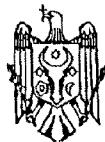




MD/EP 3576795 T2 2021.08.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 3576795 (13) T2

(51) Int. Cl.: A61K 47/18 (2017.01.01)
A61K 47/20 (2006.01.01)
A61K 9/20 (2006.01.01)
A61K 31/198 (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

<p>(21) Numărul de depozit: e 2019 1355</p> <p>(22) Data de depozit: 2018.02.02</p> <p>(96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 18706422.5, 2018.02.02</p> <p>(97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european: 3576795, 2019.12.11</p> <p>(31) Numărul cererii prioritare: 102017102192; 102017122807</p> <p>(32) Data de depozit a cererii prioritare: 2017.02.03; 2017.09.29</p> <p>(33) Țara cererii prioritare: DE; DE</p>	<p>(49) Data publicării traducerii fasciculului de brevet european validat: BOPI nr. 08/2021, 2021.08.31</p> <p>(80) Data publicării mențiunii acordării de către OEB: EPB nr. 14/2021, 2021.04.07</p> <p>(82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 01/2020, 2020.01.31</p>
<p>(71) Solicitant: BERLIN-CHEMIE AG, DE</p> <p>(72) Inventator: BECKER Achim, DE</p> <p>(73) Titular: BERLIN-CHEMIE AG, DE</p> <p>(74) Mandatar autorizat: LAZICOV Tatiana</p>	

(54) Medicament peroral pentru tratamentul glandei tiroide

(57) Rezumat:

1
Invenția se referă la un agent terapeutic tiroidian oral, care conține levotiroxină sau la sărurile sale farmaceutic compatibile ca agenți activi, în combinație cu cel puțin un antioxidant și cel puțin un agent de absorbție, în care procentul de masă de agenți activi:

2
antioxidanți: agentul de adsorbție constituie 1:
1: 5 - 1: 50: 100.
Revendicări: 12
Figuri: 2

MD/EP 3576795 T2 2021.08.31

(54) Oral thyroid therapeutic agent**(57) Abstract:**

1

The invention relates to an oral thyroid therapeutic agent, containing levothyroxine or its pharmaceutically compatible salts as active agents, in combination with at least one anti-oxidant and at least one absorption agent,

2

wherein the weight percentage of active agents: anti-oxidants: adsorption agent is 1 : 1 : 5 - 1 : 50 : 100.

Claims: 12

Fig.: 2

Descriere:**(Descrierea se publică în varianta redactată de solicitant)**

5 Prezența invenției se referă la un agent terapeutic tiroidian oral care conține levotiroxină și/sau liotironină ca substanță activă, cu stabilitate îmbunătățită a substanței active.

Levotiroxina ($C_{15}H_{11}I_4NO_4$, $M_r = 776,9$ g/mol) corespunde tiroxinei sau hormonului tiroidian endogen T4 și este o denumire neprotejată (INN). Levotiroxina este derivatul tetraiodinat al aminoacidului tirozină. În medicamente este utilizată predominant sarea de sodiu a levotiroxinei, cunoscută sub denumirea de L-tiroxină Na sau levotiroxină sodică. Levotiroxina este, de asemenea, un precursor al triiodotironinei sau T3, care este, de asemenea, cunoscut sub denumirea de liotironină.

Substanța activă tiroxina și enantiomerii săi în formă pură nu au o stabilitate suficientă pentru a stoca produsele farmaceutice orale care le conțin pe o perioadă mai lungă de timp. Prin urmare, este necesar să se creeze preparate farmaceutice care să asigure o stabilitate adecvată a substanței active și a întregului preparat, în cât mai multe zone climatice posibil.

15 O soluție la acest lucru este utilizarea ambalajelor speciale care leagă oxigenul atmosferic sau îl țin departe de preparatul care conține substanța activă levotiroxină. Astfel de dispozitive sunt descrise, de exemplu, în US 2009/0297566 A1 sau EP 1 772 395 A1.

În stadiul tehnicii sunt cunoscute un număr de preparate de levotiroxină, care au stabilitate îmbunătățită. În acest scop, la preparate se adaugă stabilizatori. În WO 2003/041699 A1, DE 195 41 20 128 A1 și US 8,779,000 B1 se sugerează adăugarea de antioxidanți.

