

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 698 521**

51 Int. Cl.:

A61J 7/00 (2006.01)

A61K 47/10 (2007.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 31/198 (2006.01)

A61J 1/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.11.2012 E 16154717 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.08.2018 EP 3056187**

54 Título: **Preparación farmacéutica de una sola dosis de las 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:

05.02.2019

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 2 698 521 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 de una sola dosis de las 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, proporcionada en un acondicionamiento listo para usar y caracterizada por una alta estabilidad física, química y microbiológica. La invención también se refiere a dicha preparación farmacéutica para su uso en el tratamiento de trastornos provocados 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) son secretadas 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 diversos aparatos, especialmente el esqueleto, y regulan la actividad metabólica en el adulto, influyendo en la función de cada órgano y tejido. En particular, T3 y T4 aumentan el consumo de oxígeno en reposo, aumentando el metabolismo basal, la temperatura corporal y la necesidad de calorías diarias. Regulan el metabolismo de hidratos de carbono, promoviendo la glucogenolisis 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 tal cual 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 de acuerdo con la respuesta del paciente. La dosis inicial de T3 y T4 es por lo general 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

50 Las formas farmacéuticas orales de las hormonas T3 y T4 están en el mercado en forma sólida (comprimidos normales 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 por lo general consiste en una solución en un único recipiente de vidrio de múltiples dosis 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 (aproximadamente 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 sí proporcionan otras formas de administración tal como comprimidos o cápsulas blandas disponibles en una diversidad de dosis para permitir tratamientos individuales óptimos.

55

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

60

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

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

- 5 Se usan disolventes orgánicos volátiles tales como etanol para facilitar la disolución de las 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 acondicionamiento primario se debe prevenir, para evitar una reducción gradual en su concentración a lo largo del tiempo.

10 **Estado de la técnica**

- 10 La solicitud de patente WO2010/086030, presentada por el solicitante, desvela un recipiente exprimible de una sola dosis para soluciones de hormonas T3/T4, que está hecho de plástico con un módulo de Young de 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 recipiente presenta características de capacidad de expresión 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, provocando una pérdida de disolvente alcohólico y aumentando la cantidad de impurezas presentes en él durante el almacenamiento.

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

25 **Descripción de la invención**

- 25 La presente invención se refiere a una preparación farmacéutica de una sola dosis de hormonas tiroideas T3 y T4, adecuada para la administración oral, en acondicionamiento listo para usar que consiste en un recipiente precargado con una solución en agua-alcohol de hormona T3 y/o T4, seleccionándose dicho recipiente entre:

- 30 (a) un recipiente de plástico de LDPE de un solo componente, exprimible por compresión manual, con un módulo de Young de entre 10 y 200 MPa, colocado en una bolsita sellada que consiste en una película laminada hecha de diferentes materiales, en la siguiente combinación: polietileno, aluminio y poliéster;

- 35 (b) un contenedor de plástico laminado de múltiples componentes que tiene un espesor de entre 200 y 700 µm, exprimible por compresión manual, que tiene un módulo de Young de entre 10 y 200 MPa, consistiendo dicho contenedor en múltiples capas de materiales de plástico que incluyen: polietileno, cloruro de polivinilo y cloruro de polivinilideno.

- 40 También se describe, pero no es parte de la invención reivindicada, una bolsita que consiste en una película hecha de varias capas de materiales de acuerdo con las siguientes combinaciones: polietileno, aluminio y poliéster; polietileno, aluminio y papel; resinas ionoméricas, aluminio y papel.

- 45 De acuerdo con la invención, la bolsita reivindicada puede presentar una permeabilidad al oxígeno y al vapor de agua, preferentemente de entre 0,1 y 0,2 cc/m²/día.

- De acuerdo con la invención, la solución de alcohol en agua puede contener de 1 a 20 µg de hormona tiroidea T3 y / o de 12,5 a 200 µg de hormona tiroidea T4, alcohol etílico en cantidades que varían preferentemente entre el 5 y el 30 % p/v, glicerol en cantidades que varían preferentemente entre el 70 y el 95 % p/v y agua.

- 50 Al final del período de estabilidad, la preparación farmacéutica de acuerdo con 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 recipiente de T4 de una sola dosis) < 2,5 % de la concentración inicial de principio activo.

