estearato de magnésio	1,0

Processo de fabrico

O processo de fabrico para o Exemplo 1(b) diferiu do Exemplo 1(a) no facto da pré-mistura do restante da celulose microcristalina e de dióxido de silício coloidal ter sido feita antes da mistura com o triturado de levotiroxina sódica e amido pré-gelatinizado.

Exemplo 2

Estabilidade dos Comprimidos de Levotiroxina Sódica

Estudos comparativos da estabilidade de comprimidos de levotiroxina sódica foram baseados na realização de testes de levotiroxina sódica e teor total de impurezas após armazenamento dos comprimidos a (i) 40°C/HR (humidade relativa) 75%, (ii) 30°C/HR 60%, e (iii) 25°C/HR 60%. Aplicaram-se métodos adequados de HPLC. A estabilidade foi medida em termos do teor de levotiroxina sódica e do teor total de impurezas.

Os teores totais de impurezas foram determinados usando o método de ensaio para comprimidos de levotiroxina sódica da Farmacopeia Britânica 2002 com uma concentração de amostra de 50 µg/mL, solvente da amostra: metanol e NaOH 0,02M aquoso (1:1), volume de injeção de 100 µL e caudal de fase de 1,5 mL/minuto.

Os teores de levotiroxina sódica foram determinados usando o método de ensaio para comprimidos de levotiroxina sódica da Farmacopeia Britânica 2002 com uma concentração de amostra de 50 µg/mL, solvente da amostra: metanol e NaOH 0,02M aquoso (1:1) e caudal de fase de 1,5 mL/minuto.

Os resultados destes testes de estabilidade são apresentados nas Tabelas (A) a (C).

Conclusões

(A) Estabilidade de comprimidos de levotiroxina sódica: comparação de comprimidos de levotiroxina sódica preparados de acordo com o Exemplo 1(b) com comprimidos de Eltroxin™.

Os dados mostram que a um armazenamento de 3-9 meses, um teor maior de levotiroxina sódica é mantido nos comprimidos de acordo com o Exemplo 1(b) que na formulação comercializada de Eltroxin™ e as impurezas totais são mais baixas nos comprimidos de acordo com o Exemplo 1(b) que na formulação comercializada de Eltroxin™.

(B) Estabilidade de comprimidos de levotiroxina sódica: efeito do tamanho de partícula da celulose microcristalina.

Os dados mostram que um teor maior de levotiroxina sódica é mantido e as impurezas totais são mais baixas quando celulose microcristalina com um tamanho médio de partícula de 50 µm ou de 100 µm, comparado com 180 µm, é usada na formulação de levotiroxina sódica.

(C) Estabilidade de comprimidos de levotiroxina sódica: efeito do teor de água.

Os dados mostram que um teor maior de levotiroxina sódica é mantido nos comprimidos após 3 meses de armazenamento quando o teor inicial de água dos comprimidos é de 4,1 ou de 4,7%, comparado com 2,4 ou 2,7%.

(A) Estabilidade de Comprimidos de Levotiroxina sódica: Comparação de comprimidos de levotiroxina sódica preparados de acordo com o Exemplo 1(b) com comprimidos de Eltroxin™

Comprimidos de levotiroxina sódica	Potência do comprimido [µg]	Condições de armazenamento	Teor de levotiroxina sódica [%]*				Teor de impurezas totais [%]					
			Tempo de armazenamento [meses]				Tempo de armazenamento [meses]					
			Valor inicial	3	6	9	12	Valor inicial	3	6	9	12
Exemplo 1(b)	100		101,0					1,2				
		40°C/75%HR		94,3	90,5	-	-		3,5	4,8	-	
		30°C/60%HR		100,2	98,2	96,1	94,3		1,7	2,8	3,3	3,8
		25°C/60%HR		101,6	100,6	100,7	97,7		1,2	1,8	2,6	2,6
Exemplo 1(b)	50		101,4					1,1				
		40°C/75%HR		92,0	84,4	-	-		3,8	6,1	-	-
		30°C/60%HR		100,0	99,6	98,6	93,8		2,7	2,9	3,4	3,8
		25°C/60%HR		99,8	102,4	101,4	98,2		2,1	2,5	2,7	3,2
Eltroxin™	100		98,0					1,2				
		40°C/75%HR		89,5	83,4	-	-		7,5	8,9	-	-
		30°C/60%HR		93,4	88,2	89,5	-		4,9	7,0	6,6	-
		25°C/60%HR		95,7	92,7	92,1	-		4,5	4,8	5,4	-

