

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 814 129**

51 Int. Cl.:

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 47/18 (2007.01)

A61K 31/198 (2006.01)

A61K 47/10 (2007.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.02.2016 PCT/US2016/019093**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.09.2016 WO16137969**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.02.2016 E 16756169 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.06.2020 EP 3261676**

54 Título: **Formulaciones líquidas de levotiroxina**

30 Prioridad:

27.02.2015 US 201514634452

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

26.03.2021

73 Titular/es:

**TAP PHARMACEUTICALS AG (100.0%)
Neuhofstrasse 5A, 5th Floor
6340 Baar, CH**

72 Inventor/es:

**PARIKH, NILESH y
HITE, WILLIAM**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 814 129 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

Formulaciones líquidas de levotiroxina

La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud de patente de los Estados Unidos de número de serie 14/634.452, presentada el 27 de febrero de 2015.

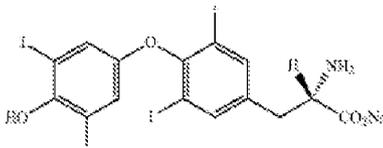
5 **Campo de las invenciones**

La presente invención se refiere a formulaciones líquidas de levotiroxina.

Antecedentes de las invenciones

10 Las hormonas tiroideas triyodotironina (T3) y su prohormona tiroxina (T4) son derivados del aminoácido tirosina. T4 se produce por la glándula tiroides y se metaboliza por los tejidos periféricos a T3. Las hormonas tiroideas tienen un efecto biológico generalizado sobre el crecimiento y el desarrollo y los procesos metabólicos de muchos órganos y tejidos diferentes. Las deficiencias en T3 y/o T4 están asociadas con hipotiroidismo, cuyos síntomas incluyen cansancio, sensibilidad al frío, aumento de peso, bocio, disminución del tono muscular, mixedema, disminución de las habilidades motoras y cretinismo.

15 La levotiroxina de sodio es una forma sintética de tiroxina comúnmente administrada a pacientes que sufren de hipotiroidismo en la terapia de reemplazo de hormona tiroidea. La levotiroxina también se conoce como 3,5,3',5'-tetrayodo-L-tironina, T4 sintética y L-tiroxina; y la sal de sodio de levotiroxina tiene la fórmula química:



20 El objetivo de la terapia de reemplazo de hormona tiroidea es la restauración de un estado eutiroideo. Sin embargo, es bien sabido que la levotiroxina tiene un índice terapéutico estrecho. Los prospectos para varios productos de levotiroxina oral aprobados por la FDA instruyen que, independientemente de la indicación de uso, es necesaria una titulación cuidadosa de la dosificación para evitar las consecuencias del sobretratamiento o el subtratamiento. Estas consecuencias incluyen, entre otras, efectos sobre el crecimiento y el desarrollo, la función cardiovascular, el metabolismo óseo, la función reproductiva, la función cognitiva, el estado emocional, la función gastrointestinal y el metabolismo de glucosa y lípidos.

25 Las disoluciones orales de levotiroxina tienen ciertas ventajas sobre las formas de dosificación sólidas. Por ejemplo, las disoluciones de levotiroxina poseen una mayor uniformidad de potencia que los comprimidos. Los comprimidos a menudo tienen un contenido muy bajo de levotiroxina, lo que conduce a dificultades para lograr la uniformidad del contenido de fármaco en el proceso de fabricación. De tal manera que la dosis real de levotiroxina que recibe un paciente con la terapia con comprimidos puede desviarse de las cantidades marcadas en un 20 %. Mientras que es mucho más fácil fabricar disoluciones homogéneas de levotiroxina. Además, muchos pacientes tienen mayor dificultad para tragar comprimidos que disoluciones, especialmente niños y ancianos.

30 Las disoluciones orales de levotiroxina también tienen ciertas desventajas en comparación con las formas de dosificación sólidas, tales como la disminución de la estabilidad al almacenamiento. Pero incluso los comprimidos de levotiroxina son conocidos por tener problemas de estabilidad al almacenamiento. Y varias marcas aprobadas por agencias reguladoras han sido retiradas del mercado debido a la imposibilidad de mantener la potencia hasta la fecha de caducidad.

35 Los problemas de grado de uniformidad de potencia de levotiroxina y de estabilidad al almacenamiento se reflejan en la acción de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) de 1997 de categorizar todos los productos farmacéuticos de levotiroxina de sodio administrados por vía oral como fármacos nuevos debido a problemas significativos de estabilidad al almacenamiento y potencia variable. La FDA exigió a los fabricantes de productos farmacéuticos con levotiroxina que desearan continuar comercializándolos presentar nuevas solicitudes de fármacos. (Véase la 62 Fed. Reg. 43535 (14 de agosto de 1997)). En 2012, la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios del Reino Unido emitió una retirada de Clase 2 contra las disoluciones de levotiroxina EVOTROX de 25, 50 y 100 microgramos porque los datos de estabilidad variable no pudieron garantizar la calidad del producto.

