



FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: AETANA PHARMA AG.

Dirección: Byk-Gulden-Strasse 2

Nacionalidad: Alemán(a) Domicilio: 78465 Konaig

Alemania

Lugar de Constitución: Alemania

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Número

3

REPRESENTANTE
O AP DERADO
(74)

Nombre: JIMENA ESCOBAR URIBE

Dirección: Cra. 11A No. 94-76 (Of. 305)

Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889

E-mail: tm-patent@escobaruribe.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Número 39.779.452 T.P.68.228

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: EVER ANEXO

Dirección:

Nacionalidad: Alemán(a)

5 PCT (88)

Solicitud Internacional No. PCT/DEPO1/4307

Fecha: 15 Diciembre 8, 2001

Publicación Internacional No. WO 02/46693-A1

Fecha: 3 Junio 13, 2002

8 TÍTULO (54)

PREPARACIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE UN INGREDIENTE
ACTIVO DISPERSADO EN UNA MATRIZ

7 Clasificación Internacional (51)

A 61K 9/20, 9/16, 31/44

8 Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

EUROPA

(32) Fecha

Diciembre 7, 2000

(31) Número de Solicitud

00126847.3

9 Comprobante de pago No.

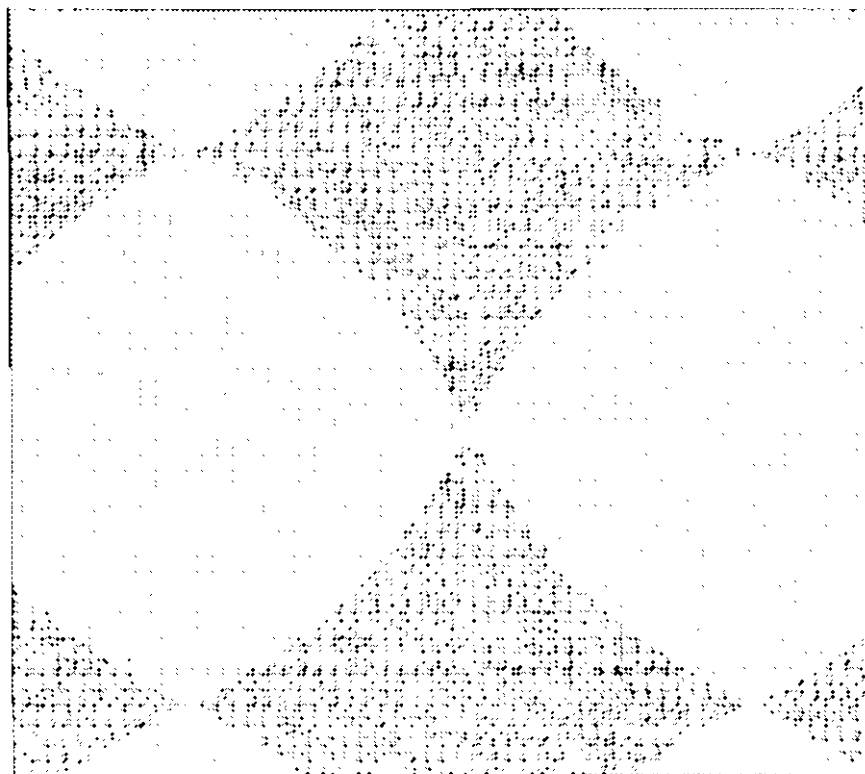
03 - 32229

Fecha

Mayo 9, 2003

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA: *Jimena Escobar*

C.C. 38.779.452 de Usaquén T.P. 68.22B

2581/PCT

2561

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radiacion : 83040824 00000000 Folios: 137
Fecha (AMB): 2003-06-06 14:13:06
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NDCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2829 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 32,229
FECHA : MAYO 9 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	9935764	09/05/2003	4,350,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRANITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	400,000.00
	TOTAL :	400,000.00

SON: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXOS

INVENTORES

1.)

RANGO DIETRICH

(Im Tiergarten 16, 78465 Konstanz, Alemania);

2.)

RUDOLF LINDER

(Lindauerstr. 40, 78464 Konstanz, Alemania);

3.)

HARTMUT NEY

(Peter-Thumb-Str. 46, 78464 Konstanz, Alemania).

Solicito expresamente a nombre de la sociedad **ALTANA PHARMA AG.**, sociedad constituida de conformidad con las leyes de Alemania, domiciliada en Byk-Gulden-Strasse 2, 78467 Konstanz, Alemania el otorgamiento de Patente para la invención titulada **"PREPARACIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE UN INGREDIENTE ACTIVO DISPERSADO EN UNA MATRIZ "**.

Clase: A 61


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquen
T.P. 68.228

5

POWER OF ATTORNEY DOCUMENTO DE PODER

The undersigned

acting on behalf of and representing
ALTANA PHARMA AG
domiciled at
KONSTANZ, ALEMANIA
hereby appoints
JIMENA ESCOBAR-URIBE and/or IGNACIO ESCOBAR-URIBE
domiciled at Bogotá, Colombia
CARRERA 11 A No. 94-76 OF. 305-306

as our true and legal attorneys with the necessary powers: 1. to apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining registration of patents, utility models, industrial designs, commercial ensigns and names, trademarks, domain names, copyrights and neighbouring rights, plant varieties, health licenses as well as their assignments, extensions, renewals, changes of name and domicile; 2. to prepare, apply for, obtain, execute and register contracts, licenses, authorizations and registrations of any kind; 3. to intervene as plaintiffs or defendants, in any instance or appeal, before any judge, court, tribunal, corporation, public officer or authority in any judicial, administrative or police action, such as: actions dealing with commercial ensigns and names; oppositions against trademark registrations; caducity and nullity actions; recovery actions, actions arising from obtainment and working of license agreements; actions dealing with unfair competition; criminal actions; actions claiming indemnity for damages, complaints or remarks on all sort of industrial property matters; the performance of precautionary measures, and in any other similar action, measure or appeal related to industrial property matters, copyrights and neighbouring rights and obtentor of plant varieties' rights. To this effect, we hereby authorize them to file applications, make descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, appeals and claims; to pay taxes, quotas and liens as provided by law; to waive or abandon granted rights or rights in process of being granted, to receive all kind of documents and securities; to issue the respective releases and, in general to take, before said authorities, pertinent steps to the above-mentioned purposes and take all measures they may deem advisable to protect our interests, with all other necessary legal faculties, and we hereby declare as good and valid whatever the attorneys should do to our benefit.

This power comprises the authority to ratify or confirm on our behalf any action, as well as the faculty of receiving, desisting, transacting, compromising, conciliating, substituting and revoking substitutions, taking notifications and appointing judicial or extra-judicial attorneys.

Signed at **11 JUN 2002**
on **Dr. U. Sorger** Konstanz

Dr. U. Sorger

ppa. A. Mächler

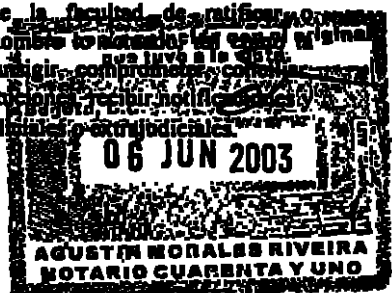
El suscrito

obrando en nombre y representación de
ALTANA PHARMA AG
con domicilio en
KONSTANZ, ALEMANIA
 nombra a
JIMENA ESCOBAR-URIBE y/o IGNACIO ESCOBAR-URIBE
domiciliados en Bogotá, Colombia
CARRERA 11 A No. 94-76 OF. 305-306

apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente: 1. para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, registro de marcas, nombres de dominio, registro de derechos de autor y derechos conexos, registro de variedades vegetales, depósito de nombres comerciales y enseñas, registros sanitarios, así como sus traspasos, prórrogas, renovaciones, cambios de nombre y de domicilio; 2. elaborar, tramitar, solicitar, obtener, realizar, ejecutar y registrar contratos, licencias, autorizaciones y registros de cualesquiera clase; 3. intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso, y ante cualquier juez, entidad, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía, tales como acciones derivadas del nombre o enseña comerciales; observaciones u oposición al registro de marcas; acciones de caducidad y nulidad; acciones reivindicatorias; acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales y civiles; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos u observaciones a cualquier asunto sobre propiedad industrial; el ejercicio de medidas cautelares y cualesquiera otras acciones, medidas o recursos similares relacionados con la propiedad industrial, los derechos de autor y derechos conexos y los derechos de obtentor de variedades vegetales. A este efecto, los facultamos para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses, con todas las demás facultades necesarias y por este documento desde ahora declaramos válido y bueno todo cuanto los apoderados hicieren en nuestro beneficio.

Este poder comprende la facultad de ratificar, o confirmar en nuestro nombre o en el de los apoderados, cualquier acto o facultad de desistir, transigir, comprometer, conciliar, substituir y revocar sustituciones, recibir notificaciones, nombrar apoderados judiciales o extra-judiciales.

Firmado en
el



Notariat I Konstanz
I UR 1222 /2002

This is to certify that before me, Volker Tamm, Notary Public in and for Konstanz, Germany, duly admitted and sworn in, there appeared this day

1. Dr. Ulrich Sorger, board of director,
2. Alexander Mächler, officer with statutory authority,

personally known to me, the Notary,

address: Byk-Gulden-Str. 2, D-78467 Konstanz,

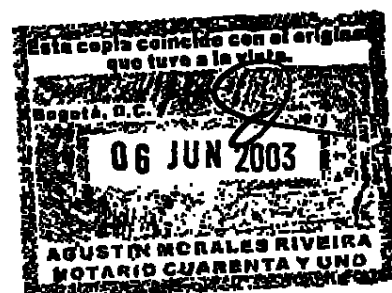
acting in their capacities of board of director and officer with statutory authority respectively of the public limited company named ALTANA Pharma AG, Konstanz, and as such authorized to represent said company jointly with full legal effect, identified in their said capacities by my examination of the commercial register files of the District-Court of Konstanz - file number: HR B 1925 -, and acknowledged their foregoing signatures as their free act and deed.

Witness my hand and seal.

Tamm, Notary public
Notariat I Konstanz



D-78462 Konstanz, 21 oktober 2002



Notariat Konstanz
I UR 1222 /2002

Unterschriftsbeglaubigung

Vorstehende Unterschriften für die Firma ALTANA Pharma AG mit dem Sitz in Konstanz wurden heute eigenhändig vor mir vollzogen von den persönlich bekannten Herren:

1. Dr. Ulrich Sorger, Vorstandsmitglied,
2. Alexander Mächler, Prokurist

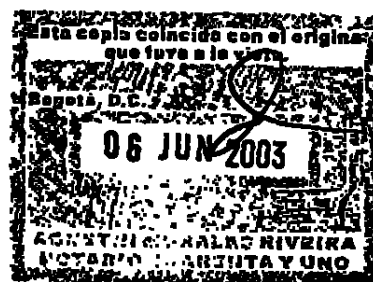
beide geschäftsansässig Byk-Gulden-Strasse 2, 78467 Konstanz, und werden als echt öffentlich beglaubigt.

Aufgrund heutiger Einsicht in das Handelsregister beim Amtsgericht Konstanz HR B 1925 bescheinige ich als Notar, dass die Firma ALTANA Pharma AG mit dem Sitz in Konstanz im Handelsregister beim Amtsgericht Konstanz unter HR B 1925 eingetragen ist und dass Herr Dr. Ulrich Sorger als Vorstand und Herr Alexander Mächler als Prokurist zur gemeinsamen Vertretung dieser Firma befugt sind.

78462 Konstanz, den 21.10.2002

Notariat I Konstanz

Tam
Notar



Apostille

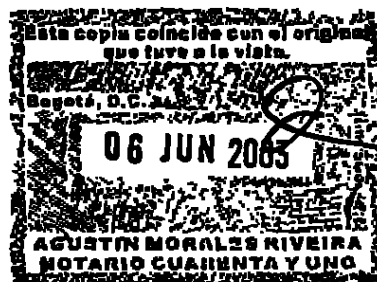
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland
Diese öffentliche Urkunde
2. ist unterschrieben von
Notariatsdirektor Tamm
3. in seiner Eigenschaft als
Notar
4. sie ist versehen mit dem Dienstsiegel
des Notariats Konstanz

Bestätigt

5. in Konstanz
6. am 24.10.2002
7. durch Vorsitzenden Richter am Landgericht Basel
beim Landgericht Konstanz
8. unter Nr. E 910 a (AR 483/02)
9. Siegel/Stempel
10. Unterschrift

[Handwritten signature]



9

Traducción Oficial del Alemán de la Autenticación de Firmas y la Apostilla adjuntas al poder que la compañía ALTANA Pharma AG domiciliada en Konstanz, Alemania, otorga a Jimena Escobar-Uribe y/o Ignacio Escobar-Uribe

Notariado de Konstanz

I Registro Notarial 1222/2002

Autenticación de Firmas

Se autentican oficialmente las firmas que aparecen anteriormente, que fueron ejecutadas el día de hoy en mi presencia en nombre de la compañía ALTANA Pharma AG por los Señores:

1. Dr. Ulrich Sorger, Presidente de la Junta Directiva,
2. Alexander Mächler, Apoderado,

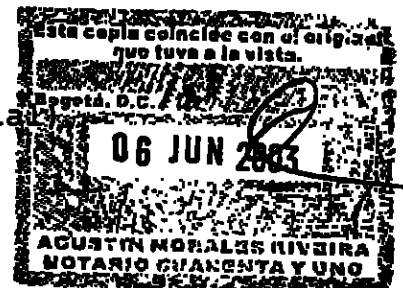
quienes son conocidos personalmente por el suscrito Notario y quienes tienen ambos su domicilio comercial en Byk-Gulden-Strasse 2, 78467 Konstanz.

Al mismo tiempo, luego la revisión llevada a cabo el día de hoy en el Registro Comercial HRB 1925 del Juzgado Municipal de Konstanz, certifico en mi calidad de Notario que la compañía ALTANA Pharma AG domiciliada en Konstanz está registrada ante el Juzgado Municipal de Konstanz bajo el número HRB 1925, y que el Señor Dr. Ulrich Sorger en su calidad de Presidente de la Junta Directiva y el Señor Alexander Mächler en su calidad de Apoderado se encuentran autorizados para representar conjuntamente a la mencionada compañía.

78467 Konstanz, 21.10.2002

Notariado I de Konstanz

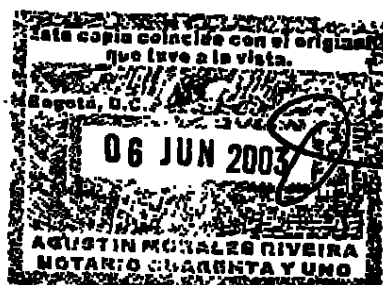
Tamm, Notario en Konstanz (Firma y Sello Oficial)



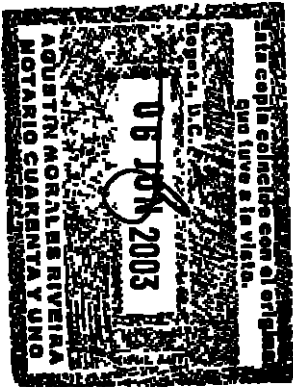
(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

- Confirmado**

- [illegible]

[illegible]

ADOLF WATZKE
Traductor Oficial
Box. 2423 Minjusticia



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

manu manu

028257

COTIA FOMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE CONSIDERA
RESPONSABLE DEL TEXTO

5h 22 d 61 años 1987

SECRETARÍA DE RELACIONES
SANTAFE DE BOGOTÁ D.C.

PATENT COOPERATION TREATY

So: LDK

Kr:

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

ALTANA PHARMA AG
Byk-Gulden-Strasse 2
78467 Konstanz
GermanyEINGANG
RECEIVED
10. März 2003
Gewerblicher
RechtschutzDate of mailing (day/month/year)
27 February 2003 (27.02.03)Applicant's or agent's file reference
1057WOORD01International application No.
PCT/EP01/14307International filing date (day/month/year)
08 December 2001 (08.12.01)

IMPORTANT NOTIFICATION

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE
FABRIK GMBH
Byk-Gulden-Strasse 2
78467 Konstanz
Germany

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

+49-(0)7531-845338

Facsimile No.

+49-(0)7531-845321

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☒ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

ALTANA PHARMA AG
Byk-Gulden-Strasse 2
78467 Konstanz
Germany

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

+49-(0)7531-845338

Facsimile No.

+49-(0)7531-845321

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

Please note that the name of the common representative has been changed too.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☒ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 28, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 740.14.35

Authorized officer

A. ZOLJANSKI (Fax : 338 89 75)

Telephone No. (41-22) 338 89 75

Form PCT/19/306 (March 1994)

006488602

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
13 June 2002 (13.06.2002)

PCT

(16) International Publication Number
WO 02/45693 A1

- (51) International Patent Classification: A61K 9/20, 9/16, 31/44, 9/48
- (21) International Application Number: PCT/EP01/14307
- (22) International Filing Date: 6 December 2001 (06.12.2001)
- (23) Filing Language: English
- (24) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 00126847.3 7 December 2000 (07.12.2000) EP
- (71) Applicant (for all designated States except US): BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH [DE/DE]; Byk-Gulden-Strasse 2, 78467 Konstanz (DE).
- (72) Inventors; and
- (73) Inventors/Applicants (for US only): DIETRICH, Ranga [DE/DE]; Im Thiergarten 16, 78465 Konstanz (DE). LIN- DER, Rudolf [AT/DE]; Lindnerstr. 40, 78464 Konstanz (DE). MEY, Hartmut [DE/DE]; Peter-Thum-Str. 46, 78464 Konstanz (DE).
- (74) Common Representative: BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH; Byk-Gulden-Strasse 2, 78467 Konstanz (DE).
- (81) Designated States (national): AE, AL, AU, BA, BG, BR, CA, CN, CO, CU, CZ, EC, EE, GI, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KR, LT, LV, MK, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, SG, SI, SK, UA, US, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) Designated States (regional): Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).
- Published:
— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: PHARMACEUTICAL PREPARATION COMPRISING AN ACTIVE DISPERSED ON A MATRIX

(57) Abstract: The present invention relates to the field of pharmaceutical technology and describes a novel advantageous preparation for an active ingredient. The novel preparation is suitable for producing a large number of pharmaceutical dosage forms. In the new preparation an active ingredient is present essentially uniformly dispersed in an excipient matrix composed of one or more excipients selected from the group of fatty alcohol, triglyceride, partial glyceride and fatty acid ester.

WO 02/45693 A1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 01/14307

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC 7 A61K9/20 A61K9/16 A61K31/44 A61K9/48		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Magnetic documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
IPC 7 A61K		
Documentation searched other than magnetic documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
EPO-Internal, WPI Data, PAJ		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 3 065 142 A (ANTONIDES H. J. ET AL) 20 November 1962 (1962-11-20) column 3 -column 4; examples 1,3	1-5,7-10
P,X	DE 199 25 710 A (BYK GULDEN LOMBERG CHEM FAB) 14 December 2000 (2000-12-14) column 2, line 60 -column 3, line 24 column 7, line 16 - line 32 column 8; example 2 column 9; example 4	1-10
P,X	WO 00 74654 A (BYK GULDEN LOMBERG CHEM FAB ;LINDER RUDOLF (DE); DIETRICH RANGO (D) 14 December 2000 (2000-12-14) page 3 -page 4 page 11, line 3 - line 4 page 13; example 1 page 14; examples 6,9	1-10
-/-		
☒ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.		
* Special categorization of cited documents:		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance		
"E" earlier document not published on or after the international filing date		
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified)		
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claim(s)		
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to underlie the principle or theory underlying the invention		
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone		
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is considered with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.		
"B" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
16 Apr11 2002		24/04/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 16 Patentplan 3 NL - 2200 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-6040, Tx. 81 851 epo nl, Fax: (+31-70) 340-6016		Authorized officer Boulois, D

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2000)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 01/14307

C. (Continued) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 92 21328 A (AFFINITY BIOTECH INC) 10 December 1992 (1992-12-10) page 8, line 24 -page 9, line 11 page 17 -page 18; example 10	1,4,5, 7-10
X	WO 99 29299 A (BYK GULDEN LOMBERG CHEM FAB ;LINDER RUDOLF (DE); DIETRICH RANGO (D) 17 June 1999 (1999-06-17) page 10; examples 6,7	1,4-8
X	LEWIS L ET AL: "THE PHYSICAL AND CHEMICAL STABILITY OF SUSPENSIONS OF SUSTAINED- RELEASE DICLOFENAC MICROSPHERES" JOURNAL OF MICROENCAPSULATION,GB,TAYLOR AND FRANCIS INC. LONDON, vol. 15, no. 5, 1 September 1998 (1998-09-01), pages 555-567, XP000771706 ISSN: 0265-2048 page 557	1-5,7,8
X	EP 0 438 359 A (RHONE POULENC RORER SA) 24 July 1991 (1991-07-24) page 2, line 44 -page 3, line 47 page 10; table 1	1,4,5,7, 8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 01/14307

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 3065142	A	20-11-1962	NONE
DE 19925710	A	14-12-2000	DE 19925710 A1 14-12-2000
WO 0074654	A	14-12-2000	AU 5074100 A 28-12-2000 BR 0011347 A 19-03-2002 WO 0074654 A1 14-12-2000 EP 1187601 A1 20-03-2002 NO 20015980 A 23-01-2002
WO 9221328	A	10-12-1992	AU 653423 B2 29-09-1994 AU 2146792 A 08-01-1993 CA 2103443 A1 29-11-1992 EP 0587744 A1 23-03-1994 JP 2948317 B2 13-09-1999 JP 6511478 T 22-12-1994 WO 9221328 A1 10-12-1992 US 5320848 A 14-06-1994 US 5380535 A 10-01-1995
WO 9929299	A	17-06-1999	DE 19754324 A1 10-06-1999 DE 19822549 A1 25-11-1999 AU 2160099 A 28-06-1999 AU 2413099 A 28-06-1999 CA 2310585 A1 17-06-1999 CA 2312493 A1 17-06-1999 EE 200000329 A 15-08-2001 EE 200000331 A 15-08-2001 WO 9929299 A1 17-06-1999 WO 9929320 A1 17-06-1999 EP 1037634 A1 27-09-2000 EP 1037607 A1 27-09-2000 HU 0100043 A2 28-08-2001 HU 0100065 A2 28-08-2001 JP 2001525355 T 11-12-2001 JP 2001525366 T 11-12-2001 PL 341054 A1 26-03-2001 PL 341055 A1 26-03-2001 US 6328993 B1 11-12-2001 US 2002025342 A1 28-02-2002
EP 0438359	A	24-07-1991	FR 2657257 A1 26-07-1991 AT 103489 T 15-04-1994 AU 651566 B2 28-07-1994 AU 6948191 A 25-07-1991 BG 60899 B1 28-06-1996 CA 2034413 A1 20-07-1991 CN 1054189 A 04-09-1991 CS 9100105 A2 13-08-1991 DE 69101493 D1 05-05-1994 DE 69101493 T2 04-08-1994 DK 438359 T3 02-05-1994 EP 0438359 A1 24-07-1991 ES 2062700 T3 16-12-1994 FI 910273 A 20-07-1991 HU 211076 B 30-10-1995 IE 910176 A1 31-07-1991 IL 96984 A 31-03-1996

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2002)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 01/14307

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0438359	A	JP 4212359 A	03-08-1992
		KR 163050 B1	01-12-1998
		LV 10039 A ,B	10-05-1994
		NO 180516 B	27-01-1997
		NZ 236820 A	26-11-1991
		PL 165719 B1	31-01-1995
		PT 96526 A ,B	15-10-1991
		RO 108646 B1	29-07-1994
		SK 278757 B6	04-02-1998
		SU 1837872 A3	30-08-1993
		US 5188838 A	23-02-1993
		US 5380532 A	10-01-1995
		ZA 9100376 A	27-11-1991

PATENT COOPERATION TREATY

Kv:

17

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

BYK GULDEN
LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH
Byk-Gulden-Str. 2
D-78457 Konstanz
ALLEMAGNE

PCT

WRITTEN OPINION

(PCT Rule 66)

Applicant's or agent's file reference 1057WOORD01		Date of mailing (day/month/year) 08.09.2002
REPLY DUE within 3 month(s) from the above date of mailing		
International application No. PCT/EP01/14307	International filing date (day/month/year) 08/12/2001	Priority date (day/month/year) 07/12/2000
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC A61K9/20 = 06.12.02 X ¹		
Applicant BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH not. So		

1. This written opinion is the first drawn up by this International Preliminary Examining Authority.

2. This opinion contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the opinion
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain document cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

3. The applicant is hereby invited to reply to this opinion.

- When?** See the time limit indicated above. The applicant may, before the expiration of that time limit, request this Authority to grant an extension, see Rule 66.2(d).
- How?** By submitting a written reply, accompanied, where appropriate, by amendments, according to Rule 66.3. For the form and the language of the amendments, see Rules 66.3 and 66.3.
- Also:** For an additional opportunity to submit amendments, see Rule 66.4.
For the examiner's obligation to consider amendments under arguments, see Rule 66.4 bis.
For an internal communication with the examiner, see Rule 66.5.

If no reply is filed, the international preliminary examination report will be established on the basis of this opinion.

4. The final date by which the international preliminary examination report must be established according to Rule 66.2 is: 07/04/2003.

