

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication :

(A n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction).

**2 526 016**

A1

**DEMANDE  
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

**N° 82 07590**

(54) Procédé de préparation des iodo-thyronines et en particulier de rT<sub>3</sub> à partir de la thyroxine, par réduction électrochimique à potentiel contrôlé.

(51) Classification internationale (Int. Cl.<sup>3</sup>). C 07 C 101/72; A 61 K 31/195.

(22) Date de dépôt..... 30 avril 1982.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée :

(41) Date de la mise à la disposition du  
public de la demande ..... B.O.P.I. — « Listes » n° 44 du 4-11-1983.

(71) Déposant : Société à responsabilité limitée dite : SPIRAL. — FR.

(72) Invention de : Edmond Collange, Michel Paris et Nicole Autissier.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Cabinet Beau de Loménie,  
55, rue d'Amsterdam, 75008 Paris.

La triiodo-3,3',5'-L-thyronine (reverse  $T_3$  ou  $rT_3$ ) est l'une des quatre iodothyronines secrétées par la thyroïde que l'on trouve normalement dans le sang, les trois autres étant la thyroxine ou tétraiodo-3,5,3',5'-L-thyronine ( $T_4$ ), la triiodo-3,5,3'-L-thyronine ( $T_3$ ) et la diiodo-3,3'-L-thyronine (reverse  $T_2$  ou  $rT_2$ ). Les formules des iodo-thyronines sont représentées dans le tableau I ci-après. Grâce aux techniques radioimmunologiques d'une extrême sensibilité, on a pu déterminer la concentration de  $rT_3$  dans le plasma (CHOPRA I.J. - J. Clin. Invest., 1974, 54, 583). Elle est de l'ordre de 20 à 30 ng/100 ml alors que celle de  $T_3$  est en moyenne de 120 ng/100 ml et celle de  $T_4$  de 6 à 8 µg/100 ml. La concentration plasmatique de  $rT_2$  serait inférieure à 1 ng/100 ml. (Meinholt H. et Shurnbrand P. - J. Clin. Chem. Clin. Biochem., 1977, 15, 419).

Contrairement à  $T_4$  et surtout à  $T_3$  qui est environ cinq fois plus active que  $T_4$ ,  $rT_3$  comme  $rT_2$  n'a aucune activité métabolique ; en revanche  $rT_3$  est faiblement inhibitrice de la concentration thyroïdienne des ions  $I^-$  (BARKER S.B. et col. - Ann. N.Y. Acad. Sci., 1960, 82, 545. COURRIER R., et col. - Bull. Soc. Chim. Biol., 1955, 37, 439. ROCHE J., et col. - C.R. Soc. Biol., 1958, 152, 1067)

La sécrétion endocrine du corps thyroïde a été considérée pendant longtemps comme l'unique source des iodothyronines. A l'heure actuelle, on admet que la plus grande partie de  $T_3$ ,  $rT_3$  et  $rT_2$  circulantes est d'origine cellulaire.  $T_3$  et  $rT_3$  proviennent de la désiodation respectivement en 5' et en 5 de  $T_4$ . Quant à  $rT_2$  elle paraît prendre naissance à partir de  $rT_3$  plutôt que de  $T_3$  ou de  $T_4$  aux dépens desquelles il s'en forme néanmoins de petites quantités. Aussi un rôle de préhormone est-il très souvent dévolu à  $T_4$ .

L'intérêt de disposer de quantités suffisantes de  $rT_3$  à un prix raisonnable se situe à deux niveaux :

- d'une part, un intérêt clinique du dosage de  $rT_3$ , dans l'immédiat ;
- d'autre part, un intérêt thérapeutique comme antithyroïdien à plus long terme.

L'intérêt clinique du dosage de  $rT_3$  résulte surtout du fait que les variations des taux plasmatiques de  $rT_3$  et de  $T_3$  sont presque toujours de sens inverse, ce qui traduit une certaine