Compendio de las invenciones

45 Las reivindicaciones divulgan una solución farmacéutica que comprende: de 0,001 % p/v a 0,01 % p/v de una levotiroxina; al menos 70 % p/p de glicerol; menos del 30 % p/p de agua; y de 0,01 % p/p a 1,5 % p/p de un ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), y en la que la solución es estable al almacenamiento.

Las realizaciones de la invención proporcionan disoluciones farmacéuticas estables al almacenamiento que contienen de 0,001 % p/v a 0,01 % p/v de una levotiroxina; de 70 % p/p a 99 % p/p de un glicerol; de 1 % p/p a 30 % p/p de un agua; y de 0,01 % p/p a 1,5 % p/p de un ácido etilendiaminotetraacético (EDTA). En algunas realizaciones, tales disoluciones, cuando se almacenan a 70 °C durante un período de 72 horas, exhiben una disminución de no más del 5 % p/p de la levotiroxina. En algunas realizaciones, tales disoluciones, cuando se almacenan a 40 °C y 75 % de humedad relativa durante un período de seis meses, exhiben una disminución de no más del 5 % p/p de la levotiroxina. En algunas realizaciones, el EDTA es EDTA de disodio. En algunas realizaciones, las disoluciones comprenden de aproximadamente 0,05 % p/p a aproximadamente 1,0 % p/p del EDTA. En algunas realizaciones, las disoluciones comprenden de aproximadamente 80 % p/p a aproximadamente 99 % p/p del glicerol. En algunas realizaciones, las disoluciones comprenden de aproximadamente 85 % p/p a aproximadamente 99 % p/p del glicerol. En algunas realizaciones, las disoluciones comprenden de aproximadamente 90 % p/p a aproximadamente 99 % p/p del glicerol. En algunas realizaciones, las disoluciones comprenden de aproximadamente 95 % p/p a aproximadamente 99 % p/p del glicerol. En algunas realizaciones, las disoluciones tienen un pH de entre aproximadamente 5 y aproximadamente 7,5. En algunas realizaciones, tales disoluciones están libres de uno o más de agente de ajuste del pH añadido, tampón añadido y/o antioxidante añadido.

Las realizaciones de la invención proporcionan disoluciones farmacéuticas estables al almacenamiento que contienen aproximadamente 0,002 % p/v, aproximadamente 0,004 % p/v, aproximadamente 0,006 % p/p, aproximadamente 0,008 % p/p, o aproximadamente 0,01 % p/p de una levotiroxina; de aproximadamente 80 % p/p a aproximadamente 99 % p/p de un glicerol; de aproximadamente 1 % p/p a aproximadamente 20 % p/p de agua; y de aproximadamente 0,05 % p/p a aproximadamente 1,0 % p/p de un EDTA. En algunas realizaciones, tales disoluciones, cuando se almacenan a 70 °C durante un período de 72 horas, exhiben una disminución de no más del 5 % p/p de la levotiroxina. En algunas realizaciones, tales disoluciones, cuando se almacenan a 40 °C y 75 % de humedad relativa durante un período de seis, exhiben una disminución de no más del 5 % p/p de la levotiroxina. En algunas realizaciones, la levotiroxina es levotiroxina de sodio. En algunas realizaciones, el EDTA es EDTA de disodio. En algunas realizaciones, las disoluciones comprenden de aproximadamente 85 % p/p a aproximadamente 99 % p/p del glicerol. En algunas realizaciones, las disoluciones comprenden de aproximadamente 90 % p/p a aproximadamente 99 % p/p del glicerol. En algunas realizaciones, las disoluciones comprenden de aproximadamente 95 % p/p a aproximadamente 99 % p/p del glicerol. En algunas realizaciones, las disoluciones tienen un pH de entre aproximadamente 5 y aproximadamente 7,5. En algunas realizaciones, tales disoluciones están libres de uno o más de agente de ajuste del pH añadido, tampón añadido y/o antioxidante añadido.

Descripción detallada de las invenciones.

La patente de los Estados Unidos No. 6.706.255 ("la patente 255") divulga que se sabe que las hormonas tiroideas son inestables en solución y normalmente exhiben una solubilidad insuficiente en agua. La patente 255 divulga disoluciones etanólicas acuosas de hormonas tiroideas (preferiblemente levotiroxina) que tienen las siguientes características clave. Un alto contenido de etanol (40 % a 96 % en volumen), un agente de ajuste del pH (pH ajustado a pH 9-12) y agua (4 % a 50 % en volumen). La patente 255 divulga que sus disoluciones de levotiroxina preferiblemente comprenden además un agente secuestrante (por ejemplo, ácido etilendiaminotetraacético de sodio (EDTA)) y un antioxidante (por ejemplo, sulfito de sodio); y opcionalmente comprenden además agentes colorantes, conservantes, agentes edulcorantes (por ejemplo, glicerina y sacarina de sodio), agentes aromatizantes y agentes espesantes.

