

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 621 009**

51 Int. Cl.:

A61K 47/10 (2007.01)

A61K 31/198 (2006.01)

A61J 7/00 (2006.01)

A61J 1/00 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.11.2012** **PCT/EP2012/072482**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.05.2013** **WO2013072304**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.11.2012** **E 12798182 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.01.2017** **EP 2790638**

54 Título: **Preparación farmacéutica unidosis de hormonas tiroideas T3 y/o T4**

30 Prioridad:

14.11.2011 IT MI20112066

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

30.06.2017

73 Titular/es:

ALTERGON S.A. (100.0%)

Via Dogana Vecchia 2

6900 Lugano, CH

72 Inventor/es:

BELLORINI, LORENZO;

BERNAREGGI, ALBERTO y

PIZZUTTI, MARCO

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 621 009 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

Preparación farmacéutica unidosis de hormonas tiroideas T3 y/o T4

- 5 La presente invención se refiere a una preparación farmacéutica de hormonas tiroideas T3 y T4. Específicamente, la invención se refiere a una preparación farmacéutica de hormonas tiroideas T3 y T4 en solución en agua-alcohol, adecuada para la administración oral y caracterizada por la alta estabilidad física, química y microbiológica. La invención también se refiere al uso de dicha preparación farmacéutica en el tratamiento de trastornos causados por deficiencia en hormona T3 y/o T4.

10 **Antecedentes de la invención**

- 15 Las hormonas tiroideas triyodotironina o liotironina (T3) y tetrayodotironina o tiroxina (T4) se secretan por las células foliculares de la glándula tiroidea en respuesta a la hormona hipofisaria TSH, cuya producción está regulada a su vez por la hormona hipotalámica TRH. La secreción de hormonas tiroideas sigue un ritmo circadiano; los mayores niveles de T3 y T4 se alcanzan durante la noche y las primeras horas de la mañana.

- 20 T3 y T4 son esenciales para el crecimiento normal del cuerpo de niños y para la maduración de varios aparatos, especialmente el esqueleto, y regulan la actividad metabólica en el adulto, influyendo la función de cada órgano y tejido. En particular, T3 y T4 aumentan el consumo de oxígeno en descanso, aumentando el metabolismo basal, la temperatura del cuerpo y la necesidad de calorías diarias. Regulan el metabolismo de hidratos de carbono, fomentando la glucogenólisis y gluconeogénesis, y aumentan la actividad de las enzimas implicadas en la oxidación de glucosa. Las hormonas tiroideas están implicadas en lipólisis y lipogénesis, regulan la síntesis de proteínas, ejerciendo un efecto trófico sobre el músculo, y afectan al sistema cardiovascular.

- 25 Las hormonas tiroideas son esenciales para la función cardíaca: aumentan la contractilidad miocárdica (efecto inotrópico positivo), aumentan la frecuencia cardíaca (efecto cronotrópico positivo) y aumentan el retorno venoso al corazón.

- 30 En general, el efecto de las hormonas tiroideas es principalmente anabólico a baja dosis, mientras que tienen una acción catabólica a alta dosis. En situaciones de deficiencia fisiológica de hormonas tiroideas, como en el caso de hipotiroidismo primario y secundario, se requiere un tratamiento basado en T3 y/o T4, administradas como tal o en forma de sales de sodio o hidratos.

- 35 El tratamiento con hormonas tiroideas continúa a lo largo de la vida del paciente, y la posología (dosis y frecuencia de administración) se personaliza según la respuesta del paciente. La dosis inicial de T3 y T4 es habitualmente baja. La dosis se aumenta después gradualmente hasta que la evaluación clínica y análisis de laboratorio indican una respuesta óptima. Seleccionar la dosis es un aspecto crítico: una dosis insuficiente produce una mala respuesta, mientras que una dosis excesiva puede producir síntomas tóxicos de hipertiroidismo tal como taquicardia, sudoración, pérdida de peso, nerviosismo, diarrea, resorción de hueso debido a activación de los osteoclastos, y problemas cardíacos.

- 40 Por tanto, es importante para los pacientes ser capaces de contar con formulaciones fiables en términos de precisión de la dosis.

- 45 Las formas farmacéuticas orales de las hormonas T3 y T4 están en el mercado en forma sólida (comprimidos regulares y cápsulas de gelatina blandas) y en forma oral líquida en gotas. Esta última forma farmacéutica hace las hormonas inmediatamente disponibles para la absorción gastrointestinal, y habitualmente consiste en una solución en un único envase de vidrio multidosis con un cuentagotas. El uso del cuentagotas hace difícil medir de forma precisa el volumen de solución dispensado, y por tanto, la dosis administrada. Si se usa una solución de T4 con una concentración de 100 µg/ml, por ejemplo, se pueden administrar dosis de T4 de entre 3,5 y 200 µg. Asumiendo que cada gota (aprox. 35 µl) contiene 3,5 µg de T4, la administración de la dosis máxima de 200 µg requiere que se dispensen no menos de 57 gotas (2 ml). Además, el volumen de las gotas dispensadas no es replicable de forma precisa. El uso de un cuentagotas puede, por tanto, no garantizar la precisión de dosis necesaria, que proporcionan otras formas de administración tal como comprimidos o cápsulas blandas disponibles en una variedad de dosis para permitir tratamientos individuales óptimos.

- 50 La precaria precisión de la dosis representa un problema particularmente importante para fármacos con un intervalo terapéutico pequeño tal como las hormonas tiroideas, especialmente en poblaciones específicas de pacientes (niños y los ancianos). En el caso de formas farmacéuticas líquidas de T3 y/o T4, por tanto, es evidente que la disponibilidad en el mercado de paquetes farmacéuticos unidosis cumple una necesidad terapéutica clara.

- 55 En las formas farmacéuticas líquidas (soluciones, emulsiones y suspensiones) y formas semisólidas (cremas, pomadas y pastas), los ingredientes de formulación para uso farmacéutico con alta presión de vapor en general, tal como alcoholes, o gases inertes, tal como nitrógeno, pueden actuar como solventes de los principios activos

presentes en el producto terminado o como conservantes, y también pueden, en sinergismo con otros ingredientes presentes en la forma farmacéutica, fomentar la estabilidad física y química del producto acabado.

