

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 817 504**

51 Int. Cl.:

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 9/30 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.01.2009 PCT/EP2009/050858**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.07.2009 WO09092819**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.01.2009 E 09704297 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.06.2020 EP 2249815**

54 Título: **Combinaciones de medicamentos orales aglutinados por una envoltura**

30 Prioridad:

25.01.2008 FR 0850460

25.01.2008 US 6651 P

25.01.2008 US 6652 P

25.01.2008 FR 0850461

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.04.2021

73 Titular/es:

LABORATOIRES MAJORELLE (100.0%)

**12 rue de Berri
75008 Paris, FR**

72 Inventor/es:

**LUGRIN, ANNE-EMMANUELLE;
GRISCELLI, CLAUDE;
EL GLAOU, MEHDI;
EL GLAOU, GUILLAUME y
HOFFELT, JEAN**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 817 504 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

Combinaciones de medicamentos orales aglutinados por una envoltura

5 La presente invención se refiere a una nueva forma de dosificación farmacéutica oral y a combinaciones farmacéuticas orales que se presentan como dicha nueva forma de dosificación farmacéutica y cuyo propósito es proponer un nuevo procedimiento de tratamiento terapéutico.

10 La gran mayoría de los medicamentos patentados comprenden un único principio activo. La administración de varios principios activos a un paciente, por lo tanto, implica la administración de muchos medicamentos patentados.

Desde el punto de vista del paciente, esto da lugar al problema del llamado cumplimiento, y esta pregunta se está volviendo cada vez más problemática debido a la multiplicación de las coprescripciones, especialmente en los ancianos.

15 El propio médico se enfrenta a la dificultad de coprescribir en las mejores condiciones de efectividad y seguridad, en la medida en que las coprescripciones del médico se llevan a cabo de manera algo empírica, especialmente en términos de población, posología y dosificación.

20 Se ha considerado la combinación de una pluralidad de principios activos en la misma forma galénica. Se han propuesto cápsulas de gelatina que tienen dos compartimentos separados o cápsulas de gelatina anidadas una dentro de las otras (FR2524311, US2005/053648), pero estas soluciones no se han puesto en práctica, sin duda debido a las dificultades esperadas en términos de su manipulación, especialmente en relación al llenado, la manipulación de las tapas de separación, las devoluciones para el llenado y el cierre de los compartimentos.

25 Incluso se han concebido formas más complejas y específicas, como en el documento WO01/08666, que describe los conjuntos provistos de medios de interconexión que deben fijarse mediante soldadura. Además, en el documento US20040170567 se ha propuesto una forma de dosificación que contiene un agente inactivador en combinación con el medicamento. En esta forma de dosificación, las dos sustancias están separadas por una partición permeable o semipermeable, donde la partición se vuelve permeable tras la activación.

30 Se han descrito otras técnicas, especialmente en el documento FR2335206, que describe una forma de dosificación farmacéutica en la que los medicamentos se depositan (por pulverización o electrostáticamente) en tiras de papel comestibles continuas y/o de material polimérico. La forma galénica comprende una pluralidad de capas de láminas comestibles, que pueden llevar uno o más principios activos, las capas u láminas están dispuestas de manera que no exhiben un principio activo en la superficie que constituirá la superficie externa de la forma galénica y están selladas de modo tal que atrapan los principios activos en su interior.

35 El documento US5,897,910 tiene como objetivo hacer que la producción de comprimidos recubiertos con una película sea más simple y más económica. Describe un procedimiento para la producción de comprimidos recubiertos con una película donde la formación del comprimido y el recubrimiento de la película del mismo con la ayuda de una lámina de material se llevan a cabo simultáneamente.

40 Con respecto a los comprimidos, también se han propuesto capas múltiples, por ejemplo, en los documentos WO97/25064 y WO96/24375, especialmente bicapas. Sin embargo, la tecnología multicapa también es difícil de implementar si la dosificación de cada medicamento debe respetarse con mucha precisión, dados los problemas de estabilidad y caducidad de los medicamentos.

45 Es un objetivo de la invención, por lo tanto, remediar esas desventajas proponiendo una nueva forma de dosificación farmacéutica oral que reúna dos o más medicamentos y que sea fácil de fabricar.

Otro objetivo de la invención es remediar las desventajas antes descritas proponiendo una combinación de medicamentos en una forma de dosificación farmacéutica innovadora que sea simple de fabricar.

50 Otro objetivo de la invención es proporcionar una forma de dosificación farmacéutica que probablemente simplifique los procedimientos de registro como medicamento.

Otro objetivo de la invención es proporcionar una forma tal que esté especialmente diseñada para corresponder a

dosificaciones, posologías y pacientes con mucha precisión y simplificar el trabajo de prescripción para el médico.

Incluso otro objetivo de la invención es proponer una solución que permita asegurar la dosificación de cada uno de los medicamentos combinados.

5

Incluso otro objetivo de la invención es proponer una solución que permita no modificar la biodisponibilidad de los medicamentos combinados.

10 Incluso otro objetivo de la invención es proponer una solución versátil que permita combinar diferentes formas galénicas o formas que tengan pesos o volúmenes diferentes.

15 Estos objetivos se logran con la invención, que se refiere a una forma de dosificación farmacéutica oral que contiene al menos dos medicamentos, en la forma en que los medicamentos, por un lado, se juntan en una envoltura o envoltura a prueba de fugas soluble en agua y, por otro lado, se separan de modo que los principios activos de los medicamentos combinados no pueden entrar en contacto entre sí.

20 Dentro del alcance de la invención, soluble en agua significa que la envoltura es soluble y que se disuelve dentro de una cavidad del sistema digestivo, por ejemplo, donde se desea la absorción de los medicamentos combinados, siendo posible que la cavidad sea la boca, el estómago o el intestino. La cavidad puede ser el estómago, siendo posible que los medicamentos sean absorbidos en el estómago o en el intestino, incluyendo al menos uno en el estómago y al menos uno en el intestino. En una realización particular, la envoltura se disuelve rápidamente y particularmente instantáneamente en agua o en saliva. Se dice que la envoltura es soluble en agua in vivo.

25 La envoltura se denomina como a prueba de fugas para aislar los medicamentos del medio ambiente. Especialmente, la envoltura aísla los medicamentos de la humedad ambiental. El aislamiento puede mejorarse de la manera conocida *per se* mediante el empaquetado de la forma de dosificación farmacéutica, por ejemplo, en una ampolla o cualquier otro medio conocido. La envoltura protege la forma de dosificación farmacéutica hasta que el paciente la ingiere.

30 Los medicamentos están separados preferiblemente por una lámina o pared que se extiende dentro de la envoltura. La envoltura y la lámina o pared, donde está presente la última, están hechas, por supuesto, de material farmacéutico (farmacéuticamente aceptable). La envoltura y la lámina o pared están en contacto para proporcionar continuidad de separación y protección.

35 Dentro del alcance de la invención, se entiende que un medicamento es galénico o es una formulación galénica (o forma de dosificación) de un principio activo, es decir, la mezcla del principio activo y uno o más excipientes, adyuvantes, vehículos, sustratos, en forma galénica oral sólida. Los medicamentos o formas galénicas están preconstituidos. Se entiende que una forma galénica oral sólida es una forma de administración oral sólida, es decir, una forma que es convencionalmente adecuada para administración tal como por vía oral. Esto incluye especialmente las formas de comprimido, comprimido recubierto, cápsula de gelatina o cápsula blanda. Esto excluye una composición en polvo o líquida que no se incluiría en una forma galénica oral sólida. Después de la disolución de la envoltura, las diversas formulaciones galénicas o medicamentos se liberan en una cavidad corporal en su forma original, como si cada uno de los medicamentos se hubiera administrado por separado del otro o los otros.

