



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẢNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0040225

(51)^{2019.01} A61K 47/18; A61K 9/20; A61K 47/20; (13) B
A61K 31/198

(21) 1-2019-04200

(22) 02/02/2018

(86) PCT/EP2018/052713 02/02/2018

(87) WO2018/141938 09/08/2018

(30) 10 2017 102 192.2 03/02/2017 DE; 10 2017 122 807.1 29/09/2017 DE

(45) 25/06/2024 435

(43) 25/11/2019 380A

(73) BERLIN-CHEMIE AG (DE)

Glienicker Weg 125, Berlin, 12489 Germany

(72) Achim BECKER (DE).

(74) Văn phòng Luật sư Ân Nam (ANNAM IP & LAW)

(54) TÁC NHÂN ĐIỀU TRỊ TUYẾN GIÁP DỪNG QUA ĐƯỜNG MIỆNG

(57) Sáng chế đề cập đến tác nhân điều trị tuyến giáp dừng qua đường miệng có chứa levothyroxin hoặc muối được dụng của nó là hoạt chất kết hợp với ít nhất một chất chống oxy hóa và ít nhất một chất hấp phụ, trong đó tỷ lệ hoạt chất: chất chống oxy hóa: chất hấp phụ, tính theo % khối lượng là từ 1 : 1 : 5 đến 1 : 50 : 100.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến tác nhân điều trị tuyến giáp qua đường miệng có chứa levothyroxin và/hoặc liothyronin làm hoạt chất, với sự ổn định của thuốc được cải thiện.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Levothyroxin ($C_{15}H_{11}I_4NO_4$, $M_r = 776,9$ g/mol) tương ứng với hormon tuyến giáp nội sinh được gọi là thyroxin hoặc T4 và là tên không độc quyền quốc tế (INN). Levothyroxin là dẫn xuất được tetraiodin hóa của axit amin tyrosin. Các sản phẩm thuốc chủ yếu sử dụng muối natri của levothyroxin, được gọi là L-thyroxin-Na hoặc natri levothyroxin. Levothyroxin cũng là tiền chất của triiodothyronin hoặc T3, còn được gọi là liothyronin.

Hoạt chất thyroxin và cũng là đồng phân đối quang của nó ở dạng tinh khiết không có đủ độ ổn định để lưu trữ được phẩm sử dụng qua đường miệng có chứa những chất này trong một thời gian dài. Do đó, cần phải cung cấp các chế phẩm galen đảm bảo đủ độ ổn định của hoạt chất và toàn bộ chế phẩm, ở càng nhiều vùng khí hậu càng tốt.

Một cách tiếp cận đối với mục đích này là sử dụng bao gói đặc biệt liên kết hoặc ngăn chặn oxy trong không khí khỏi chế phẩm có chứa hoạt chất levothyroxin. Thiết bị như vậy được mô tả, ví dụ, trong US 2009/0297566 A1 hoặc EP 1 772 395 A1.

Một số chế phẩm levothyroxin với sự ổn định được cải thiện đã được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật. Để thực hiện điều này, chất ổn định được bổ sung vào chế phẩm. Việc bổ sung chất chống oxy hóa được đề xuất trong WO 2003/041699 A1, DE 195 41 128 A1 và US 8,779,000 B1.

Tuy nhiên, cũng có những chế phẩm không chứa các chất đã nêu nhất định, thông thường vì chúng ảnh hưởng tiêu cực đến sự ổn định của levothyroxin. Ví dụ, chế phẩm này được mô tả trong US 8,779,000 B1 hoặc DE 198 30 246 A1. Việc loại trừ các chất chống oxy hóa được đề xuất rõ ràng trong DE 198 30 246 A1.

Cũng được biết đến là chế phẩm trong đó hoạt chất levothyroxin được kết nang hoặc bao bằng tá được nhất định. Các chế phẩm như vậy được mô tả trong WO 1998/18610 A1.

Cũng được biết đến là việc bổ sung hợp chất có chứa iốt, chẳng hạn như kali iodua, để ổn định chế phẩm.

Tình trạng của lĩnh vực kỹ thuật còn bộc lộ rằng trong nhiều dược phẩm rắn hoặc lỏng, chất ổn định có chứa lưu huỳnh được sử dụng. Ví dụ, điều này được mô tả trong Celestino M.T. [et al.] (Rational use of antioxidants in solid oral pharmaceutical preparations. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 48, Sep 2012, No. 3, pages 405-415. DOI: 10.1590/S1984-82502012000300007).

