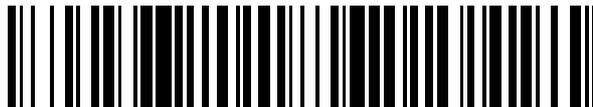


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 528 359**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61J 3/10 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.11.2003 E 03767591 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.11.2014 EP 1587497**

54 Título: **Procedimiento para la producción de una forma medicamentosa oral con desintegración y puesta en libertad inmediatas de las sustancias activas**

30 Prioridad:

28.01.2003 DE 10304403

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

09.02.2015

73 Titular/es:

**EVONIK RÖHM GMBH (100.0%)
KIRSCHENALLEE
64293 DARMSTADT, DE**

72 Inventor/es:

**PETEREIT, HANS-ULRICH;
MEIER, CHRISTIAN y
GRYCZKE, ANDREAS**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 528 359 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la producción de una forma medicamentosa oral con desintegración y puesta en libertad inmediatas de las sustancias activas

Campo del invento

- 5 El invento se refiere a un procedimiento para la producción de una forma medicamentosa oral con desintegración y puesta en libertad inmediatas de la sustancia activa ya en la boca. El invento se refiere por lo demás a un polvo con un contenido de una sustancia activa y a su utilización.

Estado de la técnica

- 10 El documento de solicitud de patente europea EP-A 0 417 588 describe un procedimiento para la producción de un medicamento que está constituido a base de una sustancia activa ionógena mediante la reacción de la sustancia activa con un polímero en forma de partículas, complementariamente ionógeno, en presencia de una cantidad de agua que es suficiente para el humedecimiento de la mezcla. En el caso de unas sales de la sustancia activa es necesario añadir a la mezcla un ácido o una base para efectuar la neutralización del ion de signo contrario de la sustancia activa. En el caso de la reacción de unas sales de una sustancia activa tales como propranolol-HCl, verapamil-HCl o metoclopramida-HCl con unos copolímeros de (met)acrilato aniónicos, tales como EUDRAGIT® L o EUDRAGIT® L100-55, se le añade a la mezcla por ejemplo el carbonato de sodio. En este caso se puede conseguir un aislamiento del sabor de las sustancias activas que tienen un sabor amargo. Por lo demás se menciona el hecho que, en el caso de que la sustancia activa ionógena sea un ácido, se puede emplear un polímero en forma de partículas, que como grupos complementariamente ionógenos tiene unos grupos amino situados en las cadenas laterales. Los grupos amino situados en las cadenas laterales pueden ser p.ej. un grupo amino terciario, que procede de unos monómeros polimerizados, tales como p.ej. el metacrilato de 2-dimetilamino-etilo.

El documento de solicitud de patente internacional WO 01/39751 describe un procedimiento para la producción de cuerpos moldeados mediante un moldeo por inyección con las siguientes etapas de procedimiento:

- 25 a) Fusión de un copolímero de (met)acrilato, que se compone de 30 a 80 % en peso de unos ésteres alquílicos de C₁ hasta C₄ del ácido acrílico o metacrílico, que se han polimerizado por radicales, y de 70 a 20 % en peso de unos monómeros del tipo de (met)acrilatos con un grupo de amonio o respectivamente amino terciario en el radical alquilo,

presentándose el copolímero de (met)acrilato en mezcla con 1 a 70 % en peso de un agente plastificante y de un agente de desecación en la relación de 1 : 1 a 1 : 20,

- 30 estando contenido por lo menos 1 % en peso de un agente plastificante,

así como estando contenido de 0,05 a 5 % en peso de un agente de separación y

- 35 pudiendo estar contenidos en la mezcla adicionalmente otros aditivos o materiales auxiliares usuales y eventualmente una sustancia activa farmacéutica y teniendo la mezcla antes de la fusión un contenido situado por encima de 0,5 % en peso de unos componentes que hierven a bajas temperaturas con una presión de vapor de por lo menos 1,9 bares a 120 °C,

- b) Desgasificación de la mezcla en el estado termoplástico a unas temperaturas de por lo menos 120 °C, con lo que el contenido de los componentes que hierven a bajas temperaturas con una presión de vapor de por lo menos 1,9 bares a 120 °C es reducido hasta como máximo 0,5 % en peso.

- 40 c) Inyección de la mezcla fundida y desgasificada dentro del espacio hueco del molde de una herramienta de moldeo por inyección, teniendo el espacio hueco del molde una temperatura, que está situada por lo menos en 10 °C por debajo de la temperatura de transición vítrea del copolímero del (met)acrilato, enfriamiento de la mezcla fundida y retirada desde el molde del cuerpo moldeado que se ha obtenido.

El documento WO 02/67906 describe un procedimiento para la producción de un agente de revestimiento y aglutinante para unas formas medicamentosas orales o dérmicas que están compuestas en lo esencial a base de

- 45 (a) un copolímero, que se compone de unos ésteres de C₁ hasta C₄ del ácido acrílico o metacrílico que se han polimerizado por radicales, y de otros monómeros del tipo de (met)acrilatos que tienen grupos de amonio terciarios funcionales, presentándose el copolímero en la forma de un polvo con un tamaño medio de partículas de 1 - 40 µm, (b) de 3 a 15 % en peso, referido a (a), de un agente emulsionante con un valor de HLB de por lo menos 14 y (c) de 5 a 50 % en peso, referido a (a), de un ácido monocarboxílico de C₁₂ a C₁₈ o de un compuesto hidroxílico de C₁₂ a C₁₈, siendo reunidos o mezclados unos con otros los componentes (a), (b) y (c) con o sin la adición de agua y

eventualmente mediando la adición de una sustancia activa farmacéutica y de otros materiales aditivos usuales, y siendo producido el agente de revestimiento y aglutinante a partir de la mezcla por medio de una fusión, un moldeo por colada, una extensión, una aplicación por atomización o una granulación.

5 De acuerdo con el documento WO 02/67906 son obtenibles unas formas medicamentosas especialmente estables en almacenamiento, que pueden contener en particular unas sustancias activas sensibles a la humedad, tales como ácido acetilsalicílico, carbenoxolona, cefalotina, epinefrina, imipramina, yoduro de potasio, ketoprofeno, levodopa, nitrazepam, nitroprusiato, oxitetraciclina-HCl, prometazina, omeprazol u otros derivados de bencimidazol, o estreptomina.

