



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 358 332**

51 Int. Cl.:
A61K 9/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04797734 .3**

96 Fecha de presentación : **09.11.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1682097**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.07.2006**

54 Título: **Formas de administración dosificadas individualmente, masticables, no comprimidas.**

30 Prioridad: **10.11.2003 ES 200302612**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
09.05.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
09.05.2011

73 Titular/es: **ALMIRALL, S.A.**
Ronda del General Mitre, 151
08022 Barcelona, ES

72 Inventor/es: **Fàbregas Vidal, José Luis;**
Masso Carbonell, Antoni;
García González, Nuria y
Guiro Coll, Pere

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 358 332 T3

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

DESCRIPCIÓN

Formas de administración dosificadas individualmente, masticables, no comprimidas.

5 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 estabilizante para mejorar la facilidad de extracción de la composición de los blísteres o cavidades.

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

15 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 polihidroxiado como agente texturizante y una cantidad de agente gelificante suficiente para hacer que la dispersión líquida se endurezca hasta 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.

20 Este procedimiento, ya no requiere un conformado y envasado separados de las formas de administración sólidas. Las formas son proporcionadas durante la operación de envasado mediante simple aplicación de la composición reblandecida a un sustrato con la forma deseada seguido de solidificación. Ello tiene como resultado un mejor rendimiento económico del proceso de fabricación en general.

25 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 sus derivados y productos parcialmente hidrogenados, con la condición de que sean fisiológicamente inocuas.

30 El documento US-A-4761407 describe una "forma oral solidificada instantánea" que se puede producir por un proceso continuo. Las únicas formulaciones a base de gelatina descritas en este documento contienen solamente pequeñas cantidades de monoestearato de glicerol.

35 Los autores de la presente invención han descubierto ahora que el uso de gelatina como agente gelificante en la fabricación de composiciones masticables, 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.

40 Los autores de la invención han solucionado este problema mediante la incorporación, en un material matriz, que comprende una mezcla que comprende una 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 se obtienen como resultado de la reacción de alcoholisis / esterificación de dichos ésteres de glicerina y ácidos grasos con polietilenglicoles, teniendo el agente estabilizante un punto de fusión comprendido en el intervalo de 42º C a 63º C. Ello da como resultado formas masticables 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.

45 Por consiguiente, la presente invención proporciona una forma de administración dosificada individualmente, masticable, no comprimida, envasada en un blíster o cavidad conformada a partir de una película, donde dicha forma de administración es una composición de al menos una sustancia farmacéuticamente activa disuelta o dispersada dentro de un material matriz que comprende una mezcla de al menos 0,2% en peso, basado en la composición, de una gelatina, una cantidad mayor que 1% en peso, basado en la composición, de al menos un agente estabilizante, y al menos un alcohol soluble en agua y/o agua como disolvente, donde dicha composición es plástica a temperatura elevada, caracterizada por que:

65

- a) el agente estabilizante se selecciona del grupo que consiste en (i) ésteres de glicerina y ácidos grasos; (ii) productos resultantes de la reacción de alcoholisis / esterificación de dichos ésteres de glicerina y ácidos grasos con polietilenglicoles; y
- 5 b) el agente estabilizante tiene un punto de fusión en el intervalo de 42°C a 63°C; y
- c) hay agua presente en una cantidad no mayor que 46% en peso de la composición.

10 En una realización preferida de la presente invención sólo hay un agente estabilizante incorporado en el material matriz.

15 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 presente en una cantidad mayor que 1% en peso de la formulación, y al menos un alcohol soluble en agua y/o agua como disolvente estando el agua presente en una cantidad no mayor que 46% en peso de la composición. También puede comprender agentes texturizantes que imparten textura y cuerpo al gel final y otros componentes opcionales tales como conservantes, antioxidantes, antiespumantes, edulcorantes, agentes enmascaradores del sabor, colorantes y aromatizantes. En una realización preferida de la presente invención se incorpora un único agente estabilizante.

20 Los agentes texturizantes 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 funcionalizados.

25 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 muestren deformación plástica a temperaturas por debajo de 37° C.