Se usan solventes orgánicos volátiles tal como etanol para facilitar la disolución de hormonas T3 y/o T4. La contención adecuada de sustancias volátiles es necesaria para garantizar la estabilidad física y química del producto. La evaporación de dichas sustancias de la formulación a través del material de embalaje primario se debe prevenir, para evitar una reducción gradual en su concentración a lo largo del tiempo.

Estado de la técnica

La solicitud de patente WO2010/086030, presentada por el solicitante, divulga un envase comprimible unidosis para soluciones de hormonas T3/T4, que está hecho de plástico con un módulo de Young entre 10 y 80 MPa, y en particular, de una mezcla de polietileno o polipropileno con acetato de etilvinilo. Sin embargo, se ha observado que aunque dicho envase presenta características de compresibilidad óptimas que aseguran que la solución se vacía por completo, es incapaz de conservar la estabilidad química y física de las soluciones en agua-alcohol de las hormonas T3/T4 que contiene, produciendo una pérdida de solvente alcohólico y aumentando la cantidad de impurezas presentes en él durante el almacenamiento.

El fin de la presente invención es, por tanto, superar las desventajas asociadas con el estado de la técnica, en particular la inestabilidad química y física de las soluciones en agua-alcohol de hormona T3/T4 almacenadas en los envases descritos en el documento WO2010/086030, mientras que se mantiene la conveniencia y precisión de dosis y administración ofrecida por los envases comprimibles unidosis.

Descripción de la invención

La presente invención se refiere a una preparación farmacéutica unidosis de hormonas tiroideas T3 y T4, adecuada para la administración oral, en embalaje listo para usar que consiste en un envase ya relleno con una solución en agua-alcohol de hormona T3 y/o T4, dicho envase es uno de los siguientes:

(a) un envase con volumen nominal de 1 ml hecho de un plástico de LDPE de un componente, que está contenido en una bolsita sellada que tiene las siguientes características: película estratificada: poliéster de 12 micrómetros, Al 9 micrómetros, polietileno 50 micrómetros, cada uno de estos valores varía en el $\pm 5-6\%$; permeabilidad a oxígeno de 0,1-0,2 cc/m²/día; permeabilidad a vapor de agua de 0,1-0,2 g/m²/día.

(b)1: un envase desechable laminado de 5 capas, transparente u opacificado, con espesor de aprox. 600 micrómetros, que consiste en capas laminadas de los siguientes materiales: LDPE, EVOH, NF408 adhesivo.

(b)2: un envase laminado desechable de 1,1 ml, con espesor de aprox. 400 micrómetros, que consiste en capas de los siguientes materiales: polietileno (PE), EVOH, PP, ACLAR®.

(b)3: un envase laminado desechable de 1,1 ml, con un espesor de aprox. 300 micrómetros, que consiste en capas de los siguientes materiales: PVC, PVDC, polietileno (PE)

En la forma de realización del envase (a), la bolsita, por tanto, consiste en una película hecha de capas de materiales según la combinación: polietileno, aluminio y poliéster.

Al final del periodo de estabilidad, la preparación farmacéutica según la invención contiene no menos del 95% de la concentración inicial de etanol, un contenido en T3 y/o T4 de no menos del 95% de la concentración inicial, e impurezas totales (excluyendo impureza de T3 en el envase de T4 unidosis) $\leq 2,5\%$ de la concentración inicial de principio activo.

Además, la preparación farmacéutica según la invención, debido a sus características, garantiza la ausencia de contaminación microbiológica, con valores de TAMC (recuento microbiano aerobio total) ≤ 100 UFC/g, valores de TYMC (recuento total de levaduras y hongos) ≤ 10 UFC/g, y ausencia de *E. coli*, siendo de esta manera práctico para usar y no propenso a contaminación accidental.

La preparación farmacéutica según la invención se usa convenientemente para tratar trastornos asociados con deficiencia en hormonas tiroideas T3 y/o T4.

Un aspecto adicional de la invención, por tanto, se refiere al uso de una solución en agua-alcohol de hormona tiroidea T3 y/o T4 en un envase como se ha descrito anteriormente, para preparar un medicamento para la administración oral en el tratamiento de trastornos asociados con deficiencia en hormonas tiroideas T3 y/o T4.

Descripción detallada de la invención

En el campo de las formulaciones orales líquidas de hormonas T3/T4, la elección del material de embalaje es importante para permitir que se administre el volumen correcto de solución fácil y de forma precisa.

Para que sea fácilmente comprimible y asegurar la administración completa de su contenido, el envase debe ser blando y maleable. Este estado se alcanza habitualmente con el uso de polietileno de baja densidad, polipropileno y algunas veces con la adición de agentes "ablandadores" adecuados tal como EVA, que produce entrecruzamiento "suelto". Los envases comprimibles se caracterizan por un material plástico que tiene un módulo de Young suficientemente bajo. Los mejores resultados se han obtenido con plásticos caracterizados por un módulo de Young de menos de 200 MPa. Se ha demostrado que cuando se usan envases plásticos con tal módulo de Young, los contenidos se extraen casi por completo mediante una única compresión manual.

El módulo de Young según los fines de la presente invención se determina: (1) generando una curva de esfuerzo y deformación sometiendo muestras con las dimensiones establecidas por el estándar aplicable UNI EN ISO 527-1 (16,5 * 1,0 cm) a esfuerzo a la velocidad de 5 mm/min y (2) determinado la pendiente de la parte inicial, lineal de la curva de esfuerzo y deformación en la que la ley de Hook $E = \sigma/\epsilon$ es aplicable, en donde:

$\sigma = F/A$ donde F es la fuerza ejercida sobre la muestra en esfuerzo y A es el área transversal a través del que se aplica la fuerza;

$\epsilon = \Delta l/l$ donde Δl es la cantidad en la que cambia la longitud del objeto y l es la longitud original del objeto.

Los plásticos con tal módulo de Young son obtenibles por moldeo por inyección o soplado.

