

REIVINDICACIONES

1. Una combinación a dosis fijas que comprenda Drotaverina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y al menos una benzodiacepina.

2. La combinación a dosis fijas de la reivindicación 1, en donde al menos una
5 benzodiazepina es Clordiazepóxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. La combinación de dosis fija de la reivindicación 1 o 2, en donde la combinación de dosis fija comprende un núcleo, y en donde el núcleo comprende al menos una capa.

4. La combinación de dosis fija de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde la combinación de dosis fija comprende un recubrimiento que rodea el núcleo.

10 5. La combinación de dosis fija de la reivindicación 4, en donde el núcleo comprende una capa, y el núcleo comprende Drotaverina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y Clordiazepóxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 6. La combinación de dosis fija de la reivindicación 4, en donde el núcleo comprende Drotaverina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y en donde el recubrimiento que rodea el núcleo comprende Clordiazepóxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 7. La combinación de dosis fija de la reivindicación 4, en donde el núcleo comprende al menos dos capas, y en donde una capa comprende Drotaverina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y en donde una segunda capa comprende Clordiazepóxido o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

25 8. La combinación de dosis fija de la reivindicación 7, en donde el núcleo comprende además una tercera capa, en donde la tercera capa se encuentra entre la primera capa que comprende Drotaverina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y la segunda capa que comprende Clordiazepóxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y en donde la tercera capa comprende un excipiente inerte.

9. La combinación de dosis fija de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde la combinación de dosis fija comprende 20-300 mg de Drotaverina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma

10. La combinación de dosis fija de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde la combinación de dosis fija comprende una sal farmacéuticamente aceptable de Drotaverina, y en donde la sal farmacéuticamente aceptable de Drotaverina es clorhidrato de Drotaverina.

5 **11.** La combinación de dosis fija de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde la combinación de dosis fija comprende 2,5-40 mg de Clordiazepóxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. La combinación de dosis fija de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde la combinación de dosis fija comprende una sal farmacéuticamente aceptable de Clordiazepóxido, y en donde la sal farmacéuticamente aceptable de Clordiazepóxido es
10 clorhidrato de Clordiazepóxido.

13. La combinación de dosis fija de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde el recubrimiento comprende además un agente de recubrimiento, en donde el agente de recubrimiento comprende polivinilpirrolidona, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, dextrina, maltodextrina, lactosa, D-
15 manitol, polímero de alcohol polivinílico, copolímero de ácido metacrílico, copolímero de aminoalquilmetacrilato, o copolímero de acrilato de etilo y metacrilato de metilo, o una combinación de los mismos.

14. La combinación de dosis fijas de la reivindicación 13, en donde el recubrimiento comprende además un plastificante, un agente antiaglomerante, un opacificante o un agente
20 colorante, o una combinación de los mismos.

15. La combinación de dosis fija de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, que comprende además un agente acidificante, un antioxidante, un diluyente, un aglutinante, un tensoactivo, un lubricante o un deslizante, o una combinación de los mismos.

16. La combinación a dosis fija de cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en donde
25 el agente acidificante comprende ácido cítrico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido maleico, ácido málico o ácido tartárico, o una combinación de los mismos.

17. La combinación de dosis fija de cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en donde la combinación de dosis fija comprende un antioxidante, en donde el antioxidante comprende hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), metabisulfito de sodio, tiosulfato
30 de sodio, galato de propilo, ácido ascórbico o cisteína, o una combinación de los mismos.

18. La combinación de dosis fija de cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en donde la combinación de dosis fija comprende un diluyente, en donde el diluyente comprende lactosa monohidratada, lactosa anhidra, manitol, almidón de maíz, almidón de maíz, almidón pregelatinizado, almidón 1500, celulosa cristalina, celulosa en polvo, celulosa de grado directamente comprimible, sorbitol, xilitol, carbonato de calcio, carbonato de magnesio, fosfato cálcico dibásico o fosfato cálcico tribásico, o una combinación de los mismos.

19. La combinación de dosis fija de cualquiera de las reivindicaciones 1-18, en donde la combinación de dosis fija comprende un aglutinante, en donde el aglutinante comprende hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, copovidona, acacia en polvo, gelatina, goma guar, un carbómero, metilcelulosa, un polimetacrilato o un almidón, o una combinación de los mismos.

20. La combinación de dosis fijas de cualquiera de las reivindicaciones 1-19, en donde la combinación de dosis fijas comprende un tensoactivo, en donde el tensoactivo comprende un copolímero en bloque de polioxietileno-polioxipropileno, un alquil sulfato, un alquil aril sulfonato, polietilenglicol o un polisorbato, o una combinación de los mismos.

21. La combinación de dosis fija de cualquiera de las reivindicaciones 1-20, en donde la combinación de dosis fija comprende un lubricante, en donde el lubricante comprende estearato de magnesio, monoestearato de glicerilo, ácido palmítico, talco, cera carnauba, estearato de calcio, estearato de sodio, lauril sulfato de sodio, lauril sulfato de magnesio, estearato de zinc, monoestearato de polioximetileno, silicato de calcio, dióxido de silicio, un aceite o grasa vegetal hidrogenada, ácido esteárico o behenato de glicerilo, o una combinación de los mismos.

