

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 650 441**

51 Int. Cl.:

A61K 31/167 (2006.01)
A61K 31/223 (2006.01)
A61K 31/407 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 25/08 (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.05.2013 PCT/EP2013/001468**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **21.11.2013 WO13170969**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.05.2013 E 13723674 (1)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.09.2017 EP 2849740**

54 Título: **Composición farmacéutica que comprende (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano-[3,4,b]indol]-4-amina y paracetamol o propacetamol**

30 Prioridad:

18.05.2012 EP 12003897

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

18.01.2018

73 Titular/es:

**GRÜNENTHAL GMBH (100.0%)
 Zieglerstrasse 6
 52078 Aachen, DE**

72 Inventor/es:

**FROSCH, STEFANIE;
 LINZ, KLAUS y
 SCHIENE, KLAUS**

74 Agente/Representante:

AZNÁREZ URBIETA, Pablo

ES 2 650 441 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

Composición farmacéutica que comprende (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano-[3,4,b]indol]-4-amina y paracetamol o propacetamol

5 La invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un primer ingrediente farmacológicamente activo seleccionado de entre (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina y sales fisiológicamente aceptables de la misma, y un segundo ingrediente farmacológicamente activo seleccionado entre paracetamol y propacetamol.

10 La (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina y sus sales fisiológicamente aceptables así como métodos para su preparación son bien conocidos, por ejemplo de los documentos WO2004/043967 y WO2008/040481. Los compuestos tienen propiedades analgésicas y son particularmente adecuados para el tratamiento del dolor agudo, visceral, neuropático o crónico (nociceptivo). Además, el documento WO 2004/043967 menciona el uso de los compuestos aquí descritos para el tratamiento de la epilepsia y la ansiedad. En el documento WO 2005/066183 se describen otros derivados de ciclohexano espirocíclicos con afinidad por el receptor ORL-1.

15 El paracetamol (acetaminofeno) y su profármaco, el propacetamol, son muy utilizados para el tratamiento de diversos estados de dolor. En los documentos CN 101147735 A y DE 102006056458 A1 se describen composiciones farmacéuticas que comprenden tramadol y acetaminofeno (paracetamol) que pueden ser utilizadas para tratar el dolor.

20 Aunque las dos clases de sustancias arriba mencionadas pueden emplearse en la prevención y el tratamiento del dolor y son eficaces terapéuticamente, se pueden producir efectos secundarios, en especial después de un uso prolongado o cuando se administran en altas dosis.

25 Además es sabido que algunas combinaciones específicas de compuestos farmacológicamente activos ejercen efectos terapéuticos supraaditivos (sinérgicos) después de la administración. Una ventaja de estos casos especiales es que se puede reducir la dosis global y, en consecuencia, el riesgo de efectos secundarios no deseados.

En otro aspecto, dos compuestos farmacológicamente activos que ejercen un efecto sinérgico se pueden combinar en una sola forma de dosificación farmacéutica, por ejemplo una pastilla, aumentando así la adhesión de los pacientes al tratamiento.

30 Un objeto de la invención es proporcionar composiciones farmacéuticas que resulten ventajosas en comparación con las composiciones farmacéuticas del estado anterior de la técnica. En particular, las composiciones farmacéuticas deben proporcionar efectos terapéuticos rápidos, pero también deben presentar una alta tolerabilidad, buena adhesión de los pacientes al tratamiento y seguridad.

Este objeto se logra mediante la materia de las reivindicaciones.

35 Sorprendentemente se ha comprobado que una composición farmacéutica que comprende (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina y paracetamol o su profármaco propacetamol es útil para el tratamiento del dolor agudo o crónico.

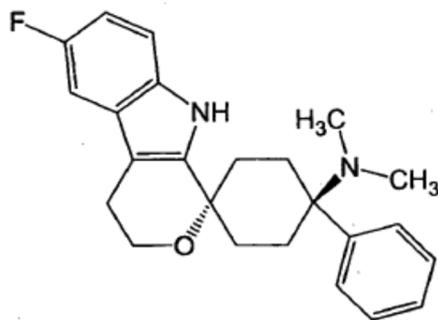
40 También se ha comprobado sorprendentemente que dicha composición presenta un efecto terapéutico sinérgico después de su administración. Por tanto, la dosis global administrada se puede reducir, con lo que se producirán menos efectos secundarios no deseados.

