

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 369 296**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/08** (2006.01)

**A61K 47/40** (2006.01)

**A61K 31/198** (2006.01)

**A61P 5/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07703665 .5**

96 Fecha de presentación: **05.01.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **1973524**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **01.10.2008**

54 Título: **COMPOSICIÓN LÍQUIDA CONCENTRADA DE HORMONA TIROIDEA.**

30 Prioridad:  
**06.01.2006 EP 06100133**  
**06.01.2006 US 756777 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**29.11.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**29.11.2011**

73 Titular/es:  
**INTERVET INTERNATIONAL BV**  
**WIM DE KÖRVERSTRAAT 35 P.O. BOX 31**  
**5831 AN BOXMEER, NL**

72 Inventor/es:  
**GAUGAIN-HAMIDI, Atimad y**  
**PIERRES, Cécile**

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 369 296 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

Composición líquida concentrada de hormona tiroidea

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere de forma general a composiciones farmacéuticas líquidas que comprenden al menos una hormona tiroidea (en particular composiciones que además comprenden al menos un compuesto de ciclodextrina), procesos para preparar dichas composiciones y métodos de uso de dichas composiciones para tratar enfermedades asociadas a disfunciones de hormona tiroidea.

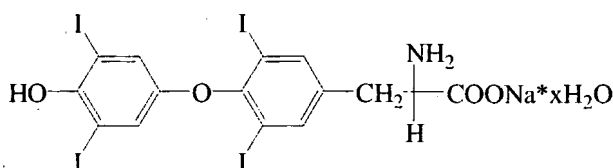
**Antecedentes de la invención**

Se sabe que las hormonas tiroideas son útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas a la disfunción de la hormona tiroidea. Por ejemplo, la alteración de la actividad tiroidea puede ocurrir de forma espontánea o ser el resultado de la extirpación quirúrgica de la glándula tiroidea, tiroiditis o una función disminuida supeditada a una degeneración pituitaria que da lugar a hipotiroidismo. Las enfermedades supeditadas al hipotiroidismo incluyen mixedema, cretinismo y obesidad.

De manera general, las hormonas tiroideas son inestables e insuficientemente solubles en agua para su uso en muchas composiciones líquidas convencionales. Por consiguiente, se han usado varias formas de dosificación sólida (por ejemplo, comprimidos) para la administración de dichos agentes. No obstante, las formas de dosificación líquida (en particular las disoluciones acuosas), con frecuencia resultan más apropiadas para su administración (en particular, por ejemplo, a animales de compañía) en comparación con los comprimidos y otras formas de dosificación sólidas.

Por ejemplo, las hormonas tiroideas incluyen, levotiroxina. La levotiroxina es un aminoácido yodado de la glándula tiroidea que ejerce un efecto estimulador del metabolismo. Kendall, J. Am. Med. Assoc., 64, p. 2042 (1915). La levotiroxina también se conoce como L-tiroxina; L-T4; 0-(4-hidroxi-3,5-diyodofenil)-3,5-diyodotirosina; y L-3,5,3',5'-tetrayodotironina. Se encuentran comercialmente disponibles con varios nombres comerciales, incluyendo Synthroid, Levothroid, Levoxyl, Unithroid y Soloxine.

Cuando se usa para tratar enfermedades tiroideas, con frecuencia la levotiroxina se administra en forma de sal de sodio:



Dichas sales incluyen, por ejemplo, levotiroxina de sodio pentahidratada (número CAS: 6106-07-06) y levotiroxina de sodio hidratada (número CAS: 25416-65-3). La levotiroxina de sodio se ha usado de manera convencional en forma de comprimido que tiene una dosificación unitaria de aproximadamente 0,1 mg por comprimido.

La solicitud de patente internacional n.º. de publicación WO 95/20955 describe composiciones líquidas que comprenden hormona tiroidea, que incluyen levotiroxina de sodio. Según se ha presentado estas composiciones contienen de 40 % a 96 % de etanol (en volumen) y de 4 % a 50 % de agua (en volumen) y tienen un pH de 9 a 12.

Se ha presentado que varias ciclodextrinas mejoran la solubilidad de los compuestos moderadamente solubles en agua. Por ejemplo, la patente de EE.UU. N.º. 6.407.079 analiza composiciones farmacéuticas que comprenden métodos de inclusión de fármacos inestables en agua o moderadamente solubles en agua con ésteres o éteres de  $\beta$ -ciclodextrina. Y la patente de EE.UU. N.º. 4.983.586 analiza el uso de una composición farmacéutica que comprende de 20 % a 50 % de hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina en un método para reducir la precipitación de un fármaco lipófilo o lábil en agua cerca del punto de inyección y/o de los órganos después de la administración parenteral.

La patente de EE.UU. N.º. 5.955.105 analiza composiciones de levotiroxina que comprenden  $\beta$ -ciclodextrina. No obstante, esas composiciones se caracterizan por ser composiciones sólidas, es decir, presentan menos que 4,5 % de agua (en peso).

La solicitud de patente internacional n.º. de publicación WO 97/19703 analiza composiciones farmacéuticas orales, parenterales y transdérmicas que comprenden levotiroxina de sodio yauna -ciclodextrina,  $\beta$ -ciclodextrina o  $\gamma$ -ciclodextrina. El documento WO 97/19703 presenta que la  $\gamma$ -ciclodextrina proporcionó la mejora más grande en cuanto a solubilidad acuosa para L-tiroxina de sodio de todas las ciclodextrinas sometidas a ensayo. El documento

WO 97/19703 además presenta que  $\beta$ -ciclodextrina 2-hidroxiopropilada y maltosil- $\beta$ -ciclodextrina no eran "agentes de disolución apropiados para tiroxina, ya que no mejoraban de forma significativa la solubilidad acuosa de tiroxina incluso cuando se aplicaban en concentraciones elevadas".

- 5 Continúan siendo necesarias formulaciones de hormonas tiroideas para administración oral que, por ejemplo, permitan una dosificación coherente, sean simples de administrar y/o sean estables. La siguiente divulgación describe dichas formulaciones, así como también métodos para preparar y usar dichas formulaciones.

**Sumario de la invención**

10 La invención proporciona composiciones líquidas farmacéuticas que comprenden una hormona tiroidea disuelta en un disolvente aceptable farmacéuticamente. Estas composiciones tienden a ser estables a temperaturas de almacenamiento típicas y resultan particularmente útiles para administración oral.

15 Brevemente, por tanto, esta invención va destinada, en parte, a una composición farmacéutica líquida que comprende al menos una hormona tiroidea, hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina ("HPBCD") y al menos 5 % (en peso) de agua. En las realizaciones generalmente preferidas, la composición además comprende un tampón.

20 En algunas realizaciones, el pH es de aproximadamente 8.

En algunas realizaciones, la concentración de HPBCD es de al menos 1 % (en peso).

La invención también va destinada, en parte, a un método para usar una composición en el tratamiento de una enfermedad asociada a disfunción de la hormona tiroidea en un animal.

25 La invención también va destinada, en parte, al uso de dicha composición para preparar un medicamento para el tratamiento de una enfermedad asociada a disfunción de la hormona tiroidea en un animal.