45 Según una característica de la invención, las dosificaciones de los medicamentos combinadas de ese modo están coordinadas. Esto significa que las dosificaciones de los medicamentos asociados se optimizan según una efectividad terapéutica óptima en una única administración.

La forma de dosificación farmacéutica oral de la invención puede comprender especialmente, entre otros, dos, tres o cuatro medicamentos.

50

La forma de dosificación farmacéutica según la invención puede tener una, una pluralidad o todas las siguientes características:

- los medicamentos son formas galénicas comerciales;
- los medicamentos son formas galénicas similares a las formas galénicas comerciales en el sentido de que tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa, pero una forma geométrica diferente;
- una combinación de al menos una forma galénica comercial y al menos una forma galénica similar;
- la envoltura y opcionalmente la lámina o pared de separación están hechas de un material que es soluble en agua en las condiciones de pH del sitio de absorción predeterminado; esto puede ser la boca, el estómago o el intestino; la lámina o pared de separación, a diferencia de la envoltura, no necesita estar necesariamente hecha

60

del material soluble en agua; sin embargo, debe estar hecho de material farmacéutico que sea compatible con el material de la envoltura; por lo tanto, es más conveniente utilizar el mismo material;

- el material soluble en agua es soluble en agua al pH de la boca (de la saliva), es decir, un pH en el orden de 7 a 8;
- 5 - el material soluble en agua es soluble en agua al pH del estómago (un pH muy ácido, generalmente de alrededor de 1);
- el material soluble en agua es soluble en agua al pH del intestino, es decir, un pH alcalino (de alrededor de 8 a 9);
- 10 - los medicamentos combinados deben ser absorbidos en la misma cavidad del sistema digestivo, o en diferentes cavidades;
- la forma de dosificación farmacéutica está limitada a un peso total de medicamento menor o igual a 1500 mg, preferiblemente menor o igual a 1000 mg, especialmente menor o igual a 800, 700 o 600 mg, en particular menor o igual a 500 o 400 mg;
- 15 - la forma de dosificación farmacéutica tiene un volumen total que es compatible con la deglución fácil para formas distintas a las que se desintegran en la boca;
- las formas galénicas de los medicamentos combinados son de la misma naturaleza; por ejemplo, seleccionadas de entre comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas de gelatina o cápsulas blandas;
- las formas galénicas de los medicamentos combinados son de diferente naturaleza, por ejemplo, para la combinación de dos medicamentos: comprimido y comprimido recubierto, comprimido y cápsula de gelatina,
- 20 comprimido y cápsula blanda, y cápsula de gelatina, comprimido recubierto y cápsula blanda, cápsula blanda y cápsula de gelatina;
- en el caso especialmente donde al menos uno de los medicamentos es una cápsula o una cápsula de gelatina, se puede omitir la lámina o pared de separación, asegurando la separación física, en este caso, por la pared de la cápsula o cápsula de gelatina;
- 25 - el peso de los medicamentos combinados es sustancialmente idéntico o diferente;
- el volumen de los medicamentos combinados es sustancialmente idéntico o diferente.

Según una primera realización, la envoltura es del tipo de cápsula blanda y se obtiene de dos medias cápsulas de gelatina o un material análogo, que se sellan entre sí alrededor de los medicamentos combinados, preferiblemente con una separación mediante una lámina o pared de separación (o más, dependiendo del número de medicamentos), estando esta última preferiblemente hecha del mismo material que la cápsula, por ejemplo, de gelatina o similar. El procedimiento de producción para una forma de dos en uno puede comprender el uso de dos rodillos de panal convencionales. Los rodillos contrarrotativos se yuxtaponen de una manera conocida per se. Los rodillos se suministran con tres tiras de gelatina o similares (dos para la envoltura y una central para la separación) y con los dos medicamentos. El sellado de las tiras de gelatina o similares se lleva a cabo por la presión ejercida entre los dos rodillos.

Según una segunda descripción, la envoltura es una matriz de papel de arroz o material análogo, especialmente una matriz formada por una parte, por ejemplo, una parte oblonga, que tiene al menos dos compartimentos, cada uno de los cuales recibe un medicamento, y una parte que forma una cubierta. El cierre puede efectuarse por simple anidación o por aglutinamiento, por ejemplo, aglutinamiento húmedo según el procedimiento convencional para aglutinar ese material.

Según una tercera descripción, la envoltura es una matriz de inclusión, incluyendo los medicamentos en esa matriz. El procedimiento puede consistir en unir los medicamentos en un molde en el que se vierte un aglutinante líquido de manera apropiada, opcionalmente en dos fases, el aglutinante, después del curado, formará una matriz que es soluble en agua en las condiciones de pH apropiadas. La matriz puede estar hecha especialmente de gelatina o similar o, alternativamente, de un material polimérico tal como un polietilenglicol, por ejemplo, PEG 6000.

Según una cuarta realización, que se prefiere, la envoltura está formada por dos láminas de material soluble en agua que se aplican para rodear los medicamentos combinados. A continuación, se sellan entre sí.

En esta realización, se prefiere usar una o más láminas, preferiblemente del mismo material, para separar los medicamentos entre sí dentro de la envoltura. La lámina o láminas pueden sellarse ventajosamente a los bordes de las láminas de envoltura al mismo tiempo que los bordes se sellan entre sí.

En consecuencia, en una forma preferida de esta realización, la forma de dosificación farmacéutica comprende al menos dos medicamentos, por ejemplo, dos, una envoltura producida a partir de dos láminas de material farmacéutico y al menos uno (si hay dos medicamentos, o uno o dos, si hay tres medicamentos, etc.) que separan la lámina hecha del material farmacéutico, estando las tres láminas selladas entre sí en toda la periferia de la forma de dosificación

farmacéutica.

Las láminas de material farmacéutico para formar la envoltura y opcionalmente las láminas o paredes de separación pueden tener una, una pluralidad o todas las siguientes características:

- 5 - son de la misma naturaleza para la lámina de separación y las láminas de la envoltura;
- están sellados en sus bordes;
- son solubles en agua al pH del sitio de absorción predeterminado;
- son solubles en agua al pH de la boca (saliva), es decir, un pH en el orden de 7 a 8;
- son solubles en agua al pH del estómago (un pH muy ácido, generalmente de alrededor de 1);
- 10 - son solubles en agua al pH del intestino, es decir, un pH alcalino (un pH de aproximadamente 8 a 9);
- están hechos de material farmacéutico para su ingesta oral;
- están formados o comprenden uno de los siguientes materiales: biomateriales, especialmente biomateriales obtenidos a partir de algas, polímeros o copolímeros de celulosa, alcohol polivinílico, láctico y/o derivados de ácido glicólico, especialmente PLGA y PLA, policaprolactona (PCL);
- 15 - el material puede sufrir una ligera contracción, después del sellado, para seguir la forma de los comprimidos recubiertos de la mejor manera posible;
- espesor del material: especialmente de 30 a 300 µm.