La patente 255 describe sus disoluciones de levotiroxina como estables. Sus ejemplos de trabajo informan de resultados de ensayos de estabilidad para disoluciones de levotiroxina ajustadas a pH 9,3 compuestas de: 0,1 % m/v de levotiroxina de sodio, 0,05 % m/v de EDTA, 0,05 % m/v de sulfito de sodio, agua cs hasta 100 % y: (i) 70 % v/v de etanol y 0,1 % m/v de sacarina de sodio; o (ii) 40 % v/v de etanol y 30 % v/v de glicerol. Los ensayos de estabilidad para estas disoluciones se llevaron a cabo a intervalos mensuales durante tres o seis meses a 4 °C, 25 °C, 40 °C y 50 °C, en ampollas con espacio de cabeza de aire (Ejemplos 1 y 2) o espacio de cabeza de nitrógeno (Ejemplo 3) A los tres meses, 40 °C y 50 °C, y en ampollas con espacio de cabeza de aire, la disolución (ii) exhibía una estabilidad significativamente reducida en comparación con la disolución (i). La recuperación de la estabilidad de la disolución (ii) a los tres meses, 40 °C y 50° C requirió procesar la ampolla de almacenamiento para tener un espacio de cabeza de nitrógeno (Ejemplo 3).

La Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos No. 2014/0073695 ("la publicación 695") divulga disoluciones de levotiroxina de sodio y métodos para prepararlas. La publicación 695 informa en sus ejemplos de trabajo de resultados comparativos de ensayos de estabilidad de disoluciones de levotiroxina realizadas durante períodos de dos y seis meses a temperaturas normales y 40 °C. La disolución comparativa de levotiroxina en los estudios de estabilidad de dos y seis meses es 100 µg de levotiroxina/5 ml de producto farmacéutico EVOTROX; todas las muestras que se midieron tenían un pH de 5,6 (Tabla IV) y se observó que la mayoría de las muestras contenían partículas flotantes incluso antes de realizar estudios de preestabilidad (Tabla VI). La disolución de levotiroxina según la publicación 695 en los estudios de estabilidad de dos y seis meses se describe como diferente de la disolución comparativa de EVOTROX solo en su método de preparación. La Tabla I a continuación proporciona los ingredientes y sus cantidades en la formulación final de 100 µg de levotiroxina/disolución de 5 ml descrita por la publicación 695.

Tabla 1

Ingrediente	Publicación 695
Levotiroxina de sodio	100 mcg
Glicerol	2-4 g
Ácido cítrico	cs hasta 5,5
Metilparabeno de sodio	0,002-0,009 g
Agua purificada	cs hasta 5 ml (aproximadamente 2 g)
Hidróxido de sodio 1N	cs hasta 10
Volumen final	5 ml
pH final	5,5

5 La publicación 695 informa en su última tabla de que el contenido de levotiroxina de la disolución comparativa EVOTROX era de 85,2 % y 73,4 % de la marcada después de dos meses y de 80,8 % y 65,8 % de la marcada después de seis meses a temperaturas normal y 40 °C, respectivamente. Mientras que el contenido de levotiroxina de la disolución según la publicación 695 era de 106,4 % y 104,4 % de la marcada después de dos meses y de 103,9 % y 99,1 % de la marcada después de seis meses a temperaturas normal y 40 °C, respectivamente. La publicación 695 concluye a partir de los resultados que las disoluciones de levotiroxina preparadas por los métodos que describe tienen una mayor estabilidad al almacenamiento.

10 La publicación 695 describe un proceso de varias etapas para preparar disoluciones de levotiroxina que implica las etapas enumeradas en la Tabla 2.

Tabla 2

a) proporcionar una sal de levotiroxina, preferiblemente levotiroxina de sodio;
b) mezclar levotiroxina con un disolvente acuoso, preferiblemente una mezcla de agua y un disolvente orgánico miscible con agua;
c) ajustar el pH a al menos 8 para producir un disolvente acuoso básico (mejores resultados obtenidos ajustando a pH 9-11, preferiblemente a aproximadamente pH 10);
d) disolver la levotiroxina en el disolvente acuoso básico para producir una disolución de levotiroxina; y
e) rebajar el pH de la disolución transparente de levotiroxina a entre 5-6, preferiblemente a aproximadamente 5,5.

15 La publicación 695 también describe que sus procesos para preparar disoluciones de levotiroxina implican no solo las etapas de mezclado, disolución y ajuste del pH hacia arriba y hacia abajo mencionadas anteriormente, sino que pueden ser más multifacéticos de la siguiente manera. La formación, agitación y calentamiento controlado y programado de una premezcla compuesta de una proporción precisa de levotiroxina a glicerol, y opcionalmente agua. En particular, la publicación 695 divulga que se puede preparar una premezcla dispersando 1 parte de levotiroxina en 100 partes de glicerol en peso; y que opcionalmente se puede añadir agua a la premezcla en una cantidad inferior a la cantidad de glicerol. La dispersión de levotiroxina premezclada se agita y calienta a entre 40 °C y 50 °C durante un período de 15 a 30 minutos, durante el cual parte de la levotiroxina se disuelve. En un recipiente separado, el pH del agua restante se ajusta a aproximadamente pH 10 con NaOH 1 N. Esta disolución básica se añade a la dispersión de levotiroxina parcialmente disuelta. La mezcla final se agita a 15 °C a 25 °C hasta que se obtiene una disolución transparente. A la disolución transparente, se añadió metilparabeno de sodio con agitación hasta que se obtuvo una disolución transparente. Después de eso, el pH de la disolución se ajusta a aproximadamente 5,5 con ácido cítrico, y el volumen se ajusta al final añadiendo una pequeña cantidad de agua.

