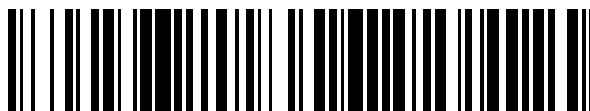


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 666 475**

51 Int. Cl.:

A61K 47/02	(2006.01)
A61K 9/70	(2006.01)
A61K 9/46	(2006.01)
A61K 9/20	(2006.01)
A61K 9/00	(2006.01)
A61K 31/451	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.02.2003 PCT/EP2003/01052**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.08.2003 WO03070227**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.02.2003 E 03742449 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.04.2018 EP 1476140**

54 Título: **Preparación medicinal en forma de película o en forma de oblea con el sabor enmascarado**

30 Prioridad:

21.02.2002 DE 10207394

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

04.05.2018

73 Titular/es:

**LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG
(100.0%)
Lohmannstrasse 2
56626 Andernach , DE**

72 Inventor/es:

**RADEMACHER, TINA;
SEIBERTZ, FRANK;
BRANDT, PETRA;
VON FALKENHAUSEN, CHRISTIAN y
KRUMME, MARKUS**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 666 475 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

Preparación medicinal en forma de película o en forma de oblea con el sabor enmascarado

5 La invención se refiere a preparaciones de principios activos para administrar por vía oral, en forma de película o en forma de oblea, delgadas, para la administración de principios activos, preferiblemente principios activos farmacéuticos. Los principios activos se administran preferiblemente a través de la mucosa oral. Cuando las preparaciones de principio activo se tragan, los principios activos se liberan en el estómago y/o el intestino.

10 En formas de administración convencionales, tales como por ejemplo, comprimidos que se descomponen en el estómago y liberan ahí el principio activo, el efecto del fármaco suele comenzar generalmente con un retraso considerable. Aunque esta desventaja se atenúa en el caso de los comprimidos, que ya se descomponen en la boca y cuyo principio activo se absorbe a través de la mucosa oral, una proporción considerable de la preparación de principio activo llega al estómago con la saliva y, por lo tanto, no está disponible para una rápida resorción a través de la mucosa oral. Además, después de la resorción gastrointestinal del principio activo, este sufre una degradación metabólica relativamente rápida en el hígado (efecto de "primer paso").

15 Por esta y otras razones, las formas de administración delgadas tales como, por ejemplo, las preparaciones en forma de película o de oblea, resultan ventajosas. Debido al poco espesor en comparación con la superficie, se proporciona una trayectoria de difusión corta cuando una forma terapéutica de este tipo se aplica, por ejemplo, a la mucosa oral. Esto conduce a una liberación rápida del principio activo, el cual se puede absorber rápida y directamente a través de la mucosa oral.

20 Los soportes planos de principios activos ya se han desarrollado y preparado para diversos fines. Como base para esta forma de administración, se puede considerar el documento DE-OS 27 46 414, que describe una banda de tipo película constituida por el principio activo, aglutinante y otros excipientes. Debido al espesor, la densidad y el ancho homogéneos, existe una relación directa entre una unidad de longitud de la banda y la dosis de principio activo contenida en ella. Las ventajas de la dosificación continua también han sido reconocidas por otros solicitantes y se han descrito en versiones individuales específicas. De este modo, el documento DE-PS 36 30 603 describe un material de soporte plano, por ejemplo, en forma de papel cortable con un recubrimiento que contiene el principio activo, en donde este último se puede liberar en forma de dosis después de una división previa, desde el material de soporte en unidades de dosificación.

30 En el documento DE-OS 196 52 188 se describe una preparación medicinal plana que es adecuada para la aplicación y la liberación del analgésico opiáceo buprenorfina en la cavidad oral. Sin embargo, en esta forma de administración, una gran parte de la cantidad de principio activo contenida en su interior se transporta al estómago a través de la saliva y se metaboliza, ya que esta forma de administración no es mucoadhesiva o no es suficientemente mucoadhesiva.

35 En el documento US 2001/0006677 A1 se describe una película fina efervescente, soluble en agua, extruida de forma termofusible para una administración controlada del principio activo. Una película de este tipo incluye un aglutinante soluble en agua y con capacidad de hincharse, un principio activo, un "par efervescente" y opcionalmente otros componentes. El efecto efervescente se produce a través del "par efervescente", un agente efervescente a base de un componente ácido y un componente básico.

40 Aunque en la técnica anterior se conocen las ventajas generales de las formas de administración planas, p. ej., la administración ya mencionada de principios activos más rápida y la mayor facilidad de dosificación, así como la posibilidad de una ingesta discreta, es decir, sin la ayuda de líquidos, otras ventajas en la producción y la posibilidad de estampación durante la fabricación, lo que permite aumentar la seguridad de la toma.

45 A pesar de las ventajas descritas, tales formas de administración de forma plana hasta ahora apenas se han expandido. Presumiblemente, muchos fabricantes de productos farmacéuticos consideran que el beneficio es demasiado bajo en comparación con las formas de administración convencionales, por lo que no parece que valga la pena desarrollar productos de este tipo para obtener la aprobación de acuerdo con la ley sobre productos farmacéuticos. En particular, si se trata de un principio activo ya administrable por vía oral, se evita el esfuerzo de desarrollar una forma de administración alternativa, incluso si se conocen los beneficios asociados.

50 Otra causa de la escasa aceptación de las formas de administración oral de forma plana reside supuestamente en un cumplimiento insuficiente por parte del paciente. Muchos principios activos se caracterizan por un sabor amargo, de modo que su administración oral, en particular durante la resorción del principio activo a través de la membrana de la mucosa oral, está acompañada por una sensación de sabor desagradable. Esta sensación de sabor desagradable conduce a una menor aceptación de las formas de administración oral en forma plana por parte de los pacientes.

55 En el caso de los comprimidos y las cápsulas que se descomponen en el estómago y liberan allí el principio activo, los problemas asociados con el sabor amargo de los principios activos generalmente se resuelven revistiendo la forma terapéutica con un revestimiento de sabor neutro.

Sin embargo, para preparaciones medicinales delgadas con forma plana, que liberan el principio activo en la cavidad oral, un recubrimiento de esta forma de administración con un revestimiento de sabor neutro no se considera. Este enfoque de enmascaramiento del sabor es particularmente evidente en formas de administración mucoadhesivas y/o que se descomponen rápidamente de forma plana, en las que el principio activo se debe liberar lo más rápidamente posible y ser reabsorbido por la mucosa oral, o en formas de administración que se aplican como un sistema puramente mucoadhesivo durante largos períodos de tiempo.