Un primer aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende:

- 45 a) un primer ingrediente farmacológicamente activo seleccionado entre (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina y sales fisiológicamente aceptables de la misma, y
- b) un segundo ingrediente farmacológicamente activo seleccionado entre paracetamol y propacetamol.

La composición farmacéutica de acuerdo con la invención comprende un primer ingrediente farmacológicamente activo seleccionado entre (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina y sales fisiológicamente aceptables de la misma.

50 Para los fines de la especificación, la (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina es el compuesto de acuerdo con la fórmula (I), que también se puede denominar 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametileno)-6-fluor-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol (trans).



(I).

La definición del primer ingrediente farmacológicamente activo incluye (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina en forma de base libre, es decir, el compuesto de acuerdo con la fórmula (I) en cualquier forma posible, incluyendo solvatos, cocristales y polimorfos, y sus sales fisiológicamente aceptables, en particular sales de adición de ácido y solvatos, cocristales y polimorfos correspondientes.

El ingrediente farmacológicamente activo (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina puede estar presente en la composición farmacéutica de acuerdo con la invención en forma de una sal fisiológicamente aceptable, preferiblemente una sal de adición de ácido, pudiendo utilizarse cualquier ácido adecuado capaz de formar dicha sal de adición de ácido.

La conversión de la (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina en una sal de adición correspondiente, por ejemplo mediante una reacción con un ácido adecuado, se puede llevar a cabo de modo bien conocido por los expertos en la técnica. Los ácidos adecuados incluyen, de forma no exclusiva, los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, metanosulfónico, fórmico, acético, oxálico, succínico, tartárico, mandélico, fumárico, láctico, cítrico, glutámico y/o aspártico. La formación de sal se realiza preferiblemente en un disolvente, por ejemplo dietil éter, diisopropil éter, acetatos de alquilo, acetona y/o 2-butanona. Además, el trimetilclorosilano en solución acuosa también es adecuado para la preparación de clorhidratos.

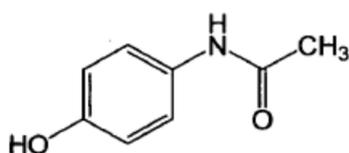
En una realización preferente, el primer ingrediente farmacológicamente activo es (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina en forma de base libre, es decir, el compuesto de acuerdo con la fórmula (I).

En otra realización preferente, el primer ingrediente farmacológicamente activo es (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina en forma de sal de adición de un ácido fisiológicamente aceptable, en particular la sal clorhidrato, hemicitrato o maleato.

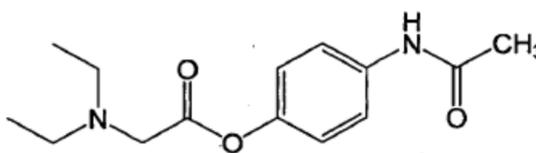
A no ser que se indique explícitamente otra cosa, todas las cantidades del primer ingrediente farmacológicamente activo especificadas en adelante se indican de acuerdo con la cantidad correspondiente de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina en forma de base libre, es decir, el compuesto de acuerdo con la fórmula (I).

La composición farmacéutica de acuerdo con la invención comprende un segundo ingrediente farmacológicamente activo seleccionado entre paracetamol y propacetamol.

El paracetamol y el propacetamol tienen las estructuras según las fórmulas (II) y (III), respectivamente:



(II)



(III)

La definición del segundo ingrediente farmacológicamente activo incluye los compuestos paracetamol y propacetamol en cualquier forma posible, incluyendo solvatos, cocristales y polimorfos.

En una realización preferente, el segundo ingrediente farmacológicamente activo es paracetamol.

En otra realización preferente, el segundo ingrediente farmacológicamente activo es propacetamol.

En una realización preferente, el primer ingrediente farmacológicamente activo es (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina en forma de base libre, es decir, el compuesto de acuerdo con la fórmula (I), y el segundo ingrediente farmacológicamente activo se selecciona entre paracetamol y propacetamol.

5 En otra realización preferente, el primer ingrediente farmacológicamente activo es (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina en forma de sal de adición de un ácido fisiológicamente aceptable, en particular la sal clorhidrato, hemicitrato o maleato, y el segundo ingrediente farmacológicamente activo se selecciona entre paracetamol y propacetamol.