Name and mailing address of the International
preliminary examining authority: European Patent Office - P.O. 5818 Paternoster 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040 Tlx 31 651 epo nl
Fax +31 70 340 - 3018

Authorized officer / Examiner

Boulais, D

Formalities officer (incl. extension of time limits)
Cardenas, C
Telephone No. +31 70 340 3370

Form PCT/PEA/408 (cover sheet) (January 1994)

WRITTEN OPINION

International application No. PCT/EP01/14307

I. Basis of the opinion

1. With regard to the elements of the international application (Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this opinion as "originally filed"):

Description, pages:

1-58 as originally filed

Claims, No.:

1-10 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
- ☐ the claims, Nos.:
- ☐ the drawings, sheets:

WRITTEN OPINION

International application No. PCT/EP01/14307

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)):
(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

V. Reasoned statement under Rule 69.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement	
Novelty (N)	Claims 1-10
Inventive step (IS)	Claims 1-10
Industrial applicability (IA)	Claims

2. Citations and explanations
 see separate sheet

**WRITTEN OPINION
SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/EP01/14307

Re Item V

Reasoned statement under Rule 68.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Reference is made to the following documents:

D1: WO-A-0074854

D2: DE-A-19925710

D3: US-A-3085142

D4: WO-A-9929289

D5: WO-A-9221328

D6: J. Microencapsulation, 1998, Vol. 15, No 5, 555-567

D7: EP-A-438359

2. The present application does not satisfy the criterion set forth in Article 33(2) PCT because the subject-matter of Claims 1-10 is not new in respect of prior art as defined in the regulations (Rule 64(1)-(3) PCT).

Earlier DE19925710 (D2) published on 14/12/2000 has the filing date of 7/8/1999. The application EP00126847 (date of filing 7/12/2000) to which the priority claim of the present application is directed, is therefore not the application disclosing for the first time some of the subject-matter of the present PCT application.

As some of the subject-matter as described above was disclosed in a still earlier application (D2) originating from the same inventor (Dietrich, Rango et al), the application EP00126847 is in fact not the "first application" in the sense of Article 8 PCT. Therefore, the priority claim is invalid for the subject-matter already disclosed in the still earlier application D2 and document D2 will be considered as forming part of the prior art within the meaning of Rule 64.1 PCT.

Since the priority of the present application is invalid, the document D1 will be considered as a prior art according to Rule 64.1 PCT.

The documents D1 and D2 disclose the same compositions than the present application (see D1, p. 3-4; p 11, l. 3-4; p. 13, Example 1; p. 14, examples 6,9; p. 16, example A ; see D2, col. 2, l. 60 - col. 3, l. 24; col. 7, l. 16-32; col. 8, example 2 ; col. 9, Example 4).

The subject-matter of claims 1-10 is therefore not new over D1 and D2 (Article 33(2)

**WRITTEN OPINION
SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/EP01/14307

PCT).

The document D3 discloses tablets with microparticles made from paraffin and triglycerides (see D3, col. 3,4, examples 1 and 3). Excipients providing a fast disintegration of the tablet are used in D3: a filler such as talc, a lubricant such as magnesium stearate, a disintegrating agent such as starch (see D3, col. 4, l. 33-38). The subject-matter of claims 1-5,7-10 is therefore not new over D3 (Article 33(2) PCT).

Lack of novelty of the following claims is stated towards following documents:

- lack of novelty of claims 1,4-8 towards D4 (see D4, p. 10, examples 6,7)
- lack of novelty of claims 1,4,5,7-10 towards D5 (see D5, p. 8, l. 24- p. 9, l. 11; p. 17,18, example 10)
- lack of novelty of claims 1-5, 7,8 towards D6 (see D6, p. 557)
- lack of novelty of claims 1, 4, 5, 7, 8 towards D7 (see D7, p. 2, l. 44- p. 3, l. 47; p. 10, Tab. 1)

3. The documents D1, D2,D3,D4,D5,D6 and D7 appear to be of particular relevance as far as inventive step is concerned (Article 33(3) PCT). These documents solve indeed the same problem, so that, as far as novel subject-matter is concerned, the present application does apparently not fulfill the requirements of Article 33(3) PCT over these prior art documents.

Therefore, unless an unexpected effect for the present composition (as far as novel) over the prior art compositions can be demonstrated, this composition does apparently not fulfill the requirements of Article 33(3) PCT.

PREPARACIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE UN INGREDIENTE ACTIVO DISPERSADO EN UNA MATRIZ

CAMPO TÉCNICO

5

La presente invención se refiere al campo de la tecnología farmacéutica, y describe una preparación ventajosa, novedosa, para un ingrediente activo. La preparación novedosa es adecuada para la producción de un gran número de formas de dosis farmacéuticas.

10

LA TÉCNICA DE ANTECEDENTES

A fin de obtener propiedades particulares de una forma de dosis, tales como, por ejemplo, enmascaramiento en caso de que los ingredientes activos tengan un sabor desagradable; resistencia al jugo gástrico en caso de ingredientes activos hábiles al ácido, o la liberación controlada de un ingrediente activo; normalmente se provee píldoras de ingrediente activo con un revestimiento funcional apropiado. Si dichas píldoras revestidas van a ser procesadas ulteriormente a formas de dosis, por ejemplo, formadas a tabletas por compresión con excipientes, hay el riesgo de que se dañe el revestimiento y, de tal manera, se pierda de nuevo, al menos parcialmente, la funcionalidad.

25

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Es un objetivo de la presente invención proveer una preparación para ingredientes activos, que sea capaz de retener una funcionalidad deseada, y que pueda ser procesada ulteriormente a un gran número de formas de proceso farmacéutico, con daños insignificantes en una funcionalidad dada.

Se ha descubierto ahora, sorprendentemente, que se logra este objetivo mediante una preparación en la que un ingrediente activo es dispersado esencialmente de manera uniforme en una matriz excipiente compuesta de uno o más excipientes seleccionados del grupo de: alcohol graso, triglicérido, glicérido parcial y éster de ácido graso.

Se ha descubierto adicionalmente que se puede obtener preparaciones particularmente ventajosas añadiendo parafina sólida a la matriz excipiente. Por lo tanto, la invención se refiere también a una preparación en la que un ingrediente activo está dispersado esencialmente de manera uniforme en una matriz excipiente, compuesta de por lo menos una parafina sólida, junto con uno o más excipientes, seleccionados del grupo de alcohol graso, triglicérido, glicérido parcial y éster de ácido graso.

La invención se refiere adicionalmente a preparaciones en las que un ingrediente activo está dispersado de manera esencialmente uniforme: i) en una matriz excipiente, compuesta de una mezcla que comprende por lo menos un alcohol graso y por lo

menos una parafina sólida; ii) en una matriz excipiente que consiste de una mezcla que comprende por lo menos un triglicérido y por lo menos una parafina sólida; iii) en una matriz excipiente compuesta de una mezcla que comprende por lo menos un glicérido parcial y por lo menos una parafina sólida; o iv) en una matriz excipiente compuesta de una mezcla que comprende por lo menos un éster de ácido graso y por lo menos una parafina sólida.

Otros objetivos de la presente se harán evidentes de las reivindicaciones.

10 Las preparaciones para los propósitos de la presente invención comprenden de preferencia numerosas unidades individuales, en las que está presente por lo menos una partícula de ingrediente activo, de preferencia un gran número de partículas de ingrediente activo, en una matriz excipiente, compuesta de los
15 excipientes de la presente invención (denominados también, en lo sucesivo, unidades de ingrediente activo). De preferencia el ingrediente activo está dispersado esencialmente de manera uniforme, en particular está dispersado o disuelto de manera homogénea, en una matriz excipiente. Una preparación comprende
20 de preferencia microesferas.

Las preparaciones de la presente invención se distinguen, en particular, por gran estabilidad, una liberación de ingrediente activo que puede ser controlada por el tamaño de partícula y la composición de la matriz; buenas características de flujo, buena
25 capacidad de compresión, y por un suministro uniforme del

ingrediente activo. En el caso de ingredientes activos hábiles al ácido, es posible obtener, además, mediante la selección de los excipientes de la matriz, una resistencia al ácido, de modo que es posible, en el caso de formas orales, dejar de lado un revestimiento resistente al ácido (revestimiento entérico). En el caso de ingredientes activos que tienen sabor desagradable o, por ejemplo, que muestran un efecto anestésico local en la boca, después de la administración, se ha observado que se puede enmascarar un sabor desagradable del ingrediente activo, se puede evitar un efecto anestésico en la boca, por medio de las preparaciones de la presente invención. En particular vale la pena mencionar que las preparaciones de la presente invención pueden ser procesadas ulteriormente a un gran número de formas de dosis farmacéutica, sin perder por ello una funcionalidad dada (tal como el enmascaramiento del sabor, la resistencia al jugo gástrico, la lentitud de la liberación). Así, por ejemplo, al comprimir las unidades de ingrediente activo de la presente invención, no se observa pérdida alguna de funcionalidad, o sólo en cantidad insignificante, aun si ocurre deformación de las unidades de ingrediente activo. En contraste con esto, las píldoras convencionales que tienen normalmente un revestimiento funcional (tal como un enmascaramiento de sabor, resistencia al jugo gástrico, lentitud de liberación), muestran un determinado grado en el revestimiento y, de tal manera, en la funcionalidad, cuando se las procesa a formas de dosis, por ejemplo, por compresión a tabletas. Esto también puede conducir, en algunos

casos, a que el ingrediente activo sea liberado de una manera indeseable.

El tamaño de partícula de las unidades individuales ventajosamente es menor que, o igual a, 2 mm, de preferencia de 50 a 800 micras, de manera particularmente preferida, de 50 a 700 micras y, de manera muy particularmente preferida, de 50 a 800 micras. Se da preferencia a las microesferas con un tamaño de partícula de 50 a 500 micras, de manera particularmente preferida, de 50 a 400 micras. Se da preferencia particular a las microesferas monomodales que tienen un tamaño de partícula de 50 a 400 micras, en particular de 50 a 200 micras.

Los ingredientes activos de la presente invención son, en particular, ingredientes activos farmacéuticos. Los ejemplos de los ingredientes activos que pueden formar parte de las preparaciones de la presente invención son, en particular, los ingredientes activos farmacéuticos mencionados a continuación:

Adrenérgicos:

apraclonidina, brimonidina, dapiprazol, deterenol, dipivefrina, dopamina, efedrina, esproquin, etafedrina, hidroxianfetamina, levonordefrín, metaraminol, norepinefrina, oxidopamina, fenilpropanolamina, prenalterol, propilhexedrina, pseudoefedrina.

Adrenocorticosteroides:

ciproclonida, acetato de desoxicorticosterona, pivalato de desoxicorticosterona, acetato de dexametasona, acetato de

fludrocortisona, flumoxonide, hemisuccinato de hidrocortisona, hemisuccinato de metilprednisolona, naflocort, procinonide, acetato de timobesona, tipredano.

Agentes para prevenir el abuso del alcohol:

5 disulfiram, acamprosato, milnaciprán, fomepizol, lazabemida, nadida, nitrefazol, sunepitrón.

Antagonistas de aldosterona:

 canrenoato, canrenona, dicirenona, mexrenoato, prorenoato, espironolactona, epostano, mespirenona, oxprenoato,
10 espirorenona, espiroxasona, prorenona, eplerenona.

Aminoácidos:

 alanina, ácido aspártico, cisterna, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptofano, tirosina, valina.

15 **Ingredientes activos para destoxificación de amonio:**

 arginina, glutamato de arginina, clorhidrato de arginina, ácido glutámico.

Anabólicos:

 androstanolona, dipropionato de bolandiol, bolasterona,
20 undecilenato de boldenona, bolenol, bolnantalato, etilestrenol, acetato de metenolona, enantrato de metenolona, bolazina, mesteronol, melandienona, nandrolona, oxandrolona, prasterona, estanozolona, tiomesterona, clostebol, mibolerona, nandrolona, ciclotato, norboletona, quinbolona, acetato de estenbolona, tibolona,
25 zeranol.

Analépticos:

modafinil, amineptina, endomida, etamiván, fenoxipropazina, fenozolona, hexapradol, nialamida, nicetamida.

Analgésicos:

- 5 acetaminofén, alfentanil, aminobenzoato, aminobenzoato, anidoxima, anileridina, anileridina, anilopam, anilolac, antipirina, aspirina, benoxaprofén, benzidamina, clorhidrato de bicifadina, brifentanil, bromadolina, bromfenac, buprenorfina, butacelina, butixirato, butorfanol, butorfanol, carbamazepina, carbaspirina-
10 calcio, carbifeno, carfentanil, succinato de ciprefadol, ciramadol, ciramadol, clonixeril, clonixin, codeína, fosfato de codeína, sulfato de codeína, conorfona, cicloazocina, dexoxadrol, dexpemedolac, dezocina, diflunisal, dihidrocodeína, dimefadano, dipirona, doxipicomina, drinideno, enadolina, eplrizol, tartrato de ergotamina,
15 etoxazeno, etofenamato, eugenol, fenoprofén, fenoprofén-calcio, citrato de fentanilo, floctafenina, flufenisal, flunixin, flunixi-meglumina, flupirtina, fluproquazona, fluradolina, flubiprofén, hidromorfona, ibufenac, indoprofén, cetazocina, cetorfanol, cetorolac, letimida, acetato de levometadil, clorhidrato de acetato de
20 levometadil, levonantradol, levorfanol, lofemizol, oxalato de lofentanilo, lorcinadol, lomoxicam, salicilato de magnesio, ácido mefenámico, menabitán, meperidina, meptazinol, metadona, acetato de metadil, metofolina, metotrimeprazina, acetato de metcefamid, mimbano, minfentanil, molinazona, sulfato de morfina, moxazocina,
25 nabitán, nalbufina, nalmaxona, namoxirato, nantradol, naproxén,

naproxén, naproxol, nefopam, nexeridina, noracimetadol, ocfentanil, octazamida, olvanil, oxetorona, oxiconona, oxocodona, tereftalato de oxiconona, oximorfona, pemedolac, pentamorfona, pentazocina, pentazocina, fenanzopiridina, fenilramidol, piconadol, pinadolina, 5 pirfenidona, piroxicam-olamina, pravadolina, prodilidina, profadol, propiram, propoxifeno, napsilato de propoxifeno, proxazol, proxorfán, pirrolifeno, remifenantán, salcotex, maleato de saletamida, salicilamida, salicilato meglumina, salsalato, salicilato, espiradolina, sufentanil, sulfentanil, talmetacin, talniflumato, talosalato, 10 tazadoleno, tebufelona, tetridamina, tifurac, tildita, tiopinac, tonazocina, tramadol, trefentanil, trolamina, veradolina, verliopam, volazocina, xoxfanol, xilazina, mesilato de zenazocina, zomepirac, sucapsalcina.

Andrógenos:

15 androstanolona, fluoximesterona, mestanolona, mesterolona, metandienona, metiltestosterona, decanoato de nandrolona, fenpropionato de nandrolona, nisterima, oxandrolona, oximesterona, oximetolona, penmesterol, prasterona, silandrona, estanozolol, testosterona, ciplonato de testosterona, enantato de 20 testosterona, cetolaurato de testosterona, fenilacetato de testosterona, propionato de testosterona, trestolona.

Aditivos de anestésico:

oxibato de sodio.

Anestésicos (no de inhalación):

25 alfaxolona, amolanona, etoxadrol, fentanil, cetamina,

levoxadrol, melhitural, metohexital, midazolam, minaxolona, propanidid, propoxato, pramoxina, propofol, remifentanil, sufentanil, tilletamina, zolamina.

Anestésicos (locales):

5 ambucaína, amoxecaína, amilocaína, apiocaína, articaína, benoxinato, alcohol bencilico, benzocaína, betoxicaína, bifenamina, bucricaína, bumecaína, bupivacaína, butacaína, butamben, butanlicaína, carbizocaína, cloroprocaína, clibucaína, clodacaína, cocaína, dexivacaína, diamocaína, dibucaína, diclonina, elucaína, 10 etidocaína, euprocina, fexicaína, fomocaína, heptacaína, hexilcaína, hidroxiprocaína, hidroxitetracaína, isobutamben, cetocaína, leucinocaína, lidocaína, mepivacaína, meprilcaína, octocaína, ortocaína, oxetacaína, oxibuprocaína, parabutoxicaína, fenacaína, pinolcaína, piperocaína, piridocaína, polidocanol, pramocaína, 15 prilocaína, procaína, propanocaína, propipocaína, propoxicaína, proximetacaína, pirrocaína, quatacaína, quinisocaína, risocaína, rodocaína, ropivacaína, alcohol salicilico, suicaína, tetracaína, trapencaína, trimecaína.

Supresores del apetito:

20 amfepramona, anfetamina, aminorex, amfecloral, anisacril, benzfetamina, clorfentermina, clobenzorex, cloforex, clominorex, clortermina, dexamfetamina, dexfenifluramina, difemetorex, etilamfetamina, etotorex, fenbutrazato, fencamfamin, fenfluramina, fenisorex, fenproporex, fludorex, fluminorex, 25 formetorex, furfenorex, imanixil, indanorex, levanfetamina,

levofacetoperano, levofenfluramina, levopropilhexedrina, mazindol, mefenorex, metamfepramona, morforex, norpseudoefedrina, orlistat, ortelamina, oxifentorex, pentorex, fendimetrazina, fenmetrazina, fentermina, piclorex, satletina, sefazindol, sibutramine, triflorex, 5 trifluorex.

Antihelmínticos:

abamectina, albendazol, óxido de albendazol, amindatel, amoscanato, antafenita, antazonita, antelmicina, antolimina, hidroxinaftoato de befenio, yoduro de bidimazio, bisbendazol, óxido 10 de bitionol, bitoscanato, bromoxanida, brotiana, bunamidina, butamisol, butonato, cambendazol, carbantel, ciclobenzadol, clloxanida, closantel, dexamisol, diamfenetida, diclorvos, dietilcarbamazina, dimantina, difenan, doramectina, dribendazol, eprinomectina, epsiprantel, etibendazol, febantel, fenbendazol, 15 flubendazol, flurantel, ftalofina, furodazol, haloxon, hexilresorcinol, imcarabofos, ivermectina, ácido kaínico, mebendazol, metrifonato, metiridina, morantel, moxideclina, naftalofos, netoblimina, niclofolán, niclosamida, nitramisol, nitrodán, nitroscanato, nitroxinil, oltipraz, ontlanil, oxantel oxfendazol, oxibendazol, oxiclozanida, perbendazol, 20 pexantel, piperamida, adipato de piperazina, edetato de piperazina calcio, piperamida praziquantel, proclonol, pamoato de pirantel, tartrato de pirantel, pamoato de pirvinio, rafoxanida, resorantel, salantel, espirazina, yoduro de estilbanzio, subendazol, tetramisol, closilato de tenio, tiofuradeno, tiabendazol, ticarbodina, tioxidazol, 25 triclabendazol, triclofenol piperazina, uredofos, vincofos, zilantel.

Terapéuticos para el acné:

adapaleno, adelmidrol, peróxido de benzolillo, beta-caroteno, cioteronel, delanterota, ciproterona, doretinel, eritromicina salnacedina, etretinato, ácido fumárico, halofuginonén, acetato de
 5 inocoterona, isotretinoína, ácido linolénico, manoalida, masoprocol, mitotano, motretinida, namiroteno, rosterelona, sumaroteno, tazaroteno, tematoteno, tioxolona, topterona, tradecamida, tretinoína, triadimenol, zearalenona, zeranol, zimidobén.

Bronquodilatadores:

10 acefilina, cloruro de azaspirio, bambuterol, bamifilina, bitoiterol, broxaterol, butaprost, carbuferol, cipamfilina, colterol, doxaprost, doxofilina, difilina, enprofilina, efedrina, eprozinol, etanterol, fenspirida, bromuro de flutropio, formoterol, guaitilina, hexoprenalina, Hoku-81, hoquizil, imoxiterol, ipragratina, bromuro de
 15 ipratropio, isoetarina, isoproterenol, levosalbutamol, mabuterol, yoduro de mequitamio, metaproterenol, mexafilina, nardeterol, nestifilina, nisbuterol, picumeterol, piquizil, pirbuterol, procaterol, reproterol, RO-24-4736, quazodina, quinterenol, racepinefrina, reproterol, rimiterol, salbutamol, salmeterol, xinafoato de salmeterol,
 20 mesllato de sevitropio, soterenol, sulfonterol, suloxifén, TA-200, teofilina, terbutalina, teofilina etilendiamina, tiaramida, bromuro de tiperopio, tretoquinol, tulobuterol, zindotrina, zinterol.

Beta-bloqueadores:

acebunolol, adaprolol, afurolol, alprenolol, alprenoxima,
 25 ancarolol, amolol, arotinolol, atenolol, befunolol, benzodioxina,

betaxolol, bevantolol, bisoprolol, bormetolol, bopindolol, bomaprolol, brefonalol, bucumolol, bufetolol, bufaralol, bunitrolol, bunolol, bupranolol, butaxamina, butidrina, burocrolol, butofilolol, carazolol, carteolol, carvedilol, celiprolol, cetamolol, cicloprolol, cinamolol, 5 cloranolol, cianopindolol, dalbraminol, dexpropanolol, diacetolol, diclorisoproterenol, dilevalol, draquinolol, dropanolol, ecastolol, epanolol, ericolol, esatenolol, esmolol, exaprolol, falintolol, fiestolol, flusoxolol, hldroxicarteolol, hidroxitertatolol, ICI-118551, idropranolo, indenolol, indopanolol, iprocrolol, isamoltán, labetalol, landilolol, 10 levobetaxolol, levobunolol, levocicloprolol, levomoprolol, levomoprolol, medroxalol, mefenoxalona, mepindolol, metanol, metilpranolol, metoprolol, mindodilón, moprolol, nadolol, nadoxolol, nafetolol, napitane, nebivolol, neraminol, nifenalol, nipradilol, oberadilol, oxanamida, oxprenolol, pacrinolol, pafenolol, pamatolol, 15 pargolol, parodilol, penbutolol, penirolol, PHQA-33, plndolol, pirepolol, practolol, prenalterol, primidolol, procinolol, pronetalol, propacetamol, propanolol, ractopamina, ridazolol, ronactolo, soquinolol, sotalol, TA-2005, talinolol, tazolol, teoprolol, tertalol, tertianolol, tienoxolol, tilisolol, timolol, tiprenolol, tolamolol, 20 toliprolol, tribendilol, trigevolol, xamoterol, xibenolol, Y-12541, ZAM1-1305.

Agonistas adrenérgicos:

betanidina, tosilato de bretillo, cromanidina, debrisoquina, etomoxano, guabenxán, guanabenz, guanacilina, guanadrel, 25 guanazodina, guancidina, guanclofina, guanatidina, guanfacine,

guanisoquina, guanoclor, guanoclina, guanoxabenz, guanoxán, guanoxifén, olmidina, piperoxán, piroxamidina, solilpertina, espirgetina.

Antagonistas de alfa1:

5 abanoquil, adozelesina, alfuzosina, amolsulalol, benoxatián, bunazosina, CI-926, DL-017, dapiprazol, mesilato de dihidroergotamina, doxazosina, eulgenodilol, fenspirida, GI-231818; GYKI-12743, GYKI16084, indoramina, metazosina, MK-912, monatepil, naftopidil, neldazosin, nesapidil, nicergolina, pelanserina, 10 peradoxima, peraquinsina, peratizol, perbufilina, fendioxán, fenoxibenzamina, fentolamina, podilifén, prazosina, quinazosina, RS-97078, proroxano, sertindol, SGB-1534, SL-89.0591, tamsulosina, tedisamil, terazosina, tibalosina, tiodazosina, tolazolina, trimazosina, upidosina, urapidil, yohimbina, zolertina.

15 Inhibidores de ACE:

alacepril, benazepril, benazeprilal, BMS-189921, BRL-36378, captopril, ceranapril, CGS-13928C, cilazepril, cilazaprilat, deshidrocaptopril, delapril, enalapril, enalaprilat, EU-4867, EXP-7111, fasidotril, fosinopril, fosinoprilat, idapril, imidapril, imidaprilat, 20 indolapril, libenzapril, lisinopril, mixanpril, moexipril, moexiprilat, moveltipril, omapatrilat, orbutopril, pentopril, perindopril, perindoprilat, pivopril, quinapril, quinaprilat, ramipril, rentiapril, sampatrilat, SCH-54470, espirapril, espiraprilat, termocapril, termocaprilat, teprotida, trandolapril, trandolaprilat, utibapril, 25 utibaprilat, Z-13752A, abicipril, zofenopril, zofenoprilat.

Antagonistas de renina:

CGP-38580, ciprokirén, CP-108671, enalquirén, ES-6864, FK-906, remikirén, terlakirén, zankirén.