25 La publicación 695 enseña que el calentamiento de la dispersión aceleró significativamente la disolución de levotiroxina. Y que la disolución de levotiroxina en disolvente acuoso básico es más rápida en comparación con la disolución en agua neutra o ácida (pH <7).

30 Las realizaciones de la presente invención proporcionan disoluciones de levotiroxina. En ciertas realizaciones, las disoluciones de levotiroxina de la presente invención tienen la propiedad inesperadamente ventajosa de ser estables, a la vez que son composiciones de complejidad reducida de ingredientes preparadas por métodos de mayor simplicidad. A diferencia de las disoluciones de levotiroxina anteriores, ciertas realizaciones de disoluciones de

levotiroxina según la presente invención son estables sin la necesidad de almacenamiento bajo nitrógeno, a pesar de: (i) que comprenden cantidades significativas de glicerol y cantidades nulas o bajas de etanol. Además, algunas realizaciones de disoluciones de levotiroxina según la presente invención son estables sin la necesidad de etapas de formación de premezcla, etapas de ajuste de pH hacia arriba y hacia abajo, o etapas de calentamiento programadas y controladas.

En algunas realizaciones, las disoluciones de levotiroxina de la presente invención comprenden levotiroxina disuelta en un sistema disolvente de glicerol. Los sistemas disolventes de glicerol según la presente invención comprenden glicerol y, opcionalmente, uno o más disolventes miscibles con glicerol. Los sistemas disolventes de glicerol según la presente invención son operativos para solubilizar levotiroxina sin la necesidad de calentamiento o etapas de ajuste del pH.

En algunas realizaciones, las disoluciones de levotiroxina comprenden además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables que incluyen, sin limitación, agentes quelantes y antioxidantes.

En algunas realizaciones, en las disoluciones de levotiroxina se ajusta el pH, en una sola dirección, a aproximadamente pH 6, aproximadamente pH 6,5, aproximadamente pH 7, aproximadamente pH 7,5, aproximadamente pH 8, aproximadamente pH 8,5, aproximadamente pH 9, aproximadamente pH 9,5, aproximadamente pH 10, aproximadamente pH 10,5, aproximadamente pH 11, aproximadamente pH 11,5, o intervalos intermedios.

Glicerol. Las disoluciones de levotiroxina según la invención pueden contener, en peso de la disolución terminada, uno o más disolventes miscibles con glicerol en cantidades agregadas de 70 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 99 %, o intervalos intermedios. Las reivindicaciones divulgan una cantidad de al menos 70% p/p de glicerol.

Disolventes miscibles con glicerol. Los disolventes miscibles con glicerol útiles en la presente invención incluyen agua y etanol. Las disoluciones de levotiroxina según la invención pueden contener, en peso de la disolución terminada, uno o más disolventes miscibles con glicerol en cantidades agregadas de aproximadamente 30 %, aproximadamente 25 %, aproximadamente 20 %, aproximadamente 15 %, aproximadamente 10 %, aproximadamente 5 %, aproximadamente 2,5 %, aproximadamente 1 %, aproximadamente 0,5 % o intervalos intermedios.

Quelantes Los quelantes útiles en la presente invención incluyen, sin limitación, deferoxamina (DEF), EDTA, sales de los mismos, derivados de los mismos y combinaciones de los mismos. Las disoluciones de levotiroxina según la invención pueden contener, en peso de la disolución terminada, uno o más quelantes en cantidades agregadas de aproximadamente 0,001 %, aproximadamente 0,005 %, aproximadamente 0,01 %, aproximadamente 0,05 %, aproximadamente 0,1 %, aproximadamente 0,5 %, aproximadamente 1 %, aproximadamente 2 %, o intervalos intermedios. Las reivindicaciones divulgan una cantidad de 0,01 % p/p a 1,5 % p/p de EDTA.

Antioxidantes Los antioxidantes útiles en la presente invención incluyen, sin limitación, galato de propilo, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), vitamina E, β -caroteno, ácido tioglicólico, tioglicerol, ditioeritritol, acetilcisteína y ácido ascórbico. Las disoluciones de levotiroxina según la invención pueden contener, en peso de la disolución terminada, uno o más antioxidantes en cantidades agregadas de aproximadamente 0,001 %, aproximadamente 0,005 %, aproximadamente 0,01 %, aproximadamente 0,05 %, aproximadamente 0,1 %, aproximadamente 0,5 %, aproximadamente 1 %, aproximadamente 2 %, o intervalos intermedios.

Algunos de los siguientes ejemplos ilustran realizaciones específicas de la invención y no pretenden limitar el alcance de la invención.

Ejemplo 1

Las disoluciones de ensayo de levotiroxina de sodio se realizaron según los procesos descritos por la publicación 695, con la composición expuesta en el ejemplo 2.