Los plásticos de calidad farmacéutica adecuados pueden ser polietileno (PE), resinas de copolímeros de etileno alcohol vinílico (EVOH), cloruro de polivinilo (PVC), cloruro de polivinilideno (PVdC), acetato de polivinilo (PVA), resinas fluoradas-cloradas, resinas de ionómeros, copolímeros de olefinas cíclicas (COC), poliamidas (PA), poliestireno (PS), policarbonato (PC), metales laminados tal como aluminio unido a plásticos, mezclas de los materiales enumerados anteriormente en porcentajes variables, o estratificaciones de los materiales mencionados anteriormente de espesor variable. Sin embargo, aunque muchos de estos materiales producen envases que se comprimen fácilmente y tienen valores bajos del módulo de Young, han resultado inadecuados para garantizar la estabilidad física y química necesaria de dicha formulación.

Los mejores resultados se han obtenido con un envase de LDPE embalado en una bolsita hecha de material no transpirable como embalaje secundario como se describe en la reivindicación 1.

En términos de contenido en etanol, la estabilidad física de la solución en agua-alcohol de T4 (100 µg/ml) en dicho envase unidosis ha resultado significativamente mejor que la estabilidad de la misma solución en embalaje primario unidosis que consiste en una mezcla EVA-PE (50%-50%, según el documento WO2010/086030) – véase la tabla 1. El experimento se realizó colocando las muestras a 40°C/HR del 75% durante 7 días. Los valores se expresan como porcentaje del contenido en etanol inicial.

Tabla 1

Solución de T4 100 µg/ml en envases unidosis almacenados a 40°C/HR del 75% durante 7 días

Prototipo	Etanol (%)	
	T=0	T=7 días
Solución de T4 en envase de EVA-PE unidosis	99,8	88,69
Solución de T4 en envase de LDPE unidosis en bolsita herméticamente sellada		97,80
Solución de T4 en envase de EVA-PE unidosis en bolsita herméticamente sellada		91,90

La preparación de T4 a la que se refiere la presente invención resultó, en términos de contenido total de impurezas, más estable que la solución almacenada en embalaje primario unidosis hecho de una mezcla EVA-PE (50%-50%) (tabla 2).

El experimento se realizó almacenando las muestras a 50°C durante diez días. Los valores se expresan como porcentajes del contenido de principio activo inicial.

Tabla 2

Solución de T4 100 µg/ml en envases unidosis almacenados a 50°C durante 10 días

Prototipo	Impurezas totales (%)	
	T=0	T=10 días
Solución de T4 en envase de LDPE unidosis en bolsita herméticamente sellada	0,7	2,70

Solución de T4 en envase de EVA-PE unidosis	3,10
---	------

La preparación de T4 según la invención en embalaje unidosis resultó más químicamente estable que formulaciones similares en botellas de vidrio ámbar multidosis presentes en el mercado.

- 5 La tabla 3 compara los valores de las impurezas después de almacenamiento en condiciones ICH a 25°C/HR del 60% durante 6 meses. Los valores se expresan como porcentajes del contenido de principio activo.

Tabla 3

- 10 Solución de T4 100 µg/ml en envases unidosis almacenados a 25°C/HR del 60% durante 6 meses

Prototipo	Impurezas totales (%)	
	T=0	T=6 meses
Solución de T4 en envase de LDPE unidosis en bolsita herméticamente sellada	0,7	1,87
Solución de T4 comercial en botella de vidrio multidosis	0,5	2,09

- 15 La estabilidad química de la solución e T4, almacenada en embalaje según la presente invención, resultó mejor que la de la misma solución almacenada en botellas ámbar multidosis. La tabla 4 compara los valores de las impurezas en muestras almacenadas en condiciones ICH a 25°C/HR del 60% durante 6 meses. Los valores se expresan como porcentajes del contenido de principio activo inicial.

Tabla 4

- 20 Solución de T4 100 µg/ml almacenada a 25°C/HR del 60% durante 6 meses

Prototipo	Impurezas totales (%)	
	T=0	T=6 mese
Solución de T4 en envase de LDPE unidosis en bolsita herméticamente sellada	0,7	1,87
Solución de T4 en botella de vidrio multidosis		2,82

- 25 En términos de contenido en etanol e impurezas totales, la estabilidad física y química de la solución en agua-alcohol de T4 (100 µg/ml) en un envase de LDPE unidosis en bolsita herméticamente sellada resultó incluso mayor que la embalada en un envase unidosis hecho de resinas SURLYN® (código 1652) usada para embalar en varios campos, tal como los campos de alimentos y cosméticos (tabla 5)

Tabla 5

- 30 Estabilidad de la solución de T4 100 µg/ml almacenada a 30°C/HR del 65%

Prototipo	Etanol (%)			Impurezas totales		
	T=0	T=30	T=3	T=0	T=30	T=3
Solución de T4 en envase de LDPE unidosis en bolsita herméticamente sellada	102,2	NA	101,5	0,7	NA	0,7
Envase unidosis hecho de resina SURLYN® (código 1652)	99,8	92,0	NA	0,7	1,79	NA

Se obtuvieron resultados similares con otras resinas SURLYN® tal como SURLYN® código 1802 y SURLYN® código 1702.

- 35 La extractabilidad de la solución de T4 en agua-alcohol del envase de LDPE unidosis que contiene 1,1 ml de solución se evaluó por medio de una prueba de compresibilidad basada en apretones sucesivos para demostrar la liberación completa, reproducible del volumen esperado de solución, es decir, 1,0 ml. La prueba implicaba una población representativa de 60 sujetos, coincidentes para sexo y edad, divididos en tres grupos que consistían en 10 hombres y 10 mujeres de edades por debajo de 30 años, más de 50 años o entre 30 y 50 años. Se pidió a los
40 sujetos seguir el procedimiento descrito a continuación: *Sujetar la parte central más blanda del envase firmemente entre el pulgar y el dedo índice. Aplicando presión firme, exprimir el líquido en un vaso, después liberar el envase. Repetir este procedimiento 5 veces. El peso del volumen extraído por cada apretón se determinó con una balanza analítica. El peso se convirtió después al correspondiente volumen usando el valor de densidad (d) de la solución*
45 *determinada experimentalmente a temperatura ambiente (d = 1,1145 g/ml).*

Los valores medios de los volúmenes exprimidos se muestran en la tabla 6, junto con la desviación estándar (DE), coeficiente de variación (CV %) e intervalo de confianza al 95% (IC 95%).