Antialérgicos, tales como Inhibidores de PDE:

- 5 arofillina, atizoram, AWD-12-281 (N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-1-[1-(4-fluorobencil)-5-hidroxi-1H-indol-3-il]-2-oxoacetamida); BAY-19-8004 (éster 2-(2,4-diclorofenilcarbonil)-3-ureido-benzofuran-6-ílico del ácido etansulfónico); benafentrina, CC-1088, CDC-801 (β -[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1,3-dihidro-1,3-dioxo-1H-isoindol-2-propanamida); CDC-998, CI-1018, cilomilast (ácido cis-[4-clano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclohexan-1-carboxílico), cilostazol, cipamfilina (8-amino-1,3-bis(ciclopropilmetil)xantina); D-4396, D-4418 [N-(2,5-dicloro-3-piridinil)-8-metoxi-5-quinolina-carboxiamida], darbufelona,
- 15 denbufilina, ER-21355, flamlinast, ibudlast, IC-485, indolidán, laprafilina, lixazinona, MESOPRAM [(-)-(R)-5-(4-metoxi-3-propoxifenil)-5-metiloxazolidin-2-ona], nitraquazona, NM-702, olprinona, ORG-20241 (4-(3,4-dimetoxifenil)-N2-hidroxitiazol-2-carboxiamidina), piclamilast, pumafentrina ((-)-cis-9-etoxi-8-metoxi-2-metil-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-6-(4-diisopropilaminocarbonilfenil) benzo[c][1,6]naftiridina); quazinona, RO-15-2041, roflumilast (3-(ciclopropilmetoxi)-N-(3,5-dicloro-4-piridil)-4-(difluorometoxi)benz-amida); rolipram, SCH-351591, SH-636, tibenelast (ácido 5,6-dietoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxílico), tolafentrina, trequinsina, V-
- 25 11294A (3-[[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]metil]-N-etil-8-(1-

metiletil)-3H-purin-6-amina); YM-58997 (4-(3-bromofenil)-1-etil-7-metil-1,8-naftiridin-2(1H)ona); YM-976 (4-(3-clorofenil)-1,7-dietilpirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)ona); zardaverina.

Otros antialérgicos para tratamiento del asma:

5 ablukast, atreleutón, bunaprolast, cinalukast, cromitril, cromollna, FPL-55712, iralukast, isamoxol, cetotifén, L-648051, levcromakalim, lodoxamida etil, lodoxamida trometamina, montelukast, oxarbezol, piriprost, pirolato, poblukast, pranlukast, ritolukast, sulukast, tiaramida, tibenelast, tomelukast, verlukast, 10 verofilina, zafiriukast, zileutón.

Otros antialérgicos (por ejemplo, antagonistas de leucotrieno):

 acitazanolast, acrivastina, alinastina, aloqualina, amlexanox, andolast, astemizol, ataquimast, azatadina, azelastina, 15 bamipina, barmastina, batebulast, BAY-X-1005, BAY-X-7195, beplastina, bepostatina, BILL-284, elastina, binizolast, buctizina, bunaprolast, cabastina, carebastina, cetrizina, CI-959, ciproxifán, clemastina, CMI-977, ácido cromoglicico, cromolyn-natrium, dametralast, desloratadina, dimenhidrinato, difenhidramina, 20 doqualast, dorastina, E-4704, efletrizina, emedastina, enofelast, enoxamast, elastina, eclazolast, epinastina, fexofenadina, flezelastina, HSR-609, KCA-757, levocabastina, levocetirizina, linestatina, loratadina, LY-293111, mapinastina, yoduro de nedocromil, mequitazin, minocromil, mizolastine, MK-886, moxastina, 25 moxilubant, nedocromil, nedocromil calcio, nedocromil sodio,

nivimedona, noberastina, norastemizol, octastina, ONO-4057, ontazolast, oxataomida, pemirolast, pentigelida, perastina, piclopastina, picumast, pirquinozol, extracto de encina venenosa, probicromil, proxicromil, quazolast, quifenadine, quinotolast, 5 raxofelast, repirinast, REV-5901-A, rocastina, rupatadina, SKF-S-106203, sequifenadina, setastina, sudexanox, tagorizina, talastina, tazanolast, tazifillina, temelastina, terfenadina, tetrazolast, texacromil, cloruro de tlazinamio, tlaclilast, tiptinast meglucina, tixanox, tranilast, WY-50295, ZD-3523, zepastina.

10 **Amebicidas:**

1B-bisamidina, beritromicina, bialamicol, carbarsona, cloroquina, cloroquina, clamoxiquin, ciloquinol, dehidroemetina, difetarsona, diloxanida, emetina, etofamida, yodoquinol, lachnumon, liroidina, sulfato de paromomicina, pinafide, quifamida, satranidazol, 15 estevaladil, estirimazol, simetina, teclozán, tetraciclina, tilbroquinol.

Antlandrógenos:

abiraterona, benorterona, cioteronel, ciproterona, delanterota, delmadinona, drospirenona, epitioestanol, inocoterona, L-654066, minamestane, norgestimate, osaterona, oxandolona, 20 progesterona, rosterelona, topterona, zanoterona.

Antianémicos:

ancestim, diciferrón, epoetin alfa, epoetin, beta, epoetin epsilon, epoetin gamma, epoetin omega, sulfato ferroso, FK-352, ácido fólico, gleptoferrón, éster monoisopropílico de glutatona, 25 leuvocorin calcio, tucaresol, TYB-5220, velaresol.

Antianginales:

alinidina, amiodarona, besilato de amlodipina, maleato de amlodipina, azaclorzina, bamidipina, bertosamil, betaxolol, bertosamil, bevantolol, bimakalim, butoprozina, carvedilol, CD-832, 5 CERM-11956, maleato de cinepazet, crobenetina, ciclovirubuxina-D, desocriptina, diproteverina, dopropidil, elgodipina, EMD-57283, eniporida, etacizina, fantofarona, FK-409, fiestolol, flosalidil, flosequinan, FR-46171, GP-1-468, GP-1-531, hiperIn, ipramidil, dinitrato de isosorbide, ivabradina, KC-764, KRN-2391, K2, 3635, 10 ligustizina, linsidomina, succinato de metoprolol, mibefradil, mildronato, mivazerol, molsidomina, maleato de monatepil, nafagrel, NK-341, OP-2000, pirsidomina, pivazida, prandipina, primidolol, ranolazina, SL-87.0495, ST-1324, tedisamil, tosifén, vatanidipina, verapamil, Y-27251, zatebradina.

15 **Ansiolíticos:**

adatanserina, alpidem, mesilato de binospirona, bretazenil, glemanserina, ipsapirona, maleato de minisetrón, ocinaplón, ondasetrón, panadiplón, pancoprida, pazinacloxa, serazapina, citrato de tandospirona, zalospirona.

20 **Antiartríticos:**

AI-200, auranofín, aurotioglucosa, cipmastat, etanercept, etebenecid, Interleukin-6, leflunomida, lenercept, lobenzarit, lodelabén, M-5010, parecoxib, rofecoxib, RS-130830, S-2474, TSA-234, valdecoxib.

25 **Antiatroescleróticos:**

H-327/86, mifobate, lodazecar, butirato de riboflavina, timefurona.

Bacteriostáticos:

acedapsona, acetosulfona sodio; alamecina, alexidina,
5 amdinocilina, amdinocilina pivoxil, ampicilina, amifloxacina, mesilato
de amifloxacina, amikacina, sulfato de amikacina, ácido aminosalicí-
lico, aminosalicilato de sodio, amoxicilina, amfomicina, ampicilina,
ampicilina sodio, apalcilina sodio, apramicina, asparticina, sulfato de
astromicina, avilamicina, avoparcina, azitromicina, azlocilina,
10 azlocilina sodio, clorhidrato de bacampicilina, bacitracina,
metilendisalicilato de bacitracina, bacitracina zinc, bambermicinas,
benzoilpas calcio, beritromicina, sulfato de betamicina, biapenem,
biniramicina, clorhidrato de bifenamina, bispiritiona magsulfex,
butikacina, sulfato de butirosina, sulfato de capreomicina, carbadox,
15 carbenicilina disodio, carbenicilina indanil-sodio, carbenicilina fenil-
sodio, carbenicilina, carumonam sodio, cefaclor, cefadroxil,
cefamandol, nafato de cefamandol, cefamandol sodio, cefaparol,
cefatrizina, cefazaflur sodio, cefazolin, cefazolin sodio,
cefbuperazona, cefdinir, cefepima, cefepima, cefetecol, cefixima,
20 cefmenoxima, cefmetazol, cefmetazol sodio, cefonicid monosodio,
cefonicid sodio, cefoperazona sodio, ceforanida, cefotaxima sodio,
cefotetán, cefotetán disodio, cefotiam, cefoxitin, cefoxitin sodio,
cefpimizol, cefpimizol sodio, cefpiramida, cefpiramida sodio,
cefpirroma sulfato, cefpodoxima proxetil, cefprozil, cefroxadina,
25 cefsulodin sodio, ceftazidima, ceftibutén, ceftizoxima sodio,

ceftriazona sodio, cefuroxima, cefuroxima axetil, cefuroxima pivoxetil, cefuroxima sodio, cefacetril sodio, cefalexina, cefalexina, cefalogilicina, cefaloridina, cefalotin sodio, cefapirina sodio, cefradina, cetociclina, cetofenicol, cloranfenicol, palmitato de
5 cloranfenicol, completo de pantotenato de cloranfenicol, succinato de cloranfenicol sodio, fosfanilato de clorhexidina, cloroxilenol, bisulfato de clortetraciclina, clortetraciclina, cinoxacina, ciproflxacina, ciprofloxacina, cirolemicina, claritromicina, cinafloxacina, clindamicina, clindamicina, palmitato de clindamicina,
10 fosfato de clindamicina, clofazimina, coxacilina benzatina, cloxacilina sodio, cloxiquin, colistimetato sodio, sulfato de colistin, cumemicina, cumemicina sodio, ciclacilina, cicloserina, dalfopristina, dapsona, daptomicina, demeclociclina, demeclociclina, demeciclina, denofungina, diaveridina, dicloxacilina, dicloxacilina sodio, sulfato de
15 dihidroestreptomicina, dipiritiona, diritromicina, doxiciclina, doxiciclina calcio, doxiciclina fosfatex, hiclato de doxiciclina droxacina sodio, enoxacina, epicilina, epitetraciclina, eritromicina, acistrato de eritromicina, estofato de eritromicina, etilsuccinato de eritromicina, doxiciclina calcio, doxiciclina fosfatex, hiclato de
20 doxiciclina, droxacina sodio, enoxacina, epicilina, epiletetraciclina, eritromicina, acistrato de eritromicina, estolato de eritromicina, etilsuccinato de eritromicina, gluceptato de eritromicina, lactobionato de eritromicina, propionato de eritromicina, estearato de eritromicina, etambutol, etionamida, fleroxacina, floxacilina,
25 fludalanina, flumequina, fosfomicina, fosfomicina trometamina,

fumoxicilina, cloruro de furazolio, tartato de furazolio, fusidato sódio, ácido fusídico, sulfato de gentamicina, gloximonam, gramicidina, haloproglín, hetacilina, hetacilina, hexedina, ibafloxacina, imipenem, isoconazol, isepamicina, isoniazid, josamicina, sulfato de
5 kanamicina, kitasamicina, levofuraltadona, levopropilciclina, lexitromicina, lincomicina, lincomicina, lomefloxacina, lomefloxacina, mesilato de lomefloxacina, loracarbét, mafenida, meclociclina, sulfosalicilato de meclociclina, fosfato de megalomicina, mequidox, meropenem, metaciclina, metaciclina, metenamina, hippurato de
10 metenamina, mandelato de metenamina, meticilina sódio, metioprim, metronidazol, fosfato de metronidazol, mezlocilina, mezlocilina sódio, minociclina, minociclina, mirincamicina, monensina, monensina sódio, nafcilina sódio, nalidixato sódio, ácido nalidíxico, natainicina, nebramicina, palmitato de neomicina, sulfato de neomicina,
15 undecilenato de neomicina, sulfato de netilmicina, neutramicina, nifuradeno, nifuraldezona, nifuratel, nifuratróna, nifurdazil, nifurimida, niflupirínol, nifurquinazol, nifurtiazol, nifuraldezona, nifuratel, nifuratróna, nifurdazil, nifurimida, nifupirínol, nifurquinazol, nifurtiazol, nitrociclina, nitrofurantoina, nitromida, norfloxacina,
20 novoblocina sódio, ofloxacina, onnetoprim, oxacilina sódio, oximonam, oximonam sódio, ácido oxolínico, oxiltetraciclina, oxitetraciclina calcio, oxitetraciclina, palmidicina, paraclorofenól, paulomicina, pefloxacina, mesilato de pefloxacina, penameciclina, penicilina G benzatrina, penicilina G, penicilina G procaína,
25 penicilina G sódio, penicilina V, penicilina V benzatina, penicilina V

hidrabamina, penicilina V, pentizidona sodio, aminosalicilato de
 fenilo, piperacilina sodio, pirbenicilina sodio, piridicilina sodio,
 pirlimicina, pivampicilina, pamoato de pivampicilina, probenato de
 pivampicilina, sulfato de polimixina B, porfiromicina, propikacina,
 5 pirazinamida, pirlitona zinc, acetato de quindecamina, quinupristina,
 racefenicol, ramoplanina, ranimicina, relomicina, repromicina,
 rifebutina, rifametano, rifemexil, rifamida, rifampina, rifapentina,
 rifaximina, rolitetraciclina, nitrato de rolitetraciclina, rosaramicina,
 butirato de rosaramicina, propionato de rosaramicina, fosfato de
 10 rosaramicina sodio, estearato de rosaramicina, rosoxacina,
 roxarsona, roxitromicina, sanciclina, sanfetrinem sodio,
 sarmoxicilina, sarpicilina, escopafungina, sisomicina, sulfato de
 sisomicina, esparfloxacina, espectinomicina, espiramicina,
 estallimicina, esteffimicina, sulfato de estreptomicina,
 15 estreptonicozida, sulfabenz, sulfabenzamida, sulfacetamida,
 sulfacetamida sodio, sulfacitina, sulfadiazina, sulfadiazina sodio,
 sulfatoxina, sulfaleno, sulfamerazina, sulfameter, sulfametazina,
 sulfametizol, sulfametoxazol, sulfamonometoxina, sulfamoxol,
 sulfanilato zinc, sulfanitrán, sulfasalazina, sulfasomizol, sulfatiazol,
 20 sulfazamet, sulfisoxazol, sulfisoxazol acetil, sulfisboxazol diolamina,
 sulfomixina, sulopenem, sulfamicilina, suncilina sodio, talampicilina,
 teicoplanina, temafloxacina, temocilina, tetraciclina, tetraciclina,
 completo de fosfato de tetraciclina, tetroxoprim, tiamfenicol,
 tifencilina, ticarcilina cresi-sodio, ticarcilina disodio, ticarcilina
 25 monosodio, ticlatona, cloruro de tiodonio, tobramicina, sulfato de

tobramicina, tosufloxacina, trimetoprim, sulfato de trimetoprim, trisulfapirimidina, troleandomicina, sulfato de trospectomicina, tirotricina, vancomicina, vancomicina, virginiamicina, zorbamicina.

Anticolinérgicos:

- 5 citrato de alverina, metilbromuro de anisotropina, atropina, óxido de atropina, sulfato de atropina, belladona, benaprizina, bencetimida, bromuro de bencilonio, biperidén, biperidén, lactato de biperidén, bromuro de clidinio, ciclopentolato, dexetimida, diciclomina, dihexiverina, fumarato de domazolina, 10 elantrina, elucalna, etibenzotropina, eucatropina, glicopirrolato, bromuro de heteronio, bromhidrato de momatropina, metilbromuro de homatropina, hiosciamina, bromhidrato de hiosciamina, sulfato de hiosciamina, yoduro de isopropamida, bromuro de mepenzolato, nitrato de metilatropina, metoquizina, cloruro de oxibutinina, bromuro 15 de parapenzolato, metilsulfato de pentapiperio, fencarbamida, metilsulfato de polaina, proglumida, bromuro de propantelina, propenzolato, bromhidrato de escopolamina, metilsulfato de tematropio, tiquinamida, tofenacina, toquizina, sulfato de triampizina, trihexifenidil, tropicamida.

20 Anticoagulantes:

ancrod, ardeparin sodio, bivalirudín, bromindiona, dalteparin sodio, desirudin, ducummarol, heparina calcio, heparina sodio, liapolato sodio, mesilato de nafamostat, fenprocumón, tinzaparina sodio, warfarina sodio.

25 Anticonvulsivos:

albutoína, ameltolida, abolida, buramato, carbamazepina, cromida, citenamida, clonazepam, ciheptamida, dezinamida, dimetadiona, divalproex sodio, eterobarb, etosuximida, etotoína, flurazepam, fluzinamida, fosfenitoína sodio, gabapentina, ileptimida, 5 lamotrigina, sulfato de magnesio, mefenitoína, mefobarbital, metetoína, metsuximida, milacemida, nabazenil, nafmidona, nitrazepam, fenacemida, fenobarbital, fenobarbital sodio, ensuximida, fenitoína, fenitoína sodio, primidona, progabida, ralitolina, remacemida, ropizina, sabeluzol, estiripentol, sutiamo, 10 tiopental sodio, tietamina, topiramato, trimetadiona, valproato sodio, ácido valproico, vigabatrina, zoniclezol, zonisamida.

Antidepresivos:

adatanserina, adinazolam, mesilato de adinazolam, alaproclato, aletamina, amedalina, amitriptilina, amoxapina, maleato 15 de aptazapina, fumarato de azaloxan, azepindol, azipramina, bipenamol, bupropión, butacetin, butriptilina, caroxazona, cartazolato, ciclazindol, cicloxeplín, mesilato de cilobamina, clodazón, clomipramina, fumarato de cotinina, ciclindol, cipernamina, ciprolidol, diproximida, tosilato de datedalina, dapoxetina, maleato 20 de dazadrol, dazepinil, desipramina, dexamisol, deximafén, dibenzepina, dioxadrol, dotieplina, doxepina, duloxetina, maleato de eclanamina, encipirato, etoperidona, fantridona, fehmetozol, fenmetramida, fumarato de fezolamina, fluotracén, fluoxetina, fluoxetina, fluparoxán, gamfexina, sulfato de guanoxifén, imafén, 25 imiloxán, imipramina, indeloxazina, intriptilina, iprindol,

isocarboxazid, fumarato de cetipramina, lofepramina, lortalamina, maprotilina, maprotilina, melitracén, milacemida, minaprina, mirtazapina, moclobemida, sulfato de modalina, napactadina, napamezol, nefazodona, nisoquetina, nitrafudam, maleato de
 5 nomifensina, nortriptilina, fosfato de octriptilina, opipramol, oxaprotilina, oxipertina, paroxetina, sulfato de fenetzina, pirandamina, pizotilina, pridedina, prolintano, protriptilina, maleato de quipazina, roliciprina, seproxetina, sertralina, sibutramina, sulpirida, suritazol, tametralina, fumarato de tampramina, tandamina,
 10 tiazesim, tozalinona, tomoxetina, trazodona, trebenzomina, trinipramina, maleato de trimipramina, venlafaxina, viloxazina, zimeldina, zometapina.

Antidiabéticos:

acetohexamida, bimocloamol, BM-17.0249, bufomín,
 15 butoxamina, carbutamida, centpiperalona, clorpropamida, clomoxir, etoformín, etomoxir, fenbutamida, BI-26570, gliamilida, gilbenclamida, gibomurida, glibutimina, glicaramida, glicetanil sodio, gliclazida, glicondamida, glidazamida, gliflumida, glimepirida, glipalamida, glipizida, gliquidona, glisamurida, glisentida,
 20 glisindamida, glisolamida, glisoxepida, glucagón, gliburida, glibutiazol, glubuzol, gliclopiramida, gliciclamida, glihexamida, glimidina sodio, glioctamida, gliparamida, glipinamida, gliprotiazol, glisobuzol, heptolamida, HMR-1964, insulina, insulina argina, insulina asparto, insulina dalanot, insulina defalán, insulina detemir,
 25 insulina glargina, insulina humana, insulina humana isofano, insulina

humana zinc, insulina humana zinc, extendida; insulina, isofano, insulina lispro, insulina neutra, insulina zinc, insulina zinc extendida, insulina zinc, isaglidol, JTT-501, JTT-608, mebenformin, metahexamida, melformín, palmoxiarato de metilo, metirapona, 5 midaglizol, mitiglinida, nateglinida, NN-304, NVP-DPP-728, palmoxirato de sodio, PNU-106817, pramlintida, proinsulina humana, acetato de seglitida, tibegliseno, tiformina, tolazamida, tolbutamida, tolpiramida.

Inhibidores de aldosa-reductasa:

10 AD-5467, alestatín, ciglitazona, darglitazona, englitazona sodio, epalestat, fidarestat, imirestat, linoglitrida, linoglitrida, MCC-555, minalrestat, NZ-314, ploglitazona, piroglitrida, ponarestat, sorbinil, risarestat, rosiglitazona, tendamistat, tolrestat, troglitazona, zenarestat, zopolrestat.

15 **Inhibidores de alfa-glucosidasa:**

acarbose, camiglibosa, emiglitato, englitazona, miglitol, moranolina, voglibosa.

Antidiarreicos:

rolgamidina, difenoxilato (Lomotil), metronidazol (Flagyl), 20 metilprednisolona (Medrol), sulfasalazina (Azulfidina).

Antidiuréticos:

tannato de argipresina, acetato de desmopresina, lipresina.

Antídotos:

dimercaprol, cloruro de edrofonio, fomepizol, leucovorin 25 calcio, levoleucovorin calcio, azul de metileno, sulfato de protamina.

Antieméticos:

alosetrón, batanoprida, bemasetrón, benzquinamida,
 clorpromazina, clorpromazina, cleboprida, ciclizina, dimenhidrinato,
 difenidol, difenidol, pamoato de difenidol, mesilato de dolasetrón,
 5 domperidona, dronabinol, fludorex, flumeridona, galdansetrón,
 granisetrón, granisetrón, mesilato de lurosetrón, meclizina,
 metoclopramida, metopimazina, ondansetrón, pancoprida,
 proclorperazina, edisilato de proclorperazina, maleato de
 proclorperazina, prometazina, tietilperazina, malato de tietilperazina,
 10 maleato de tietilperazina, trimetobenzamida, zacoprida.

Antiepilepticos:

felbamato, loreclezol, tolgabide.

Antiestrógenos (no esteroideos):

clomoterona, acetato de delmadinona, nafoxidina, citrato
 15 de nitromifeno, raloxifeno, citrato de tamoxifén, citrato de
 toremifeno, mesilato de trioxifeno.

Antifibrinolíticos:

camostat, mesilato de nafamostat.

Fungistáticos:

20 acrisorcina, ambruticina, anfotericina B, azaconazol,
 azaserina, basifungina, bifonazol, bifenammina, bispiritiona magsulfex,
 nitrato de butoconazol, undecilenato de calcio, candicidina, carbol-
 fucsina, clordantolna, ciclopirox, ciclopirox olamina, cilofungina,
 cisconazol, clotrimazol, cuprimixina, denofungina, dipiritiona,
 25 doconazole, econazol, nitrato de econazol, enilconazol, nitrato de

etonam, nitrato de fenticonazol, filipin, fluconazol, flucitosina, fungimicina, griseofulvina, hamicina, isoconazol, itraconazol, kalafungina, cetoconazol, lomofimgina, lidimicina, mepatricina, miconazol, nitrato de miconazol, monensina, monensina sodio, 5 naftifina, undecilenato de neomicina, nufuratel, nifurmerona, nitralamina, nistatina, ácido octanoico, nitrato de orconazol, nitrato de oxiconazol, oxifungina, parconazol, partricina, yoduro, proclonol, pirlitona zinc, pirrolnitrina, rutamicina, cloruro de sanguinario, saperconazol, escopafungina, sulfuro de selenio, sinefungina, nitrato 10 de sulconazol, terbinafina, terconazol, tiram, ticlatona, tioconazol, tolclclato, tolindato, tolnaftato, triacetln, triafungin, ácido undecilénico, viridofulvina, undecilenato de zinc, zinoconazol.

Fármacos para el glaucoma:

alprenoxima, colforsin, dapiprazol, dipivefrina, naboctato, 15 pilocarpina, plmabina.

Antihistamínicos:

acrivastina, fosfato de antazolina, astemizol, maleato de azetadina, barmastina, bromodifenhidramina, maleato de bromfeniramina, maleato de carbinoxamina, cetirizina, maleato de 20 clorfeniramina, clorfeniramina polistirex, cinnarizina, clemastina, fumarato de clemastina, aceturato de closiramina, maleato de cicliramina, ciclizina, ciproheptadina, maleato de dexbromfeniramina, maleato de dexclorfeniramina, maleato de dimetindeno, citrato de difenhidramina, difenhiramina, dorastina, succinato de doxilaminá, 25 elastina, levocabastina, loratadina, mianserina, noberastina, citrato de

orfenadrina, pirabrom, maleato de pirilamina, maleato de piroxamina, rocastina, rotoxamina, tazifilina, temelastina, terfenadina, citrato de tripelenamina, tripelenamina, triprolidina, zolamina.

Agentes para bajar los lípidos:

5 resina de colestiramina, clofibrato, colestipol, crilvastatin, dalvastatin, dextrotiroxina sodio, fluvastatin sodio, gemfibrozil, lecimibide, lovastatin, niacina, pravastatin sodio, probucol, simvastatin, tiqueside, xenbucin, acifrán, beloxamida, bezafibrato, boxidina, butoxamina, cetabén sodio, ciprofibrato, gemcadiol,
10 halofenato, lifibrato, meglutol, nafenopin, plimetina, teofibrato, ácido fibrico, treloxinato.

