



(12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication : **MA 27898 A1** (51) Cl. internationale : **A61K 9/20**

(43) Date de publication :
02.05.2006

(21) N° Dépôt :
28702

(22) Date de Dépôt :
06.01.2006

(30) Données de Priorité :
10.07.2003 GB 0316206.2

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT :
PCT/EP2004/007667 08.07.2004

(71) Demandeur(s) :
**ASPEN GLOBAL INCORPORATED, ST. LOUIS BUSINESS CENTRE, CR DESROCHES
& ST. LOUIS STREET, PORT LOUIS, MAURITIUS (GB)**

(72) Inventeur(s) :
**MALGORZATA KONIECZNA ; HEINER KROHN ; WANDA ROMAN ; HENDRIK
SCHLEHAHN ; MALGORZATA ANNA STROZYK**

(74) Mandataire :
SABA & CO

(54) Titre : **FORMULATION PHARMACEUTIQUE**

(57) Abrégé : Il est proposé une formulation pharmaceutique stable comprenant (a) une quantité efficace de lévothyroxine sodique, (b) de la cellulose microcristalline qui a un diamètre moyen de particule inférieur à 125 µm et qui est présente en une quantité de 60 à 85 % en poids/poids sur la base du poids total de la formulation et (c) de l'amidon prégélétanisé présent en une quantité de 5 à 30 % en poids/poids sur la base du poids total de la formulation. Il est proposé également un procédé pour la préparation d'une telle formulation.

ABREGE

Il est proposé une formulation pharmaceutique stable comprenant (a) une quantité efficace de lévothyroxine sodique, (b) de la cellulose microcristalline qui a un diamètre moyen de particule inférieur à 125 μm et qui est présente en une quantité de 60 à 85 % en poids/poids sur la base du poids total de la formulation et (c) de l'amidon prégélétanisé présent en une quantité de 5 à 30 % en poids/poids sur la base du poids total de la formulation. Il est proposé également un procédé pour la préparation d'une telle formulation.



Formulation pharmaceutique

La présente invention concerne des formulations pharmaceutiques stables de lévothyroxine sodique, utiles
5 dans le traitement de troubles des hormones thyroïdiennes chez des mammifères, y compris les êtres humains. La présente invention concerne également un procédé pour la préparation d'une telle formulation.

La lévothyroxine sodique est couramment utilisée dans
10 le traitement et/ou la prophylaxie de troubles des hormones thyroïdiennes. La lévothyroxine sodique est actuellement disponible dans le commerce sous la marque commerciale Eltroxin™, sous forme de comprimés à 50 µg et 100 µg. Ces comprimés contiennent de la lévothyroxine sodique, du
15 lactose, du stéarate de magnésium, de la poudre de gomme arabique, du citrate de sodium et de l'amidon de maïs. Tandis que la lévothyroxine sodique est relativement stable sous forme pure, des formulations pharmaceutiques contenant de la lévothyroxine sodique présentent une durée de
20 conservation relativement brève, en particulier dans des conditions de grandes quantités de lumière, de chaleur, d'air et d'humidité (voir "Kinetics of Degradation of Levothyroxin Sodium in Aqueous solution and in Solid State", Chong Min Won, Pharmaceutical Research, vol. 9, No 1, (1992), 131-137). La présente invention est donc
25 destinée à proposer une forme posologique solide stable de lévothyroxine sodique. Il est également désiré que la forme posologique solide se dissocie rapidement, en garantissant ainsi la libération rapide de l'ingrédient actif, et soit
30 acceptable du point de vue esthétique et d'un goût agréable pour le patient.