Los resultados demuestran que el volumen de 1,0 ml de la solución de T4 se extrae por completo de los envases si se aprietan 3-4 veces. Esto garantiza la administración de una dosis precisa, reproducible al paciente. El volumen extraído no supera el valor nominal de 1 ml si el envase se aprieta más.

Tabla 6

Extractabilidad de la solución de T4 de envases de LDPE unidosis

Solución de T4, 100 µg/ml	1 ^{er} apretón	2 ^o apretón (valor acumulado)	3 ^{er} apretón (valor acumulado)	4 ^o apretón (valor acumulado)	5 ^o apretón (valor acumulado)
Volumen medio extraído (ml)	0,84	0,95	0,98	1,00	1,00
DE	0,10	0,04	0,03	0,03	0,02
RSD (%)	11,90	4,21	3,06	3,00	2,00
CI 95% (ml)	0,82-0,87	0,94-0,97	0,98-0,99	0,99-1,00	0,99-1,00

Se obtuvieron resultados similares con soluciones en agua-alcohol de T3.

También se identificaron envases laminados unidosis adecuados que garantizan la estabilidad física y química de la solución que contienen. Se seleccionaron los siguientes envases laminados unidosis, rellenos con la solución de T4 (100 µg/ml) descrita en detalle en el ejemplo 1.

- 1) envase laminado de PE-EVOH-PE70/PP200 ACLAR®, 400 µm de espesor, hecho con una técnica de soplado
- 2) envase laminado de PE, EVOH PP y ACLAR®, 400 µm de espesor, hecho con una técnica de soplado
- 3) envase laminado de 5 capas de LDPE, EVOH, adhesivo NF408E, 600 µm de espesor, hecho con una técnica de soplado

Los envases se almacenaron durante 30 días a 30°C/HR del 65%. Los resultados de las pruebas de estabilidad física y química en la solución de T4 se muestran en la tabla 7.

Tabla 7

Se almacenó 100 µg/ml de solución de T4 a 30°C/HR del 65% durante 30 días

Prototipo	Etanol (%)		Impurezas totales (%)	
	T=0	T=30 días	T=0	T=30 días
Envase unidosis de PE-EVOH-PE70/PP200 Aclar laminado	99,8	93,0	0,60	0,80
Envase unidosis de PE-EVOH-PP-Aclar laminado	99,8	96,4	0,70	1,30
Envase unidosis laminado de 5 capas de LDPE, EVOH, adhesivo NF408E	99,8	98,0	0,70	1,13

Como se demuestra por los resultados mostrados en la Tabla 7, no todos los envases laminados resultaron capaces de garantizar la estabilidad química de la solución que contienen. Específicamente, el primer envase laminado no garantiza resistencia adecuada a etanol. La preparación del segundo y tercer prototipos se describirá más particularmente en los ejemplos posteriores.

La extractabilidad de la solución de T4 en agua-alcohol del envase de 5 capas unidosis que contiene 1,1 ml descrito en la tabla 7 (tercer envase unidosis descrito) se evaluó a modo de ejemplo.

El proceso usado es similar al descrito previamente para el envase de LDPE unidosis.

Los valores medios de los volúmenes exprimidos se muestran en la tabla 8, junto con la desviación estándar (DE), coeficiente de variación (CV %) e intervalo de confianza al 95% (IC 95%).

Los resultados demuestran que un volumen de 1,0 ml de la solución de T4 se extrae por completo de los envases si se aprietan 3-4 veces. Esto garantiza la administración de una dosis precisa, reproducible al paciente. El volumen extraído no supera el valor nominal de 1 ml si el envase se aprieta más.

Tabla 8

Extractabilidad de la solución de T4 de envases unidosis de 5 capas

Solución de T4,	1 ^{er} apretón	2 ^o apretón (valor	3 ^{er} apretón (valor	4 ^o apretón (valor	5 ^o apretón (valor
-----------------	-------------------------	-------------------------------	--------------------------------	-------------------------------	-------------------------------

100 µg/ml		acumulado)	acumulado)	acumulado)	acumulado)
Volumen medio extraído (ml)	0,82	0,96	0,98	1,00	1,00
DE	0,10	0,03	0,02	0,01	0,01
RSD (%)	11,65	3,25	1,55	1,43	1,49
CI 95% (ml)	0,80-0,84	0,95-0,97	0,98-0,99	0,99-1,00	0,99-1,00

Se obtuvieron resultados similares con soluciones en agua-alcohol de T3.

- 5 Como se describirá en mayor detalle en los ejemplos posteriores, los envases de LDPE de un componente en bolsitas selladas, y envases laminados multicomponente adecuados, demostraron garantizar la estabilidad física y química de la formulación de T3 y T4.

Ejemplo 1

10 Formulación y preparación de solución en agua-alcohol

Dicha formulación se usa para preparar dosis de T4 de hasta 200 µg, T3 de hasta 20 µg, y combinaciones de ambos principios activos.

- 15 En la composición típica, se usan excipientes tal como etanol y glicerol, cuyas concentraciones pueden variar entre el 5 y el 30% p/v para el primero y del 70 al 95% p/v para el último, con agua según se requiera.

Se prepara un litro de solución de agua-alcohol que contiene 100 µg/ml de T4 como sigue, usando la composición cualitativa/cuantitativa enumerada a continuación:

- 20
- | | |
|-------------------|---------|
| 1) T4 | 0,105 g |
| 2) etanol (96%) | 243 g |
| 3) glicerol (85%) | 861 g |

- 25 La T4 se solubiliza en etanol en un dispersor adecuado, con agitación continua a temperatura ambiente. Cuando se ha obtenido una solución transparente sin residuos no solubilizados visibles, se añade glicerol, y se obtiene una solución homogénea, transparente, incolora con agitación suave a temperatura ambiente. La solución se filtra (0,8 µm), y después está lista para llenar un envase primario adecuado.

