

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 654 306**

51 Int. Cl.:

A61K 47/12 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 31/195 (2006.01)

A61K 31/198 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.08.2013** **PCT/EP2013/002293**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.02.2014** **WO14029464**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.08.2013** **E 13747642 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.09.2017** **EP 2885005**

54 Título: **Preparación farmacéutica sólida que contiene levotiroxina**

30 Prioridad:

20.08.2012 EP 12005960

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.02.2018

73 Titular/es:

MERCK PATENT GMBH (100.0%)
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt, DE

72 Inventor/es:

LINDENBLATT, HILTRUD;
FRANK, THOMAS T. y
VONDERSCHMITT, REINER

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 654 306 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 sólida que contiene levotiroxina

La invención se relaciona con una preparación farmacéutica sólida que comprende levotiroxina sódica, gelatina, ácido cítrico y un relleno. La preparación farmacéutica sólida presenta una estabilidad mejorada.

5 La levotiroxina sódica se utiliza para tratar una deficiencia de la hormona tiroidea, y ocasionalmente para prevenir la recurrencia del cáncer de tiroides. En el tratamiento de una deficiencia de la hormona tiroidea se emplean dosis diarias bajas de levotiroxina sódica en el rango entre 25 y 300 µg. Dada su potencia elevada es muy importante evitar variaciones en la dosificación ya que esto puede causar síntomas severos de hipotiroidismo, tal como una depresión severa, fatiga, aumento de peso, constipación, intolerancia al frío, hinchazón y dificultades con la
10 concentración, si la levotiroxina sódica es subdosificada, o de hipotiroidismo, tal como dolor, palpitaciones cardíacas o arritmias cardíacas, si la dosis de levotiroxina sódica es demasiado alta. Por ello, la estabilidad al almacenamiento de las preparaciones farmacéuticas que contienen levotiroxina sódica es un tema crítico.

En DE 195 41 128 se describe la estabilización de las preparaciones de tiroxina mediante adición de tiosulfato de sodio. Sin embargo, el uso de sustancias como tiosulfato de sodio en las preparaciones farmacéuticas resulta
15 indeseable desde el punto de vista toxicológico.

En WO 2004/096177 A1 se describe la estabilización de preparaciones farmacéuticas que contienen levotiroxina sódica al proporcionarles una actividad del agua por debajo de 0,4. Desafortunadamente, la actividad del agua de las formulaciones varía con el cambio de la humedad relativa durante la vida útil de modo que se deben tomar medidas adicionales, tales como envases herméticos a la humedad, que resultan en costos adicionales y problemas de manejo de desechos.
20

Patel et al., examinaron el efecto de varios aditivos modificadores del pH sobre la estabilidad de los comprimidos de levotiroxina sódica (Patel H. et al., The effect of excipients on stability of levothyroxine sodium pentahydrate tablets, Int J Pharm, 264 (2003) 35-43). Se encontró que los aditivos modificadores del pH básicos de carbonato de sodio, bicarbonato de sodio y óxido de magnesio conducen a una mejora de la estabilidad de los comprimidos de levotiroxina sódica en tanto los aditivos modificadores del pH ácidos de ácido tartárico y ácido cítrico conducen a un deterioro de la estabilidad.
25

En WO 99/59551 A1 se divulga que la estabilidad al almacenamiento de preparaciones farmacéuticas sólidas que contienen levotiroxina sódica se puede mejorar usando gelatina como aglutinante. Según se describe en la introducción, dicha formulación estabilizada fue desarrollada con el fin de cumplir con los mayores requerimientos de estabilidad establecidos por la Administración de Alimentos y Drogas [Food and Drug Administration] (FDA) en 1996. De acuerdo con dichos requerimientos de la FDA, la degradación de la levotiroxina sódica en comprimidos durante toda su vida útil se ha fijado en un 10% como máximo.
30

En el 2007 la FDA ha elevado sus requerimientos con respecto a la estabilidad de los productos que contienen levotiroxina sódica para disminuir aún más el riesgo causado por ello. De hecho, el límite de degradación de levotiroxina sódica en comprimidos se disminuyó del 10 al 5% (comunicación de prensa de la FDA del 3 de octubre, 2007).
35

Existe una demanda continua de preparaciones farmacéuticas que tengan una estabilidad mejorada. Las preparaciones farmacéuticas deberán asegurar la liberación del compuesto activo de acuerdo con los requerimientos, no deberán comprender ningún adyuvante toxicológicamente inaceptable y deberán permitir un almacenamiento estable por un tiempo prolongado.
40

Sorprendentemente, se ha encontrado que se puede proveer una preparación farmacéutica sólida que cumpla con estos requerimientos y que tenga una estabilidad al almacenamiento mejorada si además de levotiroxina sódica comprende gelatina, ácido cítrico y un relleno. Por ende, cuando un objeto de la presente invención está dirigido a una preparación farmacéutica sólida de levotiroxina sódica, que comprende gelatina, ácido cítrico y un relleno.
45

La estabilidad mejorada de una preparación farmacéutica sólida es especialmente sorprendente en vista de la divulgación del arte anterior de Patel et al., (citada antes) de acuerdo con la cual la adición de ácido cítrico no solo no conduce a una mejora sino que hasta provocaría un deterioro de la levotiroxina sódica en comprimidos.
50

En US 6.649.186 B1 se divulgan gránulos efervescentes que se preparan mediante extrusión por fusión en caliente que pueden contener levotiroxina sódica. Dichos gránulos efervescentes contienen un componente ácido, tal como ácido cítrico, junto con un componente básico, tal como carbonato de sodio o bicarbonato de sodio, que tras el contacto con agua reacciona con desarrollo de dióxido de carbono. La preparación farmacéutica de la presente invención preferiblemente no es una preparación efervescente. Por lo tanto, un objeto adicional de la presente
55

invención está dirigido a una preparación farmacéutica sólida, que se caracteriza por no ser una preparación efervescente.