10 Las clases de sustancias activas y las sustancias que pueden provocar con frecuencia un sabor amargo y que ventajosamente se pueden formular también aislando el sabor junto con el agente de revestimiento y el aglutinante de acuerdo con el documento WO 02/67906 son p.ej.:

Analgésicos y antiinflamatorios: paracetamol, diclofenaco, aceclofenaco, ibuprofeno, ketoprofeno, flubiprofeno, levacetilmetadol, oxicodona,

Psicofármacos: prometazina, donepezil, modafinil, nefazodona, reboxetina, sertindol, sertralina,

15 Antibióticos: eritromicina, roxitromicina, claritromicina, grepafloxacin, ciprofloxacina, levofloxacina, esparfloxacina, trovafloxacina, nevirapina,

Betabloqueantes: propranolol, metoprolol, bisoprolol, nebivolol,

Antidiabéticos: metformina, miglitol, repaglinida,

20 Agentes antihistamínicos H1: difenhidramina, fexofenadina, mizolastina,

Agentes antihistamínicos H2: cimetidina, nizatidina, ticlopidina, cetrídina, ranitidina,

Vitaminas: nitratos de tiamina;

así como las otras sustancias activas: sulfato de quinidina, amiloprilosa-HCl, pseudoefedrina-HCl, sildenafil, topiramato, granisetrona, rebamipida, quinina-HCl.

25 El documento WO03/007917A1 describe unas tabletas de partículas múltiples, que contienen un agente inhibidor de bombas de protones, un componente "antiácido" así como otros materiales auxiliares, tales como p.ej. el EUDRAGIT® E PO.

El documento de solicitud de patente de los EE.UU. US2002/168404A1 describe la utilización de un copolímero de (met)acrilato del tipo C según la USPINF, p.ej. el EUDRAGIT®100-55, como agente disgregante o material auxiliar en una tableta.

30 **Misión, problema y solución**

Un problema que se presenta en muchas formas medicamentosas orales es que la deglución hacía debajo de la garganta exige con frecuencia la ayuda de un líquido, p.ej. de un trago de agua. Esto es desfavorable, cuando en el caso de que se les necesite no está a disposición ninguna bebida o por ejemplo se tenga que interrumpir la actividad profesional momentánea para poder ingerir el medicamento. A muchos pacientes les resulta por lo demás desagradable ingerir su medicamento en presencia de otras personas que casi les observan, y llamando su atención; lo cual es tanto más sorprendente cuando éste se deba usar después de una bebida o para esta finalidad se tenga que pedir tal bebida.

40 Muchos pacientes, por mencionar en particular a los seres humanos ancianos y niños, desean por lo tanto unas formas medicamentosas orales, que se puedan ingerir de una manera sencilla y prácticamente sin llamar la atención en cualesquiera sitios. Esto ocurre en particular en los casos de unas enfermedades para las que aquellas se deban o tengan que ingerir muy puntualmente o sin ninguna demora cuando se las necesite, tales como p.ej. en el caso de agentes analgésicos.

45 Existe adicionalmente una necesidad de unas formas medicamentosas que pongan en libertad ya en la boca, en el caso de una ingestión por vía oral, la sustancia activa que está contenida en ellos, p.ej. agentes analgésicos y de esta manera puedan actuar rápidamente. Unas formas de aplicación conocidas son p.ej. unas tabletas prensadas o unas tabletas para chupar, unas tabletas liofilizadas (= secadas por congelación), unas tabletas o pastillas moldeadas por colada, unos saquitos (bolsitas), unas tabletas para mascar, unos zumos secos y/o unos bombones (caramelos) rellenos con un líquido.

50 Muchas de estas formas medicamentosas que se desintegran rápidamente tienen sin embargo la desventaja de que ellos dan lugar a un sabor arenoso en la boca, que puede persistir durante algunos minutos, hasta que los componentes de las tabletas se hayan disuelto completamente. El sabor arenoso en la boca es percibido como desagradable y puede dar lugar a unas ganas de toser. Otro problema lo plantea en este caso el aislamiento del sabor de las sustancias activas que tienen un sabor amargo. A causa del requisito de la puesta en libertad de la sustancia activa en la boca no se pueden usar los conocidos revestimientos aislantes del sabor.

Para la resolución de estos problemas debería ponerse a disposición una forma medicamentosa, que se pueda ingerir sin ningún líquido y que ponga en libertad inmediatamente a la sustancia activa. En este caso debe de desaparecer un sabor arenoso en la boca. La forma medicamentosa debe de ser apropiada para un gran número de sustancias activas, en particular sin embargo para los agentes analgésicos, de la clase de los antirreumáticos o para los antibióticos.

5 El problema planteado por la misión es resuelto por medio de un procedimiento para la producción de una forma medicamentosa oral con desintegración y puesta en libertad inmediatas de la sustancia activa ya en la boca, mediante una mezcladura intensa

- 10 (a) de una sustancia activa farmacéutica aniónica con
 (b) un copolímero que se compone de unos ésteres de C₁ hasta C₄ del ácido acrílico o metacrílico, que se han polimerizado por radicales, y de otros monómeros del tipo de (met)acrilatos que tienen grupos amino terciarios funcionales, así como
 (c) de 5 a 50 % en peso, referido al componente (b), de un ácido carboxílico de C₁₂ a C₂₂

15 en una masa fundida, por solidificación de la mezcla y por molienda para dar un polvo que contiene la sustancia activa con un tamaño medio de granos de 200 µm o menos, por inclusión (embebimiento) del polvo en una matriz soluble en agua que está constituida a base de materiales auxiliares farmacéuticamente usuales, con la condición de que no ha de estar contenido más de 3 % en peso, referido al copolímero, de unos agentes emulsionantes con un valor de HLB de por lo menos 14.

20 De un modo hasta ahora no entendido, las ventajas del invento se establecen de un modo distinto al caso que se presenta en el caso del documento WO 02/67906 solamente en el caso de sustancias activas aniónicas. Posiblemente, se establece una interacción inducida térmicamente de los componentes (a), (b) y (c) de acuerdo con lo reivindicado, que de esta manera no se puede deducir a partir del documento WO 02/67906. Las formas medicamentosas obtenibles conforme al invento se pueden ingerir bien sin ningún líquido adicional y después de una puesta en libertad de las sustancias activas en la boca no provocan ningún sabor arenoso.