* % para declaração
 '-' não testado

(B) Estabilidade de Comprimidos de Levotiroxina sódica: Efeito do tamanho de partícula da celulose microcristalina sobre os comprimidos de levotiroxina sódica preparados de acordo com Exemplo 1(b)

Grau de celulose microcristalina	Tamanho médio de partícula [µm]	Condições de armazenamento: 40°C/75% HR					
		Teores de levotiroxina sódica [%]*			Teores de impurezas totais [%]		
		Tempo [semanas]			Tempo [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	-

* % para valor inicial (valor inicial iguala 100%)

(C) Estabilidade de Comprimidos de Levotiroxina sódica:
Efeito do teor de água sobre os comprimidos de levotiroxina
sódica preparados de acordo com o Exemplo 1(b)

Potência dos comprimidos [µg]	Condições de armazenamento	Perda de secagem [%]		Teores de levotiroxina sódica [%] *	
		Tempo de armazenamento [meses]		Tempo de armazenamento [meses]	
		Valor inicial	3	Valor inicial	3
100		4,1		100,6	
	40°C/75%HR		5,1		91,6
	30°C/60%HR		5,1		97,3
	25°C/60%HR		4,4		99,5
100		2,7		99,7	
	40°C/75%HR		2,8		83,0
	30°C/60%HR		2,6		94,3
	25°C/60%HR		2,7		94,5
50		4,7		101,4	
	40°C/75%HR		5,7		92,0
	30°C/60%HR		5,1		100,0
	25°C/60%HR		4,9		99,8
50		2,4		100,6	
	40°C/15%HR		1,6		82,0
	30°C/60%HR		1,4		90,1
	25°C/60%HR		1,2		91,6

Exemplo 3

Desintegração de Comprimidos de Levotiroxina sódica

A desintegração de comprimidos de levotiroxina sódica preparados de acordo com o Exemplo 1(b) foi testada de acordo com a Farmacopeia Britânica (BP) 2002 (General Monograph for Tablets, Uncoated Tablets, Disintegration Test).

Os resultados são apresentados na Tabela (D):

(D) Desintegração de Comprimidos de Levotiroxina Sódica

Potência dos comprimidos [µg]	Condições de armazenamento	Tempo de desintegração [min, seg]				
		Tempo de armazenamento [meses]				
		Valor inicial	3	6	9	12
100		0 min 38 seg				
	40°C/75%HR		2 min 14 seg	2 min 00 seg	-	-
	30°C/60%HR		0 min 37 seg	2 min 52 seg	1 min 26 seg	0 min 57 seg
	25°C/60%HR		0 min 36 seg	1 min 00 seg	1 min 38 seg	0 min 53 seg
50		0 min 31 seg				
	40°C/75%HR		1 min 40 seg	1 min 56 seg	-	-
	30°C/60%HR		0 min 33 seg	0 min 32 seg	0 min 59 seg	1 min 49 seg
	25°C/60%HR		0 min 29 seg	0 min 46 seg	0 min 45 seg	0 min 53 seg
'-' não testado						

Conclusão

(D) Desintegração de Comprimidos de Levotiroxina sódica

Os dados mostram que a desintegração de comprimidos preparados de acordo com o Exemplo 1(b) é muito rápida (menos de 4 minutos). A farmacopeia para comprimidos não revestidos requer tempo de desintegração apenas menor que 15 minutos.