Antihipotensores:

 alfuzosín, alipamida, altiazida, amiquinsina, besilato de amlodipina, maleato de amlodipina, acetato de anaritida, maleato de
15 aliprosina, belfosdil, bemitradina, mesilato de bendacalol, bendroflumetiazida, benztiiazida, betaxolol, sulfato de betanidina, bevantolol, biclodil, bisoprolol, fumarato de bisoprolol, bucindolo, bucopimida, butiazida, candoxatril, candoxatrilat, captopril, carvedilol, ceronapril, clortiazida sodio, cicletanina, cilazapril,
20 clonidina, clonidina, clopamida, ciclopentiazida, ciclotiazida, daropidina, sulfato de debrisoquin, delapril, diapamida, diazoxida, dilevalol, maleato de diltiazem, diekirén, mesilato de doxazosina, ecadotril, maleato de enalapril, enalaprilato, , enalkirén, mesilato de endralazina, epitiazida, eprosartán, mesilato de eprosartán, mesilato
25 de fenoldopam, maleato de flavodilol, flordipina, flosequinán,

fusinopril sodio, fosinoprilat, guanabenz, acetato de guanabenz,
 sulfato de guanacina, sulfato de guanadrel, guancidina, monosulfato
 de guanetidina, sulfato de guanetidina, guanfacina, sulfato de
 guanisoquina, sulfato de guanoclor, cuanoctina, guanoxabenz,
 5 sulfato de guanoxán, sulfato de guanoxifén, hidralazina, hidralazina
 poliestirex, hidroflumetiazida, indacrinona, indapamida, indolaprif,
 indoramín, indoramín, indorenato, lacidipina, leniquinsín,
 levromakamin, lisinopril, lofexidina, losartán, losulazina,
 mebutamato, mecamilamina, medroxalol, medroxalol, metaltiazida,
 10 metictotiazida, metildopa, metildopato, metipranolo, metolazona,
 fumarato de metoprolol, succinato de metoprolol, metirosina,
 minoxidil, maleato de monatepil, muzolimina, nebivolol, nitrendipina,
 ofomina, pargilina, pazoxida, pelanserina, erbumina, perindopril,
 fenoxibenzamina, pinacidil, pivopril, politiazida, prazosín, primidolo,
 15 pizidilol, quinapril, quinaprilat, quinazosín, quinolorano, quinpirol,
 bromuro de quinuclo, ramipiril, rauwolfia serpentina, eserpina,
 saprisartán, acetato de saralasina, nitroprusiuro de sodio, sulfinalol,
 tasosartán, teludipina, temocapril, terazosina, terlakirén,
 tiamenidina, tiamenidina, ticrinafén, tinabinol, tiodazosina,
 20 tipentosina, triclorometazida, trimazosina, camsilato de trimetafán,
 trimoxamina, tripamida, xipamida, zankirén, zofenopril arginina.

Antihipotensores:

ciclafrina, midodrina.

Agentes anti-Inflamatorios:

25 alclofenac, dipropionato de alclometasona, acetono de

algestona, alfa-amilasa, amcinafal, amcinafide, amfenac sodio, amiprilosa, anakinra, anirolac, anitrazafén, apazona, balsalazida disodio, bendazac, benoxaprofén, benzidamina, bromelaínas, broperamol, budesonide, carprofén, cicloprofén, cintazona, cliprofén, 5 propionato de clobetasol, butirato de clobetasona, clopirac, propionato de cloticasona, acetato de cormetasona, cortodoxona, deflezacort, desonide, desoximetasona, dipropionato de dexametasona, diclofenac, diclofenac sodio, diacetato de diflorasona, diflumidona sodio, difunisal, difluprednato, diftalona, 10 sulfóxido de dimetilo, drocínonide, endrisona, enlimomab, enolicam sodio, epirizol, etodolac, etofenamato, febinaf, fenamol, fenbufén, fenclofenac, fenclorac, fendosal, fempipalona, fentiazac, flazalona, fluazacort, ácido flufenámico, flumizol, acetato de flunisolide, flunixin, flunixin meglumina, fluocortin butilo, acetato de 15 fluorometolona, fluquazona, flurbiprofén, fluretofén, propionato de fluticasona, furaprofén, furobufén, halcinonide, propionato de halobetasol, acetato de halopredona, ibufenac, ibuprofén, ibuprofén aluminio, ibuprofén piconol, ilonidap, indometacina, indometacina sodio, indoprofén, Indoxol, intrazol, acetato de isoflupredona, 20 isoxepac, isoxicam, cetoprofén, lofemizol, lornoxicam, lonozolac, etabonato de loteprednol, meclofenamato de sodio, ácido meclofenámico, dibutirato de meclorisona, ácido mefenámico, mesalamina, meseclazona, suleptanato de metilpednisolona, momiflumato, nabumetona, naproxén, naproxén sodio, naproxol, 25 nimazona, olsalazina sodio, orgotelin, orpanoxina, oxaproxima,

oxifenbutazona, paranilina, polisulfato de pentosan sódico, glicerato de fenbutazona sódica, pirfenidona, piroxicam, cinnamato de piroxicam, piroxicam olamina, pirprofén, prednazato, prifelona, ácido prodólico, proquazona, proxazol, citrato de proxazol, rimexolona, 5 romazarit, salcolex, salnacedin, salsalato, cloruro de sanguinaria, seclazona, sermetacín, sudoxicam, sulindac, suprofén, talmetacín, talniflumato, talosalato, tebufelona, tenidap, tenidap sodio, tenoxicam, tesicam, tesimida, tetridamine, tiopinac, pivalato de tixocortol, tolmetina, tolmetina sodio, triclónida, triflumidato, 10 zidomelacina, zomepirac sodio.

Agentes anti-malaria:

acedapsona, amodiaquina, amquinato, artefleno, cloroquina, cloroquina, cloroquina fosfato, pamoato de cicloguanil, fosfato de enpirolina, halofantrina, sulfato de hidrocloquina, 15 mefloquina, menoctona, mirincamicina, fosfato de primaquina, pirimetamina, sulfato de quinina, tebuquina.

Microbicidas:

aztreonam, gluconato de clorhexidina, imidurea, licetamina, nibroxano, pirazmonam sodio, ácido propiónico, pritiona 20 sodio, cloruro de sanguinaria, tigemonam dicolina.

Agentes anti-migraña:

almotriplán, alnidilán, avitriptán, azasetrón, azatadina, bemesetrón, BIBN-4096BS, BMS-181885, bromocriptina, dolasetrón, donitriptán, ebalzotán, eletriptano, ergotamina, frovatriptano, 25 iprazocroma, IS-159, lisuride, lomerizina, LY-334370, LY-53857,

metorgolina, metergotamina, metisergida, naratriptán, ORG-GC-94, oxetorona, pipetiadeno, pizotifén, propisergide, rizatriptano, sergolexol, sumatriptán, tropanserina, tropxín, UK-116055, valofane, zatosetrón, solmitriplán.

5 Ingredientes activos para mareo y vómito:

buclicina, lactato de ciclicina, naboctato.

Citostáticos:

activicina, aclarubicina, acodazol, acronina, adozelesina, aldeleucina, altretamina, ambomicina, acetato de amentatona, aminoglutetimida, amsacrina, anastrozol, antramicina, asparaginasa, asperlin, azacitidina, azetepa, azotomicina, batimastat, benzodepa, bicalutamida, bisantreno, dimesilato de bisnafida, bizelesina, sulfato de bleomicina, brequinar sodio, bropirimina, busulfán, cactinomicina, calusterona, caracemida, carbetimer, carboplatín, carmustina, carubicina, carzelesina, cedefingol, clrambucil, cirolemicina, cisplatín, cladribina, mesilato de crisnatol, carmustina, carubicina, carzelesina, cedefingol, clorambucil, cirolemicina, cisplatín, cladribina, mesilato de crisnatol, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorrubicina, decitabina, dexormaplatín, dezaguanina, mesilato de dezaguanina, diaziquona, docetaxel, doxorrubicina, doxorrubicina, droloxifeno, citrato de droloxifeno, propionato de dromostanolona, duazomicina, edatrexato, eflomitina, elsamitrucina, enloplatín, enpromato, epipropidina, epirubicina, erbulozol, esorrubicina, estramustina, fosfato de estramustina sodio, etanidazol, aceite etiodizado I 131, etoposide,

fosfato de etoposide, etoprina, fadrozol, fazarabina, fenretinida, floxuridina, fosfato de fludarabina, fluorouracilo, flurocitabina, fosquidona, fostriecina sodio, gemcitabina, gemcitabina, oro Au 198, hidroxilurea, idarrubicina, ifosfamida, ilmofosina, interferón alfa-2a, 5 interferón alfa-2b, interferón alfa-n1, interferón alfa-n3, interferón beta-1a, interferón gamma-1b, iproplatín, irinotecán, acetato de lanreotida, letrozol, acetato de leuprolida, liarosol, lometrexol sodio, lomustina, losoxantrona, masoprocol, maytansina, macloretamina, acetato de megestrol, acetato de melengestrol, melfalán, menogaril, 10 mercaptopurina, metotrexato, metotrexato sodio, metoprina, meturedapa, mitindomida, mitocarcina, mitocromina, mitogilina, mitomalcina, mitomicina, milosper, mitotano, mitoxantrona, ácido mifofenólico, nocodazol, nogalamicina, ormaplatín, oxisuran, paclitaxel, pegaspergaso, peliomicina, pentamustina, sulfato de 15 peplomicina, perfosfamida, pipobromán, piposulfán, piroxantrona, plicamicina, plomestano, porfimer sodio, porfiromicina, pednimustina, procarbazona, puromicina, puromicina, pirazofurina, riboprina, rogletimida, safingol, safingol, semustina, simtrazeno, esparfosato de sodio, esparsomicina, espirogermanio, espiromustina, espiroplatín, 20 estreptonigrina, estreptozocina, cloruro de estroncio Sr 89, sulofenur, talosomicina, taxano, taxoid, tecogalán sodio, tegafur, teloxantrona, temoporfina, teniposida, teroxirona, testolactona, tiamiprina, tioguanina, tiotepa, tiazofurina, tirapazamina, topotecán, citrato de toremifeno, acetato de trestolona, fosfato de triciribina, 25 trimetrexato, glucuronato de trimetrexato, triptorelina, tubozolona,

uracil mostaza, uredepa, vapreotida, verteporfina, sulfato de vinblastina, sulfato de vincristina, vindesina, sulfato de vindesina, sulfato de vinepidina, sulfato de vinglicinato, sulfato de vinleurosina, tartrato de vinorelbina, sulfato de vinrosidina, sulfato de vinzolidina, vorozol, zeniplatin, zinostatín, zorubicina.

Ingrediente activo para terapia combinatoria con citostáticos:

imipramina y desipramina

Agentes anti-Parkinsonianos:

mesilato de benztropina, biperidén, biperidén, lactato de biperidén, carmantadina, ciladopa, dopamantina, etopropazina, lazabemida, levodopa, lometralina, mofegilina, naxogolida, sulfato de pareptida, prociclidina, quinetorano, ropinirol, selegilina, tolcapona, triexifenidil.

Antiperistálticos:

difenoximida, difenoxin, difenoxilato, fluperamida, lidamidina, loperamida, maletamer, nufenoxol, paregórico.

Ingredientes activos antiproliferantes:

isetionato de piritrexim.

Ingredientes activos antiprotozoarios:

amodiaquina, azanidazol, bamnidazol, camidazol, bisulfato de clortetraciclina, clortetraciclina, flubendazol, flunidazol, bromhidrato de halofuginona, imidocarb, ipronidazol, metronidazol, misonidazol, moxnidazol, nitarsona, partricina, puromicina, puromicina, ronidazol, sulnidazol, tinidazol.

Ingredientes activos para tratar el prurito:

ciproheptadina, metdilazina, metdilazina, tartrato de trimeprazina.

Ingredientes activos contra la sordosis:

5 acitrelina, antralina, azaribina, calcipotrieno, cicloheximida, fosfato de enanzadrem, etretinato, fumarato de liároslo, lonapaleno, tepoxalina.

Neurolépticos:

maleato de acetofenazina, bromhidrato de alentemos,
 10 alpertina, azaperona, maleato de batalapina, benperidol, benzidopirina, brofoxina, bromperidol, decanoato de bromperidol, butaclamol, butaperazina, maleato de butaperazina, maleato de carfenazina, carvotrolina, clorpromazina, clorpromazina, clorprothixeno, cinperena, cintriamida, fosfato de clomacrán,
 15 clopentixol, clopimozida, mesilato de clopipazán, cloroperona, clotiapina, maleato de clothixamida, clozapina, ciclofenazina, droperidol, etazolato, fenimida, flucindol, flumezapina, decanoato de flufenazina, enantato de flufenazina, flufenazina, fluspiiperona, fluspirileno, flutrollina, gevotrolina, halopemida, haloperidol,
 20 decanoato de haloperidol, iloperidona, imidolina, lenperona, succinato de mazapertina, mesoridazina, besilato de mesoridazina, metlapina, milenperona, milipertina, molindona, naranol, neflumozida, ocaperidona, olanzapina, oxiperomida, penfluridol, maleato de pentlapina, perfenazina, pimoza, pinoxepina,
 25 pipamperona, piperacetazina, palnilitato de pipotiazina, perfenazina,

pimozida, pinoxepina, pimpaperona, piperacetazina, palnilitato de pipotiazina, piquindona, edisilato de proclorperazina, maleato de proclorperazina, promazina, remoxipride, rimcazol, seperidol, sertindol, setoperona, espiperona, tioridazina, tioridazina, 5 tiotixeno, tiotixeno, tioperidona, tioespirona, trifluoperazina, trifluperidol, triflupromazina, ziprasidona.

Antirreumáticos:

auranofín, aurotioglucosa, bindarit, lobenzarit sodio, fenilbutazona, pirazolac, prinomida trometamina, seprilosa.

10 **Agentes antiesquistosómicos:**

becantota, hicantona, lucantona, niridazol, oxamniquina, pamoato de pararosanilina, teroxaleno.

Ingredientes activos para tratar la seborrea:

cloroxina, piroctona, piroctona olamina, monoacetato de 15 resorcinol.

Antiespasmolíticos:

yoduro de estilonio, tizanidina.

Antitrombóticos:

argatrobán, anagrelide, bivalirudín, dalteparín sodio, 20 domitrobán, daltrobán, daneparoid sodio, dazoxibén, E-3040, sulfato de efegatrán, enoxaparín sodio, ifetrobán, ifetrobán sodio, KW-3635, LCB 2853, llnotrobán, mipitrobán, NM-702, picotamida, ramatrobén, ridogrel, S-1452, samixogrel, seratrodast, sulotrobán, terbogrel, tinzaparin sodio, trifenagrel.

25 **Antitusivos:**

benproperina, benzonatato, bromuro de bebenzonio, bromhexina, citrato de butamirato, butetamato, clobutinol, clofedanol, codeína, codeína polistirex, codoxima, dextrometorfán, dextrometorfán polistirex, dihidrocodeína, dimetoxanato, 5 dropropizina, drotebanol, eprazinona, dibunato de etilo, fedrilato, gualapato, hidrocodona, hidrocodona polistirex, iquindamina, isoaminila, levdropropizina, napsilato de levopropoxifeno, medazomida, meprotixol, moguisteína, morclofone, nepinalona, noscapina, nitrato de pemerida, pentoxiverina, folcodina, picoperina, 10 pipazetato, prenoxdiazina, promolato, saredutant, dibunato de sodio, sulfato de suxemerid, tabacón, tipepidina, vadocalina, zipeprol.

Agentes Antiúlceras:

Antagonistas de histamina H2:

BL-6271, BL-6341A, MBY-25368, BRL-28390, cimetidina, 15 dalcotidina, donetidina, ebrotidina, elintidina, famotidina, ICI-162846, icotidina, IGN-2098, isotiquimida, lafutidina, lamtidina, lavotidina, lupitidina, mifentidina, niperotidina, nizatidina, osutidina, oxmetidina, pibutidina, pifatidina, ramixotidina, ranitidina, citrato de ranitidina bismuto, nitrato de ranitidina, roxatidina, sulfotidina, TAL, tiotidina, 20 venritidina, WHR-2348, YM-14471, zatidina, zolantidina.

Inhibidores de la bomba protónica:

disuprazol, esomeprazol, FPL-65372-XX, H-335/25, H-405/02, HN-11203, IY-81149, lansoprazol, leminoprazol, lucartamida, N-2220, NC-1300, nepaprazol, omeprazol, pantoprazol, pantoprazol 25 sodio, picartamida, picoprazol, pumaprazol, rabeprazol, saviprazol,

SCH-28080, SKF-95-601, SKF-96067, SKF-97574, T-330, T-776, fenatoprazol, ufiprazol, YH-1885, YM-19020.

Prostaglandinas:

arbaprostil, butaprost, deprostil, dimetilidinoprostona,
 5 dimoxaprost, enisoprost, enprostil, mexiprostil, misoprostol, nocloprost, amoprostil, oxoprostol, remiprostol, rioprostil, rosaprostol, SC-30249, spiriprostil, TEI-1226, tiprostanide, trimoprostil.

Otros agentes anti-úlceras:

10 aceglutamida aluminio, AD-1308, benexato, benzotript, yoduro de beperidio, bifemelano, BTM-1086, cadexomer yodo, cetraxato, CF-19415, CHINOIN-127, darenzepina, deboxamet, detralfato, DH-6615, dosmalfato, ecabapide, ecabet, esaprazol, espatropato, efamato, irsogladina, KW-5805, lactalfato, lozilurea,
 15 MAR-99, MCI-727, MDL-201034, mezolidón, molfarnato, bromuro de nolinio, nuvenzepina, octreotide, P-1100, pifamina, pirenzepina, paunotol, polaprezinc, rebamipida, RGH-2961, rispenzepina, rotaxato, setiptilina, siltenzepina, sofalcone, sucralfato, sucrosofato, sulglicolida, telenzepina, teriloxazina, teprenona, tiopropamina,
 20 tollimidona, triletide, tritiozina, troxipida, UH-AH-37, zolensepina, zolimidina.

Agentes para tratar la urolitiasis:

ácido benzoico, cisteamina, cisteamina, tricitratos.

Agentes virustáticos:

25 abacavir, acemannano, aciclovir, adefovir, alovudine,

alvircept, sudotox, atevirdina, amantadina, arantoln, arildona, atevirdina, avridina, BW.935-U83, calanolida B, cidofovir, cipamfilina, citarabina, DAPD, delavirdina, desciclovir, didanosina, disoxaril, DPC-083, edoxudina, efavirenz, emivirina, enviroxina, 5 enviroxima, famciclovir, famotina, flacitabina, fialuridina, fosarilato, foscarnet sodio, fosfonet sodio, genciclovir, GW-420867X, idoxuridina, cetoxal, L-697661, lamivudine, lobucavir, memotina, methisazona, nevirapina, NSC-678323, penciclovir, pirodavis, ribavirin, rimantadina, S-1153, saquinavir, somantadina, sorivudina, 10 estatolón, estavudine, talviralina, ácido tióclico, tilorona, trifluridina, trovirdina, U-93923, valaciclovir, vidarabina, vidarabina, vidarabina, viroxima, zalcitabina, zidovudina, zinviroxima.

Ingredientes activos para tratar la hiperplasia prostática benigna:

15 alfuzosin, CEP-701, doxazosin, dutasteride, FK-143, GI-231818, GYKI-16084, levormeloxifeno, pirfenidona, RS-97078, tamsulosin, sitoglusid.

Ingredientes activos para tratar la osteoporosis:

20 ácido alendróico, ácido butedróico, ácido clodróico, EB-1053, ácido etidróico, ácido ibandróico, ácido incadrióico, ácido medróico, ácido minodróico, ácido neridróico, ácido olpadróico, ácido oxidróico, ácido pamidróico, ácido piridróico, ácido ranéico, ácido risedróico, ácido tiludróico, YM-529, ácido zoledróico.

25 **Inhibidores de anhidrasa carbónica:**

acetazolamida, AL-4414A, diclofenamida, dorzolamida, metazolamida, sezolamida, sulocarbilato.

Antiaritmicos:

abanoquil, ACC-9164, acecainida, actisomida, adenosina,
5 alcalina, alinidina, almokalant, alprafenona, amafolona, ambasilida, ameltolida, amiodarona, aprindina, aprindina, artillide, asocainol, AWD-G-256, azimilida, benderizina, benrixato, benzodioxina, berlafenona, bertosamil, bidisomide, bisaramil, BRL-32042, bucaidina, bucromarona, bunaftina, buquineran, butobendina,
10 butoprozina, ácido capobénico, carbizocaína, cloruro de carcaíno, cariporida, carocainida, cercainida, cibenzolina, cifenlina, ciprafamida, CL-284027, clamikalant, fosfato de clofilio, CV-6402, CVT-510, ciclovirobuxina D, D-230, bitartrato de detalmio, disobutamida, dexsotalol, dioxadilol, diprafenona, disobutamida,
15 disopiramida, dofetilida, drobulina, dronedarona, droxcainida, E047/1; E-0747, E-4031, edífolona, tosilato de emilio, emopamil, encaína, eproxindina, erocainida, ersentilida, fepromida, flecainida, fluzoperida, galanilida, ipazilida, itrocainida, cetocainol, L-702958, L-706000, levosemotiadil, lorajmina, lorcainida, meobentina,
20 mexiletina, milacainida, modecainida, moracizina, moxaprinidina, murocainida, ribentán, nicainoprol, nipekalant, nofecainida, oxidamida, palatrigina, penticaínida, pentisomida, pilsicainida, pimenol, pirolazamida, bitartrato de prajmalio, cloruro de pranolio, prifurolina, procainamida, propafenona, pirinolina, quinacainol,
25 bromuro de quindenio, quinidina, recainam, rilozarona, risotilida,

ronipamil, ropitolina, semetilida, sinomenina, solpecainol, espartelna, estirocainida, eslobadina, SR-47063, sulamserod, suricainida, tedisamil, terikalant, tiracizina, tocinida, tosifén, transcainida, trecetilida, zocainona.

5 Cardiotónicos:

acadesina, acetildigitoxina, acetildigoxina, acrihelina, actodigina, adibendan, aminora, amselamina, arbutamina, arpromidina, AWD-122-239, bemoradán, bucladesina, butopamina, carbazerán, cariporida, carpertida, carsatrín, CGS-13928C, 10 cilobradina, CK-2130, CK-2289, colforsín, CV-6402, denopamina, deslanosida, dexrazoxano, digitales, digitoxina, digoxina, dobutamina, dobutamina, docarpamina, domipizona, dopexamina, doridosina, doxaminol, DPI-201-106, draflazine, eniporida, enoximona, ER-21355, evodiamina, falipamil, FK-644, fosfructosa, 15 FR-113453, FR-46171, gapromidina, gitaloxina, gitoformato, JP-1-468, GP-1-531, GP-668, heptaminol, higenamina, ibopamina, imazodán, indolidán, isamoltán, isomazol, levacecamina, levdobutamina, levosimendán, limaprost, linsidomina, lixazinona, MCI-154, medorinona, meproscilarina, meribendán, metildigoxina, 20 mildronato, milrinona, mioflazina, mixidina, MS-857, nanterinona, neraminol, NKH-477, olprinona, OPC-18750, otenzepad, oxfenicina, petrinona, pengitoxina, pentrinotrol, peruvosid, pimobendán, piroximona, pirsidomina, prinoxodán, prisotnol, propionilcarnitina, proscilaridina, quazinona, quazodina, bromuro de quindenio, 25 ramnodigina, revizinona, saterinona, siguazodán, simendán,

sulmazol, tevetosid, toborinona, ubidecarenona, vesnarinona, VPA-985.

Agentes coleréticos:

albendol, azintamida, boldina, ácido cicloxilico, ácido
5 cinamético, cianobutina, ácido deshidrocólico, dibuprol, epomedio, exlprobén, febuprol, fencibutirol, fenipentol, hexaciprona, himecromona, menbutona, moquizona, piprozolina, prozapina, sicalida, tenilidona, terbuprol, tocamfil, trepibutona.

Agentes colinérgicos:

10 aceclidina, cloruro de betanecol, bromuro de demecario, dexpantenol, yoduro de ecotiofato, isofluorato, cloruro de metacolina, bromuro de neostigmina, metilsulfato de neostigmina, fisostigmina, salicilato de fisostigmina, sulfato de fisostigmina, pilocarpina, pilocarpina, nitrato de pilocarpina, bromuro de
15 piridostigmina.

Agonistas colinérgicos:

xanomelina, tartrato de xanomelina.

Inhibidores de colinesterasa:

ácido acetohidroxámico, DMPS, amifenazol, cloruro de
20 obidoxima, cloruro de pralidoxima, yoduro de pralidoxima, mesilato de pralidoxima.

Coccidiostáticos:

aklomida, amidapsona, amprolio, arprinocid, bitipazona, buquinolato, ciadox, clazuril, clopidol, decoquinato, diclazurit,
25 dinitolamida, dinsed, halofuginona, letrazuril, narasín, nequinato,

nicarbazina, nifursemizona, ponazuril, proquinolato, robenidina, semduramicina, sulazurit, sulfanitrén, tiazuril, tosulur.

Diuréticos:

acetazolamida, acetotiazida, alipamida, altizida,
 5 amanozina, ambufilina, ambusida, amilorida, aminometradina,
 amisometradina, ampirimina, apaxifilina, azolimina, azosemida,
 bemetizida, bemitradina, bendroflumetiazida, benzamil, benzolamida,
 benztiazida, bencilhidroclorotiazida, besulpamida, desunida,
 brocrinat, bumetanida, butizida, ácido canrenoico, carmetizida,
 10 clorazanil, clorotiazida, clortalidona, cicletanina, clazolimina,
 clopamida, clorexolona, CVT-124, dicirenona, disulfamida,
 etamifilina, etacrinato de sodio, ácido etacrínico, etofllina, etozolln,
 fenquizona, FK-352, FR-113453, furosemida, hidroclorotiazida,
 hidroflumetiazida, indacrinona, indapamida, isosorbide, KW-3092,
 15 lemidosul, mannitol, mebutizida, mefrusida, metaltiazida,
 metazolamida, meticlotiazida, meticrane, metolazona, muzolimina,
 niravollina, OPC-31260, oxprenoato, ozolinona, paraflutizida,
 penflutizida, piretanida, politiazida, carrenoato, propazolamida,
 prorenato, prorenona, vitamina, quicarbato, quinetazona, RPH-2823,
 20 S-8666, sitalldona, espironolactona, espirorenona, espiroxasona, SR-
 48692, sulclamida, sulicrinat, sulocarbilato, sulosemida, sumetizida,
 teclotiazida, tiamizida, ácido tienflico, torsemida, triamtereno,
 triclormetliazida, triflocin, tripamida, TRK-820, ularitida, urea,
 xipamida.

