



**Industria y Comercio**

**SUPERINTENDENCIA**

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

**PCT**  
SOLICITUD

# **PATENTE DE INVENCION**

21 **EXPEDIENTE No.**

**06-43842**

54 **TÍTULO**

**FORMAS DE ADMINISTRACION MASTICABLES, NO COMPRIMIDAS**

**DOSIFICADAS INDIVIDUALMENTE**

51 **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL**

71 **SOLICITANTE**

**ALMIRALL PRODESFARMA, S.A.**

**DOMICILIO**

**BARCELONA 08022, ESPAÑA**

74. **APODERADO**

**EMILIO FERRERO**

**C.C. 438.019 de Usaquén**

22. **BOGOTÁ, D. C.,**


**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

**PETITORIO**

 SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
 Rad: 08-043842-00000-0000 Dep. 2020 NUECREACIONES Fac: 2008-05-08 17:39:44  
 Trá: 11 PATENTEYH Ene 378 FASENACIONALI  
 Act 411 PRESENTACION Folios: 50

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE**
**PCT**
**ENTRADA EN FASE NACIONAL**

10-06-06

**SOLICITUD DE:**

1

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

2

**S LICITANTE**  
(71)

 Nombre: **ALMIRALL PRODESFARMA S.A.**

sociedad constituida y existente bajo las leyes de España.

 Dirección: Ronda del General Mitre 151  
 Barcelona 08022  
 España

 Domicilio: Barcelona 08022  
 España

**IDENTIFICACIÓN**

 C.C. ☐ NIT ☐  
 C.E. ☐ Otro ☐  
 Cual \_\_\_\_\_  
 Número \_\_\_\_\_

3

**REPRESENTANTE**  
**O APODERADO**

 Nombre: **EMILIO FERRERO**  
 Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35  
 Teléfono: 347 36 11  
 Fax: 211 88 50  
 E-mail: clientes@camyo.com.  
 Domicilio: Bogotá, Colombia.

**IDENTIFICACIÓN**

 C.C. ☒ NIT ☐  
 C.E. ☐ Otro ☐  
 Cual \_\_\_\_\_  
 Número 438.019 T.P 31.929

4

**INVENTOR (ES)**  
(72)

 1. **José Luis FABREGAS VIDAL**  
 Gran Via de les Corts Catalanes 517,  
 4ª, Barcelona 08015  
 España

 3. **Nuria GARCIA GONZALEZ**  
 Santa Carolina 53-59, 1ª, Barcelona E-08025,  
 España

 2. **Antoni MASSO CARBONELL**  
 Joan Maragall 5, 1ª, Vilanova i la Geltru  
 Barcelona 08800  
 España

 4. **Pere GUIRO COLL**  
 Carrer Palomar 68, 2ª, Barcelona 08030  
 España

5

**PCT (86)**

 Solicitud Internacional No. PCT/EP2004/012658

 Fecha: 9 de noviembre de 2004

 Publicación Internacional No. WO 2005/048974 A2

 Fecha: 2 de junio de 2005

6

**Título (54)**
**FORMAS DE ADMINISTRACION MASTICABLES, NO COMPRIMIDAS**  
**DOSIFICADAS INDIVIDUALMENTE**

7

**Clasificación Internacional (51) A61K 9/00**

8

**Prioridad**

 SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

ES

(32) Fecha

10/11/2003

(31) Número de Solicitud

P200302612

9

 Comprobante de pago No.: 06-30.881

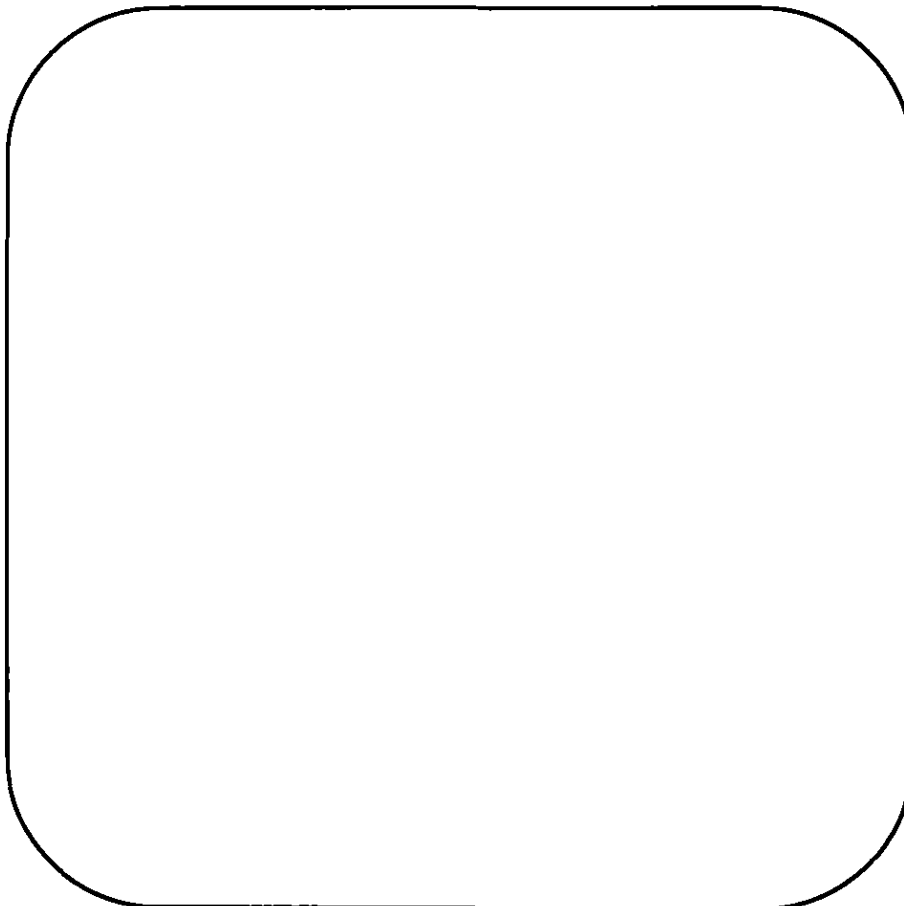
 Fecha: 24 de abril de 2006
06-30.882
24 de abril de 2006

10

**Anexos:**

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 463.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ 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 efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del 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 12x12
- ☐ 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.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

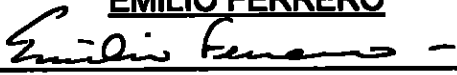
11

**FIGURA CARACTERÍSTICA**

12

Solicito la concesión de la patente,

N MBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA : 

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

JDF

A

## **DOCUMENTOS ANEXOS**

1. ☒ Publicación Internacional WO 2005/048974 A2
2. ☒ Extracto de publicación.

2654

# CAVELIER, PERDOMO & CAVELIER

ABOGADOS  
EDIFICIO SISKI  
CARRERA 4a. No. 72-35  
BOGOTÁ, COLOMBIA

## PODER

Yo (nosotros), abajo firmado(s) **ALMIRALL**,  
**PRODESFARMA, S.A. Compañía Española**.....

domiciliado(s) en Ronda del General Mitre  
151, 08022 Barcelona, España.....  
por el presente conferimos poder a **GERMAN**  
**CAVELIER, GONZALO PERDOMO y ERNESTO**  
**CAVELIER**, domiciliados en la Carrera 4ª No.  
72-35, Bogotá, Colombia, para obtener el  
registro de patentes.....

y para obtener la protección de mi (nuestra) pro-  
piedad industrial, a cuyo efecto autorizamos a  
los dichos apoderados para que nos representen  
ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan  
o no jurisdicción, especialmente ante las del or-  
den administrativo, contencioso-administrativo y  
judicial, en todo lo concerniente a los siguientes  
asuntos: a) Obtención de patentes de invención,  
modelos y dibujos industriales; el registro de  
marcas de fábrica, colectivas y de servicio; el de-  
pósito de nombres comerciales y enseñas; su re-  
novación, traspaso, cambio de nombre o domi-  
cilio, cancelación voluntaria, y el registro de li-  
cencias de uso de esos derechos; b) las acciones  
de oposición, cancelación, nulidad, medidas cau-  
telares, concesión de licencias y en general los  
juicios civiles, penales, administrativos o conten-  
cioso-administrativos relacionados con estos de-  
rechos; acciones y juicios que promovamos o se  
nos promuevan; y c) para que en todos los  
asuntos arriba determinados, puedan sustituir  
este mandato, transigir, desistir, cancelar, reci-  
bir, renunciar, aceptar notificaciones y nombrar  
apoderados judiciales y extrajudiciales.  
Dado y firmado hoy 14 de mayo de 1999.....

en Barcelona, España.....

NOTARY  
AND CONSUL

m

ALMIRALL PRODESFARMA, S.A.  
Manuel Belloc Manuel López

For patents, designs, trademarks, service marks,  
commercial names, ensgns.

Para patentes, modelos, dibujos, marcas de fábr-  
ca y de servicio, nombres comerciales y enseñas.

## POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned **ALMIRALL PRODESFARMA**,  
**S.A., Spanish body corporate**.....

of Ronda del General Mitre 151, 08022  
Barcelona, Spain.....  
hereby grant to **GERMAN CAVELIER, GONZA-**  
**LO PERDOMO and ERNESTO CAVELIER**, do-  
m domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Co-  
lombia, Power of Attorney to obtain .....  
the registration of patent applications

and to obtain the protection of my (our) indus-  
trial property, for which purpose we authorize  
the said attorneys to represent us before any  
authorities or persons, with or without jurisdic-  
tion, specially those administrative, administra-  
tive contentious and judicial, in all matters con-  
cerning the following: a) Obtainment of patents,  
models and designs; the registration of trade-  
marks, collective and service marks; the deposit  
of commercial names and ensgns; its renewal,  
assignment, change of name or domicile, volun-  
tary cancellation; and the registration of licen-  
ses of use of the above rights; b) actions of op-  
position, cancellation, nullity, infringement,  
granting of licenses; and in general the civil, pe-  
nal, and administrative suits relating to those  
rights; actions and suits instituted by me (us) or  
against me (us); and that in all the above mat-  
ters they may substitute this Power of Attorney,  
compromise, desist, cancel, receive, renounce,  
accept notifications and appoint attorneys-in-  
fact in or out of Court.

Given and signed this 14th day of May 1999

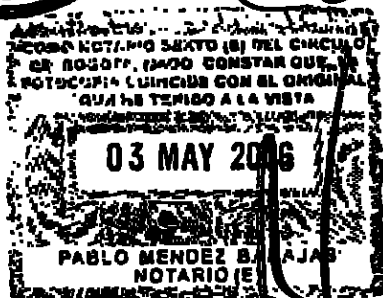
in Barcelona, Spain.....

## LEGALIZATION

Yo, SALVADOR CARBALLO CASADO, Notario del Ilustre Colegio de Catalunya, con residencia en Barcelona, DOY FE:-----  
Que por ser de mi conocidas reputo legítimas y auténticas las firma y rúbrica que anteceden de Don Manuel Bellostas Sánchez y de Don Manuel López González, efectuándose esta legitimación conforme al artículo 256 del Reglamento Notarial, o sea, que la mismo sólo se refiere a la legitimación de las firmas y no a su contenido, en concordancia con el párrafo tercero del apartado 2º del artículo 207 de dicho Reglamento, mediante acta notarial, por mi autorizada en el día de hoy:-----  
Anotado en mi Libro Indicador nº 5, Asiento nº 989 .-----  
En Barcelona, a 17 MAYO 1999



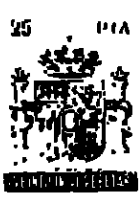
*[Handwritten signature]*



Consular legalization is necessary:

NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL COLOMBIANO: Según los artículos 65 del C. de P. C. y 480 del C. de C., si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.

2V7238295



LEGALIZACION.

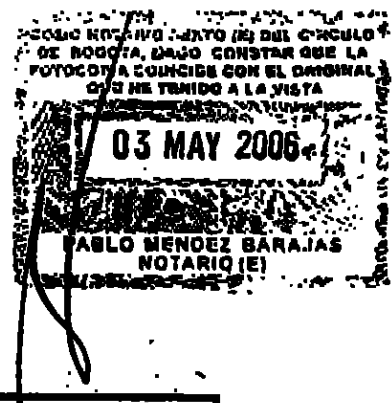
COLEGIO NOTARIAL DE CATALUÑA

Visto Bueno para legalizar el signo, firma y rúbrica de  
D. SALVADOR CARBALLO CASADO-----  
Notario de esta ciudad, en legitimación de firmas de --  
D. Manuel Bellostas Sánchez y D. Manuel López González,  
puestas al pie de un Poder, expedido por "ALMIRALL PRO-  
DESFARMA, S.A.", de fecha 17 de Mayo de 1999.-----

Barcelona, 18 de mayo de 1999.



*[Firma manuscrita]*



**José A. Marín Sánchez**  
**CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA EN BARCELONA**  
**AUTENTICACION N° 916**

Barcelona, 25 de mayo de 1999

El suscrito Cónsul de Colombia CERTIFICA que el señor(a) José A. Marín Sánchez, quien autoriza el presente documento, ejerce legalmente en la fecha allí expresada, las funciones de, Censor 1° del Colegio de Notarios de Cataluña, y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales, de acuerdo con el registro que se lleva en este Consulado.  
*El Cónsul no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.*

*Derechos Cancelados: US \$ 22.00*

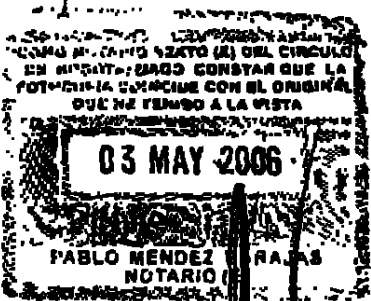
Impuesto de Timbre US\$ 7.00  
Derechos Consulares US\$ 15.00

*[Firma manuscrita]*  
**JOSE NORRIS MUÑOZ**  
Cónsul General

SECRETARÍA DE RELACIONES  
EXTERIORES

Nº 262262  
Nº 105  
CUALQUIER APTAQUE EN EL  
DOCUMENTO DESMPEÑA  
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ACEPTA  
RESPONSABILIDAD DEL ESTADO  
99 JUN - 4 PM 12:29  
JEFE DE LEGALIZACIONES  
SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.C.





CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA  
PASEO DE GRACIA, 8 4.º, 8.º  
08007 - BARCELONA

Nº 029

**EL SUSCRITO CONSUL GENERAL DE COLOMBIA EN BARCELONA**

**CERTIFICA:**

Que la Compañía Mercantil **"ALMIRALL PRODESFARMA, SOCIEDAD ANONIMA"** existe legalmente y está organizada de conformidad con las leyes de España, domiciliada en Barcelona Ronda Gral. Mitre Nº 151 y que actualmente cumple con su objeto social.

Que está registrada en el Registro Mercantil de Barcelona, en el Tomo 21.795, Folio 16, Hoja Nº B- 28.089, inscripción 6ª, con CIF Nº A-58869389.