30 La invención también va destinada, en parte, a un proceso para preparar una composición farmacéutica. En algunas realizaciones, por ejemplo, el proceso comprende combinar levotiroxina de sodio con una disolución acuosa que comprende un tampón y HPBCD. La composición comprende al menos 5 % (en peso) de agua.

Otros beneficios de los solicitantes resultarán evidentes para el experto en la técnica a partir de la lectura de la presente memoria descriptiva.

**Descripción detallada de las realizaciones preferidas**

35 Se pretende que la descripción detallada de las realizaciones preferidas informe únicamente a otros expertos en la técnica de la invención de los solicitantes, sus principios y su aplicación práctica de manera que los otros expertos en la técnica puedan adaptar y aplicar la invención en sus numerosas formas, ajustándose de la mejor forma a los requisitos de un uso particular. Se pretende que esta descripción detallada y sus ejemplos específicos, al tiempo que se indican en las realizaciones preferidas de la invención, presente fines únicamente ilustrativos. Por tanto, la invención no se encuentra limitada a las realizaciones preferidas descritas en la presente memoria descriptiva y se puede modificar de forma diversa.

40 De acuerdo con la invención, de manera sorprendente los solicitantes han descubierto que una composición líquida acuosa que comprende HPBCD como agente de formación de complejos puede actuar, en particular en presencia de un tampón, como disolvente apropiado para preparar una composición de hormona tiroidea líquida estable. Los solicitantes han descubierto que dicho sistema de disolvente/tampón es particularmente apropiado a un valor de pH de al menos 8. En algunas realizaciones, por ejemplo, el pH es de 8 a aproximadamente 12, o de aproximadamente 10 a aproximadamente 11. En otras realizaciones, el pH es de al menos aproximadamente 9. En algunas de dichas realizaciones, por ejemplo, el pH es de aproximadamente 9 a aproximadamente 12, de aproximadamente 9 a aproximadamente 10,5, de aproximadamente 10 a aproximadamente 10,5 o de aproximadamente 10,1 a aproximadamente 10,3.

45 De manera general, las hormonas tiroideas que son útiles en las composiciones de la presente invención comprenden, por ejemplo, uno o más de los siguientes: levotiroxina; L-3,5,3'-triyodotironina (también conocida como "liotironina" o "LT3"); L-3,3',5'-triyodotironina (también conocida como "LrT3"); L-3,5-diyodotironina (también conocida como "LT2"); o sus mezclas.

50 Según se usa en la presente patente, la expresión "hormona tiroidea" abarca tanto la propia hormona, así como también cualesquiera sales aceptables farmacéuticamente (por ejemplo, sales de sodio) de la hormona. Las hormonas tiroideas pueden existir como una o más formas polimórficas (por ejemplo una o más formas cristalinas, formas amorfas, fases, disoluciones de sólidos y/o sus mezclas), y las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden preparar a partir de una forma polimórfica aceptable farmacéuticamente de una hormona tiroidea y/o de una de sus mezclas. Las hormonas tiroideas también pueden existir en forma de solvatos (por

ejemplo, hidratos) y las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden preparar a partir de un solvato de la hormona tiroidea y/o una de sus mezclas.

5 Las hormonas tiroideas se pueden preparar de forma sintética como enantiómero-1 activo biológicamente, o se pueden aislar directamente a partir de la glándula tiroidea de animales.

10 La concentración de hormona tiroidea en las composiciones de la presente invención varía de acuerdo con, por ejemplo, la dosificación unitaria o volumen deseado y la hormona(s) tiroidea particular que se use. De forma típica, la concentración de hormona tiroidea es de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 2,0 mg/ml, en particular cuando la hormona comprende levotiroxina. En algunas realizaciones, la concentración es de aproximadamente 1,0 mg/ml.

15 Se pueden preparar ciclodextrinas ("CDs") a partir de almidones usando la enzima CD-glucosil transferasa. Hay tres tipos diferentes de CDs:  $\alpha$ -,  $\beta$ - y  $\gamma$ -CD. Estas consisten en 6, 7 ó 8 unidades de glucopiranosas, respectivamente, conectadas con enlaces 1,4-glucosídicos. Las tres ciclodextrinas difieren en peso molecular, solubilidad en agua y diámetro de la cavidad. Estos compuestos son capaces de formar complejos de inclusión con otros compuestos. Estos complejos de inclusión presentan diferentes propiedades, dependiendo de CD. Debe notarse que se pueden llevar a cabo otras modificaciones en la moléculas de CD con sustituciones apropiadas. Por ejemplo, en el caso de heptaquis-2,6-di-O-metil- $\beta$ -CD ("DIMEB"), dos grupos hidroxilo de cada unidad de glucosa se encuentran metilados, mientras que en el caso de  $\beta$ -CD ("RAMEB") metilada de forma aleatoria, los grupos hidroxilo están sustituidos de forma aleatoria por grupos metoxi, siendo el grado medio de metilación de aproximadamente 1,8. La hidroalquilación de ciclodextrinas también da lugar a una mejora solubilidad acuosa, como se conoce a partir de los derivados de ciclodextrina hidroxipropilados e hidroxietilados. Szejtli, J. *Ciclodextrin Technology*, p. 51 (Kluwer Academic Publ., 1998).

25 Una ciclodextrina hidroxialquilada preferida es hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina (o "HPBCD") que generalmente es 2-hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina. La 2-hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina también se identifica como "hidroxipropilbetadex" (nombre de European Pharmacopeia). Presenta la fórmula molecular  $C_{42}H_{70}O_{35}(C_3H_6O)_x$ , con  $x = 7$ . Su monografía de European Pharmacopeia es 1804 y su número CAS es 128446-35-5.

30 La concentración de HPBCD es de aproximadamente 10 % a aproximadamente 50 % o de aproximadamente 15 % a aproximadamente 30 % (en peso). En algunas realizaciones, la concentración es de aproximadamente 20 % (en peso). De este modo, en una realización, la composición comprende levotiroxina de sodio y de aproximadamente 10 % a aproximadamente 50 % (en peso) de HPBCD. Preferentemente, dicha composición se encuentra en forma de disolución acuosa, con un valor de pH de al menos 8. En algunas realizaciones, el pH es de 8 a aproximadamente 12, o de aproximadamente 10 a aproximadamente 11. En otras realizaciones, el pH es de al menos aproximadamente 9. En algunas de dichas realizaciones, por ejemplo, el pH es de aproximadamente 9 a aproximadamente 12, de aproximadamente 9 a aproximadamente 10,5, de aproximadamente 10 a aproximadamente 10,5 o de aproximadamente 10,1 a aproximadamente 10,3.

40 La cantidad de agua de la composición varía, dependiendo de, por ejemplo, el volumen total deseado y la cantidad de hormona tiroidea en el volumen. De manera general, la cantidad de agua es de al menos 5 %, al menos aproximadamente 10 %, al menos aproximadamente 25 %, al menos aproximadamente 50 %, o al menos aproximadamente 60 % (en volumen). En algunas realizaciones, la cantidad de agua no es mayor que aproximadamente 80 %, no mayor que aproximadamente 70 % o no mayor que aproximadamente 65 % (en volumen).