Tuy nhiên, vấn đề liên quan đến sự ổn định của liệu pháp trị liệu tuyến giáp qua đường miệng vẫn chưa được giải quyết thỏa đáng. Vì vậy, vẫn cần tiếp tục có các chế phẩm dùng qua đường miệng ổn định của liệu pháp trị liệu tuyến giáp với hoạt chất levothyroxin và/hoặc liothyronin.

Do đó, vấn đề của sáng chế là cải thiện tính ổn định của dạng bào chế dùng qua đường miệng có chứa levothyroxin và/hoặc liothyronin. Cụ thể, vấn đề của sáng chế là đề xuất dạng bào chế dùng qua đường miệng đáp ứng yêu cầu về độ ổn định đối với sản phẩm thuốc thành phẩm ở vùng khí hậu II (25 °C, độ ẩm tương đối 60%) và vùng khí hậu IVB (30 °C, độ ẩm tương đối 75 %).

Vấn đề được giải quyết bằng cách đề xuất tác nhân điều trị tuyến giáp qua đường miệng với các dấu hiệu kỹ thuật của yêu cầu bảo hộ độc lập. Các phương án ưu tiên của tác nhân điều trị tuyến giáp qua đường miệng theo sáng chế được xác định trong các yêu cầu bảo hộ phụ thuộc.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục tiêu của sáng chế là đề xuất tác nhân điều trị tuyến giáp qua đường miệng có chứa ít nhất một hoạt chất ở dạng hormon tuyến giáp hoặc muối dược dụng của nó là hoạt chất kết hợp với ít nhất một chất chống oxy hóa và ít nhất một chất hấp phụ, trong đó tỷ lệ hoạt chất: chất chống oxy hóa: chất hấp phụ, tính theo % khối lượng, là 1: 1 : 5 đến 1 : 50 : 100, trong đó chất chống oxy hóa được chọn từ chất chống oxy hóa hữu cơ

có chứa lưu huỳnh, được chọn từ xystein, xystin, glutathion, axit dimecaptopropan sulfonic và muối của chúng và từ hỗn hợp các chất nêu trên.

Để tính tỷ lệ, có thể giả định rằng tác nhân điều trị tuyến giáp qua đường miệng theo sáng chế, bên cạnh hoạt chất, chất chống oxy hóa và chất hấp phụ, cùng với chất mang và tá dược được dụng khác bao gồm tổng cộng 100% khối lượng.

Phương án ưu tiên khác của tác nhân điều trị tuyến giáp qua đường miệng theo sáng chế đặc trưng ở chỗ hoạt chất ở dạng hormon tuyến giáp levothyroxin hoặc muối được dụng của nó hoặc liothyronin hoặc muối được dụng của nó hoặc hỗn hợp của các hoạt chất nêu trên được chứa trong đó.

Tốt hơn nữa là tác nhân điều trị tuyến giáp qua đường miệng, trong đó còn chứa hoạt chất khác, trong đó hoạt chất khác tốt hơn là ít nhất một muối iốt được chọn từ iodua hoặc iodat của kim loại kiềm, cụ thể là kali iodua hoặc kali iodat, và hỗn hợp của muối iốt đã nêu.

Theo sáng chế, tác nhân điều trị tuyến giáp qua đường miệng được ưu tiên, trong đó còn chứa tá dược, chất mang và/hoặc chất pha loãng được dụng.

Đặc biệt tốt hơn là chất chống oxy hóa hữu cơ có chứa lưu huỳnh là xystein.

Cũng được ưu tiên theo sáng chế là tác nhân điều trị tuyến giáp qua đường miệng, trong đó chất hấp phụ được chọn từ chất hấp phụ vô cơ. Chất hấp phụ vô cơ là bazo hoặc oxit được ưu tiên trong số chúng. Ở đây, đặc biệt ưu tiên là chất hấp phụ vô cơ được chọn từ gel silica, zeolit, oxit kim loại kiềm thổ, cacbonat kiềm, bicarbonat kiềm, cacbonat kim loại kiềm thổ, bicarbonat kiềm thổ, silicat kiềm thổ và hỗn hợp của các chất hấp phụ nêu trên. Đặc biệt tốt hơn là oxit kim loại kiềm thổ là magiê oxit và/hoặc silicat kiềm thổ là magiê silicat hydrat (đá talc) và/hoặc cacbonat kiềm là natri cacbonat.