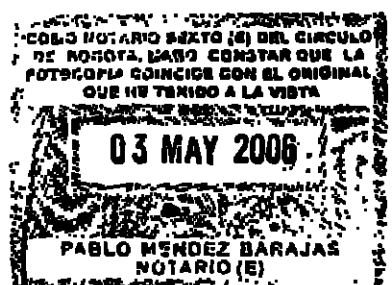
Que los señores Manuel Bellostas Sánchez, Jesús Beneito Puchades, Carlos Blanquer Fonquerne, Jose Manuel Dosilo Castro, Joan Figueras Carreras, Manuel López González, Angel Perez Martinez, David John Roberts y Jorge Salvat Filomeno desempeñan actualmente el cargo de Apoderados, actuando conjuntamente dos cualesquiera de ellos de la Sociedad y que tiene facultad suficiente para otorgar poderes y nombrar apoderados en el exterior.

Que todos los hechos anteriores me constan por haber tenido a la vista los documentos respectivos.

*El Cónsul General de Colombia no asume responsabilidad por el contenido del documento.*

El presente certificado se expide a petición de los interesados en Barcelona, a los veinticinco (25) días del mes de mayo de mil novecientos noventa y nueve.

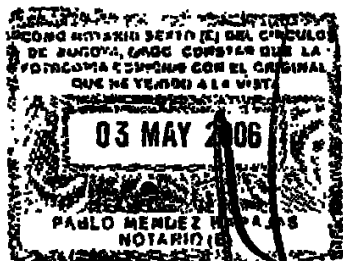
JOSE NOE RIOS MUÑOZ  
Cónsul Genral



Pagado Impuesto de Timbre USS 7,00  
Derechos Consulares USS 100,00

Almirall Prodesperu  
COW 11194 801 0033

EXISTENCIA DE RELACIONES  
EXTERNOES  
Nº 622251  
FIRMA APARECE EN EL  
CUENTRO DESEMPLEA  
FUNCIONES INDICADAS



NO SE ASUME  
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO  
99 JUN -1 PM 12/78  
DEFE DE LEALIZACIONES  
CONTACT OF RICHARD

8

**CAVELIER**  
**ABOGADOS**

WEB SITE: [www.caveller-abogados.com](http://www.caveller-abogados.com)  
E-MAIL: [caveller@colomat.net.co](mailto:caveller@colomat.net.co)

EDIFICIO SISKI  
CARRERA 4 No. 72 - 35  
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

TELÉFONO: (57) (1) 347-3611  
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señora Jefe de la

**DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**

**Superintendencia de Industria y Comercio**

E. S. D.

Poderdante: **ALMIRALL PRODESFARMA, S.A.**

Poder conferido el: **14-05-99**

Yo, **GERMAN CAVELIER**, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado, atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor **EMILIO FERRERO**, Abogado con Tarjeta Profesional N° 31.929, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento.

Señora Jefe,

**GERMAN CAVELIER**

**T.P.A. No. 832**

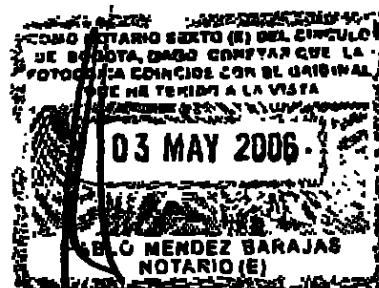
**C.C. No. 2.877.924 de Bogotá**

Acepto:

**EMILIO FERRERO**

**T.P.A. N° 31.929**

**C.C. No. 438.019 de Usaquén**



2e-780

NIT. 860.041.367-3

**NOTARIA SEXTA DE BOGOTA**  
**RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL**

Sede de Bogotá D. C.

22 JUN 2000

Ante M<sup>te</sup> JUAN MANUEL BOTERO MEDINA:

NOTARIO SEXTO DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ

Compareció(eron) personalmente,

*[Handwritten signature]*

quien(es) exhibió(eron) la(s) C. C.

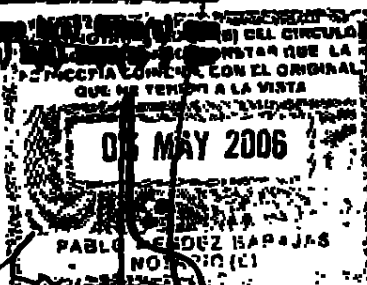
2877924  
438019

y la(s) Libreta(s) Militar(es):

832 - 51929

domiciliado(s) en Bogotá, y declaró(aron) que el/los documento(s) que se exhibió(n) en el presente documento es(son) auténtico(s) y que la copia que se exhibió con el original es idéntica a la original.

Yo, el Notario, he firmado esta diligencia.



*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*



(19) World Intellectual Property  
Organization  
International Bureau



(43) International Publication Date  
2 June 2005 (02.06.2005)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 2005/048974 A2

(51) International Patent Classification<sup>7</sup>: A61K 9/00

(74) Agent: BENTHAM, S.; J.A. KEMP & CO., 14 South  
Square, Gray's Inn, London WC1R 5JH (GB).

(21) International Application Number:  
PCT/EP2004/012658

(22) International Filing Date:  
9 November 2004 (09.11.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:  
P200302612 10 November 2003 (10.11.2003) ES

(71) Applicant (for all designated States except US): ALMI-  
RALL PRODESFARMA, S.A. [ES/ES]; Ronda del Gen-  
eral Mitre 151, E-08022 Barcelona (ES).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): FABREGAS  
VIDAL, José, Luis [ES/ES]; Gran Via de les Corts  
Catalanes 517, 4<sup>a</sup>2a, E-08015 Barcelona (ES). MASSO  
CARBONELL, Antoni [ES/ES]; Joan Maragall 5, 1<sup>a</sup>2a,  
E-08800 Vilanova i la Geltru, (Barcelona) (ES). GARCIA  
GONZALEZ, Nuria [ES/ES]; Santa Carolina 53-59,  
1<sup>a</sup>2a, E-08025 Barcelona (ES). GUIRO COLL, Pere  
[ES/ES]; Carrer Palomar 66, 2<sup>a</sup>1a, E-08030 Barcelona  
(ES).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every  
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,  
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,  
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KR,  
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,  
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,  
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,  
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,  
ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every  
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,  
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),  
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,  
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE,  
SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,  
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— without international search report and to be republished  
upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-  
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-  
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: NON-TABLETTED, CHEWABLE, INDIVIDUALLY DOSED ADMINISTRATION FORMS

(57) Abstract: Non-tabletten, individually dosed administration forms comprising a composition of at least one pharmaceutically active substance dissolved or dispersed within a matrix material comprising a mixture of at least 0,2% by weight of a gelatine, at least one stabilising agent and at least one water-soluble alcohol and/or water as a solvent, which composition is plastic at elevated temperature, characterised in that : the stabilising agent is selected from the group consisting of (i) esters of glycerine and fatty acids; (ii) products resulting from the alcoholysis / esterification reaction of such esters of glycerine and fatty acids with polyethylenglycols; and, in that the stabilising agent has a melting point in the range of 42° C to 63° C, in that water is present in an amount not greater than 46% by weight of the composition.

WO 2005/048974 A2

## **NON-TABLETTED, CHEWABLE, INDIVIDUALLY DOSED ADMINISTRATION FORMS**

The invention relates to individually dosed administration forms for pharmaceutically active compounds, consisting of non-tabletted, chewable gel compositions packaged in blisters or cavities; to a process for the manufacture of such individually dosed administration forms; to individually dosed administration forms obtainable by the above-mentioned process; and to the use of a stabilising agent to enhance the ease of removal of the composition from the blisters or cavities.

Chewable delivery systems, such as chewing gums, are highly desirable means for the oral administration of pharmaceutically active compounds. A disadvantage of chewing gum compositions is that they generally include a water insoluble gum base, which remains in the mouth and must be disposed of. In addition, many active compounds may have affinity for the gum base, making thus accurate dosing difficult.

British Patent application GB 2 009 597 discloses chewable and swallowable, gelled antacid compositions. The compositions are obtained by dispersing an antacid in a solution comprising water, a carbohydrate or a polyhydric alcohol as a bodying agent and an amount of gelling agent sufficient to cause the liquid dispersion to set to a self-supporting gel after cooling. In a preferred embodiment the still liquid dispersion can be poured before cooling into oral unit dosage moulds and allowed to set.

This process no longer requires separate shaping and packaging of solid administration forms. These are given their particular shape during the packaging operation by simple application of the softened composition into a substrate with the desired shape, followed by solidification. This results in an improved cost efficiency of the overall manufacturing process.

International patent application WO 87/00429 describes opacified gelatine compositions and processes for their manufacture. The compositions comprise fats, fatty oils or fat derivatives to improve the light stability of the dyes used to colour the gelatine compositions. The specification states that all fats, fatty oils or fat derivatives of synthetic

or natural origin, as well as partially hydrogenated products can be used, provided that they are physiologically safe.

It has now been found by the Inventors that the use of gelatine as a gelling agent for the manufacture of non-tabletted, chewable compositions as those described in the prior art yields compositions that, upon ageing, do often present the problem that they cannot be easily removed from the packaging where they have been shaped without leaving residues in the packaging. The problem of residues left in the packaging upon removal of the jelly composition is particularly pronounced for compositions comprising a high amount of alkaline ingredients since these ingredients tend to destabilize the gelatine matrix. The problem is also particularly pronounced when the shape of the packaging shows edges or portions with a small radius of curvature.

The Inventors have solved this problem by incorporating into a matrix material, comprising a mixture comprising a gelatine at least one water-soluble alcohol and/or water as a solvent and at least one stabilising agent selected from the group consisting of esters of glycerine and fatty acids and products resulting from the alcoholysis / esterification reaction of such esters of glycerine and fatty acids with polyethyleneglycols, the stabilising agent having a melting point in the range of 42° C to 63° C. This results in non-tabletted, individually dosed administration forms comprising a composition of at least one pharmaceutically active substance dissolved or dispersed within the matrix material, which composition is plastic at elevated temperature. These administration forms can be removed from the packaging without leaving residues. In a preferred embodiment of the present invention only one stabilising agent is incorporated into the matrix material.

As essential ingredients the composition of the present invention comprises at least one pharmaceutically active substance, gelatine present in an amount of at least 0,2% by weight of the composition, at least one stabilising agent as described above, and at least one water-soluble alcohol and/or water as a solvent, wherein water is present in an amount not greater than 46% by weight of the composition. It may also comprise bodying agents that impart texture and body to the final gel, and other optional components such as preservatives, antioxidants, defoaming agents, sweeteners, taste-masking agents, colour and flavours. It is a preferred embodiment of the present invention that only one stabilising agent is used.

The bodying agents suitable for the present invention are sugars such as glucose, sucrose and fructose, sugar alcohols such as sorbitol, mannitol and maltitol and polysaccharides such as starch, cellulose and functionalised cellulose derivatives.

To ensure consumer acceptability it is preferred that the non-tabletting, individually dosed administration forms of the present invention have compositions showing no plastic deformation at temperatures below 37°C.

Gelatine is a protein obtained by extraction from animal raw materials containing collagen such as skins and bones, which have been previously conditioned by acidic or alkaline treatment. Commercially available gelatine typically contains 84-92% protein, 0,1-2% salts and the rest is water.

Commercially available gelatines are classified according to the raw material from which they have been obtained and according to their ability to gel, which is customarily measured as Bloom gel strength.

Although all types of gelatine can be used for the manufacture of the individually dosed administration forms of the present invention, it has been found that gelatines with a Bloom range comprised between 140 and 270 degrees Bloom, preferably between 180 and 250 degrees Bloom yield composition with optimum consumer acceptance in terms of palatability. Gelatines obtained through alkaline treatment are in general preferred to those obtained through acidic treatment.

It is preferred that the compositions of the present invention comprise gelatine in an amount greater than 0,2% by weight of the composition, more preferably greater than 1% by weight and still more preferably greater than 5% by weight of the composition.

The stabilising agent of the present invention is selected from the group consisting of esters of glycerine and fatty acids and products resulting from the alcoholysis / esterification reaction of such esters of glycerine and fatty acids with polyethyleneglycols having a melting point in the range of 42° C to 63° C.

Examples of such stabilising agents are the mono-, di- and triesters of glycerine with fatty acids and mixtures thereof, preferably the diesters of glycerine with fatty acids. Preferred fatty acids are those selected from C10-C20, preferably C16-C18, unsaturated, saturated fatty acids. Examples of such fatty acids are lauric, oleic, linoleic, linolenic, palmitic and stearic acids. An example of a preferred commercially available ester is Estol ® 3745 GDS T2 from Uniqema. Other examples of stabilising agents are the products of the alcoholysis/esterification reaction of the esters of glycerine and fatty acids mentioned above. Preferred examples are products of the alcoholysis/esterification reaction of hydrogenated palm kernel oil or hydrogenated palm oil with PEG 1500, such as Gelucire ® 44/14 and Gelucire ® 50/13 from Gattefossé.

In an embodiment of the invention the stabiliser is present in an amount greater than 1% by weight of the formulation.

In an embodiment of the invention the solvent or solvents present in the composition is/are used in a total amount of at least 10% by weight, more preferably greater than 25% by weight still more preferably greater than 50% by weight of the composition.

In a preferred embodiment of the invention the composition comprises more than 46% by weight of the composition of at least one water-soluble alcohol.

In another embodiment of the present invention the amount of water of the present compositions is not greater than 46% by weight, preferably not greater than 35% by weight, most preferably not greater than 25% by weight, most preferably not greater than 15% by weight of the composition.

The compositions of the present invention comprise at least one pharmaceutically active substance which is dispersed or dissolved within the matrix material when it is in the molten state. The pharmaceutically active substance need not be in any specific form for its successful incorporation within the molten matrix material, in particular it is not required, and also not preferred, that the pharmaceutically active substance is provided as a component of a shearform matrix carrier prepared by flashflow processing.

In an embodiment of the present invention the non-tablet, individually dosed administration forms comprise more than 18% by weight of a pharmaceutically active substance.

Suitable pharmaceutically active substances that may be contained in the individually dosed administration forms of the present invention vary widely and generally represent any stable drug combination. Illustrative categories and specific examples include:

a) ANTACIDS:

- i) Inorganic or organic salts of aluminium, for example, aluminium allantoinate, aluminium aminoacetate, aluminium phosphate, aluminium silicate, aluminium glucoheptanoate or aluminium polygalacturonate.
  - ii) Inorganic or organic salts of bismuth, for example, bismuth aluminate, bismuth carbonate, bismuth silicate, bismuth subcarbonate or bismuth citrate.
  - iii) Inorganic or organic salts of calcium, for example, calcium phosphate or calcium aminoacetate.
  - iv) Inorganic or organic salts of magnesium, for example, magnesium carbonate, basic magnesium carbonate, magnesium phosphate or magnesium silicate.
  - v) Oxides and hydroxides, such as aluminium oxide, algeldrate (aluminium hydroxide), magnesium or calcium oxides or hydroxides.
  - vi) Mixed salts of aluminium and sodium as silicate, mixed salts of aluminium and magnesium as hydrotalcite (basic aluminium and magnesium carbonate), almagate (basic aluminium and magnesium carbonate) or megaldrate (basic aluminium and magnesium sulphate), mixed salts of bismuth and magnesium as magnesium silicate, and magnesium aluminosilicates, as simaldrate or almasilate.
  - vii) Hydrogen carbonates as sodium or potassium hydrogen carbonates.
  - viii) Glycine.
  - ix) Alginic acid and salts thereof.
- and mixtures thereof.