- compensation de la formation périphérique de  $T_3$  par  $rT_3$  (et vice versa) et par là même la possibilité d'un équilibre physiologique entre les deux processus de désiodation de  $T_4$  et celle de la rupture de cet équilibre. De ce fait, sur le plan biologique, le dosage de 5  $rT_3$  associé à celui de  $T_3$  total, voire de  $T_4$  total peut fournir un certain nombre de renseignements. Ainsi, une augmentation de la concentration sérique de  $rT_3$  accompagnée d'une diminution du taux de  $T_3$  est observée :
- chez les nouveaux-nés et les personnes âgées ;
  - 10 - sous l'effet de certains médicaments comme l'amiodarone, le propanclol, la dexaméthasone et certains antithyroïdiens de synthèse, tel le benzylthiouracile ;
  - au cours du jeûne, la surcharge en glucides produisant le phénomène inverse ;
  - 15 - dans des états pathologiques divers, aigus ou subaigus, tels que les cirrhoses hépatiques, les affections rénales, certains états fébriles.
- Le dosage de  $rT_3$  dans le sang présente donc un intérêt :
- pour suivre l'état thyroïdien d'un malade qui outre son affection 20 thyroïdienne présente d'autres affections du type de celles indiquées précédemment ou lorsqu'il reçoit certains médicaments. L'étude des variations du taux de  $rT_3$  dans le sang semble devoir constituer un bon index de l'efficacité du benzylthiouracile, antithyroïdien de synthèse, et surtout permettre de mieux contrôler l'utilisation de ce produit, la concentration de  $rT_3$  étant augmentée d'une manière importante au cours du traitement ;
  - dans le diagnostic de certaines hyperthyroïdies -les  $T_3$ -thyrotoxicoses- caractérisées par une élévation du taux sérique de  $T_3$  et de  $rT_3$  avec une hypothyroxinémie plus ou moins marquée ;
  - 25 - au cours des cures d'amaigrissement. Les sujets obèses présentent souvent une légère hypothyroïdie caractérisée par une baisse significative de la concentration sérique de  $T_3$  (non publié). La mise en place d'un régime à bas niveau calorique entraîne à la fois une diminution du taux sérique de  $T_3$  et une augmentation de celui de  $rT_3$ . Le dosage simultané de  $T_4$ ,  $T_3$  et  $rT_3$  au cours de la cure

donne des renseignements sur l'évolution du traitement et permet d'estimer donc de contrôler les effets de ce dernier sur l'activité thyroïdienne des patients.

En outre, la détermination de la teneur en  $rT_3$  du liquide amniotique humain a montré que celle-ci est d'environ 300 ng/100 ml entre la 15e et la 30e semaine de gestation et devient voisine de 100 ng/ml de la 31e à la 42e semaine. Un excès de  $rT_3$  est le signe d'une déviation du métabolisme de  $T_4$ .

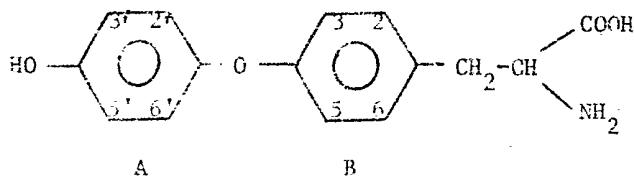
Le dosage de  $rT_3$  dans le liquide amniotique est donc susceptible de permettre un dépistage précoce de l'hypothyroïdie de certains nouveaux-nés dont on sait qu'elle doit être traitée très rapidement après la naissance.

L'intérêt thérapeutique de  $rT_3$  résulte de l'examen de travaux encore fragmentaires sur l'activité biologique de cette hormone (ROCHE J., et col. - Bull. Soc. Chim. (France), 1957, 462 et Bull. Soc. Chim. (France), 1979, 715) COIRO V., et col. - Endocrinology, 1980, 106, 68) qui conduisent à penser que  $rT_3$  peut réduire les activités métaboliques de  $T_3$ . Il apparaît donc que  $rT_3$  pourrait être utilisé dans le traitement des hyperthyroïdies caractérisées par une sécrétion anormalement élevée de  $T_4$  et de  $T_3$ .

La possibilité de disposer de quantités suffisantes de  $rT_3$  d'un prix de revient modéré présente incontestablement un grand intérêt tant dans le domaine de la recherche pour une étude approfondie des effets biologiques de cette substance que dans le domaine industriel pour la mise au point d'un produit susceptible d'être employé en analyse clinique ou en thérapeutique.

#### Examen des travaux antérieurs sur la synthèse de $rT_3$

L'équipe de ROCHE et MICHEL (réf. ci-dessus) est la première à avoir proposé des méthodes de synthèse de diverses thyronines iodées par iodation ou par désiodation de divers dérivés ; certaines ont été reprises ensuite et légèrement modifiées (VARCOE J.S. et WARBURTON W.K. - J. Chem. Soc., 1960, 2711). Toutes ces méthodes reposent sur la différence de réactivité des deux cycles phényle A et B de la thyronine de formule :



Il a été montré de façon très nette (ROCHE J., et col. - Bull. Soc. Chim. (France), 1957, 462 et Bull. Soc. Chim. (FRANCE) 1959, 715) que le groupement phénolique A augmentait considérablement la réactivité des positions 3' et 5' lors de l'iodation de la thyronine ; par contre, les positions 3 et 5 du cycle B demeurent inaccessibles, et la synthèse de la thyroxine ne peut s'effectuer, par exemple, que par iodation de la diiodo-3,5-thyronine ou  $T_2$ , elle-même obtenue par condensation oxydative de la diiodotyrosine (HARINGTON C.R. et PITT-RIVERS R.V. - Biochem. J., 1945, 39, 157 ; PITT-RIVERS R.V. - Biochem. J., 1948, 43, 223 ; PITT-RIVERS R.V. et JAMES A.J. - Biochem J., 1958, 70, 173).