25 Realización del invento

El invento se refiere a un procedimiento para la producción de una forma medicamentosa oral con desintegración y puesta en libertad inmediatas de la sustancia activa ya en la boca, mediante una mezcladura intensa

- 30 (a) de una sustancia activa farmacéutica aniónica con
 (b) un copolímero que se compone de unos ésteres de C₁ hasta C₄ del ácido acrílico o metacrílico, que se han polimerizado por radicales, y de otros monómeros del tipo de (met)acrilatos que tienen grupos amino terciarios funcionales, así como
 (c) de 5 a 50 % en peso, referido al componente (b), de un ácido carboxílico de C₁₂ a C₂₂

35 en una masa fundida, por solidificación de la mezcla y por molienda para dar un polvo que contiene la sustancia activa con un tamaño medio de granos de 200 µm o menos, por inclusión (embebimiento) del polvo en una matriz soluble en agua, que está constituida a base de materiales auxiliares farmacéuticamente usuales, con la condición de que no ha de estar contenido más de 3 % en peso, referido al copolímero, de unos agentes emulsionantes con un valor de HLB de por lo menos 14.

Sustancia activa farmacéutica (a)

40 La sustancia activa farmacéutica aniónica se presenta, de un modo condicionado por la producción en una masa fundida, incluida (embebida) en el copolímero en forma de una "solución sólida". El estado de la "solución sólida" se puede comprobar p.ej. en un microscopio de polarización, termoanalíticamente (por calorimetría de barrido diferencial, en inglés Differential Scanning Calorimetry (con el acrónimo DSC)) o en un espectro de difracción de rayos x.

45 La relación cuantitativa referida al % en peso de la sustancia activa con relación al copolímero, está situada de una manera favorable en 2 por 1 hasta 1 por 2. De manera preferida, el copolímero está presente en iguales cantidades o en un exceso.

La sustancia activa aniónica (a) es de manera preferida un agente analgésico aniónico, un agente antirreumático aniónico o un antibiótico aniónico.

50 El polvo con un contenido de una sustancia activa puede contener p.ej. la siguiente sustancia activa aniónica: acamprosato, aceclofenaco, acemetacina, acetilcisteína, ácido acetilsalicílico, acetiltirosina, acipimox, acitretina, alanina, ácido alendrónico, ametofterina, aminoácidos, amoxicilina, ampicilina, ácido ascórbico, atorvastatina,

azidocilina, aztreonam, bacampicilina, baclofeno, benazepril, bendamustina, bencilpenicilina, bezafibrato, biotina, bornaprina, bumetanida, cabastina, ácido canrenoico, ácido carbamoílfenoxiacético, carbidopa, carbimazol, carbocisteína, carisoprodol, cefacloro, cefadroxil, cefalexina, cefazolina, cefepima, cefetamet, cefixima, cefotaxima, cefotiam, ceftiofina, cefpodoxima, ceftazidima, ceftibuteno, ceftriaxona, cefuroxima, cetirizina, ácido 5 quenedesoxicólico, clorambucil, cidofovir, cilastatina, cilazapril, cinoxacina, ciprofloxacina, besilato de cisatracurio, ácido clavulánico, ácido clodrónico, clorazepato, ácido cromoglicico, desmeninol, diclofenaco, dicloxacilina, enoxacina, eprosartán, ácido etacrínico, ácido etidróico, etofilina, etomidato, felbinaco, felodipina, fenofibrato, fexofenadina, flavoxato, fleroxacina, flucloxacilina, ácido flufenámico, flumazenil, flupirtina, flurbiprofeno, fluvastatina, fosfomicina, fosinopril, furosemida, ácido fusídico, gabapentina, gemfibrozil, ácido ibandrónico, ibuprofeno, iloprost, 10 imidapril, imipenemo, indometacina, irinotecán, isradipina, ketoprofeno, lercanidipina, levodopa, levofloxacina, liotironina, ácido lipónico, lisinopril, lodoxamida, lomefloxacina, lonazolaco, loracarbe, loratadina, lovastatina, ácido mefenámico, meropenemo, mesalazina, metamizol, metotrexato, metildopa, mezlocilina, moexipril, montelukast, moxifloxacina, mupirocina, naproxeno, natamicina, nateglinida, nedocromil, ácido nicotínico, nifedipina, nilvadipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, norfloxacina, ofloxacina, olsalazina, ácido orótico, oxacilina, ácido pamidrónico, 15 ácido pangámico, penicilamina, fenoximetilpenicilina, polisulfato de pentosano, perindopril, petidina, ácido pipemídico, piperacilina, pirenoxina, piretanida, probenecida, proglumida, propicilina, prostaglandinas, quinapril, quinaprilato, ramipril, repaglinida, reserpina, ácido risedrónico, ácido salicílico, sulfasalazina, espirapril, sulbactam, sulfasalazina, sultamicilina, tazaroteno, tazobactam, telmisartán, tiagabina, ácido tiaprofenoico, tilidina, ácido 20 tiludrónico, trandolapril, ácido tranexámico, ácido valproico, vigabatrina, vincamina, vinpocetina, zanamivir, ácido zoledrónico, zopiclona y/o sus sales, isómeros y/o combinaciones.

Copolímero (b)

Los copolímeros (a) se componen esencial o totalmente a base de ésteres de C₁ a C₄ del ácido acrílico o metacrílico que se han polimerizado por radicales, y de otros monómeros del tipo de (met)acrilatos, que tienen grupos amino 25 terciarios funcionales. Unos apropiados monómeros con grupos amino terciarios funcionales se exponen en el documento de patente de los EE.UU. US 4 705 695, desde la columna 3, línea 64 hasta la columna 4, línea 13. En particular han de mencionarse el acrilato de dimetilamino-etilo, el acrilato de 2-dimetilamino-propilo, el metacrilato de dimetilamino-propilo, el acrilato de dimetilamino-bencilo, el metacrilato de dimetilamino-bencilo, el acrilato de (3-dimetilamino-2,2-dimetil)propilo, el metacrilato de dimetilamino-2,2-dimetil)propilo, el acrilato de (3-dietilamino-2,2-dimetil)propilo y el acrilato de dietilamino-2,2-dimetil)propilo. Es especialmente preferido el metacrilato de 30 dimetilamino-etilo.

El contenido de los monómeros con grupos amino terciarios en el copolímero puede estar situado ventajosamente entre 30 y 70 % en peso, de manera preferida entre 40 y 60 % en peso. Las proporciones de los ésteres de C₁ a C₄ del ácido acrílico o metacrílico son de 70 - 30 % en peso. Han de mencionarse el metacrilato de metilo, el metacrilato de etilo, el metacrilato de butilo, el acrilato de metilo, el acrilato de etilo y el acrilato de butilo.