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

- 60 La preparación farmacéutica acondicionada de acuerdo con la invención es para su uso en el tratamiento de trastornos asociados a una deficiencia en hormonas tiroideas T3 y/o T4.

- 65 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 como se ha definido anteriormente en un recipiente como se ha descrito anteriormente, para preparar un medicamento para la administración oral en el tratamiento de trastornos asociados a una 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 acondicionamiento es importante para permitir que se entregue el volumen correcto de solución de forma fácil y precisa.

Para que sea fácilmente exprimible y garantice la entrega completa de su contenido, el recipiente debe ser blando y maleable. Este estado se alcanza por lo general con el uso de polietileno de baja densidad, polipropileno y algunas veces con la adición de agentes "ablandadores" adecuados tales como EVA, que produce una reticulación "suelta". Los recipientes exprimibles 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 recipientes plásticos con dicho módulo de Young, los contenidos se extraen casi por completo mediante una única compresión manual.

El módulo de Young de acuerdo con los fines de la presente invención se determina: (1) generando una curva de esfuerzo y presión sometiendo muestras con las dimensiones establecidas por la norma 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 presión en la que la ley de Hook $E = \sigma/\epsilon$ es aplicable, en la que:

$\sigma = F/A$ donde F es la fuerza ejercida sobre la muestra en esfuerzo y A es el área transversal a través de la 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 un módulo de Young de este tipo son obtenibles por moldeo por inyección o soplado.

Son plásticos de calidad farmacéutica conocidos 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 tales 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 recipientes que se exprimen fácilmente y tienen valores bajos de 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 recipiente de LDPE acondicionado en una bolsita hecha de material no transpirable como acondicionamiento secundario.

En términos de contenido en etanol, la estabilidad física de la solución en agua-alcohol de T4 (100 µg/ml) en dicho recipiente de una sola dosis ha resultado significativamente mejor que la estabilidad de la misma solución en acondicionamiento primario de una sola dosis que consiste en una mezcla EVA-PE (50 %-50 %, de acuerdo con el documento W02010/086030) -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 recipientes de una sola dosis almacenados a 40 °C/HR del 75 % durante 7 días

Prototipo	Etanol (%)	
	T=0	T=7 días
Solución de T4 en recipiente de EVA-PE de una sola dosis	99,8	88,69
Solución de T4 en recipiente de LDPE de una sola dosis en bolsita herméticamente sellada		97,80
Solución de T4 en recipiente de EVA-PE de una sola dosis 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 acondicionamiento primario de una sola dosis hecho de una mezcla de 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 recipientes de una sola dosis almacenados a 50 °C durante 10 días

Prototipo	Impurezas totales (%)	
	T=0	T=10 días
Solución de T4 en recipiente de LDPE de una sola dosis en bolsita herméticamente sellada	0,7	2,70
Solución de T4 en recipiente de EVA-PE de una sola dosis		3,10

5 La preparación de T4 de acuerdo con la invención en acondicionamiento de una sola dosis resultó más químicamente estable que formulaciones similares en frascos de vidrio ámbar de múltiples dosis presentes en el mercado.

10 La tabla 3 compara los valores de las impurezas después del 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

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

Prototipo	Impurezas totales (%)	
	T=0	T=6 meses
Solución de T4 en recipiente de LDPE de una sola dosis en bolsita herméticamente sellada	0,7	1,87
Solución de T4 comercial en frasco de vidrio de múltiples dosis	0,5	2,09

15 La estabilidad química de la solución e T4, almacenada en acondicionamiento de acuerdo con la presente invención, resultó mejor que la de la misma solución almacenada en frascos ámbar de múltiples dosis. 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.