30 La gelatina es una proteína obtenida por extracción de materias primas animales que contienen colágeno tales como piel y huesos que se ha 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.

35 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 para la fabricación de las formas de administración dosificadas individualmente de la presente invención se pueden usar todos los tipos de gelatina, se ha encontrado que las gelatinas con un intervalo Bloom comprendido entre 140 y 270 grados Bloom, preferiblemente entre 180 y 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.

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

45 El agente estabilizante de la presente invención se selecciona del grupo formado por ésteres de la glicerina y ácidos grasos y los productos resultantes 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.

50 Ejemplos de tales agentes estabilizantes 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 son el láurico, el oleico, el linolenico, el linoleico, 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 estabilizantes son los productos de la reacción de alcoholisis / esterificación de los ésteres de glicerina y ácidos grasos mencionados anteriormente. Ejemplos preferidos y comercialmente disponibles de dichos productos son los productos de reacción de alcoholisis / esterificación del aceite de semilla de palma hidrogenado o del aceite de palma hidrogenado con PEG 1500 tales como Gelucire ® 44/14 y Gelucire ® 50/13 de Gattefossé.

60 En una realización de la invención el/los disolvente(s) presentes en la composición es/son usado(s) en una cantidad de al menos 10% en peso, más preferiblemente mayor que 25% en peso y todavía más preferiblemente mayor que 50% en peso de la composición.

65 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.

La cantidad de agua de las composiciones no es mayor que 46% en peso, preferiblemente no es mayor que 35% en peso, más preferiblemente no es mayor que 25% en peso y todavía más preferiblemente no es mayor que 15% en peso de la composición.

Las composiciones de la presente invención comprenden al menos una sustancia farmacéuticamente activa que se dispersa o disuelve en el material matriz cuando está en estado fundido. La sustancia farmacéuticamente activa no necesita estar en una 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 un vehículo para una matriz "Shearform" preparado por una técnica de flujo instantáneo.

En una 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 estable de fármacos. Categorías ilustrativas y ejemplos específicos incluyen:

a) ANTIACIDOS:

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

ii) Sales inorgánicas u orgánicas de bismuto como, por ejemplo, aluminato de bismuto, carbonato de bismuto, silicato de bismuto, subcarbonato de bismuto o citrato de bismuto.

iii) Sales inorgánicas u orgánicas de calcio como, por ejemplo, fosfato cálcico o aminoacetato de calcio.

iv) Sales inorgánicas u orgánicas de magnesio como carbonato magnésico, carbonato básico de magnesio, fosfato magnésico o silicato magnésico.

v) Óxidos e hidróxidos tales como óxido de aluminio, almagrato (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 magaldrato (sulfato básico de aluminio y magnesio), sales mixtas de bismuto y magnesio como el silicato magnésico y aluminosilicatos de magnesio como el simaldrato o el almasilato.

vii) Hidrógeno carbonatos tales como hidrógeno carbonato sódico o potásico.

viii) Glicina.

ix) Ácido 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, Leminoprazol, Amoxicilina, Trospectomicina, Claritromicina, Acexamato de zinc, Cetraxato, Rotraxato, Dosmalfato, Flavalato, Sucralfato, Sales de bismuto como el citrato o el subsalicilato, Triletida, Dicloguamina, Sulfoxazina, Rioprostil, Ritipenem, Trimoprostilo, Benexato, Pramipida, Misoprostol, Alaptida, Proglumida, Azuletil, Trepnona, Polienfosfatidilcolina, Plaunotol, Troxipida, Midoriamin, Ecabet, Quinotolast, Sulglicotida, Nitazoxanida, Revaprazan, y mezclas de los mismos

c) PRINCIPIOS ACTIVOS PARA LOS TRASTORNOS GASTROINTESTINALES FUNCIONALES; PROPULSIVOS

Metoclopramida, Cinitaprida, Cleboprida, Cisaprida, Zacoprida, Mosaprida, Itoprida, Prucaloprida, Domperidona, Ecabapida, Pirocarbofilo calico, Tegaserod, y mezclas de los mismos