Tốt hơn nữa theo sáng chế là tác nhân điều trị tuyến giáp qua đường miệng, trong đó tỷ lệ theo % khối lượng của hoạt chất: chất chống oxy hóa: chất hấp phụ là 1: 5 : 5 tới 1 : 10 : 40.

Tốt hơn nữa theo sáng chế là tác nhân điều trị tuyến giáp qua đường miệng với hàm lượng hoạt chất từ 0,01 đến 0,5 % khối lượng.

Cũng tốt hơn là tác nhân điều trị tuyến giáp qua đường miệng, trong đó hàm lượng hoạt chất của liều đơn là 25 µg đến 300 µg. Đặc biệt tốt hơn là hoạt chất là từ 25 µg đến 150 µg.

Theo sáng chế, tốt hơn nữa là hàm lượng của xystein là từ 0,1 đến 5 % khối lượng.

Theo sáng chế, tốt hơn là hàm lượng của MgO là từ 0,5 đến 10 % khối lượng. Magiê oxit có thể hấp phụ hợp chất dễ bay hơi bằng cách hình thành liên kết Van der Waals.

Theo sáng chế, tốt hơn là chế phẩm có chứa thêm tinh bột gelatin hóa sơ bộ. Tốt hơn nữa ở đây là các phần từ 30 đến 60 % khối lượng.

Hơn nữa, theo sáng chế, tốt hơn là chứa xenluloza vi tinh thể. Tốt hơn nữa ở đây là các phần từ 10 đến 30 % khối lượng.

Ngoài ra, tốt hơn là theo sáng chế, tinh bột ngô được bao gồm. Tốt hơn nữa ở đây là các phần từ 10 đến 50 % khối lượng.

Tốt hơn là tác nhân điều trị tuyến giáp đặc trưng ở chỗ hàm lượng hoạt chất là từ 0,01 đến 1 % khối lượng. Ở đây, đặc biệt tốt hơn là hàm lượng hoạt chất là từ 0,1 đến 0,5 % khối lượng.

Điều này có nghĩa là tác nhân điều trị tuyến giáp qua đường miệng theo sáng chế có thành phần sau đây theo % khối lượng:

Natri levothyroxin	0,01 – 1%
Hoạt chất khác	0 – 10%
Chất oxy hóa	0,01 – 50%
Chất hấp phụ	0,05 – 99%
Tá dược tạo viên nén	vừa đủ 100%

Cụ thể tốt hơn là tác nhân điều trị tuyến giáp qua đường miệng theo sáng chế có thành phần sau đây theo % khối lượng:

Natri levothyroxin	0,1 – 0,5%
Hoạt chất khác	0 – 10%
Chất oxy hóa	0,5 – 5%
Chất hấp phụ	0,5 – 40%
Tá dược tạo viên nén	đủ 100%

Tốt hơn nữa là tác nhân điều trị tuyến giáp qua đường miệng theo sáng chế có thành phần sau đây theo % khối lượng:

Natri liothyronin	0,01 – 1%
Hoạt chất khác	0 – 10%
Chất oxy hóa	0,01 – 50%
Chất hấp phụ	0,05 – 99%
Tá dược tạo viên nén	vừa đủ 100%

Cũng tốt hơn là tác nhân điều trị tuyến giáp qua đường miệng theo sáng chế có thành phần sau đây theo % khối lượng:

Natri levothyroxin	0,1 – 0,5%
Natri liothyronin	0,01 – 0,5%
Chất oxy hóa	0,5 – 5%
Chất hấp phụ	0,5 – 40%
Tá dược tạo viên nén	vừa đủ 100%

Theo sáng chế, cũng tốt hơn là tác nhân điều trị tuyến giáp qua đường miệng theo sáng chế có thành phần sau đây theo % khối lượng:

Natri levothyroxin	0,1 – 0,5%
Muối iốt	0,01 – 5%
Chất oxy hóa	0,5 – 5%
Chất hấp phụ	0,5 – 40%
Tá dược tạo viên nén	vừa đủ 100%

Đáng ngạc nhiên, người ta thấy rằng chất chống oxy hóa và chất hấp phụ phải có mặt trong tỷ lệ lượng hóa học dư cao so với hoạt chất trong chế phẩm theo sáng chế để đạt được sự ổn định mong muốn của hoạt chất. Đã thấy rằng tốt hơn là tỷ lệ lượng dư từ 10 lần đến 50 lần chất chống oxy hóa phải được lựa chọn, so với hoạt chất. Điều đó cũng có thể được áp dụng cho chất hấp phụ. Một lần nữa, tốt hơn là tỷ lệ lượng hóa học dư từ 10 lần đến 50 lần so với hoạt chất.

