

Contrôles de différents lots de la Nouvelle Formule de LEVOTHYROX sur des lots identifiés par l'AFMT

Note de synthèse 18-A-0412

1/ Contexte

L'ANSM a procédé au contrôle de 3 lots de comprimés de LEVOTHYROX 100 microgrammes (nouvelle formule), correspondant à des lots ciblés et analysés par l'Association Française des Malades de la Thyroïde (AFMT, article du 08/10/2018 sur le site <https://www.asso-malades-thyroide.fr>).

- Un premier lot (22.700.620),
- Un second lot (23.204.220),
- Un troisième lot (23.207.420).

Aux contrôles classiques (identification, dosage de la lévothyroxine et de ses impuretés, dont la dextrothyroxine), une recherche des impuretés élémentaires et plus particulièrement du mercure a été ajoutée.

2/ Echantillons à l'analyse

Trois échantillons (3 lots de LEVOTHYROX à 100 µg) ont été transmis à la CTROL par le titulaire à la demande de l'ANSM.

ECHANTILLONS				
Dénomination	N° enregistrement	Titulaire	N° Lot	Péremption
LEVOTHYROX 100 microgrammes, comprimé sécable	18D03976	MERCK SANTE	22700620	30/09/18*
LEVOTHYROX 100 microgrammes, comprimé sécable	18D03975	MERCK SANTE	23207420	28/02/19
LEVOTHYROX 100 microgrammes, comprimé sécable	18D03974	MERCK SANTE	23204220	30/04/19

* Lot contrôlé après péremption

3/ Essais réalisés

Les essais réalisés sur ces échantillons ont été :

- Identification, dosage de levothyroxine et recherche des substances apparentées : Méthode UHPLC 1 du dossier d'AMM,
- Uniformité des préparations unidoses (Ph. Eur. 2.9.40) : Méthode UHPLC 2 du dossier d'AMM,
- Recherche de dextrothyroxine : HPLC chirale adaptée de la publication de *Gika. H. and al., Journal of Chromatography B, Volume 800, Issues 1–2, 5 February 2004, Pages 193-201,*
- Recherche Métaux lourds : ICP/MS selon méthode interne.

4/ Résultats

RESULTATS				
N° Lot	N° enregistrement	UNIFORMITE DE TENEUR VA* ≤ 15,0	DOSAGE GLOBAL Spéc. à péremption 95,0 – 105,0%	TENEUR EN DEXTHROTHYROXINE
22700620	18D03976	2,5	99,4 %	0,24%
23207420	18D03975	3,7	100,0 %	0,17%
23204220	18D03974	6,5	101,2 %	0,12 %
245055 (EUTHYROX 100µg)	18D02323	/	100,8 %	0,14 %

* Valeur d'Acceptation

Tableau n°1 : Teneurs en lévothyroxine sodique et dextrothyroxine

Teneur en impuretés de la lévothyroxine				
Spécifications à péremption		LEVOTHYROX 100 µg, comprimé sécable		
		18D03976	18D03975	18D03974
3-Iodo-L-Tyrosine	≤ 1,0%	< 0,1%	< 0,1%	< 0,1%
3,5-Diiodo-L-Tyrosine	≤ 1,0%	0,2%	< 0,1%	< 0,1%
3,5-Diiodo-L-Tyronine (T2)	≤ 1,0%	< 0,1%	< 0,1%	< 0,1%
Liothyronine (T3)	≤ 2,0%	0,2%	0,2%	0,2%
Citric acid condensation product (UDP7)	≤ 1,0%	0,1%	< 0,1%	< 0,1%
3,3',5'-Triiodothyroacetic acid	≤ 1,0%	< 0,1%	< 0,1%	< 0,1%
3,3',5'-Triiodothyropropionic acid	≤ 1,0%	< 0,1%	0,1%	0,1%
3,3',5,5'-Tetraiodothyroacetic acid	≤ 1,0%	< 0,1%	< 0,1%	< 0,1%
3,3',5,5'-Tetraiodothyroformic acid	≤ 1,0%	0,1%	< 0,1%	< 0,1%
Impuretés non spécifiées	≤ 1,0%	0,1% - 0,1%	0,1% - 0,1%	0,1% - 0,1%
Total des impuretés	≤ 5,0%	0,9%	0,6%	0,6%