10 En una realización preferente, el primer ingrediente farmacológicamente activo es (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina en forma de una sal de adición de ácido fisiológicamente aceptable, en particular la sal clorhidrato, hemicitrato o maleato, y el segundo ingrediente farmacológicamente activo es paracetamol.

15 En otra realización preferente, el primer ingrediente farmacológicamente activo es (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina en forma de base libre, es decir, el compuesto de acuerdo con la fórmula (I), y el segundo ingrediente farmacológicamente activo es paracetamol.

Otro aspecto de la invención se refiere a una forma de dosificación farmacéutica que comprende la composición farmacéutica de acuerdo con la invención.

20 Los ingredientes farmacológicamente activos primero y segundo están contenidos normalmente en la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención en una cantidad terapéuticamente eficaz. La cantidad que constituye una cantidad terapéuticamente eficaz varía de acuerdo con los ingredientes farmacológicamente activos, la enfermedad tratada, la gravedad de dicha enfermedad, el paciente tratado y si la forma de dosificación farmacéutica está concebida para una liberación inmediata o controlada.

25 En una realización preferente, el contenido del primer ingrediente farmacológicamente activo en la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención y la composición farmacéutica de acuerdo con la invención, respectivamente, es de como máximo el 10% en peso o como máximo el 5% en peso, o de como máximo el 3% en peso o como máximo el 1,0% en peso, más preferiblemente como máximo el 0,8%, de forma todavía más preferente como máximo el 0,5% en peso, de forma aún más preferente como máximo el 0,2% en peso, de forma incluso más preferente como máximo el 0,1% en peso, de forma totalmente preferente como máximo el 0,05% en peso y en particular como máximo el 0,01% en peso o como máximo el 0,005% en peso o como máximo el 0,001% en peso.

30 En una realización preferente, el contenido del segundo ingrediente farmacológicamente activo en la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención y la composición farmacéutica de acuerdo con la invención, respectivamente, es de como máximo el 95% en peso, más preferiblemente como máximo el 80% en peso, de forma todavía más preferente como máximo el 70% en peso, de forma aún más preferente como máximo el 60% en peso, de forma incluso más preferente como máximo el 55% en peso, de forma totalmente preferente como máximo el 50% en peso, y en particular como máximo el 45% en peso.

40 En una realización preferente, el contenido del primer ingrediente farmacológicamente activo en la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención y la composición farmacéutica de acuerdo con la invención, respectivamente, es de al menos el 0,0001% en peso, más preferiblemente al menos el 0,0003% en peso, de forma todavía más preferente al menos el 0,0005% en peso, de forma aún más preferente al menos el 0,0008% en peso, de forma incluso más preferente al menos el 0,001% en peso, de forma totalmente preferente al menos el 0,003% en peso, y en particular al menos el 0,005% en peso.

45 En una realización preferente, el contenido del segundo ingrediente farmacológicamente activo en la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención y la composición farmacéutica de acuerdo con la invención, respectivamente, es de al menos el 0,1% en peso, más preferiblemente al menos el 0,5% en peso, de forma todavía más preferente al menos el 1% en peso, de forma aún más preferente al menos el 3% en peso, de forma incluso más preferente al menos el 5% en peso, de forma totalmente preferente al menos el 7,5% en peso, y en particular al menos el 10% en peso.

50 A no ser que se indique explícitamente otra cosa, en el sentido de la invención, la indicación "% en peso" significa el peso del ingrediente respectivo por peso total de la forma de dosificación farmacéutica o por peso total de la composición farmacéutica, respectivamente.

55 Preferiblemente, en la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención y la composición farmacéutica de acuerdo con la invención, respectivamente, la relación en peso relativa entre el primer ingrediente farmacológicamente activo y el segundo ingrediente farmacológicamente activo está en el intervalo de 1:2 a 1:1.000.000, más preferiblemente de 1:30 a 1:1.000.000, de forma todavía más preferente de 1:100 a 1:1.000.000, de forma totalmente preferente de 1:1.000 a 1:500.000 y en particular de 1:2.000 a 1:300.000.

