

Recherche de dextrothyroxine dans les spécialités LEVOTHYROX et EUTHYROX, comprimés sécables

Note de synthèse 18-A-0389

1/ Contexte

Afin de compléter les études concernant la qualité pharmaceutique des spécialités LEVOTHYROX et EUTHYROX et suite aux analyses réalisées par un laboratoire extérieur et la mise en évidence d'un pic présenté comme pouvant être de la dextrothyroxine dans deux lots de produits finis nouvelle formulation et absent de l'ancienne formulation, une recherche de dextrothyroxine dans les produits à base de lévothyroxine de la société Merck a été mise en œuvre. La méthode utilisée est celle décrite dans la publication citée dans le rapport du laboratoire commandité par l'AFMT (Association Française des Malades de la Thyroïde), appelé dans cette note « rapport AFMT » .

La présente étude a pour but de confirmer la pureté énantiomérique de la lévothyroxine présente dans les spécialités LEVOTHYROX et EUTHYROX (correspondant à la nouvelle et l'ancienne formule de la spécialité LEVOTHYROX présente sur le marché français).

2/ Echantillons à l'analyse

ECHANTILLONS					
Dénomination	N° enregistrement	Laboratoire	N° dossier	N° Lot	Péremption
LEVOTHYROX 50 µg, comprimé sécable	18D02330	MERCK		24298820	30/09/19
EUTHYROX 50 mikrogramm, tabletten	18D02329	MERCK		24286720	31/08/20
LEVOTHYROX 100 µg, comprimé sécable	18D02331	MERCK		24505820	30/09/19
EUTHYROX 100 mikrogramm, tabletten	18D02323	MERCK		245055	30/09/20
LEVOTHYROX 150 µg, comprimé sécable	18D02311	MERCK		24367820	31/10/19
EUTHYROX 150 mikrogramm, tabletten	18D02322	MERCK		24082020	31/08/20

A noter que les spécialités ont été achetées dans une pharmacie de ville (lots disponibles au moment de l'analyse). Les dosages à 100 µg correspondent à ceux analysés dans le rapport AFMT.

3/ Essais réalisés

Les essais réalisés l'ont été initialement selon la méthode décrite dans le rapport fourni par l'AFMT. Néanmoins, disposant d'un témoin de dextrothyroxine (LGC), le protocole de racémisation (issu de la publication Gika. H. and al., Journal of Chromatography B, Volume 800, Issues 1–2, 5 February 2004, Pages 193-201*, n'a pas été nécessaire.

La séparation des énantiomères s'est révélée satisfaisante et en adéquation avec le chromatogramme fourni dans la note d'application Levothyroxine de Daicel Chiral technologies (méthode identique à celle décrite dans le rapport AFMT). Néanmoins, cette méthode étant décrite pour le contrôle de matières premières, les chromatogrammes obtenus après extraction des comprimés dans le milieu décrit pour les standards se sont révélés inexploitable, le pic éventuel de dextrothyroxine étant élué dans une zone du chromatogramme dans laquelle d'autres substances sont éluées, probablement des excipients. De plus, le protocole d'extraction tel que décrit n'a pas permis une extraction satisfaisante des produits analysés.

Ainsi, une méthode chromatographique adaptée de celle de la publication Gika. H. and al., Journal of Chromatography B, Volume 800, Issues 1–2, 5 February 2004, Pages 193-201, citée dans le rapport AFMT a été mise en œuvre. Les adaptations ont principalement porté sur la préparation des échantillons (selon dossier d'AMM LEVOTHYROX) et sur la colonne chromatographique légèrement différente (impliquant notamment une adaptation du débit).

Les essais réalisés se sont focalisés sur l'éventuelle présence de dextrothyroxine, de façon comparative dans les spécialités correspondant aux anciennes et nouvelles formules de LEVOTHYROX.

