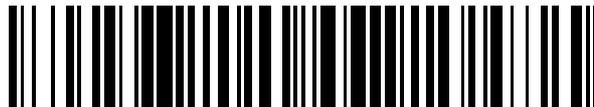


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 559 818**

51 Int. Cl.:

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 31/055 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.03.2011** **E 11711688 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.11.2015** **EP 2683361**

54 Título: **Procedimiento de preparación de una solución de levotiroxina**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
16.02.2016

73 Titular/es:

EMP PHARMA GMBH (100.0%)
Bodmerstrasse 7
8002 Zürich, CH

72 Inventor/es:

PSARRAKIS, YANNIS y
LIOUMIS, KOSTA

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 559 818 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

Procedimiento de preparación de una solución de levotiroxina

Campo de la invención

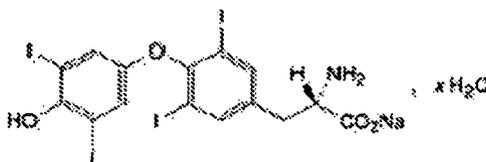
La invención se relaciona con un procedimiento para la preparación de una composición de levotiroxina oral.

5 Antecedentes de la invención

La levotiroxina, también conocida como L-tiroxina, T4 sintética, o 3,5,3',5'-tetrayodo-L-tironine, número CAS 51-48-9, es una forma sintética de tiroxina, usada como un sustituto hormonal para pacientes con afecciones del tiroides tales como el hipotiroidismo, así como con afecciones en las que la glándula tiroidea se vuelve hipertrófica, causando hinchazón del cuello.

10 Las hormonas tiroideas regulan múltiples procesos metabólicos y juegan un papel esencial en el crecimiento y desarrollo normales, y en la maduración normal del sistema nervioso central y el hueso. La levotiroxina sódica se fabricó inicialmente como T4 sintética en 1958 y se introdujo por primera vez en el comercio ya antes de 1962, sin un AC (acuerdo de confidencialidad) aprobado, aparentemente creyendo que no era un nuevo fármaco.

15 La levotiroxina sódica es muy poco soluble en agua y poco soluble en etanol (de 96 por ciento). La levotiroxina sódica está descrita en la farmacopea europea. La designación química de la levotiroxina sódica es (2S)-2-amino-3-[4-(4-hidroxí-3,5-diyodofenoxi)-3,5-diyodofenil] propanoato sódico. Su fórmula molecular es C₁₅H₁₀I₄NNaO₄, xH₂O y su peso molecular es de 799 (sustancia anhidra). La fórmula estructural es:



20 La levotiroxina sódica administrada por vía oral se usa como terapia de reemplazo en afecciones caracterizadas por una función tiroidea disminuida o ausente, tales como cretinismo, mixedema, bocio atóxico, o hipotiroidismo (Food and Drug Administration 1997; Wertheimer y Santella 2005).

La solución oral de levotiroxina sódica está indicada para:

- hipotiroidismo (congénito o adquirido)
- bocio atóxico difuso o tiroiditis de Hashimoto,
- 25 • carcinoma tiroideo

30 El tratamiento de cualquier afección tiroidea debería determinarse sobre una base individual, teniendo en cuenta la respuesta clínica, los análisis bioquímicos y el control regular. Es valioso un ECG antes de la terapia, ya que los cambios inducidos por el hipotiroidismo pueden confundirse con indicios de isquemia. Si se produce un aumento del metabolismo demasiado rápido (que causa diarrea, nerviosismo, taquicardia, insomnio, temblor y, algunas veces, dolor anginoso donde hay una isquemia miocárdica latente), reduzca la dosis o interrúmpala durante 1-2 días y vuelva a empezar a una dosis más baja.