Los bordes de las láminas deben sellarse entre sí en toda la periferia, y los bordes sellados se doblan preferiblemente lo más cerca posible de la forma para no crear un rebaje que sea perjudicial para una ingesta agradable (boca) o para deglutirlos con facilidad (estómago, intestino). Si es necesario, antes de doblar los bordes, se pueden hacer más pequeños cortándolos.

El procedimiento de sellado de los bordes se adapta al material de las láminas.

Según una quinta descripción, que es adecuada para comprimidos, la envoltura es un recubrimiento de película presente sobre toda la superficie externa de los comprimidos unidos por aglutinamiento. Los comprimidos tienen una superficie plana, preferiblemente complementaria a la del comprimido asociado. Si se combinan tres comprimidos, el comprimido del medio tiene dos superficies planas.

En ese caso, la forma de dosificación farmacéutica comprende al menos dos comprimidos unidos por un recubrimiento o aglutinamiento de película separadora y un recubrimiento de película envolvente, siendo ventajosamente los dos recubrimientos de película de un material continuo. Los dos recubrimientos de película pueden ser del mismo material o de materiales diferentes, pero ventajosamente compatibles, para asegurar la continuidad del material. Se pueden usar composiciones y procedimientos de recubrimiento de película convencionales para producirlos.

Según una primera forma, los comprimidos están totalmente recubiertos con la película y los comprimidos recubiertos con la película están aglutinados entre sí mediante una superficie que es suficiente para garantizar una configuración unitaria hasta disolverse en la cavidad corporal.

Según una segunda forma, los comprimidos se aglutinan primero y, a continuación, todo se recubre con una película.

El procedimiento comprende preferiblemente el recubrimiento con película por separado de los dos comprimidos, por ejemplo, mediante pulverización de una solución formadora de película. Esa solución puede comprender un copolímero de alcohol polivinílico y polietilenglicol. Ventajosamente, la envoltura y especialmente la obtenida de dicho copolímero se solubiliza rápida o instantáneamente en un entorno acuoso en el momento en que se ingiere la forma de dosificación. preferiblemente, la solución formadora de película no modifica los parámetros de solubilidad de los comprimidos originales. Ventajosamente, cada comprimido se puede recubrir con una película con la ayuda de su propia solución coloreada para que la presencia de los diferentes comprimidos sea visible a simple vista.

El aglutinamiento puede llevarse a cabo con la ayuda de una solución de aglutinamiento adecuada. Esa solución puede ser de la misma naturaleza que la solución formadora de película, siendo la dilución o la viscosidad opcionalmente diferentes. La solución puede ser de una naturaleza diferente y comprender otros monómeros o polímeros adecuados. La solución de aglutinamiento puede ser una solución acuosa o una solución obtenida utilizando un gas mantenido en estado líquido supercrítico, como, por ejemplo, dióxido de carbono. El aglutinamiento en sí se puede obtener, por ejemplo, por simple contacto o por fusión por compresión, o por otro procedimiento conocido.

El aglutinamiento también se puede efectuar con la ayuda de una sustancia pulverulenta colocada entre los comprimidos, seguido de fusión por compresión.

Los comprimidos o los comprimidos recubiertos en la misma forma pueden tener una, una pluralidad o todas las siguientes características:

- 5 - si son comprimidos y/o comprimidos recubiertos, cada uno tiene una cara que es complementaria en términos de forma con una cara de la otra, estando destinadas las dos caras a ser opuestas entre sí en la forma farmacéutica final; esas dos caras son preferiblemente planas o sustancialmente planas;
- los comprimidos y/o los comprimidos recubiertos tienen cada uno una cara plana o sustancialmente plana y las dos caras tienen la misma geometría;
- las dos caras complementarias tienen una geometría redonda u ovoide/ovalada;
- la forma de dosificación farmacéutica final es sustancialmente una esfera o una esfera alargada (forma oblonga);
- 10 - los comprimidos/comprimidos recubiertos tienen pesos sustancialmente idénticos;
- los comprimidos/comprimidos recubiertos tienen diferentes pesos.

Según una característica de la invención, la forma geométrica del medicamento está adaptada a las necesidades de la invención. Si se usa un medicamento existente (medicamento patentado de referencia), la adaptación se realiza sin 15 cambiar la composición cualitativa y cuantitativa del medicamento original ("forma galénica similar"). Por consiguiente, especialmente, a partir del principio activo y el (los) excipiente (s) del medicamento patentado de referencia, se producen comprimidos que tienen la forma deseada. Los dos comprimidos que se combinarán se producen de manera que tengan las formas geométricas complementarias óptimas descritas en esta memoria descriptiva.

20 La invención también se refiere a combinaciones farmacéuticas orales que se presentan en la forma de dosificación farmacéutica según la invención y cuyo propósito es proponer un procedimiento de tratamiento terapéutico que permita la administración conjunta de medicamentos (especialmente dos, tres o cuatro medicamentos), en los que se administra una forma de dosificación farmacéutica oral según la invención a un paciente que la necesita. Las diversas formas de dosificación farmacéutica mencionadas anteriormente pueden estar sujetas a ese procedimiento.

25 Según una característica de la invención, las dosis de los medicamentos combinadas de ese modo están coordinadas. Esto significa que las dosificaciones de los diversos medicamentos combinados corresponden a la prescripción médica que define las dosis respectivas de cada uno de los medicamentos para una efectividad terapéutica óptima en una sola administración.

30 Más particularmente, la invención se refiere a una forma de dosificación farmacéutica oral que contiene al menos dos medicamentos, en cuya forma los medicamentos, por un lado, se juntan en la envoltura soluble en agua y, por otro lado, se separan para que no entren en contacto entre sí, seleccionando al menos uno de los medicamentos de entre las siguientes clases terapéuticas: medicamento antiinflamatorio no esteroideo (AINE), inhibidor de la bomba de protones (IBP), betabloqueante, estatina, inhibidor de la enzima de conversión (IEC), biguanida, miorelajante, 35 inhibidor de calcio, corticoide, antidepresivo, benzodiazepina, retardador del tránsito intestinal no tipo atropina, antibacteriano intestinal y de las siguientes moléculas terapéuticas: espirolactona, aldactona, propranolol, claritromicina, amoxicilina, ácido acetilsalicílico en dosis bajas (aspirina), carvedilol, potasio, clopidogrel.

40 La invención se refiere especialmente a combinaciones de dos, tres o cuatro medicamentos.

Los medicamentos se pueden elegir para constituir las siguientes combinaciones preferidas:

- fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) combinado con un inhibidor de la bomba de protones (IBP);
- un betabloqueante combinado con una estatina;
- 45 - un inhibidor de la enzima de conversión (IEC) combinado con una estatina;
- una estatina combinada con una biguanida;
- un AINE combinado con un miorelajante;
- un inhibidor de calcio combinado con un IEC;
- espirolactona combinada con propranolol;
- 50 - un IBP combinado con claritromicina y amoxicilina;
- dosis bajas de ácido acetilsalicílico (dosis "de tipo infantil", que tiene un efecto de fluidificación de la sangre en pacientes adultos y se usa comúnmente en cardiología para tratar problemas de hipertensión; dosis de 75 mg, por ejemplo, dosis de 75 a 160 mg) en combinación con clopidogrel;
- dosis bajas de ácido acetilsalicílico combinado con un IEC, una estatina y un betabloqueante;
- 55 - un corticoide (dosis que varían de 20 a 100 mg especialmente) combinado con potasio;
- un antidepresivo combinado con una benzodiazepina (ansiolítico);
- un retardante de tránsito intestinal no tipo atropina combinado con un antibacteriano intestinal.