Dar există și compoziții care nu conțin anumite ingrediente obișnuite, deoarece au un impact negativ asupra stabilității levotiroxinei. Aceste compoziții sunt descrise, de exemplu, în US 8.779.000 B1 sau DE 198 30 246 A1. În DE 198 30 246 A1 este propusă în mod explicit excluderea antioxidanților.

25 Sunt cunoscute și preparate în care substanța activă levotiroxină este încapsulată sau încorporată prin intermediul anumitor substanțe auxiliare. Astfel de preparate sunt descrise în WO 1998/18610 A1.

Este, de asemenea, cunoscut faptul că, pentru a stabiliza compoziția se adaugă compuși care conțin iod, cum ar fi, iodura de potasiu.

30 De asemenea, este cunoscut din stadiul tehnicii faptul că stabilizatorii care conțin sulf sunt utilizați în multe preparate farmaceutice solide și lichide. Acest lucru este descris, de exemplu, în Celestino M.T. [ș.a.] (Rational use of antioxidants in solid oral pharmaceutical preparations. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 48, Sept. 2012, No. 3, paginile 405-415. DOI: 10.1590/S1984-82502012000300007).

35 Cu toate acestea, problema stabilității agenților terapeutici tiroidieni orali nu a fost încă rezolvată în mod satisfăcător. Există astfel o nevoie continuă de forme de preparate orale stabile ale agenților terapeutici tiroidieni cu substanța activă levotiroxină și/sau substanța activă liotironină.

40 Obiectul prezentei invenții este, prin urmare, acela de a îmbunătăți stabilitatea formelor de dozare orale care conțin levotiroxină și/sau liotironină. Obiectul prezentei invenții este în special de a furniza o formă de dozare orală care să îndeplinească cerințele de stabilitate pentru produsele medicamentoase finite în zona climatică II (25°C, 60% umiditate relativă) și zona climatică IVB (30°C, 75 % umiditate relativă).

45 Obiectul este soluționat prin furnizarea unui agent terapeutic tiroidian oral cu caracteristicile revendicării independente. Exemplele de realizare avantajoase ale agentului terapeutic tiroidian oral conform invenției sunt caracterizate în revendicările dependente.

Prezența invenției se referă la un agent terapeutic tiroidian oral care conține cel puțin o substanță activă sub formă de hormon tiroidian sau sărurile sale acceptabile farmaceutic ca substanță activă, în combinație cu cel puțin un antioxidant și cel puțin un adsorbant, în care raportul în % în greutate substanță activă:antioxidant:adsorbant este 1:1:5 până la 1:50:100, antioxidantul fiind selectat 50 dintre antioxidanți organici care conțin sulf, selectați dintre cisteină, cistină, glutationă, acid dimercaptopropansulfonic și sărurile lor și din amestecuri ale agenților menționați anterior.

La calcularea raportului, trebuie presupus că agentul terapeutic tiroidian oral conform invenției cuprinde, pe lângă substanța activă, antioxidantul și adsorbantul împreună cu alți purtători și auxiliari acceptabili farmaceutic până la 100% în greutate.

55 O altă realizare avantajoasă a agentului terapeutic tiroidian oral conform invenției este caracterizată prin aceea că substanța activă sub forma hormonului tiroidian este levotiroxina sau sărurile sale acceptabile farmaceutic, sau liotironina sau sărurile sale acceptabile farmaceutic, sau prin aceea că conține amestecuri ale substanțelor active menționate.

60 Mai mult, este preferat un agent terapeutic tiroidian oral care conține o altă substanță activă, substanța activă suplimentară fiind de preferință cel puțin o sare de iod selectată dintre ioduri sau

iodați ale metalelor alcaline, în special iodură de potasiu sau iodat de potasiu și amestecuri ale sărurilor de iod menționate.

Conform invenției, este preferat un agent terapeutic tiroidian oral, care conține, în plus, auxiliari, purtători și/sau diluanți acceptabili farmaceutic.

5 Este deosebit de preferat ca antioxidantul organic care conține sulf să fie cisteina.

Conform invenției, este preferat de asemenea un agent terapeutic tiroidian oral, în care adsorbantul este selectat dintre adsorbantii anorganici. Sunt preferați adsorbantii anorganici care sunt baze sau oxizi.