20

Tabla 4

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

Prototipo	Impurezas totales (%)	
	T=0	T=6 meses
Solución de T4 en recipiente de LDPE de una sola dosis en bolsita herméticamente sellada	0,7	1,87
Solución de T4 en frasco de vidrio de múltiples dosis		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 recipiente de LDPE de una sola dosis en bolsita herméticamente sellada resultó incluso mayor que la acondicionada en un recipiente de una sola dosis hecho de resinas SURLYN® (código 1652) usada para embalar en varios campos, tales como los campos de alimentos y cosméticos (tabla 5)

30 **Tabla 5**

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 recipiente de LDPE de una sola dosis en bolsita herméticamente sellada	102,2	NA	101,5	0,7	NA	0,7
Recipiente de una sola dosis hecho de resina SURLYN® (código 1652)	99,8	92,0	NA	0,7	1,79	NA

35 Se obtuvieron resultados similares con otras resinas SURLYN®, tales como SURLYN® código 1802 y SURLYN® código 1702. Los recipientes hechos de SURLYN® no son de acuerdo con la invención reivindicada.

40 La extractabilidad de la solución de T4 en agua-alcohol del recipiente de LDPE de una sola dosis que contiene 1,1 ml de solución se evaluó por medio de un ensayo de compresibilidad basado en expresiones sucesivas para demostrar la liberación completa, reproducible del volumen esperado de solución, es decir, 1,0 ml. El ensayo implicaba una población representativa de 60 sujetos, emparejados por 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 sujetos seguir el procedimiento que se describe a continuación: *Sujetar la parte central más blanda del*

recipiente firmemente entre el pulgar y el dedo índice. Aplicando presión firme, exprimir el líquido en un vaso, después liberar el recipiente. Repetir este procedimiento 5 veces. El peso del volumen extraído por cada expresión se determinó con una balanza analítica. El peso se convirtió después al correspondiente volumen usando el valor de densidad (d) de la solución determinada experimentalmente a temperatura ambiente (d = 1,1145 g/ml).

5 Los valores medios de los volúmenes exprimidos se muestran en la tabla 6, junto con la desviación típica (DT), el coeficiente de variación (CV %) y un intervalo de confianza del 95 % (IC 95 %).

10 Los resultados demuestran que el volumen de 1,0 ml de la solución de T4 se extrae por completo de los recipientes si se exprimen 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 recipiente se exprime adicionalmente.

Tabla 6

15 Extractabilidad de la solución de T4 de recipientes de LDPE de una sola dosis

Solución de T4, 100 µg/ml	1 ^{er} expresión	2 ^o expresión (valor acumulado)	3 ^{er} expresión (valor acumulado)	4 ^o expresión (valor acumulado)	5 ^o expresión (valor acumulado)
Volumen medio extraído (ml)	0,84	0,95	0,98	1,00	1,00
DT	0,10	0,04	0,03	0,03	0,02
DTR (%)	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.

20 También se identificaron recipientes laminados de una sola dosis adecuados que garantizan la estabilidad física y química de la solución que contienen. Se seleccionaron los siguientes recipientes laminados de una sola dosis, cargados con la solución de T4 (100 µg/ml) descrita en detalle en el Ejemplo 1.

1) recipiente laminado de PE-EVOH-PE70/PP200 ACLAR®, 400 µm de espesor, hecho con una técnica de soplado

25 2) recipiente laminado de PE, EVOH PP y ACLAR®, 400 µm de espesor, hecho con una técnica de soplado

3) recipiente laminado de 5 capas de LDPE, EVOH, adhesivo NF408E, 600 µm de espesor, hecho con una técnica de soplado

30 Estos recipientes no son parte de la invención reivindicada.

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

35 **Tabla 7**

Se almacenaron 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
Recipiente de una sola dosis laminado de PE-EVOH-PE70/PP200 Aclar	99,8	93,0	0,60	0,80
Recipiente de una sola dosis laminado de PE-EVOH-PP-Aclar	99,8	96,4	0,70	1,30
Recipiente de una sola dosis laminado de 5 capas de LDPE, EVOH, adhesivo NF408E	99,8	98,0	0,70	1,13

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

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

El proceso usado es similar al descrito previamente para el recipiente de LDPE de una sola dosis.

50 Los valores medios de los volúmenes exprimidos se muestran en la tabla 8, junto con la desviación típica (DT), el coeficiente de variación (CV %) y un intervalo de confianza del 95 % (IC 95 %).

Los resultados demuestran que un volumen de 1,0 ml de la solución de T4 se extrae por completo de los recipientes si se exprimen 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 recipiente se exprime adicionalmente.