La invención también se refiere a una forma de dosificación farmacéutica oral que contiene un medicamento que 60 comprende un AINE y un medicamento que comprende una IBP.

La indicación es el tratamiento antiinflamatorio de pacientes con riesgo de sufrir lesiones gastroduodenales.

5 La invención también se refiere al uso de un medicamento que comprende un AINE y de un medicamento que comprende un IBP en la preparación de una forma de dosificación farmacéutica oral de dos en uno según la invención, como antiinflamatorio para pacientes con riesgo de sufrir lesiones gastroduodenales.

Como AINE, se pueden mencionar especialmente, entre otros, naproxeno, ketoprofeno, diclofenaco, ibuprofeno.

10 Como IBP se pueden mencionar especialmente, entre otros: omeprazol, esomeprazol y lansoprazol.

La invención también se refiere a una forma de dosificación farmacéutica oral que contiene un medicamento que comprende un betabloqueante y un medicamento que comprende una estatina.

15 La indicación es hipercolesterolemia en pacientes con hipertensión arterial.

La invención también se refiere al uso de un medicamento que comprende un betabloqueante y de un medicamento que comprende una estatina en la preparación de una forma de dosificación farmacéutica oral de dos en uno según la invención, para el tratamiento de la hipercolesterolemia en pacientes con hipertensión arterial.

20 Como betabloqueantes, se pueden mencionar principalmente, entre otros: bisoprolol, atenolol, acebutolol.

Como estatinas se pueden mencionar especialmente, entre otras: pravastatina, simvastatina.

25 La invención también se refiere a una forma de dosificación farmacéutica oral que contiene un medicamento que comprende un IEC y un medicamento que comprende una estatina.

La indicación es la prevención de trastornos cardiovasculares en sujetos en riesgo, especialmente de hipertensión arterial asociada a la hipercolesterolemia.

30 La invención también se refiere al uso de un medicamento que comprende un IEC y de un medicamento que comprende una estatina en la preparación de una forma de dosificación farmacéutica oral de dos en uno según la invención, para la prevención de trastornos cardiovasculares en sujetos en riesgo, especialmente en la hipertensión arterial asociada a la hipercolesterolemia.

35 Como estatinas se pueden mencionar especialmente, entre otras: pravastatina, simvastatina.

Como IEC se pueden mencionar especialmente, entre otros: ramipril, captopril, enalapril y fosinopril.

40 La invención también se refiere a una forma de dosificación farmacéutica oral que contiene un medicamento que comprende una biguanida y un medicamento que comprende una estatina.

La indicación es la prevención de riesgos cardiovasculares en pacientes con diabetes tipo 2.

45 La invención también se refiere al uso de un medicamento que comprende un biguanida y de un medicamento que comprende una estatina en la preparación de una forma de dosificación farmacéutica oral de dos en uno según la invención, para la prevención de riesgos cardiovasculares en pacientes con diabetes tipo 2.

Como estatinas se pueden mencionar especialmente, entre otras: pravastatina, simvastatina.

50 Como biguanida, se pueden mencionar especialmente, entre otras: metformina, gliclazida, carbutamida y glibenclamida.

55 La invención también se refiere a una forma de dosificación farmacéutica oral que contiene un medicamento que comprende un AINE y un medicamento que comprende un miorrelajante.

La indicación es el tratamiento del dolor lumbar agudo común.

60 La invención también se refiere al uso de un medicamento que comprende un AINE y un medicamento que comprende un miorrelajante en la preparación de una forma de dosificación farmacéutica oral de dos en uno según la invención,

para el tratamiento del dolor lumbar agudo común.

Como miorrelajantes se pueden mencionar especialmente, entre otros: tiocolchicósido.

- 5 Como AINE se pueden mencionar especialmente, entre otros: naproxeno, ketoprofeno, diclofenaco, ibuprofeno.

La invención también se refiere a una forma de dosificación farmacéutica oral que contiene un medicamento que comprende un inhibidor de calcio y un medicamento que comprende un IEC.

- 10 La indicación es el tratamiento de la hipertensión arterial resistente a la monoterapia.

La invención también se refiere al uso de un medicamento que comprende un inhibidor de calcio y un medicamento que comprende un IEC en la preparación de una forma de dosificación farmacéutica oral de dos en uno según la invención, para el tratamiento de la hipertensión resistente a la monoterapia.

15

Como IEC se pueden mencionar especialmente, entre otros: ramipril, captopril, enalapril y fosinopril.

Como inhibidores de calcio, se pueden mencionar especialmente, entre otros: nifedipina, felodipina y nicaldipina.

- 20 La invención también se refiere a una forma de dosificación farmacéutica oral que contiene un medicamento que comprende espironolactona y un medicamento que comprende propranolol.

La indicación es el tratamiento de la cirrosis en pacientes con hipertensión arterial pulmonar.

- 25 La invención también se refiere al uso de un medicamento que comprende espironolactona y de un medicamento que comprende propranolol en la preparación de una forma de dosificación farmacéutica oral de dos en uno según la invención, para el tratamiento de la cirrosis en pacientes con hipertensión arterial pulmonar.

- 30 La invención también se refiere a una forma de dosificación farmacéutica oral que contiene un medicamento que comprende un IBP, un medicamento que comprende claritromicina y un medicamento que comprende amoxicilina.

La indicación es el tratamiento de erradicación de la bacteria *Helicobacter pylori* en el caso de la enfermedad de úlcera gastroduodenal en adultos; habitualmente, la endoscopia proporciona evidencia de lesiones e infecciones.

- 35 La invención también se refiere al uso de un medicamento que comprende un IBP, de un medicamento que comprende claritromicina y de un medicamento que comprende amoxicilina en la preparación de una forma de dosificación farmacéutica oral de tres en uno según la invención, para la erradicación de la bacteria *Helicobacter pylori* en el caso de la úlcera gastroduodenal en adultos.

- 40 Como IBP se pueden mencionar especialmente, entre otros: omeprazol, esomeprazol y lansoprazol.

La invención también se refiere a una forma de dosificación farmacéutica oral que contiene un medicamento que comprende ácido acetilsalicílico en bajas dosis, un medicamento que comprende un IEC, un medicamento que comprende una estatina y un medicamento que comprende un betabloqueante.

45

La indicación es el tratamiento posterior a un infarto (con o sin insuficiencia cardíaca).

- 50 La invención también se refiere al uso de un medicamento que comprende ácido acetilsalicílico en dosis bajas, de un medicamento que comprende un IEC, de un medicamento que comprende una estatina y de un medicamento que comprende un betabloqueante en la preparación de una forma de dosificación farmacéutica oral de cuatro en uno según la invención, para el tratamiento posterior a un infarto.

Como betabloqueantes, se pueden mencionar principalmente los siguientes, entre otros: bisoprolol, atenolol, acebutolol, carvedilol.

55

Como estatinas se pueden mencionar especialmente, entre otras: pravastatina, simvastatina.

Como IEC se pueden mencionar especialmente, entre otros: ramipril, captopril, enalapril y fosinopril.