El documento WO 01/70194 A1 presenta películas rápidamente solubles, comestibles que contienen una resina de intercambio iónico como medio para enmascarar el sabor, así como un principio activo farmacéutico cuyo sabor está enmascarado, por ejemplo, dextrometorfano. El principio activo farmacéutico se adsorbe a la resina de intercambio iónico.

El objeto de la invención era, por lo tanto, proporcionar preparaciones medicinales planas de tipo laminar para la administración de principios activos a través de la mucosa oral, que no presentaran o que redujeran enormemente las desventajas de una sensación gustativa problemática y en las que no fuera necesaria una adsorción de los principios activos a resinas de intercambio iónico.

De acuerdo con la invención, este objeto se consigue mediante preparaciones medicinales en forma de película o en forma de oblea según la reivindicación 1, así como con el uso de una sustancia generadora de dióxido de carbono como aditivo para enmascarar el sabor según la reivindicación 22, así como con las realizaciones preferidas descritas en las reivindicaciones dependientes.

Las preparaciones medicinales de acuerdo con la invención se caracterizan porque tienen una matriz que está formada a partir de al menos un polímero formador de matriz y en la que se encuentra disuelto o disperso, además de al menos un principio activo, que tiene sabor amargo, según la reivindicación 1, que se reabsorbe a través de la mucosa oral o en el estómago y/o el intestino, al menos una sustancia generadora de dióxido de carbono. La sustancia generadora de dióxido de carbono mencionada se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio e hidrogenocarbonato de potasio, y esa sustancia no se presenta en combinación con un componente ácido.

El uso de generadores de dióxido de carbono ya se ha descrito en chicles medicinales. Por lo tanto, el documento de Patente de Estados Unidos nº 4.639.368 describe que los generadores de dióxido de carbono pueden estar incluidos preferiblemente como gránulos finos con un tamaño inferior a 10 µm en la materia prima del chicle.

Como sustancias generadoras de dióxido de carbono para las preparaciones medicinales de esta memoria, se contemplan sales monobásicas y dibásicas farmacéuticamente aceptables de ácido carbónico, p. ej., hidrogenocarbonatos o carbonatos de metales alcalinos, carbonatos de metales alcalinotérreos o carbonato de amonio y sus mezclas, pero también se pueden usar otros generadores de dióxido de carbono fisiológicamente inocuos. Como sustancias liberadoras de dióxido de carbono de acuerdo con la invención se pueden mencionar hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio o carbonato de potasio. Las sustancias generadoras de dióxido de carbono son conocidas por el experto en la técnica y pueden ser eficaces en combinación.

Sorprendentemente, las sensaciones gustativas se modifican de tal manera en el caso de una aplicación oral de una preparación medicinal de acuerdo con la invención que contiene un generador de dióxido de carbono sin aditivo ácido, que las sustancias o los principios activos de sabor amargo ya no muestran esa sensación de sabor desagradable o se reduce en gran medida.

Las preparaciones medicinales de acuerdo con la invención son adecuadas para una gran cantidad de principios activos diferentes.

Un requisito previo para una aplicación transmucósica, p. ej., bucal o sublingual, en la cavidad oral es sin embargo que la mucosa oral presente una permeabilidad suficiente hacia el principio activo, teniendo en cuenta la dosis necesaria. Por su parte, la permeabilidad a su vez depende en gran medida de las propiedades fisicoquímicas del principio activo. En el caso de preparaciones farmacéuticas de acuerdo con la invención que se tienen que tragar, es un requisito previo que los principios activos se reabsorban en el estómago y/o el intestino.

Ejemplos de principios activos que son adecuados para una administración junto con la preparación medicinal de esta memoria, son antipiréticos y analgésicos, por ejemplo, ibuprofeno, acetaminofeno o aspirina; laxantes, por ejemplo, fenoltalein-dioctilsulfosuccinato de sodio, supresores del apetito, por ejemplo, anfetaminas, fenilpropanolamina, clorhidrato de fenilpropanolamina o cafeína; antiácidos, por ejemplo, carbonato de calcio; antiasmáticos, por ejemplo, teofilina; antidiuréticos, por ejemplo, clorhidrato de difenoxilato; medios contra la flatulencia, por ejemplo, simeticona; antimigrañosos, por ejemplo, tartrato de ergotamina; psicofármacos, por ejemplo, haloperidol; espasmolíticos o sedantes, por ejemplo, fenobarbital (con o sin atropina); antihiperinéticos, por ejemplo, metildopa o metilfenidato; tranquilizantes, por ejemplo, benzodiazepinas, hidroxinamprobratos o fenotiazinas; antihistamínicos, por ejemplo, astemizol, maleato de clorfeniramina, maleato de piridamina, succinato de doxilamina, maleato de bromofeniramina, citrato de feniltoloxamina, clorhidrato de clorociclizina, maleato de feniramina o tartrato de fenindamina; descongestionantes, por ejemplo, clorhidrato de fenilpropanolamina, clorhidrato

- de fenilefrina, clorhidrato de pseudoefedrina, sulfato de pseudoefedrina, bitartrato de fenilpropanolamina o efedrina; bloqueantes del receptor beta, por ejemplo, propranolol; agentes deshabitantes del alcohol, por ejemplo, disulfiram; antitusivos, por ejemplo, benzocaína, dextrometorfano, bromhidrato de dextrometorfano, noscapina, citrato de carbetapentano o clorhidrato de clofedianol; suplementos de flúor, por ejemplo, fluoruro de sodio; antibióticos locales, por ejemplo, tetraciclinas o cleocina; suplementos de corticosteroides, por ejemplo, prednisona o prednisolona; inhibidores de la formación de bocio, por ejemplo, colchicina o alopurinol; antiepilépticos, por ejemplo, fenitoína sódica; antideshidratantes, por ejemplo, suplementos electrolíticos; antisépticos, por ejemplo, cloruro de cetilpiridinio; principios activos antiinflamatorios no esteroideos (antiflogísticos), por ejemplo, acetaminofeno, ibuprofeno, lisinato de dexibuprofeno, naproxeno o sus sales; principios activos gastrointestinales, por ejemplo, loperamida o famotidina; diversos alcaloides, por ejemplo, fosfato de codeína, sulfato de codeína o morfina; suplementos de oligoelementos, por ejemplo, cloruro de potasio, cloruro de cinc, carbonatos de calcio, óxido de magnesio u otras sales de metales alcalinos y alcalinotérreos; vitaminas; resinas de intercambio iónico, por ejemplo, colestiramina; reductores de colesterol y lípidos; agentes antiarrítmicos, por ejemplo, N-acetilprocainamida; o expectorantes, por ejemplo, guaifenesina.
- 15 Se pueden mencionar particularmente las siguientes principios activos: ketoprofeno, ibuprofeno, loperamida, selegelina, atipamezol, nicotina, quinina, brucina, paracetamol, dextrometorfano, cafeína y otras xantinas tales como teofilinas y teobrominas, pirazolona tal como metamizol, sulfato de magnesio, zopiclona o zolpidem.