Hơn nữa, cũng tốt hơn là theo sáng chế tác nhân điều trị tuyến giáp qua đường miệng ở dạng chế phẩm cơ bản với viên nén có thể được chia một hoặc nhiều lần. Đặc biệt tốt hơn là viên nén có thể phân chia có rãnh bẻ, nhiều rãnh bẻ, được sắp xếp song song với nhau, hoặc có rãnh bẻ chéo nhau. Điều này làm cho nó có thể đạt được liều lượng riêng ở mỗi bệnh nhân mà không phải cung cấp hoặc bào chế loại thuốc riêng cho mỗi liều.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1 thể hiện kết quả thử nghiệm của ví dụ 4, cụ thể là kết quả kiểm tra độ ổn định của tác nhân điều trị tuyến giáp qua đường miệng theo sáng chế.

Fig. 2 thể hiện sơ đồ mô tả sự hòa tan của chế phẩm theo sáng chế theo ví dụ 3, cụ thể là kết quả xác định tỷ lệ giải phóng được mô tả.

Mô tả chi tiết sáng chế

Do đó, sáng chế đề cập đến khái niệm và phương pháp điều chế tác nhân điều trị tuyến giáp ở các cường độ liều khác nhau từ hạt cơ bản được bào điều từ chế phẩm cơ bản để có được được động học tuyến tính đối với hormon tuyến giáp được chứa trong đó sau khi dùng thuốc qua đường miệng, tùy thuộc vào liều cho trước.

Thuốc theo sáng chế được bào chế theo cách đã biết với các tá dược, chất mang và/hoặc chất pha loãng rắn, lỏng thông thường và các tá dược thường được sử dụng theo chế độ dùng mong muốn với liều lượng phù hợp. Chế phẩm được ưu tiên bao gồm dạng bào chế phù hợp để dùng qua đường miệng. Các dạng bào chế như vậy, ví dụ, dung dịch,

huyền phù, viên nén, viên nén bao phim, viên nang hoặc dạng bào chế giải phóng chậm cụ thể.

Dạng giải phóng chậm tương ứng có thể được bào chế bằng cách trộn hoạt chất, cùng với chất chống oxy hóa và chất hấp phụ trong việc kết hợp theo sáng chế, với các tá dược hoặc tác nhân đã biết để đạt được hiệu quả bảo quản. Viên nén cũng có thể chỉ chứa một số lớp.

Theo đó, viên vi nén cũng có thể được sản xuất, sau đó có thể được chứa trong viên nang. Nhưng bột/hạt của công thức cơ bản cũng có thể được cho trực tiếp vào trong viên nang. Do đó, với máy nhồi viên nang thông thường, có thể bào chế các chế phẩm có liều lượng khác nhau mà không cần thời gian thay đổi lớn, vì dạng bào chế cơ bản tương đồng luôn được sử dụng. Sản xuất dạng bào chế khác nhau chỉ yêu cầu điều chỉnh lượng đưa vào.

Theo đó, viên nén bao đường có thể được sản xuất bằng cách phủ lõi, mà được sản xuất tương tự như với viên nén, với các tác nhân thường được sử dụng trong lớp phủ đường, ví dụ polyvinylpyrrolidon hoặc shellac, gồm arabic, đá talc, titan dioxit hoặc đường. Trong trường hợp này, vỏ viên nén được phủ cũng có thể chỉ chứa một số lớp, trong đó tá dược được biết đến bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật có thể được sử dụng.

Việc bào chế được phẩm dùng qua đường miệng theo sáng chế thường được biết đến và được mô tả trong các hướng dẫn được biết đến bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật (ví dụ Hager, Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis, 5th edition, Springer Verlag, 1999, List et al., Arzneiformenlehre, 2nd edition, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft 1985, Bauer et al., Pharmazeutische Technologie, 9th edition, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 2012).