35 Las soluciones orales de levotiroxina son particularmente adecuadas para su uso en niños y en personas mayores que pueden tener dificultad para tragar los comprimidos. Desgraciadamente, las soluciones de levotiroxina son menos estables durante su almacenamiento en comparación con los comprimidos. Asimismo, las soluciones de levotiroxina pueden comprender cantidades relativamente altas de liotironina, la cual se cree que es el origen de los efectos secundarios en ciertos pacientes. Las soluciones acuosas de levotiroxina son propensas a la descomposición en comparación con las formas sólidas. La gran ventaja de la solución es la uniformidad de las unidades de dosificación en comparación con las formas de dosificación sólidas (comprimidos). Los comprimidos tienen problemas de uniformidad del contenido durante el procedimiento de producción, normalmente debido al bajísimo contenido de levotiroxina (de 0,04 % hasta 0,5 % p/p), y muchas veces, el contenido real que el paciente recibe con la terapia en comprimidos, no es del 100 %, pero podría oscilar desde el 85 % hasta el 120 %, y esto crea graves problemas en el tratamiento del paciente. Por el contrario, es mucho más fácil obtener una solución homogénea.

45 Objeto y sumario de la invención

Es un objetivo de la invención proporcionar una solución de levotiroxina más estable. Es otro objetivo de la solución proporcionar una solución de levotiroxina que comprende menos liotironina. Es otro objetivo más de la invención posibilitar un procedimiento más rápido para la preparación de soluciones de levotiroxina oral.

La invención proporciona un procedimiento para la preparación de una composición de levotiroxina oral, que comprende las etapas de:

- a) proporcionar una sal de levotiroxina, preferentemente la sal sódica de levotiroxina
- b) mezclar levotiroxina con un disolvente acuoso, siendo el disolvente acuoso una mezcla de agua y un disolvente orgánico miscible en agua, comprendiendo el disolvente orgánico miscible en agua glicerol,
- c) ajustar el pH a un pH de al menos 8 para producir un disolvente acuoso básico, y
- d) disolver la levotiroxina en el disolvente acuoso básico para producir una solución de levotiroxina, y
- e) disminuir el pH de la solución transparente de levotiroxina a un pH entre 5-6, preferentemente a un pH de aproximadamente 5,5.

Sorprendentemente, este procedimiento da como resultado una solución de levotiroxina que es más estable durante el almacenamiento. La solución obtenida también comprende menos liofílitos. Asimismo, la preparación es relativamente rápida; en particular, la disolución de levotiroxina en el disolvente acuoso básico es relativamente rápida en comparación con la disolución en agua neutra o ácida (pH<7) o disolventes acuosos de otra forma de la misma composición.

La sal de levotiroxina proporcionada y otros principios son todos de calidad farmacéutica. El pH se determina y se controla, preferentemente usando un pechímetro electrónico calibrado basado en el potencial del electrodo. A fin de determinar el pH durante el ajuste del mismo, el pH final de 5-6 es adecuado para el almacenamiento así como para la administración de la solución de levotiroxina a un paciente. Como la levotiroxina puede presentar degradación bajo la influencia de la luz UV y azul, el procedimiento se realiza preferentemente en la oscuridad o en un cristal oscuro que comprende un filtro UV.

Los mejores resultados se obtienen cuando en la etapa c) el pH se ajusta de 9 a 11, preferentemente a aproximadamente 10.

Se prefiere si el ajuste del pH se ha hecho añadiendo una base. Se prefiere si la base se añade como una solución acuosa, por ejemplo, con una concentración del orden de 0,1-2 mol/l. Las bases adecuadas comprenden bicarbonato potásico, citrato potásico, hidróxido potásico, carbonato sódico, hidróxido cálcico, solución de amoníaco, hidróxido sódico, borato sódico, monoetanolamina, citrato sódico dihidrato, dietanolamina, trietanolamina y bicarbonato sódico. Preferentemente, la base añadida es una solución de hidróxido sódico. El hidróxido sódico añadido es una base farmacéuticamente aceptable que produjo una solución estable.

Ventajosamente, el ajuste del pH en la etapa e) se hizo usando un ácido carboxílico. Los ácidos carboxílicos, preferentemente los ácidos carboxílicos solubles en agua, mostraron una buena estabilidad. Los ácidos carboxílicos adecuados comprenden ácido láurico, ácido tartárico, ácido acético glacial, ácido maleico, y ácido sórbico. En una realización preferida, el ácido carboxílico es ácido cítrico, que fue bien tolerado, compatible con levotiroxina y dio buenos resultados.