d) LAXANTES

Sennatin, Senósidos A+B, Glicerol, 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 resinato, 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, Carnitina, Stolimina, 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, Heparina, Indobufén, Parnaparina, 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, Picotamida, Alprostadil, Sulfinpirazona, Beraprost, Daltrobán, Variprost, Satrigel, Sarpogrelato, Tirofibán, Ecraprost, Lamifibán, Lefradafibán, Xemilofibán, Policosinol, Roxifibán, Lotrafibán, Sibrafibán, Alnidofibatida, Orbofiban, Argatrobán, Ticlomarol, 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, Fenitoína, Acebutolol, Sotalol, Carteolol, Medigoxina, Procainamida, Bretilio, Amiodarona, 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, Landiolol, 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, Nitroglicerina, Tetranitrato de Pentaeritrilo, Molsidomina, y mezclas de los mismos

m) ANTIHIPERTENSORES; ANTAGONISTAS DE RECEPTORES ADRENÉRGICOS ALFA

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, Meticlotiazida, Politiazida, Clopamida, Quinetazona, Bumetanida, Indapamida, Xipamida, Ciclopentiazida, Canrenona, Docarpamina, Hidroclorotiazida, Metolazona, Azosemida, Anaritida, Ularitida, Ecadotrilo, Candoxatrilo, Amilorida, Ácido etacrínico, Conivaptán, Telmisartán, Mebutizida, y mezclas de los mismos