Tác nhân điều trị tuyến giáp qua đường miệng theo sáng chế cho thấy sự ổn định cao trong tất cả các vùng khí hậu. Sự ổn định trong bảo quản so với các chế phẩm thông thường được cải thiện đáng kể. Điều này làm cho nó có thể cung cấp chế phẩm cho tất cả các vùng khí hậu. Hơn nữa, có thể cung cấp các dạng bào chế khác nhau bằng một chế phẩm cơ bản duy nhất. Điều này đơn giản hóa việc bào chế và bảo quản chế phẩm và giảm chi phí.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau đây minh họa thêm cho sáng chế chi tiết hơn mà không giới hạn phạm vi của sáng chế.

Ví dụ 1

Bảng I thể hiện công thức đối với chế phẩm của tác nhân điều trị tuyến giáp qua đường miệng theo sáng chế. Ở đây, tỷ lệ % khối lượng của hoạt chất: chất chống oxy hóa: chất hấp phụ là 1: 7 : 32.

Bảng I

Thành phần	% khối lượng
L-thyroxin Na x 5 H ₂ O	0,1
Xenluloza vi tinh thể	19,2
Tinh bột gelatin hóa sơ bộ	44,8
Tinh bột ngô	30,0
L-xystein x HCl x H ₂ O	0,7
Magiê oxit	3,2
Natri cacbonat	2,0
	100,0

Ví dụ 2

Bảng II đề cập đến công thức đối với chế phẩm của tác nhân điều trị tuyến giáp qua đường miệng theo sáng chế. Ở đây, tỷ lệ % khối lượng của hoạt chất: chất chống oxy hóa: chất hấp phụ là 1: 5 : 47.

Bảng II

Thành phần	% khối lượng
L-thyroxin Na x 5 H ₂ O	0,1
Xenluloza vi tinh thể	58,5
Tinh bột ngô	34,2
L-xystein x HCl x H ₂ O	0,5
Magiê oxit	4,7
Đá talc	2,0
	100,0

Ví dụ 3

Bảng III đề cập đến công thức đối với chế phẩm điều trị tuyến giáp qua đường miệng theo sáng chế. Ở đây, tỷ lệ % khối lượng của hoạt chất: chất chống oxy hóa: chất hấp phụ là 1: 5 : 32.

Bảng III

Thành phần	% khối lượng
L-thyroxin Na x 5 H ₂ O	0,1
Xenluloza vi tinh thể	19,2
Tinh bột gelatin hóa sơ bộ	45,0
Tinh bột ngô	30,0
L-xystein x HCl x H ₂ O	0,5
Magiê oxit	3,2
Đá talc	2,0
	100,0

Ví dụ 4: Độ ổn định của tác nhân điều trị tuyến giáp qua đường miệng theo sáng chế

Sử dụng công thức theo ví dụ 3, viên nén được bào chế với lượng hoạt chất levothyroxin-Na là 100 µg. Ngoài ra, viên nén tương tự đã được bào chế mà không có chất chống oxy hóa (xystein) và không có chất hấp phụ (magiê dioxit). Hai chế phẩm này sau đó đã được kiểm tra tác động cùng với sản phẩm thương mại (Letrox® 100). Trong trường hợp này, chế phẩm được bảo quản trong 12 ngày ở nhiệt độ 70 °C và độ ẩm tương đối là 100%. Lượng hoạt chất được xác định trước khi bảo quản và sau 3, 6, 9 và 12 ngày bảo quản. Các kết quả kiểm tra được trình bày trong Fig. 1. Kết quả đã chỉ ra rằng, sau 12 ngày, công thức theo ví dụ 3 (có chất chống oxy hóa và chất hấp phụ) chỉ cho thấy sự giảm rất nhỏ trong lượng hoạt chất.

Ví dụ 5: Bào chế viên nén natri levothyroxin với liều lượng khác nhau

Sử dụng công thức của ví dụ 1, có thể sản xuất viên nén có liều lượng khác nhau

chỉ bằng cách thay đổi khối lượng viên nén. Phần trăm chế phẩm và do đó, tỷ lệ giữa hoạt chất (levothyroxin), chất chống oxy hóa và chất hấp phụ và tá dược vẫn không thay đổi.