Típicamente, la composición comprende además al menos un tampón. Este tampón puede presentar múltiples fines.

50 Por ejemplo, los solicitantes han observado que cuando se combina levotiroxina de sodio con una disolución acuosa de HPBCD, el pH de la disolución disminuye. Debido a esta disminución de pH, es preciso controlar el pH y se debe añadir una base para mantener el pH deseado. Los solicitantes han descubierto que el uso de un tampón puede reducir, o, más típicamente, eliminar por completo, la necesidad de dicho control y de adición de base. Véase, por ejemplo, **Ejemplo 7** a continuación.

55 Los solicitantes también han observado que, en ausencia del tampón, el pH de la composición tiende a disminuir con el tiempo mientras que la composición se encuentra en recipientes de almacenamiento parcialmente cerrados y también puede disminuir durante el almacenamiento durante largo período de tiempo mientras que la composición se encuentra en su envase de producto final. Estas disminuciones de pH, a su vez, tienden a disminuir la estabilidad de la composición. Los solicitantes han descubierto que la presencia de un tampón puede ralentizar la velocidad de estas disminuciones de pH, aumentando de este modo la estabilidad de la composición con el tiempo. Véase, por ejemplo, **Ejemplos 5, 8 y 9** a continuación.

65 Preferentemente, el tampón(es) es eficaz (es decir, proporciona estabilidad de pH) en el intervalo de pH preferido y típicamente presenta un pKa que se encuentra dentro del intervalo de pH preferido. En general, el pH preferido de las composiciones de la presente invención es al menos aproximadamente 8. En algunas realizaciones, el pH

preferido es de aproximadamente 8 a aproximadamente 12, o de aproximadamente 10 a aproximadamente 11. En otras realizaciones, el pH preferido es de al menos aproximadamente 9. En algunas de dichas realizaciones, por ejemplo, el pH es de aproximadamente 9 a aproximadamente 12, de aproximadamente 9 a aproximadamente 10,5, de aproximadamente 10 a aproximadamente 10,5 o de aproximadamente 10,1 a aproximadamente 10,3. En otras realizaciones, el pH preferido es de 9. En otras realizaciones, el pH preferido es de 10,2. Los solicitantes han encontrado que un pH dentro de estos intervalos (y particularmente un pH de 10,2) tiende a resultar ventajoso para disolver levotiroxina de sodio en una disolución acuosa de HPBCD 20 % (peso/volumen), y para largar la vida de anaquel del producto acabado evitando la precipitación de la levotiroxina de sodio en el tiempo.

En general, preferentemente el tampón presenta un pKa de al menos aproximadamente 9,5. En algunas realizaciones, por ejemplo, el tampón presenta un pKa de aproximadamente 9,5 a aproximadamente 10,7, de aproximadamente 10 a aproximadamente 10,7 o de aproximadamente 10 a aproximadamente 10,5.

En algunas realizaciones, el tampón comprende bicarbonato de sodio (también conocido como "hidrogeno carbonato de sodio"). El bicarbonato de sodio es un tampón usado comúnmente para administración oral. Cuando se usa como excipiente, se entiende que el bicarbonato de sodio es un material esencialmente no tóxico y no irritante. Se acepta para su uso como aditivo alimentario en Europa y se encuentra en el listado de la Guía de Ingredientes Inactivos de la FDA y de la Base de Datos de Aditivos Alimentarios de la FDA. Además, se sabe que el bicarbonato de sodio resulta eficaz como tampón a lo largo de un intervalo de pH de 9,5 a 11,1. También se sabe que presenta un pKa<sub>2</sub> de 10,3, que se encuentra próximo al pH preferido de 10,2 para la composición. Véase, por ejemplo, [www.sigmaaldrich.com/Brands/Fluka\\_Riedel\\_Home/Bioscience/BioChemika\\_UltraBiological\\_Buffens.html](http://www.sigmaaldrich.com/Brands/Fluka_Riedel_Home/Bioscience/BioChemika_UltraBiological_Buffens.html) (según publica Sigma-Aldrich Co, en 2006).

Los ejemplos de otros tampones contemplados incluyen los siguientes

**Tabla 1**

| <b>Ejemplos de otros tampones contemplados</b>  |                          |                                |
|---|--------------------------|--------------------------------|
| <b>Tampón</b>   | <b>pKa*</b>              | <b>Intervalo de pH eficaz*</b> |
| CABS (ácido 4-[ciclohexilamino]-1-butanosulfónico)  | 10,70                    | 10,0-11,4                      |
| Etanolamina   | 9,50                     | 6,0-12,0                       |
| AMP (2-amino-2-metil-1-propanol)  | 9,69                     | 8,7-10,4                       |
| Glicina   | pKa <sub>2</sub> es 9,78 | 8,8-10,6                       |
| CAPSO (ácido 3-[ciclohexilamino]-2-hidroxi-1-propanosulfónico)  | 9,60                     | 8,9-10,3                       |
| Metilamina  | 10,66                    | 9,5-11,5                       |
| CAPS (ácido N-ciclohexil-3-aminopropanosulfónico)   | 10,40                    | 9,7-11,1                       |
| * Según presentado en <a href="http://www.sigmaaldrich.com/Brands/Fluka_Riedel_Home/Bioscience/BioChemika_UltraBiological_Buffens.html">www.sigmaaldrich.com/Brands/Fluka_Riedel_Home/Bioscience/BioChemika_UltraBiological_Buffens.html</a> (según publica Sigma-Aldrich Co, en 2006). |                          |                                |

Preferentemente, la cantidad de tampón en la composición es suficiente para conferir la estabilidad de pH deseada. Preferentemente, la concentración de tampón (por ejemplo, bicarbonato de sodio) es de al menos aproximadamente 0,001 mol/l y típicamente de al menos aproximadamente 0,005 mol/l. En algunas realizaciones, la concentración es de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 0,1 mol/l, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,05 mol/l. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la concentración es de aproximadamente 0,01 mol/l, aproximadamente 0,02 mol/l, aproximadamente 0,03 mol/l o aproximadamente 0,04 mol/l.

La composición además puede comprender un agente de ajuste de pH para obtener el pH deseado. En algunas realizaciones, por ejemplo, el agente de ajuste de pH comprende NaOH. En otras realizaciones, el agente de ajuste de pH puede, por ejemplo, comprender de forma alternativa o adicional un fosfato y/o un carbonato.

Se contempla que la solubilidad y la estabilidad de la hormona tiroidea, en algunos casos, puede mejorarse más, por ejemplo, mediante el uso de otros disolventes, modificadores de superficie, reducción del tamaño de partícula de la hormona (por ejemplo, mediante micronizado), agentes de formación de complejos y similares.

Por ejemplo, la composición pueden comprender de aproximadamente 5 % a aproximadamente 30 % (o de aproximadamente 5 % a aproximadamente 20 %) en peso de un conservante aceptable farmacéuticamente (y típicamente aceptable oralmente). Preferentemente, el conservante es compatible con el principio(s) activo y presenta la eficacia suficiente de conservación antimicrobiana que se establece en European Pharmacopoeia 5,1,3 para las preparaciones orales. En algunas realizaciones, el conservante comprende etanol. En algunas de dichas realizaciones, por ejemplo, el etanol se encuentra presente en una concentración de aproximadamente 5 % a aproximadamente 20 %, o de aproximadamente 10 % a aproximadamente 15 % (volumen/volumen).