- 5 En US 5.753.254 A se divulga una forma de dosificación sólida de dispersión rápida que contiene hormona tiroidea y que también puede comprender ácido cítrico para inducir la formación de saliva. Las formas de dosificación sólidas de dispersión rápida son formas de administración orales que se desintegran fácil y rápidamente en la boca en el transcurso de unos pocos segundos tras el contacto con saliva cuando se ingiere por vía oral. La preparación farmacéutica de la presente invención preferiblemente no es una forma de dosificación sólida de dispersión rápida. Por ende, un objeto adicional de la invención está dirigido a una preparación farmacéutica sólida, que se caracteriza porque no es una forma de dosificación sólida de dispersión rápida.
- 10 De acuerdo con una forma de realización apropiada de la invención, la preparación farmacéutica sólida contiene entre 5 y 400 µg, preferiblemente entre 10 y 300 µg, en particular entre 25 y 300 µg, de levotiroxina sódica. Preferiblemente, la preparación farmacéutica sólida contiene 25, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 137, 150, 175, 200 ó 300 µg de levotiroxina sódica.
- 15 Si la levotiroxina sódica está presente en una forma micronizada, en especial con un tamaño de partícula de entre 5 µm y 25 µm, mejora la disolución de la preparación farmacéutica sólida. Por lo tanto, un objeto preferido de la presente invención está dirigido a una preparación farmacéutica sólida, que se caracteriza por contener levotiroxina sódica micronizada con un tamaño de partícula de entre 5 µm y 25 µm.
- 20 De acuerdo con una forma de realización apropiada de la presente invención, la gelatina está presente en la preparación farmacéutica sólida en una cantidad entre 0,5 y 20% en peso, preferiblemente entre 1 y 10% en peso, con particular preferencia entre 2 y 10% en peso, con mayor preferencia de aproximadamente 5%.
- De acuerdo con una forma de realización apropiada adicional de la presente invención, el ácido cítrico está presente en la preparación farmacéutica sólida en una cantidad de entre 0,1 y 5% en peso, preferiblemente entre 0,2 y 3% en peso, con particular preferencia entre 0,4 y 2% en peso.
- 25 De acuerdo con una forma de realización preferida de la invención, la preparación farmacéutica comprende, además de levotiroxina sódica, liotironina sódica como un ingrediente activo adicional. Por ello, la invención también está dirigida a una preparación farmacéutica sólida, que se caracteriza por comprender liotironina sódica.
- 30 Un relleno es un agente que aumenta el volumen de la preparación farmacéutica porque provee la cantidad de material necesaria para formar dicha preparación farmacéutica. El relleno presente en la preparación sólida de la presente invención preferiblemente es un alcohol de azúcar, un azúcar, un almidón, una celulosa o una mezcla de los mismos.
- El alcohol de azúcar se refiere a un monosacárido cuyo grupo carbonilo reactivo fue reducido a un grupo alcohol, tal como, por ejemplo, un hexitol o un pentitol. La preparación sólida de acuerdo con la invención preferiblemente comprende hexitales tales como, por ejemplo, manitol, sorbitol, dulcitol, xilitol o ribitol, como el alcohol de azúcar. Se prefiere en particular la presencia de manitol y/o sorbitol, más particularmente se prefiere manitol.
- 35 El azúcar se refiere a un monosacárido tal como, por ejemplo, un hexitol o un pentitol y un disacárido que consiste en dos monosacáridos unidos por medio de un enlace glucosídico. La preparación sólida de acuerdo con la invención preferiblemente comprende glucosa, fructosa o manosa como un monosacárido, o lactosa, sacarosa o maltosa como un disacárido. Se prefiere particularmente lactosa.
- 40 El almidón se refiere a un polisacárido que comprende amilosa helicoidal y amilopectina ramificada, que es producido por plantas verdes tales como papas, trigo, maíz, arroz y mandioca. La preparación sólida de acuerdo con la invención preferiblemente comprende almidón de papa, almidón de arroz, almidón de maíz o almidón precocido, es decir, almidón pregelatinizado. Se prefiere en particular el almidón de maíz y el almidón pregelatinizado, más particularmente se prefiere el almidón de maíz.
- 45 La celulosa se refiere a un polisacárido que consiste en una cadena lineal de entre varios cientos y más de diez mil D-glucosas ligadas en 13(1->4). La preparación sólida de acuerdo con la invención preferiblemente comprende celulosa en polvo o celulosa microcristalina, siendo particularmente preferida la celulosa microcristalina.
- 50 De acuerdo con una forma de realización apropiada de la presente invención, la preparación farmacéutica sólida se caracteriza porque el relleno es un alcohol de azúcar tal como sorbitol o manitol, dulcitol, xilitol o ribitol, preferiblemente sorbitol o manitol, con particular preferencia manitol; un azúcar tal como glucosa, fructosa, manosa, lactosa, sacarosa o maltosa, preferiblemente lactosa, sacarosa o maltosa, con particular preferencia lactosa; un almidón tal como almidón de papa, almidón de arroz, almidón de maíz o almidón pregelatinizado, preferiblemente almidón de maíz o almidón pregelatinizado, con particular preferencia almidón de maíz; una celulosa tal como