o) VASODILADORES PERIFÉRICOS

- Dihidroergocristina, Piracetam, Nicergolina, Vinburnina, Cadralazina, Flunarizina, Metergolina, Hidralazina, Fasudil, Nicorandil, Linsidomina, Sildenafil, Cinarizina, Heptaminol, Almitrina, Raubasina, Pentoxifilina, Trimetazidina, Blufomedilo, Alprostadil, Brovincamina, Cinepazet, Dilazep, Lidoflazina, Molsidomina, Nicorandil, Nifedipino, Trapidil, Viskenit, y mezclas de los mismos
- 5 p) VASOPROTECTORES
- Diosmina, Hidrosmina, Hesperidina, Troxerutina, y mezclas de los mismos
- 10 q) ANTIHIPERTENSORES – 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, Amosulalol, Alprenolol, Cloranolol, Bopindolol, Soquinolol, Arotinolol, Pindolol, Talinolol, Esatenolol, Indenolol, Befunolol, Bevantolol, Bucomololo, Bunitrolol, Butofilolol, Carazolol, Lervonoprolol, Nifenalol, Rescimetol, Bunazosina, Doxazosina, Guanabanzo, Guanadrel, Guanfacina, Guanoxabenz, Indoramina, Rilmenidina, Lofexidina, Naftopidil, Prazosina, y mezclas de los mismos
- 15 r) BLOQUEANTES DEL CANAL DE CALCIO SELECTIVOS CON EFECTOS PRINCIPALMENTE VASCULARES
- 20 Amlodipino, Nisoldipino, Nicardipino, Nitrendipino, Felodipino, Anipamilo, Zonisamida, Benidipino, Darodipino, Tiapamilo, Tetrandrino, Lercanidipino, Galopamilo, Bepriidil, Diproteverina, Isradipino, Franidipino, Nivaldipino, Levetiracetam, Nimodipino, Verapamilo, Aranidipino, Fasudil, Dotarizina, Lacidipino, Lomerizina, Cilnidipino, Nifedipino, Diltiazem, Palonidipino, Monatepilo, Fantofarona, Semotiadil, Efenidipino, Manidipino, Barnidipino, Elgodipino, Pranidipino, Furaldipino, Ciclandelato, y mezclas de los mismos
- 25 s) AGENTES QUE ACTUAN EN EL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA; INHIBIDORES DE ECA
- 30 Enalapril, Ramipril, Quinapril, Captopril, Perindopril, Fosinopril, Trandolapril, Cilazapril, Lisinopril, Espirapril, Moexipril, Delapril, Alacepril, Enalaprilat, Benazepril, Fentiapril, Zofenopril, Fosinoprilat, Utibapril, Temocapril, Ceranapril, Zofenoprilat, Imidapril, y mezclas de los mismos
- t) ANTAGONISTAS DE ANGIOTENSINA II
- 35 Candesartán, Losartán, Eprosartán, Irbesartán, Valsartán, Tasosartán, Telmisartán, Olmesartán, y mezclas de los mismos
- u) REDUCTORES DEL COLESTEROL Y LOS TRIGLICÉRIDOS
- 40 Atorvastatina, Lovastatina, Eptastatina, Simvastatina, Fluvastatina, Dalvastatina, Itavastatina, Rosuvastatina, Pravastatina, Probuco, Policosanol, Ciprofibrato, Fenofibrato, Benzafibrato, Clorfibrato, Filicol, Gemfibrozilo, Benfluorex, Colestiramina, Fitoesteroles, Acipimox, Binifibrato, Clinofibrato, Colestilan, Dietilaminoetil dextrano, colestrol, Etiroxato, Etofibrato, Gugulipid, Meglutol, Melinamida, Niceritrol, Omacor, Pirifibrato, Sorbinicato, Sulodexida, Ácido sultosílico, y mezclas de los mismos
- 45 v) ESTROGENOS; CONTRACEPTIVOS FEMENINOS
- Estradiol, Etilnilestradiol, Noretisterona, y mezclas de los mismos
- 50 w) PRINCIPIOS ACTIVOS USADAS EN LA HIPERTRÓFIA BENIGNA DE PRÓSTATA
- Extracto de Pigeum, Alfuzosina, Dutasterida, Finisterida, Oxendolona, Tamsulosina, y mezclas de los mismos
- 55 x) HOMEOSTASIS DEL CALCIO; HORMONAS ANTIPARATIROIDEAS
- Calcitonina, Elcatonina, y mezclas de los mismos
- y) AGENTES ANTINEOPLÁSICOS
- 60 Ameticina, Atrimumstina, Diaziquona, Espiromustina, Melfalán, Elmustina, Estramustina, Ranimustina, Dibromomulcitol, Tauromustina, Temozolomida, Carboplatino, Fotemustina, Aranose, Perfosfamida, Eptaplatino, Busulfán, Porfiromicina, Ifosfamida, Clorambucil, Altretamina, Cisplatino, Lomustina, Improsulfano, Mitobronitol, Mitolactol, Nedaplatino, Oxaliplatino, Prednimustina, Temozolomida, Treosulfano, Trofosfamida, Ciclosfosfamida, Metotrexato, Butocin, Capecitabina, Carmofur, Cladribina, Citarabina, Doxiluridina, Enocitabina, Fludarabina, Gemcitabina, Pentostatina, Raltitrexed, Tegafur, Etopósido, Butocina, Pentostatina, Pirarubicina, Aminogluteimida, Anastrozol, Bicalutamida, Clodronato, Epitiostanol, Exemestano, Fadrozol,
- 65

Flutamida, Formestano, Fulvestrant, Letrozol, Mepitiostano, Nilutamida, Tamoxifeno, Toremifeno, Trilostano, Krestin, Lentinan, Picibanil, Procodazol, Sizofirán, Ukrain, Virulizin, Alitretinoin, Amsacrina, Bexaroteno, Docetaxel, Irinotecán, Miltefosina, 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 ANTIRREUMÁTICOS

Aceclofenaco, Diclofenaco, Ketorolaco, Meloxicam, Naproxeno, Píketoprofeno, Acemetacina, Alclofenaco, Amfenaco, Ampiroxicam, Azapropazona, Bufexamaco, Butibufeno, Carprofeno, Condroitina, Cinmetacina, Clidanaco, Dexketoprofeno, Difenpiramida, Droxicam, Emorfazona, Ácido enfenámico, Epirizol, Etersalato, Fenbufén, Fentiazaco, Feprazona, Flunoxaprofeno, Flurbiprofeno, Guaimesal, Ibuproxam, Indometacina, Ketoprofeno, Lonazolaco, Mabuprofeno, Nabumetona, Nimesulida, Oxametacina, Parsalimida, Perisoxal, Piroxicam, Pranoprofeno, Proglumetacina, Proquazona, Ácido proticínico, Sulindaco, Talniflumato, Ácido Tolfenámico, Tolmetina, Zaltoprofeno, Bencidamina, Etofenamato, Felbinaco, Fepradinol, Idocrilamida, Loteprednol, Vessiflex, Glucosalina, Celecoxib, Ácido hialurónico, Meclofenamato, Piproxeno, Tenoxicam, Valdecoxib, Etoricoxib, Rofecoxib, y mezclas de los mismos