25

Ectoparasitíclidas:

carbaril, clidafidina, cipermetrín, eprinomectín, fenclofós, fenvalerato, ivermectina, lindano, moxidectín, nifluridida, permetrín, temefós.

Eméticos:

5 apomorfina.

Inhibidores de enzima:

ácido acetohidroxiámico, alrestatín sodio, aprotinina, benazepril, benazeprilat, benurestat, bromocriptina, mesilato de bromocriptina, cilastatín sodio, flurofamida, lergotril, mesilato de lergotril, levcicloserina, libenzapril, pentopril, pepstatín, perindopril, 10 polignato sodio, amilosulfato de sodio, sorbinil, espirapril, espiraprilat, taleranol, teprotide, tolfamida, zofenopril calcio.

Estrógenos:

clorotrianiseno, dienestrol, dietilestilbestrol, difosfato de 15 dietilestilbestrol, equilín, epimestrol, estradiol, cipionato de estradiol, enantato de estradiol, undecilato de estradiol, valerato de estradiol, bromhidrato de estrazinol, estriol, estrofurato, estrógenos conjugados, estrógenos esterificados, estrona, estropipato, etinil-estradiol, fenestrel, mestranol, nilestriol, quineestrol.

20 **Fibrinolíticos:**

ácido acexámico, amediplase, anistreplase, aprotinín, lactato de bisobril, brinasa, brinolasa, camostat, fibrinolisina, inicarona, iquindamina, nattocinasa, pamiteplasa, picotamida, estaplalina, estreptocinasa, taurina, tizabrina, ácido tranexámico.

25 **Depurador de radical libre:**

peporgoteína.

Ingredientes activos para incrementar la motilidad:

cisapride (Propulsad), metoclopramida (Reglan),
hiosciamina (Levsin).

5 Glucocorticosteroides:

acrocínonide, alclometasona, acetonuro de algestona,
amcinafal, amcinafide, amcinonida, amebucort, amelometasona,
dipropionato de beclometasona, bendazocort, betametasona, acetato
de betametasona, benzoato de betametasona, dipropionato de
10 betametasona, fosfato de betametasona sodio, valerato de
betametasona, budesonide, butixocort, propionato de butixocort,
CGP-13774, ciclesonide, ciclometasona, ciprocinonida, clobetasol,
17-propionato de clobetasol, clobetasona, acetato de clobortolona,
pivalato de clocortolona, cloprednol, cloticasona, propionato de
15 cloticasona, CMJ, cornetasona, corticotropina, corticotropina,
hidróxido de corticotropina zinc, acetato de cortisona, cortisuzol,
cortivazol, deflazacort, deprodona, propionato deprodona, acetonuro
de descinolona, desonida, desoximetasona, desoxicortona,
dexametasona, acefurato dexametasona, fosfato de desametasona
20 sodio, dexbudesonida, diclorisona, diflorasona, diflucortolona,
pivalato de diflucortolona, difluprednato, dimetasona, domoprednato,
doxibetasol, crocinonide, FSDCICM, fluacort, acetonuro de
fluclorolona, flucloronide, fludrocortisona, fludroxicortide,
flumetasona, pivalato de flumetasona, flumoxonide, flunisolide,
25 acetonuro de fluocinolona, fluocinonide, fluocortina, fluocortina butil,

fluocortolona, caproato de fluocortolona, fluorometolona,
 flupemesona, acetato de fluperolona, fluprednidenol, fluprednisolona,
 valerato de fluprednisolona, flurandrenolida, fluticasona, propionato
 de fluticasona, formocortal, caproato de gestonorona, GW-215864X,
 5 GW-250945, halcinonida, halocortolona, halometasona, acetato de
 halopredona, hidrocortamato, hidrocortisona, acetato de
 hidrocortisona, aceponato de hidrocortisona, buteprato de
 hidrocortisona, butirato de hidrocortisona, enbutato de
 hidrocortisona, fosfato de hidrocortisona sódico, succinato de
 10 hidrocortisona sódico, valerato de hidrocortisona, enbutato de
 icometasona, isoflupredona, isoprednidenol, itrocinonida,
 locicortolona, dicibato de locicortolona, etabonato de loteprednol,
 mazipredona, meclorisona, medrisona, meprednisona,
 metilprednisolona, acetato de metilprednisolona, fosfato de
 15 metilprednisoloxima sódico, succinato de metilprednisolona sódico,
 furoato de mometasona, naflocort, nivacortol, nivazol, acetato de
 parametasona, prednazato, prednazolina, prednicarbato,
 prednisolamato, prednisolona, acetato de prednisolona, famesilato de
 prednisolona, hemisuccinato de prednisolona, fosfato de
 20 prednisolona sódico, succinato de prednisolona sódico, terbutato de
 prednisolona, prednisona, prednidenol, pregnenolona, prednival,
 rocinonida, resorcortol, rimexolona, rofleponida, TBI-PAB, propionato
 de ticabesona, timobesona, tipredano, tixocortol, pivalato de
 tixocortol, tralonida, triamcinolona, acetonuro de triamcinolona,
 25 acetonuro sódico de triamcinolona, benetonuro, triamcinolona,

diacetato de triamcinolona, furetonuro de triamcinolona, hexacetonuro de triamcinolona, triclónide, ulobetasol.

Hemostáticos:

ácido aminocaproico, oxamarina, sulmarina, trombina,
5 ácido tranexámico.

Hormonas:

Dietilestilbestrol, progesterona, 17-hidroxiprogesterona, medroxiprogesterona, norgestrel, noretinodrel, estradiol, megestrol, (Megace), noretindrona, levonorgestel, etindiol, etinilestradiol,
10 mestranol, estrona, equilín, 17-alfa-dihidroequilín, equilenín, 17-afla-
dihidroequilenín, 17-alfa-estradiol, 17beta-estradiol, leuprolida
(lupron), glucagón, testolactona, clomifeno, gonadotropinas
menopausales de hán, gonadotropina coriónica humana,
urofolitropina, bromocriptina, gonadorelina, hormona liberadora de
15 hormona leutinizante, y análogos; gonadotropinas, danazol,
testosterona, deshidroepiandrosterona, androstenodiona,
dihidroesterona, relaxín, oxitocina, vasopresina, foliculoestatín,
proteína reguladora del folículo, gonadotropinas, inhibidor de la
maduración de oocitos, factor de desarrollo de insulina, hormona
20 estimulante del folículo, hormona luteinizante, tamoxifén, triflutato de
corticoesterona ovino, cosintropina, metogest, pituitaria posterior,
acetato de secactida, somatopon, somatrem, somatropina,
somenopon, somidobove.

Inhibidores de HMG-CoA-reductasa:

25 lovastatín (Mevacor), sinvastatín (Zocor), pravastatín

(Pravechol), fluvasatín (Lescol).

Inmunomoduladores:

aimepranol-acedoben, imiquinod, interferón beta-1b, lisofilina, micofenolato mofetil, acetato de pezalida cobre.

5 Inmuno-reguladores:

azarol, mesilato de fanetizol, frentizol, oxamisol, fosfato de ristianol, timopentín, tiomisol.

Inmunoeestimulantes:

loxorribina, teceleucina.

10 Inmunosupresores:

azatioprina, azatioprina sodio, ciclosporina, daltrobán, triclorhidrato de gusperimus, sirolimus, tacrolimus.

Ingredientes activos para tratar la impotencia:

abanoquil, alprostadil, amlodipina, BMS-193884, 15 delequamina, doxazosina, E-4010, trinitrato de glicerol, IC-351, melanotán II, minoxidil, nitraquazona, papaverina, fenoxibenzamina, prazosín, quinelorano, sildenafil, UK-114542, tirapidil, vardenafil, VIP, yohimbina.

Antagonistas de LHRH:

20 deslorelin, goserelin, histrelin, acetato de lutrelin, acetato de nafarelin.

Hepatoprotector:

malotilato.

Luteolíticos:

25 fenprostaleno.

Cerebrotónicos:

aloracetam, alvamelina, aniracetam, apaxifilina, aptigenel,
 azetirelina, brovincamina, cebaracetam, cevimelina, CI-844, CI-933,
 demiracetam, dimoxamina, donepezil, dupracetam, edaravona,
 5 ensaculina, fasoracetam, FK-960, gavestinel, igmesina, muracetam,
 IOS-11212, JTP-4819, KST-5410, letepirnim, ligustizina, linopiridina,
 MCI-225, milamelina, MKC-231, NDD-094, nebracelam, nicoracelam,
 nizofenona, ONO-1603, OP.2507, OPC-14117, oxiracetam,
 pikamilona, piracelam, piraxelato, pirglutargina, pramiracetam,
 10 pirritinol, quillostigmina, ribaminol, rivastigmina, ritziracetam,
 sabcomelina, sapropterina, SIB-1553A, sobopiridina, sipatrigina, SM-
 10888, SNK-882, SR-46559-A, estacofilina, T-588, T-82, TAK-147,
 talsacilidina, taltirelina, tamitinol, tenilsetam, vinconato, vinpocetina,
 xaliprodén, xanomelina, YM-798, 7M-900, Z-321, zifrosilona.

15 **Mucolíticos:**

acetilcisteína, adamexina, ambroxol, bencisteína,
 bromhexina, brovanexina, carbocisteína, cartasteína, cistinexina,
 dacisteína, danosteína, dembrexina, domiodol, erdosteína,
 eritromicina sahacedina, estinopato de eritromicina, guaimesal, IDB-
 20 1031, isalsteína, letosteína, mecisteína, mesna, midesteína,
 moguisteína, neltexina, nesosteína, omonasteína, oxabrexina,
 prenisteína, salmisteína, estepronina, tasuldina, taurosteína,
 telmesteína, tiopronina.

Midriáticos:

25 berefrina.

Agentes neuroprotectores:

maleato de dizoclipina,

Antagonistas de NMDA:

ACPC, aptiganel, BMY-14802, CGP-37849, CP-101606,
 5 dizoclipina, EAA-090, eliprodil, felbamato, FPL-12495, gvestinel,
 harkoserida, HU-211, ipenoxazona, L-695902, lanicemina, licostinel,
 ligustizina, midofotel, milnaciprán, nebstinel, remacemida, selfotel,
 seratrodist, espermidina, espermita, UK-240255, ZD-9379.

Derivados de esteroides no hormonales:

10 Succinato de pregnenolona.

Oxitócicos:

carboprost, carboprost metil, trometamina carboprost,
 dinoprost trometamina, dinoprostona, maleato de ergonovina,
 metenoprost, maleato de metilergonovina, oxitocina, sulfato de
 15 espartaína.

Activadores de plasminógeno:

alteplase, urocinasa.

Antagonistas de PAF:

lexipafant.

20 **Inhibidores de acumulación:**

Acadesina, beraprost, beraprost sodio, ciprosteno calcio,
 itazigrel, lifarizina, oxagrelato.

Progestinas:

acetofenuro de algestona, acetato de amadinona, acetato
 25 de anagestona, acetato de clomadinona, cingestol, acetato de

clogestona, acetato de clomegestona, desogestrel, dimehisterona, didrogesterona, etinerona, diacetato de etinodiol, etonogestrel, acetato de flurogestona, gestaclona, gestodeno, caprolato de gestonorona, gestrinona, haloprogesterona, caproato de
 5 hidroxiprogesterona, levonorgestrel, linestrenol, medrogestona, acetato de medroxiprogesterona, diacetato de metinodiol, noretindrona, acetato de noretindrona, noretinodrel, norgestimato, norgestomet, nortestrel, fenpropionato de oxogestona, progesterona, acetato de quigestanol, quigestrona, tigestol.

10 **Inhibidores de crecimiento de la próstata:**

pentomona

Protitotropina:

protirelin.

Agentes psicotrópicos:

15 minaprina.

Reguladores de calcio:

alfacalcidol, calcifediol, calcipotriol, calcitonina, calcitriol, dihidrotaquisterol, doxercalciferol, falecalcitriol, lexacalcitol, maxacalcitol, secalciferol, seocalcitol, tacalcitol.

20 **Relajadores:**

adifenina, cloruro de alcuronio, aminofilina, azumoleno sodio, baclofén, benzoctamina, carisoprodol, carbamato de clorfenesina, clorzoxazona, cinflumida, cinnamedrina, clodanoleno, ciclobenzaprina, dantroleno, dantroleno sodio, fenalamida, feniripol,
 25 fetoxilato, flavoxato, fletazepam, flumetramida, flurazepam, bromuro

de hexafluoreno, isomilamina, lorbamato, mebeverina, mesuprina, metaxalona, metocarbamol, metixeno, malato de nafomina, maleato de nelezaprina, papaverina, pipoxolán, quinctolato, ritodrina, ritodrina, rolodina, glicinato de teofilina sódico, tifenamil, xilobam.

5 Escabieidas:

amitraz, crotamitón.

Agentes esclerosantes:

clobenosida, oleato de etanolamina, morruato de sodio, olamina, tribenosida.

10 Sedantes:

proplomazina.

Hipnóticos/sedantes:

alobarbital, alonimid, alprazolam, amobarbital sódico, bentazepam, brotizolam, butabarbital, butabarbital sódico, bulabital, capuride, carbocloral, cloral betaína, hidrato de cloral, clordiazepóxido, cloperidona, cloretato, ciprazepam, dexclamol, diazepam, dicloralfenazona, estazolam, etclorvinol, etomidato, fenobam, flunitrazepam, fosazepam, glutetimida, halazepam, lometazepam, mecloqualona, meprobamato, metaqualona, midaflur, paraldehído, pentobarbital, pentobarbital sódico, perlapina, prazepam, quazepam, reclazepam, roletamida, secobarbital, secobarbital sódico, suproclona, talidomida, tracazolato, maleato de trepipam, triazolam, tricetamida, triclofos sódico, trimetozina, uldazepam, zaleplón, zolazepam, tartrato de zolpidem.

25 Antagonistas selectivos de adenosina A1:

apaxifilina.

Antagonistas de serotonina:

tartrato de altanserina, amesergida, cetanserina, ritanserina, tropanserina.

5 Inhibidores de serotonina:

cinanserina, fencionina, mesilato de fonazina, tosilato de xilamidina.

Estimulantes:

10 ácido amfonelico, sulfato de anfetamina, sulfato de ampizina, arbutamina, azabón, cafeína, ceruletida, ceruletida-dietilamina, cisaprida, fumarato de dazoprida, dextroanfetamina, sulfato de dextroanfetamina, difluanina, dimeflina, doxopram, acetato de etiptamina, etamiván, fenetilina, flubanilato, flurotil, fosfato de histamina, indrilina, mefexamida, clorhidrato de metanfetamina, 15 metilfenidato, remolina, pirovalerona, xamoterol, fumarato de xamoterol.

Supresores:

Amflutizol, coxquicina, tazofelona.

20 Ingredientes activos para tratara esclerosis múltiple sintomática:

fampridina.

Agentes sinérgicos:

proadifén.

Hormonas tiroideas:

25 levotiroxina sódica, liotironina sódica, liotrix.

Inhibidores de tiroides:

methimazol, propiltiouracilo.

Tiromiméticos:

tiromedán.

5 Tranquilizantes:

bromazepam, buspirona, clordiazepóxido, clazolam, clobazam, clorazepato de dipotasio, clorazepato de monopotasio, demoxepám, dexmedetomidina, enciprazina, gepirona, hidroxifenamato, hidroxizina, pamoato de hidroxizina, cetazolam, 10 lorazepam, lorazafona, loxapina, succinato de loxapina, medazepam, babilona, nisobamato, oxazepam, pentabamato, pirenperona, ripazepam, rolipram, sulazepam, taciamina, temazepam, triflubazam, tibamato, valnoctamida.

Agentes para tratar isquemia cerebral:

15 dextorfán.

Agente para tratar el mal de Paget:

tiludronato disódico.

Agentes uricosúricos:

benzbromarona, irtemazol, probenecid, sulfinpirazona.

20 Vasoconstrictores:

adrenalona, mesilato de amidefrina, angiotensina amida, cafaminol, cilutazolin, clonazolina, corbadrina, domazolina, epinefrina, borato de epinefril, fenoxazolina, indanazolina, mefentermina, metisergida, metizolina, metrafazolina, nafazolina, 25 nemazolina, oxedrina, oximetazolina, fenanmazolina, fenilefrina,

fenilpropanolamina polistirex, tefazolina, tetrizolina, tinazolina, tramazolina, xilometazolina.

Vasodilatadores:

alprostadil, azaclorzina, sulfato de bamebán, bepridil,
 5 buterizina, citrato de cetiedil, cromonar, clonitrato, diltiazem,
 dipiridamol, droprenilamina, tetranitrato de eritritilo, felodipina,
 flunarizina, fostedil, hexobendina, niacinato de inositol, iproxamina,
 dinitrato de isosorbide, mononitrato de isosorbide, isoxsuprina,
 lidoflazina, mefedinil, fumarato de mefenidil, diclorhidrato de
 10 mibefradil, mloflazina, mixidina, oxalato de nafronil, nicardipina,
 nicergolina, nicorandil, alcohol nicotínico, nifedipina, nimodipina,
 nisoldipina, oxfenicina, oxprenolo, tetranitrato de pentaeritritol,
 pentoxifilina, pentrinitrol, maleato de perhexilina, pindolol,
 pirsidomina, prenilamina, nitrato de propatilo, suloctidil, terodilina,
 15 tipropidil, tolazolina, niacinato de xantanol.

Ingredientes activos para cicatrizar heridas:

ersofermín.

Inhibidores de xantina-oxidasa:

alopurinol, oxipurinol.

20 En una modalidad preferida de la invención, el ingrediente
 activo es un inhibidor de PDE (fosfodiesterasa), en particular, de
 preferencia, un inhibidor de PDE 4, especialmente N-(3,5-
 dicloropirid-4-il)-3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxibenzamida (INN:
 roflumilast), su N-óxido, o una sal farmacológicamente adecuada de
 25 roflumilast, o su N-óxido. La preparación de N-(3,5-dicloropirid-4-il)-

3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxibenzamida, sus sales farmacológicamente adecuadas y su N-óxido, así como el uso de estos compuestos como inhibidores de fosfodiesterasa (PDE 4, está descrita en la solicitud internacional WO 95/01338. En una
5 modalidad particularmente preferida de la invención, el ingrediente activo es un inhibidor de fosfodiesterasa (PDE) 3/4, en particular (-)-cis-9-etoxi-8-metoxi-6-(4-diisopropilamino-carbonilfenil)-2-metil-1,2,3,4,4a,10b-hexahidrobenczo[c][1,6]naftiridina (INN: pumafentrina). La preparación de (-)-cis-9-etoxi-8-metoxi-6-(4-diisopropilaminocarbonil-
10 fenil)-2-metil-1,2,3,4,4a,10b-hexahidrobenczo[c][1,6]naftiridina y sus sales farmacológicamente aceptables, así como el uso de este compuesto como inhibidor de fosfodiesterasa (PDE 3/4, está descrita en la solicitud Internacional WO 98/21208.

La matriz de la presente invención es adecuada de
15 manera sobresaliente como una forma de dosis para ingredientes activos de la clase de sustancias conocida como inhibidores reversibles de H⁺, K⁺-ATPasa, que también son llamados inhibidores reversibles de la bomba de protones, o APA (antagonistas de la bomba de ácido). Los inhibidores reversibles de la bomba de
20 protones o APA están descritos, por ejemplo, en los documentos de patente DE-A-3917232, EP-A-0399267, EP-A-0387821, JP-A-3031280, JP-A-2270873, EP-A-0308917, EP-A-0268989, EP-A-0228006, EP-A-0204285, EP-A-0165545, EP-A-0125756, EP-A-0120589, EP-A-0509974, DE-A-3622036, EP-A-0537532, EP-A-
25 0535529, JP-A-3284886, JP-A-3284622, US-A-4,833,149, EP-A-

0261912, WO-A-9114677, WO-A-9315055, WO-A-9315071, WO-A-9315056, WO-A-9312090, WO-A-9212969, WO-A-9118887, EP-A-0393926, EP-A-0307078, US-A-5,041,442, EP-A-0266890, WO-A-9414795, EP-A-0264883, EP-A-0033094, EP-A-0259174, EP-A-0330485, WO-A-8900570, EP-A-0368158, WO-A-9117164, WO-A-9206979, WO-A-9312090, WO-A-9308190, US-A-5,665,730, DE-A-3011490, US-A-4,484,372, EP-A-0068378, WO-A-9424130, US-A-5,719,161, US-A-6,124,313, WO-A-9527714, WO-A-9817830, WO-A-9837080, WO-A-9955705, WO-A-9955706, WO-A-0010999, WO-A-0011000, especialmente en los documentos WO-A-9842707, WO-A-9854188, WO-A-0017200, WO-A-0026217 y WO-A-0063211, y en otros documentos de patentes que se refieren a compuestos que inhiben la secreción de ácido gástrico y tienen una estructura básica de quinolina, imidazo[1,2-a]piridina, 7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridina ó 7H-8,9-dihidropirano[2,3-c]imidazo[1,2-a]piridina.

Son ejemplos de inhibidores reversibles de bomba de protones o APA, que deben ser mencionados como preferidos, entre otros:

AU461, [2-[1-(2-metil-4-metoxifenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-4-ilamino]1-etanol],

DMB-819, [3-[1-(4-metoxi-2-metilfenil)-6-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-4-ilamino]-1-propanol],

KR-60436, [2-[1-(4-metoxi-2-metilfenil)-6-(trifluorometoxi)-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-4-ilamino]etanol],

R-105266; YJA-20379-8, [(+)-1-[8-etoxi-4-[(1(R)-feniletil)]

amino]-1,7-naftiridin-3-il]-1-butanona],

8-(2-metoxycarbonilamino-6-metilbencilamino)-2,3-dimetil-
imidazo[1,2-a]piridina,

3-hidroximetil-8-(2-metoxycarbonilamino-6-metilbencilami-
5 no)-2-metilimidazo[1,2-a]piridina,

3-hidroximetil-8-(2-metoxycarbonilamino-6-metilbenciloxi)-
2-metilimidazo[1,2-a]piridina,

8-(2-metoxycarbonilamino-6-metilbenciloxi)-2,3-dimetilimi-
dazo[1,2-a]piridina,

10 8-(2-terbutoxicarbonilamino-6-metilbencilamino)-2,3-dime-
tilimidazo[1,2-a]piridina,

8-(2-terbutoxicarbonilamino-6-metilbenciloxi)-2,3-dimetil-
imidazo[1,2-a]piridina,

8-(2-etoxycarbonilamino-6-metilbencilamino)-2,3-
15 dimetilimidazo[1,2-a]piridina,

8-(2-isobutoxicarbonilamino-6-metilbencilamino)-2,3-di-
metilimidazo[1,2-a]piridina,

8-(2-isopropoxycarbonilamino-6-metilbencilamino)-2,3-di-
metilimidazo[1,2-a]piridina,

20 8-(2-terbutoxicarbonilamino-6-metilbencilamino)-3-hidroxi-
metil-2-metilimidazo[1,2-a]piridina,

8-(2-terbutoxicarbonilamino-6-metilbenciloxi)-3-hidroxi-
metil-2-metilimidazo[1,2-a]piridina,

8-[2-[(2-metoxietoxi)carbonilamino]-6-metilbenciloxi]-2-
25 metilimidazo[1,2-a]piridina,

8-[2-[(2-metoxietoxi)carbonilamino]-6-metilbencilamino]-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-metanol,

8-[2-[(2-metoxietoxi)carbonilamino]-6-metilbencilamino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridina,

5 8-[2-[(2-metoxietoxi)carbonilamino]-6-metilbenciloxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-metanol,

8-[2-[(2-metoxietoxi)carbonilamino]-6-metilbenciloxi]-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridina,

10 3-hidroximetil-2-metil-8-benciloxiimidazo[1,2-a]piridina,
3-hidroximetil-2-trifluorometil-8-benciloxiimidazo[1,2-a]piridina,

1,2-dimetil-3-cianometil-8-benciloxiimidazo[1,2-a]piridina,
2-metil-3-cianometil-8-benciloxiimidazo[1,2-a]piridina,
3-butiril-8-metoxi-4-(2-metilfenilamino)quinolina,
15 3-butiril-8-hidroxietoxi-4-(2-metilfenilamino)quinolina,
3-hidroximetil-2-metil-9-fenil-7H-8,9-dihidropirano[2,3-c]-imidazo[1,2-a]piridina,

3-hidroximetil-2-metil-9-(4-fluorofenil)-7H-8,9-dihidropirano[2,3-c]imidazo[1,2-a]piridina,
20 (+)-3-hidroximetil-2-metil-9-fenil-7H-8,9-dihidropirano[2,3-c]imidazo[1,2-a]piridina,
(-)-3-hidroximetil-2-metil-9-fenil-7H-8,9-dihidropirano[2,3-c]imidazo[1,2-a]piridina,