También son adecuadas como principios activos las sustancias farmacológicamente activas que están contenidas en las siguientes clases o grupos: agonistas α -adrenérgicos; agonistas β -adrenérgicos; bloqueantes α -adrenérgicos; bloqueantes β -adrenérgicos; medios deshabitantes de alcohol; inhibidores de la aldosa reductasa; anabolizantes; analgésicos narcóticos, preferiblemente codeína, derivados de morfina; analgésicos no narcóticos, preferiblemente salicilatos y sus derivados; hormonas andrógenas; anestésicos; supresores del apetito; antihelmínticos (activos contra cestodos, nematodos, oncocerca, esquistosomas o trematodos); principios activos contra el acné; antialérgicos, antiamebícos (principios activos amebicidas); antiandrógenos; principios activos contra la angina de pecho; antiarrítmicos; principios activos antiarterioscleróticos; principios activos antiartríticos/antirreumáticos; principios activos antibacterianos (antibióticos), preferiblemente aminoglucósidos, amfenicoles, ansamicinas, β -lactamas (especialmente carbapenemos, cefalosporinas, cefamicinas, monolactamas, oxacefemos, penicilinas), lincosamidas, macrólidos, polipéptidos, tetraciclinas; principios activos antibacterianos sintéticos, preferiblemente 2,4-diaminopirimidinas, nitrofuranos, quinolonas y análogos, sulfonamidas, sulfonas; anticolinérgicos; anticonvulsivos; antidepresivos, preferiblemente antidepresivos bicíclicos, hidrazidas, hidrazinas, pirrolidonas, antidepresivos tetracíclicos; antidepresivos tricíclicos, imidas policíclicas; agentes antidiabéticos, preferiblemente biguanidas, derivados de sulfonilurea; principios activos antidiarreicos; antidiuréticos; antiestrógenos; principios activos antimicóticos/fungicidas, preferiblemente polienos; principios activos antimicóticos/fungicidas sintéticos, preferiblemente alilaminas, imidazoles, triazoles; principios activos contra el glaucoma; antigonadotropinas; principios activos contra la gota; antihistaminicos, preferiblemente derivados de alquilamina, aminoalquil éteres, derivados de etilendiamina, piperazinas, compuestos tricíclicos (especialmente fenotiazinas); principios activos antihiperlipoproteínémicos (hipolipemiantes), preferiblemente derivados del ácido ariloxialcánico (especialmente los derivados y análogos de ácido clofibrínico), sustancias secuestrantes de ácidos biliares (enmascarantes), inhibidores de HMG-CoA reductasa, derivados de ácido nicotínico, hormonas tiroideas y análogos de las mismas; principios activos antihipertensivos/hipotensivos, preferiblemente derivados de benzotiadiazina, derivados de N-carboxialquilo (péptido/lactama), derivados de guanidina, hidrazinas/ftalazinas, derivados de imidazol, compuestos de amonio cuaternario, derivados de quinazolina, derivados de reserpina, derivados de sulfonamida; principios activos contra el hipertiroidismo; principios activos contra la hipotensión; principios activos contra el hipotiroidismo; agentes antiinflamatorios no esteroideos (antiflogísticos), preferiblemente derivados del ácido aminoarilcarboxílico, derivados del ácido arilacético, derivados del ácido arilbutírico, derivados del ácido arilcarboxílico, derivados del ácido arilpropanoico, pirazoles, pirazolonas, derivados de ácido salicílico, tiazincarboxamidas; principios activos antimalaria, preferiblemente quinina y sus sales, ácidos y derivados; principios activos antimigraña; principios activos contra las náuseas; principios activos antineoplásicos, preferiblemente agentes alquilantes (especialmente alquilsulfonatos, aziridina, etileniminas y metilmelaminas, gases mostaza nitrogenados, nitrosoureas), principios activos antibióticos, antimetabolitos (especialmente análogos de ácido fólico, análogos de purina, análogos de pirimidina), enzimas, interferones, interleucinas; principios activos antineoplásicos hormonales, preferiblemente andrógenos, principios activos antiadrenales, antiandrógenos, antiestrógenos (especialmente inhibidores de aromatas); suplementos dietéticos antineoplásicos; principios activos antiparkinsonianos; principios activos contra feocromocitomas, principios activos contra Pneumocystis; principios activos para el tratamiento de la hipertrofia de la próstata; principios activos antiprotozoos, preferiblemente contra Leishmania, Trichomonas, Trypanosoma; principios activos antiprurícticos; principios activos antipsoriasis; principios activos antipsicóticos, preferiblemente butirofenonas, fenotiazinas, tioxantenos, otros principios activos tricíclicos, 4-arilpiperazinas, 4-arilpiperidinas; principios activos antipiréticos; medios contra las rickettsias; medios contra la seborrea; antisépticos, preferiblemente guanidinas, halógenos y compuestos de halógeno, nitrofuranos, fenoles, quinolinas; principios activos antiespásticos/antiespasmódicos; antitrombóticos; antitusivos; principios activos antiulcerosos; uricostáticos (antiurólitiásicos); antidotos; principios activos antivíricos, preferiblemente purinas, pirimidinonas; ansiolíticos, preferiblemente arilpiperazinas, derivados de benzodiazepinas, carbamatos; antagonistas de benzodiazepinas; broncodilatadores, preferiblemente derivados de efedrina, compuestos de amonio cuaternario, derivados de xantina; bloqueadores de los canales de calcio, preferiblemente arilalquilaminas, derivados de dihidropiridina, derivados de

5 piperazina; reguladores del calcio; cardiotónicos; acomplejantes y quelantes; antagonistas de la colecistoquinina; principios activos colediolíticos; coleréticos; colinérgicos; inhibidores de colinesterasa; reactivadores de colinesterasa; estimulantes del SNC; descongestivos; agentes profilácticos contra la caries dental; agentes despigmentantes; diuréticos, preferiblemente compuestos orgánicos de mercurio, pteridinas, purinas, esteroides, derivados de sulfonamidas, uracilos; agonistas del receptor de dopamina; principios activos contra ectoparásitos;