35 Un copolímero de (met)acrilato con grupos amino terciarios, correspondiente al componente (b), puede estar constituido p.ej. a base de 20 - 30 % en peso de metacrilato de metilo, 20 - 30 % en peso de metacrilato de butilo y 60 - 40 % en peso de metacrilato de dimetilamino-etilo. La proporción del componente (a) en la formulación es de manera preferida de 50 - 90 % en peso.

40 Los copolímeros (b) se obtienen de una manera de por sí conocida mediante una polimerización en sustancia, en solución, en perlas o en emulsión catalizada por radicales. Ellos deben ser llevados, antes del tratamiento, a un apropiado intervalo de tamaños de partículas mediante unos apropiados procesos de molienda, desecación o atomización. Son apropiados los granulados y polvos. Unos apropiados productos comerciales son p.ej. el EUDRAGIT® E 100 (en forma de granulado) o el EUDRAGIT® E PO (en forma de polvo).

Componente (c)

45 Componente (c): de 5 a 50, de manera preferida de 10 a 20 % en peso (referido al componente copolímero (b)) de un ácido carboxílico de C₁₂ a C₂₂. El componente (c) es importante para la elaborabilidad. Se prefieren unos ácidos monocarboxílicos de C₁₂ a C₂₂ no ramificados. Pueden ser eventualmente apropiados también unos derivados ramificados de las mencionadas sustancias.

50 Unos ácidos monocarboxílicos de C₁₂ a C₂₂ son p.ej. en particular el ácido láurico y el ácido mirístico. Se prefieren el ácido palmítico y el ácido esteárico.

Agentes emulsionantes con un valor de HLB de por lo menos 14

Unos agentes emulsionantes con un valor de HLB de por lo menos 14 deben de estar contenidos en menos de 3 % en peso, de manera preferida en menos de 2 ó 1 % en peso, y en particular no debe estar contenido ninguno de tales agentes emulsionantes. El motivo de esto se encuentra en la estructura de polvo del material de partida, en la

que sobresale especialmente el sabor propio inherente de tales agentes emulsionantes. De modo sorprendente, al contrario que la enseñanza del documento WO 02/67906, mediando el uso del procedimiento especial de acuerdo con el invento es posible prescindir del empleo de un agente emulsionante.

5 Los agentes emulsionantes o tensioactivos son unas sustancias interfacialmente activas con un carácter liobipolar, es decir que en su molécula deben de presentarse unos centros hidrófilos, no polares, lipófilos y polares, (P.H. List, Arzneiformenlehre [teoría de las formas medicamentosas], Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft [Sociedad editorial científica] mbH Stuttgart, 1982, capítulo 6.2.). Según sea la estructura molecular, se establece diferencia entre agentes emulsionantes ionógenos y no ionógenos.

10 El valor de HLB es una medida de la hidrofilia o respectivamente lipofilia de los agentes tensioactivos no iónicos, que fue introducida en 1950 por Griffin. Él se puede determinar experimentalmente mediante el método de valoración con fenol según Marszall; compárese "Parfümerie, Cosmetik" [perfumería y cosmética], tomo 60, 1979, páginas 444 - 448; otras menciones bibliográficas se pueden encontrar en el diccionario de Römpp, Chemie-Lexicon, 8ª edición, 1983, página 1750. Véase por lo demás p.ej. el documento US 4 795 643 (de Seth)).

15 Un valor de HLB (acrónimo de Hydrophile/Lipophile Balance = balance hidrófilo/lipófilo) se puede determinar con exactitud solamente en el caso de los agentes emulsionantes no iónicos. En el caso de los agentes emulsionantes aniónicos, este valor se puede determinar por cálculo, pero prácticamente está situado por encima o muy por encima de 14.

20 Por el concepto de "agentes emulsionantes con un valor de HLB situado por encima de 14" se entienden unos agentes emulsionantes no iónicos, hidrófilos con una región de valores de HLB de por lo menos 14 al igual que asimismo unos agentes emulsionantes aniónicos, hidrófilos y sus sales que tienen un valor de HLB calculado situado por encima de 14. Unos ejemplos de agentes emulsionantes con un valor de HLB situado por encima de 14 son p.ej. el laurilsulfato de sodio y el cetilestearyl sulfato de sodio, el estearato de sacarosa y el polisorbato 80.

Unos agentes emulsionantes con unos valores de HLB de menos que 14, tales como p.ej. el monoestearato de glicerol, pueden estar contenidos por el contrario también en unas proporciones de más que 3 % en peso.

25 **Materiales auxiliares usuales farmacéuticamente**

El polvo es incluido (embebido) en una matriz soluble en agua que está constituida a base de unos materiales auxiliares usuales farmacéuticamente.

Agentes de relleno y aglutinantes

30 La matriz soluble en agua es formada predominantemente a base de agentes de relleno y aglutinantes. Son éstos de manera preferida p.ej. unos mono-, di-, oligo- o polisacáridos solubles en agua o sus derivados y por lo demás unos péptidos, unas proteínas, etc. Unos ejemplos son p.ej. lactosa, fructosa, glucosa, dextrosa, galactosa, manitol, ramnosa, tragacanto, dextrina, goma guar, sorbitol, xilitol, isomaltosa, sacarosa, maltosa, una hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), unos materiales hidrolizados de almidones y unas gelatinas.

35 Las cantidades empleadas y la utilización de los usuales materiales agregados inertes en revestimientos de medicamentos o en recubrimientos son habituales para un experto en la especialidad. Unos usuales materiales agregados inertes pueden ser p.ej. unos agentes de separación, unos pigmentos, unos agentes estabilizadores, unos agentes antioxidantes, unos agentes formadores de poros, unos agentes favorecedores de la penetración, unas sustancias aromatizantes o unos agentes saboreantes. Ellos sirven como agentes auxiliares de la elaboración y deben de garantizar un procedimiento de producción seguro y reproducible así como una buena estabilidad en
40 almacenamiento a largo plazo o ellos alcanzan en la forma medicamentosa unas adicionales propiedades ventajosas.

Agentes de separación:

45 Los agentes de separación poseen por regla general unas propiedades lipófilas y se añaden por regla general a las suspensiones atomizables. Ellos impiden una aglomeración de los núcleos durante el recubrimiento con películas. Se prefieren un talco, el estearato de Mg o de Ca, un ácido silícico molido, un caolín o unos agentes emulsionantes no iónicos con un valor de HLB que está comprendido entre 3 y 8. Unas usuales cantidades empleadas para agentes de separación en los agentes de revestimiento y aglutinantes conformes al invento están situadas entre 0,1 y 10 % en peso, referidas a la forma medicamentosa.