Les présents inventeurs ont trouvé qu'une formulation pharmaceutique comprenant de la lévothyroxine sodique, de la cellulose microcristalline ayant un diamètre moyen de
35 particule inférieur à 125 µm et de l'amidon prégélatinisé donne une forme posologique solide ayant des caractéristiques de stabilité et de délitement améliorées,



qui est acceptable du point de vue esthétique et qui est d'un goût agréable pour le patient. En conséquence, la présente invention propose une formulation pharmaceutique comprenant (a) une quantité efficace de lévothyroxine sodique, (b) de la cellulose microcristalline qui a un diamètre moyen de particule inférieur à 125 μm et qui est présente en une quantité de 60 à 85 % en poids/poids sur la base du poids total de la formulation et (c) de l'amidon pré-gélatinisé présent en une quantité de 5 à 30 % en poids/poids sur la base du poids total de la formulation. Les formulations pharmaceutiques de la présente invention ont une stabilité améliorée, ce qui fait qu'elles sont stables dans la mesure où l'activité diminue de moins de 5 %, avantageusement de moins de 4 %, plus avantageusement de moins de 3 % lorsque la formulation pharmaceutique est stockée à 25°C et une humidité relative de 60 % pendant 12 mois. Les formulations pharmaceutiques de la présente invention ont des caractéristiques de délitement améliorées, ce qui fait qu'elles ont un temps de délitement inférieur à 6 min, avantageusement inférieur à 5 min, plus avantageusement inférieur à 4 min lorsque qu'elles sont testées dans l'essai de délitement décrit dans le paragraphe des exemples ci-dessous.

La dénomination chimique de la lévothyroxine sodique est (S)-2-amino-3-[4-(4-hydroxy-3,5-diiodophénoxy)-3,5-diiodophényl]propionate de sodium. La lévothyroxine sodique est le sel monosodique de l'isomère lévogyre de la thyroxine. La lévothyroxine sodique peut exister sous une ou plusieurs formes polymorphes, par exemple une ou plusieurs formes cristallines, formes amorphes, phases, solutions solides et/ou leurs mélanges. Toutes ces formes de lévothyroxine sodique et/ou leurs mélanges sont inclus dans la présente invention. De préférence, la lévothyroxine sodique destinée à être utilisée dans les formulations pharmaceutiques de la présente invention est sous forme hydratée. Plus avantageusement, la lévothyroxine sodique

destinée à être utilisée dans les formulations pharmaceutiques de la présente invention est la forme de pentahydrate.

De préférence, la lévothyroxine sodique est présente en une quantité inférieure à 1 % en poids/poids sur la base du poids total de la formulation, plus avantageusement comprise dans l'intervalle de 0,01 à 0,30 % en poids/poids, encore plus avantageusement de 0,03 à 0,25 % en poids/poids, de préférence de 0,06 à 0,20 % en poids/poids. La quantité minimale de lévothyroxine sodique peut varier, du moment qu'une quantité efficace est utilisée pour engendrer l'effet pharmacologique désiré.

De préférence, la cellulose microcristalline a un diamètre moyen de particule inférieur ou égal à 100 μm , plus avantageusement inférieur ou égal à 75 μm , encore plus avantageusement inférieur ou égal à 50 μm . De préférence, la cellulose microcristalline est choisie parmi la cellulose microcristalline de qualités 101, 102 et 103, plus avantageusement de qualités 101 et 102, la qualité 101 étant préférée. L'expression "qualité 101", de la manière utilisée dans le présent mémoire, désigne la substance ayant un diamètre moyen nominal de particule de 50 μm et une teneur en humidité inférieure ou égale à 5,0 % suivant la Pharmacopée Européenne (2002). L'expression "qualité 102", de la manière utilisée dans le présent mémoire, désigne la substance ayant un diamètre moyen nominal de particule de 100 μm et une teneur en humidité inférieure ou égale à 5,0 % suivant la Pharmacopée Européenne (2002). L'expression "qualité 103", de la manière utilisée dans le présent mémoire, désigne la substance ayant un diamètre moyen nominal de particule de 50 μm et une teneur en humidité inférieure ou égale à 3,0 % suivant la Pharmacopée Européenne (2002). L'expression "qualité 200", de la manière utilisée dans le présent mémoire, désigne la substance ayant un diamètre moyen nominal de particule de 180 μm et une teneur en humidité

inférieure ou égale à 5,0 % suivant la Pharmacopée Européenne (2002). De préférence, la cellulose microcristalline est obtenue auprès de FMC Corporation, JRS Rettenmaier ou Sähne (Allemagne) ou Wei Ming (Taiwan), plus
5 avantageusement Wei Ming (Taiwan).