10 enzimas, preferiblemente enzimas digestivas, enzimas inactivadoras de penicilina, enzimas proteolíticas; principios activos inductores de enzimas; estrógenos esteroideos y no esteroideos; inhibidores de la secreción gástrica; glucocorticoides; principios activos estimulantes gonadales; hormonas gonadotrópicas; inhibidores de la hormona del crecimiento; factor de liberación de la hormona del crecimiento; estimulantes del crecimiento; principios activos hemolíticos; antagonistas de heparina; agentes hepatoprotectores, principios activos para el tratamiento de enfermedades hepáticas; inmunomoduladores; principios activos inmunosupresores; resinas de intercambio iónico; hormonas estimuladoras de la lactancia; agonistas de LH-RH; principios activos lipotrópicos; agentes contra el lupus eritematoso; mineralocorticoides; mióticos; inhibidores de la monoaminoxidasa; mucolíticos; relajantes musculares; antagonistas de narcóticos; principios activos neuroprotectores; nootrópicos; productos oftálmicos; hormonas ováricas; oxitócicos; inhibidores de pepsina; estimulantes peristálticos; progestágenos; inhibidores de prolactina; prostaglandinas y análogos; inhibidores de proteasa; estimulantes respiratorios; agentes esclerosantes; sedantes/hipnóticos, preferiblemente ureidos acíclicos, alcoholes, amidas, derivados de ácido barbitúrico, derivados de benzodiazepina, bromuros, carbamatos, derivados de cloral, piperidindionas, derivados de quinazolona; trombolíticos; hormonas tireotropas; uricosúricos; vasodilatadores (cerebrales); vasodilatadores (coronarios); vasodilatadores (periféricos); agentes vasoprotectores; vitaminas, precursores de vitaminas, extractos de vitaminas, derivados de vitaminas; vulnerarios.

25 Los principios activos con sabor particularmente desagradable son agentes antibacterianos a base de ácido piridoncarboxílico, considerándose particularmente desagradable el ácido 5-amino-1-ciclopropil-6,8-difluoro-7-(cis-3,5-dimetil-1-piperazinil)-1,4-dihidro-4-oxoquinolon-3-carboxílico, enoxacina, ácido pipemídico, ciprofloxacina, ofloxacina y pefloxacina, anticonvulsivos como zonisamida, antibióticos macrólidos como la eritromicina, antibióticos betalactámicos como las penicilinas o las cefalosporinas, principios activos psicotrópicos como clorpromazina, principios activos como sulpirina o medios antiulcerosos como la cimetidina.

30 La presente invención también comprende aquellas preparaciones que contienen una combinación de dos o más principios activos. Una preparación de este tipo puede ser ventajosa en muchos aspectos, ya que se puede incorporar cualquier tipo de principio activo terapéuticamente útil en la preparación de acuerdo con la invención. Como resultado, se pueden tratar varios síntomas o afecciones que se presentan simultáneamente con una combinación fija de principios activos en un solo medicamento.

35 Con objeto de facilitar la absorción del principio activo a través de la mucosa oral se proporciona, de acuerdo con una realización preferida, la adición de agentes que aceleran la absorción del principio activo (potenciador de la permeación). Los potenciadores de la permeabilidad adecuados son, en particular: propanodiol, dexpanntenol, ácido oleico; el o los potenciadores de la permeación se pueden seleccionar, por ejemplo, a partir del siguiente grupo: ácidos grasos saturados o insaturados, hidrocarburos, alcoholes grasos de cadena lineal o ramificada, dimetilsulfóxido, propilenglicol, decanol, dodecanol, 2-octildodecanol, glicerol, isopropilidenglicerol, transcutool (= dietilenglicol monoetiléter), DEET (= N,N-dietil-m-toluenamida), solketal, etanol u otros alcoholes, mentol y otros aceites esenciales o componentes de aceites esenciales, dietanolamida de ácido láurico, D-alfa-tocoferol y dexpanntenol.

También se pueden usar ventajosamente combinaciones de dos o más potenciadores.

45 La absorción del principio activo también se puede mejorar por medio de sustancias promotoras del riego sanguíneo que se pueden agregar a las preparaciones de acuerdo con la invención. Estas incluyen, en particular, mentol, eucaliptol, extracto de ginkgo, aceite de geranio, alcanfor, aceite de menta verde, aceite de enebro y romero. Estas sustancias promotoras del riego sanguíneo se pueden usar individualmente o en combinación, o también en combinación con una o varias de las sustancias potenciadoras de la permeación mencionadas anteriormente.

50 De acuerdo con una realización particular, las preparaciones medicinales en forma de película o en forma de oblea de acuerdo con la invención son capaces de descomponerse. Por ejemplo, se pueden diseñar como una forma de administración de descomposición rápida, es decir, en un intervalo de tiempo de 1 segundo a 3 minutos, o en una forma de administración de descomposición lenta, es decir, en un intervalo de tiempo de 3 a 15 minutos. Sin embargo, las formas de administración que se pueden chupar son el objeto de la presente invención.

55 Los sistemas que son mucoadhesivos, pero que no se descomponen o se degradan o lo hacen muy lentamente, se tienen que eliminar después liberar con éxito el principio activo, en donde el tiempo de retención del sistema puede ser de hasta varias horas.

El proceso de descomposición se debería completar sustancialmente en 15 minutos, siempre y cuando la forma terapéutica que se adhiere a la membrana mucosa durante este tiempo esté rodeada de un medio acuoso, p. ej., un fluido corporal. De acuerdo con realizaciones preferidas de la invención, las formas terapéuticas están diseñadas de manera que se descomponen 3 min, y más preferiblemente 60 s después de la introducción en un medio acuoso.