10 Se preferă în special ca adsorbantii anorganici să fie selectați dintre geluri de silice, zeoliți, oxizi ai metalelor alcalino-pământoase, carbonați alcalini, bicarbonați alcalini, carbonați alcalino-pământoși, bicarbonați alcalino-pământoși, silicați alcalino-pământoși și amestecuri ale adsorbantilor menționați anterior.

15 Se preferă în special ca oxidul metalului alcalino-pământos să fie oxid de magneziu și/sau silicatul metalului alcalino-pământos să fie silicatul de magneziu hidrat (talc) și/sau carbonatul metalului alcalin să fie carbonatul de sodiu.

De asemenea, este preferat un agent terapeutic tiroidian oral, în care raportul în % în greutate substanță activă: antioxidant:adsorbant este de 1:5:5 până la 110:40.

Conform invenției este, de asemenea, preferat un agent terapeutic tiroidian oral, în care conținutul de substanță activă este de 0,01 până la 0,5% în greutate.

20 De asemenea, este preferat un agent terapeutic tiroidian oral, în care conținutul de substanță activă al unei doze unice este de 25 μg până la 300 μg. Un conținut de substanță activă de 25 μg până la 150 μg este mult mai preferat.

De asemenea, conform invenției, se preferă ca conținutul de cisteină să fie de 0,1-5% în greutate.

25 Conform invenției, se preferă ca conținutul de MgO să fie de 0,5-10% în greutate. Oxidul de magneziu poate adsorbi compușii volatili prin formarea de legături van der Waals.

Se preferă, conform invenției, ca preparatul să conțină, suplimentar, amidon pregelatinizat. Sunt preferate în special proporții de 30-60% din greutate.

30 Mai mult, se preferă conform invenției să fie conținută celuloză microcristalină. Sunt preferate în special proporții de 10-30% în greutate.

De asemenea, conform invenției, se preferă includerea amidonului de porumb. Sunt preferate în special în acest caz proporții de 10-50% în greutate.

35 Agenții terapeutici tiroidieni orali preferați sunt caracterizați prin aceea că conținutul de substanță activă este de 0,01-1% în greutate. Se preferă în special ca conținutul de substanță activă să fie de 0,1-0,5% în greutate.

Aceasta înseamnă că un agent terapeutic tiroidian oral conform invenției are următoarea compoziție în % în greutate:

Levotiroxină sodică	0,01 - 1%
alte substanțe active	0 - 10%
Antioxidant	0,01 - 50%
Adsorbant	0,05 - 99%
Substanțe auxiliare pentru tabletare	până la 100%

40 Preferați în special sunt agenții terapeutici tiroidieni orali conform invenției care au următoarea compoziție în % în greutate:

Levotiroxină sodică	0,1 - 0,5%
alte substanțe active	0 - 10%
Antioxidant	0,5 - 5%
Adsorbant	0,5 - 40%
Substanțe auxiliare pentru tabletare	până la 100%

Sunt de asemenea preferați agenții terapeutici tiroidieni orali conform invenției care au următoarea compoziție în % în greutate:

Liotironină sodică	0,01 - 1%
--------------------	-----------

alte substanțe active	0 - 10%
Antioxidant	0,01 - 50%
Adsorbant	0,05 - 99%
Substanțe auxiliare pentru tabletare	până la 100%

Sunt de asemenea preferați agenții terapeutici tiroidieni orali conform invenției care au următoarea compoziție în % în greutate:

Levotiroxină sodică	0,1 - 0,5%
Liotironină sodică	0,01 - 0,5%
Antioxidant	0,5 - 5%
Adsorbant	0,5 - 40%
Substanțe auxiliare pentru tabletare	până la 100%

5 Sunt de asemenea preferați agenții terapeutici tiroidieni orali conform invenției care au următoarea compoziție în % în greutate:

Levotiroxină sodică	0,1 - 0,5%
săruri de iod	0,01 - 5%
Antioxidant	0,5 - 5%
Adsorbant	0,5 - 40%
Substanțe auxiliare pentru tabletare	până la 100%

10 S-a constatat în mod surprinzător că antioxidantul și adsorbantul trebuie să fie prezente în preparatul conform invenției într-un exces stoichiometric în raport cu substanța activă pentru a obține stabilitatea dorită a substanței active. S-a constatat că trebuie selectat, în mod avantajos, un exces stoichiometric de 10 până la 50 de ori de antioxidant, raportat la substanța activă. Același lucru se aplică și adsorbantului. Și aici este avantajos un exces stoichiometric de 10 până la 50 de ori, raportat la substanța activă.