Ejemplo 2

Las disoluciones de ensayo según la publicación 695 tenían la siguiente composición

TABLA 3

Disolución de ensayo	
Ingrediente	Cantidad
Levotiroxina de sodio	100,0 mcg
Glicerol	3780,0 mg
Metilparabeno de sodio	9,0 mg
Hidróxido de sodio	c.s. hasta pH 10
Ácido cítrico	c.s. hasta pH 5,5
Agua	1991,0 mg
Volumen final	5,0 ml

Ejemplo 3

5 Las disoluciones de levotiroxina de sodio según la presente invención, con las composiciones expuestas en la Tabla 4, se realizan mediante el proceso expuesto en el Ejemplo 4.

Tabla 4

Disoluciones de levotiroxina de sodio	
Ingrediente	Cantidad (p/p)
Levotiroxina	0,001 % - 0,01 %
Glicerol ¹	75 % - 100 %
Disolvente miscible con glicerol ¹	0,000 % - 30,00 %
Quelante	0 % - 1,5 %
Antioxidante	0 % - 0,01 %
¹ Sistema disolvente de glicerol	

Ejemplo 4

10 Las disoluciones de levotiroxina de sodio según la presente invención pueden realizarse formando un sistema disolvente de glicerol de glicerol o glicerol y uno o más disolventes miscibles con glicerol, en cantidades según la Tabla 4. Y disolviendo, en el sistema disolvente de glicerol, levotiroxina de sodio y, opcionalmente, uno o más quelantes y/o antioxidantes, en cantidades según la Tabla 4. Ninguno de levotiroxina (p. ej., levotiroxina de sodio), quelantes o antioxidantes deben añadirse al sistema disolvente de glicerol en ningún orden, secuencia o combinación particular.

15 Y en las realizaciones en las que el sistema disolvente de glicerol incluye un disolvente miscible con glicerol, cada uno de levotiroxina, quelantes y antioxidantes se puede añadir a: i. ya sea el glicerol o el disolvente miscible con glicerol antes de su combinación para formar el sistema disolvente de glicerol, o ii. el sistema disolvente de glicerol formado. Cada uno de levotiroxina de sodio, quelantes y antioxidantes puede añadirse a i. y ii. Mencionados anteriormente en forma sólida (por ejemplo, partículas o granos o polvos o polvos finos o cristales), en forma de disolución o en forma de suspensión.

20 Las técnicas adecuadas para disolver levotiroxina de sodio, quelantes y antioxidantes en glicerol, disolventes miscibles con glicerol y sistemas disolventes de glicerol incluyen mezclar por homogeneización, agitación, sacudidas, vórtex y similares. Las etapas de mezclado y disolución realizadas en la formación de disoluciones de levotiroxina de sodio de la invención pueden realizarse convenientemente a temperatura ambiente o a temperaturas elevadas tales como 30 °C a 50 °C.

Ejemplo 5

25 Las soluciones de levotiroxina de sodio según la presente invención con las composiciones expuestas en la Tabla 5 se realizaron como se describe en el Ejemplo 6.

Tabla 5

Nombre del ingrediente	Nombre de la disolución				
	Disolución 1	Disolución 2	Disolución 3	Disolución 4	Disolución 5
Levotiroxina de sodio	0,0017 % p/p	0,0017 % p/p	0,002 % p/v	0,0017 % p/p	0,01 % p/p
Glicerol	79,42 % p/p	75,89 % p/p	72,31 % p/p	68,65 % p/p	99,91 % p/p
Agua	20,56 % p/p	24,09 % p/p	27,68 % p/p	31,33 % p/p	Ninguna añadida
EDTA	0,067 % p/p	0,067 % p/p	0,067 % p/p	0,068 % p/p	0,08 % p/p

Ejemplo 6

5 **Disolución 1** La disolución 1 se realizó calentando 95 g de glicerol a 45 °C mientras se agitaba. Por separado, se añadieron 0,08 g de EDTA a 5 g de agua, que luego se añadió al glicerol a 45 °C, y luego se agitó durante 15 minutos. A continuación, se disolvieron 0,002 g de levotiroxina de sodio en la disolución de glicerol + agua + EDTA y se agitó a 45 °C durante 45 minutos. Finalmente, el volumen del glicerol + agua + EDTA se ajustó a 100 ml con agua. La disolución 4 de levotiroxina resultante se introdujo en una botella de vidrio ámbar de tipo III y se tapó.

10 **Disolución 2** La disolución 2 se realizó calentando 90 g de glicerol a 45 °C mientras se agitaba. Por separado, se añadieron 0,08 g de EDTA a 10 g de agua, que se añadió al glicerol a 45 °C, y luego se agitó durante 15 minutos. A continuación, se disolvieron 0,002 g de levotiroxina de sodio en la disolución de glicerol + agua + EDTA y se agitó a 45 °C durante 45 minutos. Finalmente, el volumen del glicerol + agua + EDTA se ajustó a 100 ml con agua. La disolución 4 de levotiroxina resultante se introdujo en una botella de vidrio ámbar de tipo III y se tapó.