De préférence, la cellulose microcristalline est présente en une quantité de 60 à 85 % en poids/poids sur la base du poids total de la formulation, plus avantageusement de 65 à 80 % en poids/poids, de préférence de 70 à 80 % en
10 poids/poids.

L'expression "amidon pré-gélatinisé", de la manière utilisée dans le présent mémoire, désigne l'amidon partiellement pré-gélatinisé qui contient habituellement environ 5 % d'amylose libre, 15 % d'amylopectine libre et
15 80 % d'amidon non modifié. Il est produit en soumettant de l'amidon humidifié à une pression mécanique afin de provoquer la rupture d'une partie ou de la totalité des granules d'amidon. La substance résultante est broyée et sa teneur en humidité est ajustée de telle sorte qu'elle
20 possède de bonnes caractéristiques d'écoulement et de compression. La solubilité classique dans l'eau froide de l'amidon partiellement pré-gélatinisé, par exemple du Starch 1500 (Colorcon), est de 10 à 20 %. L'amidon pré-gélatinisé est défini en outre dans la Pharmacopée Européenne (2002)
25 qui est incluse à titre de référence au présent mémoire. De préférence, l'amidon pré-gélatinisé est présent en une quantité de 5 à 30 % en poids/poids sur la base du poids total de la formulation, plus avantageusement de 10 à 30 % en poids/poids, de préférence de 15 à 25 % en poids/poids.

30 De préférence, le rapport cellulose microcristalline:amidon pré-gélatinisé est compris dans l'intervalle de 2:1 à 15:1, plus avantageusement de 2,5:1 à 8:1, et de préférence de 3:1 à 5:1. De préférence, la cellulose microcristalline et l'amidon pré-gélatinisé
35 contiennent de l'eau. De préférence, l'eau représente 3 à



6 % en poids/poids du poids total de la formulation, plus avantageusement environ 4,5 % (par exemple 4,5 % à 5,0 %).

De préférence, la formulation pharmaceutique comprend un ou plusieurs agents de glissement/lubrifiants. Des agents de glissement/lubrifiants convenables à des fins d'utilisation dans la présente invention comprennent le dioxyde de silicium colloïdal, le talc, le stéarate de magnésium, le stéarate de zinc, le stéarate de calcium, le stéarylfumarate de sodium et le laurylsulfate de sodium et de magnésium. De préférence, les agents de glissement/lubrifiants qui sont choisis consistent en un ou plusieurs des suivants : dioxyde de silicium colloïdal, talc et stéarate de magnésium.

De préférence, l'agent de glissement/lubrifiant est présent en une quantité de 1 à 10 % du poids total de la formulation, plus avantageusement de 2 à 9 % du poids total de la formulation, de préférence de 3 à 8 % du poids total de la formulation.

De préférence, le talc est présent en une quantité de 1 à 5 % du poids total de la formulation, plus avantageusement de 2 à 4 % du poids total de la formulation, de préférence de 2,5 à 3,5 % du poids total de la formulation.

De préférence, la silice colloïdale anhydride est présente en une quantité de 1 à 5 % du poids total de la formulation, plus avantageusement de 1 à 3 % du poids total de la formulation, de préférence de 1,5 à 2,5 % du poids total de la formulation.

De préférence, le stéarate de magnésium est présent en une quantité de 0,1 à 5 % du poids total de la formulation, plus avantageusement de 0,5 à 4 % du poids total de la formulation, de préférence de 0,8 à 1,5 % du poids total de la formulation.

De préférence, le pH de la formulation pharmaceutique est compris dans la plage de pH de 6,8 à 8,2, de préférence

de 7,2 à 7,8 lors de la mise en suspension dans de l'eau en un rapport eau:formulation pharmaceutique de 10:1.

Les formulations de la présente invention peuvent si besoin comprendre en outre un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables. Tous ces excipients doivent être "pharmaceutiquement acceptables" en ce sens qu'ils doivent être compatibles avec les autres ingrédients de la formulation et ils ne doivent pas être néfastes pour le patient. Les excipients pharmaceutiquement acceptables peuvent comprendre des colorants, des arômes, par exemple le menthol, des édulcorants, par exemple le mannitol, des conservateurs, des stabilisants, des antioxydants et n'importe quels autres excipients connus de l'homme de l'art.