- 5 En una realización preferente, en la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención y la composición farmacéutica de acuerdo con la invención, respectivamente, la relación en peso relativa entre el primer ingrediente farmacológicamente activo y el segundo ingrediente farmacológicamente activo está en el intervalo de 1:100 a 1:10.000, más preferiblemente de 1:200 a 1:7.500, de forma todavía más preferente de 1:500 a 1:5.000, de forma totalmente preferente de 1:750 a 1:2.500 y en particular de 1:900 a 1:2.000.
- 10 En otra realización preferente, en la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención y la composición farmacéutica de acuerdo con la invención, respectivamente, la relación en peso relativa entre el primer ingrediente farmacológicamente activo y el segundo ingrediente farmacológicamente activo está en el intervalo de 1:1.000 a 1:20.000, más preferiblemente de 1:2.000 a 1:15.000, de forma todavía más preferente de 1:3.000 a 1:12.500, de forma incluso más preferente de 1:4.000 a 1:12.000, de forma totalmente preferente de 1:5.000 a 1:10.000 y en particular de 1:6.000 a 1:9.000.
- 15 En otra realización preferente, en la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención y la composición farmacéutica de acuerdo con la invención, respectivamente, la relación en peso relativa entre el primer ingrediente farmacológicamente activo y el segundo ingrediente farmacológicamente activo está en el intervalo de 1:1.000 a 1:100.000, más preferiblemente de 1:2.000 a 1:80.000, de forma todavía más preferente de 1:4.000 a 1:50.000, de forma incluso más preferente de 1:6.000 a 1:20.000, de forma totalmente preferente de 1:8.000 a 1:15.000 y en particular de 1:9.000 a 1:12.500.
- 20 En otra realización preferente, en la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención y la composición farmacéutica de acuerdo con la invención, respectivamente, la relación en peso relativa entre el primer ingrediente farmacológicamente activo y el segundo ingrediente farmacológicamente activo está en el intervalo de 1:5.000 a 1:500.000, más preferiblemente de 1:10.000 a 1:400.000, de forma todavía más preferente de 1:20.000 a 1:300.000, de forma totalmente preferente de 1:40.000 a 1:200.000 y en particular de 1:50.000 a 1:100.000.
- 25 En otra realización preferente, en la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención y la composición farmacéutica de acuerdo con la invención, respectivamente, la relación en peso relativa entre el primer ingrediente farmacológicamente activo y el segundo ingrediente farmacológicamente activo está en el intervalo de 1:100.000 a 1:1.900.000, más preferiblemente de 1:250.000 a 1:1.800.000, de forma todavía más preferente de 1:300.000 a 1:700.000, de forma totalmente preferente de 1:350.000 a 1:650.000 y en particular de 1:400.000 a 1:600.000.
- 30 Preferiblemente, en la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención y la composición farmacéutica de acuerdo con la invención, respectivamente, la relación molar relativa entre el primer ingrediente farmacológicamente activo y el segundo ingrediente farmacológicamente activo está en el intervalo de 1:2 a 1:1.000.000, más preferiblemente de 1:30 a 1:1.000.000, de forma todavía más preferente de 1:100 a 1:1.000.000, de forma totalmente preferente de 1:1.000 a 1:500.000 y en particular de 1:2.000 a 1:300.000.
- 35 En una realización preferente, en la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención y la composición farmacéutica de acuerdo con la invención, respectivamente, la relación molar relativa entre el primer ingrediente farmacológicamente activo y el segundo ingrediente farmacológicamente activo está en el intervalo de 1:100 a 1:10.000, más preferiblemente de 1:200 a 1:7.500, de forma todavía más preferente de 1:500 a 1:5.000, de forma totalmente preferente de 1:750 a 1:2.500 y en particular de 1:900 a 1:2.000.
- 40 En otra realización preferente, en la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención y la composición farmacéutica de acuerdo con la invención, respectivamente, la relación molar relativa entre el primer ingrediente farmacológicamente activo y el segundo ingrediente farmacológicamente activo está en el intervalo de 1:1.000 a 1:20.000, más preferiblemente de 1:2.000 a 1:15.000, de forma todavía más preferente de 1:3.000 a 1:12.500, de forma incluso más preferente de 1:4.000 a 1:12.000, de forma totalmente preferente de 1:5.000 a 1:10.000 y en particular de 1:6.000 a 1:9.000.
- 45 En otra realización preferente, en la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención y la composición farmacéutica de acuerdo con la invención, respectivamente, la relación molar relativa entre el primer ingrediente farmacológicamente activo y el segundo ingrediente farmacológicamente activo está en el intervalo de 1:1.000 a 1:100.000, más preferiblemente de 1:2.000 a 1:80.000, de forma todavía más preferente de 1:4.000 a 1:50.000, de forma incluso más preferente de 1:6.000 a 1:20.000, de forma totalmente preferente de 1:8.000 a 1:15.000 y en particular de 1:9.000 a 1:12.500.
- 50 En otra realización preferente, en la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención y la composición farmacéutica de acuerdo con la invención, respectivamente, la relación molar relativa entre el primer ingrediente farmacológicamente activo y el segundo ingrediente farmacológicamente activo está en el intervalo de 1:5.000 a 1:500.000, más preferiblemente de 1:10.000 a 1:400.000, de forma todavía más preferente de 1:20.000 a 1:300.000, de forma totalmente preferente de 1:40.000 a 1:200.000 y en particular de 1:50.000 a 1:100.000.
- 55