aa) BISFOSFONATOS

Risedronato, Tiludronato, Clodronato, Pamidronato, Etidronato, Alendronato, Zoledronato, Cimadronato, Neridronato, Olpadronato, Minodronato, 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, Rimazolío, 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, Lidocaina, Metoprolol, Ergotamina, Ciproheptadina, Propranolol, Pizotifeno, Flunarizina, Nadolol, Metergolina, Ketoprofeno, Metisergida, Buclizina, 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, Aminofilina, 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, Clormetiazol, Clonazepam, Clobazam, Mefobarbital, Mefenitoína, Primidona, Acetazolamida, Valpromida, Ralitolina, Fengabina, Licarbazepina, Lorazepam, Antiepilepsirina, Rufinamida, Zaleplón, Abecamilo, Losigamona, Selfotel, Midafotel, 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, Flupromazina, Perfenazina, Tioridazina, Clorprotixeno, Flufenazina, Periciazina, Tiotixeno, Flupentixol, Benperidol, Fluspirileno, Pimozida, Clozapina, Pipotiazina, Loxapina, Tiaprida, Zotepina, Sultoprida, Carbonato de Litio, Asenapina, Tiaspirona, Ritanserina, Tandospirona, Amperozida, Clospipramina, Nalmefeno, Proclorperazina, Amisulprida, Levosulpirida, Risperidona, Promazina, Perospirona, Aripiprazol, Clorpromazina, Carpipramina, Iloperidona, Remoxeprida, Carbamazepina, Olanzapina, Quetiapina, Ziprasidona, Valproato, Azaperona, Ciamemazina, Timiperona, Bifeprunox, y mezclas de los mismos

ff) ANSIOLÍTICOS

Diazepam, Clorazepato, Piridoxina, Sulpirida, Lorazepam, Fenobarbital, Meprobamato, Buspirona, Suriclona, Citalopram, Brotizolam, Adinazolam, Etizolam, Bretazenil, Medacar, Enciprazina, Loflazepato, Propranolol, Clordiazepóxido, Hidroxizina, Trifluoperazina, Oxazepam, Medazepam, Clonazepam, Oxprenolol, Bromazepam, Clobazam, Nordazepam, Ketazolam, Halazepam, Alprazolam, Flufenazina, Clorimipramina, Venlafaxina, Ritanserina, Ipsapirona, Tandospirona, Buspirona, Pazinaclona, Flesinoxano, Fluoxetina, Selfotel, Citalopram, Zatostrón, 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, Fenzelina, Flufenazina, Flupentixol, Isocarboxazida, Tranilcipromina, Trimipramina, Desipramina, Opipramol, 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, Cericlamina, 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) DESCONGESTIVOS 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, Típredano, Mometasona, Loteprednol, Flunisolida, Hidrocortisona, y mezclas de los mismos

kk) EXPECTORANTES O ANTITUSÍGENOS

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

ll) 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 la sustancia farmacéuticamente activa que puede estar presente en las composiciones de la presente invención se seleccione del grupo que consiste en sustancias activas no lipofílicas. Las sustancias farmacéuticamente activas preferidas son compuestos antiácidos. Los antiácidos preferidos para usar en la invención son por lo general sales carbonato o hidróxycarbonato de calcio, magnesio, aluminio o bismuto y combinaciones de las mismas que, 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 almagato. Se pueden usar si se desea mezclas de los compuestos antiácidos. Cuando se usan antiácidos como sustancias farmacéuticamente activas, estos se encuentran presentes en cantidades comprendidas en el intervalo de 5 a 50% en peso de la composición, preferiblemente entre 10 y 45% en peso de la composición y todavía más preferiblemente entre 20 y 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:

- 15 ▪ formar una composición que comprende al menos una sustancia farmacéuticamente activa dispersada o disuelta dentro de un material matriz que comprende una mezcla que comprende al menos 0,2% en peso de una gelatina, basado en la composición, una cantidad mayor que 1% en peso de la composición de al menos un agente estabilizante 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,
- 20 ▪ transferir la composición, cuando está fluida a un aparato de dosificación calentado,
- 25 ▪ 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,
- enfriar la composición,
- 30 ▪ opcionalmente sellar el sustrato que contiene la composición,

donde hay agua presente en una cantidad no mayor que 46% en peso de la composición y el al menos un agente estabilizante se selecciona del grupo que consiste en (i) ésteres de glicerina y ácidos grasos; (ii) productos que se obtienen como resultado de la reacción de alcoholisis / esterificación de tales ésteres con polietilenglicoles, y tiene un punto de fusión en el intervalo de 42° a 63°C.

Una realización opcional de la presente invención es que se coloque sobre la superficie interna de una cavidad o un blíster, 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 blíster de las formas de administración dosificadas individualmente estén realizadas en un material seleccionado de PVC (cloruro de polivinilo), PVDC (cloruro de polivinilideno), PP (polipropileno), Aclar o estratificados tales como OPA-Aluminio-PVC (poliamida orientada-alumino-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 por referencia, se modifican mediante la adición del agente estabilizante a la composición que se va a procesar y constituyen en esta forma particular modificada realizaciones preferidas del procedimiento de la presente invención.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de al menos un agente estabilizante 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 blísters o cavidades en las que se han envasado, de composiciones que comprenden sustancias farmacéuticamente activas dispersadas o disueltas dentro de 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 usa en la presente memoria, la expresión "composición plástica a elevada temperatura" se usa 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 hasta 20° C.

Tal y como se usa en la presente memoria, punto de fusión se usa para designar la temperatura a la que se funde la última partícula visible de una pequeña columna de sustancia introducida en un capilar 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.

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

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

15 Tal y como se usa en la presente memoria, el término alcohol soluble en agua se usa para designar un alcohol monohidroxilado o polihidroxilado 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 blíster

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

25 Se almacenan los blísters 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.

30 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 blíster 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. 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".

35 **Ejemplos**

Ejemplo 1

40 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 en cavidades cilíndricas de sección transversal circular que tienen un diámetro de 25 mm de un envase blíster realizado en PVC. Se termosella el blíster con una lámina de aluminio.

50 La composición de cada cavidad es como sigue:

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

Ejemplos 2 a 7

55 Se fabricaron las composiciones 2 a 7 siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 con la diferencia de que se usaron 1900,8 g de solución glicerina y que se añadieron 160 g de un agente estabilizante 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 estabilizante durante aproximadamente 5 minutos.

Se fabricaron las siguientes composiciones siguiendo este procedimiento:

5

Ejemplo	Agente estabilizante (Nombre comercial)	Agente estabilizante (naturaleza química)	Intervalo de fusión (°C)
2	Cutine HR	Aceite de ricino hidrogenado	87-88
3	Compritol 888 ATO	Behenato de glicerilo	71,4-72,2
4	Akofine NF	Aceite de semilla de algodón 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 estabilizante, se sometió la composición de los ejemplos 1 a 7 al "ensayo de extracción del blíster" descrito antes con los siguientes resultados:

Ejemplo	Ensayo de extracción del blíster
1	Falla
2	Falla
3	Falla
4	Falla
5	Pasa
6	Pasa
7	Pasa