Pigmentos:

5 La adición se efectúa sólo raramente en forma del material colorante soluble. Por regla general se dispersan unos pigmentos del tipo de óxidos de aluminio o de hierro. Unas cantidades empleadas usuales para pigmentos en los agentes de revestimiento y aglutinantes conformes al invento están situadas entre 1 y 10 % en peso, referidas a la forma medicamentosa.

Fundamentalmente, todas las sustancias empleadas deben de ser naturalmente inocuas toxicológicamente y han de ser utilizadas en los medicamentos sin riesgo para los pacientes.

10 Otros materiales agregados inertes pueden ser también agentes plastificantes. Unas cantidades usuales están situadas entre 0 y 50, de manera preferida entre 0 y 20, en particular entre 0 y 10 % en peso. De manera especialmente preferida, no obstante, está contenido a lo sumo un 5 % en peso o ningún agente plastificante, puesto que las formulaciones, mediante la presencia de los componentes (c), ya son con frecuencia suficientemente elásticos y un agente plastificante adicional puede conducir a una indeseada pegajosidad.

Agentes plastificantes:

15 Los agentes plastificantes pueden influir sobre la funcionalidad de la capa polimérica según sean el tipo (lipófilo o hidrófilo) y la cantidad añadida. Los agentes plastificantes alcanzan por interacción física con el polímero una disminución de la temperatura de transición vítrea y, en dependencia de la cantidad añadida, favorecen el recubrimiento con películas. Unas sustancias apropiadas tienen por regla general un peso molecular comprendido entre 100 y 20.000 y contienen uno o varios grupos hidrófilos en la molécula, p.ej. unos grupos hidroxilo, de ésteres o de aminas.

20 Unos ejemplos de unos agentes plastificantes apropiados son unos ésteres alquílicos del ácido cítrico, unos ésteres del glicerol, unos ésteres alquílicos del ácido ftálico, unos ésteres alquílicos del ácido sebácico, unos ésteres de sacarosa, unos ésteres de sorbitán, el sebacato de dietilo, el sebacato de dibutilo y los poli(etilenglicoles) desde 200 hasta 12.000. Unos agentes plastificantes preferidos son el citrato de trietilo (TEC), el acetil-citrato de trietilo (ATEC) y el sebacato de dibutilo (DBS). Por lo demás, se pueden mencionar unos ésteres que por regla general son líquidos a la temperatura ambiente, tales como unos citratos, ftalatos, sebacatos o el aceite de ricino. Se utilizan de manera preferida los ésteres del ácido cítrico y del ácido sebácico. También se pueden emplear mezclas de agentes plastificantes.

El procedimiento de producción

30 El procedimiento conforme al invento prevé la producción de una forma medicamentosa oral con desintegración y puesta en libertad inmediatas de la sustancia activa ya en la boca, por medio de una mezcladura intensa de los componentes (a), (b) y (c) en una masa fundida. Son apropiadas unas temperaturas de elaboración que están situadas en el intervalo de 80 a 200 °C, de manera preferida de 100 a 180 °C. De manera preferida, para la finalidad de efectuar la mezcladura intensa en una masa fundida, se emplea una extrusora de doble husillo. Después de la solidificación, la mezcla se muele para dar un polvo con un contenido de una sustancia activa. El tamaño medio de granos del polvo debe ser de 200 µm o menos, de manera preferida de 50 a 150 µm.

35 El tamaño medio de granos o respectivamente de partículas de los polvos se puede determinar de la siguiente manera: Por tamizado con chorros de aire, para la subdivisión sencilla del producto de la molienda en unas pocas fracciones. Este método es, en ese intervalo de medición, algo más inexacto que los métodos alternativos. Sin embargo, por lo menos un 70, de manera preferida un 90 % de las partículas, referido a la masa (distribución de la masa) deben de estar situados sin embargo en el intervalo de tamaños de 200 µm o menos, de manera preferida de 50 a 150 µm, que es conforme al invento. Un método de medición bien apropiado es la difracción de rayos láser para la determinación de la distribución de tamaños de partículas. Unos aparatos usuales en el comercio permiten efectuar la medición en aire (en un aparato Partikelsizer (clasificador de tamaños de partículas) de la entidad Malvern S 3.01) o de manera preferida en unos medios líquidos (Galai CIS 1 de la entidad LOT). Una premisa para la medición en unos medios líquidos es que el polímero no se ha de disolver en ellos o que las partículas no se han de modificar de otro modo durante la medición. Un medio apropiado es p.ej. una solución acuosa fuertemente diluida de polisorbato 80 (aproximadamente al 0,02 %).

40 El polvo con un contenido de una sustancia activa puede ser elaborado para formar una tableta, una tableta para chupar, unas tabletas liofilizadas, unas tabletas o pastillas moldeadas por colada, unos saquitos, unas tabletas para mascar, unos zumos secos, unos bombones y/o unos bombones rellenos con líquidos.

45 Esta elaboración se efectúa por regla general en varias etapas. En primer lugar, el polvo copolimérico con un contenido de una sustancia activa se puede mezclar con unos materiales auxiliares farmacéuticos y se puede prensar p.ej. directamente para formar tabletas, tabletas para chupar o tabletas para mascar. La mezcla puede ser

también empastada con agua, rellena dentro de un molde y liofilizada, de una manera tal que se obtengan unas tabletas liofilizadas. Unas tabletas o pastillas moldeadas por colada se pueden obtener mezclando el polvo copolimérico con un contenido de una sustancia activa, p.ej. con una solución de sacáridos a una temperatura elevada, dentro de un molde, p.ej. para tabletas o bombones y dejándola solidificarse por enfriamiento. Unos bombones rellenos con líquidos se pueden producir inyectando una mezcla líquida, que contiene el polvo copolimérico con un contenido de una sustancia activa p.ej. en una solución acuosa dentro de una envoltura que está constituida p.ej. a base de un azúcar y cerrando ésta a continuación.

Polvo con un contenido de una sustancia activa

- 10 El polvo con un contenido de una sustancia activa tiene un tamaño medio de granos de 200 µm o por debajo de éste, de manera preferida de 50 a 150 µm y contiene
- (a) una sustancia activa farmacéutica aniónica que se presenta en forma de una solución sólida y está incluida (embebida) en
 - 15 (b) un copolímero, que se compone de unos ésteres de C₁ hasta C₄ del ácido acrílico o metacrílico que se han polimerizado por radicales, y de otros monómeros del tipo de (met)acrilatos que tienen grupos amino terciarios funcionales, así como
 - (c) de 5 a 50 % en peso, referido a (b), de un ácido carboxílico de C₁₂ a C₂₂,
 - (d) con la condición de que no ha de estar contenido nada o ha de estar contenido menos que 3 % en peso, referido al copolímero, de un agente emulsionante con un valor de HLB de por lo menos 14.