15 De asemenea, conform invenției, se preferă ca agentul terapeutic tiroidian oral să fie prezent sub forma unui preparat de bază sub formă de tablete care pot fi împărțite de una sau de mai multe ori. Deosebit de preferate sunt tabletele divizibile care au o canelură de rupere, o multitudine de caneluri de rupere dispuse paralel una cu alta sau o creștătură de rupere încrucișată. Acest lucru face posibilă obținerea unor doze individuale pentru pacienți fără a fi nevoie să păstreze sau să producă un medicament separat pentru fiecare doză.

20 **Scurtă descriere a figurilor**

FIG. 1 prezintă rezultatele testelor din Exemplul 4, și anume rezultatele testelor de stabilitate ale agenților terapeutici tiroidieni orali conform invenției.

FIG. 2 prezintă profilul de eliberare al preparatului conform invenției conform Exemplului 3, și anume rezultatele determinării vitezei de eliberare.

25 Prezenta invenție se referă astfel la un concept și la o metodă pentru producerea unui agent terapeutic tiroidian în diferite concentrații de dozare dintr-o bază sau dintr-un granulat bazic, care este produs din preparatul de bază pentru a asigura farmacocinetica liniară pentru hormonul tiroidian conținut după administrarea sa orală, în funcție de doza administrată.

30 Medicamentele conform invenției sunt produse într-o manieră cunoscută cu auxiliari, purtători și/sau diluanți solizi sau lichizi obișnuiți și auxiliari utilizați de obicei în funcție de tipul dorit de aplicare cu o dozare adecvată. Preparatele preferate constau dintr-o formă de dozare care este adecvată pentru administrare orală. Astfel de forme de administrare sunt, de exemplu, soluții, suspensii, tablete, tablete filmate, capsule sau forme speciale de dozare cu eliberare retard.

35 Formele corespunzătoare cu eliberare retard pot fi produse prin amestecarea substanței active, împreună cu antioxidantul și adsorbantul în combinația conform invenției, cu auxiliari sau agenți cunoscuți pentru obținerea unui efect de depozit. Tabletele pot fi, de asemenea, formate din mai multe straturi.

În consecință, pot fi produse și microtablete, care pot fi apoi umplute în capsule. Dar pulberea/granulatul rețetei de bază poate fi, de asemenea, umplută direct în capsule. Cu ajutorul mașinilor de umplere a capsulelor convenționale, este posibil, prin urmare, să se producă preparate cu doze diferite, fără schimbări mari în timp, deoarece se utilizează întotdeauna aceeași rețetă. Este necesar doar să se regleze cantitatea de umplere pentru a produce forme de dozare diferite.

În mod corespunzător, tabletele acoperite pot fi produse prin acoperirea miezurilor produse analog tabletelor cu agenți utilizați de obicei în acoperirile tabletelor, de exemplu, polivinilpirolidonă sau șelac, gumă arabică, talc, dioxid de titan sau zahăr. Carcasa pentru tabletele acoperite poate consta, de asemenea, din mai multe straturi, fiind posibil să se utilizeze auxiliarii cunoscuți persoanei de specialitate în domeniu.

Obținerea preparatelor farmaceutice orale în conformitate cu invenția este în sine cunoscută și este descrisă în manuale cunoscute persoanei de specialitate în domeniu (de ex., Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis, Ediția a 5-a, Springer Verlag, 1999, List ș.a., Arzneiformenlehre, Ediția a 2-a, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft 1985, Bauer ș.a., Pharmazeutische Technologie, Ediția a 9-a, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 2012).