5 **Tabla 8**

Extractabilidad de la solución de T4 de recipientes de una sola dosis de 5 capas

Solución T4, 100 µg/ml	1ª expresión	2ª expresión (valor acumulado)	3ª expresión (valor acumulado)	4ª expresión (valor acumulado)	5ª expresión (valor acumulado)
Volumen medio extraído (ml)	0,82	0,96	0,98	1,00	1,00
DT	0,10	0,03	0,02	0,01	0,01
DTR (%)	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.

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

15 **Ejemplo 1**

Formulación y preparación de solución en agua-alcohol

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

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 de acuerdo con se requiera.

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

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

35 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 recipiente primario adecuado.

Ejemplo 2

40 La solución, preparada como se describe en el ejemplo 1, se divide entre cuatro recipientes de una sola dosis de un componente diferentes con un volumen nominal de 1 ml caracterizados por materiales diferentes:

A) Recipiente PVC076 de una sola dosis exprimible (igual a PVC con un espesor de 60 µm);

45 B) Recipiente COPO de una sola dosis exprimible (resina de copolímero EMAA - IFF 9);

C) Recipiente SURLYN® 2 de una sola dosis exprimible (resina de ionómero EMAA -sales de Na & Zn parciales y aditivos) - IFF 5;

50 D) Recipiente de LDPE de una sola dosis exprimible (600 µm de espesor).

Solo el recipiente D, si se pone adicionalmente en una bolsita de la reivindicación 1, pertenece al alcance de las presentes reivindicaciones.

55 El índice de flujo fundido o índice de fluidez (IFF) es el índice de fluidez de un polímero fundido.

Llenado de recipientes desechables

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

10 Después, se colocan en cámaras de ensayo medioambiental adecuadas, e inmediatamente se someten a un estudio de estabilidad en condiciones ICH; el equipo utilizado se calibra y se controla instantáneamente para un funcionamiento correcto.

15 La tabla 9 a continuación enumera el contenido de T4 obtenido durante un período de tres meses después de la preparación, el valor de T3 y la suma de las impurezas, excluyendo T3, encontradas en el recipiente de una sola dosis 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 recipientes de una sola dosis almacenados a 30 °C/HR del 65 %

Contenido en T4 (%)	T=0		T= 1 mes				T = 3 meses			
	Contenido en T3 (%)	Impurezas totales excluyendo T3 (%)	Tipo de recipiente de una sola dosis		Impurezas totales excluyendo T3 (%)	Contenido en T4 (%)	Contenido en T3 (%)	Contenido en T4 (%)	Contenido en T3 (%)	Impurezas totales excluyendo T3 (%)
			Contenido en T4 (%)	Contenido en 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 recipiente de LDPE de una sola dosis, comparado en términos absolutos con los otros materiales seleccionados y descritos, resultó capaz de conservar la calidad química del producto a un grado suficiente de acuerdo con los parámetros considerados.

5 **Ejemplo 3**

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

10 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 ± 5-6 %);

15 - 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 de acuerdo con la norma ASTM D-3985.

20

La permeabilidad a vapor de agua se midió de acuerdo con la norma ASTM E-398.

Llenado de recipientes desechables

25 Los prototipos se preparan a escala de laboratorio, usando una pipeta automática (Gilson P-1000) para llenar los recipientes desechables con 1,1 ml de la solución en glicerol-etanol anteriormente descrita (preparada como se describe en el ejemplo 1), después de lo cual los recipientes 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.

30 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 un funcionamiento correcto.

35 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 recipientes de una sola dosis (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.

40

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 un funcionamiento correcto.

45

La tabla 10 a continuación enumera los valores de etanol residual en el recipiente de una sola dosis 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

50

Solución de T4 100 µg/ml en recipientes de una sola dosis 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 recipiente de LDPE de una sola dosis en bolsita	96,6	97,2	96,6	96,3	97,1
Solución de T4 en recipiente de LDPE de una sola dosis sin bolsita	96,6	87,3	81,2	76,7	73,3

55 Como se verá, el recipiente de LDPE de una sola dosis 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 %.

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

ES 2 698 521 T3

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).