El disolvente acuoso fue una mezcla de agua y un disolvente o solubilizador orgánico miscible en agua. Los disolventes orgánicos miscibles en agua mejoraron la velocidad de disolución y dieron una solución estable. El disolvente orgánico miscible en agua comprende glicerol.

Se prefiere si, en la etapa b), la levotiroxina se mezcla con el disolvente acuoso mientras se calienta la mezcla a 30-70 °C, preferentemente de 40-50 °C, más preferentemente de 40-45 °C. El aumento de la temperatura aceleró significativamente la disolución de la levotiroxina. Sin embargo, una temperatura demasiado alta puede dar lugar a un aumento de los productos de degradación y a disminuir la estabilidad del producto final.

Ventajosamente, también se añade un conservante al disolvente acuoso. Esto produce una mayor estabilidad durante el almacenamiento. Los conservantes adecuados comprenden bronopol, imidurea, sorbato potásico, fenoxietanol, acetato fenilmercúrico, butilparabeno, alcohol bencílico, borato fenilmercúrico, clorocresol, cloruro de bencetonio alcohol feniletílico, cloruro de benzalconio, metilparabeno, hexetidina, clorobutanol, etilparabeno, propilparabeno, benzoato sódico, benzoato potásico, ácido sórbico, cresol, propilparabeno sódico, cloruro de cetilpiridinio, nitrato fenilmercúrico, cloroxilenol, ácido propiónico, fenol, timerosal, dióxido de azufre, ácido bórico, ácido edético, propionato sódico, cloruro cálcico, acetato sódico, sulfito sódico, ácido benzoico, monoioglicerol, cetrimida, acetato cálcico, butilenglicol, metabisulfito sódico, alcohol, galato de propilo, metabisulfito potásico, lactato sódico, clorhexidina, lactato cálcico, ácido pentético, glicerina, alginato de propilenglicol, borato sódico, trisilicato de magnesio, alcohol isopropílico, éter dimetilico, propilenglicol, hidroxianisol butilado, pirrolidona, ácido láctico, laurilsulfato sódico y dimetilsulfóxido. Preferentemente, el conservante es metilparabeno sódico, que mostró una buena compatibilidad con la levotiroxina.

La invención proporciona además una composición líquida de levotiroxina oral obtenible usando el procedimiento de acuerdo con la invención.

Preferentemente, la composición comprende una concentración de levotiroxina sódica de aproximadamente 25 µg en 5 ml, de aproximadamente 50 µg en 5 ml o de aproximadamente 100 µg en 5 ml.

En una realización preferida, la composición comprende levotiroxina sódica, glicerol, agua y un conservante.

En una realización preferida, la composición de levotiroxina oral se envasa en un sistema de dosis individuales seleccionado del grupo que consiste en ampollas, sobres, envases de viales de tipo blíster, tubos o barritas, en la que la dosis unitaria se dispone para administrar dosis distintas de levotiroxina de 25 hasta 300 mcg por dosis única.

5 **Descripción de realizaciones preferidas**

La invención se esclarecerá ahora mediante las siguientes realizaciones no limitantes.

DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO

10 Como la L-tiroxina puede degradarse bajo la influencia de la luz, el procedimiento se realizó con protección de la luz solar directa. El procedimiento se realizó de otra forma usando un equipo de fabricación regular. Las etapas básicas son como sigue:

15 Después de pesar los excipientes y el principio activo, se preparó una mezcla previa mediante la dispersión de la sal sódica de L-tiroxina (levotiroxina sódica) en glicerol, en la proporción de 1 parte de levotiroxina y 100 partes de glicerol en peso. Opcionalmente, parte del agua puede añadirse ya en esta etapa de mezcla previa, manteniendo la cantidad de agua por debajo de la cantidad de glicerol. La dispersión se agita y se calienta durante 15-30 minutos, mientras que la temperatura se mantiene entre 40 and 50 °C, durante los cuales, se disuelve parte de la L-tiroxina Na. En un recipiente distinto, se agitó la cantidad restante de agua mientras se añade solución de NaOH 1 N, hasta que se obtuvo un pH de aproximadamente 10. Esta solución básica se añadió a la dispersión de L-tiroxina Na parcialmente disuelta. La mezcla final se agitó a temperatura ambiente (20-25°C) hasta que se obtuvo una solución homogénea transparente.