**b) DRUGS FOR PEPTIC ULCER AND GASTRO-OESOPHAGEAL REFLUX**

Ranitidine\*, Nizatidine, Famotidine, Cimetidine, Roxatidine, Pifedidine, Roxatidine, Sufotidine, Lafutidine, Osutidine, Pantoprazole, Omeprazole, Lansoprazole, Esomeprazole, Rabeprazole, Esaprazole, Pariprazole, Aripiprazole, Leminoprazole, Amoxicillin, Trospectomycin, Clarithromycin, Zinc Acexamate, Cetraxate, Rotraxate, Dornalfate, Flavalfate, Sucralfate, Bismuth salts as bismuth citrate or subsalicylate, Trilete, Dicyclamine, Sulfoxazine, Rioprostil, Ritipenem, Trimoprostil, Benaxate, Pramipide, Misoprostol, Alaptide, Proglumide, Azuletil, Trepenone, Polyene phosphatidylcholine, Plauotol, Troxipide, Midoramine, Ecabet, Quinolast, Sulglicotide, Nitazoxanide, Ravaprazan, and mixtures thereof.

**c) DRUGS FOR FUNCTIONAL GASTROINTESTINAL DISORDERS;****PROPULSIVES**

Metoclopramide, Cinitapride, Clebopride, Cisapride, Zaccopride, Mosepride, Itopride, Prucalopride, Domperidone, Ecabapride, Polycarbophil calcium, Tegaserod, and mixtures thereof.

**d) LAXATIVES**

Sennatin, Sennosides A + B, Glycerol, Picosulfate, Lactitol, Bisacodyl, Polyethylene glycol, Lactulose, Basic magnesium carbonate, and mixtures thereof.

**e) ANTI-OBESITY PRODUCTS**

Orlistat, Amfebutamone, Bupropion, Diethylpropion, Sibutramine, Fluoxetine, Metamfetamine, Mazindol, Chorionic gonadotrophin, Phentermine, Metamfetamine, Phendimetrazine, Benzphetamine, Phenylpropanolamine, Fenproporex, and mixtures thereof.

**f) DIGESTIVES; ENZYME PREPARATIONS**

Amylase, Cellulase, Lactase, Lipase, and mixtures thereof.

**g) VITAMINES**

Mixtures of vitamins, mixtures of oligosaccharides, and mixtures thereof.

**h) APPETITE STIMULANTS**

Pizotifen, Cryptoheptadina, Camlitina, Stollimina, and mixtures thereof.

**i) ANTITHROMBOTIC AGENTS; PLATELET AGGREGATION INHIBITORS**

Diltazole, Acetylsalicylic acid, Trifusal, Epoprostenol, Eptifibatide, Heparin, Clopidrogel, Dipyridamole, Abciximab, Ticlopirine, Daltaparin, Danaparoid, Warfarin, Phenindione, Dicoumarol, Epoprostenol, Enoxaparin, Nadroparin, Antithrombin III, Indobufen, Parnaparin, Tinzaparin, Dermatan, Desirudin, Raviparin, Thrombomodulin, Bivalirudin, Ardeparin, Lepirudin, Tifacogin, Fondaparine, Fenprocumone, Cartoparin, Bemiparin, Idraparinux, Acenocoumarol, Gabexate, Sulodexide, Defibratide, Isogrel, Cilostazol, Ciprostone, Ataprost, Sulotroban, Taprostene, Cloricromen, Picotamide, Alprostadil, Sulfipyrazone, Beraprost, Daltroban, Variprost, Satrigel, Sarpogrelate, Tirofiban, Ecraprost, Lamifiban, Lefradafiban, Xenilofiban, Polycosinol, Roxdfiban, Lotrafiban, Sibrafiban, Alnidofibatide, Orbofiban, Argatroban, Ticloamarol, and mixtures thereof.

**j) ANTIANEMIC PREPARATIONS; TRIVALENT IRON PREPARATIONS**

Ferritina, Ferric protaine succinate, Ferric dextran and mixtures thereof.

**k) ANTIARRHYTHMICS**

Quinidine, Esmolol, Pirmenol, Acecalnide, Pilsicalnide, Recalnam, Penticalnide, Fiecalnide, Adenosine, Lidocain, Metoprolol, Propranolol, Nadolol, Oxprenolol, Phenytoin, Acebutolol, Sotalol, Carteolol, Medigoxine, Procalnamide, Bretyllum, Amlodarone, Disopyramide, Mexiletine, Moracizine, Tocainide, Propafenone, Barucalnide, Alprenolol, Otenzepad, Verapamil, Diprafenone, Etactzin, Bldlaomide, Arotinolol, Cibenxollina, Tiracizine, Pindolol, Diltiazem, Atenolol, Dofetilide, Tedlaamil, Sematilide, Sotalol, Almokalant, Nifekalant, Ibutilide, Landiolol, Dronedarone, Tallinolol, Tecadencoson, Digoxin, Indenolol, Prajmallum, Aprindine, Buneftina, Butobendine, LoraJmine, Lorcalnide, and mixtures thereof.

**l) CARDIAC STIMULANTS, ORGANIC NITRATES**

Isosorbide mononitrate or dinitrate, Nitroglycerol, Pentaerythryl tetranitrate, Molsidomina, and mixtures thereof.

**m) ANTIHYPERTENSIVES; ALPHA ADRENORECEPTOR ANTAGONISTS**

Doxazosin, Urapidil, Nipradilol, Indoramin, Prazosin, Labetalol, Amosulalol, Terazosin, Monatapil, and mixtures thereof.

**n) DIURETICS**

Triamterene, Canrenoate, Spironolactone, Furosemide, Torasemide, Cicletanina, Piretanide, Chlorothiazide, Chlortalidone, Hydroflumethiazide, Bendroflumethiazide, Methyclothiazide, Polythiazide, Clopamide, Quinethazone, Bumetanide, Indapamide, Xipamide, Cyclopenthiazide, Canrenone, Docarpamine, Hydrochlorothiazide, Metolazone, Azosemide, Anaritide, Ularitide, Ecadotril, Candoxatril, Amiloride, Ethacrynic acid, Conivaptan, Telmisartan, Mebutizide, and mixtures thereof.

**o) PERIPHERAL VASODILATORS**

Dihydroergocristine, Piracetam, Nicergoline, Vinburnine, Cadralazine, Flunarizine, Metergoline, Hydralazine, Fasudil, Nicorandil, Linsidomine, Sildenafil, Cinnarizine, Heptaminol, Almitrine, Raubasine, Pentoxifyline, Trimetazidine, Buflomedil, Alprostadil, Brovincamine, Cinepazet, Dlazap, Lidoflazine, Molsidomine, Nicorandil, Nifedipine, Trapidil, Viskenit, and mixtures thereof.

**p) VASOPROTECTIVES**

Diosmin, Hidroxmin, Hesperidin, Troxerutin, and mixtures thereof.

**q) ANTIHYPERTENSIVES - SELECTIVE BETA BLOCKING AGENTS**

Atenolol, Esmolol, Carteolol, Metoprolol, Bisoprolol, Carvedilol, Nebivolol, Propranolol, Tertatolol, Betaxolol, Cetamolol, Nipradilol, Tilisolol, Mepindolol, Nadolol, Oxprenolol, Acebutolol, Sotalol, Timolol, Labetalol, Penbutolol, Celiprolol, Amosulalol, Alprenolol, Cloranolol, Bopindolol, Soquinolol, Arotinolol, Pindolol, Tallinolol, Esatanolol, Indenolol, Befunolol, Bevantolol, Bucamoloma, Bunítrolol, Butoflilolol, Carazolol, Lervonoprolol, Nifenalol, Racimetol, Bunazosin, Doxazosin, Guanabenz, Guanadrel, Guanfacine, Guanoxaben, Indoramine, Rilmenidine, Lofexidine, Naftopidil, Prazosin, and mixtures thereof.

**r) SELECTIVE CALCIUM CHANNEL BLOCKERS WITH MAINLY VASCULAR EFFECTS**

Amlodipine, Nisoldipine, Nifedipine, Nitrendipine, Felodipine, Amlodipine, Zonisamide, Benidipine, Darodipine, Tlapamil, Tetrandrine, Lercanidipine, Gallopamil, Bepridil, Diproteverine, Isradipine, Felodipine, Nivaldipine, Levofloxacil, Nimodipine, Verapamil, Amlodipine, Fasudil, Dotarizine, Lactidipine, Lomerizine, Cilnidipine, Nifedipine, Diltiazem, Palonidipine, Monatepil, Fantofarone, Semotladil, Efenidipino, Manidipine, Bamidipine, Elgodipine, Pranidipine, Furaldipine, Ciciandolate, and mixtures thereof.

**s) AGENTS ACTING ON THE RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM; ACE INHIBITORS**

Enalapril, Ramipril, Quinapril, Captopril, Perindopril, Fosinopril, Trandolapril, Cilazapril, Lisinopril, Spirapril, Moexipril, Delapril, Alacepril, Enalaprilat, Benzapril, Fentapril, Zofenopril, Fosinoprilat, Utibapril, Temocapril, Ceranapril, Zofenoprilat, Imidapril, and mixtures thereof.

**t) ANGIOTENSIN II ANTAGONISTS**

Candesartan, Losartan, Eprosartan, Irbesartan, Valsartan, Tasosartan, Telmisartan, Olmesartan, and mixtures thereof.

**u) CHOLESTEROL AND TRIGLYCERIDE REDUCERS**

Atorvastatin, Lovastatin, Eptastatin, Simvastatin, Fluvastatin, Dalvastatin, Itavastatin, Rosuvastatin, Pravastatin, Probucol, Polycosanol, Ciprofibrate, Fenofibrate, Benzafibrate, Clofibrate, Filicol, Gemfibrozil, Benfluorax, Colestyramine, Phytosterols, Acipimox, Binifibrate, Clinofibrate, Colestilan, Diethylaminoethyl Dextran, Colestrol, Etiroxate, Etofibrate, Gugulipid, Meglutol, Melinamide, Nicotrol, Omacor, Pirifibrate, Sorbinicate, Sulodexide, Sultocilic Acid, and mixtures thereof.

**v) ESTROGENS; FEMALE CONTRACEPTIVES**

Estradiol, Ethinylestradiol, Norethisterone, and mixtures thereof.

**w) DRUGS USED IN BENIGN PROSTATIC HYPERTROPHY**

Pygeum Extract, Alfuzosin, Dutasteride, Finasteride, Oxandolone, Tamsulosin, and mixtures thereof.

**x) CALCIUM HOMEOSTASIS; ANTIPARATHYROID HORMONES**

Calcitonin, Elcatonin, and mixtures thereof.

**y) ANTINEOPLASTIC AGENTS**

Amelicin, Atrimustine, Diaziquone, Spiromustine, Melphalan, Elmustine, Estramustine, Ranimustine, Dibromomucitol, Tauromustine, Temozolomide, Carboplatin, Fotemustine, Aracosa, Perfosamide, Etoposide, Busulfan, Porfirimycin, Ifosfamide, Clorambucil, Altretamine, Cisplatin, Lomustine, Improsulfan, Mitobronitol, Mitolactol, Nedaplatin, Oxaliplatin, Prednimustine, Temozolomide, Treosulfan, Trofosamide, Cyclophosphamide, Methotrexate, Butocin, Capecitabine, Carmofur, Cladribine, Cytarabine, Doxifluridine, Enocitabine, Fludarabine, Gemcitabine, Pentostatin, Raltitrexed, Tegafur, Etoposide, Pirarubicin, Aminoglutethimide, Anastrozole, Bicalutamide, Clodronate, Eplirostanol, Exemestane, Fadrozole, Flutamide, Formestane, Fulvestrant, Letrozole, Mepitiostane, Nilotamide, Tamoxifen, Toremifene, Trilostane, Krestin, Lentinan, Picibanil, Procodazole, Szofiran, Ukrain, Virulizin, Alltretinoin, Amsacrine, Bexarotene, Docetaxel, Irinotecan, Miltefosine, Mitoxantrone, Nitracrine, Bortezomib, Paclitaxel, Porfimer, Razoxane, Sobuzoxane, Teniposide, Topotecan, Vindesine, Vinorelbine, Gefitinib, Imatinib, Bleomycin, Megestrol, Lenograstim, and mixtures thereof.

**z) ANTIINFLAMMATORY AND ANTIRHEUMATIC PRODUCTS**

Acetofenac, Diclofenac, Ketorolac, Meloxicam, Naproxen, Piroxicam, Acemetacin, Aiclofenac, Amfenac, Ampiroxicam, Azapropazone, Bufexamac, Butibufen, Carprofen, Chondroitin, Cinmetacin, Cildanac, Dextropropofen, Diphenpyramide, Droxicam, Emorfazone, Enfenamic Acid, Epirizole, Etersalate, Fenbufen, Fentiazac, Feprazone, Flunoxaprofen, Flurbiprofen, Gualmesal, Ibuprofen, Indometacin, Ketoprofen, Lonazolac, Mabuprofen, Nabumetone, Nimesulide, Oxametacin, Parsalmide, Perisoxal, Piroxicam, Pranoprofen, Proglumetacin, Proquazone, Proticinic acid, Sulindac, Tainflumate, Tolfenamic Acid, Tolmetin, Zaltoprofen,

Benzylamine, Etofenamate, Felbinac, Fepiradinol, Idocrilamide, Loteprednol, Vessiflex, Glucosamine, Celecoxib, Hyaluronic Acid, Meclofenamate, Piroxicam, Tenoxicam, Valdecoxib, Etoricoxib, Rofecoxib, and mixtures thereof.

#### aa) BISPHOSPHONATES

Risedronate, Tiludronate, Clodronate, Pamidronate, Etidronate, Alendronate, Zoledronate, Clnadronate, Neridronate, Olpadronate, Minodronate, Ibandronate, and mixtures thereof.

#### bb) ANALGESICS

Acetylsalicylic Acid, Paracetamol, Codeine, Dihydrocodeine, Dextbupropfen, Alminoprofen, Carbasalate, Desflurane, Diflunisal, Enflurane, Etomidate, Floctafeline, Fosfosal, Isoflurane, Isornixin, Ketorolac, Lornoxicam, Clonixinate, Midazolam, Mofezolac, Naproxen, Nefopam, Propofol, Rimazolium, Rofecoxib, Rophvacaine, Sevoflurane, Parecoxib, Propacetamol, Zaltoprofen, Acemetacin, Sulindac, Indometacin, Mefenamic Acid, Ketoprofen, Diclofenac, Piroxicam, Flupirtine, Mofezolac, Ibuprofen, Fenoprofen, Flurbiprofen, Amlolmentin, Fepiradinol, Celecoxib, Valdecoxib, Etoricoxib, Fluproquazon, Nefopam, Asthaxantin, and mixtures thereof.