5

Tabla 11

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

Análisis	Especificaciones del producto	30 °C±2 °C/RH del 65 % ± 5 %					25 °C±2 °C/RH del 60 % ± 5 %															
		0	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	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	1,111	1,109											
Identificación de T4	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva											
Contenido de T4	95,0-105,0 % del valor teórico	99,6	98,9	98,2	97,8	97,5	100,5	99,5	99,5	99,3	98,6											
Impurezas/ Productos de degradación:	Liberación: Estabilidad:																					
												- T3	< LDC	1,0	1,8	2,3	0,3	0,5	0,8	1,0	1,5	
												- T2	≤ 0,2 %	< LDC	0,2	0,2	0,2	< LDC				
												- Triac	≤ 0,1 %	< LDC	0,5	0,7	1,0	< LDC				
												- Tetrac	≤ 0,25 %	< LDC	< LDC	0,4	0,5	< LDC				
- Impurezas desconocidas únicas	≤ 0,3 %	< LDC	< LDC	< LDC	0,2	0,5	< LDC	< LDC	< LDC	< LDC	0,25											
- Impurezas totales T3	≤ 0,05 %	< LDC	< LDC	0,2	0,2	0,5	< LDC	< LDC	< LDC	0,15	0,25											
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											
Ensayos microbiológicos:		Conforme	--	--	--	Conforme	--	--	--	Conforme	--											
- TAMC	≤ 100 UFC/g																					
- TYMC	≤ 10 UFC/g																					
- Escherichia coli	Ausente/g																					

LDC: Límite de cuantificación

Tabla 12

Solución de T4 (50 µg/ml) en recipiente de LDPE de un componente de una sola dosis contenido en una bolsita herméticamente sellada (PET/Al/PE)

Análisis	Especificaciones del producto	30 °C ± 2 °C / RH del 65 % ± 5 %						25 °C ± 2 °C / RH del 60 % ± 5 %					
		0	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	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	1,109	1,110	1,107	
Identificación de T4	Positiva	Positiva	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	98,2	
Impurezas/ Productos de degradación:	Liberación:												
	Estabilidad:												
	- T3	≤ 0,2 %	1,1	1,8	2,0	2,4	0,5	1,2	1,3	1,5	2,1		
	- T2	≤ 0,1 %	< LDC	< LDC	< LDC	0,1	< LDC	< LDC	< LDC	< LDC	0,15	0,2	
	- Triac	≤ 0,25 %	< LDC	< LDC	0,4	0,75	< LDC	< LDC	< LDC	< LDC	0,45	0,8	
- Tetrac	≤ 0,3 %	< LDC	< LDC	< LDC	0,35	< LDC	< LDC	< LDC	< LDC	0,4	0,45		
- Impurezas desconocidas únicas	≤ 0,05 %	< LDC	< LDC	0,2	0,3	< LDC	< LDC	< LDC	< LDC	0,2	0,35		
- Impurezas totales t T3	≤ 1,0 %	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		
Ensayos microbiológicos:		Conforme	--	--	--	Conforme	--	--	--	Conforme	--		
- TAMC	≤ 100 UFC/g												
- TYMC	≤ 10 UFC/g												
- Escherichia coli	Ausente/g												

LDC: Límite de cuantificación

Tabla 13

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

Análisis	Especificaciones del producto	30 °C±2 °C/RH del 65 % ± 5 %					25 °C±2 °C/RH del 60 % ± 5 %				
		0	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	Conforme
Densidad relativa	1,107 ± 0,012 g/cm³	1,109	1,112	1,111	1,109	1,107	1,110	1,108	1,100	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	101,5	101,2	101,1	100,1	98,1	100,4	100,2	99,4	98,2	
Impurezas/ Productos de degradación:	Liberación:										
	Estabilidad:										
	≤ 0,2 %	< LDC	1,3	2,2	2,4	2,6	1,1	1,0	1,2	1,8	
	≤ 0,1 %	< LDC	< LDC	< LDC	0,2	0,2	< LDC	< LDC	< LDC	0,2	
	≤ 0,25 %	< LDC	< LDC	0,5	0,6	0,7	< LDC	< LDC	0,6	0,7	
≤ 0,3 %	< LDC	< LDC	0,4	0,4	0,4	< LDC	< LDC	< LDC	0,4	0,5	
Impurezas desconocidas únicas	≤ 0,05 %	< LDC	< LDC	0,2	0,2	0,2	< LDC	< LDC	0,1	0,1	
Impurezas totales t T3	≤ 1,0 %	0,7	0,7	1,2	1,4	1,5	0,7	0,7	1,2	1,5	
Contenido en etanol	95,0-105,0 % del valor teórico	103,5	102,9	103,2	102,1	101,5	103,0	101,5	101,0	100,0	
Ensayos microbiológicos:		Conforme	--	--	--	Conforme	--	--	Conforme	--	
-TAMC	≤ 100 UFC/g										
-TYMC	≤ 10 UFC/g										
- Escherichia coli	Ausente/g										