15 **Disolución 3.** La disolución 3 se realizó calentando 85 g de glicerol a 45 °C mientras se agitaba. Por separado, se añadieron 0,08 g de EDTA a 15 g de agua, que se añadió al glicerol a 45 °C, y luego se agitó durante 15 minutos. A continuación, se disolvieron 0,002 g de levotiroxina de sodio en la disolución de glicerol + agua + EDTA y se agitó a 45 °C durante 45 minutos. Finalmente, el volumen del glicerol + agua + EDTA se ajustó a 100 ml con agua. La disolución 4 de levotiroxina resultante se introdujo en una botella de vidrio ámbar de tipo III y se tapó.

20 **Disolución 4.** La disolución 4 se realizó calentando 80 g de glicerol a 45 °C mientras se agitaba. Por separado, se añadieron 0,08 g de EDTA a 20 g de agua, que se añadió al glicerol a 45 °C, y luego se agitó durante 15 minutos. A continuación, se disolvieron 0,002 g de levotiroxina de sodio en la disolución de glicerol + agua + EDTA y se agitó a 45 °C durante 45 minutos. Finalmente, el volumen del glicerol + agua + EDTA se ajustó a 100 ml con agua. La disolución 4 de levotiroxina resultante se introdujo en una botella de vidrio ámbar de tipo III y se tapó.

25 **Disolución 5.** La disolución 5 se realizó calentando 99,91 g de glicerol a 45 °C mientras se agitaba, a lo que se añadieron 0,08 g de EDTA y 0,01 g de levotiroxina de sodio, y luego se agitó a 45 °C durante 45 minutos. Finalmente, el volumen del glicerol + agua + EDTA se ajustó a 100 ml con agua. La disolución 4 de levotiroxina resultante se introdujo en una botella de vidrio ámbar tipo de III y se tapó.

El pH de las disoluciones 1-5 caía en un intervalo de pH 5,4 a 6,5.

Ejemplo 7

30 Los estudios de estabilidad se realizan en muestras de disoluciones de ensayo y disoluciones de levotiroxina de sodio según la presente invención almacenadas en botellas de vidrio ámbar de tipo III tapadas a 70 °C durante tres días. El equipo usado para realizar estudios de estabilidad es un sistema de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) con BEH C18, sorbente de 1,7 µm, columnas de 2,1 x 50 mm y software Empower. Los reactivos, gradientes y disoluciones de referencia empleados en los estudios de estabilidad de HPLC se exponen en las Tablas 6, 7 y 8.

35

Tabla 6 - Reactivos de HPLC

Levotiroxina de sodio (sustancia estándar)
Diiodo-(3,5)-L-tironina (sustancia estándar)
Liotironina de sodio (sustancia estándar)
Levotiroxina para SST (sustancia estándar)
Levotiroxina para SST 2 (sustancia estándar 2)
Metanol
Acetonitrilo
Ácido fosfórico, 85 %
Hidróxido de sodio, 1 mol/l
Agua
La fase móvil A es 1,0 ml de ácido fosfórico diluido en agua para obtener 1000 ml.
La fase móvil B es 1,0 ml de ácido fosfórico diluido en acetonitrilo para obtener 1000 ml.
La mezcla de lavado de aguja débil es 100 ml de acetonitrilo con 900 ml de agua (1000 µl).
El lavado de aguja fuerte es metanol (1000 µl).
El disolvente es metanol.
Temperatura de columna 53,5 °C (± 1,5 °C véase la idoneidad del sistema).
Temperatura de muestra 20 °C.
Detección espectrofotométrica a 225 nm.
Configuración del detector, velocidad de muestreo: 20 pt/s.
Constante de tiempo del filtro de transmisión ultravioleta (TUV): 0,2 (lento).
Constante de tiempo del filtro de matriz de fotodiodos (PDA): 0,2.
Tiempo total de registro: 19 min.
Flujo 0,7 ml/min.

Tabla 7 - Tabla de gradiente de HPLC

Tiempo (minutos)	Fase móvil A (%)	Fase móvil B (%)
0 (Comienzo)	83	17
3,1	78	22
15,5	1	99
17	1	99
17,2	83	17
19	83	17