- 60 La invención también se refiere a una forma de dosificación farmacéutica oral que contiene un medicamento que

comprende ácido acetilsalicílico en dosis bajas y un medicamento que comprende clopidogrel.

La indicación es la prevención del riesgo de tromboembolismo en pacientes hipertensos y en pacientes sometidos a angioplastia.

5

La invención también se refiere al uso de un medicamento que comprende ácido acetilsalicílico en dosis bajas y de un medicamento que comprende clopidogrel en la preparación de una forma de dosificación farmacéutica oral de dos en uno según la invención, para la prevención del riesgo de tromboembolismo en pacientes hipertensos y en pacientes que se han beneficiado de una angioplastia.

10

La invención también se refiere a una forma de dosificación farmacéutica oral que contiene un medicamento que comprende un corticoide y un medicamento que comprende potasio.

La indicación es la prevención de la hipocaliemia en pacientes que serán tratados 5 con corticoterapia.

15

La invención también se refiere al uso de un medicamento que comprende un corticoide y de un medicamento que comprende potasio en la preparación de una forma de dosificación farmacéutica oral de dos en uno según la invención, para la prevención de la hipocaliemia en pacientes que recibirán el tratamiento con corticoides.

20 El corticoide puede usarse en dosis que varían de 20 a 100 mg.

Como corticoides se pueden mencionar especialmente, entre otros: prednisolona, prednisona.

25 El potasio generalmente está en forma de una sal de potasio. Como sal de potasio se puede mencionar especialmente el cloruro de potasio.

La invención también se refiere a una forma de dosificación farmacéutica oral que contiene un medicamento que comprende un antidepresivo y un medicamento que comprende una benzodiacepina.

30 La indicación es el tratamiento de la depresión.

La invención también se refiere al uso de un medicamento que comprende un antidepresivo y un medicamento que comprende una benzodiacepina en la preparación de una forma de dosificación farmacéutica oral de tres en uno según la invención, para el tratamiento de la depresión.

35

El antidepresivo puede ser especialmente un antidepresivo tricíclico, por ejemplo, clomipramina, o un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, por ejemplo, fluoxetina o venlafaxina.

La benzodiacepina (ansiolítica) puede ser, entre otras: bromazepan, alprazolam.

40

La invención también se refiere a una forma de dosificación farmacéutica oral que contiene un retardante de tránsito intestinal no tipo atropina y de un medicamento que comprende un antibacteriano intestinal.

La indicación es el restablecimiento del tránsito intestinal y el tratamiento de la diarrea bacteriana.

45

La invención también se refiere al uso de un medicamento que comprende un retardante de tránsito intestinal no tipo atropina y de un medicamento que comprende un antibacteriano intestinal en la preparación de una forma de dosificación farmacéutica oral de dos en uno, según la invención, para restablecer el tránsito intestinal y para el tratamiento de la diarrea bacteriana.

50

Como retardador del tránsito intestinal no tipo atropina puede mencionarse, por ejemplo, la loperamida.

Como antibacteriano intestinal se pueden mencionar, por ejemplo, nifuroxazida.

55 Para cada una de las combinaciones precisas que se acaban de describir, los medicamentos se juntan preferiblemente en una envoltura soluble en agua y se separan para que sus principios activos no puedan entrar en contacto entre sí.

Los medicamentos mencionados dentro del contexto de esas diversas combinaciones pueden estar en las diversas formas galénicas mencionadas anteriormente.

60

Los medicamentos según la invención están o pueden estar sujetas a formas comerciales que pueden usarse como tales para implementar la invención.

Entre las formas comerciales o especialidades de referencia que se pueden utilizar se pueden mencionar, por ejemplo:

- 5 - Elisor® (pravastatina), Zocor® (simvastatina) para las estatinas (clase C10A1)
- Mopral® (omeprazol) para el inhibidor de la bomba de protones (clase A2B2);
- Naprosyne® (naproxeno), Nurofen® (ibuprofeno), Ketum® (ketoprofeno) y Voltaren® (diclofenaco) para los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (M1A1);
- 10 - Detensiel® o Soprol® (bisoprolol), Tenormine® (atolol), Sactal® (acebutolol) para los betabloqueantes (clase C7A); Kredex® (carvedilol);
- Triatec® (ramipril), Lopril® (captopril), Renitec® (enalapril), Fositec® (fosinopril) para los inhibidores de la enzima de conversión (IEC, clase C9A);
- Glucophage® (metformina) y Diamicron® (gliclazida) para las biguanidas (clase A10B2);
- 15 - Solupred®, Cortancyl®, Medrol® (corticoides);
- Kaleorid®, Difuca® (sal de potasio);
- Zeclar® o Naxy® (claritromicina), Clamoxyl® o Agram® (amoxicilina);
- Aldactone® 50 (espironolactona), Avlocardyl® 40 (propranolol);
- Adalat® LD (nifedipina), Flodil® (felodipina), Loxen® (nicardipina);
- 20 - Imosel® e Imodium® (loperamida), Ercefuryl® (nifuroxozida);
- Plavix® (clopidogrel);
- Anafranil® (clomipramina), Prozac® (fluoxetina), Effexor® (venlafaxina);
- Lexomil® (bromazepam), Xanax® (alprazolam) ®;
- o su medicina patentada genérica

25 Sin embargo, según una característica de la invención, la forma geométrica del medicamento puede adaptarse a las necesidades de la invención. Si se usa un medicamento existente (medicamento genérico patentado de referencia), la adaptación se realiza sin cambiar la composición cualitativa y cuantitativa del medicamento original ("forma galénica similar"). Por consiguiente, especialmente, a partir del principio activo y el (los) excipiente (s) del medicamento patentado de referencia, se producen comprimidos que tienen la forma deseada. Los dos comprimidos que se
30 combinarán se producen de manera que tengan las formas geométricas complementarias óptimas descritas en esta memoria descriptiva.

La invención también se refiere a un procedimiento de tratamiento terapéutico que permite la administración conjunta de medicamentos (especialmente dos, tres o cuatro medicamentos), en los que una forma de dosificación farmacéutica
35 oral según la invención se administra a un paciente que lo necesita, para la indicación terapéutica indicada. Las diversas formas de dosificación farmacéutica mencionadas anteriormente y sus indicaciones terapéuticas tal como se presentan en esta memoria descriptiva pueden estar sujetas a este procedimiento.

Según una característica de la invención, los medicamentos tienen una dosificación terapéutica coordinada. Esto
40 significa que las dosificaciones de los medicamentos asociados se optimizan según una efectividad terapéutica óptima en una única administración.

Una primera realización, en consecuencia, consiste en administrar una forma de dosificación farmacéutica oral que contiene un medicamento que comprende un AINE y un medicamento que comprende un IBP. La indicación es el
45 tratamiento antiinflamatorio en pacientes con riesgo de sufrir lesiones gastroduodenales. Los medicamentos y combinaciones que se pueden usar se han descrito *antes*.

Una segunda realización consiste en administrar una forma de dosificación farmacéutica oral que contiene un medicamento que comprende un medicamento que comprende un betabloqueante y un medicamento que comprende
50 una estatina. La indicación es hipercolesterolemia en pacientes con hipertensión arterial. Los medicamentos y combinaciones que se pueden usar se han descrito *antes*.