celulosa en polvo o celulosa microcristalina, preferiblemente celulosa microcristalina, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con una forma de realización particularmente preferida de la presente invención, la preparación farmacéutica sólida se caracteriza porque el relleno es manitol y/o almidón de maíz.

5 De acuerdo con una forma de realización apropiada de la presente invención, el relleno está presente en la preparación farmacéutica sólida en una cantidad de entre 70 y 98% en peso, preferiblemente entre 80 y 98% en peso, con particular preferencia entre 85 y 95% en peso.

10 La estabilidad de la preparación farmacéutica sólida puede mejorar adicionalmente si la preparación comprende un antioxidante seleccionado del grupo que consiste en tocoferol, ascorbato de sodio, galato de propilo, butilhidroquinona terciaria, hidroxianisol butilado e hidroxitolueno butilado (BHT), preferiblemente hidroxianisol butilado o hidroxitolueno butilado, con particular preferencia hidroxitolueno butilado. Por ello, un objeto preferido de la invención está dirigido a una preparación farmacéutica sólida, que se caracteriza porque además comprende un antioxidante seleccionado del grupo que consiste en tocoferol, galato de propilo, butilhidroquinona terciaria, hidroxianisol butilado e hidroxitolueno butilado, preferiblemente hidroxianisol o hidroxitolueno butilado, con particular preferencia hidroxitolueno butilado. La preparación farmacéutica sólida de acuerdo con la invención comprende entre 0,01 y 2% en peso, preferiblemente entre 0,05 y 0,5% en peso, con particular preferencia entre 0,08 y 0,2 y con mayor preferencia 0,1%-0,15% en peso de antioxidante.

20 La preparación farmacéutica sólida se puede encontrar en la forma de gránulos, pélets, cápsulas o comprimidos. Si bien las cápsulas y los comprimidos proveen la cantidad de compuesto activo cuya ingesta se busca en cada caso como una dosis individual claramente definida, la cantidad de compuesto activo requerida en cada caso puede adaptarse de una manera simple mediante pélets y gránulos.

25 Los gránulos se pueden preparar mediante granulación. Los pélets son formas de medicamentos pequeñas, sólidas, esféricas, tales como, por ejemplo, granos de gránulos o microcomprimidos, que presentan un rango de tamaño de partícula muy estrecho. Los gránulos y pélets representan una forma de medicamento independiente, pero también pueden servir como un producto intermediario para la producción de comprimidos. Si se prevé que se pueden administrar cantidades predeterminadas del compuesto activo en la forma de gránulos o pélets, éstos también se proveen como porciones de gránulos o se introducen en cápsulas, con el fin de asegurar una precisión de dosificación adecuada. La preparación farmacéutica sólida de acuerdo con la invención preferiblemente comprende las formas de gránulos, pélets, cápsulas o comprimidos, con particular preferencia las formas de cápsulas o comprimidos, con mayor preferencia particular en la forma de comprimidos.

30 Por ello, un objeto adicional de la presente invención está dirigido a una preparación farmacéutica sólida, que se caracteriza por encontrarse en la forma de gránulos, pélets, cápsulas o comprimidos, con particular preferencia en la forma de cápsulas o comprimidos. Un objeto muy particularmente preferido de la presente invención está dirigido a una preparación farmacéutica sólida, que se caracteriza porque es un comprimido.

35 La preparación farmacéutica sólida puede contener un agente desintegrante con el fin de acortar el tiempo de desintegración del comprimido o los gránulos, para permitir una liberación rápida del compuesto activo del mismo. Por ello, un objeto adicional de la presente invención está dirigido a una preparación farmacéutica sólida, que se caracteriza por la presencia de un agente desintegrante.

40 Un agente desintegrante apropiado para la preparación farmacéutica sólida de la presente invención comprende almidón glicolado de sodio, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa de sodio entrecruzada o una mezcla de los mismos. Por ello, un objeto adicional de la presente invención está dirigido a una preparación farmacéutica sólida que se caracteriza porque el agente desintegrante es almidón glicolado de sodio o carboximetilcelulosa de sodio o una mezcla de los mismos.

45 Una forma de realización preferida de la preparación farmacéutica sólida comprende como un agente desintegrante carboximetilcelulosa de sodio, con particular preferencia carboximetilcelulosa de sodio entrecruzada. Por lo tanto, un objeto preferido de la presente invención está dirigido a una preparación farmacéutica sólida que se caracteriza porque el agente desintegrante es carboximetilcelulosa de sodio, con particular preferencia carboximetilcelulosa de sodio entrecruzada.