#### cc) ANTIMIGRAINE PREPARATIONS

Almotriptan, Propofol, Gabapentin, Zonisamide, Lisinopril, Valproate, Piroprofen, Indoramin, Lidocaine, Metoprolol, Ergotamine, Cyproheptadine, Propranolol, Pizotifen, Flunarizine, Nadolol, Metergoline, Ketoprofen, Methysergide, Bucizine, Timolol, Tiaspirone, Topiramate, Somatostatin, Etiracetam, Cinnarizine, Dihydroergotamine, Feverfew, Dronabinol, Dotarizine, Lomerizine, Ibuprofen, Sumatriptan, Naratriptan, Donepezil, Zolmatriptan, Naproxen, Rizatriptan, Montelukast, Frovatriptan, Botulinum Toxin, Alniditan, Avitriptan, Eletriptan, Metoclopramide, Targinine, Aminophylline, Tolifenamic Acid, Isometheptene, and mixtures thereof.

#### dd) ANTIEPILEPTICS

Phenobarbital, Clonazepam, Felbamate, Fosphenytoin, Gabapentin, Lamotrigine, Levetiracetam, Oxcarbazepine, Tiagabine, Topiramate, Valproate, Vigabatrin,

Zonisamida, Milacemida, Denzimol, Bretazenil, Etarobarb, Diazepam, Chlormethlazola, Clonazepam, Clobazam, Mefobarbital, Mephentyoin, Primidone, Acetazolamide, Valpromide, Rallitoline, Fengabine, Licarbazepine, Lorazepam, Antiepileptirine, Rufinamide, Zaleplon, Abecamil, Losigamone, Salfotal, Midafotal, Remacemide, Carbamazepine, Ethosuximide, Metsuximide, Retigabine, Valnoctamide, and mixtures thereof.

#### ee) ANTIPSYCHOYTICS

Haloperidol, Sulpiride, Blonanserin, Spiperone, Rimcazole, Isofloxythepin, Remoxipride, Emonapride, Bretazenil, Zuclopanthixol, Verallipride, Bromperidol, Droperidol, Trifluoperazine, Bromazepam, Levopromazine, Fluopromazine, Perphenazine, Thioridazine, Chlorprothixene, Fluphenazine, Periclazine, Tiotixene, Flupentixol, Benperidol, Fluspirilene, Pimozide, Clozapine, Pipotiazine, Loxapine, Tiapride, Zotepine, Sultopride, Lithium Carbonate, Asenapine, Tiaspirone, Ritanserin, Tandospirone, Amperozide, Clospiramine, Nalmefene, Prochlorperazine, Amisulpride, Levosulpride, Risperidone, Promazine, Perospirone, Aripiprazole, Chlorpromazine, Caripramine, Iloperidone, Remoxepride, Carbamazepine, Olanzapine, Quetiapine, Ziprasidone, Valproate, Azaperone, Cyamemazine, Timiperone, Bifeprunox, and mixtures thereof.

#### ff) ANXIOLYTICS

Diazepam, Clorazepate, Pyridoxine, Sulpiride, Lorazepam, Phenobarbital, Meprobamate, Buspirone, Suriclone, Citalopram, Brotizolam, Adinazolam, Etizolam, Bretazenil, Medicar, Enciprazine, Loflazepate, Propranolol, Chlordiazepoxide, Hydroxyzine, Trifluoperazine, Oxazepam, Medazepam, Clonazepam, Oxprenolol, Bromazepam, Clobazam, Nordazepam, Ketazolam, Halazepam, Alprozolam, Fluphenazine, Chlorimipramine, Venlafaxine, Ritanserin, Ipsapirone, Tandospirone, Buspirone, Pazinadone, Flesinoxan, Fluoxetina, Salfotal, Zatosetron, Pagoclone, Caripramine, Sunapliron, Sertraline, Paroxetina, Cyclobenzaprine, Cyamemazine, Valnoctamide, Clotiazepam, and mixtures thereof.

#### gg) ANTIDEPRESSANTS

Citalopram, Venlafaxine, Atomoxetine, Clopradone, Binedaline, Sertraline, Femoxetine, Oxaprotiline, Viqualline, Clovoxamine, Milacemide, Brofaromine, Clonopramine, Moclobemide, Misdalclpran, Adinazolam, Nefazodone, Azamienserin, Reboxetine, Tianeptine, Toloxatone, Fluvoxamine, Amitriptylline, Imipramine, Trifluoperazine, Phenazine, Fluphenazine, Flupentixol, Isocarboxazid, Tranlycypromine, Trimipramine, Desipramine, Oplipramol, Nortriptylline, Protriptylline, Doxepin, Lithium Carbonate, Chlorimipramine, Doculepin, Trazodone, Butriptylline, Viloxazine, Maprotiline, Amoxapine, Lofepramine, Bupropion, Ritanserlin, Doconavent, Paroxetine, Ipsepirone, Fengabine, Tandospirone, Setiptilline, Amfebutamone, Lazabemide, Flesinoxan, Adrafinil, Ademetonine, Modafinil, Litoxetina, Fluoxetine, Ceronapril, Ceridamine, Beloxepin, Sunepitron, Agomelatine, Aprepitant, Amineptine, Nomifensine, Chromium Picollinate, and mixtures thereof.

#### hh) TREATMENT OF ALCOHOL DEPENDANCE

Acamprosate, Vigabatrin, Diazepam, Disulfiram, Ritanserlin, Naltrexon, Nalmefene, Carbamazepine, Hydroxybutyrate, Nitrefazole, Metadoxine, and mixtures thereof.

#### ii) NASAL DECONGESTANTS

Pseudoephedrine, Fluticasone, Indanazoline, Tinezoline, Ipratropium, and mixtures thereof.

#### ))) DRUGS FOR ASTHMA/OBSTRUCTIVE AIRWAYS DISEASES

Salmeterol, Fenoterol, Ipratropium, Fluticasone, Beclometasone, Flutroplum, Tainiflumate, Terbutalline, Oxitropium, Rollipram, Seratrodast, Pranlukast, Formoterol, Albuterol, Salbutamol, Midesteine, Tiotroplum, Sibenadet, Roflumilast, Aminophylline, Budesonide, Almitrine, Glycopyrrolate, Bambuterol, Mabuterol, Procaterol, Tulobuterol, Rimiterol, Reproterol, Pirbuterol, Daltroban, Ramatroban, Tomelukast, Ibudilast, Poblukast, Zafirlukast, Montelukast, Methylprednisolone, Dexamethasone, Triamcinolone, Tipredane, Mometasone, Loteprednol, Flunisolide, Hydrocortisone and mixtures thereof.

#### kk) EXPECTORANTS OR COUGH SUPPRESSANTS

Carbocisteine, Citrullone, Dropropizine, Cloperastine, Ozagrel, Nesocisteine, Levodropropizine, Cistidine, Dextromethorphan, Guaimesal, Nepinalone, Fudosteine, Quinidine, Hydrocodone, Noscapine, Chlorpheniramine and mixtures thereof.

## II) ANTIHISTAMINES FOR SYSTEMIC USE

Terfenadine, Ebastine, Dexchlorpheniramine, Azelastine, Acrivastine, Emedastine, Loratadine, Picumast, Diphenhydramine, Promethazine, Fenclozine, Levocabastine, Desloratadine, Cinnarizine, Setastine, Tagorizine, Mizolastine, Cetirizine, Tazifylline, Epinastine, Olopatadine, Bepotastine, Rupatadine, Norastemizol, Triprolidine, Fexofenadine, Ketotifen, Azatadine, Clemastine, Brompheniramine, and mixtures thereof.

## mm) BUCAL ANTISEPTICS

Chlorhexidine, Chloramine-T, Benzalkonium Chloride, and mixtures thereof.

## nn) OTHERS

Sulfamethoxazole, Centella, Calcium Follinate, Palmidrol, Thiomucase, Glucomannan, Leucodanidol, Bacterial Lysate, Spagul, and mixtures thereof.

It is preferred that active substance which can be present in the compositions according to the invention is selected from the group consisting of non-lipophilic active substances. The preferred pharmaceutically active substances are antacid compounds. The preferred antacids for use in the invention are generally carbonate or hydroxycarbonate salts of calcium, magnesium, aluminium, or bismuth and combinations thereof, and are generally very water insoluble. Other antacids such as sodium bicarbonate, calcium bicarbonate, and other carbonates, silicates, and phosphates are included in this invention. Preferred antacids are aluminium and magnesium antacids, such as, for example, aluminium hydroxide and magnesium hydroxide and also preferred are crystalline aluminium magnesium hydroxycarbonates or sulphates such as hydrotalcite, magaldrate and almagate. Almagate is particularly preferred. Mixtures of antacid compounds may be used if desired. When antacids are used as pharmaceutically active substances they are present in amounts ranging from 5 to 50% by weight of the composition, preferably, between 10 and 45% by weight of the composition, more preferably between 20 and 35% by weight of the composition.

The compositions of the present invention preferably comprise water, more preferably at least 1 % wt. water, and do not comprise edible gums.

The present invention relates also to a process for producing non-tablettened, individually dosed administration forms comprising the steps of: (a) forming a composition comprising at least one pharmaceutically active substance dispersed or dissolved within a matrix material comprising a mixture of gelatine, at least one stabilising agent and at least one water-soluble alcohol and/or water as a solvent, which is plastic at elevated temperature, and keeping such composition above 37° C in a heating tank, (b) transferring the composition, when it is fluid into a heated dosing apparatus, (c) discharging the composition onto a shaped substrate, through a controlled mechanism so that a constant quantity of the fluid formulation material is thereby dosed onto the substrate, (d) cooling the composition, wherein the stabilising agent or agents present in the composition is/are selected from the group consisting of esters of glycerine and fatty acids and products resulting from the alcoholysis / esterification reaction of such esters with polyethyleneglycols and has a melting point in the range of 42° C to 63° C; and (e) optionally sealing the substrate containing the composition.

It is an optional embodiment of the present invention that an adhesion-reducing separating agent is placed on the inner surface of a cavity or a blister prior to step (c) of the above-mentioned process. Examples of such adhesion-reducing separating agents are lecithin, talc, starch, vaseline, and fats which are fluid at 25°C.

It is also a preferred embodiment of the present invention that the cavities or blister of the individually dosed administration forms are made of a material selected from PVC (polyvinyl chloride), PVDC (polyvinylidene chloride), PP (polypropylene), Aclar or laminates such as OPA-Aluminium-PVC (oriented polyamide-aluminium-polyvinyl chloride). PVC is particularly preferred.(in full)

The manufacturing processes described and claimed in European patent application number 0 250 578, which are explicitly incorporated by reference, are modified by the addition of the stabilising agent to the composition to be processed and constitute in this

modified form particular preferred embodiments of the process under the present invention.

In another aspect the present invention relates to the use of at least one stabilising agent selected from the group consisting of (i) esters of glycerine and fatty acids (ii) products resulting from the alcoholysis / esterification reaction of such esters with polyethyleneglycols, and having a melting point in the range of 42° C to 63° C to facilitate the removal from the blisters or cavities where they have been packaged, of compositions comprising pharmaceutically active substances dispersed or dissolved within a matrix material comprising a mixture of gelatine and at least one water-soluble alcohol and/or water as a solvent, which composition is plastic at elevated temperature.

As used herein the term "plastic at elevated temperature" is meant to designate a composition which can be molded at temperatures comprised between 45°C and 120°C and keeps its molded shape after it cools to 20°C.

As used herein "melting point" is meant to designate the temperature at which the very last visible particle of a small substance's column introduced in a capillary melts as described in the European Pharmacopoeia 2.2.14. A suitable apparatus for this determination is the Melting Point Apparatus B-540 available from Büchi Labortechnik AG.

As used herein the term "non-tablet administration form" is intended to mean any form which has not been manufactured by using conventional tableting processes such as the tableting of granular or powdery compositions in an eccentric or rotary press machine.

As used herein the term "edible gum" is intended to mean polysaccharide gums comprising among others gum arabic, gum tragacanth, agar agar, xanthan gum, alginates.

As used herein the term "water-soluble alcohol" is meant to designate a pharmaceutically acceptable, liquid monohydric or polyhydric alcohol which can be mixed with water to form a uniform solution in a quantity of at least 10 volumes of alcohol per 100 volumes of

water. Examples of such alcohols are ethanol, n-propanol, iso-propanol, glycerol, propylene glycol, 1,3-butylene glycol and polyethylene glycols having a molecular weight comprised between 100 and 600 Dalton.

### **REMOVAL FROM BLISTER TEST**

The compositions to be tested are manufactured according to the process described in example 1 and dosed into cylindrical cavities of circular cross-section having a diameter of 25 mm of a blister packaging made of PVC. The blister is thermo-sealed with an aluminium foil.

The blisters are then stored in a climatic chamber at 40°C and 75% relative humidity for 10 weeks. After this period they are left at 25°C and 60% relative humidity for 24 hours.

For each product to be tested a panel consisting of 5 expert panellists is given 5 samples of the formulation each, and the panellists are asked to remove the composition from the blister where it is packaged by pressing with the thumb on the plastic wall of the cavity until the composition is expelled from the cavity through the aluminium foil. After the composition has been expelled the remaining aluminium sealing film is removed and the plastic cavity is visually inspected. The panellist are asked to give a sample the rating "Failed" if residues exceeding 0,5 mm in any dimension can be seen in the empty cavity. Otherwise the rating "Passed" must be assigned.

### **EXAMPLES**

#### **Example 1**

2080,8 g of a 85% solution of glycerine in water are heated in an Erweka SG3W reactor to 65-75 °C. 288 g of pig skin gelatine of 240 degrees Bloom are slowly and continuously added during approximately 4 minutes until complete solubilisation has taken place. The mixture is stirred for 10 additional minutes. 48 g of lecithin are incorporated and the mixture stirred for 10 minutes. 800 g of almagate are then slowly and continuously added during approximately 15 minutes and the mixture stirred for 20 additional minutes at 75-80°C. 3,2 gr of flavour are successively incorporated and the solution stirred for 5 minutes. 4 g of the molten composition are dosed into the cylindrical cavities of circular cross-

section having a diameter of 25 mm of a blister packaging made of PVC. The blister is thermo-sealed with an aluminum foil.

The composition of each individual cavity is as follows:

| Ingredient       | % wt. |
|------------------|-------|
| Almagate         | 25,00 |
| Gelatine         | 9,00  |
| Glycerine (100%) | 54,74 |
| Water            | 9,68  |
| Lecithin         | 1,50  |
| Flavour          | 0,10  |

Examples 2 to 7

Compositions 2 to 7 were manufactured following the process described in example 1 modified in that 1800,8 gr of the glycerine solution were used, and in that 160 g. of a stabilising agent were added after the complete solubilisation of gelatine had taken place and before the addition of lecithin. After the solubilisation of gelatine the mixture was stirred for 20 minutes and the temperature of the reactor was raised to 75-80°C and 160 g of the stabilising agent were slowly and continuously added during approximately 5 minutes.