Tabla 14

Solución de T4 (100 µg/ml) en recipiente de LDPE de un componente de una sola dosis contenido en una bolsita herméticamente sellada (PET/AI/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	3 m	6 m	9 m	12 m	18 m
Aspecto	Solución transparente, incolora o amarillito pálido	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Densidad relativa	1,107 ± 0,012 g/cm³	1,111	1,110	1,113	1,110	1,115	1,111	1,110	1,110	1,111	1,110	1,110	1,110	1,102
Identificación de T4	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva
Contenido en T4	95,0-105,0 % del valor teórico	101,5	99,9	98,2	97,6	102,5	102,4	102,1	101,5	101,5	101,2	101,1	101,5	98,2
Impurezas/ Productos de degradación:	Liberación:													
	≤ 0,2 %	1,1	1,9	2,4	2,8	0,5	1,0	1,3	1,5	0,5	1,0	1,3	1,5	2,2
	≤ 0,1 %	< LDC	< LDC	< LDC	0,2	< LDC	< LDC	0,2	0,2	< LDC	< LDC	0,2	0,2	0,2
	≤ 0,25 %	< LDC	0,5	0,6	0,9	< LDC	< LDC	0,4	0,5	< LDC	< LDC	0,4	0,5	0,7
	≤ 0,3 %	< LDC	< LDC	< LDC	0,4	< LDC	< LDC	< LDC	< LDC	< LDC	< LDC	< LDC	0,4	0,4
Impurezas desconocidas únicas	≤ 0,05 %	< LDC	0,1	0,2	0,2	< LDC	0,1	0,1	0,2	0,1	0,1	0,2	0,2	
Impurezas totales t T3	≤ 1,0 %	0,7	1,0	1,2	1,6	0,7	0,85	0,85	1,3	0,85	0,85	1,3	1,5	
Contenido en etanol	95,0-105,0 % del valor teórico	101,5	103,5	102,6	100,1	103,0	101,5	101,2	101,1	101,5	101,2	101,1	101,5	99,2
Ensayos microbiológicos:														
-TAMC	≤ 100 UFC/g	--	--	--	Conforme	--	--	--	Conforme	--	--	Conforme	--	--
-TYMC	≤ 10 UFC/g													
- Escherichia coli	Ausente/g													

Ejemplo 4 (no parte de la invención reivindicada)

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

5 - 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 ±5-6 %).

10 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 (no parte de la invención reivindicada)

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

20 - triple película estratificada sellable con calor hecha de resina SURLYN® de baja densidad 23,5 µm, Al 12 µm, papel 51 µm (el espesor de la película individual se debe considerar ±5-6 %).

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.

25 Llenado de recipientes desechables hechos de material laminado sin bolsita protectora

Ejemplo 6 (no parte de la invención reivindicada)

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

35 El recipiente 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 aproximadamente 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.

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 recipientes laminados de una sola dosis con PP, pero sin EVOH, y recipientes de LDPE de una sola dosis con y sin bolsita protectora. Los valores determinados se expresan como porcentajes, y se muestran en la tabla 15.

Tabla 15

45 Solución de T4 100 µg/ml en recipientes de una sola dosis almacenados a 30 °C/HR del 65 % durante 30 días

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

50 Como se verá, el recipiente laminado de una sola dosis 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 recipiente de LDPE de un componente de una sola dosis almacenado en una bolsita herméticamente sellada.