Sử dụng chế phẩm của các thành phần riêng lẻ được cung cấp trong bảng I của ví dụ 1 làm điểm bắt đầu, hỗn hợp ép viên được bào chế có chứa 100 µg hoạt chất trong 104 mg hỗn hợp. Theo khối lượng viên nén được chọn trong quá trình ép, liều lượng của hoạt chất sau đó có thể được điều chỉnh. Điều này được minh họa trong sự khái quát dưới đây:

Liều lượng 25 µg khối lượng viên nén: 26,0 mg

Liều lượng 50 µg khối lượng viên nén: 52,0 mg

Liều lượng 75 µg khối lượng viên nén: 78,0 mg

Liều lượng 100 µg khối lượng viên nén: 104,0 mg

Liều lượng 125 µg khối lượng viên nén: 130,0 mg

Liều lượng 150 µg khối lượng viên nén: 156,0 mg

Liều lượng 175 µg khối lượng viên nén 182 mg

Liều lượng 200 µg khối lượng viên nén 208 mg

Liều lượng 300 µg khối lượng viên nén 312 mg

Tuy nhiên, để sử dụng các rãnh bẻ, có thể cần phải tăng kích thước viên nén để có khả năng bẻ tốt hơn. Trong trường hợp này, khối lượng viên nén được nhân đôi đối với liều lượng 100 µg và sau đó là 208 mg. Cần lưu ý rằng tỷ lệ hoạt chất với chất chống oxy hóa và chất hấp phụ không thay đổi. Với mục đích này, cần phải tăng lượng tá dược ép viên khác cho phù hợp, mà không thay đổi tỷ lệ theo sáng chế của hoạt chất, chất chống oxy hóa và chất hấp phụ. Khối lượng viên nén được chọn khi ép viên nén được thể hiện khái quát sau đây.

Liều lượng 25 μg khối lượng viên nén: 52,0 mg

Liều lượng 50 μg khối lượng viên nén: 104,0 mg

Liều lượng 75 μg khối lượng viên nén: 156,0 mg

Liều lượng 100 μg khối lượng viên nén: 208,0 mg

Liều lượng 125 μg khối lượng viên nén: 260,0 mg

Liều lượng 150 μg khối lượng viên nén: 312,0 mg

Ví dụ 6: Xác định tỷ lệ giải phóng

Fig. 2 thể hiện sơ lược độ hòa tan của chế phẩm theo sáng chế theo ví dụ 3. Viên nén có khối lượng là 104 mg có hàm lượng hoạt chất là 100 g. Các thử nghiệm đã được tiến hành trong thiết bị trộn ở 100 vòng/phút. Thể tích của môi trường giải phóng là 500 ml; môi trường giải phóng là chất đệm phosphat có độ pH là 7,4. Sau 15 phút, 80% hoạt chất đã được giải phóng, sau 60 phút là hơn 90% hoạt chất. Điều này cho thấy chất được sử dụng để ổn định hoạt chất, cụ thể là chất chống oxy hóa và chất hấp phụ, không ảnh hưởng xấu đến quá trình giải phóng và do đó cũng như độ sinh khả dụng.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Tác nhân điều trị tuyến giáp qua đường miệng có chứa ít nhất một hoạt chất ở dạng hormon tuyến giáp hoặc muối được dụng của nó kết hợp với ít nhất một chất chống oxy hóa và ít nhất một chất hấp phụ, trong đó tỷ lệ hoạt chất: chất chống oxy hóa: chất hấp phụ, tính theo % khối lượng là từ 1: 1: 5 tới 1 : 50 : 100,

đặc trưng ở chỗ, chất chống oxy hóa được chọn từ chất chống oxy hóa hữu cơ có chứa lưu huỳnh, trong đó chất chống oxy hóa hữu cơ có chứa lưu huỳnh được chọn từ xystein, xystin, glutathion, axit dimecaptopropan sulfonic và muối của chúng và từ hỗn hợp các chất nêu trên và ở chỗ chất hấp phụ được chọn từ chất hấp phụ vô cơ.

2. Tác nhân điều trị tuyến giáp qua đường miệng theo điểm 1, đặc trưng ở chỗ, hoạt chất này ở dạng hormon tuyến giáp levothyroxin hoặc muối được dụng của nó hoặc liothyronin hoặc muối được dụng của nó hoặc ở chỗ hỗn hợp của các hoạt chất nêu trên được chứa trong đó.

3. Tác nhân điều trị tuyến giáp qua đường miệng theo điểm 1 hoặc 2, đặc trưng ở chỗ, còn chứa hoạt chất khác, trong đó hoạt chất khác tốt hơn là ít nhất một muối iốt được chọn từ iodua hoặc iodat của kim loại kiềm, cụ thể là kali iodua hoặc kali iodat, và hỗn hợp của muối iốt đã nêu.