30 Ejemplo 2

La solución, preparada como se describe en el ejemplo 1, se divide entre cuatro envases unidos de un componente diferentes con un volumen nominal de 1 ml caracterizados por materiales diferentes:

- 35 A) Envase de PVC076 unidos comprimible (igual a PVC con un espesor de 60 µm);
 B) Envase COPO unidos comprimible (resina de copolímero EMAA – MFI 9);
 C) Envase SURLYN® 2 unidos comprimible (resina de ionómero EMAA –sales de Na & Zn parciales y aditivos) – MFI 5;
 D) Envase de LDPE unidos comprimible (600 µm de espesor).

- 40 El índice de flujo fundido o índice de fluidez (MFI) es el índice de fluidez de un polímero fundido.

Llenado de envases desechables

- 45 Los prototipos se preparan a escala de laboratorio, usando una pipeta automática (Gilson P-1000) para llenar los envases desechables con 1,1 ml de la solución en glicerol-etanol previamente descrita (preparada como se describe en el ejemplo 1), después de lo cual los envases se sellan con una máquina de sellado de mesa Pentaseal-lab.

- 50 Se colocan en cámaras de ensayo medioambiental adecuadas, e inmediatamente se someten a un estudio de estabilidad en condiciones ICH; el equipo usado se calibra y se sigue instantáneamente para operación correcta.

- 55 La tabla 9 a continuación enumera el contenido en T4 obtenido durante un periodo de tres meses después de la preparación, el valor de T3 y la suma de las impurezas, excluyendo T3, encontradas en el envase unidos individual durante el experimento. Se registran los valores que se refieren al estado considerado el más drástico para el producto, es decir, 30°C/RH del 65%.

Tabla 9

Solución de T4 100 µg/ml en envases unidos almacenados a 30°C/HR del 65%

T=0			Tipo de envase unidosis	T= 1 mes			T = 3 meses		
Contenido en T4 (%)	Contenido en T3 (%)	Impurezas totales excluyendo T3 (%)		Contenido en T4 (%)	Contenido en T3 (%)	Impurezas totales excluyendo T3 (%)	Contenido en T4 (%)	Contenido en T3 (%)	Impurezas totales excluyendo T3 (%)
101,10	0,20	0,60	A	98,40	0,24	2,47	95,30	0,65	5,54
			B	97,20	0,52	2,57	96,30	0,94	4,25
			C	99,10	0,49	1,79	94,70	0,64	5,59
			D	100,80	0,20	0,60	100,10	0,30	0,60

Como se verá, el envase de LDPE unidosis, comparado en términos absolutos con los otros materiales seleccionados y descritos, resultó capaz de conservar la calidad química del producto a un grado suficiente según los parámetros considerados.

Ejemplo 3

Uso de envase unidosis con un volumen nominal de 1 ml hecho de plástico LDPE de un componente en una bolsita sellada (PET/Al/PE).

Características de la bolsita:

- Película estratificada con barrera alta a gas y luz: poliéster 12 µm, Al 9 µm, polietileno 50 µm (valores a ser considerados $\pm 5-6\%$);
- Permeabilidad a oxígeno: 0,1-0,2 cc/m²/día
- Permeabilidad a vapor de agua: 0,1-0,2 g/m²/día

La permeabilidad a oxígeno se midió según el estándar ASTM D-3985.

La permeabilidad a vapor de agua se midió según el estándar ASTM E-398

Llenado de envases desechables

Los prototipos se preparan a escala de laboratorio, usando una pipeta automática (Gilson P-1000) para llenar los envases desechables con 1,1 ml de la solución en glicerol-etanol previamente descrita (preparada como se describe en el ejemplo 1), después de lo cual los envases se sellan con una máquina de sellado de mesa Pentaseal-lab. Parte del lote se embala en una bolsita herméticamente sellada del tipo descrito anteriormente.

Las bolsitas se colocan después en cámaras de ensayo medioambiental adecuadas, e inmediatamente se someten a un estudio de estabilidad en condiciones ICH; el equipo usado se calibra y se sigue instantáneamente para operación correcta.

Las muestras almacenadas en la bolsita protectora demostraron una mayor capacidad de contención de etanol que las muestras sin proteger.

El producto se industrializa preparando 50 litros de dicha formulación (como se describe en el ejemplo 1). Se usa un dispersor de rotor de capacidad adecuada y una máquina semiautomática Comas Pentafill SA para llenar los envases unidosis (15 golpes por minuto). Parte del lote se embala en una bolsita herméticamente sellada del tipo descrito, mientras que el resto se mantiene en cajas de cartón, pero no herméticamente protegidas.

De nuevo en este segundo caso, las muestras, después de ser colocadas en cámaras de ensayo medioambiental adecuadas, inmediatamente se someten a un estudio de estabilidad en condiciones ICH; el equipo usado se calibra y se sigue instantáneamente para operación correcta.

La tabla 10 a continuación enumera los valores de etanol residual en el envase unidosis individual en la bolsita sellada, y sin la bolsita. Se registran los valores que se refieren al estado ICH 30°C/HR del 65%.

Tabla 10

Solución de T4 100 µg/ml en envases unidosis con y sin bolsita, almacenados a 30°C/HR del 65%

Prototipo	Etanol (%)				
	T=0	T= 3 meses	T= 6 meses	T= 9 meses	T= 12 meses
Solución de T4 en envase de LDPE unidosis en bolsita	96,6	97,2	96,6	96,3	97,1

Solución de T4 en envase de LDPE unidosis sin bolsita	96,6	87,3	81,2	76,7	73,3
---	------	------	------	------	------

Como se verá, el envase de LDPE unidosis en la bolsita sellada ofrecía el mejor rendimiento después de solo tres meses de experimento. Un año después del inicio del experimento, la diferencia en porcentaje en el etanol presente en la formulación es medible a aproximadamente el 24%.

5

Los ejemplos 1 y 2 demuestran la eficacia del envase de LDPE unidosis de 1 ml almacenado en una bolsita herméticamente sellada (PET/Al/PE).