The following compositions were manufactured following this process:

| Example | Stabilising agent<br>(Tradename) | Stabilising agent<br>(Chemical nature) | Melting range<br>(°C) |
|---------|----------------------------------|----------------------------------------|-----------------------|
| 2       | Cutline HR                       | Hydrogenated castor<br>oil             | 87-88                 |
| 3       | Compritol 888 ATO                | Glyceryl behenate                      | 71,4-72,2             |

|   |                   |                                    |           |
|---|-------------------|------------------------------------|-----------|
| 4 | Akofine NF        | Hydrogenated<br>cottonseed oil     | 63,4-63,9 |
| 5 | Estol 3745 GDS T2 | Glyceryl distearate<br>80          | 59,0-59,7 |
| 6 | Gelucire 50/13    | Stearoyl macrogol-32<br>glycerides | 50,3-51,0 |
| 7 | Gelucire 44/14    | Lauryl macrogol-32<br>glycerides   | 43,6-44,2 |

To evaluate the contribution of the stabilising agent, the compositions of examples 1 to 7 were subjected to the "removal from blister test" described above with the following results:

| Example | Removal from Blister<br>Test |
|---------|------------------------------|
| 1       | Failed                       |
| 2       | Failed                       |
| 3       | Failed                       |
| 4       | Failed                       |
| 5       | Passed                       |
| 6       | Passed                       |
| 7       | Passed                       |

## CLAIMS

1. Non-tabletting, individually dosed administration forms comprising a composition of at least one pharmaceutically active substance dissolved or dispersed within a matrix material comprising a mixture of at least 0,2% by weight of a gelatine, at least one stabilising agent and at least one water-soluble alcohol and/or water as a solvent, which composition is plastic at elevated temperature, characterised in that
  - a. the stabilising agent is selected from the group consisting of (i) esters of glycerine and fatty acids; (ii) products resulting from the alcoholysis / esterification reaction of such esters of glycerine and fatty acids with polyethyleneglycols; and
  - b. in that the stabilising agent has a melting point in the range of 42° C to 63° C
  - c. in that water is present in an amount not greater than 46% by weight of the composition.
2. Non-tabletting, individually dosed administration forms according to claim 1 wherein the stabiliser is present in an amount greater than 1% by weight of the formulation.
3. Non-tabletting, individually dosed administration forms according to any preceding claim characterised in that they are packaged in blisters or cavities shaped from films.
4. Non-tabletting, individually dosed administration forms according to any preceding claim characterised in that they comprise more than 16% by weight of at least one pharmaceutically active substance.
5. Non-tabletting, individually dosed administration forms according to any preceding claim characterised in that they comprise an antacid.

6. Non-tabletted, Individually dosed administration forms according to any preceding claim characterised in that they comprise at least 10% by weight of the composition of at least one water-soluble alcohol and/or water as a solvent.
7. Non-tabletted, Individually dosed administration forms according to claim 6 characterised in that they comprise more than 46% by weight of the composition of at least one water-soluble alcohol.
8. Non-tabletted, Individually dosed administration forms according to any preceding claim characterised in that it comprises water, preferably in an amount exceeding 1 % wt. of the overall composition.
9. Non-tabletted, Individually dosed administration forms according to any preceding claim characterised in that the composition does not comprise edible gums.
10. A process for producing non-tabletted, Individually dosed administration forms comprising the following steps:
  - forming a composition comprising at least one pharmaceutically active substance dispersed or dissolved within a matrix material comprising a mixture comprising at least 0,2% by weight of a gelatine, at least one stabilising agent and at least one water-soluble alcohol and/or water as a solvent, which is plastic at elevated temperature and, keeping such composition above 37° C in a heating tank.
  - transferring the composition, when it is fluid into a heated dosing apparatus
  - discharging the composition onto a shaped substrate, through a controlled mechanism so that a constant quantity of the fluid formulation material is thereby dosed onto the substrate
  - cooling the composition
  - optionally sealing the substrate containing the composition.

wherein water is present in an amount not greater than 46% by weight of the composition and the at least one stabilising agent is selected from the group consisting of (i) esters of glycerine and fatty acids; (ii) products resulting from the

alcoholysis / esterification reaction of such esters with polyethyleneglycols, and has a melting point in the range of 42° C to 63 °C.

11. A process according to claim 10 wherein the stabiliser is present in an amount greater than 1% by weight of the formulation.
12. A process according to anyone of claims 10 or 11 characterised in that the composition comprises more than 18% by weight of a pharmaceutically active substance.
13. A process according to anyone of claims 10 to 12 characterised in that the pharmaceutically active substances comprise an antacid.
14. A process according to anyone of claims 10 to 13 characterised in that the composition comprises water, preferably in an amount exceeding 1% wt. of the overall composition.
15. A process according to anyone of claims 10 to 14 characterised in that the composition comprises at least 10% by weight of the composition of at least one water-soluble alcohol and/or water as a solvent.
16. A process according to anyone of claims 10 to 15 characterised in that the composition comprises more than 46% by weight of the composition of at least one water-soluble alcohol.
17. A process according to anyone of claims 10 to 16 characterised in that the composition does not comprise edible gums.
18. Process according to anyone of claims 10 to 17, wherein the cavity or blister comprises a material selected from the group consisting of PVC, PVDC, PP, Acclar or laminates such as OPA-Aluminium-PVC.

19. Non-tablet, individually dosed administration forms obtainable by the process of claims 10 to 18
20. Use of at least one stabilising agent selected from the group consisting of (I) esters of glycerine and fatty acids (II) products resulting from the alcoholysis / esterification reaction of such esters with polyethyleneglycols, having a melting point in the range of 42° C to 63° C to facilitate the removal from the blisters or cavities where they have been packaged, of compositions comprising at least one pharmaceutically active substance dispersed or dissolved within a matrix material comprising a mixture of gelatine and at least one water-soluble alcohol and/or water as a solvent, which composition is plastic at elevated temperature.
21. Use according to claim 20 wherein the stabilising agents used in an amount greater than 1% by weight of the composition.
22. Use according to claim 20 wherein the stabilising agents used in an amount greater than 1% by weight of the composition.

## **FORMAS DE ADMINISTRACIÓN MASTICABLES, NO COMPRIMIDAS DOSIFICADAS INDIVIDUALMENTE**

La invención se refiere a formas de administración dosificadas individualmente para compuestos farmacéuticamente activos que consisten en una composición en gel masticable no comprimida envasada en blíster o cavidades, a un procedimiento para la fabricación de dichas formas de administración dosificadas individualmente, a formas de administración dosificadas individualmente que pueden obtenerse por el procedimiento anteriormente citado y al uso de un agente estabilizador para mejorar la facilidad de extracción de la composición de los blisters o cavidades.

Los sistemas de liberación masticables, tales como las gomas de masticar, son un modo muy deseable para la administración oral de compuestos farmacéuticamente activos. Una desventaja de las gomas de masticar es que comprenden generalmente una base de goma insoluble en agua que queda en la boca y que debe ser desechada. Además, muchos compuestos activos pueden tener afinidad con la base de goma dificultando la dosificación precisa.

La solicitud de patente británica nº 2 009 597 describe composiciones antiácidas en forma de gel masticable y deglutible. Las composiciones descritas en este documento se obtienen dispersando un antiácido en una solución que comprende agua, un carbohidrato o alcohol polihídrico como agente de consistencia y una cantidad de agente gelificante suficiente para hacer que la dispersión líquida se endurezca hasta convertirse en un gel autosoportado después de enfriar. En una realización preferida, la dispersión todavía líquida se puede verter antes de enfriarse en moldes de dosis unitaria para dosificación oral y dejarse endurecer.

Este procedimiento, ya no requiere un conformado y envasado separados de las formas sólidas de administración. La forma es proporcionada de modo particular, durante la operación de envasado mediante la aplicación simple de la composición reblandecida a un sustrato con la forma deseada seguido por la solidificación. Ello tiene como resultado una mejora del rendimiento económico de todo el proceso de fabricación.

La solicitud de patente internacional WO 87/00429 describe composiciones de gelatina opacificadas y procedimientos para su fabricación. Las composiciones comprenden grasas, aceites grasos o derivados grasos para mejorar la estabilidad a la luz de los colorantes usados para colorear las composiciones de gelatina. La memoria descriptiva expone que se pueden usar todas las grasas, aceites grasos o derivados grasos de origen natural o sintético, así como los productos parcialmente hidrogenados, con la condición de que sean fisiológicamente inocuos.

Los autores de la presente invención han descubierto ahora que el uso de gelatina como agente gelificante para la fabricación de composiciones masticales, no-comprimidas como las descritas en el estado de la técnica conduce a composiciones que, al envejecer, presentan frecuentemente el problema de que no pueden extraerse fácilmente del envase en el que se han conformado sin dejar residuos en el envase. El problema de dejar residuos en el envase tras la extracción de la composición gelatinosa es particularmente pronunciado cuando las composiciones comprenden altas cantidades de ingredientes alcalinos ya que dichos ingredientes tienden a desestabilizar la matriz de gelatina. El problema es también particularmente pronunciado cuando la forma del envase presenta aristas o porciones con pequeño radio de curvatura.

Los autores de la invención han solucionado este problema mediante la incorporación de un material matriz que comprende una mezcla que comprende gelatina, al menos un alcohol soluble en agua y/o agua como disolvente y al menos un agente estabilizante seleccionado del grupo que consiste en los ésteres de glicerina y ácidos grasos y los productos que resultan de la reacción de alcoholisis / esterificación de dichos ésteres de glicerina y ácidos grasos con polietilenglicoles, teniendo el agente estabilizador un punto de fusión comprendido en el rango de 42° C a 63° C. Ello resulta en formas de administración dosificadas individualmente no comprimidas que comprenden una composición de al menos una sustancia farmacéuticamente activa dispersada o disuelta en el material matriz siendo la composición plástica a temperatura elevada. Dichas formas de administración pueden ser extraídas del envase sin dejar residuos. En una realización preferente de la presente invención, se incorpora solamente un agente estabilizante en el material matriz.

La composición de la presente invención comprende, como ingredientes esenciales, al menos una sustancia farmacéuticamente activa, gelatina presente en una cantidad de al menos 0,2% en peso de la composición, al menos un agente estabilizante tal como se ha descrito anteriormente y al menos un alcohol soluble en agua y/o agua como disolvente estando el agua presente en una cantidad no superior al 46% en peso de la composición. También puede comprender agentes de consistencia que imparten textura y cuerpo al gel final y otros componentes opcionales tales como conservantes, antioxidantes, agentes antiespumantes, edulcorantes, agentes enmascaradores del sabor, colorantes y aromatizantes. En una realización preferente de la presente invención, se utiliza solamente un agente estabilizante.

En una ejecución preferida de la presente invención se incorpora un único agente estabilizante a la composición de la matriz.

Los agentes de consistencia adecuados para la presente invención son azúcares tales como glucosa, sacarosa y fructosa, alcoholes azúcares tales como sorbitol, manitol y maltitol y polisacáridos tales como almidón, celulosa y derivados de la celulosa funcionalizada.

Para garantizar una aceptabilidad por el consumidor se prefiere que las formas de administración dosificadas individualmente, no comprimidas de la presente invención tengan composiciones que no muestran deformación plástica a temperaturas por debajo de 37° C.

La gelatina es una proteína obtenida por extracción de materias primas animales que contienen colágeno tales como piel y huesos que se han tratado previamente por proceso ácido o alcalino. La gelatina disponible de forma comercial contiene de forma típica 84 - 92% de proteínas, 0,1 - 2% de sales, siendo el resto agua.

Las gelatinas disponibles comercialmente se clasifican de acuerdo con la materia prima de la que se han obtenido y de acuerdo con su capacidad para gelificar, que se mide habitualmente como resistencia o grado Bloom del gel.

Aunque se pueden utilizar todos los tipos de gelatina para la fabricación de las formas de administración dosificadas individualmente de la presente invención, se ha encontrado que las gelatinas con un intervalo Bloom comprendido entre 140 y 270 grados Bloom, preferiblemente de 180 a 250 grados Bloom proporcionan una composición con una óptima aceptación por el consumidor en términos de palatabilidad. Las gelatinas obtenidas por tratamiento alcalino son en general preferidas con respecto a las obtenidas por tratamiento ácido.

Se prefiere que las composiciones de la presente invención comprendan gelatina en una cantidad superior al 0,2% en peso de la composición, más preferiblemente una cantidad superior al 1% en peso y todavía más preferiblemente una cantidad superior al 5% en peso de la composición.

El agente estabilizador de la presente invención se selecciona a partir del grupo formado por ésteres de la glicerina y ácidos grasos y los productos originados de la reacción de alcoholisis / esterificación de tales ésteres de la glicerina y ácidos grasos con polietilenglicoles, que tienen un punto de fusión en el intervalo de 42° C a 63° C.

Ejemplos de tales agentes estabilizadores son los mono-, di- y triésteres de glicerina con ácidos grasos y mezclas de los mismos, preferiblemente, los diésteres de glicerina con ácidos grasos. Los ácidos grasos preferidos son los seleccionados del grupo que consiste en ácidos grasos saturados o insaturados con 10 a 20 átomos de carbono, preferiblemente con 16 a 18 átomos de carbono. Ejemplos de ácidos grasos de este tipo son el láurico, el oléico, el linolénico, el linoléico, el palmítico y el esteárico. Un ejemplo de un ester comercialmente disponible preferido es el Estol ® 3745 GDS T2 de Uniqema. Otros ejemplos de agentes estabilizadores son los productos de la reacción de alcoholisis / esterificación de los ésteres de glicerina y ácidos grasos mencionados anteriormente. Ejemplos preferidos son los productos de reacción de alcoholisis / esterificación del aceite de semilla de palma hidrogenado o del aceite de palma hidrogenado con polietilenglicol (PEG 1500) tales como Gelucire ® 44/14 y Gelucire ® 50/13 de Gattefossé.

En una realización de la invención el estabilizante está presente en una cantidad superior al 1% en peso de la formulación.

En una realización de la presente invención el disolvente o los disolventes presentes en la composición se utilizan en una cantidad de al menos el 10% en peso, más

preferiblemente superior al 25% en peso y todavía más preferiblemente superior al 50% en peso de la composición.

En una realización preferida de la invención la composición comprende más del 46% en peso de la composición de al menos un alcohol soluble en agua.

En otra realización de la presente invención la cantidad de agua de las composiciones presentes no es superior al 46% en peso, preferiblemente no es superior al 35% en peso, más preferiblemente no es superior al 25% en peso y todavía más preferiblemente no es superior al 15% en peso de la composición.

Las composiciones de la presente invención comprenden al menos una sustancia farmacéuticamente activa que se dispersa o se disuelve en el material matriz cuando está en estado fundido. La sustancia farmacéuticamente activa no necesita estar en ninguna forma específica para su incorporación con éxito en el material matriz fundido, en particular, no se requiere y tampoco se prefiere que la sustancia farmacéuticamente activa se proporcione como un componente de una matriz de soporte fibrosa preparada por un proceso de flujo rápido.