8-(2-etil-6-metilbencilamino)-3-hidroximetil)-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxiamida,
25

N-(2-hidroxietil)-8-(2,6-dimetilbencilamino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxiamida,

8-(2-etil-6-metilbencilamino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxiamida,

5 8-(2-etil-6-metilbencilamino)-N-2,3-trimetilimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxiamida,

8-(2,6-dimetilbencilamino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxiamida,

10 8-(2-etil-4-fluoro-6-metilbencilamino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxiamida,

8-(4-fluoro-2,6-dimetilbencilamino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxiamida,

8-(2,6-dietilbencilamino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxiamida,

15 8-(2-etil-6-metilbencilamino)-N-(2-hidroxietil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxiamida,

8-(2-etil-6-metilbencilamino)-N-(2-metoxietil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxiamida,

20 8-(2-etil-6-metilbencilamino)-3-(hidroximetil)-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxiamida,

N-(2-hidroxietil)-8-(2,6-dimetilbencilamino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxiamida,

8-(2-etil-6-metilbencilamino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxiamida,

25 8-(2-etil-6-metilbencilamino)-N,2,3-trimetilimidazo[1,2-a]

piridina-6-carboxiamida,

8-(2,6-dimetilbencilamino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxiamida,

8-(2-etil-4-fluoro-6-metilbencilamino)-2,3-dimetilimidazo
5 [1,2-a]piridina-6-carboxiamida,
8-(4-fluoro-2,6-dimetilbencilamino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxiamida,

8-(2,6-dietilbencilamino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxiamida,

10 8-(2-etil-6-metilbencilamino)-N-(2-hidroxietil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxiamida, y

8-(2-etil-6-metilbencilamino)-N-(2-metoxietil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxiamida;

y en particular:

15 7,8-dihidroxi-2,3-dimetil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridina,

7-hidroxi-2,3-dimetil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridina,

9-(2-clorofenil)-7-hidroxi-2,3-dimetil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridina,

20 9-(2,6-diclorofenil)-7-hidroxi-2,3-dimetil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridina,

9-(2-trifluorometilfenil)-7-hidroxi-2,3-dimetil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridina,

25 8-hidroxi-2,3-dimetil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo

- [1,2-h][1,7]naftiridin-7-ona,
 (8R,9R)-3-formil-8-hidroxi-2-metil-7-oxo-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridina,
 (7R,8R,9R)-3-hidroxi-2-metil-7,8-dihidroxi-2-metil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridina,
 5 (7S,8R,9R)-7,8-isopropilidendioxi-2,3-dimetil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridina,
 (7S,8R,9R)-7,8-isopropilidendioxi-2,3-dimetil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridina,
 8,9-trans-8-hidroxi-3-hidroxi-2-metil-9-fenil-7H-8,9-dihidropirano[2,3-c]imidazo[1,2-a]piridina,
 10 8,9-cis-8-hidroxi-3-hidroxi-2-metil-9-fenil-7H-8,9-dihidropirano[2,3-c]imidazo[1,2-a]piridina,
 8,9-trans-3-hidroxi-8-metoksi-2-metil-9-fenil-7H-8,9-dihidropirano[2,3-c]imidazo[1,2-a]piridina,
 8,9-cis-3-hidroxi-8-metoksi-2-metil-9-fenil-7H-8,9-dihidropirano[2,3-c]imidazo[1,2-a]piridina,
 15 8,9-trans-8-etoksi-3-hidroxi-2-metil-9-fenil-7H-8,9-dihidropirano[2,3-c]imidazo[1,2-a]piridina,
 8-hidroxi-7-oxo-9-fenil-2,3-dimetil-7H-8,9-dihidropirano[2,3-c]imidazo[1,2-a]piridina,
 20 7,8-dihidroxi-9-fenil-2,3-dimetil-7H-8,9-dihidropirano[2,3-c]imidazo[1,2-a]piridina,
 7-hidroxi-9-fenil-2,3-dimetil-7H-8,9-dihidropirano[2,3-c]imidazo[1,2-a]piridina,
 (7R,8R,9R)-2,3-dimetil-8-hidroxi-7-metoksi-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h]-[1,7]naftiridina,
 25

(7S,8S,9S)-2,3-dimetil-8-hidroxi-7-metoxi-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h]-[1,7]naftiridina,

(7S,8R,9R)-2,3-dimetil-8-hidroxi-7-metoxi-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h]-[1,7]naftiridina,

5 (7R,8S,9S)-2,3-dimetil-8-hidroxi-7-metoxi-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h]-[1,7]naftiridina,

(7R,8R,9R)-2,3-dimetil-7-etoxi-8-hidroxi-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h]-[1,7]naftiridina,

10 (7S,8R,9R)-2,3-dimetil-7-etoxi-8-hidroxi-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h]-[1,7]naftiridina,

(7S,8S,9S)-2,3-dimetil-8-hidroxi-7-(2-metoxietoxi)-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h]-[1,7]naftiridina,

(7S,8R,9R)-2,3-dimetil-8-hidroxi-7-(2-metoxietoxi)-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h]-[1,7]naftiridina,

15 (7R,8S,9S)-2,3-dimetil-8-hidroxi-7-(2-metoxietoxi)-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h]-[1,7]naftiridina,

(7S,8R,9R)-2,3-dimetil-8-hidroxi-9-fenil-7-(2-propoxi)-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h]-[1,7]naftiridina,

20 (7R,8R,9R)-2,3-dimetil-7,8-dimetoxi-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h]-[1,7]naftiridina,

(7R,8R,9R)-2,3-dimetil-8-hidroxi-7-(2-metiltioetiloxi)-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h]-[1,7]naftiridina,

(7S,8R,9R)-2,3-dimetil-8-hidroxi-7-(2-metiltioetiloxi)-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h]-[1,7]naftiridina,

25 (7R,8R,9R)-2,3-dimetil-8-hidroxi-7-(2-metilsulfiniletoksi)-9-

fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h]-[1,7]naftiridina,

(7S,8R,9R)-2,3-dimetil-8-hidroxi-7-(2-metilsulfiniletoxi)-9-

fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h]-[1,7]naftiridina,

(7R,8R,9R)-2,3-dimetil-8-hidroxi-7-(etiltio)-9-fenil-7,8,9,

5 10-tetrahidroimidazo[1,2-h]-[1,7]naftiridina;

(7S,8R,9R)-2,3-dimetil-8-hidroxi-7-(etiltio)-9-fenil-7,8,9,

10-tetrahidroimidazo[1,2-h]-[1,7]naftiridina,

(7R,8R,9R)-2,3-dimetil-8-hidroxi-7-(2,2,2-trifluoroetoxi)-9-

fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h]-[1,7]naftiridina, y

10 (7S,8R,9R)-2,3-dimetil-8-hidroxi-7-(2,2,2-trifluoroetoxi)-9-

fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h]-[1,7]naftiridina;

y muy particularmente:

(7R,8R,9R)-2,3-dimetil-7,8-dihidroxi-9-fenil-7,8,9,10-tetra-
hidroimidazo[1,2-h]-[1,7]naftiridina, y

15 (7R,8R,9R)-2,3-dimetil-8-hidroxi-7-(2-metoxietoxi)-9-fenil-

7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h]-[1,7]naftiridina.

La matriz de la presente invención también es adecuada en forma sobresaliente como forma de dosis para ingredientes activos de la clase de sustancias conocida como inhibidores de H^+ ,
20 K^+ -ATPasa, hábiles al ácido, que también se denominan inhibidores irreversibles de la bomba de protones. Los inhibidores de la bomba de protones, hábiles al ácido (inhibidores de H^+/K^+ -ATPasa) que pueden ser mencionados particularmente para los propósitos de la presente invención, son piridin-2-ilmetilsulfinil-1H-bencimidazoles
25 sustituidos, como los descritos, por ejemplo, en EP-A-0 005 129, EP-

A- 0 166 287, EP-A 0 174 726, EP-A-0 184 322, EP-A-0 261 478 Y EP-A-0 268 956. Los que pueden ser mencionados como preferidos en este contexto son: 5-metoxi-2-[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-bencimidazol (INN: omeprazol), 5-
5 difluorometoxi-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-bencimidazol (INN: pantoprazol), 2-[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-bencimidazol (INN: lansoprazol) y 2-[[4-(3-metoxipropoxi)-3-metilpiridin-2-il]metilsulfinil]-1H-bencimidazol (INN: rabeprazol). Otros inhibidores de la bomba de protones, hábiles al
10 ácido, por ejemplo, los fenilmetilsulfinil-1H-bencimidazoles sustituidos, los cicloheptapiridin-9-ilsulfinil-1H-bencimidazoles o los piridin-2-ilmetilsulfiniltienolimidazoles, están descritos en DE-A-35 31 487, EP-A-0 434 999 y EP-A-0 234 485, respectivamente. Los ejemplos que pueden ser mencionados son: 2-[2-(N-isobutil-N-metil-
15 amino)bencilsulfinil]bencimidazol (INN: leminoprazol) y 2,[(4-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilsulfinil)-1H-bencimidazol (INN: nepaprazol). Los inhibidores de la bomba de protones hábiles al ácido son compuestos quirales. El término inhibidor de la bomba de protones lábil al ácido abarca también los enantiómeros
20 puros de los inhibidores de la bomba de protones, hábiles al ácido, y sus mezclas en cualquier razón de mezcla. Los enantiómeros puros que pueden ser mencionados a manera de ejemplo son: 5-metoxi-2-[(S)-[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-bencimidazol (INN: esomeprazol) y (-)-pantoprazol. Los inhibidores de la bomba
25 de protones hábiles al ácido, además, están presentes como tales o,

de preferencia, en la forma de sus sales con bases. Los ejemplos de las sales con bases, que pueden ser mencionados, son las sales de sodio, de potasio, de magnesio o de calcio. Si los inhibidores de la bomba de protones hábiles al ácido son aislados en forma cristalina, pueden contener cantidades variables de solvente. Por lo tanto, el término inhibidor de la bomba de protones lábil al ácido, representa también, de acuerdo con la invención, todos los solvatos, en particular los hidratos, de los inhibidores de la bomba de protones hábiles al ácido, y sus sales. Dicho hidrato de la sal de un inhibidor de la bomba de protones lábil al ácido, con una base, está descrito, por ejemplo, en WO 91/19710. Los inhibidores de la bomba de protones hábiles al ácido, que pueden ser mencionados como particularmente preferidos, son: sesquihidrato de pantoprazol sódico (= pantoprazol sodio x 1.5 H₂O), sesquihidrato de (-)-pantoprazol sódico, dihidrato de pantoprazol magnésico, omeprazol magnésico, omeprazol y esomeprazol.

En otra modalidad preferida de la presente invención, el ingrediente activo es un glucocorticosteroide, en particular ciclesonide.

Dependiendo de la naturaleza del ingrediente activo, los ingredientes activos también pueden estar presentes en las preparaciones de la invención en la forma de una sal del ingrediente activo. Se puede hacer mención particular de las sales farmacológicamente adecuadas de los ácidos inorgánicos y orgánicos usados normalmente en la tecnología farmacéutica. Son adecuados

como tales, por una parte, las sales de adición de ácido, solubles en agua e insolubles en agua, con ácidos tales como, por ejemplo: ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido cítrico, ácido D-glucónico, ácido benzoico, ácido 2-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido butírico, ácido sulfosalicílico, ácido maleico, ácido láurico, ácido málico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido embónico, ácido esteárico, ácido toluensulfónico, ácido metansulfónico o ácido 3-hidroxi-2-naftoico; empleándose los ácidos para preparar las sales en una proporción de cantidades equimolar, o en una proporción que difiera de ella, dependiendo de si el ácido es monobásico o polibásico, y dependiendo de qué sal se requiera.

Por otra parte, también son adecuadas las sales con bases. Los ejemplos de sales con bases, que pueden ser mencionadas, son: las sales de metal alcalino (litio, sodio, potasio) o de calcio, aluminio, magnesio, titanio, amonio, meglumina o guanidinio; empleándose las bases para preparar las sales también en una proporción de cantidades equimolar o en una proporción que difiera de ella.

Quien tenga experiencia en la materia estará al tanto de que los ingredientes activos y sus sales, si están aisladas, por ejemplo, en forma cristalina, pueden contener diversas cantidades de solventes. Por lo tanto, los ingredientes activos también pueden estar presentes en las preparaciones de la presente invención en la forma de solvatos y, en particular, de hidratos, y en la forma de

solvatos y, en particular, también los hidratos de las sales de los ingredientes activos.

Los ingredientes activos también pueden ser compuestos quirales. Por lo tanto, es posible que los enantiómeros puros de los
5 ingredientes activos y sus mezclas, en cualquier razón de mezcla, estén presentes en las preparaciones de la presente invención.

El alcohol graso de preferencia es un alcohol primario lineal, saturado o insaturado, con 10 a 30 átomos de carbono. Se prefiere un alcohol primario con 10 a 18 átomos de carbono en
10 cadenas lineales. Los ejemplos de alcoholes grasos que pueden ser mencionados son: alcohol cetílico, alcohol miristílico, alcohol laurílico o alcohol estearílico; prefiriéndose el alcohol cetílico. También es posible que estén presentes mezclas de alcoholes grasos, cuando así se desee.

15 El triglicérido es glicerol, con sus tres grupos hidroxilo esterificados por ácidos carboxílicos. Los ácidos carboxílicos de preferencia son ácidos carboxílicos monobásicos, con 8 a 22 átomos de carbono, de preferencia ácidos carboxílicos que ocurren en la naturaleza. En este caso, es posible que los ácidos carboxílicos
20 sean diferentes o, de preferencia, son idénticos. Los ejemplos que pueden ser mencionados son: triestearato, tripalmitato y, con preferencia particular, trimiristato (estos triglicéridos pueden ser obtenidos comercialmente bajo el nombre Cynasan 118, 116 y 114, respectivamente). También es posible, si se desea, que estén
25 presentes mezclas de triglicéridos.

El éster de ácido graso es el éster de un alcohol con un ácido graso. El alcohol, en este caso, de preferencia es un alcohol primario lineal, saturado o insaturado, con 10 a 30 átomos de carbono, de preferencia con 12 a 18 átomos de carbono. Es
5 preferible que el ácido graso sea un ácido carboxílico monobásico con 8 a 22 átomos de carbono, en particular 12 a 18 átomos de carbono, prefiriéndose un ácido carboxílico que ocurre en la naturaleza. Los ésteres de ácido graso preferidos, de acuerdo con la invención, tienen un punto de fusión por encima de 30°C. Los
10 ejemplos de ésteres de ácido graso que pueden ser mencionados son: palmitato de cetilo, que puede ser obtenido en el comercio bajo el nombre Cutina® CP. También es posible, si se desea, que estén presentes mezclas de ésteres de ácido graso.

De preferencia la parafina sólida es *paraffinum solidum*
15 (ceresina). También es posible usar, alternativamente, azoquerita, por ejemplo, Si se desea, también se puede usar mezclas.

El glicérido parcial, de acuerdo con la presente invención, es glicerol, en el que uno o dos grupos hidroxilo están esterificados por ácidos carboxílicos. Los ácidos carboxílicos de preferencia son
20 ácidos carboxílicos monobásicos, con 8 a 22 átomos de carbono, de preferencia ácidos carboxílicos que ocurren en la naturaleza, en particular ácido esteárico, ácido palmítico y ácido mirístico. Es posible, en este caso, que los ácidos carboxílicos sean diferentes o, de preferencia, iguales. Los ejemplos que pueden ser mencionados
25 son: monoestearato de glicerol, diestearato de glicerol y

monopalmitato de glicerol, dipalmitato de glicerol. También es posible, si se desea, que estén presentes mezclas de glicéridos parciales.

Si se desea, las mezclas en las unidades de ingrediente activo individuales pueden incluir uno o más de otros excipientes farmacéuticamente adecuados. Otros excipientes adecuados que pueden ser mencionados, a manera de ejemplo, son: polímeros, esteroides y (en el caso de ingredientes activos hábiles al ácido), compuestos básicos.

Los ejemplos de polímeros que pueden ser mencionados son: Povidone (por ejemplo, Kollidon® 17, 30 y 90, de BASF), copolímero de vinilpirrolidona/acetato de vinilo. Otros que pueden ser mencionados son: éteres de celulosa [tales como, por ejemplo, metilcelulosa, etilcelulosa (Ethocel®) e hidroxipropilmetilcelulosa], ésteres de celulosa [tales como ftalato de acetato de celulosa (CAP), trimelitato de acetato de celulosa (CAT), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HP50 y HP55) o succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS)]; copolímero de ácido metacrílico/metacrilato de metilo o copolímero de ácido metacrílico metacrilato de etilo (Eudragit® L). De preferencia el polímero es Povidone o etilcelulosa. También es posible, si se desea, que estén presentes mezclas de polímeros. Es posible, añadiendo polímeros adecuados, por ejemplo, influir en las propiedades farmacéuticas de las unidades individuales de ingrediente activo (por ejemplo, en el suministro el ingrediente activo). Los polímeros particularmente

preferidos de acuerdo con la invención son: Povidone o etilcelulosa.

De preferencia el esteroi es un fitoesteroi o un zooesteroi. Los ejemplos de fitosteroides que pueden ser mencionados son: ergosterol, estigmasterol, silosterol, brassicasterol y campesterol. Los ejemplos de zooesteroides que pueden ser mencionados son: colesterol y lanosterol. También es posible, si se desea, que estén presentes mezclas de esteroides.

Los ejemplos de compuestos básicos adecuados son las sales básicas inorgánicas, tales como carbonato de amonio y carbonato de sodio; las sales de ácidos grasos, tales como estearato de sodio; las aminos, tales como meglumina, dietilamina, trietilamina y TRIS(2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol) o aminos grasas, tales como estearilamina. Se puede mencionar como preferidos la estearilamina y el estearato de sodio. La adición de compuestos básicos a las mezclas en las unidades individuales da por resultado, en el caso de ingredientes activos hábiles al ácido, preparaciones particularmente estables, y previene las posibles decoloraciones.

La proporción (en porcentaje en peso) de ingrediente activo en la unidad de ingrediente activo individual, depende del tipo de ingrediente activo y, ventajosamente, es de 0.01 a 90 por ciento. La proporción de ingrediente activo de preferencia es 0.1 a 70 por ciento, de manera particularmente preferible, 5 a 40 por ciento, especialmente de 10 a 20 por ciento. La proporción de alcohol graso en la unidad individual de ingrediente activo ventajosamente es de 10 a 70 por ciento, de preferencia de 20 a 70 por ciento, de manera

particularmente preferible, de 20 a 60 por ciento y, en especial, de 30 a 60 por ciento. La proporción de triglicérido en la unidad individual de ingrediente activo es ventajosamente de 10 a 70 por ciento, de preferencia de 20 a 70 por ciento, de manera particularmente preferible, de 20 a 60 por ciento y, en especial, de 30 a 60 por ciento. La proporción de glicérido parcial en la unidad individual de ingrediente activo ventajosamente es de 10 a 70 por ciento, de preferencia de 20 a 70 por ciento, de manera particularmente preferible de 20 a 60 por ciento y, en especial, de 30 a 60 por ciento.

La proporción de éster de ácido graso en la unidad individual de ingrediente activo ventajosamente es de 10 a 70 por ciento, de preferencia de 20 a 70 por ciento, de manera particularmente preferible de 20 a 60 por ciento y, en especial, de 30 a 60 por ciento. La proporción de parafina sólida ventajosamente es de 10 a 70 por ciento, de preferencia de 20 a 60 por ciento y, en particular, de 30 a 60 por ciento. De estar presente, la proporción de polímero en la unidad individual de ingrediente activo es de manera expedita de 1 a 25 por ciento, de preferencia de 1 a 10 por ciento, de manera particularmente preferible, de 5 a 10 por ciento. En caso de estar presente, la proporción de esteroide es de manera expedita de 1 a 10 por ciento, de preferencia de 1 a 5 por ciento. Si está presente, la proporción del compuesto básico es de 0.05 a 5 por ciento, de preferencia de 0.1 a 1 por ciento.

Las unidades individuales preferidas de ingrediente activo de la presente invención consisten de 2 a 70 por ciento de

ingrediente activo, de 10 a 60 por ciento de alcohol graso, de 10 a 60 por ciento de parafina sólida y de 1 a 15 por ciento de polímero. Otras unidades individuales de ingrediente activo, preferidas, de la presente invención, consisten de 2 a 70 por ciento de ingrediente activo, de 10 a 60 por ciento de triglicérido, de 10 a 60 por ciento de parafina sólida, de 1 a 15 por ciento de polímero. Otras unidades individuales de Ingrediente activo, preferidas, de la presente invención, consisten de 2 a 70 por ciento de ingrediente activo, de 10 a 60 por ciento de éster de ácido graso, de 10 a 60 por ciento de parafina sólida y de 1 a 15 por ciento de polímero.

En una modalidad, la invención se refiere a una preparación en la que está distribuido de manera esencialmente uniforme un ingrediente activo en una matriz excipiente, compuesta de una mezcla de por lo menos una parafina sólida, un alcohol graso, un éster de ácido graso y un glicérido parcial o un triglicérido. Dichas preparaciones de preferencia consisten de 0.05 por ciento a 25 por ciento de ingrediente activo, de 10 a 70 por ciento de parafina sólida, de 5 a 80 por ciento de alcohol graso, de 2 a 20 por ciento de éster de ácido graso, y de 5 a 80 por ciento de triglicérido o glicérido parcial. Dichas preparaciones consisten, en particular, de 0.1 a 20 por ciento de ingrediente activo, de 15 a 65 por ciento de parafina sólida, de 5 a 70 por ciento de alcohol graso, de 2 a 15 por ciento de éster de ácido graso, y de 5 a 70 por ciento de triglicérido o de glicérido parcial. Esas preparaciones consisten de manera particularmente preferida, de 0.5 a 15 por ciento de ingrediente

activo, de 15 a 60 por ciento de parafina sólida, de 5 a 50 por ciento de alcohol graso, de 5 a 10 por ciento de éster de ácido graso y de 10 a 50 por ciento de triglicérido o glicérido parcial.

En otra modalidad, la invención se refiere a una
5 preparación en la que un ingrediente activo está dispersado de manera esencialmente uniforme en una matriz excipiente, compuesta de por lo menos un alcohol graso, junto con al menos un excipiente seleccionado del grupo de parafina sólida o polímero. El polímero de preferencia es etilcelulosa o povidonas. Dichas preparaciones
10 consisten preferiblemente de 0.05 a 25 por ciento de ingrediente activo, 20 a 90 por ciento de alcohol graso, 10 a 80 por ciento de parafina sólida y/o de 0.05 a 2 por ciento de etilcelulosa. Tales preparaciones consisten en particular de 0.1 a 20 por ciento de ingrediente activo, de 25 a 80 por ciento de alcohol graso, de 10 a
15 70 por ciento de parafina sólida y/o de 0.1 a 1.5 por ciento de etilcelulosa. Esas preparaciones consisten de manera particularmente preferible de 0.5 a 15 por ciento de ingrediente activo, de 25 a 70 por ciento de alcohol graso, de 10 a 60 por ciento de parafina sólida y/o de 0.2 a 1 por ciento de etilcelulosa.

20 En el caso de ingredientes activos hábiles al ácido, en particular, los inhibidores de la bomba de protones hábiles al ácido, las unidades individuales de ingrediente activo, preferidas, de la presente invención, consisten de 2 a 70 por ciento de ingrediente activo, de 10 a 60 por ciento de alcohol graso, de 10 a 60 por ciento
25 de parafina sólida, de 1 a 15 por ciento de polímero y de 0.1 a 2 por

ciento de un compuesto básico. Otras unidades individuales de ingrediente activo, preferidas, de la presente invención, consisten de 2 a 70 por ciento de ingrediente activo, de 10 a 60 por ciento de triglicérido, de 10 a 60 por ciento de parafina sólida, de 1 a 15 por ciento de polímero y de 0.1 a 2 por ciento de un compuesto básico.

Otras unidades individuales de ingrediente activo, preferidas, de la presente invención, consisten de 2 a 70 por ciento de ingrediente activo, de 10 a 60 por ciento de éster de ácido graso, de 10 a 60 por ciento de parafina sólida, de 1 a 15 por ciento de polímero, y de 0.1 a 2 por ciento de un compuesto básico. Las unidades individuales de ingrediente activo, particularmente preferidas, de la presente invención, consisten de 5 a 40 por ciento de ingrediente activo, de 20 a 60 por ciento de alcohol graso, de 10 a 60 por ciento de parafina sólida, de 1 a 15 por ciento de polímero y de 0.1 a 1 por ciento de un compuesto básico. Otras unidades individuales de ingrediente activo, particularmente preferidas, de la presente invención, consisten de 5 a 40 por ciento de ingrediente activo, de 20 a 60 por ciento de triglicérido, de 10 a 60 por ciento de parafina sólida, de 1 a 15 por ciento de polímero y de 0.1 a 1 por ciento de un compuesto básico. Otras unidades individuales de ingrediente activo, particularmente preferidas, de la presente invención, consisten de 5 a 40 por ciento de ingrediente activo, de 20 a 60 por ciento de éster de ácido graso, de 10 a 60 por ciento de parafina sólida, de 1 a 15 por ciento de polímero y de 0.1 a 1 por ciento de un compuesto básico.