20 Se añadió Nipagin M sódico (metilparabeno sódico) a la solución transparente de L-tiroxina Na en glicerol/agua mientras se agitaba, hasta que se obtuvo una solución transparente. La cantidad restante de glicerol se añadió a continuación hasta que se obtuvo una solución transparente.

25 Después de eso, el pH de la solución se ajustó a aproximadamente 5,5 mediante la adición de ácido cítrico, y el volumen se ajustó a la concentración predeterminada de L-tiroxina, mediante la adición de pequeñas cantidades de agua. La solución final se filtró sobre un filtro de 1 µm, y se envasó en contenedores protectores de la luz, tales como frascos de vidrio ámbar de tipo III de 100 ml sellados con tapones de rosca de seguridad para niños.

30 Preferentemente, las dosis de levotiroxina se envasan en sistemas de administración de dosis unitarias o monodosis de la solución de levotiroxina. Dichos sistemas comprenden recipientes sellados que contienen las unidades dosificadas mencionadas anteriormente. Los recipientes están fabricados, por ejemplo, de PVC o PVDC o de materiales compuestos que comprenden materiales plásticos reforzados con capas de aluminio y/o vidrio para una mejor protección del aire y/o de la luz. Estos recipientes son apropiados para uso farmacéutico y tienen volúmenes de 1 hasta 10 ml capaces de administrar dosis de 25 µg hasta 300 µg de levotiroxina Na. Los recipientes pueden tener forma de una ampolla, sobre, vial, envase tipo blíster, tubo o barrita fabricado de plástico o vidrio.

35 Usando el procedimiento descrito anteriormente pueden obtenerse soluciones orales de diferentes concentraciones. Las cantidades de los principios se muestran en las tablas más adelante para soluciones que contienen 5 µg/ml (25 µg en 5 ml), 10 µg/ml (50 µg en 5 ml), y 20 µg/ml (100 µg en 5 ml). El procedimiento anterior puede incrementarse o reducirse usando técnicas conocidas en la materia para obtener diferentes cantidades y/o concentraciones.

Tabla I: Dosis de 25 µg

| COMPOSICIÓN DE SUSTANCIA(S) ACTIVA(S) | | | | | |
|---|--------------------------|-------------------|------------------------|------------------|----------|
| Nº | NOMBRE DE LOS PRINCIPIOS | FUNCIÓN | PATRONES DE REFERENCIA | CANTIDAD | UNIDADES |
| 1. | LEVOTIROXINA SÓDICA | Principio activo | Farmacopea europea | 25,00 | mcg |
| COMPOSICIÓN DE EXCIPIENTES Y OTROS PRINCIPIOS | | | | | |
| Nº | NOMBRE DE LOS PRINCIPIOS | FUNCIÓN | PATRONES DE REFERENCIA | CANTIDAD | UNIDADES |
| 1. | GLICEROL líquido | Agente disolvente | Farmacopea europea | 2-4 | g |
| 2. | ÁCIDO CÍTRICO | Agente tamponador | Farmacopea europea | c.s. para pH 5,5 | mg |

ES 2 559 818 T3

(continuación)

| COMPOSICIÓN DE EXCIPIENTES Y OTROS PRINCIPIOS | | | | | |
|---|--------------------------|-----------------------|------------------------|--------------------------------------|----------|
| Nº | NOMBRE DE LOS PRINCIPIOS | FUNCIÓN | PATRONES DE REFERENCIA | CANTIDAD | UNIDADES |
| 3. | NIPAGIN M sódico | Agente antimicrobiano | Farmacopea europea | 0,002-0,009 | g |
| 4. | AGUA PURIFICADA | Disolvente | Farmacopea europea | c.s. para 5 ml (alrededor de 2,00 g) | g |
| 5. | HIDRÓXIDO SÓDICO 1 N | Ajuste del pH | Farmacopea europea | c.s. para pH 10 | mg |
| CANTIDAD TOTAL | | | | 5,00 | ml |