20 Utilizaciones

El polvo con un contenido de una sustancia activa se puede utilizar para la producción de una forma medicamentosa oral con desintegración y puesta en libertad inmediatas de la sustancia activa ya en la boca, que después de una puesta en libertad durante por lo menos 30 segundos no provoca ningún sabor amargo. La forma medicamentosa puede presentarse en forma de tabletas prensadas o tabletas para chupar, tabletas liofilizadas, tabletas o pastillas moldeadas por colada, saquitos, tabletas para mascar, zumos secos, bombones y/o bombones rellenos con líquidos.

Valores de amargor

La comprobación del aislamiento del sabor puede efectuarse de una manera sencilla organolépticamente por degustación. En el caso de esta prueba, después de una puesta en libertad de la sustancia activa durante por lo menos 30 segundos todavía no debe ser perceptible ningún sabor o debe serlo un sabor ligeramente amargo. Más exacta es la determinación de los valores de amargor. La presencia de ningún sabor o de un sabor ligeramente amargo corresponde a unos valores de amargor situados por debajo de 1.000.

Los valores de amargor se pueden determinar de acuerdo con el método de DAB 1999 2.8.N8 (por determinación del valor de amargor).

35 Mientras que p.ej. el ibuprofeno tiene un valor de amargor situado en torno a 100.000, el valor conforme al invento para una sustancia activa aniónica incluida (embebida) está situado por regla general por debajo de 1.000, de manera preferida por debajo de 100. Un valor de amargor de 1.000 es suficiente por regla general en la práctica farmacéutica.

EJEMPLOS

Copolímeros utilizados en los Ejemplos:

- 40 EUDRAGIT® E PO: un polvo de un copolímero constituido a base del metacrilato de metilo, del metacrilato de butilo y del metacrilato de dimetilamino-etilo en la relación de 25 : 25 : 50 con un tamaño medio de partículas de 15 µm.
EUDRAGIT® E 100: un copolímero constituido a base del metacrilato de metilo, del metacrilato de butilo y del metacrilato de dimetilamino-etilo en la relación de 25 : 25 : 50 en la forma de un granulado.

45 La actividad de aislamiento del sabor se comprobó organolépticamente por degustación. En tal caso se determinó el período de tiempo que transcurre entre la recepción en la boca y la aparición del sabor amargo.

Ejemplo 1:

Formulación compuesta con 1 mol de unidades del metacrilato de dimetilamino-etilo, contenida en el copolímero EUDRAGIT® E PO : 1 mol del ácido esteárico : 0,66 moles del ibuprofeno : 0,18 moles del talco.

50 Se pesaron inicialmente 39,42 g del EUDRAGIT® E PO, 35,2 g del ácido esteárico, 16,9 g del ibuprofeno y 8,4 g del talco y se añadieron en común a la amasadora de medición IKA que previamente había sido calentada a 100 °C, donde la mezcla se había amasado a una temperatura del producto de 100 °C durante 20 min con 60 rpm (con 2 paletas amasadoras). La mezcla se sacó de la amasadora de medición y se enfrió con hielo seco. Si se toma 1 g de esta formulación compuesta en la boca, ella no tiene ningún sabor amargo después de 2 min.

Ejemplo 2:

Formulación compuesta con 1 mol de unidades del metacrilato de dimetilamino-etilo, contenida en el copolímero EUDRAGIT® E PO : 0,5 moles del ácido esteárico : 0,66 moles del ibuprofeno : 0,18 moles del talco.

- 5 Se pesaron inicialmente 47,85 g del EUDRAGIT® E PO, 21,38 g del ácido esteárico, 20,5 g del ibuprofeno y 10,25 g del talco y se añadieron en común a la amasadora de medición IKA que previamente había sido calentada a 100 °C, donde la mezcla se había amasado a una temperatura del producto de 100 °C durante 20 min con 60 rpm (con 2 paletas amasadoras). La mezcla se sacó de la amasadora de medición y se enfrió con hielo seco.
Si se toma 1 g de esta formulación compuesta en la boca, ella tiene desde ningún sabor amargo hasta uno ligeramente amargo después de 2 min.

Ejemplo 3:

Formulación compuesta con 1 mol de unidades del metacrilato de dimetilamino-etilo, contenida en el copolímero EUDRAGIT® E PO : 0,65 moles del ácido esteárico : 0,65 moles del ibuprofeno : 0,18 moles del talco.

- 15 Se pesaron inicialmente 44,8 g del EUDRAGIT® E PO, 26,4 g del ácido esteárico, 19,2 g del ibuprofeno y 9,6 g del talco y se añadieron en común a la amasadora de medición IKA que previamente había sido calentada a 100 °C, donde la mezcla se había amasado a una temperatura del producto de 100 °C durante 20 min con 60 rpm (con 2 paletas amasadoras). La mezcla se sacó de la amasadora de medición y se enfrió con hielo seco.
Si se toma 1 g de esta formulación compuesta en la boca, ella no tiene ningún sabor amargo después de 2 min.

Ejemplo 4:

Formulación compuesta con 1 mol de unidades del metacrilato de dimetilamino-etilo, contenida en el copolímero EUDRAGIT® E PO : 0,33 moles del ácido esteárico : 0,66 moles del ibuprofeno : 0,18 moles del talco.

- 20 Se pesaron inicialmente 51,6 g del EUDRAGIT® E PO, 15,23 g del ácido esteárico, 22,1 g del ibuprofeno y 11 g del talco y se añadieron en común a la amasadora de medición IKA que previamente había sido calentada a 100 °C, donde la mezcla se había amasado a una temperatura del producto de 100 °C durante 20 min con 60 rpm (con 2 paletas amasadoras). La mezcla se sacó de la amasadora de medición y se enfrió con hielo seco.
Si se toma 1 g de esta formulación compuesta en la boca, ella no tiene ningún sabor amargo después de 1 min.

Ejemplo 5:

Formulación compuesta con 1 mol de unidades del metacrilato de dimetilamino-etilo, contenida en el copolímero EUDRAGIT® E PO : 0,34 moles del ácido esteárico : 1 mol del ibuprofeno : 0,27 moles del talco.