22. La combinación de dosis fija de cualquiera de las reivindicaciones 1-21, en donde la combinación de dosis fija comprende un deslizante, en donde el deslizante comprende dióxido de silicio coloidal o talco, o una combinación de los mismos.

23. La combinación de dosis fija de cualquiera de las reivindicaciones 1-22, en donde la combinación de dosis fija se prepara mediante un proceso de compresión directa.

24. La combinación de dosis fija de cualquiera de las reivindicaciones 1-22, en donde la combinación de dosis fija se prepara mediante un proceso de granulación en seco.

25. La combinación de dosis fija de cualquiera de las reivindicaciones 1-22, en donde la combinación de dosis fija se prepara mediante un proceso de granulación húmeda.

26. La combinación de dosis fija de cualquiera de las reivindicaciones 1-22, en donde la combinación de dosis fija se prepara mediante un proceso de lecho fluidizado.

27. La combinación de dosis fija de cualquiera de las reivindicaciones 1-26, en donde la combinación de dosis fija se envasa junto con un desecante farmacéuticamente aceptable.

5 **28.** La combinación de dosis fija de cualquiera de las reivindicaciones 1-27, en donde la combinación de dosis fija se envasa en un entorno de gas inerte.

10 **29.** Una combinación de dosis fija que comprende clorhidrato de Drotaverina, Clordiazepóxido y Ácido cítrico, en donde la formulación comprende un núcleo bicapa con un recubrimiento, en donde el clorhidrato de Drotaverina se encuentra en una primera capa del núcleo y el Clordiazepóxido en una segunda capa del núcleo.

30. La combinación de dosis fija de la reivindicación 29, en donde la combinación de dosis fija se prepara mediante un proceso de granulación en seco.

15 **31.** Un método para preparar una combinación de dosis fija de Drotaverina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y Clordiazepóxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende un núcleo con un recubrimiento mediante un proceso de compresión directa, en donde el método comprende:

a. mezclar los ingredientes intragranulares para el núcleo de la combinación de dosis fija;

b. cargar el ingrediente intragranular en una tableteadora;

20 c. comprimir la mezcla de ingredientes intragranular para formar el núcleo de la combinación de dosis fija; y

d. recubrir el núcleo con un recubrimiento hasta que el peso del recubrimiento sea del 1-5 % del peso de la combinación de dosis fija.

25 **32.** Un método para preparar una combinación de dosis fija de Drotaverina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y Clordiazepóxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende un núcleo con un recubrimiento mediante un proceso de granulación en seco, en donde el método comprende:

a. mezclar los ingredientes intragranulares para el núcleo de la combinación de dosis

fija;

b. someter a precompresión o compactar la mezcla intragranular de ingredientes para obtener compactos;

c. moler y tamizar los compactos para obtener gránulos tamizados;

5 d. mezclar los gránulos tamizados con al menos un excipiente para obtener una mezcla final;

e. cargar la mezcla final en una tableteadora;

f. comprimir la mezcla final para formar el núcleo de la combinación de dosis fija; y

10 g. recubrir el núcleo con un recubrimiento hasta que el peso del recubrimiento sea del 1-5 % del peso de la combinación de dosis fija.

33. Un método para preparar una combinación de dosis fija de Drotaverina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y Clordiazepóxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende un núcleo con un recubrimiento mediante un proceso de granulación húmeda, en donde el método comprende:

15 a. mezclar los ingredientes intragranulares para el núcleo de la combinación de dosis fija;

b. cizallar la mezcla intragranular de ingredientes junto con una disolución aglutinante mediante una granuladora de mezcla rápida para obtener gránulos;

c. secar los gránulos para obtener gránulos secos;

20 d. mezclar los gránulos secos con al menos un excipiente para obtener una mezcla final;

e. cargar la mezcla final en una tableteadora;

f. comprimir la mezcla final para formar el núcleo de la tableta; y

25 g. recubrir el núcleo con un recubrimiento hasta que el peso del recubrimiento sea del 1-5 % del peso de la combinación de dosis fija.

34. Un método para preparar una combinación de dosis fija de Drotaverina o una sal

farmacéuticamente aceptable de la misma y Clordiazepóxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende un núcleo con un recubrimiento mediante un proceso de lecho fluidizado, en donde el método comprende:

- 5 a. mezclar los ingredientes intragranulares para un núcleo de la combinación de dosis fija;
- b. formar gránulos a partir de los ingredientes intragranulares mezclados y una disolución aglutinante mediante granulación en lecho fluidizado;
- c. secar los gránulos para obtener gránulos secos;
- 10 d. mezclar los gránulos secos con al menos un excipiente para obtener una mezcla final;
- e. cargar la mezcla final en una tableteadora;
- f. comprimir la mezcla final para formar el núcleo de la combinación de dosis fija; y
- g. recubrir el núcleo con un recubrimiento hasta que el peso del recubrimiento sea del 1-5 % del peso de la combinación de dosis fija.