Il doit être entendu que la présente invention comprend toutes les associations de groupes particuliers et groupes préférés décrits ci-dessus.

La présente invention propose une formulation pharmaceutique destinée à être utilisée en thérapeutique médicale, par exemple dans le traitement de troubles des hormones thyroïdiennes chez un animal, par exemple un mammifère tel qu'un être humain. On sait que la lévothyroxine et d'autres hormones thyroïdiennes servent d'agents thérapeutiques de substitution hormonale lorsque la fonction de la thyroïde a été réduite ou est totalement nulle en raison de divers états pathologiques comprenant l'hypothyroïdie, le myxœdème, le crétinisme et l'obésité, de préférence l'hypothyroïdie.

Pour chacune des utilisations et indications indiquées ci-dessus, la quantité requise de lévothyroxine sodique dépend d'un certain nombre de facteurs comprenant la gravité de l'affection à traiter et l'identité du receveur et est finalement à la discrétion du médecin traitant ou vétérinaire. Habituellement, un médecin détermine la posologie réelle qui conviendra le mieux à un sujet donné. La dose et la fréquence d'administration spécifiques pour

n'importe quel individu particulier peuvent être modifiées et dépendent de divers facteurs comprenant l'activité du composé spécifique utilisé, la stabilité métabolique et la durée d'action de ce composé, l'âge, le poids corporel, l'état de santé général, le sexe, le régime alimentaire, le mode et la période de temps d'administration, la vitesse d'excrétion, l'association médicamenteuse, la gravité de l'affection particulière et l'individu soumis à la thérapeutique. Cependant, en général, pour chacune de ces utilisations et indications, une dose efficace convenable est comprise dans l'intervalle de 1,0 à 6,0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de poids corporel du receveur par jour, de préférence dans l'intervalle de 1,5 à 5,0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de poids corporel par jour (sauf indication contraire, tous les poids sont calculés par rapport à l'ingrédient actif sous forme de base libre).

La dose désirée est de préférence présentée sous forme d'une, deux, trois ou quatre doses secondaires administrées à des intervalles appropriés tout au long de la journée. Ces doses secondaires peuvent être administrées dans des formes posologiques unitaires contenant, par exemple, environ 10 à 300 μg , avantageusement 10 à 200 μg , plus avantageusement 25 à 150 μg d'ingrédient actif par forme posologique unitaire, de préférence 50 μg ou 100 μg d'ingrédient actif par forme posologique unitaire.

Par exemple, un comprimé à 50 μg peut comprendre 0,0425 à 0,0575 mg de lévothyroxine sodique, 50 à 60 mg de cellulose microcristalline, 12 à 17 mg d'amidon pré-gélatinisé, 2 à 3 mg de talc, 1 à 2 mg de silice anhydre colloïdale et 0,5 à 1 mg de stéarate de magnésium. Un comprimé à 100 μg peut comprendre 0,085 à 0,115 mg de lévothyroxine sodique, 100 à 120 mg de cellulose microcristalline, 24 à 34 mg d'amidon pré-gélatinisé, 4 à 6 mg de talc, 2 à 4 mg de silice colloïdale anhydre et 1 à 2 mg de stéarate de magnésium.

La formulation pharmaceutique est de préférence administrée par voie orale et est de préférence sous forme

d'un comprimé. Cependant, outre des comprimés, la composition conforme à la présente invention peut également être administrée sous forme de capsules, de capelets, de gelcaps, de pilules et de n'importe quelles autres formes posologiques orales connues dans le domaine pharmaceutique.

5 Le terme "traitement" et des dérivés tels que "traiter", de la manière utilisée dans le présent mémoire, comprennent à la fois le traitement et la prophylaxie. La prophylaxie est en rapport avec la protection contre des affections, telles que l'hypothyroïdie.

10 Dans un aspect supplémentaire de la présente invention, il est proposé un procédé pour la préparation d'une formulation pharmaceutique conforme à la présente invention.