Los ejemplos de unidades de ingrediente activo de la presente invención contienen de 5 a 40 por ciento de sesquihidrato de pantoprazol sódico, de 10 a 40 por ciento de alcohol cetílico, de 5 a 60 por ciento de parafina sólida, de 1 a 5 por ciento de polímero y de 0.1 a 0.2 por ciento de un compuesto básico. Otros ejemplos de unidades e ingrediente activo de la presente invención consisten de 5 a 40 por ciento de sesquihidrato de pantoprazol sódico, de 10 a 40 por ciento de tripalmitato de glicerilo, de 5 a 60 por ciento de parafina sólida, de 1 a 5 por ciento de polímero y de 0.1 a 0.2 por ciento de un compuesto básico. Otros ejemplos de unidades de ingrediente activo de la presente invención contienen de 5 a 40 por ciento de sesquihidrato de pantoprazol sódico, de 10 a 40 por ciento de tripalmitato de glicerilo, de 5 a 60 por ciento de parafina sólida, de 1 a 5 por ciento de polímero y de 0.1 a 0.2 por ciento de un compuesto básico. Otros ejemplos más de unidades de ingrediente activo de la presente invención contienen de 10 a 20 por ciento de sesquihidrato de pantoprazol sódico, de 20 a 40 por ciento de triglicérido, de 40 a 70 por ciento de parafina sólida, de 1 a 5 por ciento de esteroles y de 0.05 a 0.1 por ciento de un compuesto básico.

Se puede producir las unidades individuales de ingrediente activo, por ejemplo, secando por aspersión o, de preferencia, mediante solidificación por aspersión, en particular también mediante granulación por aspersión. La producción se prefiere en particular mediante granulación, en particular granulación mediante vibración.

Para la solidificación o granulación por aspersión, se licua de manera expedita los excipientes de matriz para dar una fusión. Se disuelve o dispersa el ingrediente activo en esa solución, y se rocía la solución o dispersión resultante, o de preferencia se
5 granula, en un aparato adecuado. De preferencia se usa una dispersión del ingrediente activo en un baño fundido de los excipientes.

Se lleva a cabo la solidificación por aspersión de manera conocida *per se*. Se puede encontrar una descripción detallada de
10 esa técnica en P. B. Deasy, *Microencapsulation and Related Drug Processes* (1984).

Se produce preferiblemente las unidades de ingrediente activo individuales mediante solidificación en fase líquida generando gotas por medio de boquillas vibradoras, y solidificando las gotas
15 que se forman, después que se estabilicen, por secado o enfriamiento en un medio adecuado (de preferencia gaseoso o líquido). El medio adecuado puede ser, por ejemplo, gas enfriado, tal como aire o nitrógeno. Los procesos de este tipo y los aparatos correspondientes están descritos en DE 27 25 924, EP 0 467 221,
20 WO 99/33555 y WO 00/24382.

Se prefiere particularmente, de acuerdo con la presente invención, en el proceso de granulación para la fase líquida que fluye a la boquilla, mantenerlo a temperatura constante. La solidificación de preferencia tiene lugar por enfriamiento instantáneo
25 en un medio enfriador adecuado. Además, en la granulación se

prefiere para la fase líquida que fluye a la boquilla, mantener la boquilla vibradora y las gotas formadas por la granulación, a temperatura constante, hasta que se haya estabilizado su forma esférica, y llevar a cabo la solidificación de las gotas, después de su

5 estabilización, instantáneamente por enfriamiento con un medio de enfriamiento gaseoso o líquido. Los sistemas ademados para granular por medio de boquillas libradoras, son vendidos, por ejemplo, por Brace GMBH, Alzenau, Alemania. Es posible, cuando se está granulando, usar boquillas vibradoras para obtener unidades

10 individuales de ingrediente activo en forma de microesferas, con un espectro reducido de tamaños de partícula, y es de esperar que la forma esférica uniforme de las microesferas obtenidas de esta manera, dé por resultado, una superficie uniformemente lisa, un suministro uniforme y definido de ingrediente activo y, en relación

15 con el paso a través del estómago, en el caso de formas de dosis orales (debido a las partículas pequeñas), un comportamiento similar al de una solución. Las microesferas de la presente invención se distinguen, en particular, por su elevada estabilidad, por la liberación del ingrediente activo que puede ser controlada por el

20 tamaño de partícula y la composición de la matriz, por buenas características de flujo, buena compresibilidad y por un suministro uniforme de ingrediente activo. Vale la pena mencionar, de manera particular, que las microesferas pueden ser procesadas ulteriormente a un gran número de formas de dosis farmacéuticas, sin que por ello

25 pierdan una funcionalidad dada (tal como el enmascaramiento del

sabor, la resistencia al jugo gástrico o la lentitud de liberación).

Las microesferas preferiblemente son microesferas monomodales, con una escala de tamaños de partícula de 50 a 800 micras, de preferencia de 50 a 500 micras, particularmente de
5 preferencia de 50 a 400 micras, en particular, de 50 a 200 micras.

El tamaño de partícula del ingrediente activo empleado en el secado por aspersión o la solidificación por aspersión, la granulación o la granulación por vibración, ventajosamente es menor que o igual a 100 micras, en particular, menor que 40 micras. De
10 preferencia el tamaño de partícula está en la escala de 1 a 20 micras, en particular, de preferencia, en la escala de 3 a 15 micras. Se puede obtener dicho tamaño de partícula, por ejemplo, moliendo el ingrediente activo en un molino adecuado.

Las unidades individuales de ingrediente activo
15 (preparaciones) de la presente invención pueden ser usadas entonces como base para producir las formas de dosis de la presente invención. Los ejemplos que pueden ser mencionados son las formas de dosis de la invención, a las que se pueden procesar las preparaciones, por ejemplo, las suspensiones, los geles, las
20 tabletas, las tabletas revestidas, las tabletas de múltiples componentes, las tabletas efervescentes, las tabletas que se desintegran rápidamente, los polvos en sellos, las tabletas revestidas, las cápsulas, las soluciones o bien los supositorios. Las formas de dosis preferidas, en relación con esto, son las formas
25 orales de dosis, en particular las tabletas. Se da preferencia

particular a las tabletas que se desintegran rápidamente y a las tabletas efervescentes. Los excipientes adecuados para las formas de dosis deseadas son familiares para los expertos en la materia, con base en su experiencia y su conocimiento. En caso de las formas orales de dosis, es posible, sorprendentemente, dejar de usar el revestimiento entérico.

En el caso de las tabletas que se desintegran rápidamente, los excipientes adecuados son, en particular, aquellos excipientes que, cuando se ingiere oralmente la tableta, llevan a cabo una desintegración rápida de las tabletas. Los excipientes que efectúan la desintegración rápida de la tableta cuando se ingiere oralmente la tableta, comprenden una o más sustancias seleccionadas del grupo de cargas y desintegrantes. De preferencia están presentes uno o más de otros excipientes, seleccionados del grupo de lubricantes, saborizantes, sustancias impartidoras de sabor y sustancias superficialmente activas, en la forma de dosis de la invención que se desintegra rápidamente. También pueden estar presentes, si se desea, los aglutinantes. La forma de dosis que se desintegra rápidamente comprende de manera particularmente preferible una mezcla de por lo menos una carga, un desintegrante y un lubricante. Las cargas adecuadas de acuerdo con la invención son, en particular, cargas básicas, tales como carbonato de calcio (por ejemplo, MagGran® CC o Destab® 95) y carbonato de sodio, alcoholes de azúcar, tales como manitol (por ejemplo, Pearlitol o Parteck® M), sorbitol (por ejemplo, Karion®), xilitol o maltitol;

almidones, tales como almidón de malz, almidón de papa y almidón de trigo; celulosa microcristalina, sacáridos, tales como glucosa, lactosa, levulosa, sacarosa y dextrosa. En un desarrollo preferido de la invención, la forma de dosis que se desintegra rápidamente, de

5 la presente invención, comprende como carga una mezcla de una carga básica (en particular carbonato de calcio) y un alcohol de azúcar (en particular sorbitol o mannitol). Los desintegrantes adecuados de acuerdo con la presente invención son, en particular, polivinilpirrolidona insoluble (PVP insoluble, Crospovidone),

10 carboximetilalmidón sódico, carboximetilcelulosa sódica, ácido algínico y almidones capaces de efectuar la función de un desintegrante (por ejemplo, Starch 1500). Los lubricantes adecuados que pueden ser mencionados son: estearilfumarato de sodio, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico,

15 talco y sílice altamente dispersa (Aerosil). Las sustancias tensioactivas adecuadas que pueden ser mencionadas son: laurilsulfato de sodio o Tween® 20, 60 u 80. Los aglutinantes adecuados de acuerdo con la presente invención son: polivinilpirrolidona (PVP, Polyvdon® K25, 90) o mezclas de PVP con

20 acetato de polivinilo (por ejemplo, Kollidon® 64), gelatina, mucílago de almidón de malz, almidones previamente hinchados (Starch 1500), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) o hidroxipropilcelulosa (L-HPC).

La proporción (en porcentaje en peso, con base en la tableta final), de la carga en la tableta que se desintegra

25 rápidamente, es ventajosamente de 1 a 99 por ciento en peso. La

proporción de la carga de preferencia es de 30 a 95 por ciento en peso y, de manera muy particularmente preferible, la proporción es de 60 a 85 por ciento en peso.

La proporción (en porcentaje en peso, con base en la
5 tableta final) del desintegrante en la tableta que desintegra rápidamente, por lo general es de 1 a 30 por ciento en peso. Se prefiere que la proporción de desintegrante sea de 2 a 15 por ciento en peso. Se prefiere de manera particular que la proporción del desintegrante sea de 5 a 10 por ciento en peso.

10 La proporción (en porcentaje en peso, con base en la tableta final) de lubricante en la tableta que se desintegra rápidamente, es por lo general de 0.1 a 5 por ciento en peso. La proporción de lubricante de preferencia es de 0.3 a 3 por ciento en peso. Se prefiere particularmente que la proporción de lubricante
15 sea de 0.5 a 2 por ciento en peso.

La proporción (en porcentaje en peso, con base en la tableta final) de las unidades individuales de ingrediente activo en la tableta que se desintegra rápidamente, por lo general es de 1 a 90 por ciento en peso. La proporción de unidades individuales de
20 Ingrediente activo de preferencia es hasta de 70 por ciento en peso, en particular de 10 a 50 por ciento en peso. La proporción, de manera muy particularmente preferida, es de 15 a 25 por ciento en peso.

La proporción (en porcentaje en peso, con base en la
25 tableta final) de aglutinante, puede ser hasta de 10 por ciento en

peso, y de preferencia puede ser hasta de 5 por ciento en peso.

Si se desea, pueden estar presentes adicionalmente una o más sustancias saborizantes (por ejemplo, sabores o edulcorantes), en la tableta que se desintegra rápidamente. Esto posibilita, por ejemplo, la obtención de una mejora en el sabor de la tableta que se desintegra rápidamente. Estas sustancias son añadidas en cantidades convencionales.

La tableta que se desintegra rápidamente es producida mediante procesos conocidos por los expertos en la materia. La tableta que se desintegra rápidamente de preferencia es producida:

- i) mezclando en seco la carga y/o el desintegrante;
- ii) produciendo gránulos de la carga y el aglutinante, y mezclando los gránulos con un desintegrante; o
- iii) granulando en seco (briqueteando o compactando) uno o más componentes excipientes.

A continuación se mezcla las unidades individuales de ingrediente activo con las mezclas obtenidas en i), ii) o iii) y luego, si se desea, también se mezcla los sabores/sustancias saborizantes y, finalmente, también uno o más lubricantes. Se puede comprimir la mezcla obtenida de esa manera en una prensa para tabletas, bajo condiciones convencionales.

La desintegración rápida de la tableta, de acuerdo con la presente invención, significa la desintegración de la tableta en alrededor de sesenta segundos o menos, cuando se somete la tableta a una prueba de desintegración, tal como se describe en la

Farmacopea Europea (3a. edición, 1997), 2.9.1, tiempo de desintegración de las tabletas y las cápsulas.

En el caso de las soluciones y las suspensiones, los excipientes adecuados, en particular, son aquellos excipientes que normalmente son usados para producir soluciones o suspensiones. Son excipientes particularmente adecuados, de acuerdo con la invención, aquellos con los que es posible producir una base espesada, tales como los espesadores. Los ejemplos de espesadores de la invención son: xantano, celulosas sustituidas, polivinilpirrolidona (tipos de Polividone), silicatos en lámina, alginatos o ácidos algínicos. También es posible, si se desea, una mezcla de dos o más espesadores diferentes. La proporción de espesador depende de la viscosidad deseada o de la consistencia pretendida para la solución o suspensión, lista para ser usada. Se prefiere particularmente una solución o una suspensión con una viscosidad menor que 500 mPa.s (determinada con un viscosímetro giratorio). La proporción de xantano, con base en la solución o suspensión lista para ser usada, habitualmente es de 0.1 a 1 por ciento en peso. La proporción de celulosas sustituidas depende de los niveles de viscosidad de las celulosas y, por lo general, es de 0.1 a 10 por ciento en peso, con base en la solución o la suspensión, listas para ser usadas. Son ejemplos de celulosas sustituidas de la invención, que pueden ser mencionadas: carboximetilcelulosa, etilcelulosa o metilcelulosa o hidroxipropilcelulosa. La proporción de polivinilpirrolidona (tipos de Polyvidone) normalmente es de 0.1 a 10

por ciento en peso, con base en la solución o la suspensión, listas para ser usadas. Los silicatos en lámina, tales como Veegum o las bentonitas, pueden ser usados solos o en combinación con espesadores solubles en agua. La proporción total de espesador, 5 ventajosamente, es entonces de 0.1 a 7 por ciento en peso, con base en la solución o la suspensión lista para ser usada. Habitualmente se añade alginatos y ácido algínico en una proporción de 0.1 a 10 por ciento en peso, con base en la solución o la suspensión, listas para ser usadas. De preferencia, otros excipientes farmacéuticos 10 empleados son polivinilpirrolidona (crospovidonas) entrelazada y celulosa microcristalina. Se observa en este caso que se forma un sedimento suelto, y previene la aglomeración de las unidades individuales de ingrediente activo. la razón de crospovidonas a las unidades individuales de ingrediente activo ventajosamente es de 1:1 15 a 0.5:1 (con base en el peso). La celulosa microcristalina, que se emplea normalmente en una proporción de 0.5 a 5 por ciento en peso, con base en la solución o la suspensión, listas para ser usadas, también es adecuada para este propósito. La proporción de unidades individuales de ingrediente activo en la solución o 20 suspensión listas para ser usadas, habitualmente es, de acuerdo con la presente invención, de 1 a 20 por ciento en peso, con base en la suspensión o la solución listas para ser usadas, de preferencia de 1 a 15 por ciento en peso, y muy preferible, de 5 a 10 por ciento. Se prefiere utilizar agua como solvente o dispersante para la solución o 25 la suspensión.

Otros excipientes adecuados que pueden estar presentes en la solución o la suspensión de la invención, por ejemplo, son las sustancias saborizantes (tales como sabores y edulcorantes), las sustancias reguladoras, los conservadores o bien, los emulsificadores. Habitualmente se añade los sabores en una proporción de 0.05 a 1 por ciento en peso. Otras sustancias saborizantes, a manera de ejemplo, son los ácidos, tales como el ácido cítrico, los edulcorantes, tales como sacarina, aspartamo, ciclamato sódico o maltol, que son añadidos de acuerdo con el resultado deseado. Los ejemplos de emulsificantes son las lecitinas, el laurilsulfato de sodio, Tween® o Span, que normalmente son añadidos en una proporción de 0.01 a 1 por ciento en peso. Los conservadores, tales como ácido benzoico, las sales de ácido benzoico, 4-hidroxibenzoato de metilo, 4-hidroxibenzoato de propilo, el ácido sórbico o sus sales, de preferencia también son añadidos. La proporción depende del conservador usado y normalmente es de 0.1 a 4 por ciento en peso, con base en la solución o suspensión, listas para ser usadas.

Se produce la solución o la suspensión de la presente invención mediante técnicas conocidas por los expertos en la materia. Si se va a producir un polvo para reconstituir, de preferencia se produce una mezcla de las unidades individuales de ingrediente activo con el espesador y, cuando sea apropiado, con otros excipientes. Esta mezcla en polvo para reconstitución es mezclada entonces con una cantidad adecuada de agua,

inmediatamente antes de la administración. La solución o la suspensión lista para ser usada normalmente es producida introduciendo las unidades individuales de ingrediente activo en una dispersión del espesador y, cuando sea apropiado, de aditivos, en
5 agua o, alternativamente, introduciendo el espesador en una dispersión de las unidades individuales de ingrediente activo, en agua.

En una modalidad preferida, la invención se refiere a tabletas que se desintegran rápidamente o soluciones o
10 suspensiones que comprenden preparaciones de la invención con inhibidores de PDE como ingredientes activos. Los inhibidores de PDE preferidos, en este caso, son roflumilast y pumafentrina.

Se puede emplear las formas de dosis de la invención para el tratamiento y la prevención de todas las enfermedades que
15 son consideradas tratables o prevenibles mediante el uso del ingrediente activo particular. Las formas de dosis contienen el ingrediente activo particular en la dosis usual para tratar la enfermedad particular.

La producción de formas de dosis y preparaciones de la presente invención está descrita a manera de ejemplo, en lo que
20 sigue. Los siguientes ejemplos ilustran la invención detalladamente, sin restringirla a ellos.

EJEMPLOS

25 PRODUCCIÓN DE PREPARACIONES (UNIDADES DE INGREDIENTE

ACTIVO)**EJEMPLO 1**

5 Se convierte 50 g de parafina sólida, 34.9 g de alcohol
cetílico y 0.1 g de estearilamina, a un baño fundido claro. Se
disuelve 5.0 g de Povidone en el baño fundido claro. A una
temperatura entre 56 y 60°C, se añade 10.0 g de sesquihidrato de
pentoprazol sódico y se suspende de manera homogénea. Se
10 granula la suspensión en estado fundido, y las gotas así producidas
son solidificadas en una zona de enfriamiento.

EJEMPLO 2

15 Se convierte 55 g de parafina sólida, 30.9 g de alcohol
cetílico y 0.1 g de estearilamina, a un baño fundido claro. Se
disuelve 4.0 g de Povidone en el baño fundido claro. Se añade, a
una temperatura entre 56 y 60°C, 10.0 g de pantoprazol magnésico y
se suspende de manera homogénea. Se granula la suspensión en
20 estado fundido, y las gotas así producidas son solidificadas en una
zona de enfriamiento.

EJEMPLO 3

Se convierte 45.0 g de parafina sólida, 33.8 g de alcohol cetílico, 1.0 g de β -sitosterol y 0.2 g de estearilamina a un baño fundido claro. Se disuelve 1.0 g de Povidone y 4.0 g de etilcelulosa en el baño fundido claro. A una temperatura entre 56 y 60°C, se
5 añade 15.0 g de sesquihidrato de pantoprazol sódico y se suspende de manera homogénea. Se granula la suspensión en estado fundido y se solidifica las gotas así producidas en una zona de enfriamiento.

EJEMPLO 4

10

Se convierte 52.0 g de parafina sólida, 30.3 g de alcohol cetílico y 0.2 g de estearilamina, a un baño fundido claro. Se disuelve 5.0 g de Povidone en el baño fundido claro. A una temperatura entre 56 y 60°C se añade 12.5 g de sesquihidrato de
15 pantoprazol sódico y se suspende de manera homogénea. Se granula la suspensión en estado fundido y se solidifica las gotas así producidas, en una zona de enfriamiento.

EJEMPLO 5

20

Se convierte 77.2 g de alcohol cetílico y 0.3 g de estearilamina, a un baño fundido claro. Se disuelve 10.0 g de Povidone en el baño fundido claro. A una temperatura entre 56 y 60°C se añade 12.5 g de sesquihidrato de pantoprazol sódico y se
25 suspende de manera homogénea. Se granula la suspensión en

estado fundido y, de esa manera, se produce gotas que son solidificadas en una zona de enfriamiento.

EJEMPLO 6

5

Se convierte 47 g de parafina sólida, 40 g de tripalmitato de glicerilo (Dynasan 116, de Hölts) y 3 g de silosterol, a un baño fundido claro, a 100°C, y se enfría a 55-60°C. Se añade 10 g de lansoprazol y se suspende de manera homogénea. Se pone la
10 suspensión en el recipiente de alimentación de una unidad granuladora (de Brace) y se granula desde una boquilla de 200 micras, aproximadamente a 0.1 baria. Se transmite a la cabeza de la boquilla, durante esta operación, una vibración periódica, con una frecuencia aproximada de 390 Hz. Las gotas resultantes son
15 solidificadas en una zona de enfriamiento con aire, a una temperatura de -30°C.

EJEMPLO 7

20

Se convierte 15 g de trimiristato de glicerilo (Dynasan 114), 15 gramos de tripalmitato de glicerilo (Dynasan 116), 50 gramos de parafina sólida y 5 g de colesterol, a un baño fundido claro, aproximadamente a 100°C. Se enfría el baño fundido claro aproximadamente a 55-65°C. Se añade 15 g de rabeprazol, se
25 dispersa uniformemente el ingrediente activo y se granula la

suspensión homogénea como en el ejemplo 6.

EJEMPLO 8

5 Se convierte 10 g de tripalmitato de glicerilo (Dynasan 116), 20 g de trimiristato de glicerilo (Dynasan 114), 52 g de parafina sólida y 3 g de silosterol, a un baño fundido claro, aproximadamente a 100°C. Se enfría el baño fundido claro a 55-65°C. Se añade 15 g de omeprazol Mg y se suspende de manera homogénea. Se coloca la
10 suspensión en el recipiente de alimentación de una unidad granuladora (de Brace) y se granula a través de una boquilla de 200 micras, a 90 milibarias. Se trasmite a la cabeza de la boquilla, durante esta operación, una vibración periódica con una frecuencia aproximada de 400 Hz. Se solidifica las gotas resultantes con aire a
15 una temperatura de -30°C, en una zona de enfriamiento.

EJEMPLO 9

 Se convierte 18 g de tristearina, 60 g de parafina sólida y
20 5 g de colesterol, a un baño fundido claro. Se enfría el baño fundido claro a 56-60°C. Se introduce 10 g de sesquihidrato de pantoprazol sódico y se dispersa homogéneamente. Se granula la suspensión en estado fundido, en una unidad granuladora (de Brace) con boquillas vibradoras, y se solidifica las gotas resultantes en una zona de
25 enfriamiento.

EJEMPLO 10

Se convierte 18 g de palmitato de cetilo, 40 g de parafina
5 sólida y 2 g de colesterol, a un baño fundido claro. Se enfría el baño
fundido claro a 56-60°C. Se introduce 10 g de sesquihidrato de
pantoprazol sódico y se homogeneiza hasta obtener una suspensión
uniforme. Se granula la suspensión en estado fundido en una unidad
granuladora (de Brace) con boquillas vibradoras, y se solidifica las
10 gotas resultantes en una zona de enfriamiento.

EJEMPLO 11

Se convierte 50 g de parafina sólida y 40 g de palmitato
15 de cetilo (Cutina® CP) a un baño fundido claro, a 100°C. Se enfría el
baño fundido claro a 50-60°C. Se introduce 10 g de sesquihidrato de
pantoprazol sódico y se suspende de manera homogénea. Se
granula la suspensión en estado fundido en una unidad granuladora
(de Brace) con boquillas vibradoras (boquilla de 200 micras) se
20 solidifica las gotas resultantes, en una zona de enfriamiento.

EJEMPLO 12

Se convierte 50 g de parafina sólida y 40 g de alcohol
25 cetílico, a un baño fundido claro, a 100°C. Se enfría el baño fundido

claro a 50-60°C. Se introduce 10 g de sesquihidrato de pantoprazol
sódico y se suspende de manera homogénea. Se granula la
suspensión en estado fundido, en una unidad granuladora (de Brace)
con boquillas vibradoras (boquilla de 200 micras) y se solidifica las
5 gotas resultantes, en una zona de enfriamiento.

EJEMPLO 13

Se convierte 50 g de parafina sólida y 40 g de trimiristato
10 de glicerilo, a un baño fundido claro, a 100°C. Se enfría el baño
fundido claro a 50-60°C. Se introduce 10 g de sesquihidrato de
pantoprazol sódico y se suspende de manera homogénea. Se
granula la suspensión en estado fundido en una unidad granuladora
(de Brace) con boquillas vibradoras (boquilla de 200 micras) y se
15 solidifica las gotas resultantes, en una zona de enfriamiento.

EJEMPLO 14

Se convierte 47 g de parafina sólida, 40 g de tripalmitato
20 de glicerilo (Dynasan 116, de Hölis) y 3 g de sitosterol, a un baño
fundido claro, a 100°C, y se enfría a 55-60°C. Se añade 10 g de
lansoprazol y se suspende de manera homogénea. Se coloca la
suspensión en el recipiente de alimentación de una unidad
granuladora (de Brace) y se granula en una boquilla de 200 micras,
25 aproximadamente a 0.1 baria. Se trasmite a la cabeza de la boquilla,

durante esta operación, una vibración periódica con una frecuencia aproximada de 390 Hz. Las gotas resultantes son solidificadas en una zona de enfriamiento, con aire, a temperatura de -30°C .

5

EJEMPLO 15

Se convierte 30 g de tristearina, 60 g de parafina sólida y 4 g de sitosterol y 0.07 g de estearilamina, a un baño fundido claro. Se enfría el baño fundido claro a $56-60^{\circ}\text{C}$. Se introduce 15 g de sesquihidrato de pantoprazol sódico y se dispersa de manera homogénea. Se granula la suspensión en estado fundido, en la unidad granuladora (de Brace) con boquillas vibradoras, y se solidifica las gotas resultantes en una zona de enfriamiento.