Ao longo do fascículo e reivindicações que se seguem, a menos que o contexto requeira o contrário, a palavra "compreende" e variações tais como "compreender" e "compreendendo", será entendida como implicando a inclusão de um inteiro referido ou etapa ou grupo de inteiros mas não para a exclusão de quaisquer outros inteiros ou etapa ou grupo de inteiros ou de etapas.

Lisboa, 2009-02-20

REIVINDICAÇÕES

1. Formulação farmacêutica que compreende: (a) uma quantidade eficaz de levotiroxina sódica, (b) celulose microcristalina que possui um tamanho médio de partícula inferior a 125 µm e está presente numa quantidade de 60 a 85% p/p com base no peso total da formulação, e (c) amido pré-gelatinizado presente numa quantidade de 5 a 30% p/p com base no peso total da formulação.

2. Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, na qual a celulose microcristalina possui um tamanho médio de partícula inferior ou igual a 100 µm.

3. Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1 ou reivindicação 2, na qual a relação de celulose microcristalina:amido pré-gelatinizado está na gama de 2:1 a 15:1.

4. Composição farmacêutica de acordo com qualquer das reivindicações 1-3, na qual a celulose microcristalina e o amido pré-gelatinizado compreendem água, a qual está presente numa quantidade de 3-6% p/p com base no peso total da formulação.

5. Formulação farmacêutica de acordo com qualquer das reivindicações 1-4, na qual a levotiroxina sódica é hidratada.

6. Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 5, na qual a levotiroxina sódica é a forma penta-hidratada.

7. Formulação farmacêutica de acordo com qualquer das reivindicações 1-6, que adicionalmente compreende um ou mais deslizantes/lubrificantes.

8. Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 7, na qual os deslizantes/lubrificantes são seleccionados a partir de: sílica coloidal anidra, talco e/ou estearato de magnésio.

9. Formulação farmacêutica de acordo com qualquer das reivindicações 1-8, que é estável na medida em que a potência

decrece menos de 5% quando a formulação farmacêutica é armazenada durante 12 meses a 25°C e 60% de humidade relativa.

10. Formulação farmacêutica de acordo com qualquer das reivindicações 1-9, na forma de dose unitária.

11. Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 10, em que a forma de dose unitária é um comprimido.

12. Formulação farmacêutica de acordo com qualquer das reivindicações 1-11, para uso em terapia médica.

13. Formulação farmacêutica de acordo com qualquer das reivindicações 1-11, para uso no tratamento de distúrbios da hormona da tiróide num mamífero, tal como o homem.

14. Uso de uma formulação farmacêutica de acordo com qualquer das reivindicações 1-11 no fabrico de um medicamento para o tratamento de distúrbios da hormona da tiróide num mamífero tal como o homem.

15. Processo para preparação de uma formulação farmacêutica de acordo com qualquer das reivindicações 1-11, que compreende (a) preparação de um triturado de levotiroxina sódica, (b) mistura do triturado com os restantes componentes da formulação farmacêutica, e (c) compressão.

16. Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 10, em que a forma de dose unitária é um comprimido de 50 µg que compreende 0,0425-0,0575 mg de levotiroxina sódica, 50-60 mg de celulose microcristalina, 12-17 mg de amido pré-gelatinizado, 2-3 mg de talco, 1-2 mg de sílica anidra coloidal e 0,5-1 mg de estearato de magnésio.

17. Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 10, em que a forma de dose unitária é um comprimido de 100 µg que compreende 0,085-0,115 mg de levotiroxina sódica, 100-120 mg de celulose microcristalina, 24-34 mg de amido pré-gelatinizado, 4-6 mg de talco, 2-4 mg de sílica anidra coloidal e 1-2 mg de estearato de magnésio.

Lisboa, 2009-02-20