50 Según la naturaleza del agente desintegrante, el mismo puede estar presente en la preparación sólida de acuerdo con la invención en una proporción en peso de entre 0,01 y 20% en peso. La preparación sólida de acuerdo con la invención preferiblemente comprende entre 0,1 y 10% en peso, con particular preferencia 1-5% en peso, del agente desintegrante.

De acuerdo con una forma de realización apropiada de la invención, la preparación farmacéutica sólida comprende entre 1 y 10% en peso de gelatina, entre 0,1 y 3% en peso de ácido cítrico, entre 50 y 80% en peso de manitol o

lactosa y entre 10 y 30% en peso de almidón de maíz. Por ello, un objeto adicional de la presente invención está dirigido a una preparación farmacéutica sólida, que se caracteriza por comprender entre 1 y 10% en peso de gelatina, entre 0,1 y 3% en peso de ácido cítrico, entre 50 y 80% en peso de manitol o lactosa, entre 10 y 30% en peso de almidón de maíz.

5 De acuerdo con una forma de realización preferida de la invención, la preparación farmacéutica sólida comprende entre 0,05 y 0,5% en peso de hidroxitolueno butilado. Por ello, un objeto adicional de la presente invención está dirigido a una preparación farmacéutica sólida, que se caracteriza por comprender entre 0,05 y 0,5% en peso de hidroxitolueno butilado. Preferiblemente, dicha cantidad de entre 0,05 y 0,5% en peso de hidroxitolueno butilado está presente en la preparación farmacéutica sólida, que se caracteriza por comprender entre 1 y 10% en peso de gelatina, entre 0,1 y 3% en peso de ácido cítrico, entre 50 y 80% en peso de manitol o lactosa, entre 10 y 30% en peso almidón de maíz.

10 Un objeto particular preferido de la invención está dirigida a una preparación farmacéutica sólida que se caracteriza por comprender entre 2 y 8% en peso de gelatina, entre 0,5 y 2% en peso de ácido cítrico, entre 60 y 75% en peso de manitol o lactosa, entre 15 y 25% en peso de almidón de maíz y opcionalmente entre 0,08 y 0,2% en peso de hidroxitolueno butilado.

15 Si la preparación farmacéutica sólida de acuerdo con la invención es un comprimido, el mismo también puede comprender lubricantes con el fin de reducir la fricción por deslizamiento del material a comprimir y encajar en el molde durante la operación de compresión y para prevenir la adhesión a los cilindros. Los lubricantes adecuados son sales de metales alcalino-térreos de ácidos grasos, tales como estearato de magnesio o estearato de calcio, ácidos grasos, tales como ácido esteárico, alcoholes grasos superiores tales como alcohol cetílico o alcohol estearílico, grasas tales como dipalmitoestearato de glicerilo, diestearato de glicerilo, estearina o dibehenato de glicerilo, sales de metales alcalino-térreos de ácidos dicarbónicos sustituidos con C16-C18 alquilo tales como estearilfumarato de sodio, aceites vegetales hidratados tales como aceite de ricino hidratado o aceite de semillas de algodón hidratado o minerales tales como sílice o talco. La preparación sólida de acuerdo con la invención preferiblemente comprende estearato de magnesio, ácido esteárico o estearilfumarato de sodio como un lubricante, con particular preferencia comprende estearato de magnesio. Los lubricantes preferiblemente están presentes en la preparación sólida de acuerdo con la invención en una proporción de entre 0,1 y 5% en peso, preferiblemente entre 0,25 y 4% en peso, con particular preferencia entre 0,5 y 3% en peso, con mayor preferencia aproximadamente de 1% en peso.

30 La preparación sólida de acuerdo con la invención se puede preparar mediante métodos conocidos por el especialista en el arte.

Los gránulos se producen mediante granulación, que básicamente se lleva a cabo por una ruta húmeda o seca. En el caso de una granulación húmeda, por ejemplo, se agrega un líquido de granulación, que preferiblemente comprende un aglutinante, a una mezcla en polvo que comprende el compuesto activo junto con el alcohol de azúcar y cualquier adyuvante adicional adecuado, luego la mezcla es convertida en agregados del tamaño adecuado (gránulos) y a continuación se seca. El compuesto activo también se puede introducir en los gránulos mediante una suspensión en el líquido de granulación. La conversión de la mezcla en polvo en agregados del tamaño adecuado se puede llevar a cabo, por ejemplo, mediante la denominada granulación con acumulación, por ejemplo en bandejas de recubrimiento, mediante granulación en placas o con métodos de lecho fluido, por ejemplo el método de Glatt o Wurster, o mediante la denominada granulación con reducción, en donde la mezcla en polvo primero se humedece y convierte en una masa plásticamente moldeable y luego se convierte en agregados del tamaño deseado, por ejemplo mediante extrusión a través de una tamiz de mallas del tamaño adecuado. En el caso de una granulación seca, la mezcla en polvo se prensa, por ejemplo, por medio de compactación entre dos rodillos de compactación contrarrotatorios para obtener copos, que a continuación se trituran para obtener gránulos.