Si la synthèse de la thyroxine ne pose pas de problème majeur quant à la pureté du composé obtenu, il en va tout autrement dès que l'on souhaite préparer une thyronine mono-, di- ou tri-iodée, car les méthodes existantes laissent toujours planer un doute sur la pureté des iodothyronines isolées ; celles-ci peuvent en effet être souillées par le composé plus riche ou moins riche en iodé. De plus, les méthodes d'analyse actuelles ne permettent pas de doser de faibles taux d'impureté avec une précision suffisante.

Dans le cas particulier de  $rT_3$ , il est impératif de n'avoir aucun doute sur sa pureté dès lors que l'on souhaite évaluer avec certitude son activité hormonale : la moindre trace de  $T_4$ , et surtout de  $T_3$  dont l'action métabolique est environ cinq fois plus grande que celle de  $T_4$ , conduit inévitablement à des erreurs d'interprétation grossières sur les activités propres de ces produits. C'est la raison pour laquelle l'iodation de la iodo-3-thyronine n'est pas satisfaisante du fait que  $rT_3$  peut être souillé par de la diiodo-3,3'-thyronine ou  $rT_2$  ; de la même façon, l'hydrogénéation sélective de la thyroxine (VARCOE I.S. et WARBURTON W.K. - J. Chem. Soc., 1960, 2711) peut conduire à du  $rT_3$  contenant du  $T_4$  et de la diiodo-3',5'-

thyronine ou  $T_2'$ . Actuellement, la seule méthode valable est celle de (SHIBA R. et CAHNMAN H.J. - J. Org. Chem., 1964, 29, 1952) qui condensent avec un rendement de 20 % seulement l'acide hydroxy-4-iodo-3-phénylpyruvique (DIHPPA) avec la diiodotyrosine (DIT).

5 L'invention a pour objet un nouveau procédé de synthèse de triiodo- et di-iodothyronines par réduction électrochimique sélective, respectivement de la thyroxine et d'une tri-iodothyronine, en opérant à potentiel contrôlé, en milieu aqueux rendu alcalin par addition de soude, ou de préférence, d'hydroxyde d'ammonium quaternaire.

10 L'invention a en particulier pour objet un procédé de préparation de  $rT_3$  d'une grande pureté, par réduction électrochimique à potentiel contrôlé de la thyroxine.

15 La pureté du produit obtenu, déterminée par une nouvelle méthode d'analyse polarographique est supérieure à un taux d'impureté de 0,5 %. (mole pour mole) et le rendement en  $rT_3$  par rapport à la thyroxine de départ, est quantitatif.

Principe du procédé de réduction électrochimique selon l'invention :

20 Dans un milieu aqueux rendu alcalin par addition de soude ou, de préférence, d'un hydroxyde de tétra-alkylammonium, la thyroxine et les diverses iodo-thyronines étudiées sont réduites par étapes successives à des potentiels différents.

25 La figure 1 représente les polarogrammes de  $T_4$ ,  $T_3$ ,  $rT_3$  et  $T_2'$  en solution aqueuse à la concentration  $5 \cdot 10^{-4}$  M, dans l'hydroxyde de tétraméthylammonium (0,1 M). En comparant ces polarogrammes, on voit qu'on peut attribuer chaque vague à la réduction d'un iode en une position déterminée.

En polarographie impulsionnelle, cette réduction par étapes apparaît encore plus nettement.

30 La figure 2 représente le polarogramme impulsionnel de  $T_4$  (en trait plein) et de  $rT_3$  (en trait pointillé) à une concentration  $5 \cdot 10^{-4}$  M en solution aqueuse contenant de l'hydroxyde de tétraméthylammonium quaternaire (0,1 M). On voit sur cette figure que le premier pic (qui correspond à la première vague de la figure 1) est celui de la réduction de l'iode fixé en position 5.

35 Par conséquent, si l'on effectue une réduction à potentiel

contrôlé, on peut éliminer sélectivement un iode en position déterminée (tout au moins pour les deux iodes en position 3 ou 5, pour lesquels les potentiels diffèrent notablement).