15 Le comprimé peut être préparé par un procédé de granulation par voie humide ou par un procédé de compression directe. De préférence, un procédé de compression directe est utilisé, par exemple avec une presse rotative classique à grande vitesse.

20 De préférence, la formulation pharmaceutique est préparée en produisant une préparation initiale d'un produit de trituration de lévothyroxine sodique et ensuite en incorporant le produit de trituration à la formulation de comprimé. Un produit de trituration de lévothyroxine sodique comprend de la lévothyroxine sodique et un support convenable, par exemple la cellulose microcristalline, la lévothyroxine sodique dans le produit de trituration étant présente à une concentration supérieure à celle existant dans la formulation de comprimé finale. De préférence, le produit de trituration comprend 2 à 3 % en poids/poids de lévothyroxine sodique sur la base du poids total du produit de trituration. La préparation utilisant un produit de trituration améliore la distribution de la faible concentration de médicament dans la totalité du mélange et l'uniformité dans les comprimés, c'est-à-dire permet une incorporation homogène.

35



De préférence, le procédé comprend les étapes consistant : (a) à préparer un produit de trituration de lévothyroxine sodique et de cellulose microcristalline, (b) à mélanger le produit de trituration aux constituants restants de la formulation pharmaceutique et (c) à effectuer une compression.

La lévothyroxine sodique peut être obtenue à partir de la glande thyroïde d'animaux domestiques ou, en variante, l'hormone peut être préparée par synthèse. Des procédés pour la préparation de l'ingrédient actif sont décrits dans Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis, - 5, vollst. Neubearb., Bd. 8. Stoffe: E-O/F.. Von Bruchhausen ; (Hrgs.). Bearb... von M. Albinus - 1993, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1993, pages 733-734; S. Rolski, Chemia środków leczniczych, str. 654-655, PZWL, Warszawa 1968. Le contenu de ces documents est incorporé à titre de référence au présent mémoire.

La formulation peut être introduite dans un récipient qui est ensuite fermé. Le récipient peut être obturé hermétiquement, par exemple par des systèmes de fermeture à emboîtement en polyéthylène basse densité (PEBD) résistant aux intrusions. Le récipient peut être un récipient à dose unique ou récipient multidose. Les récipients peuvent consister en des bouteilles, des flacons, des poches ou des sachets. Les sachets, notamment des sachets comportant une feuille métallique (plaquettes feuille métallique-feuille métallique) conviennent particulièrement pour l'emballage d'une dose unique. Des bouteilles, en particulier des bouteilles en polyéthylène haute densité (PEHD) ou en polypropylène (PP), conviennent particulièrement pour l'emballage de doses multiples.

Les exemples suivants illustrent des aspects de la présente invention mais ne doivent pas être considérés comme limitant d'une quelconque manière le cadre de la présente invention.

Exemples

Exemple 1 : Préparation de comprimés de lévothyroxine sodique

5

(a) Formulation

	[kg]
Pentahydrate de lévothyroxine sodique	0,074
Cellulose microcristalline	75,0
Amidon prégélatinisé	20,0
Talc	3,0
Dioxyde de silicium colloïdal	2,0
Stéarate de magnésium	1,0

Procédé de production

10 Des comprimés de lévothyroxine sodique ont été produits par un procédé de compression directe comprenant les étapes suivantes :

- préparation d'un produit de trituration de lévothyroxine sodique avec une partie de la cellulose microcristalline par un simple mélange ;
- 15 - mélange du reste de la cellulose microcristalline et de l'amidon prégélatinisé au produit de trituration de lévothyroxine sodique pour parvenir à une teneur uniforme en substance active ;
- addition du talc, du dioxyde de silicium colloïdal et du
- 20 stéarate de magnésium, puis mélange pour préparer un mélange de poudres ;
- compression des comprimés de lévothyroxine sodique à une résistance à l'écrasement non inférieure à 3 Kp et une résistance mécanique résultante de 3,5 à 10 Kp.