Una tercera realización consiste en administrar una forma de dosificación farmacéutica oral que contiene un medicamento que comprende un IEC y un medicamento que comprende una estatina. La indicación es la prevención
55 de trastornos cardiovasculares en sujetos en riesgo, especialmente en el caso de la hipertensión arterial asociada a la hipercolesterolemia. Los medicamentos y combinaciones que se pueden usar se han descrito *antes*.

Una cuarta realización consiste en administrar una forma de dosificación farmacéutica oral que contiene un medicamento que comprende una biguanida y un medicamento que comprende una estatina. La indicación es la
60 prevención de riesgos cardiovasculares en pacientes con diabetes tipo 2. Los medicamentos y combinaciones que se

pueden usar se han descrito *antes*.

Una quinta realización consiste en administrar una forma de dosificación farmacéutica oral que contiene un medicamento que comprende un AINE y un medicamento que comprende un miorrelajante. La indicación es el tratamiento del dolor lumbar agudo común. Los medicamentos y combinaciones que se pueden usar se han descrito *antes*.

Una sexta realización consiste en administrar una forma de dosificación farmacéutica oral que contiene un medicamento que comprende un inhibidor de calcio y un medicamento que comprende un IEC. La indicación es el tratamiento de la hipertensión arterial resistente a la monoterapia. Los medicamentos y combinaciones que se pueden usar se han descrito *antes*.

Una séptima realización consiste en administrar una forma de dosificación farmacéutica oral que contiene un medicamento que comprende espironolactona y un medicamento que comprende propranolol. La indicación es el tratamiento de la cirrosis en pacientes con hipertensión arterial pulmonar. Los medicamentos y combinaciones que se pueden usar se han descrito *antes*.

Una octava realización consiste en administrar una forma de dosificación farmacéutica oral que contiene un medicamento que comprende un IBP, un medicamento que comprende claritromicina y un medicamento que comprende amoxicilina. La indicación es el tratamiento de erradicación de la bacteria *Helicobacter pylori* en el caso de la enfermedad de úlcera gastroduodenal en adultos; habitualmente, la endoscopia proporciona evidencia de lesiones e infecciones. Los medicamentos y combinaciones que se pueden usar se han descrito *antes*.

Una novena realización consiste en administrar una forma de dosificación farmacéutica oral que contiene un medicamento que comprende ácido acetilsalicílico en bajas dosis, un medicamento que comprende un IEC, un medicamento que comprende una estatina y un medicamento que comprende un betabloqueante. La indicación es el tratamiento posterior a un infarto (con o sin insuficiencia cardíaca). Los medicamentos y combinaciones que se pueden usar se han descrito *antes*.

Una décima realización consiste en administrar una forma de dosificación farmacéutica oral que contiene un medicamento que comprende ácido acetilsalicílico en dosis bajas y un medicamento que comprende clopidogrel. La indicación es la prevención del riesgo de tromboembolismo en pacientes hipertensos y en pacientes sometidos a angioplastia. Los medicamentos y combinaciones que se pueden usar se han descrito *antes*.

Una onceava realización consiste en administrar una forma de dosificación farmacéutica oral que contiene un medicamento que comprende un corticoide y un medicamento que comprende potasio. La indicación es la prevención de la hipocalcemia en pacientes que requieren el tratamiento con corticoides. Los medicamentos y combinaciones que se pueden usar se han descrito *antes*.

Una doceava realización consiste en administrar una forma de dosificación farmacéutica oral que contiene un medicamento que comprende un antidepresivo y un medicamento que comprende una benzodiacepina. La indicación es el tratamiento de la depresión. Los medicamentos y combinaciones que se pueden usar se han descrito *antes*.

Una décimo tercera realización consiste en administrar una forma de dosificación farmacéutica oral que contiene un medicamento que comprende un retardante de tránsito intestinal no tipo atropina y un medicamento que comprende un antibacteriano intestinal. La indicación es el restablecimiento del tránsito intestinal y el tratamiento de la diarrea bacteriana. Los medicamentos y combinaciones que se pueden usar se han descrito *antes*.

La presente invención también se refiere a un procedimiento para producir formas de dosificación farmacéutica oral según la invención. El procedimiento comprende una etapa de reunir los dos o más medicamentos en la envoltura a prueba de fugas soluble en agua y, opcionalmente, una etapa de separar los medicamentos interponiendo una lámina o pared; siendo esa etapa anterior o simultánea respecto de la etapa de reunir.

Los detalles relacionados con la producción de cada una de las realizaciones de las formas de dosificación farmacéutica según la invención se proporcionan en el resto de la descripción.

Una característica del procedimiento es la unión de dos o más medicamentos preconstituidos, especialmente existentes o comerciales, medicamentos o formas galénicas.

Según otra característica, el formato de al menos uno de los medicamentos se modifica para adaptarlo al formato del

otro, a fin de producir una forma de dosificación farmacéutica lo más compacta posible y fácil de ingerir. Especialmente, los formatos de los dos o más medicamentos están adaptados.

Por ejemplo, los comprimidos se eligen o formatean de modo tal que tengan superficies planas opuestas entre sí.

- 5 También se eligen o formatean para tener superficies planas cuyos tamaños y formas son similares, o incluso mejor, idénticos.

A continuación, se describirá la invención con la ayuda de las realizaciones proporcionadas a modo de ejemplos no limitantes y con referencia a los dibujos adjuntos.

10

Las Figuras 1, 2 y 3 muestran tres representaciones en sección transversal, en forma esquemática, de formas de dosificación farmacéutica según la invención, usando láminas de material farmacéutico y antes del sellado de los bordes.

- 15 Las Figuras 4 y 5 son representaciones en sección transversal, en forma esquemática, de una descripción que usa una matriz de papel de arroz.

La Figura 6 muestra, en forma esquemática, una descripción por inclusión en una matriz soluble en agua.

- 20 La Figura 7 muestra, en forma esquemática, una descripción de dos comprimidos asociados usando un recubrimiento.

La Figura 1 muestra una forma de dosificación farmacéutica que comprende dos comprimidos 1 y 2 que tienen la misma forma hemisférica y el mismo volumen, por ejemplo, 200 mg cada uno.

- 25 La combinación para dar una forma de dosificación farmacéutica única sustancialmente esférica se obtiene usando 3 láminas de película farmacéutica de copolímero de celulosa, indicadas por los números de referencia 3, 4 y 5, indicando el número de referencia 5 la lámina de separación entre el plano caras de los comprimidos 1 y 2. Para las tres realizaciones mostradas, los bordes de las tres láminas deben sellarse juntos en toda la periferia, y los bordes sellados se doblan hacia abajo lo más cerca posible de la forma para no crear un rebaje que sea perjudicial para una
30 fácil deglución láminas. De ser necesario, los bordes pueden hacerse más pequeños cortándolos antes de doblarlos hacia abajo.

A modo de variación, se usan dos comprimidos disponibles comercialmente sin modificar su forma.

- 35 La Figura 2 muestra una forma de dosificación farmacéutica que comprende dos comprimidos 6 y 7 que tienen diferentes volúmenes, por ejemplo, 400 mg y 200 mg, respectivamente. La combinación para dar una forma de dosificación farmacéutica única sustancialmente esférica se obtiene usando 3 láminas de polímero, por ejemplo, de alcohol polivinílico, indicadas por los números de referencia 8, 9 y 10, indicando el número de referencia 10 la lámina de separación entre las caras planas de los comprimidos 6 y 7.