4. Tác nhân điều trị tuyến giáp qua đường miệng, theo ít nhất một điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, đặc trưng ở chỗ, còn chứa tá dược, chất mang và/hoặc chất pha loãng được dụng.

5. Tác nhân điều trị tuyến giáp qua đường miệng, theo ít nhất một điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, đặc trưng ở chỗ, chất chống oxy hóa hữu cơ có chứa lưu huỳnh là xystein.

6. Tác nhân điều trị tuyến giáp qua đường miệng theo điểm 5, đặc trưng ở chỗ, chất hấp phụ oxit hoặc bazơ vô cơ được chọn từ gel silica, zeolit, oxit kim loại kiềm thổ, cacbonat kiềm, bicarbonat kiềm, cacbonat kim loại kiềm thổ, bicarbonat kiềm thổ, silicat kiềm thổ và hỗn hợp của chất hấp phụ đã kể trên.

7. Tác nhân điều trị tuyến giáp qua đường miệng theo điểm 6, đặc trưng ở chỗ, oxit kim loại kiềm thổ là magiê oxit và/hoặc silicat kim loại kiềm thổ là đá talc và/hoặc cacbonat kiềm là natri cacbonat.

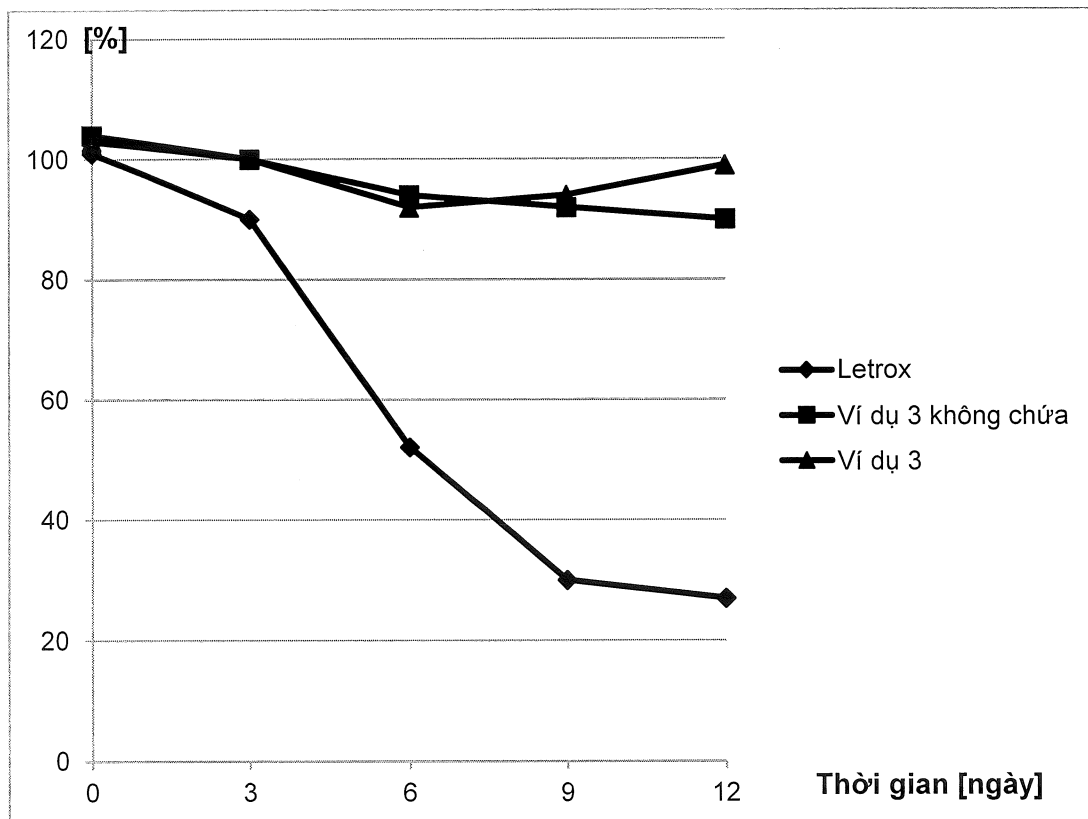
8. Tác nhân điều trị tuyến giáp qua đường miệng, theo ít nhất một điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, đặc trưng ở chỗ, tỷ lệ hoạt chất: chất chống oxy hóa: chất hấp phụ theo % khối lượng là từ 1 : 5 : 5 tới 1 : 10 : 40.