45 Los pélets se pueden producir mediante granulación y subsiguiente redondeado (esferonización), por ejemplo por medio de granulación en placa o, como alternativa, mediante prensado de polvos o gránulos para obtener microcomprimidos.

La preparación de acuerdo con la invención en la forma de comprimidos se puede efectuar mediante prensado de mezclas de polvos (compresión directa) o mediante prensado de gránulos. En el caso más simple de una compresión directa, el compuesto activo se mezcla primero con los excipientes y la mezcla en polvo resultante se prensa directamente para dar la preparación sólida de acuerdo con la invención.

De acuerdo con una forma de realización preferida de la invención, la preparación farmacéutica sólida se prepara mediante un proceso, que se caracteriza porque comprende

(a) Suspende levotiroxina sódica y opcionalmente liotironina sódica en una solución de gelatina acuosa,

(b) Rociar la suspensión obtenida en el paso (a) sobre el relleno en una granulación de lecho fluido y secar todo para formar gránulos,

(c) Recolectar los gránulos obtenidos en el paso (b) y, opcionalmente,

(d) Mezclar un desintegrante y opcionalmente un lubricante con los gránulos obtenidos en el paso (c), y

5 (e) Comprimir la mezcla obtenida en el paso (d) para obtener comprimidos.

Por lo tanto, uno objeto de la presente invención está dirigido además a un proceso para la producción de una preparación farmacéutica sólida, que se caracteriza porque comprende

(a) Suspender levotiroxina sódica y opcionalmente liotironina sódica en una solución de gelatina acuosa,

10 (b) Rociar la suspensión obtenida en el paso (a) sobre el relleno en una granulación de lecho fluido y secar todo para formar gránulos,

(c) Recolectar los gránulos obtenidos en el paso (b) y, opcionalmente,

(d) Mezclar un desintegrante y opcionalmente un lubricante con los gránulos obtenidos en el paso (c), y

(e) Comprimir la mezcla obtenida en el paso (d) para obtener comprimidos.

15 Los gránulos obtenidos con los pasos (a) a (c) se pueden usar directamente como una forma de medicamento sin llevar a cabo los pasos opcionales (d) y (e). Si se usarán gránulos, se pueden proveer como porciones de gránulos o se pueden introducir en cápsulas para asegurar una dosificación precisa adecuada como se describió antes.

20 De acuerdo con una forma de realización apropiada adicional de la invención, la preparación farmacéutica sólida se prepara mediante un proceso que se caracteriza porque el ácido cítrico y, si está presente, el antioxidante, se disuelven en la solución de gelatina acuosa usada en el paso (a) o se mezclan con los gránulos en el paso (d). Por lo tanto, un objeto adicional de la invención está dirigido a un proceso para la producción de una preparación farmacéutica sólida, que se caracteriza porque el ácido cítrico y, si está presente, el antioxidante, se disuelven en la solución de gelatina acuosa usada en el paso (a) o se mezclan con los gránulos en el paso (d).

25 De acuerdo con una forma de realización apropiada de la invención, los gránulos o los comprimidos se proveen con un recubrimiento. Por ello, un objeto adicional de la invención está dirigido a un proceso para la producción de una preparación farmacéutica sólida, que se caracteriza porque los gránulos o los comprimidos se proveen con un recubrimiento.

30 Los recubrimientos adecuados son polímeros formadores de películas tales como, por ejemplo, aquellos del grupo de derivados de celulosa, dextrinas, almidones, gomas naturales tales como, por ejemplo, goma arábiga, xantanos, alginatos, alcohol polivinílico, polimetacrilatos y derivados de los mismos tales como, por ejemplo, eudragitas, que se pueden aplicar al comprimido como soluciones o suspensiones por medio de diversos métodos farmacéuticos convencionales tales como, por ejemplo, recubrimiento de película. Aquí habitualmente se utilizan soluciones/suspensiones que, además del polímero formador de película, también comprenden otros adyuvantes, tales como hidrofílicos, plastificantes, agentes tensioactivos, colorantes y pigmentos blancos tales como, por ejemplo, dióxido de titanio.

35 Los ejemplos ilustran la invención sin restricción alguna a los mismos.

Ejemplo 1

Comprimidos (lote 015093) que comprenden

0,075 mg de levotiroxina sódica

68,525 mg de manitol

40 20,00 mg de almidón de maíz

5,00 mg de almidón glicolado de sodio

5,00 mg de gelatina

0,40 mg de ácido cítrico

1,00 mg de estearato de magnesio

- 5 La gelatina se diluye en agua caliente (aproximadamente 90% de cantidad total de agua, temperatura $90^{\circ}\text{C} \pm 10^{\circ}\text{C}$) con agitación. La levotiroxina sódica se suspende en agua fría (10% de cantidad total de agua) con Ultraturrax. Cuando la solución de gelatina se ha enfriado a $50^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$, se agrega la suspensión de levotiroxina sódica, en tanto la temperatura final del fluido de granulación es de $40\text{--}45^{\circ}\text{C}$.

- 10 El fluido de granulación que contiene gelatina y el compuesto activo se rocía sobre el manitol y almidón de maíz en el lecho fluido. La temperatura del fluido de granulación se mantiene en alrededor de 40°C . Los gránulos están listos en cuanto la temperatura del aire de salida haya aumentado a 40°C .