Agentul terapeutic tiroidian oral conform invenției are o stabilitate ridicată în toate zonele climatice. Stabilitatea la depozitare în comparație cu preparatele convenționale este semnificativ îmbunătățită. Acest lucru face posibil un preparat pentru toate zonele climatice. De asemenea, este posibil să se furnizeze diferite forme de dozare prin intermediul unui singur preparat de bază. Acest lucru simplifică producția și depozitarea preparatelor și reduce costurile.

Următoarele exemple explică invenția în detaliu, fără a restrânge scopul invenției.

Exemplul 1

Tabelul I prezintă o formulare pentru o compoziție conform invenției a unui agent terapeutic tiroidian oral. Raportul este în % din greutate substanță activă:antioxidant:adsorbant 1:7:32.

Tabelul I

Componentă	% în greutate
L-tiroxină Na x 5H ₂ O	0,1
Celuloză microcristalină	19,2
Amidon pregelatinizat	44,8
Amidon de porumb	30,0
L-cisteină x HCl x H ₂ O	0,7
Oxid de magneziu	3,2
Carbonat de sodiu	2,0
	100,0

Exemplul 2

Tabelul II prezintă o formulare pentru o compoziție conform invenției a unui agent terapeutic tiroidian oral. Raportul este în % din greutate substanță activă:antioxidant:adsorbant 1:5:47.

Tabelul II

Componentă	% în greutate
L-tiroxină Na x 5H ₂ O	0,1
Celuloză microcristalină	58,5
Amidon de porumb	34,2
L-cisteină x HCl x H ₂ O	0,5
Oxid de magneziu	4,7
Talc	2,0
	100,0

Exemplul 3

Tabelul III prezintă o formulare pentru o compoziție conform invenției a unui agent terapeutic tiroidian oral. Raportul este în % din greutate
substanță activă:antioxidant:adsorbant 1:5:32.

5

Tabelul III

Componentă	% în greutate
L-tiroxină Na x 5H ₂ O	0,1
Celuloză microcristalină	19,2
Amidon pregelatinizat	45,0
Amidon de porumb	30,0
L-cisteină x HCl x H ₂ O	0,5
Oxid de magneziu	3,2
Talc	2,0
	100,0

Exemplul 4**Stabilitatea agentului terapeutic tiroidian oral conform invenției**

Folosind formularea conform Exemplului 3, s-au produs tablete cu o cantitate de substanță activă de 100 μg de levotiroxină-Na. În plus, aceleași tablete au fost produse fără antioxidant (cisteină) și fără adsorbant (dioxid de magneziu). Aceste două preparate au fost apoi supuse unui test de stres împreună cu un produs comercial (Letrox® 100). Preparatele au fost depozitate timp de 12 zile la o temperatură de 70°C și o umiditate relativă de 100%. Conținutul substanței active a fost determinat înainte de depozitare și după depozitare la 3, 6, 9 și 12 zile. Rezultatele testului sunt prezentate în Figura 1. Se poate vedea că formularea conform Exemplului 3 (cu antioxidant și adsorbant) a arătat doar o reducere foarte mică a conținutului de substanță activă după 12 zile.

10

15

Exemplul 5**Obținerea tabletelor de levotiroxină sodică cu doze diferite**

Folosind rețeta din Exemplul 1, este posibil să se producă tablete cu doze diferite, pur și simplu prin variația masei tabletei. Compoziția procentuală și, de asemenea, raportul dintre substanța activă (levotiroxină), antioxidant și adsorbant, precum și auxiliari răman neschimbate.

20

Pornind de la compoziția componentelor individuale prezentată în Tabelul I al Exemplului 1, se produce un amestec pentru tabletare care conține 100 μg de substanță activă în 104 mg de amestec. Dozarea substanței active poate fi apoi ajustată în funcție de masa tabletei selectată în timpul comprimării. Acest lucru este menționat în următoarea prezentare generală.