25 (b) Formulation

	[kg]
Pentahydrate de lévothyroxine sodique	0,074
Cellulose microcristalline	75,0
Amidon prégélatinisé	20,0

Talc	3,0
Dioxyde de silicium colloïdal	2,0
Stéarate de magnésium	1,0

Procédé de production

Le procédé de production pour l'exemple 1(b) différait de celui de l'exemple 1(a) en raison du fait qu'un
5 prémélange du reste de la cellulose microcristalline et du dioxyde de silicium colloïdal a été préparé avant d'effectuer le mélange au produit de trituration de lévothyroxine sodique et à l'amidon prégélatinisé.

Exemple 2 : Stabilité des comprimés de lévothyroxine sodique

Des études de stabilité comparatives des comprimés de lévothyroxine sodique étaient basées sur l'essai de
15 détermination des teneurs en lévothyroxine sodique et en impuretés totales après stockage des comprimés à (i) 40°C/HR 75 %, (ii) 30°C/HR 60 % et (iii) 25°C/HR 60 %. Des méthodes de CLHP convenables ont été mises en œuvre. La stabilité a été mesurée en termes de teneur en lévothyroxine sodique et de teneur en impuretés totales.

Les teneurs en impuretés totales ont été déterminées
20 en utilisant la méthode d'analyse pour les comprimés de lévothyroxine sodique figurant dans la Pharmacopée Britannique 2002 avec une concentration d'échantillon de 50 µg/ml et un solvant d'échantillon constitué de méthanol et une solution aqueuse de NaOH 0,02 M (1:1) avec un volume
25 d'injection de 100 µl et un débit de phase de 1,5 ml/min.

Les teneurs en lévothyroxine sodique ont été déterminées en utilisant la méthode d'analyse pour les comprimés de lévothyroxine sodique dans la Pharmacopée
30 Britannique 2002 en utilisant une concentration d'échantillon de 50 µg/ml, un solvant d'échantillon constitué de méthanol et d'une solution aqueuse de NaOH 0,02 M (1:1) et un débit de phase de 1,5 ml/min.



Les résultats de ces tests de stabilité sont présentés sur les tableaux (A) à (C).

Conclusions

5 (A) Stabilité des comprimés de lévothyroxine sodique : comparaison des comprimés de lévothyroxine sodique préparés suivant l'exemple 1(b) et des comprimés EltroxinTM.

Les résultats montrent que, 3 à 9 mois après stockage, une plus haute teneur en lévothyroxine sodique est
10 maintenue dans les comprimés conformes à l'exemple 1(b), par rapport à la formulation commercialisée d'EltroxinTM et la teneur en impuretés totales est plus basse dans les comprimés conformes à l'exemple 1(b) que dans la formulation commercialisée EltroxinTM.

15 (B) Stabilité des comprimés de lévothyroxine sodique : effet du diamètre de particule de la cellulose microcristalline.

Les résultats montrent qu'une plus haute teneur en lévothyroxine sodique est maintenue et la teneur en
20 impuretés totales est plus basse lorsque de la cellulose microcristalline ayant un diamètre moyen de particule de 50 μm ou de 100 μm , par comparaison avec une valeur de 180 μm , est utilisée dans la formulation de lévothyroxine sodique.

25 (C) Stabilité des comprimés de lévothyroxine sodique : effet de la teneur en eau.

Les résultats montrent qu'une plus haute teneur en lévothyroxine sodique est maintenue dans les comprimés
après 3 mois de stockage lorsque la teneur initiale en eau
30 des comprimés est égale à 4,1 ou 4,7 %, par comparaison avec une valeur de 2,4 ou 2,7 %.

(A) **Stabilité des comprimés de lévothYROXINE sodique** : comparaison des comprimés de lévothYROXINE sodique préparés suivant l'exemple 1(b) avec des comprimés Eltroxin™