10

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una forma de administración dosificada individualmente, masticable, no comprimida, envasada en un blíster o cavidad conformada a partir de una película, donde dicha forma de administración es una composición de al menos una sustancia farmacéuticamente activa disuelta o dispersada dentro de un material matriz que comprende una mezcla de al menos 0,2% en peso, basado en la composición, de una gelatina, una cantidad mayor que 1% en peso, basado en la composición, de al menos un agente estabilizante, y al menos un alcohol soluble en agua y/o agua como disolvente, donde dicha composición es plástica a temperatura elevada, caracterizada por que:
- 10 a) el agente estabilizante se selecciona del grupo que consiste en (i) ésteres de glicerina y ácidos grasos; (ii) productos resultantes de la reacción de alcoholisis / esterificación de dichos ésteres de glicerina y ácidos grasos con polietilenglicoles; y
- 15 b) el agente estabilizante tiene un punto de fusión en el intervalo de 42°C a 63°C;
- c) hay agua presente en una cantidad no mayor que 46% en peso de la composición.
- 20 2. Una forma de administración según la reivindicación 1, caracterizada porque comprende más de 18% en peso de al menos una sustancia farmacéuticamente activa.
3. Una forma de administración según la reivindicación 1 o 2, caracterizada porque comprende un antiácido.
- 25 4. Una forma de administración según cualquier reivindicación precedente caracterizada porque comprende al menos 10% en peso, basado en la composición, de al menos un alcohol soluble en agua y/o agua como disolvente.
- 30 5. Una forma de administración según la reivindicación 4, caracterizada porque comprende más de 46% en peso, basado en el peso de la composición, de al menos un alcohol soluble en agua.
- 35 6. Una forma de administración según cualquier reivindicación precedente, caracterizada porque comprende agua, preferiblemente en una cantidad que supera el 1% en peso de la composición total.
7. Una forma de administración según cualquier reivindicación precedente, caracterizada porque la composición no comprende gomas comestibles.
- 40 8. Un procedimiento para producir una forma de administración, que comprende las siguientes etapas:
- 45 ▪ formar una composición que comprende al menos una sustancia farmacéuticamente activa dispersada o disuelta dentro de un material matriz que comprende una mezcla de al menos 0,2% en peso de una gelatina, basado en la composición, una cantidad mayor que 1% en peso de la composición de al menos un agente estabilizante 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,
 - 50 ▪ transferir la composición, cuando está 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 sobre el sustrato una cantidad constante del material de la formulación fluida,
 - 55 ▪ enfriar la composición,
 - opcionalmente sellar el sustrato que contiene la composición,
- 60 donde hay agua presente en una cantidad no mayor que 46% en peso de la composición y el al menos un agente estabilizante se selecciona del grupo que consiste en (i) ésteres de glicerina y ácidos grasos; (ii) productos que se obtienen como resultado de la reacción de alcoholisis / esterificación de tales ésteres con polietilenglicoles, y tiene un punto de fusión en el intervalo de 42° a 63°C.
- 65 9. Un procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado porque la composición comprende más de 18% en peso de al menos una sustancia farmacéuticamente activa.
10. Un procedimiento según la reivindicación 8 o 9, caracterizado porque la sustancia farmacéuticamente activa es un antiácido.

11. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, caracterizado porque la composición comprende agua, preferiblemente en una cantidad que supera el 1% en peso de la composición total.
- 5 12. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, caracterizado porque la composición comprende al menos 10% en peso de la composición de agua y/o de un alcohol soluble en agua como disolvente.
- 10 13. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 12, caracterizado porque la composición comprende más del 46% en peso de al menos un alcohol soluble en agua.
- 15 14. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 13, caracterizado porque la composición no comprende gomas comestibles.
- 20 15. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 16, en el que el sustrato comprende un material seleccionado del grupo formado por PVC, PVDC, PP, Aclar o estratificados tales como OPA-Aluminio-PVC.
- 25 16. Formas de administración dosificadas individualmente, masticables, no comprimidas, que pueden obtenerse por el procedimiento según las reivindicaciones 8 a 17.
- 30 17. Uso de al menos un agente estabilizante 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, que tienen un punto de fusión en el intervalo de 42°C a 63°C para facilitar la extracción de los blísteres o cavidades en las que se han envasado, de composiciones que comprenden al menos una sustancia farmacéuticamente activa dispersada o disuelta dentro de 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.
18. Uso de acuerdo con la reivindicación 17, en el que el agente estabilizante se usa en una cantidad mayor que 1% en peso de la composición.