Tabla 8 - Idoneidad de HPLC y disoluciones de referencia

Disolución de idoneidad del sistema 1	Añadir 20 mg de levotiroxina SST a 5 ml de disolvente en un matraz volumétrico de 25 ml y dejar reposar durante 20 minutos. Se añaden 0,5 ml de hidróxido de sodio y se llena hasta el volumen con disolvente.
Disolución de idoneidad del sistema 2	Añadir 20 mg de levotiroxina SST2 a 5 ml de disolvente en un matraz volumétrico de 25 ml y dejar reposar durante 20 minutos. Se añaden 0,5 ml de hidróxido de sodio y se llena hasta el volumen con disolvente.
Disolución de ensayo	Añadir 80 mg de disolución de ensayo de estabilidad a 20 ml de disolvente en un matraz volumétrico de 100 ml y dejar reposar durante 20 minutos. Añadir 2,0 ml de hidróxido de sodio y llenar hasta el volumen con disolvente (correspondiente a una disolución de 0,8 mg/ml o 100 %).
Disolución de referencia 1	Añadir 80 mg de sustancia estándar de levotiroxina de sodio a 20 ml de disolvente en un matraz volumétrico de 100 ml y dejar reposar durante 20 minutos. Añadir 2,0 ml de hidróxido de sodio y llenar hasta el volumen con disolvente (correspondiente a una disolución de levotiroxina de sodio de 0,8 mg/ml o a 100 %).
Disolución de referencia 2	Añadir 20 mg de sustancia estándar de diyodo-(3,5)-L-tironina a 5 ml de disolvente, seguido de 0,5 ml de hidróxido de sodio para disolver la sustancia en un matraz volumétrico de 25 ml y llenar hasta el volumen con disolvente (correspondiente a 0,8 mg/ml de disolución de diyodo-(3,5)-L-tironina).
Disolución de referencia 3	Añadir 20 mg de sustancia estándar de liotironina a 5 ml de disolvente, seguido de 0,5 ml de hidróxido de sodio para disolver la sustancia en un matraz volumétrico de 25 ml y llenar hasta el volumen con disolvente (correspondiente a una disolución de liotironina de 0,8 mg/ml).
Disolución de referencia 4	Diluir 2,0 ml de disolución de referencia 1 y 2,0 ml de disolución de referencia 2 con disolvente para obtener 50 ml (que corresponde a una disolución de 0,032 mg/l de levotiroxina y 0,032 mg/l de diyodo-(3,5)-L-tironina).
Disolución de referencia 5	Diluir 2,5 ml de disolución de referencia 4 y 1 ml de disolución de referencia 3 con disolvente para obtener 100 ml (correspondiente a 0,1 % de levotiroxina de sodio, 0,1% de diyodo-(3,5)-L-tironina y 1,0 % de liotironina de sodio).
Disolución de blanco	Mezclar 0,5 ml de hidróxido de sodio con disolvente para obtener 25 ml.
Modo de inyección	Bucle parcial con sobrellenado de aguja.
Volúmenes de inyección de disolución	1,0 µl de disolución de ensayo 1,0 µl de disolución de referencia 1 (para ensayo) 1,0 µl de disolución de referencia 5 (para compuestos relacionados)
	1,0 µl disolución de idoneidad del sistema 1 1,0 µl disolución de idoneidad del sistema 2 1,0 µl de disolución de blanco

Los parámetros cromatográficos R y T se calculan según la USP usando las siguientes ecuaciones:

$$R = \frac{2 * (t_{R2} \cdot t_{R1})}{W_2 + W_1}$$

$$T = \frac{W_{0,05}}{2f}$$

5

En las ecuaciones R y T: t_{R2} = tiempo de retención del pico de elución posterior; t_{R1} = tiempo de retención del pico de elución anterior; W_1 = ancho de pico del pico de elución anterior en su base, obtenido extrapolando las tangentes a la línea base; W_2 = ancho de pico del pico de elución posterior en su base, obtenido extrapolando las tangentes a la línea base; $W_{0,05}$ = ancho de pico al 5 % de la altura del pico; y $2f$ = distancia desde el borde delantero del pico hasta t_R al 5 % de la altura de pico.

10

Identidad. El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma de la disolución de ensayo y el del pico de

levotiroxina en la disolución de idoneidad del sistema debe ser concordante (identidad).

Compuestos relacionados. Los picos correspondientes a los del cromatograma de la disolución de blanco no se tienen en cuenta. Diyodo-(3,5)-L-tironina y liotironina se calculan frente a su patrón individual en la disolución de referencia 5. Todos los demás compuestos relacionados conocidos y desconocidos se calculan frente a levotiroxina de sodio en la disolución de referencia 5 según la siguiente ecuación:

5

$$\% \text{ (p/p) de impureza} = \frac{\text{Área}_i \cdot W_{\text{ref}} \cdot P}{\text{Área}_i \cdot W_i \cdot (100 - \text{WC\%}) / 100 \cdot C_i \cdot 1000}$$

En la ecuación de % (p/p) de impureza: Área_i = área del pico de impureza en la disolución de ensayo; W_{ref} = peso de la sustancia de referencia respectiva en la disolución de referencia 1; P = pureza "tal cual" de la sustancia de referencia en %; Área_{ref} = área del pico de referencia respectivo en la disolución de referencia 5; W_i = peso de la muestra en mg; WC\% = contenido de agua de la muestra en %; 1000 = Factor (denominador) correspondiente a la dilución de la disolución de referencia 5; y C_i = factor de conversión (numerador) para calcular la cantidad de una muestra de ensayo dada: es decir, 1.0000 para levotiroxina de sodio; 0,9732 para levotiroxina de disodio; y 0,8654 para levotiroxina de bis(butilamonio). Los límites de cuantificación son 0,01 % para 3,5-diyodo-L-tironina, 0,01 % para liotironina y 0,01 % para levotiroxina y compuestos desconocidos.