40

A modo de variación, se usan dos comprimidos disponibles comercialmente sin modificar su forma.

La Figura 3 muestra una forma de dosificación farmacéutica que comprende dos comprimidos 11 y 12 que tienen la misma forma y el mismo volumen, por ejemplo, 300 mg cada uno. La combinación para dar una forma de dosificación
45 farmacéutica única se obtiene usando 3 láminas de policaprolactona, por ejemplo, de alcohol polivinílico, indicadas por los números de referencia 13, 14 y 15, indicando el número de referencia 15 la lámina de separación entre las caras planas de los comprimidos 11 y 12.

- La Figura 4 muestra el cuerpo de una matriz de papel de arroz, que no es parte de la presente invención, que
50 comprende una envoltura externa 16 y una pared de separación 17, delimitando todo el conjunto dos compartimentos 18 y 19. Cada uno de los compartimentos del cuerpo se muestra con una forma galénica 20, 21. La matriz comprende una base plana (no se muestra) y una cubierta (no se muestra). La Figura 5 muestra una vista en sección transversal según la AA de la figura 4, en la que esta vez se muestra no solo el cuerpo de la matriz sino también su cubierta 22. La cubierta 22 se ajusta sobre el cuerpo de la matriz. Se observará que el cuerpo de la matriz, así como la cubierta,
55 se pueden hacer de la manera convencional, moldeando una solución de papel de arroz y curando.

- La Figura 6 muestra un molde de acero 23, que no forma parte de la presente invención, una celda de blíster 24 de PVC o PVC-PVDC o de cualquier otro material plástico alimentario adecuado para formar una celda de blíster. Esta celda puede o no estar recubierta con una o más películas protectoras. Simplemente se puede termoformar en el
60 molde 23. Los dos medicamentos 25 y 26 se colocan en la celda y, a continuación, se vierte el aglutinante, que formará

la matriz de inclusión 27. A continuación, la matriz se cura por enfriamiento. Si la matriz está hecha de gelatina, también se proporciona secado. Si la matriz está hecha de PEG, por ejemplo, PEG 6000, el curado se realiza simplemente mediante enfriamiento. A continuación, la celda se cierra mediante una lámina de sellado, convencionalmente por termosellado de un complejo de aluminio (no mostrado).

5

La Figura 7 muestra una forma de dosificación farmacéutica, que no forma parte de la presente invención, obtenida mediante un procedimiento de recubrimiento y aglutinamiento de película. Cada uno de los comprimidos A y B está recubierto con película individualmente en un tambor giratorio mediante pulverización de una solución formadora de película obtenida, por ejemplo, de un copolímero de alcohol polivinílico y polietilenglicol. Las soluciones de

10

pulverización tienen un color diferente para cada uno de los comprimidos. El aglutinamiento se lleva a cabo mediante el depósito de una solución obtenida con la sustancia formadora de película. La concentración de la solución de aglutinamiento se ajusta, si es necesario, para tener una viscosidad adecuada. El aglutinamiento se lleva a cabo por simple contacto o por fusión por compresión.

15

La presente memoria descriptiva se centra sustancialmente en la combinación de dos medicamentos. El experto en la materia podrá adaptar fácilmente la forma de dosificación farmacéutica a la presencia de más de dos medicamentos, especialmente tres o cuatro medicamentos, incorporando tantas láminas o paredes de separación como sea necesario. Para el experto en la materia, será posible prever formas de dosificación farmacéutica distintas de las que se acaban de describir. Por ejemplo, podrá emplear cápsulas de gelatina, y, en particular, cápsulas de gelatina de

20

compartimentos múltiples, sin las desventajas asociadas a las dificultades de llenado y manipulación que se encuentran en la técnica anterior, debido a que un medicamento dentro del alcance de la invención, es decir una forma galénica oral sólida, se coloca en cada compartimento. A continuación, será posible, por ejemplo, ensamblar las partes de las cápsulas de gelatina en un plano horizontal y en condiciones industrialmente aceptables. Tal cápsula de gelatina

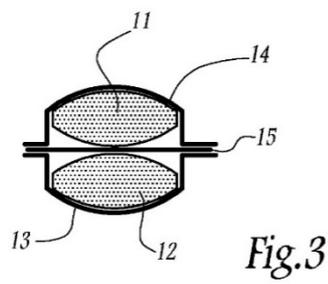
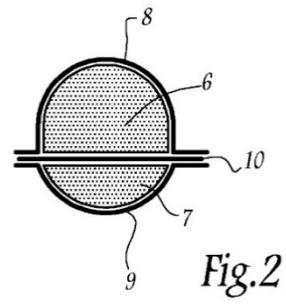
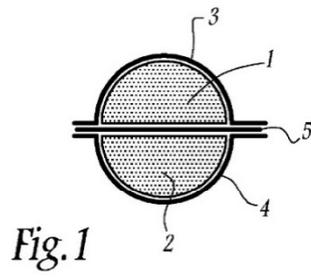
25

comprende, por lo tanto, al menos dos compartimentos que contienen cada uno un medicamento según la invención, que están separados entre sí por una pared de separación.

REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación farmacéutica oral que contiene al menos dos medicamentos, en cuya forma los medicamentos están en forma de comprimidos preconstituidos por separado que, por un lado, se juntan en una
5 envoltura a prueba de fugas *in vivo* que es soluble en agua y, por otro lado, se separan para que los principios activos en los medicamentos combinados no puedan entrar en contacto entre sí, y en la que la envoltura está hecha de dos láminas de material farmacéutico, y al menos una lámina de separación hecha de material farmacéutico.
2. Una forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación **1**, en la que los medicamentos son
10 comprimidos comerciales y/o comprimidos que tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa que los comprimidos comerciales, pero con una forma geométrica diferente.
3. La forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación **1** o **2**, en la que los medicamentos están separados por una lámina o pared que se extiende dentro de la envoltura.
15
4. La forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación **3**, en la que la envoltura y opcionalmente la lámina o pared de separación están hechas de material que es soluble en agua al pH de la boca, al pH del estómago o al pH del intestino.
- 20 5. La forma de dosificación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones **1** a **4**, que comprende dos, tres o cuatro medicamentos.
6. La forma de dosificación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones **1** a **5**, en la que el peso total del medicamento es menor o igual a 1500 mg, preferiblemente menor o igual que 1000 mg, especialmente menor
25 o igual a 500 mg.
7. La forma de dosificación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que los medicamentos combinados deben ser absorbidos en la misma o en una cavidad diferente del sistema digestivo.
- 30 8. Una forma de dosificación farmacéutica oral según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que al menos uno de los medicamentos se selecciona de entre las siguientes clases terapéuticas: fármacos antiinflamatorios no esteroideo (AINE), inhibidores de la bomba de protones (IBP), betabloqueantes, estatinas, inhibidores de la enzima de conversión (IEC), biguanida, miorelajantes, inhibidores de calcio, corticoides, antidepresivos, benzodiazepinas, retardantes del tránsito intestinal no tipo atropina, antibacterianos intestinales, y las
35 siguientes moléculas terapéuticas: espironolactona, propranolol, claritromicina, amoxicilina, ácido acetilsalicílico en dosis bajas, potasio, clopidogrel.
9. La forma de dosificación farmacéutica oral según la reivindicación **8** que contiene medicamentos seleccionados para constituir las siguientes combinaciones:
40 - un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) combinado con un inhibidor de la bomba de protones (IBP);
- un betabloqueante combinado con una estatina;
- un inhibidor de enzima de conversión (IEC) combinado con una estatina;
- una estatina combinada con una biguanida;
- un AINE combinado con un analgésico y/o un miorelajante; - un inhibidor de calcio combinado con un IEC;
45 - espironolactona combinada con propranolol;
- un IBP combinado con claritromicina y amoxicilina;
- ácido acetilsalicílico de dosis bajas combinado con un IEC, una estatina y un betabloqueante;
- ácido acetilsalicílico en dosis bajas combinado con clopidogrel;
- un corticoide combinado con potasio;
50 - un antidepresivo combinado con una benzodiazepina;
- un retardante de tránsito intestinal no tipo atropina combinado con un antibacteriano intestinal.
10. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación **8** o **9** que contiene
- un medicamento que comprende un AINE y un medicamento que comprende un IBP, para el tratamiento
55 antiinflamatorio de pacientes con riesgo de sufrir lesiones gastroduodenales; o
- un medicamento que comprende un betabloqueante y un medicamento que comprende una estatina, para el tratamiento de la hipercolesterolemia en pacientes con hipertensión arterial; o
- un medicamento que comprende un IEC y un medicamento que comprende una estatina, para la prevención de trastornos cardiovasculares en sujetos en riesgo, especialmente en el caso de la hipertensión arterial asociada a
60 hipercolesterolemia; o