- 30 Se pesaron inicialmente 34,73 g del EUDRAGIT® E PO, 15,52 g del ácido esteárico, 33,1 g del ibuprofeno y 16,58 g del talco y se añadieron en común a la amasadora de medición IKA que previamente había sido calentada a 100 °C, donde la mezcla se había amasado a una temperatura del producto de 100 °C durante 20 min con 60 rpm (con 2 paletas amasadoras). La mezcla se sacó de la amasadora de medición y se enfrió con hielo seco.
Si se toma 1 g de esta formulación compuesta en la boca, ella no tiene ningún sabor amargo después de 1 min.

Ejemplo comparativo 6: (sustancia activa cafeína, que no es de acuerdo con el invento)

Formulación compuesta con 1 mol de unidades del metacrilato de dimetilamino-etilo, contenida en el copolímero EUDRAGIT® E PO : 0,5 moles del ácido esteárico : 1,58 moles de cafeína (p.f.: 234 - 239 °C).

- 40 Se pesaron inicialmente 41,47 g del EUDRAGIT® E PO, 18,53 g del ácido esteárico, 40 g de la cafeína y se añadieron en común a la amasadora de medición IKA que previamente había sido calentada a 100 °C, donde la mezcla se había amasado a una temperatura del producto de 100 °C durante 20 min con 60 rpm (con 2 paletas amasadoras). La mezcla se sacó de la amasadora de medición y se enfrió con hielo seco.
Si se toma 1 g de esta formulación compuesta en la boca, ella tiene un sabor amargo después de 10 s.

Ejemplo comparativo 7: (sin ácido esteárico)

Formulación compuesta con 1 mol de unidades del metacrilato de dimetilamino-etilo, contenida en el copolímero EUDRAGIT® E PO : 0,67 moles del ibuprofeno : 0,18 moles del talco.

- 50 Se pesaron inicialmente 60 g del EUDRAGIT® E PO, 26,4 g del ibuprofeno y 13,2 g del talco y se añadieron en común a la amasadora de medición IKA que previamente había sido calentada a 100 °C, donde la mezcla se había amasado a una temperatura del producto de 100 °C durante 20 min con 60 rpm (con 2 paletas amasadoras). La mezcla se sacó de la amasadora de medición y se enfrió con hielo seco.
Si se toma 1 g de esta formulación compuesta en la boca, ella tiene un sabor amargo después de 10 s.

Ejemplo comparativo 8: (sustancia activa paracetamol, que no es de acuerdo con el invento)

Formulación compuesta con 1 mol de unidades del metacrilato de dimetilamino-etilo, contenida en el copolímero EUDRAGIT® E PO : 0,5 moles del ácido esteárico : 2,03 moles del paracetamol (p.f.: 168 -172 °C).

60

Se pesaron inicialmente 41,47 g del EUDRAGIT® E PO, 18,53 g del ácido esteárico y 40 g del paracetamol y se añadieron en común a la amasadora de medición IKA que previamente había sido calentada a 100 °C, donde la mezcla se había amasado a una temperatura del producto de 100 °C durante 20 min con 60 rpm (con 2 paletas amasadoras). La mezcla se sacó de la amasadora de medición y se enfrió con hielo seco.

5 Si se toma 1 g de esta formulación compuesta en la boca, ella tiene inmediatamente un sabor amargo.

Ejemplo comparativo 9: (sustancia activa paracetamol, que no es de acuerdo con el invento)

Formulación compuesta con 1 mol de unidades del metacrilato de dimetilamino-etilo, contenida en el copolímero EUDRAGIT® E : 0,5 moles del ácido esteárico : 1 mol de paracetamol.

10 Se extrudieron 41,5 % del EUDRAGIT® E 100, 18,53 % del ácido esteárico, 40 % del paracetamol en común en una extrusora de doble husillo de 18 mm en un intervalo de temperaturas de 100 °C hasta 172 °C. En la zona de la extrusora, donde permanecían los 172 °C, el husillo estaba ejecutado de manera especialmente intensa para mezclar con el fin de conseguir una masa fundida homogénea.

La formulación compuesta resultante de esta manera tiene inmediatamente un sabor amargo.

15 Ejemplo 10:

Formulación compuesta con 1 mol de unidades del metacrilato de dimetilamino-etilo, contenida en el copolímero EUDRAGIT® E PO : 0,06 moles del ácido esteárico : 0,77 moles del ibuprofeno.

20 Se pesaron inicialmente 100 g del EUDRAGIT® E PO, 5 g del ácido esteárico y 50 g del ibuprofeno y se añadieron en común a la amasadora de medición IKA que previamente había sido calentada a 100 °C, donde la mezcla se había amasado a una temperatura del producto de 100 °C durante 20 min con 60 rpm (con 2 paletas amasadoras). La mezcla se sacó de la amasadora de medición y se enfrió con hielo seco.

Si se toma 1 g de esta formulación compuesta en la boca, ella tiene un sabor amargo después de 30 - 60 s min

Ejemplo 11:

25 Formulación compuesta con 1 mol de unidades del metacrilato de dimetilamino-etilo, contenida en el copolímero EUDRAGIT® E PO : 0,12 moles del ácido esteárico : 0,77 moles del ibuprofeno.

Se pesaron inicialmente 100 g del EUDRAGIT® E PO, 10 g del ácido esteárico y 50 g del ibuprofeno y se añadieron en común a la amasadora de medición IKA que previamente había sido calentada a 100 °C, donde la mezcla se había amasado a una temperatura del producto de 100 °C durante 20 min con 60 rpm (con 2 paletas amasadoras).

30 La mezcla se sacó de la amasadora de medición y se enfrió con hielo seco.

Si se toma 1 g de esta formulación compuesta en la boca, ella después de 1 min tiene un sabor amargo.

Ejemplo comparativo 12: (compuesto de alcohol de C₁₂ en lugar del ácido esteárico)

Formulación compuesta con 1 mol de unidades del metacrilato de dimetilamino-etilo, contenida en el copolímero EUDRAGIT® E PO : 0,34 moles de dodecanol : 0,77 moles del ibuprofeno.

35 Se pesaron inicialmente 100 g del EUDRAGIT® E PO, 20 g del dodecanol y 50 g del ibuprofeno y se añadieron en común a la amasadora de medición IKA que previamente había sido calentada a 100 °C, donde la mezcla se había amasado a una temperatura del producto de 100 °C durante 20 min con 60 rpm (con 2 paletas amasadoras). La mezcla se sacó de la amasadora de medición y se enfrió con hielo seco.