En otra realización de la presente invención las formas de administración no comprimidas, dosificadas individualmente comprenden más del 18% en peso de una sustancia farmacéuticamente activa.

Las sustancias farmacéuticamente activas adecuadas que pueden estar contenidas en las formas de administración dosificadas individualmente de la presente invención pueden variar ampliamente y representar por lo general cualquier combinación de fármaco estable. Categorías descriptivas y ejemplos específicos incluyen:

**a) ANTIACIDOS:**

- i) Sales inorgánicas u orgánicas de aluminio como por ejemplo alantoinato de aluminio, el aminoacetato de aluminio, el fosfato de aluminio, el silicato de aluminio, el glucopheptanoato de aluminio, o el poligalacturonato de aluminio.

- ii) Sales inorgánicas u orgánicas de bismuto como por ejemplo el aluminato de bismuto, el carbonato de bismuto, el silicato de bismuto, el subcarbonato de bismuto o el citrato de bismuto.
  - iii) Sales inorgánicas u orgánicas de calcio como por ejemplo el fosfato cálcico o el aminoacetato de calcio.
  - iv) Sales inorgánicas u orgánicas de magnesio como el carbonato magnésico, el carbonato básico de magnesio, el fosfato magnésico o el silicato magnésico.
  - v) Óxidos e hidróxidos tales como óxido de aluminio, el algeltrato (hidróxido de aluminio), óxidos o hidróxidos de magnesio o de calcio.
  - vi) Sales mixtas de aluminio y sodio como el silicato, sales mixtas de aluminio y magnesio como la hidrotalcita (carbonato básico de aluminio y magnesio), el almagato (carbonato básico de aluminio y magnesio) o el magaltrato (sulfato básico de aluminio y magnesio), sales mixtas de bismuto y magnesio como el silicato magnésico y aluminosilicatos de magnesio como el simaltrato o el almasillato
  - vii) Bicarbonatos tales como el sódico o el potásico
  - viii) Glicina
  - ix) Acido algínico y sus sales
- y mezclas de los mismos

**b) PRINCIPIOS ACTIVOS PARA LA ÚLCERA PEPTICA Y EL REFLUJO GASTROESOFÁGICO**

Ranitidina\*, Nizatidina, Famotidina, Cimetidina, Roxatidina, Pifatidina, Roxatidina, Sufotidina, Lafutidina, Osutidina, Pantoprazol, Omeprazol, Lansoprazol, Esomeprazol, Rabeprazol, Esaprazol, Pariprazol, Aripiprazol, Lemnopraxol, Amoxicilina, Trospectomicina, Claritromicina, Acexamato de zinc, Cetraxato, Rotraxato, Dosmalfato, Flavalfato, Sucralfato, Sales de bismuto como el citrato o el subsalicilato, Triletida, Dicloguamina, Sulfoxazina, Rioprostil, Ritipenem, Trimoprostilo, Benexato, Pramipida, Misoprostol, Alaptida, Proglumida, Azuletil, Trepenona, Polienfosfatidilcolina, Plaunotol, Troxipida, Midorlamin, Ecabet, Quinotolast, Sulglicotida, Nitazoxanida, Revaprazan, y mezclas de los mismos

**c) PRINCIPIOS ACTIVOS PARA LOS DESORDENES GASTROINTESTINALES FUNCIONALES; PROPULSIVOS**

Metoclopramida, Cinitaprida, Cleboprida, Cisaprida, Zacoprida, Mosaprida, Itoprida, Prucaloprida, Domperidona, Ecabaprida, Policarbofilo cálcico, Tegaserod, y mezclas de los mismos

**d) LAXANTES**

Sennatin, Senósidos A+B, Glycerol, Picosulfato, Lactitol, Bisacodilo, Polietilenglicol, Lactulosa, Carbonato básico de magnesio, y mezclas de los mismos

**e) PRODUCTOS CONTRA LA OBESIDAD**

Orlistat, Amfebutamona, Bupropión, Dietilpropión, Sibutramina, Fluoxetina, Metaraminol, Mazindol, Gonadotropina coriónica, Fentermina, Metamfetamina, Fendimetrazina, Benzfetamina, Fenilpropanolamina, Fenproporex, y mezclas de los mismos

**f) DIGESTIVOS; PREPARACIONES ENZIMÁTICAS**

Amilasa, Celulasa, Lactasa, Lipasa, y mezclas de los mismos

**g) VITAMINAS**

Mezclas de vitaminas, mezclas de oligoelementos, y mezclas de los mismos

**h) ESTIMULANTES DEL APETITO**

Pizotifeno, Criptoheptadina, Camlitina, Stollmina, y mezclas de los mismos

**i) AGENTES ANTITROMBÓTICOS; INHIBIDORES DE LA AGREGACIÓN PLAQUETARIA**

Ditazol, Ácido acetilsalicílico, Trifusal, Epoprostenol, Eptifibatida, Heparina, Clopidrogel, Dipyridamol, Abciximab, Ticlopidina, Dalteparina, Danaparoid, Warfarina, Fenindiona, Dicumarol, Epoprostenol, Enoxaparina, Nadroparina, Antitrombina III, Indobufén, Pamaparina, Tinzaparina, Dermatan, Desirudina, Reviparina, Trombomodulina, Bivalirudina, Ardeparina, Lepirudina, Tifacogin,

Fondaparina, Fenprocumona, Certoparina, Bemiparina, Idraparinux, Acenocumarol, Gabexato, Sulodexida, Defibrotida, Isbogrel, Cilostazol, Ciprosteno, Ataprost, Sulotrobán, Taprosteno, Cloricromeno, Plcotamida, Alprostadi, Sulfinpirazona, Beraprost, Daltrobán, Variprost, Satrigel, Sarpogrelato, Tirofiban, Ecraprost, Lamifiban, Lefradafiban, Xemilofiban, Policosinol, Roxifiban, Lotrafiban, Sibrafiban, Alnidofbatida, Orbofiban, Argatrobán, Tidlomarol, y mezclas de los mismos

**j) PREPARACIONES ANTIANÉMICAS PREPARACIONES DE HIERRO TRIVALENTE**

Ferritina, Proteinsuccinato férrico, Dextrano férrico, y mezclas de los mismos

**k) ANTIARRÍTMICOS**

Quinidina, Esmolol, Pirmenol, Acecainida, Pilsicainida, Recainam, Penticainida, Flecainida, Adenosina, Lidocaina, Metoprolol, Propranolol, Nadolol, Oxprenolol, Fenitoina, Acebutolol, Sotalol, Carteolol, Medigoxina, Procainamida, Bretilio, Amlodarona, Disopiramida, Mexiletina, Moracizina, Tocainida, Propafenona, Barucainida, Alprenolol, Otenzepad, Verapamilo, Diprafenona, Etacizin, Bidisomida, Arotinolol, Cibenzolina, Tiracizina, Pindolol, Diltiazem, Atenolol, Dofetilida, Tedisamil, Sematilida, Sotalol, Almokalant, Nifekalant, Ibutilida, Landolol, Dronedarona, Talinolol, Tecadenoson, Digoxina, Indenolol, Prajmalio, Aprindina, Bunaftina, Butobendina, Lorajmina, Lorcainida, y mezclas de los mismos

**l) ESTIMULANTES CARDIÁCOS, NITRATOS ORGÁNICOS**

Mononitrato o Dinitrato de Isosorbida, Nitroglicerol, Tetranitrato de Pentaeritritilo, Molsidomina, y mezclas de los mismos

**m) ANTIHIPERTENSIVOS; ANTAGONISTAS DE ADRENORECEPTORES ALPHA**

Doxazosina, Urapidil, Nipradilol, Indoramina, Prazosina, Labetalol, Amosulalol, Terazosina, Monatepilo, y mezclas de los mismos

**n) DIURÉTICOS**

Triamtereno, Canrenoato, Espironolactona, Furosemida, Torasemida, Cicletanina, Piretanida, Clorotiazida, Clortalidona, Hidroflumetazida, Bendroflumetazida, Metidiotiazida, Politiazida, Clopamida, Quinetazona, Bumetanida, Indapamida, Xipamida, Ciclopentiazida, Canrenona, Docarpamina, Hidroclorotiazida, Metolazona, Azosemida, Anaritida, Ularitida, Ecadotril, Candoxatrilo, Amilorida, Ácido etacrínico, Conlvaptán, Telmisartán, Mebutizida, y mezclas de los mismos

**o) VASODILADORES PERIFÉRICOS**

Dihidroergocristina, Piracetam, Nicergolina, Vinburnina, Cadralazina, Flunarizina, Metergolina, Hidralazina, Fasudil, Nicorandil, Linsidomina, Sildenafil, Cinarizina, Heptaminal, Almitrina, Raubasina, Pentoxifilina, Trimetazidina, Buflomedilo, Alprostadil, Brovincamina, Cinepazet, Dilazep, Lidoflazina, Molsidomina, Nicorandil, Nifedipino, Trapidil, Viskenit, y mezclas de los mismos

**p) VASOPROTECTORES**

Diosmina, Hidrosmina, Hesperidina, Troxerutina, y mezclas de los mismos

**q) ANTIHIPERTENSIVOS – AGENTES BETA BLOQUEANTES SELECTIVOS**

Atenolol, Esmolol, Carteolol, Metoprolol, Bisoprolol, Carvedilol, Nebivolol, Propranolol, Tertatolol, Betaxolol, Cetamolol, Nipradilol, Tilisolol, Mepindolol, Nadolol, Oxprenolol, Acebutolol, Sotalol, Timolol, Labetalol, Penbutolol, Celiprolol, Amosulolol, Alprenolol, Cloranolol, Bopindolol, Soquinolol, Arotinolol, Pindolol, Talinolol, Esatenolol, Indenolol, Befunolol, Bevantolol, Bucamololo, Bunitrolol, Butofilolol, Carazolol, Lervonoprolol, Nifenalol, Rescimetol, Bunazosina, Doxazosina, Guanabenz, Guanadrel, Guanfacina, Guanoxabenz, Indoramina, Rilmenidina, Lofexidina, Naftopidil, Prazosina, y mezclas de los mismos.

**r) BLOQUEANTES DEL CANAL DE CALCIO SELECTIVOS CON EFECTOS PRINCIPALMENTE VASCULARES**

Amlodipina, Nisoldipino, Nicardipino, Nitrendipino, Felodipino, Anipamilo, Zonisamida, Benidipino, Darodipino, Tiapamilo, Tetrandrino, Lercanidipino, Gallopamilo, Bepridil, Diproteverina, Isradipino, Franidipino, Nivaldipino,

Levetiracetam, Nimodipino, Verapamilo, Amlodipino, Fasudil, Dotarizina, Lacidipino, Lomertizina, Cilnidipino, Nifedipino, Diltiazem, Felodipino, Monatepilo, Fentofarona, Sildenafil, Efenidipino, Manidipino, Barnidipino, Elgodipino, Pranidipino, Furaldipino, Clandelato, y mezclas de los mismos.

**s) AGENTES QUE ACTUAN EN EL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA; INHIBIDORES ACE**

Enalapril, Ramipril, Quinapril, Captopril, Perindopril, Fosinopril, Trandolapril, Cilazapril, Lisinopril, Espirapril, Moexipril, Delapril, Alacepril, Enalaprilat, Benazepril, Fentapril, Zofenopril, Fosinoprilat, Utibapril, Temocapril, Ceranapril, Zofenoprilat, Imidapril, y mezclas de los mismos.

**t) ANTAGONISTAS DE ANGIOTENSINA II**

Candesartán, Losartán, Eprosartán, Irbesartán, Valsartán, Tasosartán, Telmisartán, Olmesartán, y mezclas de los mismos.

**u) REDUCTORES DEL COLESTEROL Y LOS TRIGLICÉRIDOS**

Atorvastatina, Lovastatina, Eptastatina, Simvastatina, Fluvastatina, Dalvastatina, Itavastatina, Rosuvastatina, Pravastatina, Probucol, Policosanol, Ciprofibrato, Fenofibrato, Benzafibrato, Clorofibrato, Filicol, Gemfibrozilo, Benfluorax, Colestiramina, Fitoesteroles, Acipimox, Binifibrato, Clinofibrato, Colestilan, Dietilaminoetil dextrano, colestrol, Etroxato, Etofibrato, Gugulipid, Meglitol, Melinamida, Nicotrol, Omacor, Pirifibrato, Sorbinicato, Sulodexida, Ácido sulfónico, y mezclas de los mismos.

**v) ESTROGENOS; CONTRACEPTIVOS FEMENINOS**

Estradiol, Etilloestradiol, Noretisterona, y mezclas de los mismos.

**w) PRINCIPIOS ACTIVOS UTILIZADAS EN LA HIPERTROFIA BENIGNA DE PRÓSTATA**

Extracto de Pigeum, Alfuzosina, Dutasterida, Finasterida, Oxendolona, Tamsulosina, y mezclas de los mismos.

**x) HOMEOSTASIS DEL CALCIO; HORMONAS ANTIPARATIROIDES**

Calcitonina, Elcatonina, y mezclas de los mismos.

**y) AGENTES ANTINEOPLÁSTICOS**

Ameticina, Atrimustina, Diaziquona, Espiromustina, Melfalán, Elmustina, Estramustina, Ranimustina, Dibromomulcitol, Tauromustina, Temozolomida, Carboplatino, Fotemustina, Aranose, Perfosfamida, Eptapiatino, Busulfán, Porfiriomicina, Ifosfamida, Clorambucil, Altretamina, Cisplatino, Lomustina, Improsulfano, Mitobronitol, Mitolactol, Nedaplatino, Oxaliplatino, Prednimustina, Temozolomida, Treosulfano, Trofosfamida, Ciclofosfamida, Metotrexato, Butocin, Capecitabina, Carmofur, Cladribina, Citarabina, Doxifluridina, Enocitabina, Fludarabina, Gemcitabina, Pentostatina, Raltitrexed, Tegafur, Etopósido, Pirarubicina, Aminoglutelmida, Anastrozol, Bicalutamida, Clodronato, Epiostanol, Exemestano, Fadrozol, Flutamida, Formestano, Fulvestrant, Letrozol, Mepitiostano, Nilutamida, Tamoxifeno, Toremifeno, Trilostano, Krestin, Lentinan, Picibanil, Procodazol, Sizofirán, Ukrain, Virulzin, Alitretinoln, Amsacrina, Bexaroteno, Docetaxel, Irinotecán, Mitofosina, Mitoxantrona, Nitracrina, Bortezomib, Paclitaxel, Porfimer, Razoxano, Sobuzoxano, Tenipósido, Topotecán, Vindesina, Vinorelbina, Gefitinib, Imatinib; Bleomicina, Megestrol, Lenograstim, y mezclas de los mismos.