10

Se obtienen resultados similares haciendo lotes industriales de T4 como se describe en el ejemplo 1 con diferentes dosis (25, 50 y 75 µg de T4), almacenados en condiciones ICH a 30°C/RH del 65% y 25°C/HR del 60% durante 12-18 meses. Las preparaciones dieron excelentes resultados en términos de estabilidad física, química y microbiológica (véanse las tablas 11, 12, 13 y 14).

Tabla 11

Solución de T4 (25 µg/ml) en envase de LDPE de un componente unidosis contenido en una bolsita herméticamente sellada (PET/Al/PE)

Análisis	Especificaciones del producto	0	30°C±2°C/RH del 65% ± 5%				25°C±2°C/RH del 60% ± 5%				
			3 m	6 m	9 m	12 m	3 m	6 m	9 m	12 m	18 m
Aspecto	Solución transparente, incolora o amarillo pálido	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	
Gravedad específica	1,107 ± 0,012 g/cm³	1,116	1,115	1,109	1,110	1,108	1,115	1,118	1,112	1,109	
Identificación de T4	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	
Contenido en T4	95,0-105,0% del valor teórico	99,6	98,9	98,2	97,8	97,5	100,5	99,5	99,3	98,6	
Impurezas/ Productos de degradación:	Liberación: Estabilidad:										
		≤ 0,2%	1,0	1,5	1,8	2,3	0,3	0,5	0,8	1,0	1,5
		≤ 0,1%	< LOQ	0,2	0,2	0,2	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	0,2
		≤ 0,25%	< LOQ	0,5	0,7	1,0	< LOQ	< LOQ	< LOQ	0,45	0,5
	- Triac	≤ 1,0%	< LOQ	< LOQ	< LOQ	0,4	0,5	< LOQ	< LOQ	< LOQ	0,35
- Tetrac	≤ 1,0%	< LOQ	< LOQ	< LOQ							
- Impurezas desconocidas únicas	≤ 0,05%	< LOQ	< LOQ	0,2	0,2	0,5	< LOQ	< LOQ	< LOQ	0,25	
- Impurezas totales ≠ T3	≤ 0,1%	0,7	0,7	1,2	1,5	2,2	0,7	0,7	0,7	1,3	
Contenido en etanol	95,0-105,0% del valor teórico	102,2	100,5	101,9	102,3	102,1	103,0	101,5	101,2	101,0	100,0
Pruebas microbiológicas:		Conforme	--	--	--	Conforme	--	--	--	Conforme	--
- TAMC	≤ 100 UFC/g										
- TYMC	≤ 10 UFC/g										
- Escherichia coli	Ausente/g										

LOQ: Límite de cuantificación

Tabla 12

Solución de T4 (50 µg/ml) en envase de LDPE de un componente unidosis contenido en una bolsita herméticamente sellada (PET/A/PE)

Análisis	Especificaciones del producto	0	30°C±2°C/RH del 65% ± 5%				25°C±2°C/RH del 60% ± 5%				
			3 m	6 m	9 m	12 m	3 m	6 m	9 m	12 m	18 m
Aspecto	Solución transparente, incolora o amarillo pálido	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	
Densidad relativa	1,107 ± 0,012 g/cm³	1,107	1,110	1,109	1,109	1,108	1,108	1,109	1,110	1,107	
Identificación de T4	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	
Contenido en T4	95,0-105,0% del valor teórico	102,9	101,2	99,5	98,2	98,1	101,5	101,2	100,2	99,7	98,2
Impurezas/ Productos de degradación: - T3 - T2 - Triac - Tetrac - Impurezas desconocidas únicas	Liberación:	Estabilidad:									
	≤ 0,2%	< LOQ	1,1	1,8	2,0	2,4	0,5	1,2	1,3	1,5	2,1
	≤ 0,1%	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	0,1	< LOQ	< LOQ	< LOQ	0,15	0,2
	≤ 0,25%	< LOQ	< LOQ	0,4	0,6	0,75	< LOQ	< LOQ	< LOQ	0,45	0,8
	≤ 0,3%	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	0,35	< LOQ	< LOQ	< LOQ	0,4	0,45
Impurezas desconocidas únicas	≤ 0,05%	< LOQ	< LOQ	0,2	0,2	0,3	< LOQ	< LOQ	< LOQ	0,2	0,35
	≤ 0,1%	0,7	0,7	1,0	1,3	1,5	0,7	0,7	0,7	1,2	1,8
Contenido en etanol	95,0-105,0% del valor teórico	102,2	101,5	103,5	102,6	102,5	103,0	101,5	101,2	101,1	99,5
Pruebas microbiológicas: - TAMC - TYMC - <i>Escherichia coli</i>	≤ 100 UFC/g ≤ 10 UFC/g Ausente/g	Conforme	--	--	--	Conforme	--	--	--	Conforme	--

LOQ: Límite de cuantificación

Tabla 13

Solución de T4 (75 µg/ml) en envase de LDPE de un componente unidosis contenido en una bolsita herméticamente sellada (PET/Al/PE)

Análisis	Especificaciones del producto	0	30°C±2°C/RH del 65% ± 5%				25°C±2°C/RH del 60% ± 5%						
			3 m	6 m	9 m	12 m	3 m	6 m	9 m	12 m	18 m		
Aspecto	Solución transparente, incolora o amarillo pálido	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme			
Densidad relativa	1,107 ± 0,012 g/cm³	1,109	1,112	1,111	1,109	1,107	1,110	1,109	1,108	1,100	1,102		
Identificación de T4	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva		
Contenido en T4	95,0-105,0% del valor teórico	101,5	101,2	101,1	100,1	98,1	100,4	100,2	99,8	99,4	98,2		
Impurezas/ Productos de degradación:	Liberación:	< LOQ	1,3 < LOQ < LOQ < LOQ < LOQ	2,2 < LOQ 0,5 0,4	2,4 0,2 0,6 0,4	2,6 0,2 0,7 0,4	1,1 < LOQ < LOQ < LOQ	1,0 < LOQ < LOQ < LOQ	1,2 < LOQ < LOQ < LOQ	1,4 < LOQ 0,6 0,4	1,8 0,2 0,7 0,5		
												Estabilidad:	
	≤ 0,2%												
	≤ 0,1%												
	- T2											≤ 0,5%	
- Triac	≤ 0,25%												
- Tetrac	≤ 1,0%												
- Impurezas desconocidas únicas	≤ 0,3%												
- Impurezas totales ≠ T3	≤ 0,05%	< LOQ											
	≤ 0,1%	0,7											
Contenido en etanol	95,0-105,0% del valor teórico	103,5	102,9	103,2	102,1	101,5	103,0	101,5	101,2	101,0	100,0		
Pruebas microbiológicas:		Conforme	--	--	--	Conforme	--	--	--	Conforme	--		
- TAMC	≤ 100 UFC/g												
- TYMC	≤ 10 UFC/g												
- Escherichia coli	Ausente/g												