- Los tiempos de descomposición especificados se basan en la medición del tiempo de descomposición según Pharm. Eur. 2.9.1 "Zerfallszeiten von Tabletten und Kapseln". Los tiempos de descomposición indicados se pueden ajustar a los intervalos mencionados mediante el uso de polímeros formadores de matriz que tienen diferentes características de descomposición o solubilidad. Por ejemplo, una preparación medicinal a base de poli(alcohol vinílico) se descompone de forma significativamente más rápida que una preparación medicinal HPMC. Mezclando los componentes poliméricos correspondientes, es posible ajustar el tiempo de descomposición. Por otra parte, se conocen agentes desintegranes que "meten" agua en la matriz y la rompen desde dentro. En consecuencia, tales agentes desintegranes también se pueden agregar para ajustar el tiempo de descomposición.
- La matriz de las formas de administración de descomposición rápida de acuerdo con la invención contiene como sustancias básicas un polímero soluble en agua, o mezclas de tales polímeros. Preferiblemente se usan polímeros sintéticos o semisintéticos o biopolímeros de origen natural que forman películas y son solubles en agua. Particularmente adecuados son los polímeros que se seleccionan preferiblemente a partir del grupo que consiste en derivados de celulosa, poli(alcohol vinílico) (p. ej., Mowiol®), poliacrilatos y polivinilpirrolidona.
- Entre los derivados de celulosa son particularmente preferidos la hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica (p. ej., Walocel), hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y metilcelulosa. También se prefieren los polisacáridos solubles en agua de origen vegetal o microbiano, en particular pululano, xantano, alginatos, dextranos y pectinas. También son adecuadas las proteínas, preferiblemente la gelatina u otras proteínas formadoras de gel. Además son adecuados el almidón y los derivados de almidón; gelatina (varios tipos); polivinilpirrolidona; goma arábiga; pululano; acrilatos; poli(óxido de etileno), en particular los tipos Polyox 10, Polyox 80, Polyox 205, Polyox 301, Polyox 750 (firma Union Carbide); copolímeros de metilvinil éter y anhídrido maleico (copolímeros de Gantrez, en particular los tipos ES, MS, S; firma ISP Global Technologies GmbH).
- Para la construcción de una matriz que libera lentamente el principio activo, se da preferencia al uso de polímeros que se seleccionan a partir del grupo que comprende éter de celulosa, preferiblemente etilcelulosa, así como poli(alcohol vinílico), poliuretano, polimetacrilatos, polimetilmetacrilatos y derivados y copolímeros de los polímeros mencionados anteriormente.
- La baja solubilidad o la insolubilidad de la película de polímero en un medio acuoso, o incluso su configuración resistente al agua, tiene como consecuencia que la liberación del principio activo tiene lugar solo de forma lenta a través de las vías de difusión, con un coeficiente de difusión bajo, en caso de una formulación adecuada. Esto provoca una liberación lenta del principio activo.
- Para reducir la solubilidad o la tasa de liberación de la o las capas de liberación lenta, la capa de polímero se puede someter a un recocado. Por ejemplo, se puede usar un poli(alcohol vinílico) altamente hidrolizado como polímero base para la capa de liberación lenta insoluble, si éste se vuelve insoluble mediante el recocado.
- La liberación del principio activo tiene lugar en las preparaciones de acuerdo con la invención por medio de permeación a través de la mucosa oral. El requisito previo para ello es que la preparación plana durante el período de aplicación, es decir, en la medida de lo posible hasta la disolución o la descomposición de la preparación, esté en estrecho contacto con la mucosa. Mediante la selección de excipientes adecuados, se puede conseguir un contacto mejorado de la preparación medicinal de acuerdo con la invención con la mucosa oral. Por lo tanto, la preparación medicinal de acuerdo con una realización preferida de la invención, contiene un excipiente que confiere propiedades adhesivas o una mezcla de excipientes que imparte propiedades bioadhesivas o mucoadhesivas a la preparación. Se conocen ciertos excipientes que se pueden administrar por vía oral, farmacéuticamente aceptables que tienen propiedades adhesivas sobre la membrana mucosa. Ejemplos de tales sustancias mucoadhesivas son poli(ácido acrílico), carboximetilcelulosa, hidroximetilcelulosa, metilcelulosa, tragacanto, ácido alginico, gelatina y goma arábiga. Por otra parte, también se conocen varias sustancias no mucoadhesivas que desarrollan asimismo propiedades mucoadhesivas en determinadas relaciones de mezcla. Un ejemplo de una mezcla de este tipo es monooleato de glicerol/agua en una relación de 84:16 (Engström et al., Pharm. Tech. Eur. 7 [1995], nº 2, págs. 14-17).
- Cuando se usan excipientes bioadhesivos o mucoadhesivos, se prefiere que la forma de administración de la preparación de acuerdo con la invención esté constituida por una estructura de dos capas o multicapas. En virtud del hecho de que solo la capa o las capas orientadas hacia la mucosa oral o que están en contacto con ella son mucoadhesivas, pero no la capa o las capas localizadas de forma distal o externa, es posible evitar que la preparación pegue entre sí distintas partes de la membrana mucosa durante el período de aplicación, lo que produciría sensaciones bastante desagradables durante el uso. Las realizaciones preferidas, por lo tanto, tienen dos o varias capas, en donde una de las dos capas tiene propiedades bioadhesivas o mucoadhesivas, o en el caso de una construcción de varias capas, una de las capas. Esta estructura es preferida en el caso de sistemas que no se descomponen o no se degradan, o que lo hacen muy lentamente.
- En las realizaciones que, además de capas mucoadhesivas, también contienen capas no mucoadhesivas, estas últimas se diseñan preferiblemente de modo que tengan menos permeabilidad hacia el principio activo que en comparación con la capa bioadhesiva o mucoadhesiva. De este modo se puede evitar que el principio activo se libere en la saliva de la cavidad oral, lo que llevaría a pérdidas de principio activo.

Las preparaciones medicinales mencionadas son estructuras comparativamente densas y que preferiblemente tienen una densidad entre 0,3 g/cm³ y 1,7 g/cm³, más preferiblemente entre 0,5 g/cm³ y 1,5 g/cm³, y lo más preferiblemente entre 0,7 g/cm³ y 1,3 g/cm³.

5 El espesor total de las preparaciones de acuerdo con la invención es preferiblemente de 5 µm a 10 mm, preferiblemente de 30 µm a 2 mm y particularmente preferiblemente de 0,1 mm a 1 mm. Las preparaciones farmacéuticas pueden tener ventajosamente formas redondas, ovaladas, elípticas, triangulares, rectangulares o poligonales, pero también pueden tener cualquier forma redondeada.

La superficie de las preparaciones de acuerdo con la invención es generalmente lisa; sin embargo, puede ser ventajoso dotar a la superficie con elevaciones y depresiones, p. ej., en forma de granos o surcos.

10 La invención también incluye también preparaciones del tipo mencionado, que están en forma de espumas finas y sólidas. Las obleas en forma de espumas finas son ventajosas porque se adhieren rápidamente debido a su gran superficie específica, pero por otro lado también se descomponen rápidamente. La densidad de estas espumas solidificadas se encuentra preferiblemente entre 0,01 g/cm³ y 0,8 g/cm³, más preferiblemente entre 0,08 g/cm³ y 0,4 g/cm³, y lo más preferiblemente entre 0,1 g/cm³ y 0,3 g/cm³. El cálculo de la densidad se basa en el volumen ocupado o circundado por el cuerpo total de la espuma.