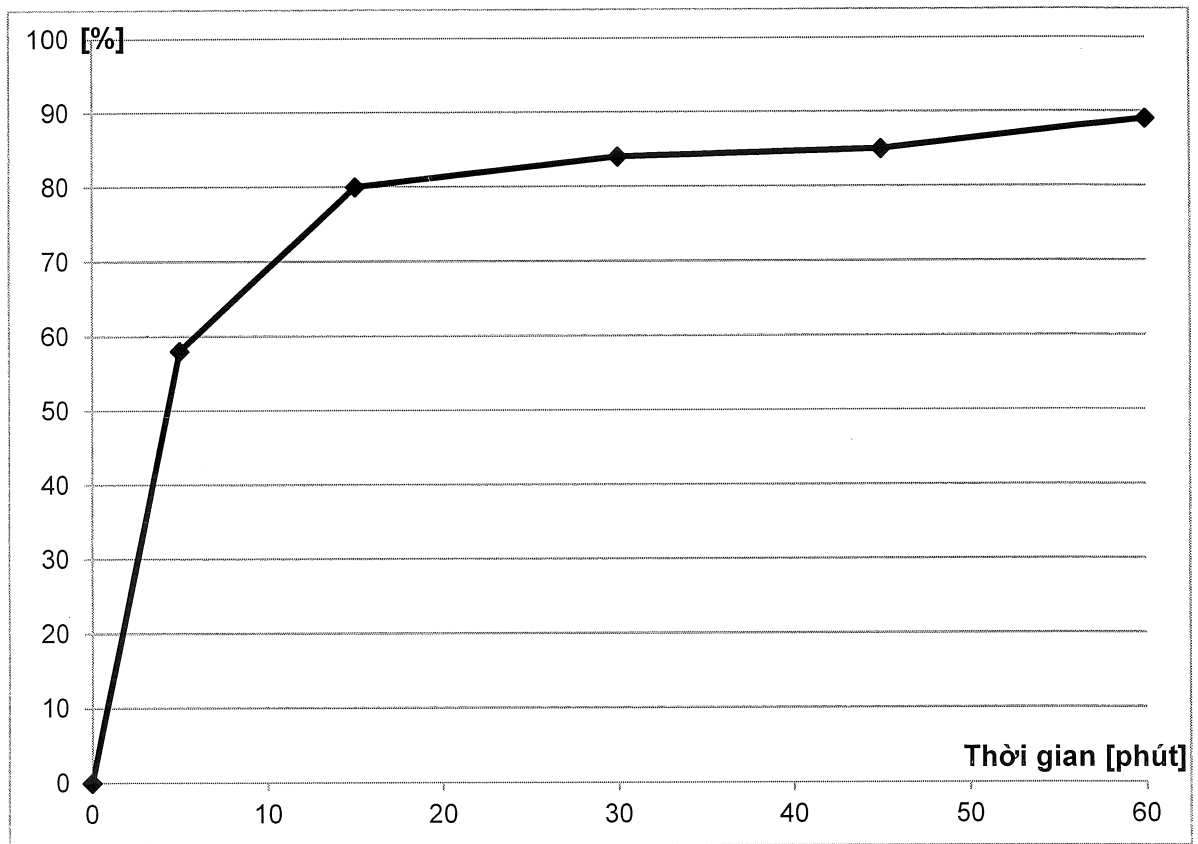
9. Tác nhân điều trị tuyến giáp qua đường miệng, theo ít nhất một điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, đặc trưng ở chỗ, hàm lượng hoạt chất là từ 0,01 đến 0,5 % khối lượng.

10. Tác nhân điều trị tuyến giáp qua đường miệng, theo ít nhất một điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, đặc trưng ở chỗ, hàm lượng hoạt chất của liều đơn là từ 25 µg đến 150 µg.

11. Tác nhân điều trị tuyến giáp qua đường miệng, theo ít nhất một điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, ở dạng viên nén mà có thể được chia một hoặc nhiều lần.

12. Tác nhân điều trị tuyến giáp qua đường miệng theo điểm 11, đặc trưng ở chỗ, viên nén có thể phân chia có rãnh bẻ, nhiều rãnh bẻ, được sắp xếp song song với nhau, hoặc có rãnh bẻ chéo.

*Fig. 1*

*Fig. 2*