Tabla II: Dosis de 50 µg

| COMPOSICIÓN DE SUSTANCIA(S) ACTIVA(S) | | | | | |
|---|--------------------------|-----------------------|------------------------|--------------------------------------|----------|
| Nº | NOMBRE DE LOS PRINCIPIOS | FUNCIÓN | PATRONES DE REFERENCIA | CANTIDAD | UNIDADES |
| 1. | LEVOTIROXINA SÓDICA | Principio activo | Farmacopea europea | 50,00 | mcg |
| COMPOSICIÓN DE EXCIPIENTES Y OTROS INGREDIENTES | | | | | |
| Nº | NOMBRE DE LOS PRINCIPIOS | FUNCIÓN | PATRONES DE REFERENCIA | CANTIDAD | UNIDADES |
| 1. | GLICEROL líquido | Agente disolvente | Farmacopea europea | 2-4 | g |
| 2. | ÁCIDO CÍTRICO | Agente tamponador | Farmacopea europea | c.s. para pH 5,5 | mg |
| 3. | NIPAGIN M sódico | Agente antimicrobiano | Farmacopea europea | 0,002-0,009 | g |
| 4. | AGUA PURIFICADA | Disolvente | Farmacopea europea | c.s. para 5 ml (alrededor de 2,00 g) | g |
| 5. | HIDRÓXIDO SÓDICO 1 N | Ajuste del pH | Farmacopea europea | c.s. para pH 10 | mg |
| CANTIDAD TOTAL | | | | 5,00 | ml |

5

Tabla III: Dosis de 100 µg

| COMPOSICIÓN DE SUSTANCIA(S) ACTIVA(S) | | | | |
|---------------------------------------|------------------|------------------------|----------|----------|
| NOMBRE DE LOS PRINCIPIOS | FUNCIÓN | PATRONES DE REFERENCIA | CANTIDAD | UNIDADES |
| LEVOTIROXINA SÓDICA | Principio activo | Farmacopea europea | 100,00 | mcg |

(continuación)

| COMPOSICIÓN DE EXCIPIENTES Y OTROS INGREDIENTES | | | | | |
|---|--------------------------|-----------------------|------------------------|--------------------------------------|-----------|
| Nº | NOMBRE DE LOS PRINCIPIOS | FUNCIÓN | PATRONES DE REFERENCIA | CANTIDAD | UNIDADES |
| 1. | GLICEROL líquido | Agente disolvente | Farmacopea europea | 2-4 | g |
| 2. | ÁCIDO CÍTRICO | Agente tamponador | Farmacopea europea | c.s. para pH 5,5 | mg |
| 3. | NIPAGÍN M sódico | Agente antimicrobiano | Farmacopea europea | 0,002-0,009 | g |
| 4. | AGUA PURIFICADA | Disolvente | Farmacopea europea | c.s. para 5 ml (alrededor de 2,00 g) | g |
| 5. | HIDRÓXIDO SÓDICO 1 N, | Ajuste del pH | Farmacopea europea | c.s. para pH 10 | mg |
| CANTIDAD TOTAL | | | | 5,00 | ml |

Análisis comparativos

- 5 Se analizó la estabilidad de las soluciones de acuerdo con la invención frente a soluciones de levotiroxina disponibles en el comercio, preparadas usando los mismos principios que los mencionados en las tablas anteriores, que diferían sólo en su procedimiento de preparación. Estas soluciones disponibles en el comercio se comercializan con la marca comercial Evotrox. Los resultados analíticos se muestran en la tabla IV.

Tabla IV:

| Análisis | Procedimiento | Resultados | | |
|---|---------------------------|--|---|---|
| | | LOTES DE SOLUCIÓN ORAL EVOTROX® | | |
| | | 25 mcg/5ml | 50 mcg/5ml | 100 mcg/ 5ml |
| Puntos generales | | Nº de lote: EVT 010 | Nº de lote: EVR 012 | Nº de lote: EVX 011 |
| • Aspecto | Examen visual | frasco de vidrio ámbar con tapón que contiene un líquido viscoso transparente* | | |
| • Claridad y grado de transparencia de los líquidos | Ph. Eur. cur. ed. (2.2.1) | líquido viscoso transparente | | |
| • Valor de pH | Ph. Eur. cur. ed. (2.2.3) | 5,6 | 5,6 | 5,6 |
| • Densidad relativa | Ph. Eur. cur. ed (2.2.5) | 1,1 | 1,1 | 1,1 |
| Identidad - Ensayo | | | | |
| • Identificación | Ph. Eur. cur. ed (2.2.29) | | | |
| Levotiroxina sódica (HPLC) | | El tiempo de retención cumple con la RS | El tiempo de retención cumple con la RS | El tiempo de retención cumple con la RS |
| Metilparabeno sódico (E219) | | El tiempo de retención cumple con la RS | El tiempo de retención cumple con la RS | El tiempo de retención cumple con la RS |
| • Ensayo | Ph. Eur. cur. ed (2.2.29) | | | |
| - Levotiroxina sódica (HPLC) | | 77,2 % | 78,9 % | 84,0 % |

(continuación)

| Análisis | Procedimiento | Resultados | | |
|---------------------------------|---------------|---------------------------------|---------------------|---------------------|
| | | LOTES DE SOLUCIÓN ORAL EVOTROX® | | |
| | | 25 mcg/5ml | 50 mcg/5ml | 100 mcg/ 5ml |
| Puntos generales | | Nº de lote: EVT 010 | Nº de lote: EVR 012 | Nº de lote: EVX 011 |
| Análisis de pureza | | | | |
| • Sustancia relacionada | | | | |
| - Liotironina | NMD 1,00 % | 1,4 % | No realizado | 1,40 % |
| - Impurezas únicas desconocidas | NMD 1,00 % | 10,4 % | No realizado | 1,5 % |
| - Impurezas totales | NMD 1,00 % | 16,2 % | No realizado | 3,0 % |

Antes de los análisis, se analizó la pureza de todas las soluciones usando HPLC. Los análisis comparativos de las composiciones puras de acuerdo con la invención y de las soluciones de EVOTROX se efectuaron en condiciones normales controladas y con estrés.

5

La tabla V muestra los resultados para las soluciones de Evotrox:

Tabla V: Estabilidad de las soluciones de 25 µg/5 ml

| • Después de 1 mes de estudios obligados | RESULTADOS | | |
|---|---|-------|-------|
| Condiciones | normal | 40 °C | 70 °C |
| Aspecto | Solución viscosa transparente con partículas en suspensión en algunas muestras* | | |
| pH | 5,5 | | |
| Ensayo | 77,2 % | - | - |
| Liotironina | 1,4 % | - | - |
| Impureza mayor no especificada | 10,4 % | - | - |
| Impurezas totales no especificadas | 16,2 % | - | - |
| Glicerol | ~500 g /l | | |
| Envase | Fascos marrones de vidrio que contienen 100 ml de solución | | |
| * La mayoría de las muestras de Evotrox® tenían partículas en suspensión incluso antes de colocarlas en el horno para los estudios de estabilidad previa. | | | |
| Análisis y resultados de la solución oral de Evotrox® 25 microgramos/5ml | | | |

Tabla VI: Análisis y resultados de la solución oral de Evotrox® 100 microgramos/5ml

| • Después de 1 mes de estudios obligados | RESULTADOS | | |
|--|---|--------|-------|
| Condiciones | normal | 40 °C | 70 °C |
| Aspecto | Solución viscosa transparente con partículas en suspensión en algunas muestras* | | |
| Ensayo | 84,0 % | 73,4 % | - |
| Liotironina | 1,4 % | 4,8 % | - |
| Impureza mayor no especificada | 1,5 % | 3,4 % | - |
| Impurezas totales no especificadas | 3,0 % | 5,4 % | - |

10

(continuación)

| | |
|---|---|
| • Después de 1 mes de estudios obligados | RESULTADOS |
| Glicerol | ~500 g /L |
| Envase | Frascos marrones de vidrio que contienen 100 ml de solución |
| * La mayoría de las muestras de Evotrox® tenían partículas en suspensión incluso antes de colocarlas en el horno para los estudios de estabilidad previa. | |
| | Análisis y resultados de la solución oral de Evotrox® 100 microgramos/5ml |