De manera adicional, la composición puede comprender de una cantidad traza a aproximadamente 5 % o de

aproximadamente 1 % a aproximadamente 5 % (en peso) de un antioxidante aceptable farmacéuticamente. La presencia de un antioxidante puede contribuir a proporcionar estabilidad a la composición. Antioxidantes que, con frecuencia, resultan apropiados para las composiciones de la presente invención incluyen, por ejemplo, sal de etilen diamino tetra acetato ("EDTA"), tiosulfato de sodio, ascorbato de sodio y/o galato de propilo. Cuando está presente EDTA, la concentración preferida es de aproximadamente 0,1 %. Cuando está presente tiosulfato de sodio, la concentración preferida es de una cantidad traza a aproximadamente 0,5 % (peso/volumen), siendo 0,025 % (peso/volumen) típicamente preferida. Cuando está presente ascorbato de sodio, la concentración preferida es de una cantidad traza a aproximadamente 1 % (peso/volumen), siendo 0,1 % (peso/volumen) típicamente preferida. Cuando está presente galato de propilo, la concentración preferida es de una cantidad traza a aproximadamente 1 % (peso/volumen), siendo 0,1 % (peso/volumen) típicamente preferida.

De manera adicional, la composición puede comprender uno o más compuestos que contribuyen a la estabilidad. Se contempla que dichos compuestos pueden incluir, por ejemplo, cloruro amónico y/o uno o más donantes de yoduro (por ejemplo, yoduro de sodio). Cuando está presente yoduro de sodio, la concentración preferida es de una cantidad traza a aproximadamente 0,5 % (peso/volumen).

La disolución de la hormona tiroidea se puede conseguir a concentraciones menores de HPBCD mediante la adición de un copolímero(s). Copolímeros apropiados incluyen, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio ("CMC"), hidroxipropilmetilcelulosa 4000 ("HPMC") y/o povidona 12PF. Cuando está presente HPMC, la concentración preferida es de cantidad traza a aproximadamente 1 % (peso/volumen), siendo 1 % (peso/volumen) típicamente preferida. Cuando está presente CMC, la concentración preferida es de cantidad traza a aproximadamente 1 % (peso/volumen), siendo 1 % (peso/volumen) típicamente preferida. Cuando está presente Povidona 12PF, la concentración preferida es de cantidad traza a aproximadamente 5 % (peso/volumen), siendo 2 % (peso/volumen) típicamente preferida.

Las composiciones de la presente invención pueden comprender además uno o más excipientes de formulación aceptables fisiológicamente, tales como los descritos en "Gennaro, Remington: The Science and Practice of Pharmacy" (20ª edición, 2000) (incorporado por referencia en la presente patente). Las composiciones pueden además comprender uno o más de otros ingredientes aceptables farmacéuticamente, tales como agentes colorantes, agentes aromatizantes, agentes espesantes, por ejemplo povidona, carboximetilcelulosa y/o hidroxipropil metilcelulosa. Preferentemente, todos los citados excipientes y otros ingredientes son (1) considerablemente puros desde el punto de vista farmacéutico y/o veterinario y no tóxicos en las cantidades empleadas, y (2) compatibles con el principio(s) activo. Estos excipientes y otros ingredientes pueden estar presentes en una cantidad desde cantidad traza hasta aproximadamente 40 % (en peso). En algunas realizaciones, los excipientes y los otros ingredientes están presentes en una cantidad desde cantidad traza hasta aproximadamente 10 % (en peso).

De manera general, las composiciones de la presente invención resultan útiles para tratar enfermedades asociadas a disfunción de la hormona tiroidea. La alteración de la actividad tiroidea, por ejemplo, puede ocurrir de forma espontánea o puede ser el resultado de la extirpación quirúrgica de la glándula tiroidea, tiroiditis o una función disminuida supeditada a una degeneración pituitaria que da lugar a hipotiroidismo. Cualquiera que sea la causa de hipotiroidismo, se puede tratar por medio de terapia de sustitución hormonal. Las enfermedades supeditadas al hipotiroidismo se pueden tratar también con terapia de sustitución hormonal. Estas enfermedades incluyen, por ejemplo, mixedema, cretinismo y/o obesidad.

Se pueden usar las composiciones de la presente invención con cualesquiera especies de animales que precisen el tratamiento de una enfermedad asociada a disfunción de la hormona tiroidea. Dichas especies puede incluir, por ejemplo, aves, peces, reptiles, anfibios y en particular mamíferos. Los mamíferos incluyen, por ejemplo, caninos, tales como por ejemplo perros (incluyendo perros de compañía de pura raza o cruzados, perros de exhibición, perros de trabajo, perros pastores, perros de caza, perros guardianes, perros policía, perros de carreras y/o perros de laboratorio). Otros mamíferos incluyen felinos, tales como por ejemplo, gatos. Incluso otros mamíferos incluye, por ejemplo, otros animales de compañía (por ejemplo, gatos, conejos, hurones, etc.), mamíferos de granja o salvajes (por ejemplo, cerdos, bovinos, equinos, cabras, ovejas, etc.), mamíferos de laboratorio (por ejemplo, ratones, ratas, conejos de Indias, etc.) y mamíferos salvajes y de zoo (por ejemplo, búfalos, ciervos, etc.).

Las composiciones de la presente invención resultan particularmente apropiadas para administración oral. La expresión "formulación oral" significa que el principio(s) activo se formula en un producto apropiado para ser administrado al animal a través de la boca. Estas formulaciones incluyen, por ejemplo, líquidos o semi-líquidos, geles, pastas, pulverizaciones orales, formulaciones bucales o piensos animales que contienen principios activos. Preferentemente, no obstante, la composición se encuentra en forma de disolución líquida o semi-líquida y típicamente de disolución acuosa.

La formulación oral no necesariamente tiene que se administrada al animal de manera independiente de su alimentación o agua. La administración oral incluye, por ejemplo, la administración de la composición en el alimento del animal o en el agua para beber. En este caso, la composición, por ejemplo, se puede añadir en forma de gotas sobre el alimento o el agua para beber. La composición, por ejemplo, también se puede aplicar sobre el pelo del animal de manera que éste la ingiera posteriormente durante la auto-higiene.

Se contempla que las composiciones de la presente invención también se pueden administrar por vía parenteral, tal como inyección por vía sub-cutánea, inyección intravenosa, inyección intramuscular, inyección intrasternal, inyección submucosa e infusión. También se contempla que las composiciones de la presente invención se pueden administrar por vía tópica, tal como epicutánea o localizada.

En general, la composición se administra en una dosificación que proporciona una cantidad eficaz terapéuticamente de la hormona tiroidea al animal receptor. Esto es particularmente cierto cuando la hormona es el único principio activo objeto de administración al animal. En el caso de que la hormona se administre con otro principio(s) activo, preferentemente la dosificación comprende una cantidad de la hormona que, junto con la cantidad del otro principio(s) activo, constituye una cantidad eficaz terapéuticamente.