Dozare 25 μg	Masa tabletei: 26,0 mg
Dozare 50 μg	Masa tabletei: 52,0 mg
Dozare 75 μg	Masa tabletei: 78,0 mg
Dozare 100 μg	Masa tabletei: 104,0 mg
Dozare 125 μg	Masa tabletei: 130,0 mg
Dozare 150 μg	Masa tabletei: 156,0 mg
Dozare 175 μg	Masa tabletei 182 mg
Dozare 200 μg	Masa tabletei 208 mg
Dozare 300 μg	Masa tabletei 312 mg

25

Cu toate acestea, atunci când se utilizează linii de întrerupere, poate fi necesar să se utilizeze

30

Creșterea dimensiunii tabletei pentru o mai bună rupere. În acest caz, masa tabletei pentru doza de 100 μg este dublată și este apoi de 208 mg. Trebuie remarcat aici că, raportul dintre substanța activă, antioxidant și adsorbant nu este modificat. În acest scop, este necesar să se mărească în mod corespunzător cantitățile celorlalți auxiliari de tabletare, fără a modifica raportul conform invenției dintre substanța activă, antioxidant și adsorbant. Masa tabletei care trebuie selectată la comprimare tabletelor este prezentată în următoarea prezentare generală.

Dozare 25 µg	Masa tabletei: 52,0 mg
Dozare 50 µg	Masa tabletei: 104,0 mg
Dozare 75 µg	Masa tabletei: 156,0 mg
Dozare 100 µg	Masa tabletei: 208,0 mg
Dozare 125 µg	Masa tabletei: 260,0 mg
Dozare 150 µg	Masa tabletei: 312,0 mg

Exemplul 6**Determinarea vitezei de eliberare**

5 Profilul de eliberare al preparatului conform invenției conform Exemplului 3 este prezentat în Figura 2. Tabletele cu o masă de 104 mg, au un conținut de substanță activă de 100 µg. Investigațiile au fost efectuate într-un aparat cu palete la 100 de minute⁻¹. Volumul mediului de eliberare este de 500 ml, mediul de eliberare este tampon fosfat cu un pH de 7,4.

După 15 minute, 80% din substanța activă a fost eliberat, după 60 de minute mai mult de 90%.

Aceasta arată că substanțele utilizate pentru stabilizarea substanței active, și anume antioxidanții și adsorbanții, nu afectează negativ eliberarea și, prin urmare, și biodisponibilitatea.

(56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:

- DE-A1- 19 541 128
- Maisa Teodoro Celestino ET AL: "Rational use of antioxidants in solid oral pharmaceutical preparations", Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences, 1. September 2012 (2012-09-01), Seiten 405-415, XP055469120, DOI: 10.1590/S1984-82502012000300007 Gefunden im Internet: URL:http://www.scielo.br/pdf/bjps/v48n3/a0_7v48n3.pdf

(57) Revendicări:

1. Agent terapeutic tiroidian oral, care conține cel puțin o substanță activă sub formă de hormon tiroidian sau sărurile sale acceptabile farmaceutic în combinație cu cel puțin un antioxidant și cel puțin un adsorbant, în care raportul substanță activă:antioxidant:adsorbant în % în greutate este 1:1:5 până la 1:50:100,

caracterizat prin aceea antioxidantul este selectat dintre antioxidanții organici care conțin sulf, în care antioxidanții organici care conțin sulf sunt selectați dintre cisteină, cistină, glutatiună, acid dimercaptopropansulfonic și sărurile acestora și din amestecurile agenților menționați anterior și prin aceea că adsorbantul este selectat dintre adsorbanți anorganici.

2. Agent terapeutic tiroidian oral, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea** substanța activă este sub forma hormonului tiroidian levotiroxină sau sărurile sale acceptabile farmaceutic, sau liotironină sau sărurile sale acceptabile farmaceutic, sau prin aceea că este sub forma amestecurilor substanțelor active menționate.

3. Agent terapeutic tiroidian oral, conform revendicării 1 sau 2, **caracterizat prin aceea** este conținută o altă substanță activă, în care substanța activă suplimentară este de preferință cel puțin o sare de iod selectată dintre ioduri sau iodați ai metalelor alcaline, în special iodură de potasiu sau iodat de potasiu și amestecuri ale sărurilor de iod menționate.

4. Agent terapeutic tiroidian oral, în conformitate cu cel puțin una dintre revendicările precedente, **caracterizat prin aceea** sunt incluși în plus, excipienți, purtători și/sau diluanți acceptabili farmaceutic.

5. Agent terapeutic tiroidian oral, conform cel puțin uneia dintre revendicările precedente, **caracterizat prin aceea** antioxidantul organic care conține sulf este cisteina.