Les valeurs des potentiels auxquels il faut opérer pour 5 obtenir une réduction sélective, peuvent varier légèrement ( $\pm 0,2$  v. environ) avec la concentration de la matière première à réduire, et avec la concentration de l'hydroxyde d'ammonium quaternaire ajouté à la solution électrolytique. Aussi détermine-t-on ces valeurs en traçant le polarogramme de la substance à réduire dans les 10 conditions opératoires choisies, et en présence de 8 pour 10.000 parties de gélatine afin de supprimer les maxima polarographiques.

On effectue ensuite la réduction électrochimique dans le domaine de potentiels situé dans la partie supérieure de la vague polarographique.

15 En réduisant la thyroxine dans les conditions dans lesquelles on a tracé le polarogramme de la figure 1 (concentration de la matière première  $5 \cdot 10^{-4}$  M dans l'hydroxyde de tétraméthylammonium 0,1 M) à potentiel contrôlé de -1,15 v, on obtient  $rT_3$  exclusivement (sans réduire les iodes en position 3,3', et 5').

20 On peut également obtenir la di-iodo-3',5'-thyronine ( $T'_2$ ) en réduisant la thyroxine à -1,30 v. De même, la réduction de la triido-3,3',5-thyronine ( $T_3$ ) à -1,20 v conduira à la diiodo-3,3'-thyronine ( $rT_2$ ).

25 Le procédé de réduction sélective selon l'invention peut donc être utilisé pour d'autres synthèses que celles de la  $rT_3$  et notamment pour préparer  $T'_2$  et  $rT_2$ .

Une telle désiodation par étapes présente, par rapport à la réduction chimique par l'hydrogène en présence de nickel de Raney, l'avantage d'une grande sélectivité. En opérant à un potentiel contrôlé, on est certain de réduire un seul iode en position déterminée, et d'obtenir ainsi un produit très pur, et cela avec un rendement presque quantitatif.

Exemple de préparation de  $rT_3$ , par réduction à potentiel contrôlé

La réduction est effectuée dans une cellule électrochimique

à cathode de mercure décrite par (MOINET C. et PELTIER D. - Bull. Soc. Chim. (France), 1969, 690) associée à un potentiostat fabriqué par SOLEA-TACUSSEL (Type PRT 20-2). Le verre fritté séparant les compartiments anodique et cathodique est muni d'un gel d'agar-agar préparé en milieu de perchlorate de tétraméthylammonium saturé afin d'éviter la diffusion des produits anodiques et cathodiques.

5 L'électrode de référence au calomel saturé est pourvue d'une allonge au chlorure de tétraméthylammonium. L'anode est constituée par un enroulement de platine immergée dans une solution de perchlorate de tétraméthylammonium 0,1 M. Plusieurs essais ont été réalisés dans les 10 conditions suivantes :

130 cm<sup>3</sup> de solution de L-thyroxine (de la firme SIGMA) à la concentration de  $2,5 \cdot 10^{-3}$  M dans de l'hydroxyde de tétraméthylammonium 0,1 M sont introduits dans la cellule. On trace d'abord un polarogramme afin de déterminer exactement le potentiel maximum auquel on peut se placer pour réduire uniquement l'iode 5 de la thyroxine : soit -1,20 v par rapport à l'électrode de référence décrite ci-dessus. On électrolyse ensuite jusqu'à ce que le courant d'électrolyse enregistré atteigne une valeur constante, et quasiment nulle, au 15 courant résiduel près, ce qui représente environ 5.30 heures. Après avoir ôté électrodes et diaphragme, la solution est filtrée puis amenée à pH = 6,5 (au pH-mètre) par addition d'une solution d'acide chlorhydrique environ 1N. Le composé rT<sub>3</sub> précipite immédiatement ; après un chauffage de quelques minutes à 50°C pour favoriser la 20 floculation, on filtre sur verre fritté de porosité n°4, ou bien on centrifuge. Après plusieurs lavages à l'eau distillée (jusqu'à disparition des ions chlorures au nitrate d'argent), le produit blanc est séché au dessiccateur sur silica-gel. Le rendement a été 25 quantitatif pour les trois essais réalisés : 200 mg.

20 Identification du composé préparé

Le contrôle de la nature du composé rT<sub>3</sub> a été effectué par les différentes méthodes suivantes par comparaison avec un échantillon commercial étalon (HENNING Berlin GMBH) :

- contrôle RMN en milieu DMSO deutérié

35 . - polarographie directe et pulsée

- chromatographie sur papier
- dosage radicimmunologique
- dosage de l'iode total
- microanalyse.