Tabla: Soluciones de 100 µg/5 ml

| • PARÁMETROS | DATOS FARMACOLÓGICOS 100 mcg/5 ml | | Evotrox® EVX011 | |
|--|-----------------------------------|---------|-------------------|--------|
| Después de 2 meses de estudios obligados | normal | 40°C | normal | 40°C |
| Aspecto | solución transparente | | casi transparente | |
| pH final | 5,5 | | 5,6 | |
| Ensayo | 106,4 % | 104,4 % | 85,2 % | 73,4 % |
| Liotironina | 0,19 % | 0,77 % | 0,81 % | 4,8 % |
| Cualquier impureza no especificada | 0,12 % | 0,8 % | 1,4 % | 3,4 % |
| Otras Impurezas totales no especificadas | 0,28 % | 1,1 % | 3,4 % | 5,4 % |
| • Después de 6 meses de estudios obligados | normal | 40 °C | normal | 40 °C |
| Aspecto | solución transparente | | casi transparente | |
| pH final | 5,5 | | 5,6 | |
| Ensayo | 103,9 % | 99,1 % | 80,8 % | 65,8 % |
| Liotironina | 0,16 % | 2,4 % | 1,6 % | 6,5 % |
| Cualquier impureza no especificada | 0,07 % | 0,34 % | 1,3 % | 9,6 % |
| Otras impurezas totales no especificadas | 0,35 % | 0,65 % | 3,8 % | 11,2 % |

- 5 Tanto en la solución de 25 µg/5ml como en la de 100 µg/5ml, las soluciones de levotiroxina preparadas usando el procedimiento de acuerdo con la invención muestran significativamente menos impurezas después de 2 meses en condiciones normales o de estrés. Por tanto, se concluye que las soluciones preparadas de acuerdo con la invención tienen una mayor estabilidad durante el almacenamiento, aun cuando los constituyentes de las soluciones de partida fueran prácticamente los mismos de acuerdo con el análisis de HPLC.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de preparación de una composición de levotiroxina oral, que comprende las etapas de:
 - a) proporcionar una sal de levotiroxina, preferentemente la sal sódica de levotiroxina
 - b) mezclar levotiroxina con un disolvente acuoso, siendo el disolvente acuoso una mezcla de agua y un disolvente orgánico miscible en agua, comprendiendo el disolvente orgánico miscible en agua glicerol,
 - c) ajustar el pH a un pH de al menos 8 para producir un disolvente acuoso básico, y
 - d) disolver la levotiroxina en el disolvente acuoso básico para dar una solución de levotiroxina, y
 - e) disminuir el pH de la solución de levotiroxina a entre 5-6.
2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que en la etapa e) el pH se disminuye a 5,5.
3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que en la etapa c) el pH se ajusta de 9 a 11.
4. Procedimiento de la reivindicación 3, en el que en la etapa c) el pH se ajusta a 10.
5. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el ajuste del pH se hizo mediante la adición de una base.
6. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, en el que la base añadida es una solución de hidróxido sódico.
7. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el ajuste del pH en la etapa e) se hizo usando un ácido carboxílico.
8. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el ácido carboxílico es ácido cítrico.
9. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que en la etapa b) la levotiroxina se mezcla con el disolvente acuoso mientras se calienta la mezcla a 30-70 °C, preferentemente de 40-50 °C, más preferentemente de 40-45 °C.
10. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que también se añade un conservante al disolvente acuoso.
11. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el conservante es metilparabeno sódico.
12. Composición de levotiroxina oral obtenible usando el procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes.
13. Composición de levotiroxina oral de acuerdo con la reivindicación 12, en la que la composición comprende una concentración de levotiroxina sódica de aproximadamente 25 µg en 5 ml, de aproximadamente 50 µg en 5 ml o de aproximadamente 100 µg en 5 ml, en la que la composición comprende levotiroxina sódica, glicerol, agua y un conservante.
14. Composición de levotiroxina oral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12 o 13, en la que la composición se envasa en un sistema de dosis individuales seleccionado del grupo que consiste en ampollas, sobres, envases de viales de tipo blíster, tubos o barritas, en la que la dosis unitaria se dispone para administrar dosis distintas de levotiroxina de 25 hasta 300 mcg por dosis única.