Tabla 14

Solución de T4 (100 µg/ml) en envase de LDPE de un componente unidosis contenido en una bolsita herméticamente sellada (PET/A/PE)

Análisis	Especificaciones del producto	0	30°C±2°C/RH del 65% ± 5%				25°C±2°C/RH del 60% ± 5%				
			3 m	6 m	9 m	12 m	3 m	6 m	9 m	12 m	18 m
Aspecto	Solución transparente, incolora o amarillo pálido	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	
Densidad relativa	1,107 ± 0,012 g/cm³	1,109	1,111	1,110	1,113	1,110	1,115	1,111	1,110	1,102	
Identificación de T4	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	
Contenido en T4	95,0-105,0% del valor teórico	102,9	101,5	99,9	98,2	97,6	102,5	102,4	102,1	101,5	98,2
Impurezas/ Productos de degradación:	Liberación:										
	Estabilidad:										
	≤ 0,2%	< LOQ	1,1	1,9	2,4	2,8	0,5	1,0	1,3	1,5	2,2
	≤ 0,1%	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	0,2	< LOQ	0,2	0,2	0,2	0,2
	≤ 0,25%	< LOQ	< LOQ	0,5	0,6	0,9	< LOQ	< LOQ	0,4	0,5	0,7
- Triac	≤ 1,0%	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	0,4	< LOQ	< LOQ	< LOQ	0,4	0,4
- Tetrac	≤ 0,3%	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	0,4	< LOQ	< LOQ	< LOQ	0,4	0,4
- Impurezas desconocidas únicas	≤ 0,05%	< LOQ	< LOQ	0,1	0,2	0,2	< LOQ	0,1	0,1	0,2	0,2
- Impurezas totales ≠ T3	≤ 0,1%	0,7	0,7	1,0	1,2	1,6	0,7	0,85	0,85	1,3	1,5
Contenido en etanol	95,0-105,0% del valor teórico	102,2	101,5	103,5	102,6	100,1	103,0	101,5	101,2	101,1	99,2
Pruebas microbiológicas:		Conforme	--	--	--	Conforme	--	--	--	Conforme	--
- TAMC	≤ 100 UFC/g										
- TYMC	≤ 10 UFC/g										
- Escherichia coli	Ausente/g										

Ejemplo 4

Se almacenaron muestras preparadas como se describe en el ejemplo 2/D en bolsitas herméticamente selladas que consistían en:

- triple película estratificada sellable con calor hecha de polietileno 36 μm , Al 8 μm , papel 51 μm (el espesor de la película individual se debe considerar $\pm 5\text{-}6\%$).

En este caso también, después de seis meses de almacenamiento en condiciones de 30°C-HR del 60%, el contenido en etanol de la muestra (97,7%), junto con los parámetros restantes (contenido en T4: 96,89%; contenido en T3: 1,05%; suma total de impurezas excluyendo T3: 2,06%), permaneció a niveles adecuados.

Ejemplo 5

Se almacenaron muestras preparadas como se describe en el ejemplo 2/D en bolsitas herméticamente selladas que consistían en:

- triple película estratificada sellable con calor hecha de resina SURLYN® 23,5 μm , Al 12 μm , papel 51 μm (el espesor de la película individual se debe considerar $\pm 5\text{-}6\%$).

En este caso también, después de seis meses de almacenamiento en condiciones de 30°C-HR del 60%, el contenido en etanol de la muestra (96,30%), junto con los parámetros restantes (contenido en T4: 97,48%; contenido en T3: 1,06%; suma total de impurezas excluyendo T3: 1,46%), permaneció a niveles adecuados.

Llenado de envases desechables hechos de material laminado con bolsita protectora

Ejemplo 6

Se prepararon los prototipos a escala de laboratorio, usando una pipeta automática (Gilson P-1000) para llenar los envases desechables laminados de 5 capas con 1,1 ml de la solución en glicerol-etanol previamente divulgada (preparada como se describe en el ejemplo 1), después de lo cual los envases se sellan con una máquina selladora de laboratorio manual.

El envase se hace en un molde específico por una técnica de soplado; es transparente (pero se puede opacificar para protegerlo de la luz), tiene una pared de aprox. 600 μm de espesor, y consiste en capas laminadas de los siguientes materiales: LDPE, EVOH, adhesivo NF 408 (PE y anhídrido maleico); EVOH realiza la función principal de una barrera a penetración de gas. Específicamente, PE es Purell PE 1840; EVOH es EVAL 101 B.

Las muestras preparadas se almacenaron a la temperatura de 30°C y humedad relativa del 65% durante 30 días. La misma tabla compara los datos obtenidos de muestras almacenadas en envases laminados unidos con PP, pero sin EVOH, y envases de LDPE unidos con y sin bolsita protectora. Los valores determinados se expresan como porcentajes, y se muestran en la tabla 15.

Tabla 15

Solución de T4 100 $\mu\text{g/ml}$ en envases unidos almacenados a 30°C/HR del 65% durante 30 días

Prototipo	Etanol (%)		Impurezas totales (%)	
	T=0	T=30 días	T=0	T=30 días
Envase unidos de PE-EVOH laminado	99,8	98,0	0,70	1,13
Envase unidos de PP laminado		93,0		1,66
Envase unidos de LDPE monocapa sin bolsita protectora		83,0		3,92
Envase unidos de LDPE monocapa con bolsita protectora		99,0		0,80

Como se verá, el envase laminado unidos que contiene PE-EVOH mantiene el producto en condiciones de alta calidad, y los valores medidos (impurezas y contenido en etanol) son similares a los obtenidos con un envase de LDPE de un componente unidos almacenado en una bolsita herméticamente sellada.