15 Las espumas mencionadas se pueden producir introduciendo y dispersando gases con la ayuda de dispositivos especiales de impacto de espuma, o disolviendo el gas a presión y una expansión posterior de la solución.

20 La matriz de las preparaciones medicinales de acuerdo con la invención tiene al menos un polímero formador de matriz. El o los polímeros formadores de matriz constituyen una parte integral de la matriz; el contenido en polímero es de al menos 3% en peso y como máximo de 98% en peso, preferiblemente de 7 a 80% en peso, particularmente preferible de 20 a 50% en peso, en cada caso referido a la preparación total. Las propiedades mucoadhesivas y las propiedades de descomposición están determinadas esencialmente por la naturaleza del o de los polímeros formadores de matriz y las proporciones relativas de estos polímeros en la preparación.

25 Con el fin de reducir adicionalmente la tendencia a la adherencia de las formas de administración, también es posible que las superficies de la forma de administración sean de forma desigual o irregular, preferentemente de forma ondulada o dotada de relieves. Una estructura superficial irregular de este tipo se puede producir, por ejemplo, mediante cavidades en forma de burbuja introducidas en la matriz del polímero.

30 Además de los polímeros formadores de matriz, los excipientes se pueden agregar opcionalmente a la matriz. Para este propósito se toman en consideración cargas (p. ej., SiO₂); colorantes y pigmentos (p. ej., amarillo de quinolina o TiO₂); desintegrantes, en particular desintegrantes, que atraen agua a la matriz y hacen estallar la matriz desde dentro (p. ej., Aerosil); emulsionantes (p. ej., ésteres de ácidos grasos de sorbitán polietoxilados tales como TWEEN® o alcoholes grasos polietoxilados tales como BRIJ®); plastificantes (p. ej., polietilenglicol, glicerina); edulcorantes (p. ej., aspartamo, sacarina); agentes conservantes (p. ej., ácido sórbico y sus sales) y agentes aromatizantes.

35 Además, como excipientes también se pueden añadir estabilizantes o antioxidantes, tales como p. ej., palmitato de ascorbilo, disulfito de sodio, vitamina E, vitamina A, vitamina C; tanto individualmente como combinados entre sí, o en combinación con otros excipientes.

De acuerdo con una realización preferida, las preparaciones de acuerdo con la invención contienen al menos una sustancia aromatizante y/o al menos un edulcorante y/o al menos un plastificante.

40 La composición de las preparaciones de acuerdo con la invención se explica a modo de ejemplo haciendo referencia a las siguientes formulaciones:

Ejemplo:

	Ejemplo 1	Ejemplo 2
Metolosa 60 SH 50	45,0	45,0
Aspartamo	10,0	10,0
Manitol	10,0	10,0
Mentol	5,0	5,0
Aroma	10,0	5,0
Dióxido de titanio	-	5,0

ES 2 666 475 T3

Hidrogenocarbonato de sodio	10,0	10,0
Loperamida	10,0	10,0

En una prueba de sabor se ha demostrado que la adición de 10% en peso de hidrogenocarbonato de sodio, lo que corresponde a 2,0 mg/oblea, produce una desaparición completa de la sensación de sabor amargo de la loperamida.

REIVINDICACIONES

1. Preparación medicinal en forma de película o de oblea adecuada para la administración oral de principios activos, en donde la preparación comprende una matriz que está formada por al menos un polímero formador de matriz y en la que al menos un principio activo con gusto amargo que se puede resorber a través de la mucosa oral o en el estómago y/o el intestino, así como al menos una sustancia formadora de dióxido de carbono, se disuelven o se dispersan, caracterizada porque la sustancia formadora de dióxido de carbono se selecciona a partir del grupo compuesto por hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio e hidrogenocarbonato de potasio, y no se presenta en combinación con un componente ácido, y porque el principio activo se selecciona a partir del grupo compuesto por antipiréticos, laxantes, supresores del apetito, antiácidos, antiasmáticos, antidiuréticos, medios contra la flatulencia, antimigrañosos, psicofármacos, espasmolíticos, sedantes, antihipercinéticos, tranquilizantes, antihistamínicos, descongestionantes, bloqueantes del receptor beta, agentes deshabitantes de alcohol, suplementos de flúor, antibióticos locales, suplementos de corticosteroides, inhibidores de la formación de bocio, antiepilépticos, antideshidratantes, antisépticos, acetaminofeno, naproxeno, principios activos gastrointestinales, alcaloides, suplementos de oligoelementos, reductores de colesterol y lípidos, agentes antiarrítmicos, expectorantes, xantinas, pirazolona, agonistas α -adrenérgicos, agonistas β -adrenérgicos, bloqueantes α -adrenérgicos, inhibidores de la aldosa reductasa, anabolizantes, analgésicos narcóticos, hormonas andrógenas, antihelmínticos, principios activos contra el acné, antialérgicos, principios activos amebicidas, antiandrógenos, principios activos contra la angina de pecho, principios activos antiarterioscleróticos, antibióticos, anticolinérgicos, anticonvulsivos, antidepresivos, agentes anti diabéticos, principios activos antidiarreicos, antidiuréticos, antiestrógenos, antimicóticos, principios activos contra el glaucoma, antagonodotropinas, principios activos contra la gota, sustancias secuestrantes de ácidos biliares, derivados de ácido nicotínico, hormonas tiroideas, principios activos antihipertensivos, principios activos contra el hipertiroidismo, principios activos contra el hipotiroidismo, principios activos contra la hipotonía, principios activos antimalaria, principios activos contra las náuseas, principios activos antineoplásicos, principios activos antiparkinsonianos, principios activos para el tratamiento de la hipertrofia de la próstata, principios activos antiprotozoos, principios activos antipruríticos, principios activos antipsoriasis, principios activos antipsicóticos, antitrombóticos, antitusivos, principios activos antiulcerosos, uricostáticos, principios activos antivíricos, broncodilatadores, bloqueadores de los canales de calcio, cardiotónicos, antagonistas de colecistoquinina, principios activos colelitólicos, coleréticos, colinérgicos, inhibidores de colinesterasa, reactivadores de colinesterasa, estimulantes del SNC, diuréticos, agonistas del receptor de dopamina, principios activos contra ectoparásitos, enzimas, principios activos inductores de enzimas, estrógenos esteroideos y no esteroideos, inhibidores de la secreción gástrica, glucocorticoides, principios activos estimulantes gonadales, hormonas gonadotrópicas, inhibidores de la hormona del crecimiento, factor de liberación de la hormona del crecimiento, estimulantes del crecimiento, principios activos hemolíticos, antagonistas de heparina, agentes hepatoprotectores, agentes para el tratamiento de enfermedades hepáticas, inmunomoduladores, principios activos inmunosupresores, hormonas estimuladoras de la lactancia, agonistas de LH-RH, sustancias lipotrópicas, agentes contra el lupus eritematoso, mineralocorticoides, mióticos, mucolíticos, relajantes musculares, antagonistas de narcóticos, principios activos neuroprotectores, nootrópicos, productos oftálmicos, hormonas ováricas, oxitócicos, inhibidores de pepsina, estimulantes peristálticos, progestágenos, inhibidores de prolactina, prostaglandinas, inhibidores de proteasa, estimulantes respiratorios, sedantes, hipnóticos, trombolíticos, uricosúricos, vasodilatadores, agentes vasoprotectores, vitaminas, precursores de vitaminas y extractos de vitaminas.
2. Preparación medicinal en forma de película o de oblea según la reivindicación 1, caracterizada porque la preparación medicinal es adecuada para la administración de principio(s) activo(s) a través de la mucosa oral.
3. Preparación medicinal en forma de película o de oblea según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque el generador de dióxido de carbono está contenido en la preparación medicinal en una cantidad de 2 a 50% en peso, preferiblemente de 5 a 30% en peso y particularmente preferible de 7 a 20% en peso, en relación con la preparación medicinal.
4. Preparación medicinal en forma de película o de oblea según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque contiene al menos un potenciador de la permeación y/o al menos una sustancia promotora de la circulación.
5. Preparación medicinal en forma de película o de oblea según la reivindicación 4, caracterizada porque el potenciador de la permeación se selecciona a partir del grupo que comprende ácidos grasos saturados o insaturados, hidrocarburos, alcoholes grasos de cadena lineal o ramificada, dimetilsulfóxido, propilenglicol, decanol, dodecanol, 2-octildodecanol, glicerol, isopropilidenglicerol, Transcutol (= monoetiléter de dietilenglicol), DEET (= N,N-dietil-m-toluenamida), Solketal, etanol u otros alcoholes, mentol y otros aceites esenciales o componentes de aceites esenciales, dietanolamida de ácido láurico, D-alfa-tocoferol y dexpanterol.
6. Preparación medicinal en forma de película o de oblea según la reivindicación 4, caracterizada porque la sustancia promotora de la circulación se selecciona a partir del grupo que comprende mentol, eucaliptol, extracto de ginkgo, aceite de geranio, alcanfor, aceite de menta verde, aceite de enebro y romero.
7. Preparación medicinal en forma de película o de oblea según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque se descompone 15 minutos después de la introducción en un medio acuoso, preferiblemente 3