Se mezclan ácido cítrico, almidón glicolado de sodio y estearato de magnesio con los gránulos, la mezcla resultante se prensa para obtener los comprimidos. En lugar de mezclarlo con los gránulos, el ácido cítrico también se puede agregar disolviéndolo durante la preparación de la solución de gelatina que contiene levotiroxina sódica.

Ejemplo 2

- 15 Comprimidos (lote 015099) que comprenden

0,30 mg de levotiroxina sódica

68,20 mg de manitol

20,00 mg de almidón de maíz

3,50 mg de croscarmelosa de sodio

- 20 5,00 mg de gelatina

2,00 mg de ácido cítrico

1,00 mg de estearato de magnesio

Los comprimidos se producen de manera análoga al Ejemplo 1.

Ejemplo 3

- 25 Comprimidos (lote 014916) que comprenden

0,105 mg de levotiroxina sódica

70,295 mg de manitol

20,00 mg de almidón de maíz

3,50 mg de croscarmelosa de sodio

- 30 5,00 mg de gelatina

0,10 mg de hidroxitolueno butilado

0,80 mg de ácido cítrico

1,00 mg de estearato de magnesio

- 35 Los comprimidos se producen de manera análoga al Ejemplo 1. El hidroxitolueno butilado se diluye en agua caliente (aproximadamente 90% de cantidad total de agua, temperatura $90^{\circ}\text{C} \pm 10^{\circ}\text{C}$) con agitación. A continuación, se agrega gelatina a esta solución con agitación. La levotiroxina sódica se suspende en agua fría (10% de cantidad

total de agua) con Ultraturrax. Tan pronto como la solución de BHT-gelatina se ha enfriado a $50\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$, se agrega la suspensión de levotiroxina sódica, en tanto ahora la temperatura final del fluido de granulación es de 40-45 °C.

Ejemplo 4

Comprimidos que comprenden

- 5 0,300 mg de levotiroxina sódica
- 73,100 mg de manitol
- 20,00 mg de almidón de maíz
- 3,50 mg de croscarmelosa de sodio
- 2,00 mg de gelatina
- 10 0,10 mg de hidroxitolueno butilado
- 0,80 mg de ácido cítrico
- 1,00 mg de estearato de magnesio

Los comprimidos se producen de manera análoga al Ejemplo 3.

Ejemplo 5

- 15 Comprimidos que comprenden
- 0,025 mg de levotiroxina sódica
- 65,375 mg de manitol
- 20,00 mg de almidón de maíz
- 3,50 mg de croscarmelosa de sodio
- 20 10,00 mg de gelatina
- 0,10 mg de hidroxitolueno butilado
- 0,80 mg de ácido cítrico
- 1,00 mg de estearato de magnesio

Los comprimidos se producen de manera análoga al Ejemplo 3.

Ejemplo 6

- 25 Comprimidos que comprenden
- 0,105 mg de levotiroxina sódica
- 70,395 mg de isomalta
- 20,00 mg de almidón de maíz
- 30 3,50 mg de croscarmelosa de sodio
- 5,00 mg de gelatina

0,40 mg de ácido cítrico

1,00 mg de estearato de magnesio

Los comprimidos se producen de manera análoga al Ejemplo 1.

Ejemplo 7

5 Comprimidos que comprenden

0,105 mg de levotiroxina sódica

81,645 mg de celulosa microcristalina

3,50 mg de croscarmelosa de sodio

4,50 mg de gelatina

10 1,50 mg de ácido cítrico

0,25 mg de estearato de magnesio

Los comprimidos se producen de manera análoga al Ejemplo 1.

Ejemplo 8

Comprimidos que comprenden

15 0,105 mg de levotiroxina sódica

70,295 mg de sorbitol

20,00 mg de almidón de maíz

3,50 mg de croscarmelosa de sodio

5,00 mg de gelatina

20 0,10 mg de hidroxitolueno butilado

0,80 mg de ácido cítrico

1,00 mg de estearato de magnesio

Los comprimidos se producen de manera análoga al Ejemplo 3.

Ejemplo 9

25 Comprimidos que comprenden

0,105 mg de levotiroxina sódica

70,295 mg de sacarosa

20,00 mg de almidón de maíz

3,50 mg de croscarmelosa de sodio

30 5,00 mg de gelatina

0,10 mg de hidroxitolueno butilado

0,80 mg de ácido cítrico

1,00 mg de estearato de magnesio

Los comprimidos se producen de manera análoga al Ejemplo 3.

Ejemplo 10

5 Comprimidos que comprenden

0,105 mg de levotiroxina sódica

70,395 mg de manitol

20,00 mg de almidón de maíz

3,50 mg de croscarmelosa de sodio

10 5,00 mg de gelatina

2,00 mg de ácido cítrico

0,10 mg de ascorbato de sodio

1,00 mg de estearato de magnesio

Los comprimidos se producen de manera análoga al Ejemplo 1.