Ejemplo 7 (no parte de la invención reivindicada)

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

Dicho recipiente de una sola dosis vacío está hecho en un molde especial. Se obtiene uniendo 2 semiarmazones simétricas generadas 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 recipiente de una sola dosis tiene aproximadamente 400 µm de espesor, y consiste en capas de los siguientes materiales: PE, EVOH, PP, ACLAR®.

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 de una sola dosis 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 recipientes de una sola dosis almacenados a 30 °C/HR del 65 % durante 30 días

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

15 Como se verá, el recipiente laminado de una sola dosis 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 recipiente de LDPE de un componente de una sola dosis almacenado en una bolsita herméticamente sellada.

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

35 Dicho recipiente de una sola dosis vacío está hecho en un molde especial. Se obtiene uniendo 2 semiarmazones simétricas generadas 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 recipiente de una sola dosis tiene aproximadamente 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 recipientes de LDPE de una sola dosis con y sin bolsita protectora. El recipiente de LDPE de una sola dosis sin lámina protectora no es de acuerdo con la invención. Los valores determinados se expresan como porcentajes, y se muestran en la tabla 17.

Tabla 17

Solución de T4 100 µg/ml en recipientes de una sola dosis almacenados a 30 °C/HR del 65 % durante 30 días

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

Como se verá, el recipiente laminado de una sola dosis que contiene PVC, PVDC, PE de solo 300 µm de espesor

ES 2 698 521 T3

mantiene el producto en condiciones de buena calidad, y los valores medidos (impurezas y contenido en etanol) son similares a los obtenidos con un recipiente de LDPE de un componente de una sola dosis 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.

- Contenido en T4: 97,54 %;

- Impurezas totales: 2,46 %;

10 - Contenido en etanol: 98 %.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una preparación farmacéutica de una sola dosis de las hormonas tiroideas T3 y T4 adecuada para la administración oral, en un acondicionamiento listo para usar que consiste en un recipiente precargado con una solución en agua-alcohol de hormona T3 y/o T4, seleccionándose dicho recipiente entre:
- 10 (a) un recipiente de plástico de LDPE de un solo componente, exprimible por compresión manual, con un módulo de Young de entre 10 y 200 MPa, colocado en una bolsita sellada que consiste en una película laminada hecha de diferentes materiales, en la siguiente combinación: polietileno, aluminio y poliéster;
- 15 (b) un contenedor de plástico laminado de múltiples componentes que tiene un espesor de entre 200 y 700 µm, exprimible por compresión manual y que tiene un módulo de Young de entre 10 y 200 MPa, consistiendo dicho contenedor en múltiples capas de materiales de plástico incluyendo: polietileno, cloruro de polivinilo y cloruro de polivinilideno.
- 20 2. Una preparación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en un acondicionamiento listo para usar de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicha bolsita presenta una permeabilidad al oxígeno y al vapor de agua que varía de 0,1 a 0,2 cc/m²/día.
- 25 3. Una preparación farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 1-2, en un acondicionamiento listo para usar de acuerdo con las reivindicaciones 1-2, en la que la solución de agua-alcohol contiene de 1 a 20 µg de hormona tiroidea T3 y/o de 12,5 a 200 µg de hormona tiroidea T4.
- 30 4. Una preparación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, en un acondicionamiento listo para usar de acuerdo con la reivindicación 3, en la que dicha solución de agua-alcohol también contiene alcohol etílico, glicerol y agua.
- 35 5. Una preparación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, en un acondicionamiento listo para usar de acuerdo con la reivindicación 4, en la que dicha solución de agua-alcohol contiene del 5 al 30 % p/v de alcohol etílico y del 70 al 95 % p/v de glicerol.
6. Una preparación farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 1-5, en un acondicionamiento listo para usar de acuerdo con las reivindicaciones 1-5, para para su uso en el tratamiento de enfermedades asociadas a deficiencia de las hormonas T3 y/o T4.
7. El uso de una solución en agua-alcohol de hormona tiroidea T3 y/o T4 de acuerdo con las reivindicaciones 1-5, en un recipiente de acuerdo con las reivindicaciones 1-5, para la preparación de un medicamento para la administración oral que se ha de usar en el tratamiento de enfermedades asociadas a la deficiencia de hormonas T3 y/o T4.