minutos después y particularmente preferible 60 segundos después.

- 5 8. Preparación medicinal en forma de película o de oblea según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque el (los) polímero(s) formador(es) de matriz se selecciona(n) a partir del grupo que comprende poli(alcohol vinílico), derivados de celulosa, almidón y derivados de almidón, gelatina, polivinilpirrolidona, goma arábiga, pululano, acrilatos, poli(óxido de etileno) y copolímeros de éter metilvinílico y anhídrido maleico, en donde el grupo de derivados de celulosa comprende preferiblemente hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa e hidroxipropilcelulosa.
- 10 9. Preparación medicinal en forma de película o de oblea según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque el (los) polímero(s) formador(es) de matriz se selecciona(n) a partir del grupo que comprende éteres de celulosa, preferiblemente etilcelulosa y poli(alcohol vinílico), poliuretano, polimetacrilatos, polimetilmetacrilatos y derivados y copolímeros de los polímeros anteriormente mencionados.
- 15 10. Preparación medicinal en forma de película o de oblea según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque la preparación medicinal contiene un excipiente que confiere propiedades mucoadhesivas a la preparación.
- 15 11. Preparación medicinal en forma de película o de oblea según la reivindicación 10, caracterizada porque el excipiente se selecciona a partir del grupo que comprende poli(ácido acrílico), carboximetilcelulosa, hidroximetilcelulosa, metilcelulosa, tragacanto, ácido alginico, gelatina y goma arábiga, o una mezcla de los mismos.
- 20 12. Preparación medicinal en forma de película o de oblea según la reivindicación 10, caracterizada porque la forma terapéutica está configurada con dos capas o más, en donde solo la capa o las capas orientadas hacia la mucosa oral o que están en contacto con ella tienen propiedades mucoadhesivas.
13. Preparación medicinal en forma de película o de oblea según la reivindicación 12, caracterizada porque las capas que no son mucoadhesivas presentan una permeabilidad menor hacia el principio activo o los principios activos.
- 25 14. Preparación medicinal en forma de película o de oblea según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque tiene forma plana, estando comprendida la densidad de esta preparación de forma plana entre $0,3 \text{ g/cm}^3$ y $1,7 \text{ g/cm}^3$, más preferiblemente entre $0,5 \text{ g/cm}^3$ y $1,5 \text{ g/cm}^3$, y lo más preferiblemente entre $0,7 \text{ g/cm}^3$ y $1,3 \text{ g/cm}^3$.
- 30 15. Preparación medicinal en forma de película o de oblea según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque su espesor total es de 5 μm a 10 mm, preferiblemente de 30 μm a 2 mm y particularmente preferible de 0,1 mm a 1 mm.
16. Preparación medicinal en forma de película o de oblea según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque presenta una forma redonda o elíptica u ovalada, o una forma triangular, rectangular o poligonal, o una forma redondeada irregular.
- 35 17. Preparación medicinal en forma de película o de oblea según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque se presenta como una espuma sólida, en donde la densidad de esta espuma solidificada está comprendida preferentemente entre $0,01 \text{ g/cm}^3$ y $0,8 \text{ g/cm}^3$, de forma especialmente preferente entre $0,08 \text{ g/cm}^3$ y $0,4 \text{ g/cm}^3$, y lo más preferiblemente entre $0,1 \text{ g/cm}^3$ y $0,3 \text{ g/cm}^3$.
- 40 18. Preparación medicinal en forma de película o de oblea según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque la proporción de polímero de la matriz es de al menos a 3% en peso y como máximo a 98% en peso, preferentemente de 7 a 80% en peso, de forma especialmente preferente de 20 a 50%, en cada caso en relación con la preparación total.
- 45 19. Preparación medicinal en forma de película o de oblea según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque contiene al menos un excipiente, seleccionándose el (los) excipiente(s) a partir del grupo que comprende cargas, colorantes, desintegrantes, emulsionantes, plastificantes, edulcorantes, conservantes, estabilizantes, antioxidantes y aromatizantes.
20. Preparación medicinal en forma de película o de oblea según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque contiene al menos un aromatizante y/o al menos un edulcorante y/o al menos un plastificante.
- 50 21. Preparación medicinal en forma de película o de oblea según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque el principio activo se selecciona a partir del grupo que comprende acetaminofeno, aspirina, fenoltalein-dioctilsulfosuccinato de sodio, fenilpropanolamina, cafeína, teofilina, clorhidrato de difenoxilato, simeticona, tartrato de ergotamina, haloperidol, fenobarbitol, metildopa, metilfenidato benzodiazepinas, fenotiazinas, asternizol, maleato de feniramina, maleato de clorfeniramina, maleato de bromofeniramina, maleato de piridamina, succinato de doxilamina, citrato de feniltoloxamina, clorhidrato de clorociclizina, clorhidrato de fenilpropanolamina, bitartrato de fenilpropanolamina, clorhidrato de fenilefrina, clorhidrato de pseudoefedrina, sulfato de pseudoefedrina,