6. Agent terapeutic tiroidian oral, conform revendicării 5, **caracterizat prin aceea** adsorbanții anorganici bazici sau oxidici sunt selectați dintre geluri de silice, zeoliți, oxizi ai metalelor alcalino-

pământoase, carbonați alcalini, bicarbonați alcalini, carbonați ai metalelor alcalino-pământoase, bicarbonați ai metalelor alcalino-pământoase, silicați ai metalelor alcalino-pământoase și amestecurile adsorbanților menționați anterior.

7. Agent terapeutic tiroidian oral, conform revendicării 6, **caracterizat prin aceea** oxidul metalului alcalino-pământos este oxidul de magneziu și/sau silicat al metalului alcalino-pământos este talcul și/sau carbonatul alcalin este carbonatul de sodiu.

8. Agent terapeutic tiroidian oral, conform cel puțin uneia dintre revendicările precedente, **caracterizat prin aceea** raportul în % în greutate dintre substanța activă:antioxidant:adsorbant este de 1:5:5 până la 1:10:40.

9. Agent terapeutic tiroidian oral, conform cel puțin uneia dintre revendicările precedente, **caracterizat prin aceea** conținutul de substanță activă este de 0,01 până la 0,5% în greutate.

10. Agent terapeutic tiroidian oral, conform cel puțin uneia dintre revendicările precedente, **caracterizat prin aceea** conținutul de substanță activă dintr-o singură doză este de 25 μg până la 150 μg.

11. Agent terapeutic tiroidian oral, conform cel puțin uneia dintre revendicările precedente, sub formă de tabletă care poate fi divizată o dată sau de mai multe ori.

12. Agent terapeutic tiroidian oral, conform revendicării 11, **caracterizat prin aceea** tableta divizabilă are o canelură de rupere, mai multe caneluri de rupere, dispuse paralel una cu alta, sau o canelură de rupere transversală.

Fig. 1

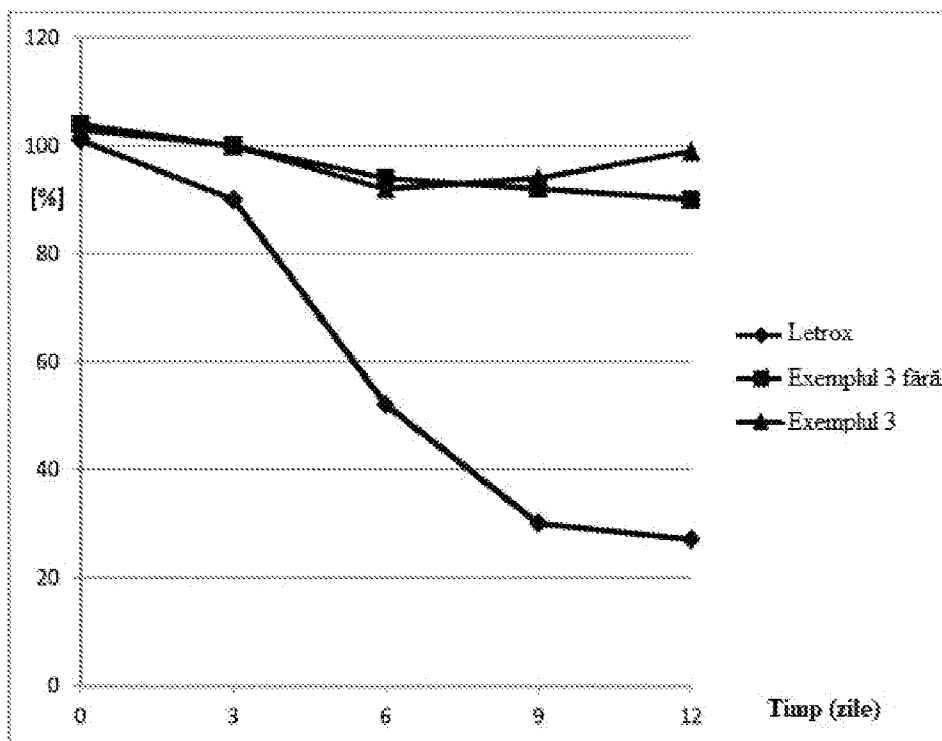


Fig. 2