10

15

El contenido de levotiroxina se calcula frente a levotiroxina de sodio en la disolución de referencia 1 según la siguiente ecuación:

$$\% \text{ (p/p) de levotiroxina} = \frac{\text{Área}_i \cdot W_{\text{ref}} \cdot P}{\text{Área}_i \cdot W_i \cdot (100 - \text{WC\%}) / 100}$$

En la ecuación de % (p/p) de levotiroxina: Área_i = área del pico de levotiroxina en la disolución de ensayo; W_{ref} = peso de la sustancia de referencia en la disolución de referencia 1; P = pureza "tal cual" de la sustancia de referencia en %; Área_{ref} = área del pico de referencia en la disolución de referencia 1; W_i = peso de la muestra en mg; WC\% = contenido de agua de la muestra en %. Si se lleva a cabo más de una determinación, el resultado final se calcula como el valor medio de los valores individuales según:

20

$$\text{Resultado final} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N r_i$$

En la ecuación del resultado final: $N = n^{\circ}$ de determinaciones y r_i = resultado de la determinación número i .

25

Ejemplo 8

Los estudios de estabilidad como se describen en el Ejemplo 7 se realizaron en muestras de la disolución de ensayo descritas en los Ejemplos 1-2 y las disoluciones de levotiroxina de sodio 1-4 según la presente invención descrita en los Ejemplos 1-2 y 5-6. Las disoluciones de levotiroxina de sodio según la presente invención poseen propiedades de estabilidad sorprendentemente ventajosas, como se describe en la Tabla 9.

30

Tabla 9

Nombre de la disolución	Tiempo	T3	Ensayo	Delta de ensayo
Disolución de ensayo*	Inicial	0,02	90,2	8,7
	3 días 70 °C	3,7	81,5	
Disolución 1	Inicial	BQD **	105,2	2,4
	3 días 70 °C	1,65	102,8	
Disolución 2	Inicial	BQD	103,4	4,2
	3 días 70 °C	1,93	99,2	
Disolución 3	Inicial	BQD	105,5	4,8
	3 días 70 °C	2,84	100,7	
Disolución 4	Inicial	BQD	98,2	4
	3 días 70 °C	3,36	94,2	
Disolución 5	Inicial	ND***	98,6	7,2
	3 días 70 °C	ND	91,4	
<p>* Los datos de las disoluciones de ensayo en esta Tabla 8 son el promedio de tres disoluciones de ensayo. ** BQD = por debajo de la detección cuantitativa *** ND = ninguno detectado</p>				

REIVINDICACIONES

1. Una disolución farmacéutica que comprende:
 - de 0,001 % p/v a 0,01 % p/v de una levotiroxina;
 - al menos 70 % p/p de glicerol;
- 5 - menos del 30 % p/p de agua; y
- de 0,01 % p/p a 1,5 % p/p de un ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), y
- en la que la disolución es estable al almacenamiento.
2. La disolución farmacéutica de la reivindicación 1, en la que la levotiroxina es levotiroxina de sodio.
3. La disolución farmacéutica de la reivindicación 2, en la que el EDTA es EDTA de disodio.
- 10 4. La disolución farmacéutica de la reivindicación 3, en la que la disolución comprende de 0,05 % p/p a 1,0 % p/p del EDTA.
5. La disolución farmacéutica de la reivindicación 4, en la que la disolución comprende al menos 80 % p/p de glicerol, preferiblemente al menos 85 % p/p de glicerol.
- 15 6. La disolución farmacéutica de la reivindicación 5, en la que la disolución comprende al menos 90 % p/p de glicerol, preferiblemente al menos 95 % p/p de glicerol.
7. La disolución farmacéutica de la reivindicación 1, que es una disolución farmacéutica que comprende:
 - 0,002 % p/v, 0,004 % p/v, 0,006 % p/v, 0,008 % p/v o 0,01 % p/v de una levotiroxina;
 - al menos 80 % p/p de glicerol;
 - menos del 20 % p/p de agua; y
- 20 - de 0,05 % p/p a 1,0 % p/p de un EDTA, y
- en la que la disolución es estable al almacenamiento.
8. La disolución farmacéutica de la reivindicación 7, en la que la levotiroxina es levotiroxina de sodio.
9. La disolución farmacéutica de la reivindicación 8, en la que el EDTA es EDTA de disodio.
10. La disolución farmacéutica de la reivindicación 9, en la que la disolución comprende al menos 85 % p/p de glicerol, preferiblemente al menos 90 % p/p de glicerol.
- 25 11. La disolución farmacéutica de la reivindicación 10, en la que la disolución comprende al menos 95 % p/p de glicerol.
12. La disolución farmacéutica de la reivindicación 1, que es una disolución farmacéutica que comprende:
 - 0,002 % p/v o 0,004 % p/v de una levotiroxina;
 - al menos 80 % p/p de glicerol;
- 30 - menos del 20 % p/p de agua; y
- 0,08 % p/p de un EDTA, y
- en la que la disolución es estable al almacenamiento.
13. La disolución farmacéutica de la reivindicación 12, en la que la disolución comprende de 85 % p/p a 99 % p/p de glicerol.
14. La disolución farmacéutica de la reivindicación 13, en la que la disolución comprende de 90 % p/p a 99 % p/p de glicerol.
- 35 15. La disolución farmacéutica de la reivindicación 1, que es una disolución farmacéutica que comprende:
 - 0,002 % p/v, 0,004 % p/v o 0,006 % p/v de una levotiroxina;
 - 95 % p/p de glicerol;
 - 5 % p/p de agua; y
 - 0,08 % p/p de un EDTA, y
- 40 en la que la disolución es estable al almacenamiento.