15 **Ejemplo 11**

Gránulos que comprenden

0,105 mg de levotiroxina sódica

70,295 mg de manitol

20,00 mg de almidón de maíz

20 5,00 mg de gelatina

0,10 mg de hidroxitolueno butilado

0,80 mg de ácido cítrico

25 Se diluyen el ácido cítrico y la gelatina en agua caliente (aproximadamente 90% de cantidad total de agua, temperatura $90\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 10\text{ }^{\circ}\text{C}$) con agitación. La levotiroxina sódica se suspende en agua fría (10% de cantidad total de agua) con Ultraturax. Cuando la solución de gelatina con el ácido cítrico se ha enfriado a $50\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$, se agrega la suspensión de levotiroxina sódica, en tanto la temperatura final del fluido de granulación es de $40\text{--}45\text{ }^{\circ}\text{C}$.

El fluido de granulación que contiene gelatina y el compuesto activo se rocía sobre el manitol y almidón de maíz en el lecho fluido. La temperatura del fluido de granulación se mantiene en alrededor de $40\text{ }^{\circ}\text{C}$. Los gránulos están listos en cuanto la temperatura del aire de salida haya aumentado a $40\text{ }^{\circ}\text{C}$.

30 **Ejemplo 12**

Cápsulas que comprenden gránulos

Los gránulos del ejemplo 11 se rellenan en cápsulas (de gelatina o HPMC)

Ejemplo comparativo 1

Comprimidos (lote 127494) que comprenden

0,105 mg de levotiroxina sódica

65,895 mg de lactosa

25,00 mg de almidón de maíz

5 3,50 mg de croscarmelosa de sodio

5,00 mg de gelatina

0,50 mg de estearato de magnesio

Los comprimidos se producen de manera análoga al Ejemplo 1.

Ejemplo comparativo 2

10 Comprimidos (lote 014698) que comprenden

0,105 mg de levotiroxina sódica

70,395 mg de manitol

20,00 mg de almidón de maíz

3,50 mg de croscarmelosa de sodio

15 5,00 mg de gelatina

0,50 mg de estearato de magnesio

Los comprimidos se producen de manera análoga al Ejemplo 1.

Ejemplo comparativo 3

Comprimidos (lote 014842) que comprenden

20 0,105 mg de levotiroxina sódica

70,295 mg de manitol

20,00 mg de almidón de maíz

3,50 mg de croscarmelosa de sodio

5,00 mg de gelatina

25 0,10 mg de hidroxitolueno butilado

1,00 mg de estearato de magnesio

Los comprimidos se producen de manera análoga al Ejemplo 1. El hidroxitolueno butilado se mezcló como se describe en el Ejemplo 3.

Prueba de estabilidad

30 Para evaluar la influencia de los ingredientes, en especial ácido cítrico y/o antioxidante sobre la estabilidad al almacenamiento, las preparaciones farmacéuticas de los Ejemplos 1 a 4 y los Ejemplos comparativos 1 y 2 se transfirieron a botellas de vidrio sin tapas y se guardaron bajo temperatura y humedad elevadas (60 grados Celsius y 75% de humedad relativa (r.h.)). En cada caso se miden los tiempos de almacenamiento y las cantidades de

compuesto activo como se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1

Ejemplo	Día	Levotiroxina sódica [µg]	Levotiroxina sódica [%]
Preparación con ácido cítrico			
Ej. 1	0	99,4	100
Ej. 1	14	90,2	90,7
Preparación con ácido cítrico			
Ej. 2	0	103,5	100
Ej. 2	14	94,8	91,6
Preparación con ácido cítrico y hidroxitolueno butilado			
Ej. 3	0	103,7	100
Ej. 3	14	96,4	93,0
Preparación sin ácido cítrico e hidroxitolueno butilado			
Ej. comp. 1	0	105,2	100
Ej. comp. 1	14	70	66,5
Preparación sin ácido cítrico e hidroxitolueno butilado			
Ej. comp. 2	0	106,8	100
Ej. comp. 2	14	93,9	87,9
Preparación sin ácido cítrico pero con hidroxitolueno butilado			
Ej. comp. 3	0	105,5	100
Ej. comp. 3	14	93,6	88,7

- 5 Según los demuestran los datos de la Tabla 1, la presencia de ácido cítrico conduce a una mejora de la estabilidad la cual mejora aún más con el antioxidante. Dado que no se obtiene ninguna mejora de la estabilidad si el antioxidante está presente sin ácido cítrico, el antioxidante presenta inesperadamente un efecto de estabilización sinérgico en combinación con ácido cítrico.