La expresión "cantidad eficaz terapéuticamente" significa una cantidad que sea suficiente para evitar, reducir el riesgo, retrasar la aparición de, aminorar, eliminar o erradicar la enfermedad objeto de tratamiento.

Típicamente, la dosificación diaria total preferida de la hormona tiroidea es de aproximadamente 15 µg/kg a aproximadamente 25 µg/kg de peso corporal. En algunas realizaciones, la dosificación diaria total preferida de la hormona es de aproximadamente 20 µg/kg de peso corporal. Aunque típicamente se prefieren dosificación diarias sencillas, se contempla que las composiciones unitarias de dosificación pueden contener menos que la dosificación diaria total, y que dichas dosificaciones menores se administran dos o más veces al día con el fin de conseguir la dosificación diaria total deseada. Debe reconocerse que se pueden usar las dosificaciones múltiples por día, en algunos casos, para aumentar la dosificación diaria total, si se desea.

Los factores que afectan al régimen de dosificación preferido incluyen el tipo (por ejemplo, especies y alimentación), edad, peso, sexo, dieta, actividad, enfermedad e historia médica anterior del paciente animal; la gravedad de la enfermedad objeto de tratamiento; el aparato usado para administrar la composición (hasta el punto de que se use un aparato); las consideraciones farmacológicas, tales como la actividad, eficacia, perfiles farmacocinético y toxicológico de la composición particular administrada; la existencia de principios activos adicionales en la composición; y si la composición se administra como parte de un fármaco y/o formulación de vacuna. De este modo, la dosificación actualmente empleada puede variar para pacientes animales específicos y, por tanto, se puede desviar de las dosificaciones típicas explicadas anteriormente. De manera general, la determinación de dichos ajustes de dosificación se encuentra dentro de los conocimientos de aquellos que usan los medios convencionales. Se contempla que la composición se puede administrar al paciente animal de una sola vez. En general, no obstante, la composición se administra diariamente durante largos períodos de tiempo, con frecuencia durante el resto de la vida del animal.

Las composiciones de la presente invención se pueden usar en una terapia auxiliar con uno o más de otros agentes que presentan actividad en el tratamiento de las enfermedades asociadas a disfunción de la hormona tiroidea. Otros agentes pueden incluir, por ejemplo, tireoglobulina.

Otro aspecto de la presente invención esta destinado al uso de una hormona tiroidea para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad asociada a disfunción de la hormona tiroidea en animales (en particular en perros).

En algunas realizaciones, por ejemplo, se añade levotiroxina de sodio a una disolución acuosa que comprende HPBCD y un tampón. De forma típica, se ajusta el pH de la disolución con una base (por ejemplo, NaOH) para obtener el pH deseado (por ejemplo, de aproximadamente 10,2) antes de que se añada la levotiroxina de sodio. También se pueden añadir otros ingredientes (por ejemplo, etanol) antes de añadir la levotiroxina de sodio. No obstante, dichos otros ingredientes se pueden añadir de forma alternativa (o de forma adicional) al mismo tiempo que la levotiroxina de sodio y/o después de la levotiroxina de sodio. Aunque típicamente resulta menos deseable, también se puede añadir el tampón al mismo tiempo que la levotiroxina de sodio y/o después de la levotiroxina de sodio en lugar de (o además de) añadirlo antes de la levotiroxina de sodio. En algunas realizaciones preferidas, el tampón se disuelve en agua, seguido de la adición de HPBCD y ajuste del pH, antes de añadir la levotiroxina de sodio.

En algunas realizaciones, se usa un proceso de amasado. Para ilustrarlo, se añade una pequeña cantidad de agua a HPBCD y a la levotiroxina de sodio con el fin de formar una pasta que posteriormente se diluye más con agua, etanol, NaOH y tampón.

## Ejemplos

### Ejemplo 1. Ilustración de una composición de levotiroxina de sodio

Se prepararon las siguientes composiciones:

| Ingrediente           | Cantidad  |
|-----------------------|---|
| Levotiroxina de sodio | 0,1 % (p/v)   |
| HPBCD                 | 20 % (p/v)  |
| Etol 96 % (v/v)       | 15 % (v/v)  |
| NaOH                  | Hasta pH 10,2 ± 0,2   |
| Agua purificada       | Suficiente para llevar el volumen total de la disolución hasta 100 ml |

| Ingrediente           | Cantidad  |
|-----------------------|---|
| Levotiroxina de sodio | 0,1 % (p/v)   |
| HPBCD                 | 30 % (p/v)  |
| Etol 96 % (v/v)       | 15 % (v/v)  |
| NaOH                  | Hasta pH 10,2 ± 0,2   |
| Agua purificada       | Suficiente para llevar el volumen total de la disolución hasta 100 ml |

| Ingrediente           | Cantidad  |
|-----------------------|---|
| Levotiroxina de sodio | 0,1 % (p/v)   |
| HPBCD                 | 20 % (p/v)  |
| Etol 96 % (v/v)       | 25 % (v/v)  |
| NaOH                  | Hasta pH 10,2 ± 0,2   |
| Agua purificada       | Suficiente para llevar el volumen total de la disolución hasta 100 ml |

5

| Ingrediente                          | Cantidad  |
|--------------------------------------|---|
| Levotiroxina de sodio                | 0,1 % (p/v)   |
| HPBCD                                | 30 % (p/v)  |
| Etol 96 % (v/v)                      | 20 % (v/v)  |
| Sal metil 4-hidroxibenzoato de sodio | 0,2 % (p/v)   |
| Sal de EDTA tetrasodio               | 0,1 % (p/v)   |
| NaOH                                 | Hasta pH 10,2 ± 0,2   |
| Agua purificada                      | Suficiente para llevar el volumen total de la disolución hasta 100 ml |

| Ingrediente           | Cantidad  |
|-----------------------|---|
| Levotiroxina de sodio | 0,1 % (p/v)   |
| HPBCD                 | 20 % (p/v)  |
| Etol 96 % (v/v)       | 10 % (v/v)  |
| NaOH                  | Hasta pH 10,2 ± 0,2   |
| Agua purificada       | Suficiente para llevar el volumen total de la disolución hasta 100 ml |

| Ingrediente           | Cantidad  |
|-----------------------|---|
| Levotiroxina de sodio | 0,1 % (p/v)   |
| HPBCD                 | 20 % (p/v)  |
| Etol 96 % (v/v)       | 15 % (v/v)  |
| Bicarbonato de sodio  | 0,084 % (p/v) (0,01 mol/l)  |
| NaOH                  | Hasta pH 10,2 ± 0,2   |
| Agua purificada       | Suficiente para llevar el volumen total de la disolución hasta 500 ml |

| Ingrediente           | Cantidad  |
|-----------------------|---|
| Levotiroxina de sodio | 0,1 % (p/v)   |
| HPBCD                 | 20 % (p/v)  |
| Etol 96 % (v/v)       | 15 % (v/v)  |
| Bicarbonato de sodio  | 0,168 % (p/v) (0,02 mol/l)  |
| NaOH                  | Hasta pH 10,2 ± 0,2   |
| Agua purificada       | Suficiente para llevar el volumen total de la disolución hasta 500 ml |

| Ingrediente           | Cantidad  |
|-----------------------|---|
| Levotiroxina de sodio | 0,1 % (p/v)   |
| HPBCD                 | 20 % (p/v)  |
| Etol 96 % (v/v)       | 15 % (v/v)  |
| Bicarbonato de sodio  | 0,336 % (p/v) (0,04 mol/l)  |
| NaOH                  | Hasta pH 10,2 ± 0,2   |
| Agua purificada       | Suficiente para llevar el volumen total de la disolución hasta 500 ml |



| Ingrediente           | Cantidad  |
|-----------------------|---|
| Levotiroxina de sodio | 0,1 % (p/v)   |
| HPBCD                 | 20 % (p/v)  |
| Etanol 96 % (v/v)     | 15 % (v/v)  |
| Bicarbonato de sodio  | 0,84 % (p/v) (0,1 mol/l)  |
| NaOH                  | Hasta pH 10,2 ± 0,2   |
| Agua purificada       | Suficiente para llevar el volumen total de la disolución hasta 500 ml |