5 Tous ces contrôles ne laissent aucun doute sur la nature du composé obtenu qui est identique en tous points à l'étalon commercial.

Détermination de la pureté de rT<sub>3</sub>

10 La réduction électrochimique à potentiel contrôlé se traduit par une diminution exponentielle du courant d'électrolyse en fonction du temps. Si la réduction n'est pas poursuivie pendant un temps suffisant, il peut encore subsister du produit non réduit, du T<sub>4</sub> dans le cas présent.

15 Là encore, la technique électrochimique de polarographie impulsionale permet de contrôler la disparition du réactif. En effet, si l'on se reporte à la figure 2, on observe que la thyroxine présente un pic de réduction très sensible à -1,125 v pour une concentration de  $5 \cdot 10^{-4}$  M en milieu 0,1 M d'hydroxyde de tétraméthyl-ammonium. Dès lors que l'on soupçonne la présence de cette impureté, 20 il suffit d'enregistrer le polarogramme impulsional de rT<sub>3</sub> pour s'assurer de l'absence d'un pic à -1,125 v : l'absence de ce pic indique que la réduction a été quantitative.

25 La figure 3 rassemble les polarogrammes (limités au domaine de potentiel intéressant) de rT<sub>3</sub> préparé par le procédé décrit ci-dessus auquel on a ajouté des quantités croissantes de T<sub>4</sub> afin de tester la pureté du composé préparé ; on constate que le pic 5 de T<sub>4</sub> apparaît très nettement à la base de celui de rT<sub>3</sub>.

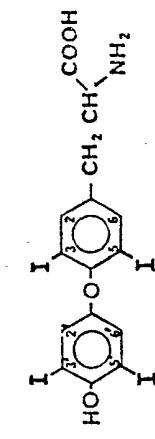
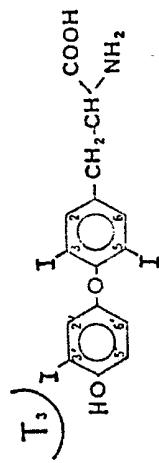
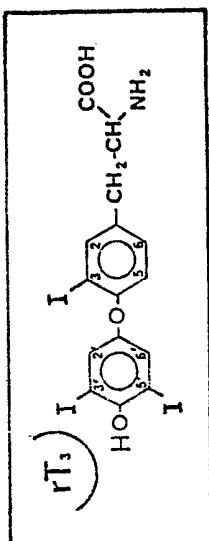
30 La figure 4 représente la courbe, en fonction du pourcentage d'impureté T<sub>4</sub>, des hauteurs du pic, (en nA) mesurées à -1,125 v sur les polarogrammes de la figure 3. Ces hauteurs varient linéairement en fonction de la teneur de T<sub>4</sub>. Si l'on peut réellement doser quantitativement cette impureté jusqu'à une teneur de l'ordre de 1 %, on doit se contenter seulement d'une estimation pour des teneurs inférieures : en effet, le pic de T<sub>4</sub> s'évanouit progressivement

dans la ligne de base de  $rT_3$ . Toutefois, on observera qu'à une teneur de 0,5 %, le polarogramme diffère très sensiblement de celui de  $rT_3$  considéré comme pur.

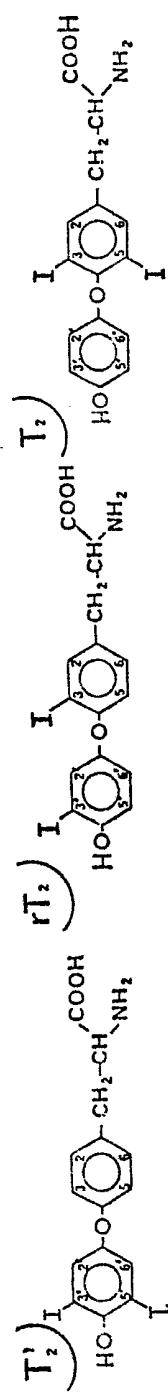
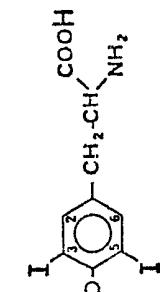
En conclusion :

- 5 - La réduction électrochimique à potentiel contrôlé de diverses iodo-thyronines permet de préparer toute une gamme de composés intéressants. Le grand mérite d'une synthèse électrochimique est dans sa haute sélectivité et dans sa "propreté" d'exécution vis-à-vis des réactifs. Appliquée à la réduction de la thyroxine, on obtient quantitativement le  $rT_3$  dont le prix était jusqu'à maintenant très élevé, dans un excellent état de pureté ;
- 10 - cette réduction testée dans une cellule classique de latoratoire peut être transposée à une plus grande échelle : il suffit d'augmenter les dimensions de ladite cellule ;
- 15 - enfin, l'emploi systématique de la polarographie impulsionale conduit à un dosage précis de très faibles quantités de  $T_4$  dans le  $rT_3$  permettant de vérifier la pureté du composé préparé.