- un medicamento que comprende una biguanida y un medicamento que comprende una estatina, para la prevención de riesgos cardiovasculares en pacientes con diabetes tipo 2; o
- un medicamento que comprende un AINE y un medicamento que comprende un miorrelajante, para el tratamiento del dolor lumbar agudo común; o
- 5 - un medicamento que comprende un inhibidor de calcio y un medicamento que comprende un IEC, para el tratamiento de la hipertensión arterial resistente a la monoterapia; o
 - un medicamento que comprende espironolactona y un medicamento que comprende propranolol, para el tratamiento de la cirrosis en pacientes con hipertensión arterial pulmonar; o
 - un medicamento que comprende un IBP, un medicamento que comprende claritromicina y un medicamento que
- 10 comprende amoxicilina, para el tratamiento de erradicación de la bacteria *Helicobacter pylori* en el caso de la úlcera gastroduodenal en adultos, especialmente después de la prueba endoscópica de lesión e infección; o
 - un medicamento que comprende ácido acetilsalicílico en dosis bajas, un medicamento que comprende un IEC, un medicamento que comprende una estatina y un medicamento que comprende un betabloqueante, para el tratamiento posterior a un infarto; o
- 15 - un medicamento que comprende ácido acetilsalicílico en dosis bajas y un medicamento que comprende clopidogrel, para la prevención del riesgo de tromboembolismo en pacientes hipertensos y en pacientes sometidos a angioplastia; o
 - un medicamento que comprende un corticoide y un medicamento que contiene potasio, para la prevención de hipocaliemia en pacientes que requieren tratamiento por corticoterapia; o
- 20 - un medicamento que comprende un antidepresivo, un medicamento que comprende una benzodiacepina, para el tratamiento de la depresión; o
 - un medicamento que comprende un retardante intestinal no tipo atropina y un medicamento que comprende un antibacteriano intestinal, para el restablecimiento del tránsito intestinal y el tratamiento de la diarrea bacteriana.
- 25 11. La forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación **10**, en la que
 - la biguanida se selecciona de entre: metformina, gliclazida, carbutamida y glibenclamida; o
 - el miorrelajante es tiocolchicósido; o
 - el inhibidor de calcio se selecciona de entre: nifedipina y nicardipina; o
 - el potasio es una sal de potasio; o
- 30 - el corticoide se selecciona de entre: prednisolona y prednisona; o
 - el retardador del tránsito intestinal no tipo atropina es loperamida; o
 - el antibacteriano es nifuroxazida; o
 - el AINE se selecciona de entre: naproxeno, ketoprofeno, diclofenaco e ibuprofeno; o
 - el IEC se selecciona de entre ramipril, captopril, enalapril y fosinopril; o
- 35 - el IBP se selecciona de entre: omeprazol, esomeprazol y lansoprazol; o
 - la estatina se selecciona de entre: pravastatina, simvastatina; o
 - el betabloqueante se selecciona de entre: bisoprolol, atenolol, acebutolol, carvedilol; o
 - el antidepresivo es un antidepresivo tricíclico, por ejemplo, clomipramina, o un inhibidor de la recaptación de serotonina selectiva, por ejemplo, fluoxetina o venlafaxina; o
- 40 - la benzodiacepina se selecciona de entre bromazepan y alprazolam.



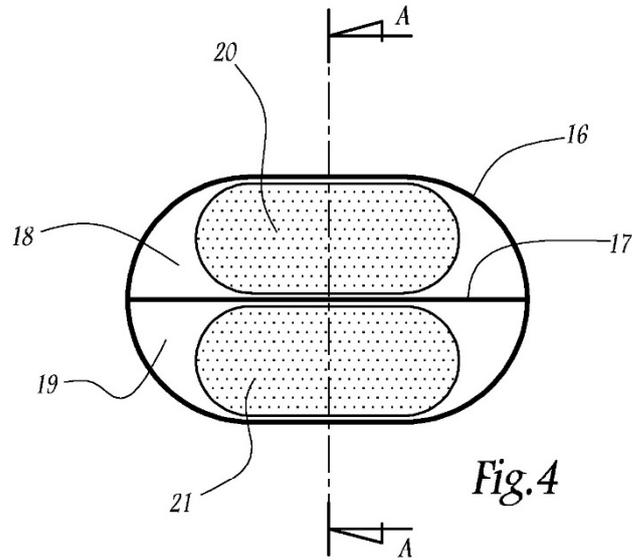


Fig. 4

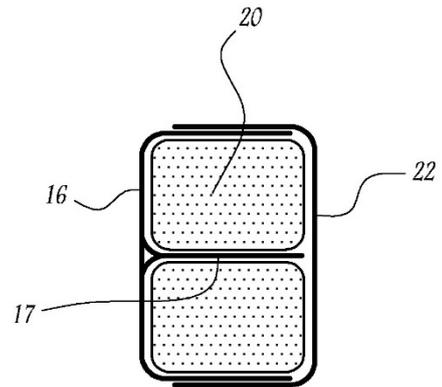


Fig. 5

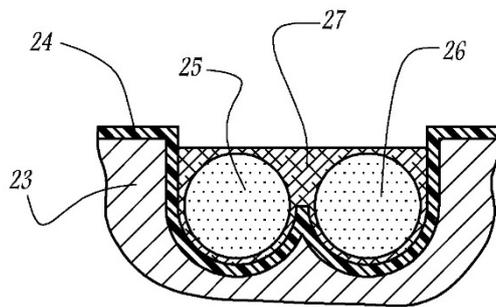


Fig. 6

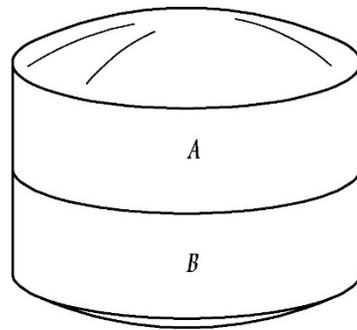


Fig.7