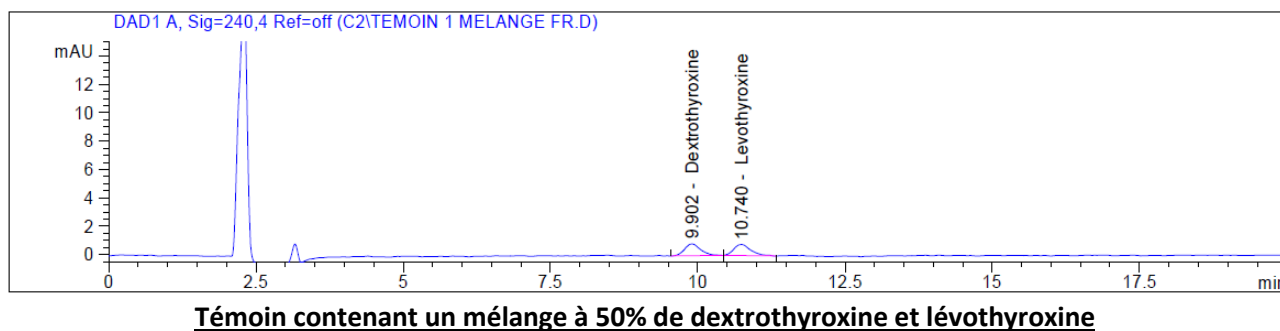
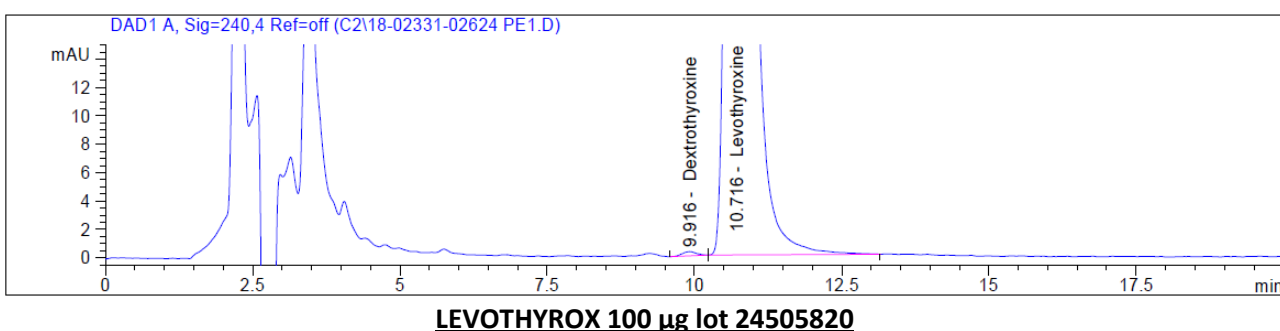
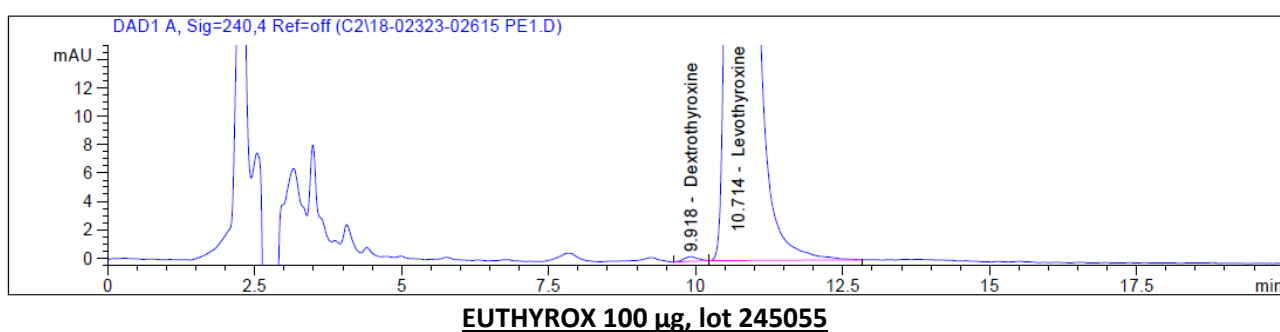
4/ Résultats

La pureté énantiomérique (recherche de dextrothyroxine) sur l'ensemble des spécialités dosées à 50 µg, 100 µg, 150 µg a été réalisée.

La méthode chromatographique mise en œuvre a donné des résultats satisfaisants, les énantiomères étant suffisamment séparés pour permettre leur recherche.

RESULTATS			
Dénomination	N° enregistrement	N° Lot	Teneur en dextrothyroxine
LEVOTHYROX 50 µg, comprimé sécable	18D02330	24298820	0,11%
EUTHYROX 50 mikrogramm, tabletten	18D02329	24286720	0,14%
LEVOTHYROX 100 µg, comprimé sécable	18D02331	24505820	0,13%
EUTHYROX 100 mikrogramm, tabletten	18D02323	245055	0,14%
LEVOTHYROX 150 µg, comprimé sécable	18D02311	24367820	0,12%
EUTHYROX 150 mikrogramm, tabletten	18D02322	24082020	0,17%

Les chromatogrammes ci-dessous sont fournis à titre d'exemple pour les dosages à 100 µg :



Les teneurs retrouvées en dextrothyroxine (de façon comparable dans les 6 spécialités analysées) sont au niveau de traces. Aucune spécification n'est donnée pour les produits finis dans les dossiers d'AMM, la pureté énantiomérique étant contrôlée sur la matière première par un essai de pouvoir rotatoire (selon la monographie de la Pharmacopée européenne). A titre d'information, les impuretés non spécifiées dans la matière première sont limitées à 0,2% et la ligne directrice internationale ICH Q3b donne une limite de report de 0,1% et une limite de qualification de 1,0% pour les impuretés de dégradation dans les produits finis pour une dose journalière inférieure à 10 mg.

5/ Conclusions

Sur les comprimés de LEVOTHYROX 50, 100 et 150 µg/comprimé et d'EUTHYROX 50, 100 et 150 µg/comprimé analysés, la pureté énantiomérique de la lévothyroxine a été vérifiée, les teneurs en dextrothyroxine étant très faibles (de l'ordre de 0,1%). Les profils chromatographiques obtenus à partir des 6 spécialités sont parfaitement comparables entre l'EUTHYROX et le LEVOTHYROX quant aux pics (temps de rétention et surface sous courbe) dus à la lévothyroxine et dextrothyroxine.

Enfin, il est à noter que la méthode décrite dans le rapport AFMT n'a pas donné de résultats satisfaisants sur les produits finis analysés, avec notamment des extractions insuffisantes.



Françoise DUPERRAY
Directrice des contrôles