Comprimés de lévothYROXINE sodique	Résistance des comprimés [µg]	Conditions de stockage	Teneurs en lévothYROXINE sodique [%]*				Teneurs en impuretés totales [%]					
			Temps de stockage [mois]				Temps de stockage [mois]					
			Valeur initiale	3	6	9	12	Valeur initiale	3	6	9	12
Exemple 1 (b)	100	40°C/HR 75 %	101,0	94,3	90,5	-	-	1,2	3,5	4,8	-	-
		30°C/HR 60 %	100,2	100,2	98,2	96,1	94,3	1,7	2,8	3,3	3,8	
		25°C/HR 60 %	101,6	101,6	100,6	100,7	97,7	1,2	1,8	2,6	2,6	
Exemple 1 (b)	50	40°C/HR 75 %	101,4	92,0	84,4	-	-	1,1	3,8	6,1	-	-
		30°C/HR 60 %	100,0	100,0	99,6	98,6	93,8	2,7	2,9	3,4	3,8	
		25°C/HR 60 %	99,8	99,8	102,4	101,4	98,2	2,1	2,5	2,7	3,2	
Eltroxin™	100	40°C/HR 75 %	98,0	89,5	83,4	-	-	1,2	7,5	8,9	-	-
		30°C/HR 60 %	93,4	93,4	88,2	89,5	-	4,9	7,0	6,6	-	
		25°C/HR 60 %	95,7	95,7	92,7	92,1	-	4,5	4,8	5,4	-	

* % suivant la déclaration

5 - non testé



(B) **Stabilité des comprimés de lévothroxine sodique** : effet du diamètre de particule de la cellulose microcristalline sur les comprimés de lévothroxine sodique préparés suivant l'exemple 1(b)

Qualité de cellulose microcristalline	Diamètre moyen de particule [μm]	Conditions de stockage : 40°C/HR 75 %						
		Teneurs en lévothroxine sodique [%]*			Teneurs en impuretés totales [%]			
		Temps [semaines]			Temps [semaines]			
		2	8	12	2	8	12	
101	50	99,7	98,1	98,3	0,0	2,6	2,8	
		99,6	95,6	95,4	0,6	2,3	1,6	
102	100	95,8	90,2	88,6	4,8	6,1	6,6	
		96,0	90,5	86,8	2,3	5,0	5,5	
200	180	91,6	87,5	80,9	2,1	7,7	-	

5 * % de la valeur initiale (la valeur initiale est égale à 100 %)



(C) **Stabilité des comprimés de lévothyroxine sodique** : effet de la teneur en eau sur les comprimés de lévothyroxine sodique préparés suivant l'exemple 1(b)

Résistance des comprimés [μ g]	Conditions de stockage	Perte par séchage [%]		Teneurs en lévothyroxine sodique [%] *	
		Temps de stockage [mois]		Temps de stockage [mois]	
		Valeur initiale	3	Valeur initiale	3
100	40°C/HR 75 %	4,1	5,1	100,6	91,6
	30°C/HR 60 %		5,1		97,3
	25°C/HR 60 %		4,4		99,5
100	40°C/HR 75 %	2,7	2,8	99,7	83,0
	30°C/HR 60 %		2,6		94,3
	25°C/HR 60 %		2,7		94,5
50	40°C/HR 75 %	4,7	5,7	101,4	92,0
	30°C/HR 60 %		5,1		100,0
	25°C/HR 60 %		4,9		99,8
50	40°C/HR 75 %	2,4	1,6	100,6	82,0
	30°C/HR 60 %		1,4		90,1
	25°C/HR 60 %		1,2		91,6

Exemple 3 : Délitement des comprimés de lévothyroxine sodique

Le délitement des comprimés de lévothyroxine sodique préparés suivant l'exemple 1(b) a été testé d'après la Pharmacopée Britannique (BP) 2002 (monographie générale pour des comprimés, comprimés non enrobés, test de délitement).

Les résultats sont présentés sur le tableau (D) :

(D) Délitement des comprimés de lévothyroxine sodique

10

Résistance des comprimés [μ g]	Conditions de stockage	Temps de délitement [min, s]				
		Valeur initiale	3	6	9	12
			Temps de stockage [mois]			
		0 min				
100	40°C/HR 75 %	38 s	2 min 14 s	2 min 00 s	-	-
	30°C/HR 60 %		0 min 37 s	2 min 52 s	1 min 26 s	0 min 57 s
	25°C/HR 60 %		0 min 36 s	1 min 00 s	1 min 38 s	0 min 53 s
50	40°C/HR 75 %	31 s	1 min 40 s	1 min 56 s	-	-
	30°C/HR 60 %		0 min 33 s	0 min 32 s	0 min 59 s	1 min 49 s
	25°C/HR 60 %		0 min 29 s	0 min 46 s	0 min 45 s	0 min 53 s

- non testé

Conclusion

(D) Délitement des comprimés de lévothyroxine sodique

15 Les résultats montrent que le délitement des comprimés préparés suivant l'exemple 1(b) est très rapide (moins de 4 min). La pharmacopée pour des comprimés non enrobés impose un temps de délitement seulement inférieur à 15 min.