**z) PRODUCTOS ANTIINFLAMATORIOS Y ANTIREUMÁTICOS**

Acetofenaco, Diclofenaco, Ketorolaco, Meloxicam, Naproxeno, Piroprofeno, Acemetacina, Aldofenaco, Amfenaco, Ampiroxicam, Azapropazona, Bufexamaco, Butibufeno, Carprofeno, Condrotina, Clometacina, Clidnaco, Dextetoprofeno, Difenpiramida, Droxicam, Emorfazona, Ácido enfenámico, Epirizol, Etersalato, Fenbufén, Fentiazaco, Feprazona, Flunoxaprofeno, Flurbiprofeno, Guaimesal, Ibuprofeno, Indometacina, Ketoprofeno, Lonazolaco, Mabuprofeno, Nabumetona, Nimesulida, Oxametacina, Parsalmida, Perisoxal, Piroxicam, Pranoprofeno, Proglumetacina, Proquazona, Ácido proticínico, Sulindaco, Talniflumato, Ácido Tolfenámico, Tolmetina, Zaltoprofeno, Benclidamina, Etofenamato, Felbinaco, Fepradinol, Idocrilamida, Loteprednol, Vessiflex, Glucosalina, Celecoxib, Ácido hialurónico, Meclofenamato, Piroxeno, Tenoxicam, Valdecoxib, Etoricoxib, Rofecoxib, y mezclas de los mismos.

**aa) BISFOSFONATOS**

Risedronato, Tiludronato, Clodronato, Pamidronato, Etidronato, Alendronato, Zoledronato, Cimidronato, Neridronato, Olpadronato, Mlnodronato, Ibandronato, y mezclas de los mismos.

**bb) ANALGÉSICOS**

Ácido acetilsalicílico, Paracetamol, Codeína, Dihidrocodeína, Dexibuprofeno, Alminoprofeno, Carbasalato, Desflurano, Diflunisal, Enflurano, Etomidato, Floctafenina, Fosfosal, Isoflurano, Isonixino, Ketorolaco, Lornoxicam, Clonixinato, Midazolam, Mofezolaco, Naproxeno, Nefopam, Propofol, Rimazollo, Rofecoxib, Ropivacaína, Sevoflurano, Parecoxib, Propacetamol, Zaltoprofeno, Acemetacina, Sulindaco, Indometacina, Ácido mefenámico, Ketoprofeno, Diclofenaco, Piroxicam, Flupirtina, Mofezolaco, Ibuprofeno, Fenoprofeno, Flurbiprofeno, Amtolmentina, Fepradinol, Celecoxib, Valdecoxib, Etoricoxib, Fluproquazone, Nefopam, Astaxantina, y mezclas de los mismos.

**cc) PREPARACIONES ANTIMIGRAÑOSAS**

Almotriptan, Propofol, Gabapentina, Zonisamida, Lisinopril, Valproato, Pirprofeno, Indoramina, Lidocalina, Metoprolol, Ergotamina, Clproheptadina, Propranolol, Plzotifeno, Flunarizina, Nadolol, Metergolina, Ketoprofeno, Metisergida, Bucizina, Timolol, Tiaspirona, Topiramato, Somatostatina, Etiracetam, Cinarizina, Dihidroergotamina, Matricaria, Dronabinol, Dotarizina, Lomerizina, Ibuprofeno, Sumatriptán, Naratriptán, Donepezil, Zolmatriptán, Naproxeno, Rizatriptán, Montelukast, Frovatriptán, Toxina Botulínica, Alniditán, Avitriptán, Eletriptán, Metoclopramida, Targinina, Aminoflilina, Ácido tolfenámico, Isometepteno, y mezclas de los mismos.

**dd) ANTIEPILEPTICOS**

Fenobarbital, Clonazepam, Felbamato, Fosfentoina, Gabapentina, Lamotrigina, Levetiracetam, Oxcarbazepina, Tiagabina, Topiramato, Valproato, Vigabatrina, Zonisamida, Milacemida, Denzimol, Bretazenil, Eterobarbo, Diazepam, Clometiazol, Clonazepam, Clobazam, Mefobarbital, Mefenitoína, Primidona, Acetazolamida, Valpromida, Ralitolina, Fengabina, Licarbazepina, Lorazepam, Antiepilepsirina, Rufinamida, Zaleplón, Abecamillo, Losigamona, Selfotel, Mldafotel,

Remacemida, Carbamazepina, Etosuximida, Metsuximida, Retigabina, Valnoctamida, y mezclas de los mismos.

#### ee) ANTIPSICÓTICOS

Haloperidol, Sulpirida, Blonanserina, Espiperona, Rimcazol, Isofloxitepin, Remoxiprida, Emonaprida, Bretanezil, Zuclopentixol, Veraliprida, Bromperidol, Droperidol, Trifluoperazina, Bromazepam, Levopromazina, Fluopromazina, Perfenazina, Tioridazina, Clorprotixeno, Flufenazina, Periclazina, Tiotixeno, Flupentixol, Benperidol, Fluspirileno, Pimozida, Clozapina, Pipotiazina, Loxapina, Tiaprida, Zotepina, Sultoprida, Carbonato de Litio, Asenapina, Tiaspirona, Ritanserina, Tandospirona, Amperozida, Clospiramina, Nalmefeno, Proclorperazina, Amisulprida, Levosulpirida, Risperidona, Promazina, Perospirona, Arpiprazol, Clorpromazina, Carpipramina, Iloperidona, Remoxeprida, Carbamazepina, Olanzapina, Quetiapina, Ziprasidona, Valproato, Azaperona, Ciamemazina, Timiperona, Bifeprunox, y mezclas de los mismos.

#### ff) ANXIOLÍTICOS

Diazepam, Clorazepato, Piridoxina, Sulpirida, Lorazepam, Fenobarbital, Meprobamato, Buspirona, Suriclona, Citalopram, Brotizolam, Adinazolam, Etizolam, Bretazenil, Medicar, Enciprazina, Loflazepato, Propranolol, Clordiazepóxido, Hidroxizina, Trifluoperazina, Oxazepam, Medazepam, Clonazepam, Oxprenolol, Bromazepam, Clobazam, Nordazepam, Ketazolam, Halazepam, Alprozolam, Flufenazina, Clorimipramina, Venlafaxina, Ritanserina, Ipsapirona, Tandospirona, Buspirona, Pazinadona, Flesinoxano, Fluoxetina, Selfotel, , Zatosetrón, Pagoclona, Carpipramina, Sunepitron, Sertralina, Paroxetina, Ciclobenzaprina, Ciamemazina, Valnoctamida, Clotiazepam, y mezclas de los mismos.

#### gg) ANTIDEPRESIVOS

Citalopram, Venlafaxina, Atomoxetina, Clopradona, Binedalina, Sertralina, Femoxetina, Oxaprotilina, Viqualina, Clovoxamina, Milacemida, Brofaromina, Cianopramina, Moclobemida, Midalcipran, Adinazolam, Nefazodona, Azamianserina, Reboxetina, Tianeptina, Toloxatona, Fluvoxamina, Amitriptilina, Imipramina, Trifluoperazina, Fenelzina, Flufenazina, Flupentixol, Isocarboxazida,

Tranilcipromina, Trimipramina, Desipramina, Opiipramol, Nortriptilina, Protriptilina, Doxepina, Carbonato de Litio, Clorimipramina, Dosulepina, Trazodona, Butriptilina, Viloxazina, Maprotilina, Amoxapina, Lofepramina, Bupropion, Ritanserina, Doconexento, Paroxetina, Ipsapirona, Fengabina, Tandospirona, Setiptilina, Anfebutamona, Lazabemida, Flesinoxano, Adrafinilo, Ademetionina, Modafinilo, Litoxetina, Fluoxetina, Ceronapril, Ceridamina, Beloxepina, Sunepitron, Agomelatina, Aprepitant, Amineptina, Nomifensina, Picolinato de cromo, y mezclas de los mismos..

#### hh) TRATAMIENTO DE LA DEPENDENCIA DEL ALCOHOL

Acamprosato, Vigabatrina, Diazepam, Disulfiram, Ritanserina, Naltrexona, Nalmefeno, Carbamazepina, Hidroxibutirato, Nitrefazol, Metadoxina, y mezclas de los mismos.

#### ii) DESCONGESTIONANTES NASALES

Pseudoefedrina, Fluticasona, Indanazolina, Tinazolina, Ipratropio, y mezclas de los mismos.

#### jj) PRINCIPIOS ACTIVOS PARA EL ASMA Y LAS ENFERMEDADES OBSTRUCTIVAS DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS

Salmeterol, Fenoterol, Ipratropio, Fluticasona, Beclometasona, Flutropio, Talniflumato, Terbutalina, Oxitropio, Rolipram, Seratrodast, Pranlukast, Formoterol, Albuterol, Salbutamol, Midesteina, Tiotropio, Sibenadet, Roflumilast, Aminofilina, Budesónida, Almitrina, Glicopirrolato, Bambuterol, Mabuterol, Procaterol, Tulobuterol, Rimiterol, Reproterol, Pirbuterol, Daltrobán, Ramatrobán, Tomelukast, Ibudilast, Pobilukast, Zafirlukast, Montelukast, Metilprednisolona, Dexametasona, Triamcinolona, Tipredano, Mometasona, Loteprednol, Flunisolida, Hidrocortisona, y mezclas de los mismos.

#### kk) EXPECTORANTES O ANTITUSSÍGENOS

Carbocisteína, Citolona, Dropropizina, Cloperastina, Ozagrel, Nesosteína, Levodropropizina, Cistinexina, Dextrometorfano, Gualmesal, Nepinalona, Fudosteína, Quinidina, Hidrocodona, Noscapina, Clorfeniramina, y mezclas de los mismos.

## II) ANTIHISTAMÍNICOS PARA USO SISTÉMICO

Terfenadina, Ebastina, Dexclorfeniramina, Azelastina, Acrivastina, Emedastina, Loratadina, Picumast, Difenhidramina, Prometazina, Fenclozina, Levocabastina, Desloratadina, Cinarizina, Setastina, Tagorizina, Mizolastina, Cetirizina, Tazifilina, Epinastina, Olopatadina, Bepotastina, Rupatadina, Norastemizol, Triprolidina, Fexofenadina, Ketotifeno, Azatadina, Clemastina, Bromfeniramina, y mezclas de los mismos.

### mm) ANTISÉPTICOS BUCALES

Clorhexidina, Cloramina T, Cloruro de benzalconio, y mezclas de los mismos.

### nn) OTROS

Sulfametoxazol, Centella Asiática, Folinato Cálcico, Palmidrol, Tiomucasa, Glucomanano, Leucocianidol, Lisado bacteriano, Espagul, y mezclas de los mismos.

Se prefiere que las sustancias activas que pueden estar presentes en las composiciones de la presente invención se seleccionen de entre el grupo de sustancias activas no lipofílicas. Las sustancias farmacéuticamente activas preferidas son compuestos antiácidos. Los antiácidos preferidos para su uso en la invención son por lo general sales carbonato o hidróxicarbonato de calcio, magnesio, aluminio o bismuto y combinaciones de las mismas, y por lo general son muy insolubles en agua. Se incluyen en esta invención otros antiácidos tales como bicarbonato sódico, bicarbonato de calcio y otros carbonatos, silicatos y fosfatos. Los antiácidos preferidos son antiácidos de aluminio y magnesio, tales como, por ejemplo, hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio y también son preferidos los hidroxicarbonatos o sulfatos de aluminio y magnesio cristalinos tales como hidrotalcita, magaldrato y almagato. Se prefiere en particular el almagato. Se pueden utilizar si se desea mezclas de los compuestos antiácidos. Cuando se utilizan antiácidos como sustancias farmacéuticamente activas, éstos se encuentran presentes en cantidades comprendidas entre el 5 y el 50% en peso de la composición, preferiblemente entre el 10 y el 45% en peso de la composición y todavía más preferiblemente entre el 20 y el 35% en peso de la composición.

Las composiciones de la presente invención comprenden preferiblemente agua, más preferiblemente al menos 1% en peso de agua y no comprenden gomas comestibles.

La presente invención se refiere también a un procedimiento para producir formas de administración dosificadas individualmente no comprimidas que comprende las etapas de: (a) formar una composición que comprende al menos una sustancia farmacéuticamente activa dispersada o disuelta en un material matriz que comprende una mezcla de gelatina, al menos un agente estabilizador y al menos un alcohol soluble en agua y/o agua como disolvente, que es plástica a temperatura elevada y mantener dicha composición por encima de 37° C en un depósito de calentamiento, (b) transferir la composición, cuando está fluida a un aparato de dosificación calentado, (c) descargar la composición sobre un sustrato preformado, a través de un mecanismo controlado de modo que se dosifique sobre el sustrato una cantidad constante del material de la formulación fluida, (d) enfriar la composición, en el que el/los agente(s) estabilizador(es) presente(s) en la composición se selecciona(n) del grupo formado por ésteres de la glicerina y ácidos grasos y productos originados por la reacción de alcoholisis / esterificación de tales ésteres con polietilenglicoles y tiene un punto de fusión en el intervalo de 42° C a 63° C y (e) opcionalmente sellar el sustrato que contiene la composición.

Una realización opcional de la presente invención es que se coloque sobre la superficie interna de una cavidad o un blister, antes de la etapa (c) del procedimiento anteriormente citado, un agente separador que reduce la adhesión. Ejemplos de tales agentes separadores que reducen la adhesión son lecitina, talco, almidón, vaselina y grasas que son fluidas a 25°C.

Es una realización preferida de la presente invención que las cavidades o blister de las formas de administración dosificadas individualmente estén realizadas de un material seleccionado a partir de PVC (cloruro de polivinilo), PVDC (cloruro de polivinilideno), PP (polipropileno), Acilar o estratificados tales como OPA-Aluminio-PVC (poliamida orientada-aluminio-cloruro de polivinilo). Se prefiere de forma particular el PVC.

Los procedimientos de fabricación descritos y reivindicados en la solicitud de patente europea número 0 250 578, que se incorporan explícitamente como referencia, se

modifican mediante la adición del agente estabilizador a la composición que se va a procesar y constituyen en esta forma modificada realizaciones preferidas particulares del procedimiento de la presente invención.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de al menos un agente estabilizador seleccionado del grupo formado por (i) ésteres de la glicerina y ácidos grasos y (ii) productos originados por la reacción de alcoholisis / esterificación de tales ésteres con polietilenglicoles y que tienen un punto de fusión en el intervalo de 42°C a 63°C para facilitar la extracción de los blisters o cavidades en las que se han envasado, de composiciones que comprenden sustancias farmacéuticamente activas dispersadas o disueltas en un material matriz que comprende una mezcla de gelatina y al menos un alcohol soluble en agua y/o agua como disolvente, siendo dicha composición plástica a temperatura elevada.

Tal y como se utiliza en la presente memoria, la expresión "composición plástica a elevada temperatura" se utiliza para designar una composición que puede moldearse a temperaturas comprendidas entre 45° C y 120° C y que mantiene su forma moldeada después de enfriarse a 20° C.

Tal y como se utiliza en la presente memoria, la expresión "punto de fusión" se utiliza para designar la temperatura a la que se funde la última partícula visible de una pequeña columna de sustancia introducida en un capilar tal como se describe en la Farmacopea Europea 2.2.14. Un aparato adecuado para esta determinación es el "Melting Point Apparatus B-540" disponible de Büchi Labortechnik AG.