Para preparar las composiciones anteriores que no contiene bicarbonato de sodio, se añadió una pequeña cantidad de agua al HPCBD para formar una pasta. A continuación, se añadieron agua adicional y etanol, seguido de NaOH mientras se agitaba para conferir un pH de 10,2 ± 0,2. Finalmente, la levotiroxina de sodio (y, se es aplicable, los otros componentes) se añadieron al tiempo que se agitaba la mezcla.

Para las composiciones que comprenden bicarbonato de sodio, las composiciones se prepararon en primer lugar introduciendo una gran cantidad de agua en el interior del recipiente para disolver el bicarbonato de sodio. Posteriormente se introdujo el HPBCD en el interior del recipiente, seguido de etanol. Después, se introdujo NaOH para conferir un pH de 10,2 ± 0,2. Finalmente, se añadió levotiroxina de sodio al tiempo que se agitaba la mezcla.

### Ejemplo 2. Efecto del pH

La levotiroxina de sodio es un ácido tri-básico con tres pKa's: 2,2, 6,7 y 10,1. Su solubilidad se ve afectada por el cambio de pH, y es menor a pH intermedio (por ejemplo, 28 µg/ml a pH 7,3). La solubilidad de la levotiroxina es 7 veces mayor a pH 9,4 y 11 veces mayor a pH de 10,45 que a pH 7,3. Para tener un pH aceptable biológico y para mejorar la solubilidad de la levotiroxina, preferentemente el pH es de al menos aproximadamente 8, o de al menos aproximadamente 9.

### Ejemplo 3. Efecto del tamaño de partícula de levotiroxina de sodio

Se investigó la solubilidad de los lotes de levotiroxina de sodio micronizada (D99 < 13 µm) y no micronizada (D99 < 125 µm). Se observaron preparaciones con varias cantidades de principio activo en un volumen fijo de agua después de 24 horas. En ambos casos, menos que 100 µg de levotiroxina de sodio fue soluble por ml de agua. De este modo, el micronizado solo no mejoró la solubilidad o el tiempo de disolución en agua.

### Ejemplo 4. Efecto del agente de formación de complejos

Se disolvieron 1000 µg/ml de levotiroxina de sodio en una disolución acuosa de 30 % (p/p) de HPBCD (Kleptose HPB, Roquette, Francia). Los solicitantes han observado que se pueden conseguir solubilidades similares de levotiroxina de sodio a concentraciones menores de HPBCD mediante la adición de un copolímero(s), tal como, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio ("CMC"), hidroxipropilmetilcelulosa 4000 ("HPMC") y/o povidona 12PF. Más específicamente, los solicitantes han observado que se consiguieron 1000 µg/ml de levotiroxina de sodio en las disoluciones acuosas que tienen cualquiera de las siguientes concentraciones de copolímero/HPBCD:

0,5 % p/p de CCM y 15 % (p/p) de HPBCD,  
0,5 % p/p de HPMC y 20 % (p/p) de HPBCD, o  
2 % de p/p de Povidone 12PF y 20 % (p/p) de HPBCD.

### Ejemplo 5. Estabilidad de la primera formulación del Ejemplo 1 anterior

Se sometió a ensayo la estabilidad de levotiroxina en la primera formulación del **Ejemplo 1** en botella de vidrio de tipo sellado de 30 ml. Trascorridos 6 meses a 2-8 °C, no se observaron cambios importantes en cuanto a aspecto, contenido de levotiroxina (+3,1 %), liotironina de sodio, contenido de etanol o pH. Esta resulta coherente con los resultados de un experimento diferente, en el que se observó que el contenido de levotiroxina permanecía estable (-4,2 %) durante 9 meses en una botella de vidrio sellada de tipo I de 30 ml a 2-8 °C. Trascorridos 6 meses a 23-27 °C y 55-65 % HR, se observó una ligera disminución del contenido de levotiroxina (-6,7 %) y de pH. Las preparaciones permanecieron transparentes en todos los casos.

Cuando se almacenaron 600 ml de la primera formulación del **Ejemplo 1** en un recipiente parcialmente cerrado durante 7 días a 2-8 °C, el pH disminuyó en 1,6 unidades desde 10,3 a 8,7.

Las disminuciones de pH también se observaron cuando la primera formulación del **Ejemplo 1** se almacenó en recipientes cerrados durante 18 a 24 meses. No obstante, estas disminuciones resultaron inconsistentes y variaron desde una disminución nula o pequeña hasta una disminución de hasta 1,8 unidades.

### Ejemplo 6. Efectos de estabilidad de los estabilizadores sobre las composiciones de levotiroxina de sodio

Se investigó la estabilidad de la levotiroxina de sodio en disolución acuosa de HPBCD con o sin estabilización. Los resultados se muestran en las **Tablas 2-4**:

5

**Tabla 2**  
**Efectos de estabilidad de CMC, HPMC y Povidone 12PF**

| <b>Formulación</b>  | <b>Condición de almacenamiento</b> | <b>Levotiroxina de sodio restante</b> |
|---|------------------------------------|---------------------------------------|
| HPBCD 30 % (p/p) en agua  | 2 meses a 25 °C                    | 93 %                                  |
|   | 2 meses a 30 °C                    | 85 %                                  |
|   | 2 meses a 40 °C                    | 85 %                                  |
| HPBCD 30 % (p/p) en agua<br>(los frasquitos se llenaron bajo N <sub>2</sub> ) | 2 meses a 25 °C                    | 95 %                                  |
|   | 2 meses a 30 °C                    | 90 %                                  |
|   | 2 meses a 40 °C                    | 85 %                                  |
| HPBCD 10 % (p/p) en agua,<br>más 2 % (p/p) de povidona<br>12PF en agua        | 2 meses a 25 °C                    | 9,1 %                                 |
|   | 2 meses a 30 °C                    | 87 %                                  |
|   | 2 meses a 40 °C                    | -                                     |
| HPBCD 15 % (p/p) en agua,<br>más 0,5 % (p/p) de CMC en<br>agua                | 2 meses a 25 °C                    | 97 %                                  |
|   | 2 meses a 30 °C                    | 92 %                                  |
|   | 2 meses a 40 °C                    | -                                     |
| HPBCD 20 % (p/p) en agua,<br>más 0,5 % (p/p) de HPMC en<br>agua               | 2 meses a 25 °C                    | 119 %                                 |
|   | 2 meses a 30 °C                    | 108 %                                 |
|   | 2 meses a 40 °C                    | NA                                    |

\* Las preparaciones con HPMC son viscosas, haciendo difícil la toma de muestra. Esto explica los valores elevados de levotiroxina de sodio obtenidos con HPMC.