20 Tout au long de la description et des revendications ci-après, sauf spécification contraire pour le contexte, il est entendu que le terme "comprend" et des variantes telles que "comprenant" impliquent l'incorporation d'un entier

indiqué ou d'une étape indiquée ou bien d'un groupe indiqué d'entiers, mais sans exclure n'importe quel autre entier ou n'importe quelle autre étape ou bien n'importe quel autre groupe d'entiers ou d'étapes.

REVENDEICATIONS

1. Formulation pharmaceutique comprenant : (a) une quantité efficace de lévothyroxine sodique, (b) de la cellulose microcristalline qui a un diamètre moyen de particule inférieur à 125 μm et qui est présente en une quantité de 60 à 85 % en poids/poids sur la base du poids total de la formulation, et (c) de l'amidon prégélatinisé présent en une quantité de 5 à 30 % en poids/poids sur la base du poids total de la formulation.

2. Formulation pharmaceutique suivant la revendication 1, dans laquelle la cellulose microcristalline a un diamètre moyen de particule inférieur ou égal à 100 μm .

3. Formulation pharmaceutique suivant la revendication 1 ou la revendication 2, dans laquelle le rapport cellulose microcristalline:amidon prégélatinisé est compris dans l'intervalle de 2:1 à 15:1.

4. Composition pharmaceutique suivant l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans laquelle la cellulose microcristalline et l'amidon prégélatinisé comprennent de l'eau, qui est présente en une quantité de 3 à 6 % en poids/poids sur la base du poids total de la formulation.

5. Formulation pharmaceutique suivant l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans laquelle la lévothyroxine sodique est hydratée.

6. Formulation pharmaceutique suivant la revendication 5, dans laquelle la lévothyroxine sodique est la forme de pentahydrate.

7. Formulation pharmaceutique suivant l'une quelconque des revendications 1 à 6, qui comprend en outre un ou plusieurs agents de glissement/lubrifiants.

8. Formulation pharmaceutique suivant la revendication 7, dans laquelle les agents de glissement/lubrifiants sont choisis entre : la silice colloïdale anhydre, le talc et/ou le stéarate de magnésium.

9. Formulation pharmaceutique suivant l'une quelconque des revendications 1 à 8, qui est stable dans la mesure où l'activité diminue de moins de 5 % lorsque la formulation pharmaceutique est stockée à 25°C et à une humidité relative de 60 % pendant 12 mois.

10. Formulation pharmaceutique suivant l'une quelconque des revendications 1 à 9, sous une forme posologique unitaire.

11. Formulation pharmaceutique suivant la revendication 10, dans laquelle la forme posologique unitaire est un comprimé.

12. Formulation pharmaceutique suivant l'une quelconque des revendications 1 à 11, destinée à être utilisée en thérapeutique médicale.

13. Formulation pharmaceutique suivant l'une quelconque des revendications 1 à 11, destinée à être utilisée dans le traitement de troubles des hormones thyroïdiennes chez un mammifère, tel qu'un être humain.

14. Utilisation d'une formulation pharmaceutique suivant l'une quelconque des revendications 1 à 11 dans la production d'un médicament destiné au traitement de troubles des hormones thyroïdiennes chez un mammifère tel qu'un être humain.

15. Méthode de traitement de troubles des hormones thyroïdiennes, comprenant l'administration d'une formulation pharmaceutique suivant l'une quelconque des revendications 1 à 11.

16. Procédé pour la préparation d'une formulation pharmaceutique suivant l'une quelconque des revendications 1 à 11, comprenant (a) la préparation d'un produit de trituration de lévothyroxine sodique, (b) le mélange du produit de trituration avec les constituants restants de la formulation pharmaceutique et (c) une compression.