TABLEAU I

 $T_1$ 

15

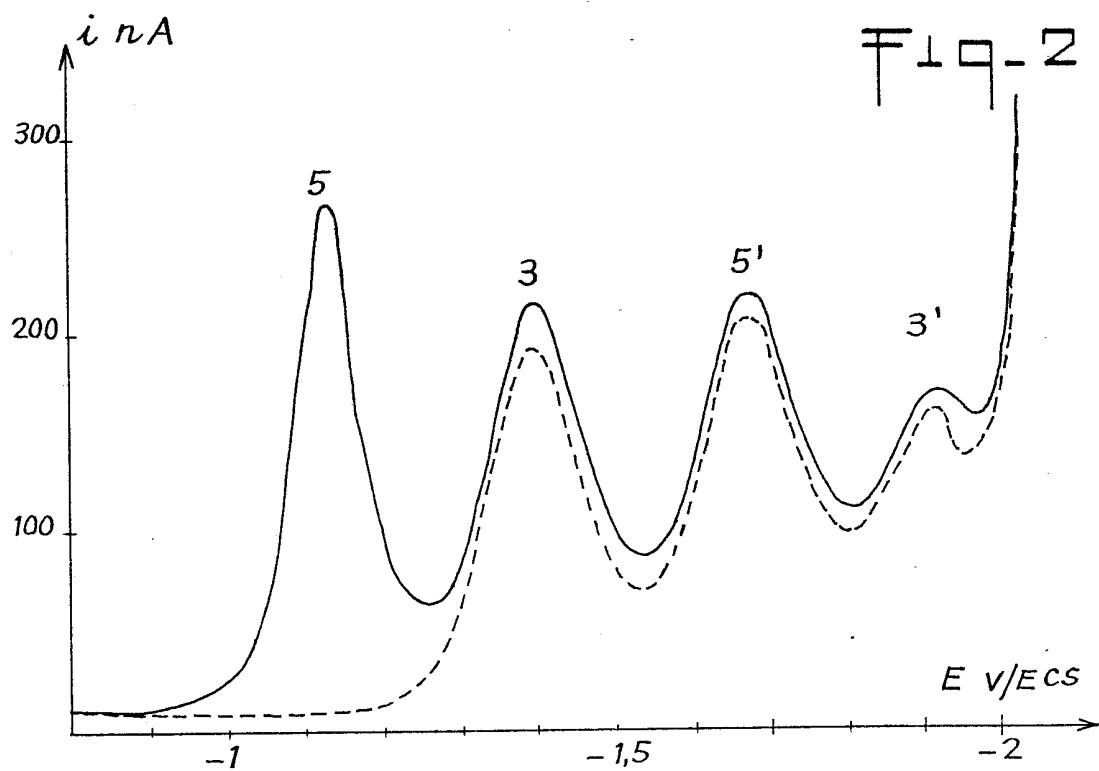
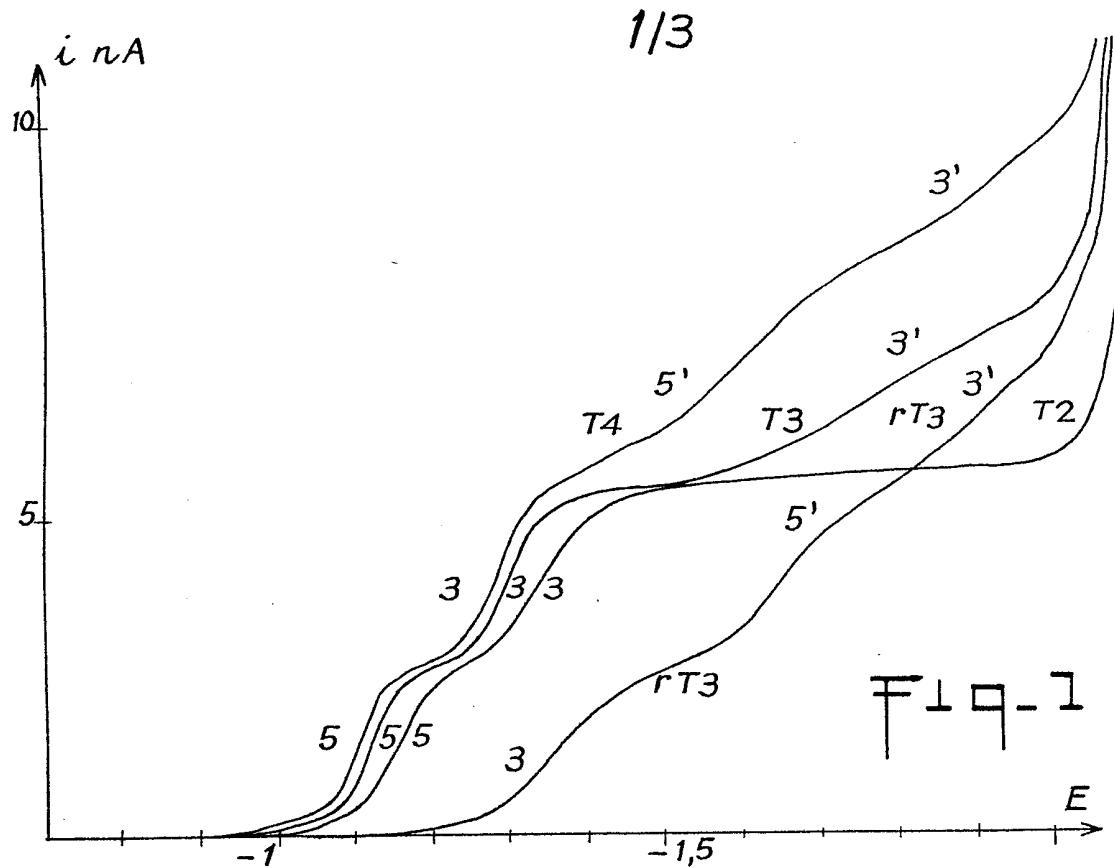
 $rT_2$ 