**Tabla 3**  
**Efectos de estabilidad de antioxidantes**

| <b>Formulación</b>   | <b>Condición de almacenamiento</b> | <b>Levotiroxina de sodio restante</b> |
|--|------------------------------------|---------------------------------------|
| HPBCD 30 % (p/p) en agua<br>(referencia)   | 1 mes a 25 °C                      | 92 %                                  |
|  | 1 mes a 40 °C                      | 84 %                                  |
| HPBCD 30 % (p/p) en agua<br>en tiosulfato de sodio (25<br>µg/ml)                           | 1 mes a 25 °C                      | 100 %                                 |
|  | 1 mes a 40 °C                      | 97 %                                  |
|  | 2 meses a 25 °C                    | 104 %                                 |
|  | 2 meses a 30 °C                    | 110 %                                 |
| HPBCD 30 % (p/p) en agua,<br>más 0,1 % (p/p) de ascorbato<br>de sodio en agua*             | 2 meses a 40 °C                    | 82 %                                  |
|  | 1 mes a 25 °C                      | 92 %                                  |
| HPBCD 30 % (p/p) en agua,<br>más 0,1 % (p/p) de ascorbato<br>de sodio en agua*             | 1 mes a 40 °C                      | 92 %                                  |
|  | 1 mes a 25 °C                      | 88 %                                  |
| HPBCD 30 % (p/p) en agua,<br>más 0,1 % (p/p) de galato de<br>propilo en tampón de fosfato* | 1 mes a 40 °C                      | 79 %                                  |
|  | 1 mes a 25 °C                      | 70 %                                  |
| HPBCD 30 % (p/p) en agua,<br>más 0,1 % (p/p) de galato de<br>propilo en tampón de fosfato* | 1 mes a 40 °C                      | 71 %                                  |
|  | 1 mes a 25 °C                      | 70 %                                  |
| HPBCD 30 % (p/p) en agua,<br>más 0,1 % (p/p) de EDTA di-<br>sodio en agua*                 | 1 mes a 40 °C                      | 100 %                                 |
|  | 1 mes a 25 °C                      | 92 %                                  |

\* Frasquitos llenados bajo N<sub>2</sub>

10

**Tabla 4**  
**Efectos de estabilidad de yoduro de sodio (y donante de yoduro), tiosulfato de sodio (un antioxidante) y cloruro de amonio**

| Formulación                   | Condición de almacenamiento | Levotiroxina de sodio restante |
|-------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|
| HPBCD 30 % (p/p) en agua      | 1 mes a 40 °C               | 87 %                           |
|                               | 2 meses a 40 °C             | 78 %                           |
|                               | 4,5 meses a 20 °C           | 83 %                           |
| Yoduro de sodio 25 µg/ml      | 1 mes a 40 °C               | 86 %                           |
|                               | 2 meses a 40 °C             | 77 %                           |
|                               | 4,5 meses a 20 °C           | 87 %                           |
| Yoduro de sodio 125 µg/ml     | 1 mes a 40 °C               | 86 %                           |
|                               | 2 meses a 40 °C             | 73 %                           |
|                               | 4,5 meses a 20 °C           | 88 %                           |
| Tiosulfato de sodio 25 µg/ml  | 1 mes a 40 °C               | 96 %                           |
|                               | 2 meses a 40 °C             | 89 %                           |
|                               | 4,5 meses a 20 °C           | 95 %                           |
| Tiosulfato de sodio 250 µg/ml | 1 mes a 40 °C               | 106 %                          |
|                               | 2 meses a 40 °C             | 105 %                          |
|                               | 4,5 meses a 20 °C           | 85 %                           |
| Cloruro de amonio 5 µg/ml     | 1 mes a 40 °C               | 86 %                           |
|                               | 2 meses a 40 °C             | 85 %                           |
|                               | 4,5 meses a 20 °C           | 82 %                           |
| Tiosulfato de sodio 25 µg/ml  | 1 mes a 40 °C               | 74 %                           |
|                               | 2 meses a 40 °C             | 75 %                           |
|                               | 4,5 meses a 20 °C           | 85 %                           |

En estos experimentos, la levotiroxina de sodio no exhibió incompatibilidad con HPBCD en disolución acuosa.

5 **Ejemplo 7. Uso de un tampón para estabilizar el pH de una disolución de HPBCD durante la adición de levotiroxina de sodio.**

10 Los solicitantes han observado que justo después de añadir la levotiroxina de sodio a una disolución de 20 % de HPBCD a un pH de 10,2, el pH de la disolución disminuye aproximadamente de 0,07 a 1,11 unidades. A continuación, la **Tabla 5** muestra las observaciones de los solicitantes.

**Tabla 5**

| Disminución de pH tras la adición de levotiroxina de sodio a una disolución acuosa de HPBCD |       |       |        |        |
|---|-------|-------|--------|--------|
| Número de experimento   | 1     | 2     | 3      | 4      |
| Tamaño del lote   | 30 l  | 30 l  | 500 ml | 500 ml |
| pH antes de la introducción de levotiroxina de sodio  | 10,30 | 10,32 | 10,13  | 10,51  |
| pH al final de la introducción de levotiroxina de sodio (antes del segundo ajuste de pH)    | 9,19  | 9,79  | 9,19   | 10,44  |
| Variación de pH   | -1,11 | -0,53 | -0,94  | -0,07  |

15 Debido a esta disminución de pH, generalmente se requiere un ajuste de pH después de la adición de la levotiroxina de sodio con el fin de hacer que el pH vuelva al nivel deseado. De acuerdo con la presente invención, los solicitantes incluyeron bicarbonato de sodio en la disolución acuosa de HPBCD con el fin de reducir el pH durante la adición de levotiroxina de sodio y, por tanto, reducir o eliminar la necesidad de medir y ajustar el pH una vez que se ha añadido la levotiroxina de sodio. La **Tabla 6** (escala de laboratorio) y la **Tabla 7** (escala piloto) siguientes muestran las observaciones de los solicitantes:

20

**Tabla 6**

| Efectos de bicarbonato de sodio a escala de laboratorio |            |            |            |           |
|---|------------|------------|------------|-----------|
| Número de experimento                                   | 1          | 2          | 3          | 4         |
| Tamaño del lote   | 500 ml     | 500 ml     | 500 ml     | 500 ml    |
| Contenido del tampón de carbonato                       | 0,01 mol/l | 0,02 mol/l | 0,04 mol/l | 0,1 mol/l |
| pH antes de la introducción de levotiroxina de sodio    | 10,23      | 10,36      | 10,36      | 10,16     |
| pH al final de la introducción de levotiroxina de sodio | 10,21      | 10,34      | 10,31      | 10,13     |
| Variación de pH   | -0,02      | -0,02      | -0,05      | -0,03     |

Tabla 7

| Efectos de bicarbonato de sodio a escala piloto      |            |
|--|------------|
| Tamaño del lote                                      | 30 l       |
| Contenido del tampón de carbonato                    | 0,01 mol/l |
| pH antes de la introducción de levotiroxina de sodio | 10,42      |
| pH al final de la disolución                         | 10,31      |
| Variación de pH                                      | -0,11      |

El bicarbonato de sodio no presentó influencia sobre el tiempo de disolución de la levotiroxina de sodio y ninguno de estos experimentos a escala de laboratorio y a escala piloto.