15

EJEMPLO 16

Se convierte 17.5 g de trimiristato de glicerilo (Dynasan 114), 67.5 g de parafina sólida y 5 g de colesterol, a un baño fundido claro, aproximadamente a 100°C . Se enfría el baño fundido claro aproximadamente a $55-65^{\circ}\text{C}$. Se añade 10 g de pantoprazol y se dispersa uniformemente el ingrediente activo y se granula la suspensión homogénea como en el ejemplo 6.

25

EJEMPLO 17

Se convierte 98 g de alcohol cetílico y 1 g de parafina sólida a un baño fundido claro, aproximadamente a 90°C. Se añade 1 g de roflumilast y se agita la mezcla hasta que se obtiene una solución clara. Se granula el baño fundido claro aproximadamente a 5 70°C en una unidad granuladora vibradora adecuada (condiciones: boquilla de 200 o 350 micras; presión, 100 a 170 milibarias; frecuencia, alrededor de 1 Khz.).

EJEMPLO 18

10

Se convierte 90 g de monoestearato de glicerilo a un baño fundido claro, aproximadamente a 90°C. Se añade 10 g de roflumilast y se agita la mezcla hasta que se obtenga una solución clara. Se granula el baño fundido claro aproximadamente a 70°C en 15 una unidad granuladora vibradora adecuada (condiciones: boquilla de 200 o 350 micras; presión, 100 a 170 milibarias; frecuencia, alrededor de 1 Khz.).

EJEMPLO 19

20

Se convierte 88 g de miristato de glicerilo y 11.2 g de parafina a un baño fundido claro, aproximadamente a 90°C. Se añade 0.8 g de roflumilast y se agita la mezcla hasta que se obtiene una solución clara. Se granula el baño fundido claro 25 aproximadamente a 70°C, en una unidad granuladora vibradora

adecuada (condiciones: boquilla de 200 o 350 micras; presión, 100 a 170 milibarias; frecuencia, alrededor de 1 Khz.).

EJEMPLO 20

5

Se convierte 96 g de alcohol cetílico y 2 g de etilcelulosa, a un baño fundido claro, aproximadamente a 90°C. Se añade 2 g de roflumilast y se agita la mezcla hasta que se obtenga una solución clara. Se granula el baño fundido claro aproximadamente a 70°C en
10 una unidad granuladora con vibración, adecuada (condiciones: boquilla de 200 o 350 micras; presión, 100 a 170 milibarias; frecuencia, alrededor de 1 Khz.).

EJEMPLO 21

15

Se convierte 84 g de monoestearato de glicerilo y 8 g de parafina, a un baño fundido claro, aproximadamente a 90°C. Se añade 8 g de roflumilast y se agita la mezcla hasta que se obtenga una solución clara. Se granula el baño fundido claro,
20 aproximadamente a 70°C, en una unidad granuladora con vibración, adecuada (condiciones: boquilla de 200 o 350 micras, presión, 100 a 170 milibarias; frecuencia, alrededor de 1 Khz.).

EJEMPLO 22

25

Se convierte 59 g de monoestearato de glicerilo, 20 g de palmitato de cetilo y 20 g de parafina, a un baño fundido claro, aproximadamente a 90°C. Se añade 1 g de roflumilast y se agita la mezcla hasta obtener una solución clara. Se granula el baño fundido claro aproximadamente a 70°C en una unidad granuladora con vibración, adecuada (condiciones: boquilla de 200 o 350 micras, presión, 100 a 170 milibarias; frecuencia, alrededor de 1 Khz.).

EJEMPLO 23

10

Se convierte 50 g de alcohol cetílico, 5 g de monoestearato de glicerilo, 10 g de palmitato de cetilo, 10 g de triestearato de glicerilo y 24.5 g de parafina, a un baño fundido claro, aproximadamente a 90°C. Se añade 0.5 g de roflumilast y se agita la mezcla hasta que se obtenga una solución clara. Se granula el baño fundido claro aproximadamente a 70°C en una unidad granuladora con vibración, adecuada (condiciones: boquilla de 200 o 350 micras; presión, 100 a 170 milibarias; frecuencia, aproximadamente 1 Khz.).

20

EJEMPLO 24

Se convierte 70 g de alcohol cetílico y 29.5 g de parafina a un baño fundido claro, aproximadamente a 90°C. Se añade 0.5 g de roflumilast y se agita la mezcla hasta obtener una solución clara.

25

Se granula el baño fundido claro aproximadamente a 75-80°C en una unidad granuladora con vibración, adecuada (condiciones: boquilla de 200 o 350 micras, presión, 100 a 170 milibarias; frecuencia, aproximadamente 1 Khz.).

5

EJEMPLO 25

Se convierte 97.7 g de alcohol cetílico y 0.3 g de etilcelulosa, a un baño fundido claro, aproximadamente a 90°C. Se
10 añade 2 g de pumafentrina y se agita la mezcla hasta que se obtenga una solución clara. Se granula el baño fundido claro aproximadamente a 75 a 80°C, en una unidad granuladora con vibración, adecuada (condiciones: boquilla de 200 o 350 micras, presión, 100 a 170 milibarias; frecuencia, alrededor de 1 Khz.).

15

EJEMPLO 26

Se convierte 69 g de alcohol cetílico, 5 g de palmitato de cetilo, 10 g de triestearato de glicerilo y 15 g de parafina, a un baño
20 fundido claro, aproximadamente a 90°C. Se añade 1 g de pumafentrina y se agita la mezcla hasta obtener una solución clara. Se granula el baño fundido claro aproximadamente a 70°C en una unidad granuladora con vibración, adecuada (condiciones: boquilla de 200 o 350 micras; presión, 100 a 170 milibarias; frecuencia,
25 alrededor de 1 Khz.).

EJEMPLO 27

Se convierte 40 g de alcohol cetílico, 7 g de palmitato de cetilo, 33 g de triestearato de glicerilo y 15 g de parafina, a un baño fundido claro, aproximadamente a 90°C. Se añade 5 g de (7R,8R,9R)-2,3-dimetil-8-hidroxi-7-(2-metoxietoxi)-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridina, y se agita la mezcla hasta obtener una solución clara. Se granula el baño fundido claro aproximadamente a 70°C, en una unidad granuladora con vibración, adecuada (condiciones: boquilla de 200 o 350 micras, presión, 100 a 170 milibarias; frecuencia, alrededor de 1 Khz.).

EJEMPLO 28

15

Se convierte 41 g de alcohol cetílico, 7 g de palmitato de cetilo, 33 g de triestearato de glicerilo y 17 g de parafina, a un baño fundido claro, aproximadamente a 90°C. Se añade 2 g de (7R,8R,9R)-2,3-dimetil-8-hidroxi-7-(2-metoxietoxi)-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridina, y se agita la mezcla hasta que se obtenga una solución clara. Se granula el baño fundido claro aproximadamente a 70°C en una unidad granuladora con vibración, adecuada (condiciones: boquilla de 200 o 350 micras; presión, 100 a 170 milibarias; frecuencia, alrededor de 1 Khz.).

25

EJEMPLO 29

Se convierte 41 g de alcohol cetílico, 7 g de palmitato de cetilo, 33 g de triestearato de glicerilo y 17 g de parafina, a un baño fundido claro, aproximadamente a 90°C. Se añade 2 g de (7R,8R,9R)-2,3-dimetil-8-hidroxi-7-(2-metoxietoxi)-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridina, y se agita la mezcla hasta obtener una solución clara. Se granula el baño fundido claro aproximadamente a 70°C, en una unidad granuladora con vibración, adecuada (condiciones: boquilla de 200 o 350 micras; presión, 100 a 170 milibarias; frecuencia, alrededor de 1 Khz.).

EJEMPLO 30

Se convierte 38 g de tripalmitato de glicerilo, 2 g de colesterol y 59.5 g de parafina, a un baño fundido claro, aproximadamente a 100°C. Luego se añade 0.5 g de ciclesonide y se granula el baño fundido aproximadamente a 75°C, en una unidad granuladora con vibración, adecuada (condiciones: boquilla de 100 micras; presión, 100 a 170 milibarias; frecuencia, alrededor de 1.3 Khz.).

EJEMPLO 31

Se convierte 38 g de tripalmitato de glicerilo, 10 g de alcohol cetílico, 2 g de colesterol y 49.5 g de parafina, a un baño

fundido claro, aproximadamente a 100°C. Luego se añade 0.5 g de ciclosonide y se granula el baño fundido aproximadamente a 75°C en una unidad granuladora con vibración, adecuada (condiciones: boquilla de 100 micras, presión, 100 a 170 milibarias, frecuencia, 5 alrededor de 1.3 Khz.).

EJEMPLO 32

Se convierte 38 g de alcohol cetílico, 60 g de monoestearato de glicerilo y 2 g de copolímero de 10 vinilpirrolidona/acetato de vinilo, y 2 g de pumafentrina, a un baño fundido claro. Se granula el baño fundido claro aproximadamente a 60°C con una boquilla, y luego se solidifica las gotas resultantes por medio de enfriamiento.

15

EJEMPLO 33

Se convierte 30 g de trimiristato de glicerilo, 45 g de monoestearato de glicerilo y 20 g de alcohol cetílico, a un baño 20 fundido claro. Se añade 5 g de roflumilast y se dispersa de manera homogénea. Se granula el baño fundido aproximadamente a 65°C y se solidifica las gotas resultantes, en una zona de enfriamiento.

EJEMPLO 34

25

Se convierte 80 g de alcohol cetoestearílico, 0.5 g de estearato de sodio, 5 g de copolímero de vinilpirrolidona/acetato de vinilo y 12.5 g de trimiristato de glicerol, a un baño fundido claro, aproximadamente a 70°C. Se añade 2 g de (7R,8R,9R)-2,3-dimetil-8-
5 hidroxi-7-(2-metoxietoxi)-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridina, a 60°C, y se dispersa de manera homogénea. Se granula la mezcla a 60°C y se solidifica las gotas resultantes, en una zona de enfriamiento.

10

EJEMPLO 35

Se convierte 20 g de trimiristato de glicerilo, 14.5 g de monoestearato de glicerilo, 60 g de alcohol cetílico y 5 g de copolímero de vinilpirrolidona/acetato de vinilo, a un baño fundido
15 claro, a 70°C. Se añade 0.5 g de ciclesonide y se dispersa de manera homogénea. Se granula el baño fundido claro y se solidifica las gotas resultantes, en una zona de enfriamiento.

EJEMPLO 36

20

Se convierte 56.7 g de alcohol cetílico, 3 g de copolímero de vinilpirrolidona/acetato de vinilo, 15 g de parafina sólida, 15 g de palmitato de cetilo y 0.1 g de estearato de sodio, a un baño fundido claro. A una temperatura de entre 56 y 60°C, se añade 10.0 g de
25 sesquihidrato de pantoprazol sódico y se suspende hasta que sea

homogénea. Se granula la suspensión en estado fundido a 60°C, y se solidifica las gotas así producidas, en una zona de enfriamiento.

EJEMPLO 37

5

Se convierte 46.7 g de alcohol cetoestearílico, 4 g de copolímero de vinilpirrolidona/acetato de vinilo, 23 g de parafina sólida, 0.3 g de estearato de sodio y 1 g de sitosterol, a un baño fundido claro. A una temperatura de entre 60 y 65°C se añade 10.0 g de sesquihidrato de pantoprazol sódico y se suspende hasta que sea homogénea. Se granula la suspensión en estado fundido, a 60-65°C, y se solidifica las gotas así producidas, en una zona de enfriamiento.

15

EJEMPLO 38

Se convierte 39.9 g de alcohol cetílico, 3 g de copolímero de vinilpirrolidona/acetato de vinilo, 20 g de palmitato de cetilo, 2 g de colesterol, 17 g de parafina sólida y 0.1 g de estearato de sodio, a un baño fundido claro. Se añade a una temperatura de entre 56-60°C, 18.0 g de sesquihidrato de pantoprazol sódico, y se suspende hasta que sea homogénea. Se granula la suspensión en estado fundido, a 60°C, y se solidifica las gotas así producidas, en una zona de enfriamiento.

25

EJEMPLO 39

Se convierte 47.9 g de alcohol cetosteárilico, 2 g de copolímero de vinilpirrolidona/acetato de vinilo, 25 g de palmitato de cetilo, 1 g de sitosterol, 15 g de parafina sólida y 0.1 g de estearato de sodio, a un baño fundido claro. Se añade a una temperatura de entre 46 y 60°C, 15.0 g de sesquihidrato de pantoprazol sódico, y se suspende hasta que sea homogénea. Se granula la suspensión en estado fundido a 60°C y se solidifica las gotas así producidas, en una zona de enfriamiento.

Las preparaciones obtenidas como en los ejemplos 1 a 39 tienen tamaños de partícula en la escala de 50 a 700 micras. Es posible, por ejemplo, variando las condiciones de procesamiento, obtener partículas mayores.

PRODUCCIÓN DE LAS FORMAS DE DOSIS**EJEMPLO A**

Se mezcla en seco 134.7 g de mannitol, 30 g de Kollidon 30 y 20 g de xantano. Se granula la mezcla con agua en un granulador de lecho fluidizado. Se obtiene gránulos con un tamaño de partícula de 0.8 a 1.5 mm, y se los mezcla con 125 g de la preparación obtenida como en el ejemplo 1. Se empaca la mezcla obtenida de esta manera, en bolsas (sellos) o —de ser necesario

junto con otros excipientes para tableta—, se comprime a tabletas, de una manera conocida por los expertos en la materia.

EJEMPLO B

5

Se mezcla una cantidad que corresponde a 22.6 mg de pantoprazol magnésico, de la preparación obtenida en el ejemplo 2, con 500 mg de lactosa y 100 mg de xantano. Luego se mezcla la mezcla con sustancias saborizantes (edulcorante, sabor) dependiendo del sentido del gusto individual, y posteriormente se empaca en una bolsa (sello). Se obtiene una suspensión para ingestión oral, disolviendo los contenidos de una bolsa en un vaso de agua, con agitación.

15

EJEMPLO C

Se mezcla una cantidad que corresponde a 45.2 mg de sesquihidrato de pantoprazol sódico, de la preparación del ejemplo 3, con la cantidad apropiada de lactosa. Se mezcla esta mezcla con una mezcla de ácido cítrico y carbonato de sodio. Después de añadir un lubricante adecuado (por ejemplo, estearilfumarato de sodio) y de añadir una o más sustancias saborizantes adecuadas, se comprime directamente la mezcla resultante (sin granulación ulterior) a una tableta efervescente. Se obtiene una suspensión para ingestión oral, disolviendo una tableta en un vaso de agua.

25

EJEMPLO D

Se mezcla una cantidad que corresponde a 45.2 mg de
5 sesquihidrato de pantoprazol sódico, de la preparación del ejemplo
4, con lactosa, para mejorar las propiedades de flujo. Se empaca la
mezcla junto con otros ingredientes activos adecuados (por ejemplo,
amoxicilina o NSAÍ en formas de dosis usuales), en cápsulas de
gelatina dura, de tamaño adecuado.

10

EJEMPLO E

Se añade 300 mg de lactosa a una cantidad que
corresponde a 30 mg de lansoprazol, de la preparación del ejemplo
15 6. Se mezcla los dos componentes con ácido cítrico y carbonato de
sodio y, después de añadir un lubricante adecuado (por ejemplo,
estearilfumarato de sodio) y de añadir sustancias saborizantes
adecuadas, se comprime a tabletas.

20

EJEMPLO F

Se añade 450 mg de sacarosa y 300 mg de xantano a una
cantidad que corresponde a 30 mg de rabeprazol, de la preparación
del ejemplo 7. Se mezcla los componentes y se añade sabores
25 enmascaradotes. Se empaca los gránulos en sellos. Se puede

colocar los contenidos de un sello en un vaso de agua, y están listos para ser usados después de agitar.

EJEMPLO G

5

Se mezcla 60 gramos de la preparación del ejemplo 8 con 140 gramos de mannitol, 30 gramos de Kollidon 30 y 20 gramos de xantano. Se granula con agua la mezcla en un granulador de lecho fluidizado. Se obtiene gránulos con tamaños de partícula de 0.8 a 1.5 mm. Se empaca en bolsas (sellos) la mezcla obtenida de esa manera.

EJEMPLO H

15

Se mezcla en seco 140 g de mannitol, 30 g de Kollidon 30 y 20 g de xantano y luego se granula con agua en un granulador de lecho fluidizado. Se tamiza los gránulos resultantes. Se mezcla la fracción del tamiz, que tiene de 0.8 a 1.5 mm, con 6.98 g de la preparación del ejemplo 18, y se empaca en bolsas (sellos).

20

EJEMPLO I

Se mezcla 5 g de la preparación del ejemplo 17 con 50 g de lactosa y 8 g de xantano. Se añade a la mezcla edulcorantes y sabores, y se empaca en bolsas (sellos). Se obtiene una suspensión

25

lista para beber, agitando una bolsa en un vaso de agua.

EJEMPLO J

5 Se mezcla 12.5 mg de preparación del ejemplo 19 con la
cantidad apropiada de lactosa. Se mezcla esta mezcla con una
mezcla de carbonato de sodio y ácido cítrico. Después de añadir un
lubricante adecuado (por ejemplo, estearilfumarato de sodio) y de
añadir sustancias saborizantes y edulcorantes, se comprime
10 directamente la mezcla obtenida de esa manera, para formar una
tableta efervescente. Colocar la tableta en un vaso de agua da por
resultado, después de su disolución, una suspensión lista para
beberla.

15

EJEMPLO K

Se mezcla 100 mg de una preparación del ejemplo 20 con
1.9 g de lactosa y se empaca en 10 cápsulas de gelatina dura.

20

EJEMPLO L

Se granula con agua 500 mg de una preparación del
ejemplo 21, con 15 g de mannitol y 4 g de Kollidon. Los gránulos
bastan para 100 dosis individuales, que son empacadas en cápsulas.

25

EJEMPLO M

Se mezcla 1 g de la preparación del ejemplo 26 con 0.2 g de xantano, 0.1 g de sacarina sódica, 1.5 g de manitol y 0.3 g de sabor de naranja seco, y se empaca en un sello. Después de agitar la suspensión en alrededor de 100 mL de agua, se encuentra lista para usarla.

EJEMPLO N

10

Se mezcla 200 mg de una preparación del ejemplo 27 con 670 mg de Destab95 SE, 2270 mg de Pearlitol 300 DC y 50 mg de Crospovidone, en una mezclador de calda libre. A continuación se añade 10 mg de estearato de magnesio, a través de un tamiz. Se prensa esta mezcla en una prensa formadora de tabletas.

EJEMPLO O

Se mezcla 40 mg de la preparación del ejemplo 30, con 500 mg de MagGran CC, 200 mg de Karion y 70 mg de Crospovidone, en un mezclador de caída libre. A continuación se añade 12 mg de estearato de magnesio a través de un tamiz, seguidos por un breve mezclado de nuevo. Se comprime la mezcla obtenida de esa manera, en una prensa formadora de tabletas.

25

EJEMPL P

	1.- Preparación del ejemplo 22	12.500 mg
	2.- 1-hidrato de lactosa	172.125 mg
5	3.- Almidón de maíz	46.000 mg
	4.- Polyvidon® 25	12.500 mg
	5.- Polyvidone insoluble	12.500 mg
	6.- Sabores	2.500 mg
	7.- Aspartamo	0.375 mg
10	8.- Ácido cítrico	2.500 mg
	9.- Estearato de magnesio	2.500
	Total	262.500 mg

Producción:

Se granula 2 y 3 con una solución de 4. Se seca y tamiza
15 los gránulos. Se mezcla 5 usando un mezclador de caída libre, y
luego se incorpora 6, 7 y 8. Se mezcla 1 y, finalmente, 9. Se
mezcla brevemente, usando un mezclador de caída libre. Se
comprime la mezcla obtenida de esa manera, en una prensa para
formar tabletas.

20

EJEMPLO Q

	1.- Preparación del ejemplo 23	25.000 mg
	2.- Cellactose®	229.625 mg
25	3.- Carboximetilalmidón sódico	12.500 mg

	4.- Sabores	2.500 mg
	5.- Aspartamo	0.375 mg
	6.- Ácido cítrico	2.500 mg
	7.- Estearato de magnesio	2.500 mg
5	Total	275.000 mg

Producción:

Se mezcla 2 y 3. Se incorpora 4, 5 y 6. Se mezcla 1 y, finalmente, se mezcla brevemente 9 usando un mezclador de calda libre. Se comprime la mezcla obtenida de esta manera, en una
10 prensa para formar tabletas.

EJEMPLO R

	1.- Preparación del ejemplo 22	12.500 mg
	2.- 1-hidrato de lactosa	49.660 mg
15	3.- Almidón de maíz	13.390 mg
	4.- Polyvidon® K 90	1.300 mg
	5.- Mannit	32.240 mg
	6.- PVP insoluble	12.890 mg
	7.- Sabores	0.330 mg
20	8.- Estearato de magnesio	1.650 mg
	Total	123.960 mg

Producción:

Se granula 2 y 3 con una solución de 4. Se seca los gránulos y se tamiza. Se mezcla 1, 5, 6 y 7, usando un mezclador de calda libre, y luego se mezcla brevemente 8 usando un mezclador de
25

calda libre. Se comprime en una prensa para formar tabletas la mezcla obtenida de esa manera.

EJEMPLO S

5

1.- Preparación del ejemplo 22	12.500 mg
2.- 1-hidrato de lactosa	70.300 mg
3.- Almidón de papa	19.480 mg
4.- Almidón de maíz	2.370 mg
5.- Carboximetilalmidón sódico	1.900 mg
6.- Sabores	0.330 mg
7.- Estearato de magnesio	0.950 mg
Total	105.930 mg

Producción:

15

Se granula 2 y 3 con una solución de 4. Se seca los gránulos y se tamiza. Se mezcla 1, 5 y 6 usando un mezclador de calda libre, y luego se mezcla brevemente 7 usando un mezclador de calda libre. Se comprime en una prensa para formar tabletas, la mezcla obtenida de esa manera.

20

25

REIVINDICACIONES

1.- Una preparación caracterizada porque un ingrediente
5 activo está dispersado esencialmente de manera uniforme en una matriz excipiente, compuesta de uno o más excipientes, seleccionados del grupo de alcohol graso, triglicérido, glicérido parcial y éster de ácido graso.

2.- Una preparación caracterizada porque un ingrediente
10 activo está dispersado esencialmente de manera uniforme en una matriz excipiente, compuesta de por lo menos una parafina sólida, junto con uno o más excipientes, seleccionados del grupo de alcohol graso, triglicérido, glicérico parcial y éster de ácido graso.

3.- Una preparación caracterizada porque un ingrediente
15 activo está (i) presente en una matriz compuesta de una mezcla que comprende por lo menos un alcohol graso y por lo menos una parafina sólida; presente en una matriz compuesta de una mezcla que comprende por lo menos un triglicérido y por lo menos una parafina sólida; o (iii) presente en una matriz compuesta de una
20 mezcla que comprende por lo menos un glicérido parcial y por lo menos una parafina sólida; o (iv) presente en una matriz compuesta de una mezcla que comprende por lo menos un éster de ácido graso y por lo menos una parafina sólida.

4.- Una preparación de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque la preparación tiene la forma de microesferas.

5 5.- Una preparación de conformidad con la reivindicación 4, caracterizada además porque se puede obtener granulando una solución o dispersión del ingrediente activo en la mezcla de los excipientes, usando una boquilla vibradora.

6.- Una preparación de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque se selecciona el ingrediente activo del grupo de inhibidores de PDE, inhibidores reversibles de la bomba protónica y glucocorticosteroides.

7.- Una preparación de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque están presentes en la preparación uno o más de otros excipientes, seleccionados del grupo de polímeros y esteroides.

8.- Una forma de dosis farmacéutica, caracterizada porque comprende una preparación de conformidad con la reivindicación 1, junto con uno o más excipientes farmacéuticos.

20 9.- Una forma de dosis de conformidad con la reivindicación 7, caracterizada además porque está en la forma de una tableta que se desintegra rápidamente; donde los excipientes son excipientes que efectúan la desintegración rápida de dicha tableta.

10.- Una tableta de conformidad con la reivindicación 9,
caracterizada además porque, además están presentes uno o más
excipientes del grupo de lubricantes, sabores, sustancias
5 savorizantes y sustancias tensioactivas.

10

15

20

25

RESUMEN

La presente invención se refiere al campo de la tecnología farmacéutica y describe una preparación novedosa, ventajosa, para un ingrediente activo. La preparación novedosa es adecuada para producir un gran número de formas de dosis farmacéutica. En la nueva preparación está presente un ingrediente activo dispersado esencialmente de manera uniforme en una matriz excipiente, compuesta de uno o más excipientes seleccionados del grupo de alcohol graso, triglicérido, glicérido parcial y éster de ácido graso.

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCIÓN	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable:

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicación: 83040224 00000000 Folios: 137
 Fecha (AMD): 2003-06-06 14:13:06
 Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTAC
 Dependencia: 0200 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES



2020
Bogotá, D.C.,

139

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

2567

Doctor:
JIMENA ESCOBAR URIBE
Apoderado
ALTANA PHARMA AG.

Oficio N° 07750

ASUNTO:	Radicación N°	03-48024
	Solicitud Internacional	PCT/EP2001/14307
	Fecha Inicio fase nacional	07/07/2003
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- ☐ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, 19 SET. 2003.

~~19/09/03~~