- 5 efedrina, propranolol, disulfiram, dextrometorfano, clorhidrato de dextrometorfano, noscapina, citrato de carbetapentano, clorhidrato de clofedianol, tetraciclinas, cleocina, prednisona, prednisolona, colchicina, alopurinol, fenitoína sódica, cloruro de cetilpiridinio, naproxeno, loperamida, famotidina, fosfato de codeína, sulfato de codeína, morfina, cloruro de potasio, cloruro de cinc, colestiramina, N-acetilprocainamida, guaifenesina, selegelina, atipamezol, nicotina, quinina, brucina, dextrometorfano, cafeína, teofilina, teobromina, metamizol, sulfato de magnesio, zopiclona, zolpidem, agentes antibacterianos a base de ácido piridoncarboxílico, enoxacina, ácido pipemídico, ciproflaxina, ofloxacina, pefloxacina, zonisamida, eritromicina, penicilina, cefalosporina, clorpromazina, sulpirina y cimetidina.
- 10 22. Uso de una sustancia generadora de dióxido de carbono, o una combinación de sustancias de este tipo, como aditivo para enmascarar el sabor de una preparación medicinal en forma de película o de oblea adecuada para la administración oral, que comprende una matriz que está formada por al menos un polímero formador de matriz y en la que al menos un principio activo que tiene gusto amargo está disuelto o dispersado, el cual se puede resorber a través de la mucosa oral o en el estómago y/o el intestino, en donde la sustancia generadora de dióxido de carbono se selecciona a partir del grupo que comprende hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio e hidrogenocarbonato de potasio, y no se presenta en combinación con un componente ácido, y en donde el principio activo se selecciona a partir del grupo que comprende antipiréticos, laxantes, supresores del apetito, antiácidos, antiasmáticos, antidiuréticos, medios contra la flatulencia, antimigrañosos, psicofármacos, espasmolíticos, sedantes, antihipercinéticos, tranquilizantes, antihistamínicos, descongestionantes, bloqueantes del receptor beta, agentes deshabitantes de alcohol, suplementos de flúor, antibióticos locales, suplementos de corticosteroides, inhibidores de la formación de bocio, antiepilépticos, antideshidratantes, antisépticos, acetaminofeno, naproxeno, principios activos gastrointestinales, alcaloides, suplementos de oligoelementos, reductores de colesterol y lípidos, agentes antiaritmicos, expectorantes, xantinas, pirazolona, agonistas α -adrenérgicos, agonistas β -adrenérgicos, bloqueantes α -adrenérgicos, inhibidores de la aldosa reductasa, anabolizantes, analgésicos narcóticos, hormonas andrógenas, antihelmínticos, principios activos contra el acné, 25 antialérgicos, principios activos amebicidas, antiandrógenos, principios activos contra la angina de pecho, principios activos antiarterioscleróticos, antibióticos, anticolinérgicos, anticonvulsivos, antidepresivos, agentes antidiabéticos, principios activos antidiarreicos, antidiuréticos, antiestrógenos, antimicóticos, principios activos contra el glaucoma, antigonadotropinas, principios activos contra la gota, sustancias sequestrantes de ácidos biliares, derivados de ácido nicotínico, hormonas tiroideas, principios activos antihipertensivos, principios activos contra el hipertiroidismo, 30 principios activos contra el hipotiroidismo, principios activos contra la hipotonía, principios activos antimalaria, principios activos contra las náuseas, principios activos antineoplásicos, principios activos antiparkinsonianos, principios activos para el tratamiento de la hipertrofia de la próstata, principios activos antiprotozoos, principios activos antipruríticos, principios activos antipsoriasis, principios activos antipsicóticos, antitrombóticos, antitusivos, principios activos antiulcerosos, uricostáticos, principios activos antivíricos, broncodilatadores, bloqueadores de los canales de calcio, cardiotónicos, antagonistas de colecistoquinina, principios activos colelitolíticos, coleréticos, 35 colinérgicos, inhibidores de colinesterasa, reactivadores de colinesterasa, estimulantes del SNC, diuréticos, agonistas del receptor de dopamina, principios activos contra ectoparásitos, enzimas, principios activos inductores de enzimas, estrógenos esteroideos y no esteroideos, inhibidores de la secreción gástrica, glucocorticoides, principios activos estimulantes gonadales, hormonas gonadotrópicas, inhibidores de la hormona del crecimiento, factor de liberación de la hormona del crecimiento, estimulantes del crecimiento, principios activos hemolíticos, antagonistas de heparina, agentes hepatoprotectores, agentes para el tratamiento de enfermedades hepáticas, inmunomoduladores, principios activos inmunosupresores, hormonas estimuladoras de la lactancia, agonistas de LH-RH, sustancias lipotrópicas, agentes contra el lupus eritematoso, mineralocorticoides, mióticos, mucolíticos, relajantes musculares, antagonistas de narcóticos, principios activos neuroprotectores, nootrópicos, productos oftálmicos, hormonas ováricas, oxitocicos, inhibidores de pepsina, estimulantes peristálticos, progestágenos, 45 inhibidores de prolactina, prostaglandinas, inhibidores de proteasa, estimulantes respiratorios, sedantes, hipnóticos, trombolíticos, uricosúricos, vasodilatadores, agentes vasoprotectores, vitaminas, precursores de vitaminas y extractos de vitaminas.