## REVENDICATIONS

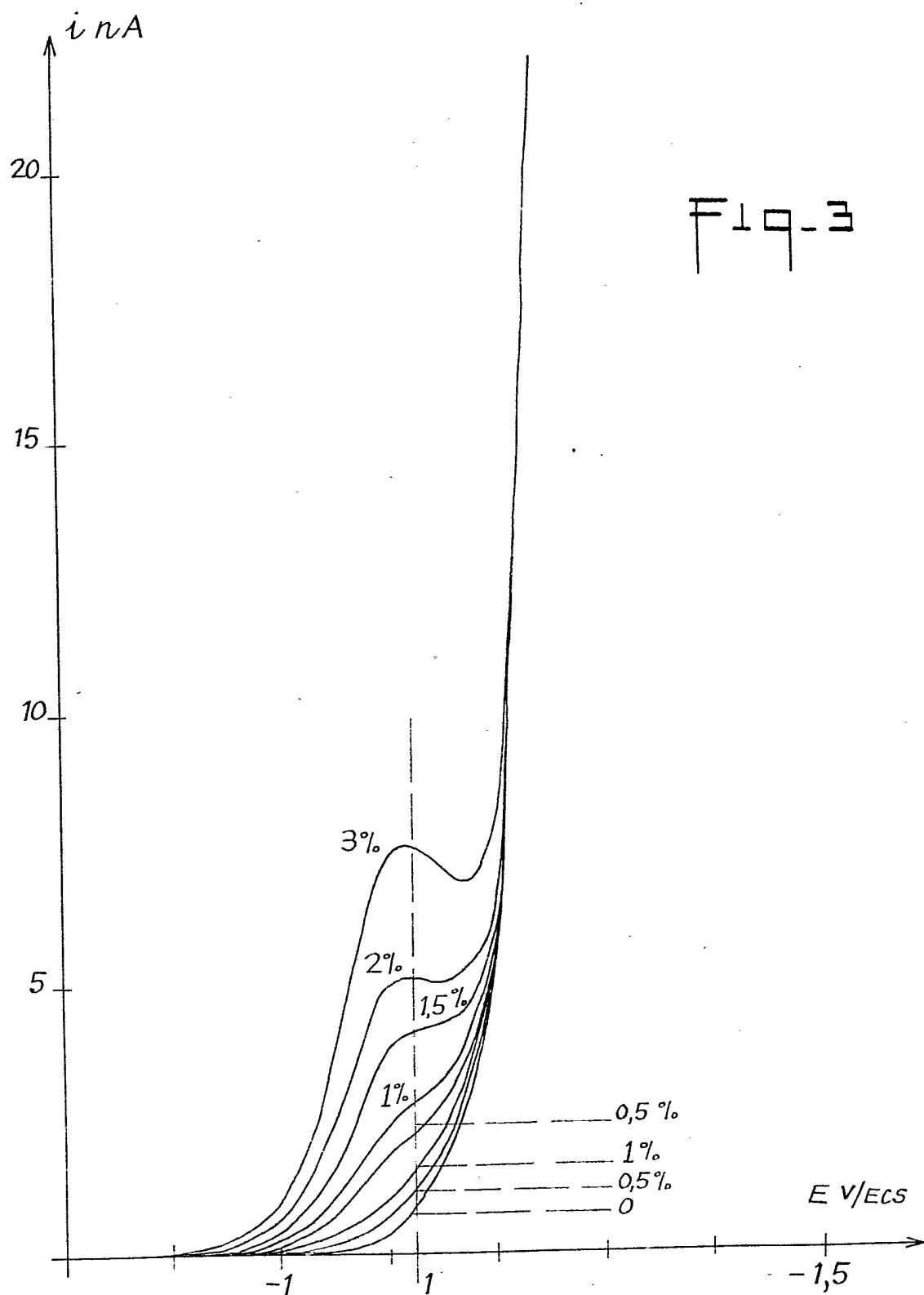
1. Procédé de préparation de tri-iodo- et di-iodo-thyronines par réduction, respectivement, de la thyroxine et d'une tri-iodo-thyronine, caractérisé en ce qu'en effectuant une réduction électrochimique à potentiel contrôlé, en milieu aqueux rendu alcalin par addition de soude ou, de préférence, d'un hydroxyde de tétraméthylammonium, on réduit sélectivement, selon le potentiel auquel on opère, soit uniquement l'iode en position 5 de la thyroxine, soit également l'iode en position 3.
- 5 2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le potentiel auquel on opère la réduction a été déterminé préalablement en traçant un polarogramme de la matière première avec le même électrolyte qui servira à la réduction, et en notant le domaine de potentiels de réduction situé dans la partie supérieure de la vague polarographique correspondant à l'élimination sélective d'un iode en position déterminée.
- 10 3. Procédé selon l'une des revendications 1 et 2, caractérisé en ce qu'on utilise comme électrolyte, la matière première à réduire en solution aqueuse, à la concentration de  $2,5 \cdot 10^{-4}$  M dans de l'hydroxyde de tétraméthylammonium 0,1 M.
- 15 4. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce qu'on obtient par réduction sélective de la thyroxine, soit la tri-iodo-3,3',5'-thyronine ou  $rT_3'$  au potentiel de -1,15 volts, soit la di-iodo-3',5'-thyronine ou  $T_2'$  au potentiel de -1,30 volts.
- 20 5. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce qu'on obtient sélectivement la di-iodo-3,3'-thyronine ou  $rT_2$  en réduisant la tri-iodo-3,3',5'-thyronine ou  $T_3$  au potentiel de -1,20 volts.