40 Si se toma 1 g de esta formulación compuesta en la boca, ella tiene un sabor amargo después de 20 s y tiene además el desagradable sabor del dodecanol.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la producción de una forma medicamentosa oral con desintegración y puesta en libertad inmediatas de la sustancia activa ya en la boca, mediante una mezcladura intensa
- 5 (a) de una sustancia activa farmacéutica aniónica con
 (b) un copolímero que se compone de unos ésteres de C₁ hasta C₄ del ácido acrílico o metacrílico, que se han polimerizado por radicales, y de otros monómeros del tipo de (met)acrilatos que tienen grupos amino terciarios funcionales, así como
 (c) de 5 a 50 % en peso, referido al componente (b), de un ácido carboxílico de C₁₂ a C₂₂
- 10 en una masa fundida, por solidificación de la mezcla y por molienda para dar un polvo que contiene la sustancia activa con un tamaño medio de granos de 200 µm o menos, por inclusión (embebimiento) del polvo en una matriz soluble en agua, que está constituida a base de materiales auxiliares farmacéuticamente usuales, con la condición de que no ha de estar contenido más de 3 % en peso, referido al copolímero, de unos agentes emulsionantes con un valor de HLB de por lo menos 14.
- 15 2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que con la finalidad de efectuar la mezcladura intensa en una masa fundida se emplea una extrusora de doble husillo.
3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado por que se extrude a unas temperaturas situadas en el intervalo de 80 a 200 °C..
- 20 4. Procedimiento de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 hasta 3, caracterizado porque la inclusión (embebimiento) del polvo en la matriz soluble en agua se efectúa por prensado, moldeo por colada, granulación o liofilización.
5. Un polvo con un contenido de una sustancia activa con un tamaño medio de granos de 200 µm o por debajo, que contiene
- 25 (a) una sustancia activa farmacéutica aniónica que se presenta en forma de una solución sólida y está incluida (embebida) en
 (b) un copolímero, que se compone de unos ésteres de C₁ hasta C₄ del ácido acrílico o metacrílico, que se han polimerizado por radicales, y de otros monómeros del tipo de (met)acrilatos que tienen grupos amino terciarios funcionales, así como
 (c) de 5 a 50 % en peso, referido a (b), de un ácido carboxílico de C₁₂ a C₂₂,
 30 (d) con la condición de que no ha de estar contenido nada, o ha de estar contenido menos de 3 % en peso, referido al copolímero, de un agente emulsionante que tiene un valor de HLB de por lo menos 14.
6. Un polvo con un contenido de una sustancia activa de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado porque como sustancia activa aniónica (a) está contenido un agente analgésico aniónico o respectivamente un agente antirreumático aniónico o un antibiótico aniónico.
- 35 7. Un polvo con un contenido de una sustancia activa de acuerdo con la reivindicación 5 ó 6, caracterizado porque como sustancia activa aniónica (a) están contenidos acamprosato, aceclofenaco, acemetacina, acetilcisteína, ácido acetilsalicílico, acetiltirosina, acipimox, acitretina, alanina, ácido alendrónico, ametopterina, aminoácidos, amoxicilina, ampicilina, ácido ascórbico, atorvastatina, azidocilina, aztreonam, bacampicilina, baclofeno, benazepril, bendamustina, bencilpenicilina, bezafibrato, biotina, bornaprina, bumetanida, cabastina, ácido canrenoico, ácido carbamoilfenoxiacético, carbidopa, carbimazol, carbocisteína, carisoprodol, cefacloro, cefadroxil, cefalexina, cefazolina, cefepima, cefetamet, cefixima, cefotaxima, cefotiam, cefoxitina, cefpodoxima, ceftazidima, ceftibuteno, ceftriaxona, cefuroxima, cetirizina, ácido quenodesoxicólico, clorambucil, cidofovir, cilastatina, cilazapril, cinoxacina, ciprofloxacina, besilato de cisatracurio, ácido clavulánico, ácido clodrónico, clorazepato, ácido cromoglicico, desmeninol, diclofenaco, dicloxacilina, enoxacina, eprosartán, ácido etacrínico, ácido etidrónico, etofilina, etomidato,
- 40 felbinaco, felodipina, fenofibrato, fexofenadina, flavoxato, fleroxacina, flucloxacilina, ácido flufenámico, flumazenil, flupirtina, flurbiprofeno, fluvastatina, fosfomicina, fosinopril, furosemida, ácido fusídico, gabapentina, gemfibrozil, ácido ibandrónico, ibuprofeno, iloprost, imidapril, imipenemo, indometacina, irinotecán, isradipina, ketoprofeno, lercanidipina, levodopa, levofloxacina, liotironina, ácido lipónico, lisinopril, lodoxamida, lomefloxacina, lonazolaco, loracarbef, loratadina, lovastatina, ácido mefenámico, meropenemo, mesalazina, metamizol, metotrexato, metildopa, mezlocilina, moxipril, montelukast, moxifloxacina, mupirocina, naproxeno, natamicina, nateglinida, nedocromil,
- 50 ácido nicotínico, nifedipina, nilvadipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, norfloxacina, ofloxacina, olsalazina, ácido orótico, oxacilina, ácido pamidrónico, ácido pangámico, penicilamina, fenoximetilpenicilina, polisulfato de pentosano, perindopril, petidina, ácido pipemídico, piperacilina, pirenoxina, piretanida, probenecida, proglumida, propicilina, prostaglandinas, quinapril, quinaprilato, ramipril, repaglinida, reserpina, ácido risedrónico, ácido salicílico,
- 55 sulfasalazina, espirapril, sulbactam, sulfasalazina, sultamicilina, tazaroteno, tazobactam, telmisartán, tiagabina, ácido

tiaprofenoico, tilidina, ácido tiludrónico, trandolapril, ácido tranexámico, ácido valproico, vigabatrina, vincamina, vinpocetina, zanamivir, ácido zoledrónico, zopiclona y/o sus sales, isómeros y/o combinaciones.

5 8. Utilización de un polvo con un contenido de una sustancia activa de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 5 hasta 7 para la producción de una forma medicamentosa oral con desintegración y puesta en libertad inmediatas de la sustancia activa ya en la boca, que después de una puesta en libertad durante por lo menos 30 segundos no provoca ningún sabor o provoca solamente un sabor ligeramente amargo.

10 9. Utilización de un polvo con un contenido de una sustancia activa de acuerdo con la reivindicación 8, para la producción de formas medicamentosas tales como tabletas o tabletas para chupar prensadas, tabletas liofilizadas, tabletas o pastillas moldeadas por colada, saquitos, tabletas para mascar, zumos secos, bombones y/o bombones rellenos con líquidos.