- 10 Las preparaciones farmacéuticas de los Ejemplos 3 y 4 y de los Ejemplos comparativos fueron transferidas a botellas de HDPE, se cerraron y se guardaron a 40 °C y 75% de r.h. En cada caso se miden los tiempos de almacenamiento y las cantidades de compuesto activo como se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2

Ejemplo	Semanas	Levotiroxina sódica [μ g]	Levotiroxina sódica [%]
Preparación con ácido cítrico y hidroxitolueno butilado			
Ej. 4	0	103,7	100
Ej. 4	13	103,7	100
Ej. 4	26	103,6	99,9
Preparación sin ácido cítrico e hidroxitolueno butilado			
Ej. comp. 1	0	104,5	100
Ej. comp. 1	13	102,2	97,8
Ej. comp. 1	26	101,4	97,0
Preparación sin ácido cítrico e hidroxitolueno butilado			
Ej. comp. 2	0	105,5	100
Ej. comp. 2	13	102,9	97,5
Ej. comp. 2	26	101,1	95,8
Preparación sin ácido cítrico pero con hidroxitolueno butilado			
Ej. comp. 3	0	105,5	100
Ej. comp. 3	13	102,0	96,7
Ej. comp. 3	26	101,8	96,5

5

Como se observa en la Tabla 2, la presencia de un antioxidante no presenta un efecto de estabilización significativo en ausencia de ácido cítrico. Pero además, y sorprendentemente, la combinación de ácido cítrico con el antioxidante conduce a un buen efecto de estabilización que después de medio año de almacenamiento a temperatura y humedad elevadas (40 °C y 75% de r.h.) el contenido de levotiroxina sódica presente en la preparación solamente disminuyó un 0,1% en peso.

Métodos de prueba analíticos:

10

La identidad, pureza y ensayo de la preparación farmacéutica sólida que comprende levotiroxina sódica se evalúan mediante cromatografía líquida de alta presión o cromatografía líquida de ultra alta presión con detección UV usando una columna de fase reversa y un sistema de gradiente después de su preparación y durante los estudios de estabilidad. El medio de extracción y la fase móvil utilizados son mezclas de acetonitrilo, agua y ácido fosfórico.

REIVINDICACIONES

1. Una preparación farmacéutica sólida que comprende levotiroxina sódica, gelatina, ácido cítrico y un relleno.
2. La preparación farmacéutica sólida de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque comprende liotironina sódica.
- 5 3. La preparación farmacéutica sólida de acuerdo con la reivindicación 1 y/o 2, caracterizada porque el relleno es un alcohol de azúcar tal como sorbitol o manitol, dulcitol, xilitol o ribitol, preferiblemente sorbitol o manitol, con particular preferencia manitol; un azúcar tal como glucosa, fructosa, manosa, lactosa, sacarosa o maltosa, preferiblemente lactosa, sacarosa o maltosa, con particular preferencia lactosa; un almidón tal como almidón de papa, almidón de arroz, almidón de maíz o almidón pregelatinizado, preferiblemente almidón de maíz o almidón pregelatinizado, con
10 particular preferencia almidón de maíz; una celulosa tal como celulosa en polvo o celulosa microcristalina, preferiblemente celulosa microcristalina, o una mezcla de los mismos.
4. La preparación farmacéutica sólida de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizada porque el relleno es manitol y/o almidón de maíz.
- 15 5. La preparación farmacéutica sólida de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque además comprende un antioxidante seleccionado del grupo que consiste en tocoferol, galato de propilo, butilhidroquinona terciaria, hidroxianisol butilado e hidroxitolueno butilado, preferiblemente hidroxianisol o hidroxitolueno butilado, con particular preferencia hidroxitolueno butilado.
6. La preparación farmacéutica sólida de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque se encuentra en la forma de gránulos, pélets, cápsulas o comprimidos.
- 20 7. La preparación farmacéutica sólida de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizada porque es un comprimido.
8. La preparación farmacéutica sólida de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada porque contiene por lo menos un agente desintegrante.
9. La preparación farmacéutica sólida de acuerdo con la reivindicación 8, caracterizada porque el agente desintegrante es almidón glicolado de sodio o carboximetilcelulosa de sodio o una mezcla de los mismos.
- 25 10. La preparación farmacéutica sólida de acuerdo con la reivindicación 9, caracterizada porque el agente desintegrante es carboximetilcelulosa de sodio.
11. La preparación farmacéutica sólida de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizada porque comprende entre 1 y 10% en peso de gelatina, entre 0,1 y 3% en peso de ácido cítrico, entre 50 y 80% en peso de manitol o lactosa, entre 10 y 30% en peso almidón de maíz.
- 30 12. La preparación farmacéutica sólida de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizada porque comprende entre 0,05 y 0,5% en peso de hidroxitolueno butilado.
13. Un proceso para la producción de una preparación farmacéutica sólida de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 7 a 12, caracterizado porque
(a) Suspender levotiroxina sódica y opcionalmente liotironina sódica en una solución de gelatina acuosa,
35 (b) Rociar la suspensión obtenida en el paso (a) sobre el relleno en una granulación de lecho fluido y secar todo para formar gránulos,
(c) Recolectar los gránulos obtenidos en el paso (b) y, opcionalmente,
(d) Mezclar un desintegrante y opcionalmente un lubricante con los gránulos obtenidos en el paso (c), y
(e) Comprimir la mezcla obtenida en el paso (d) para obtener comprimidos.
- 40 14. Un proceso para la producción de una preparación farmacéutica sólida de acuerdo con la reivindicación 13, que se caracteriza porque el ácido cítrico y, si está presente, el antioxidante, se disuelven en la solución de gelatina acuosa usada en el paso (a) o se mezclan con los gránulos en el paso (d).
15. Un proceso para la preparación de una preparación farmacéutica sólida de acuerdo con las reivindicaciones 13

y/o 14, caracterizado porque los gránulos o los comprimidos están provistos de un recubrimiento.