15 **35.** Un método para preparar una combinación de dosis fija de Drotaverina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y Clordiazepóxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que comprende un núcleo multicapa con un recubrimiento mediante un proceso de compresión directa, en donde el método comprende:

- a. mezclar los ingredientes intragranulares para cada capa del núcleo por separado;
- 20 b. cargar las mezclas finales separadas para cada capa del núcleo en una tableteadora;
- c. comprimir las mezclas finales separadas para formar el núcleo multicapa de la combinación de dosis fija; y
- d. recubrir el núcleo con un recubrimiento hasta que el peso del recubrimiento sea
25 del 1-5 % del peso de la combinación de dosis fija.

36. Un método de preparación de una combinación de dosis fijas de Drotaverina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y Clordiazepóxido o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo, que comprende un núcleo multicapa con un recubrimiento mediante un proceso de granulación en seco, en donde el método comprende:

- a. mezclar los ingredientes intragranulares para cada capa del núcleo por separado;
- b. someter a precompresión o compactar las mezclas de ingredientes intragranulares separadas para obtener compactos para cada capa del núcleo;
- c. moler y tamizar los compactos separados para obtener gránulos tamizados separados para cada capa del núcleo;
- d. mezclar los gránulos tamizados por separado con al menos un excipiente para obtener una mezcla final para cada capa del núcleo;
- e. cargar las mezclas finales separadas para cada capa del núcleo en una tableteadora;
- f. comprimir las mezclas finales separadas para formar el núcleo multicapa de la combinación de dosis fija; y
- g. recubrir el núcleo con un recubrimiento hasta que el peso del recubrimiento sea del 1-5 % del peso de la combinación de dosis fija.

37. Un método de preparación de una combinación de dosis fija de Drotaverina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y Clordiazepóxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende un núcleo multicapa con un recubrimiento mediante un proceso de granulación húmeda, en donde el método comprende:

- a. mezclar por separado los ingredientes intragranulares de cada capa del núcleo multicapa;
- b. cizallar las mezclas de ingredientes intragranulares separadas junto con una disolución aglutinante utilizando un granulador de mezcla rápida para obtener gránulos para cada capa del núcleo;
- c. secar los gránulos separados para obtener gránulos secos para cada capa del núcleo;
- d. mezclar los gránulos secos por separado con al menos un excipiente para obtener una mezcla final para cada capa del núcleo;

e. cargar las mezclas finales separadas para cada capa del núcleo en una tableteadora;

f. comprimir las mezclas finales para formar el núcleo multicapa de la combinación de dosis fija; y

5 g. recubrir el núcleo con un recubrimiento hasta que el peso del recubrimiento sea del 1-5 % del peso de la combinación de dosis fija.

38. Un método de preparación de una combinación de dosis fija de Drotaverina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y Clordiazepóxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende un núcleo multicapa con un recubrimiento mediante un
10 proceso de lecho fluidizado, en donde el método comprende:

a. mezclar los ingredientes intragranulares para cada capa del núcleo por separado;

b. formar gránulos a partir de los ingredientes intragranulares mezclados y una disolución aglutinante mediante granulación en lecho fluidizado para cada capa del núcleo;

15 c. secar los gránulos separados para obtener gránulos secos para cada capa del núcleo;

d. mezclar los gránulos secos por separado con al menos un excipiente para obtener una mezcla final para cada capa del núcleo;

e. cargar las mezclas finales separadas para cada capa del núcleo en una tableteadora;

20 f. comprimir las mezclas finales para formar el núcleo multicapa de la combinación de dosis fija; y

g. recubrir el núcleo con un recubrimiento hasta que el peso del recubrimiento sea del 1-5 % del peso de la combinación de dosis fija.

39. Un método para tratar al menos un síntoma de trastorno gastrointestinal
25 caracterizado por condiciones espásticas de los músculos lisos en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto la formulación de cualquiera de las reivindicaciones 1-30.

40. El método de la reivindicación 39, en donde el trastorno comprende el síndrome

del intestino irritable, manifestaciones gastrointestinales de ansiedad y tensión en el tracto gastrointestinal, dolor abdominal o espasmos gastrointestinales secundarios a enfermedades orgánicas del aparato digestivo, o una combinación de los mismos.

5 **41.** Una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de al menos un
síntoma de trastorno gastrointestinal caracterizado por condiciones espásticas de los
músculos lisos en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto la
formulación de cualquiera de las reivindicaciones 1-30.

10 **42.** La composición farmacéutica para uso de la reivindicación 41, en donde el
trastorno comprende el síndrome del intestino irritable, manifestaciones gastrointestinales de
ansiedad y tensión en el tracto gastrointestinal, dolor abdominal o espasmos gastrointestinales
secundarios a enfermedades orgánicas del aparato digestivo, o una combinación de los
mismos.

15 **43.** Una combinación que comprende Drotaverina o una sal farmacéuticamente
aceptable de la misma y al menos una benzodiacepina formulada como un único
medicamento.