5

#### Ejemplo 8. Evaluación de la capacidad tamponadora de bicarbonato de sodio.

Los solicitantes evaluaron la capacidad tamponadora de bicarbonato de sodio en un producto final que contenía 0,1 % (p/v) de levotiroxina de sodio disuelta en una disolución acuosa de HPBCD 20 % (p/v) evaluando la cantidad de una disolución de HCl 0,5 % (v/v) necesaria para disminuir el pH en 0,1 y 1,0. Las observaciones de los solicitantes se recogen a continuación en la Tabla 8:

10

Tabla 8

| Cantidad de HCl 0,5 % requerido para mover el pH 0,1 y 1 unidad |                          |                                 |                                 |                                 |
|---|--------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| Cantidad de HCl 0,5 % requerida para mover el pH en:            | Expt. 1                  | Expt. 2                         | Expt. 3                         | Expt. 4                         |
|   | Sin bicarbonato de sodio | Bicarbonato de sodio 0,01 mol/l | Bicarbonato de sodio 0,02 mol/l | Bicarbonato de sodio 0,04 mol/l |
| 0,1   | 0,0610 g                 | 0,0270 g                        | 0,2181 g                        | 0,3562 g                        |
| 1,0   | 0,2726 g                 | 0,7806 g                        | 1,3829 g                        | NA                              |

#### 15 Ejemplo 9. Estabilidad de las composiciones de levotiroxina de sodio con un tampón.

Los solicitantes investigaron la estabilidad de levotiroxina de sodio en disoluciones acuosas de HPBCD con tampones de fosfato y carbonato en un recipiente sellado. La Tabla 9 recoge los resultados:

20

Tabla 9

| Efectos de estabilidad de los tampones de fosfato y carbonato               |                             |                                |
|---|-----------------------------|--------------------------------|
| Formulación   | Condición de almacenamiento | Levotiroxina de sodio restante |
| HPBCD 30 % (p/p) en agua  | 2 meses a 25°C              | 93 %                           |
|   | 2 meses a 30°C              | 85 %                           |
|   | 2 meses a 40°C              | 85 %                           |
| HPBCD 30 % (p/p) en una disolución tamponada de fosfato de di-sodio a pH 10 | 2 meses a 25°C              | 99 %                           |
|   | 2 meses a 30°C              | 92 %                           |
|   | 2 meses a 40°C              | 73 %                           |
| HPBCD 30 % (p/p) en una disolución tamponada carbonato de sodio a pH 10     | 2 meses a 25°C              | 100 %                          |
|   | 2 meses a 30°C              | 98 %                           |
|   | 2 meses a 40°C              | 91 %                           |

En estos experimentos, la levotiroxina de sodio no exhibió incompatibilidad con la disolución acuosa de HPBCD.

25 Los solicitantes también investigaron las estabilidad de levotiroxina de sodio en disolución acuosa de HPBCD con bicarbonato de sodio tras almacenamiento en un recipiente abierto a 2-8 °C ó 30 °C. Las botellas cerradas se almacenaron en las mismas condiciones que se usaron como referencia. La Tabla 10 a continuación muestra los resultados:

Tabla 10

| Estabilidad de la composición tamponada en recipientes abiertos |        |        |        |        |        |
|---|--------|--------|--------|--------|--------|
| Número de experimento   | 1      | 2      | 3      | 4      | 5      |
| Tamaño del lote   | 30 l   | 500 ml | 500 ml | 500 ml | 500 ml |
| Condición de almacenamiento                                     | 2-8 °C | 2-8 °C | 2-8 °C | 30 °C  | 30 °C  |
| Duración del almacenamiento (días)                              | 34     | 20     | 20     | 2      | 2      |
| Contenido del tampón de carbonato (mol/l)                       | 0,01   | 0,02   | 0,04   | 0,01   | 0,04   |
| pH de la botella abierta  | 9,28   | 9,58   | 9,86   | 9,6    | 9,9    |
| pH de la botella cerrada  | 10,31  | 10,36  | 10,61  | 10,3   | 10,3   |
| Diferencia  | -1,03  | -0,78  | -0,75  | -0,7   | -0,4   |

30

Las palabras “comprenden”, “comprende” y “comprender” en la presente patente (incluyendo las reivindicaciones) deben interpretarse de forma inclusiva en lugar de exclusiva. Se pretende que esta interpretación sea la misma que

la interpretación que se otorga a estas palabras en la legislación de patentes de Estados Unidos.

5 Cuando un porcentaje de concentración se caracteriza “en volumen”, el porcentaje es el volumen del ingrediente descrito por volumen total de la composición. Cuando el porcentaje de la concentración se caracteriza “en peso”, el porcentaje es el peso del ingrediente descrito por peso total de la composición.

A menos que se indique lo contrario, una “cantidad traza” es una cantidad que es detectable, pero demasiado pequeña para ser cuantificada.

10

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición farmacéutica líquida, en la que la composición comprende:
- 5           al menos una hormona tiroidea,  
          de aproximadamente 10 % a aproximadamente 50 % (en peso) de hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina,  
          al menos un tampón, y  
          al menos 5 % (en peso) de agua; y  
          el pH de la composición es de 8 a 12.
- 10
2. La composición de la reivindicación 1, en la que la hormona tiroidea comprende levotiroxina o una de sus sales aceptables farmacéuticamente.
- 15
3. La composición de la reivindicación 1, en la que la composición además comprende de aproximadamente 5 % a aproximadamente 20 % (v/v) de etanol.
- 20
4. La composición de la reivindicación 1, en la que la composición comprende 0,1 % (p/v) de levotiroxina de sodio, 20 % p/v de hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina, 15 % v/v de etanol de 96 %, 0,084 % p/v de bicarbonato de sodio, NaOH hasta pH 10,2 y agua purificada.
- 25
5. La composición de la reivindicación 1, en la que la composición comprende 0,1 % (p/v) de levotiroxina de sodio, 20 % p/v de hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina, 15 % v/v de etanol de 96 %, 0,168 % p/v de bicarbonato de sodio, NaOH hasta pH 10,2 y agua purificada.
- 30
6. La composición de la reivindicación 1, en la que la composición comprende 0,1 % (p/v) de levotiroxina de sodio, 20 % p/v de hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina, 15 % v/v de etanol de 96 %, 0,336 % p/v de bicarbonato de sodio, NaOH hasta pH 10,2 y agua purificada.
7. El uso de la composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad asociada a disfunción de la hormona tiroidea en animales.
8. El uso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el animal es un perro.
9. El uso de acuerdo con la reivindicación 7 ó 8, en el que la enfermedad comprende hipotiroidismo.