Tal y como se utiliza en la presente memoria, la expresión "forma de administración no comprimida" se utiliza para referirse a cualquier forma que no se ha fabricado utilizando procedimientos convencionales de preparación de comprimidos mediante compresión tales como la compresión de composiciones granulares o en polvo en una prensa excéntrica o rotativa.

Tal y como se utiliza en la presente memoria, el término "goma comestible" se utiliza para referirse a gomas de polisacáridos que comprenden, entre otros, goma arábiga, goma tragacanto, goma agar, goma xantano, alginatos.

Tal y como se utiliza en la presente memoria, el término "alcohol soluble en agua" se utiliza para designar un alcohol monohídrico o polihídrico líquido farmacéuticamente aceptable que puede mezclarse con agua para formar una solución uniforme en una cantidad de al menos 10 volúmenes de alcohol por 100 volúmenes de agua. Ejemplos de tales alcoholes son etanol, n-propanol iso-propanol, glicerol, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, polietilenglicoles con un peso molecular comprendido entre 100 y 600 Dalton.

#### **ENSAYO DE EXTRACCIÓN DEL BLISTER**

Se fabrican las composiciones a ensayar conforme al procedimiento descrito en el ejemplo 1 y se dosifican en las cavidades cilíndricas de sección transversal circular con un diámetro de 25 mm de un envase blister realizado en PVC. Se termosella el blister con una lámina de aluminio.

Se almacenan los blisters en una cámara climática a 40°C y humedad relativa del 75% durante 10 semanas. Después de este período se dejan a 25°C y humedad relativa del 60% durante 24 horas.

Para cada producto a ensayar se suministran a un grupo formado por 5 expertos 5 muestras de cada formulación y se pide a los expertos que extraigan la composición del blister en el que están envasadas deformando la cavidad de plástico presionando con el dedo pulgar en la pared de plástico de la cavidad hasta que la composición es expulsada de la cavidad a través de la lámina de aluminio. Después de haber expulsado la composición, se retira el resto de la lámina de sellado de aluminio y se inspecciona visualmente la cavidad plástica. Se les pide a los expertos que den a la muestra la valoración "Falla" si pueden apreciarse residuos que superan 0,5 mm en cualquier dimensión en la cavidad vacía. En caso contrario, se deberá asignar la valoración "Pasa".

#### **EJEMPLOS**

##### **Ejemplo 1**

Se calientan 2060,8 g de una solución al 85% de glicerina en agua en un reactor Erweka SG3W hasta 65-75 °C. Se añaden de forma lenta y continua durante aproximadamente 4 minutos, hasta que tiene lugar la solubilización completa, 288 g de gelatina de piel de cerdo de 240 grados Bloom. La mezcla se agita durante 10 minutos adicionales. Se incorporan 48 g de lecitina y se agita la mezcla durante 10 minutos. Seguidamente se añaden durante aproximadamente 15 minutos de forma lenta y continua 800 g de almagato y la mezcla se agita durante otros 20 minutos a 75-80°C. Se incorporan de forma sucesiva 3,2 g de aromatizante y se agita la solución durante 5 minutos. Se dosifican 4 g de la composición fundida a cavidades cilíndricas de sección transversal circular que tienen un diámetro de 25 mm de un envase blister realizado en PVC. Se termosella el blister con una lámina de aluminio.

La composición de cada cavidad individual es tal como sigue:

| Ingrediente      | % en peso |
|------------------|-----------|
| Almagato         | 25,00     |
| Gelatina         | 9,00      |
| Glicerina (100%) | 54,74     |
| Agua             | 9,66      |
| Lectina          | 1,50      |
| Aromatizante     | 0,10      |

**Ejemplos 2 a 7**

Se fabricaron las composiciones 2 a 7 siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 modificado en que se utilizaron 1900,8 g de solución glicerina y que se añadieron 160 g de un agente estabilizador después de que había tenido lugar la solubilización completa de la gelatina y antes de la adición de la lecitina. Después de solubilizarse la gelatina, se agitó la mezcla durante 20 minutos, se elevó la temperatura del reactor hasta 75-80°C y se añadieron de forma lenta y continua 160 g de agente estabilizador durante aproximadamente 5 minutos.

Se fabricaron las siguientes composiciones siguiendo este procedimiento:

| Ejemplo | Agente estabilizador<br>(Nombre comercial) | Agente estabilizador<br>(estructura química) | Intervalo de fusión<br>(°C) |
|---------|--------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------|
| 2       | Cutline HR                                 | Acetato de ricino hidrogenado                | 87-88                       |
| 3       | Compritol 888 ATO                          | Behenato de glicerilo                        | 71,4-72,2                   |
| 4       | Akofine NF                                 | Acetato de semilla de algodón<br>hidrogenado | 63,4-63,9                   |
| 5       | Estol 3745 GDS T2                          | Distearato de glicerilo 80                   | 59,0-59,7                   |
| 6       | Gelucire 50/13                             | Glicéridos de Estearoil macrogol-32          | 50,3-51,0                   |
| 7       | Gelucire 44/14                             | Glicéridos de lauril macrogol-32             | 43,6-44,2                   |

Para evaluar la contribución del agente estabilizador, se sometieron las composiciones de los ejemplos 1 a 7 al "ensayo de extracción del blister" descrito anteriormente con los siguientes resultados:

| Ejemplo | Ensayo de<br>extracción del blister |
|---------|-------------------------------------|
| 1       | Falla                               |
| 2       | Falla                               |
| 3       | Falla                               |
| 4       | Falla                               |
| 5       | Pasa                                |
| 6       | Pasa                                |
| 7       | Pasa                                |

## REIVINDICACIONES

1. Formas de administración dosificadas individualmente no comprimidas que comprenden una composición de al menos una sustancia farmacéuticamente activa disuelta o dispersada en un material matriz que comprende una mezcla de al menos 0,2% en peso de gelatina, al menos un agente estabilizador y al menos un alcohol soluble en agua y/o agua como disolvente, siendo dicha composición plástica a temperatura elevada, caracterizadas porque:
  - a. el agente estabilizador se selecciona del grupo formado por (i) ésteres de la glicerina y ácidos grasos y (ii) productos originados por la reacción de alcoholes / esterificación de dichos ésteres de la glicerina y ácidos grasos con polietilenglicoles, y
  - b. el agente estabilizador tiene un punto de fusión en el intervalo de 42° C a 63° C
  - c. el agua está presente en una cantidad no superior al 46% en peso de la composición.
2. Formas de administración dosificadas individualmente no comprimidas, según la reivindicación 1, en las que el estabilizante está presente en una cantidad superior al 1% en peso de la formulación.
3. Formas de administración dosificadas individualmente no comprimidas, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizadas porque están envasadas en blisters o cavidades preformadas a partir de láminas.
4. Formas de administración dosificadas individualmente no comprimidas según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, porque comprenden más del 18% en peso de al menos una sustancia farmacéuticamente activa.
5. Formas de administración dosificadas individualmente no comprimidas, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizadas porque comprenden un antlácido.

6. Formas de administración dosificadas individualmente no comprimidas, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizadas porque comprenden al menos 10% en peso de la composición de al menos un alcohol soluble en agua y/o agua como disolvente.
7. Formas de administración dosificadas individualmente no comprimidas según la reivindicación 6, caracterizadas porque comprenden más del 46% en peso de al menos un alcohol soluble en agua.
8. Formas de administración dosificadas individualmente no comprimidas, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizadas porque comprenden agua, preferiblemente en una cantidad que supera el 1% en peso de la composición total.
9. Formas de administración dosificadas individualmente no comprimidas, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizadas porque la composición no comprende gomas comestibles.
10. Procedimiento para producir formas de administración dosificadas individualmente no comprimidas que comprende las siguientes etapas:
  - formar una composición que comprende al menos una sustancia farmacéuticamente activa dispersada o disuelta en un material matriz que comprende una mezcla de al menos 0,2% en peso de gelatina, al menos un agente estabilizador y al menos un alcohol soluble en agua y/o agua como disolvente, que es plástica a temperatura elevada y mantener dicha composición por encima de 37°C en un depósito de calentamiento.
  - transferir la composición, cuando esté fluida, a un aparato de dosificación calentado
  - descargar la composición sobre un sustrato preformado, a través de un mecanismo controlado de modo que se dosifique de esta forma sobre el sustrato una cantidad constante del material de formulación fluida
  - enfriar la composición

- opcionalmente sellar el sustrato que contiene la composición;

en el que el agua está presente en una cantidad no superior al 46% en peso de la composición y el, al menos uno, agente estabilizador se selecciona del grupo formado por (I) ésteres de la glicerina y ácidos grasos y (II) productos originados por la reacción de alcoholisis / esterificación de dichos ésteres con polietilenglicoles, y tiene un punto de fusión en el intervalo de 42° C a 63° C.

11. Procedimiento, según la reivindicación 10, en el que el estabilizante está presente en una cantidad superior al 1% en peso de la formulación.
12. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 10 ó 11, caracterizado porque la composición comprende más del 18% en peso de una sustancia farmacéuticamente activa..
13. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, caracterizado porque las sustancias farmacéuticamente activas comprenden un antiácido.
14. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13, caracterizado porque la composición comprende agua, preferiblemente en una cantidad que supera el 1% en peso de la composición total.
15. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 14, caracterizado porque la composición comprende al menos 10% en peso de la composición de agua y/o un alcohol soluble en agua como disolvente.
16. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 15, caracterizado porque la composición comprende más del 46% en peso de al menos un alcohol soluble en agua.
17. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 16, caracterizado porque la composición no comprende gomas comestibles.

18. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 17, en el que la cavidad o blíster comprende un material seleccionado del grupo formado por PVC, PVDC, PP, Aclar o estratificados tales como OPA-Aluminio-PVC.
19. Formas de administración dosificadas individualmente no comprimidas que pueden obtenerse por el procedimiento según las reivindicaciones 10 a 18.
20. Uso de al menos un agente estabilizador seleccionado del grupo formado por (i) ésteres de la glicerina y ácidos grasos y (ii) productos originados por la reacción de alcoholisis / esterificación de dichos ésteres con polietilenglicoles, que tienen un punto de fusión en el intervalo de 42 a 63°C para facilitar la extracción de los blísters o cavidades, en las que se han envasado, de composiciones que comprenden al menos una sustancia farmacéuticamente activa dispersada o disuelta en un material matriz que comprende una mezcla de gelatina y al menos un alcohol soluble en agua y/o agua como disolvente, siendo dicha composición plástica a temperatura elevada.
21. Uso, según la reivindicación 20, en el que se utilizan los agentes estabilizantes en una cantidad superior al 1% en peso de la composición.
22. Uso, según la reivindicación 20, en el que se utilizan los agentes estabilizantes en una cantidad superior al 1% en peso de la composición.

Folio 57 extracto  
of

57 58

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 30,881  
FECHA : ABRIL 24 DE 2006

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
Rad: 08-043842-00000-0000 Fac: 2008-05-09 17:33:44  
op. 2020 NUECREACIONES  
Tra: 11 PATENTENYU Eno 378 FASENACIONALI  
Act 411 PRESENTACION Folios: 50

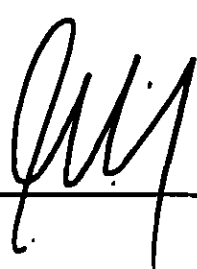
##### CONSIGNACION #####

| DEPOSITANTE       | TIPO PAGO    | BANCO         | CUENTA      | No. PAGO | FECHA PGO  | Vr. PAGO      |
|-------------------|--------------|---------------|-------------|----------|------------|---------------|
| CAVELIER ABOGADOS | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 54929894 | 24/04/2006 | 29,522,500.00 |

##### CONCEPTO #####

| CANT. | RENTISTICO  | CONCEPTO                             | TOTAL CONCEPTO |
|-------|-------------|--------------------------------------|----------------|
| 1     | 50005-01-01 | SOLICITUDES                          |                |
|       |             | 90 INSCRIPCION DE RENUNCIA DE DERECH | 234,000.00     |
|       |             | TOTAL :                              | 234,000.00     |

SON: DOSCIENTOS TREINTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

Cdo 11194-841-007-6

58

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 30,882  
FECHA : ABRIL 24 DE 2006

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
Rad: 08-043842-00000-0000 Fec: 2006-05-09 17:33:44  
ep. 2020 NUECREACIONES  
Tra: 11 PATENTEIYH Evo 378 FASENACIONALJ  
Act 411 PRESENTACION Folios: 50

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE       | TIPO PAGO    | BANCO         | CUENTA      | No. PAGO | FECHA PGO  | Vr. PAGO      |
|-------------------|--------------|---------------|-------------|----------|------------|---------------|
| CAVELIER ABOGADOS | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 54929894 | 24/04/2006 | 29,522,500.00 |

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

| CANT. | RENTISTICO              | CONCEPTO                             | TOTAL CONCEPTO |
|-------|-------------------------|--------------------------------------|----------------|
| 1     | 50005-01-01 SOLICITUDES | 90 INSCRIPCION DE RENUNCIA DE DERECH | 234,000.00     |
|       |                         | TOTAL :                              | 234,000.00     |

SOM: DOBICIENTOS TREINTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : \_\_\_\_\_

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

Cdo 11194-841-007-6



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
Rad 08-043842-00000-00000 Fec. 2008-05-08 17:39:44  
Dep 2020 NUECREACIONES  
Tr: 11 PATENTE/IN Ene 378 FASENACIONALJ  
Act 411 PRESENTACION Folios. 58

54

Delegatura de Propiedad Industrial  
División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL  
TRAMITE

| PATENTE DE INVENCION ( )                                                              | MODELO DE UTILIDAD ( ) | USUARIO ( ) | RADICADOR (X) |
|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-------------|---------------|
| -Indicación de que se solicita la concesión de una patente                            | ( )                    | ( )         | (X)           |
| -Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud | ( )                    | ( )         | (X)           |
| -Descripción de la invención                                                          | ( )                    | ( )         | (X)           |
| -Dibujos de ser estos pertinentes.                                                    | ( )                    | ( )         | ( )           |
| -Comprobante de Pago de las tasas establecidas.                                       | ( )                    | ( )         | (X)           |
| COMPLETA ( )                                                                          | INCOMPLETA ( )         | ( )         | ( )           |

DISEÑO INDUSTRIAL ( )

|                                                                                                          |                |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-----|
| -Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial                                          | ( )            | ( ) |
| -Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud                    | ( )            | ( ) |
| -Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del objeto que incorpora el diseño | ( )            | ( ) |
| -Comprobante de Pago de las tasas establecidas                                                           | ( )            | ( ) |
| COMPLETA ( )                                                                                             | INCOMPLETA ( ) | ( ) |

ESQUEMA DE TRAZADO ( )

|                                                                                       |                |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-----|
| -Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial                       | ( )            | ( ) |
| -Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud | ( )            | ( ) |
| -Representación gráfica del Esquema Trazado.                                          | ( )            | ( ) |
| -Comprobante de Pago de las tasas establecidas                                        | ( )            | ( ) |
| COMPLETA ( )                                                                          | INCOMPLETA ( ) | ( ) |

Responsable

Firma

Eduardo Noguera  
9-05-06