- 25 6. Procédé selon l'une des revendications 1 et 2 pour préparer la  $rT_3$  à partir de la thyroxine, caractérisé en ce qu'on effectue la réduction de la thyroxine à la concentration de  $2,5 \times 10^{-3}$  M dans une solution aqueuse d'hydroxyde de tétraméthylammonium 0,1 M, à un potentiel maximum de -1,20 volts, en utilisant une électrode de référence au calomel saturé, pourvue d'une allonge au chlorure de tétraméthylammonium.
- 30

7. Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce qu'on effectue la réduction dans une cellule électrochimique à cathode de mercure, associée à un potentiostat, avec une anode constituée par un enroulement de platine, immergée dans une solution de perchlorate de tétraméthylammonium.
- 5
8. Procédé selon l'une des revendications 6 et 7, caractérisé en ce que les compartiments anodique et cathodique sont séparés par du verre fritté muni d'un gel d'agar-agar préparé en milieu saturé de perchlorate de tétraméthylammonium.
- 10 9. Procédé selon l'une des revendications 6 à 8, caractérisé en ce qu'on effectue l'électrolyse de la solution de thyroxine jusqu'à ce que le courant d'électrolyse atteigne une intensité constante et quasiment nulle au courant résiduel près ; la solution électrolytique est alors filtrée, amenée à pH 6,5 par addition d'une solution d'acide chlorhydrique, puis chauffée à 50°C pour favoriser la flocculation du précipité de  $rT_3$  qui est recueilli par filtration ou centrifugation.
- 15
10. Procédé selon l'une des revendications 6 à 9, caractérisé en ce qu'on contrôle la pureté du produit obtenu en traçant un polarogramme impulsional de ce produit et en vérifiant l'absence de pic à -1,125 v sur le polarogramme, l'apparition d'un pic pouvant être constatée à partir de 0,5 %, mole de thyroxine par mole de  $rT_3$ .
- 20

2526016



2/3



3/3