Ejemplo 7

Se llenan envases laminados desechables de 1,1 ml con la solución en glicerol-etanol ya descrita (preparada como se muestra en el ejemplo 1), usando una pipeta automática (Gilson P-1000).

Dicho envase unidosis vacío está hecho en un molde especial. Se obtiene uniendo 2 semiarmazones simétricos generados por una técnica de soplado similar a la usada para hacer blísteres. Después del llenado volumétrico se sella por una máquina de sellado de laboratorio manual.

- 5 La pared de un envase unidosis tiene aprox. 400 µm de espesor, y consiste en capas de los siguientes materiales: PE, EVOH, PP, ACLAR®.

10 Las muestras preparadas se almacenaron a la temperatura de 30°C y humedad relativa del 65% durante 30 días. La misma tabla compara los datos obtenidos de muestras almacenadas en de LDPE unidosis con y sin bolsita protectora. Los valores determinados se expresan como porcentajes, y se muestran en la tabla 16.

Tabla 16

Solución de T4 100 µg/ml en envases unidosis almacenados a 30°C/HR del 65% durante 30 días

15

Prototipo	Etanol (%)		Impurezas totales (%)	
	T=0	T=30 días	T=0	T=30 días
Envase unidosis de PE-EVOH-PP-Aclar laminado	99,8	96,4	0,70	1,30
Envase unidosis de LDPE monocapa sin bolsita protectora		83,0		3,92
Envase unidosis de LDPE monocapa con bolsita protectora		99,0		0,80

20 Como se verá, el envase laminado unidosis que contiene PE-EVOH-PP-ACLAR® de solo 400 µm de espesor mantiene el producto en condiciones de buena calidad, y los valores medidos (impurezas y contenido en etanol) son similares a los obtenidos con un envase de LDPE de un componente unidosis almacenado en una bolsita herméticamente sellada.

La muestra sometida a dichas condiciones durante 6 meses demostró ser estable en términos de calidad general. Los valores en porcentaje encontrados se muestran a continuación.

- 25
- Contenido en T4: 97,56%;
 - Impurezas totales: 2,44%;
 - Contenido en etanol: 97%.

Ejemplo 8

30

Se llenan envases laminados desechables de 1,1 ml con la solución en glicerol-etanol ya descrita (preparada como se muestra en el ejemplo 1), usando una pipeta automática (Gilson P-1000).

35 Dicho envase unidosis vacío está hecho en un molde especial. Se obtiene uniendo 2 semiarmazones simétricos generados por una técnica de soplado similar a la usada para hacer blísteres. Después del llenado volumétrico se sella por una máquina de sellado de laboratorio manual.

La pared de un envase unidosis tiene aprox. 300 µm de espesor, y consiste en capas de los siguientes materiales: PVC, PVDC, PE.

40

Las muestras preparadas se almacenaron a la temperatura de 30°C y humedad relativa del 65% durante 30 días. La misma tabla compara los datos obtenidos de muestras almacenadas en de LDPE unidosis con y sin bolsita protectora. Los valores determinados se expresan como porcentajes, y se muestran en la tabla 17.

45 **Tabla 17**

Solución de T4 100 µg/ml en envases unidosis almacenados a 30°C/HR del 65% durante 30 días

Prototipo	Etanol (%)		Impurezas totales (%)	
	T=0	T=30 días	T=0	T=30 días
Envase unidosis de PVC-PVDC-PE laminado	99,8	97,8	0,70	1,20
Envase unidosis de LDPE monocapa sin bolsita protectora		83,0		3,92
Envase unidosis de LDPE monocapa con bolsita protectora		99,0		0,80

Como se verá, el envase laminado unidosis que contiene PVC, PVDC, PE de solo 300 µm de espesor mantiene el producto en condiciones de buena calidad, y los valores medidos (impurezas y contenido en etanol) son similares a los obtenidos con un envase de LDPE de un componente unidosis almacenado en una bolsita herméticamente sellada.

5

La muestra sometida a dichas condiciones durante 6 meses demostró ser estable en términos de calidad general. Los valores en porcentaje encontrados se muestran a continuación.

10

- Contenido en T4: 97,54%;
- Impurezas totales: 2,46%;
- Contenido en etanol: 98%.

REIVINDICACIONES

1. Una preparación farmacéutica unidosis de hormonas tiroideas T3 y T4, adecuada para administración oral, en embalaje listo para usar que consiste en un envase ya relleno con una solución en agua-alcohol de hormona T3 y/o T4, siendo dicho envase uno de los siguientes:
- (a) un envase con volumen nominal de 1 ml hecho de un plástico de LDPE de un componente, que está contenido en una bolsita sellada que tiene las siguientes características: película estratificada: poliéster de 12 micrómetros, Al 9 micrómetros, polietileno 50 micrómetros, cada uno de estos valores varía en el $\pm 5\text{-}6\%$; permeabilidad a oxígeno de 0,1-0,2 cc/m²/día; permeabilidad a vapor de agua de 0,1-0,2 g/m²/día.
- (b)1: un envase desechable laminado de 5 capas, transparente u opacificado, con espesor de aprox. 600 micrómetros, que consiste en capas laminadas de los siguientes materiales: LDPE, EVOH, NF408 adhesivo.
- (b)2: un envase laminado desechable de 1,1 ml, con espesor de aprox. 400 micrómetros, que consiste en capas de los siguientes materiales: polietileno (PE), EVOH, PP, ACLAR®.
- (b)3: un envase laminado desechable de 1,1 ml, con un espesor de aprox. 300 micrómetros, que consiste en capas de los siguientes materiales: PVC, PVDC, polietileno (PE).
2. Una preparación farmacéutica según la reivindicación 1, en embalaje listo para usar según la reivindicación 1, para uso en el tratamiento de enfermedades asociadas con deficiencia en hormonas T3 y/o T4.