Tableau n°2 : Recherche des impuretés

Recherche d'impuretés élémentaires (ppm)					
Dénomination N° Enregistrement Masse moy. / 15 Cp	Limites ICH Q3D Option 1 (10 g/ jour)	Limites ICH Q3D Option 2a (SA) Option 3 PF (2 cp/jour)	LEVOTHYROX 100 µg		
			18D03976	18D03975	18D03974
			100,8 mg	100,9 mg	101,5 mg
Element	Limites		Résultats (ppm)		
Li	55	2750	< 0,05		
B	/	/	< 0,5		
Al	/	/	< 2		
V	10	500	< 0,2		
Cr	1100	55000	< 0,25		
Mn	/	/	< 0,2		
Fe	/	/	< 5		
Co	5	250	< 2		
Ni	20	1000	< 1		
Cu	300	15000	< 1		
Zn	/	/	< 3		
As	1,5	75	< 0,05		
Se	15	750	< 0,02		
Sr	/	/	< 2,5		
Zr	/	/	< 0,5		
Mo	300	15000	< 0,05		
Ru	10	500	< 0,02		
Rh	10	500	< 0,02		
Pd	10	500	< 0,1		
Ag	15	750	< 0,1		
Cd	0,5	25	< 0,1		
Sn	600	30000	< 0,1		
Sb	120	6000	< 0,02		
Ba	140	7000	< 3		
W	/	/	< 0,1		
Os	10	500	< 0,2		
Ir	10	500	< 0,05		
Pt	10	500	< 0,02		
Au	10	500	< 0,2		
Hg	3	150	< 0,01		
Tl	0,8	40	< 0,1		
Pb	0,5	25	< 0,05		

Tableau n°3 : Recherche des impuretés élémentaires

5/ Conclusions

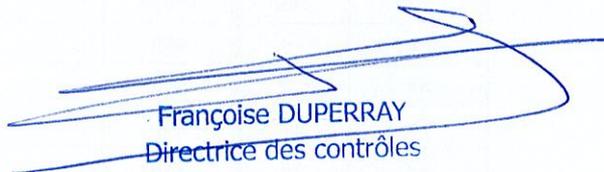
Sur les échantillons analysés de LEVOTHYROX 100 µg/comprimé, les dosages en substance active des 3 échantillons ont été trouvés conformes aux spécifications à péremption (95,0 à 105,0 %) et équivalents à celui retrouvé sur un lot d'EUTHYROX 100µg/comprimé préalablement analysé. Le test d'uniformité de teneur réalisé selon la Pharmacopée européenne a également montré une bonne homogénéité des comprimés dosés unitairement pour chacun des lots.

En ce qui concerne les impuretés (produits de dégradation), elles ont été trouvées à des quantités inférieures aux limites autorisées (également pour le lot contrôlé après péremption).

La pureté énantiomérique de la lévothyroxine a également été vérifiée, les teneurs en dextrothyroxine ont été trouvées de l'ordre de 0,2 %. Ces teneurs sont cohérentes avec celles retrouvées sur des échantillons précédemment analysés, ancienne et nouvelle formule (Cf. Note de Synthèse 18-A-0398).

La recherche des impuretés élémentaires a également été mise en œuvre. Les résultats de cet essai n'ont pas mis en évidence d'impuretés élémentaires (en particulier celles de la classe 1 : mercure, cadmium, plomb et arsenic) à des taux supérieurs aux limites définies ICH Q3D.

Ces résultats n'ont pas mis en évidence de défaut de qualité sur les échantillons analysés (lots ciblés par l'AFMT), ni de différence de qualité par rapport aux lots précédemment contrôlés.


Françoise DUPERRAY
Directrice des contrôles