5 En otra realización preferente, en la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención y la composición farmacéutica de acuerdo con la invención, respectivamente, la relación molar relativa entre el primer ingrediente farmacológicamente activo y el segundo ingrediente farmacológicamente activo está en el intervalo de 1:100.000 a 1:1.900.000, más preferiblemente de 1:250.000 a 1:1.800.000, de forma todavía más preferente de 1:300.000 a 1:700.000, de forma totalmente preferente de 1:350.000 a 1:650.000, y en particular de 1:400.000 a 1:600.000.

10 Las cantidades de los ingredientes farmacológicamente activos primero y segundo contenidas en la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención pueden variar dependiendo de diferentes factores bien conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo el peso del paciente, la vía de administración, la gravedad de la enfermedad y similares.

15 En general, los dos ingredientes farmacológicamente activos contenidos en la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención se pueden administrar en cantidades hasta su dosis diaria máxima, conocida por los expertos en la técnica. Como segundo ingrediente farmacológicamente activo, el paracetamol se puede administrar preferiblemente a un paciente en una dosis diaria máxima de hasta 4.000 mg y el propacetamol se puede administrar preferiblemente a un paciente en una dosis diaria máxima de hasta 8.000 mg.

20 Cuando se administra del modo prescrito, por ejemplo una o dos veces al día, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención y la composición farmacéutica de acuerdo con la invención, respectivamente, contienen ingredientes los farmacológicamente activos preferiblemente primero y segundo, independientemente entre sí, en una cantidad correspondiente al $75 \pm 15\%$ en peso, $75 \pm 10\%$ en peso, $75 \pm 5\%$ en peso, $50 \pm 15\%$ en peso, $50 \pm 10\%$ en peso, $50 \pm 5\%$ en peso, $25 \pm 15\%$ en peso, $25 \pm 10\%$ en peso o $25 \pm 5\%$ en peso de la dosis diaria máxima respectiva del primer y el segundo ingredientes farmacológicamente activos, respectivamente.

25 Preferiblemente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención contiene el primer ingrediente farmacológicamente activo en una dosis de $0,1 \mu\text{g}$ a $5.000 \mu\text{g}$, más preferiblemente de $0,1 \mu\text{g}$ a $2.500 \mu\text{g}$, de forma todavía más preferente de $1,0 \mu\text{g}$ a $1.000 \mu\text{g}$, de forma incluso más preferente de 10 a $800 \mu\text{g}$, de forma totalmente preferente de $15 \mu\text{g}$ a $600 \mu\text{g}$ y en particular de $20 \mu\text{g}$ a $440 \mu\text{g}$.

30 En una realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención contiene el primer ingrediente farmacológicamente activo en una dosis en el intervalo de $13 \pm 12 \mu\text{g}$, más preferiblemente de $13 \pm 10 \mu\text{g}$, de forma todavía más preferente de $13 \pm 8 \mu\text{g}$, de forma aún más preferente de $13 \pm 6 \mu\text{g}$, de forma incluso más preferente de $13 \pm 5 \mu\text{g}$, de forma totalmente preferente de $13 \pm 4 \mu\text{g}$ y en particular de $13 \pm 3 \mu\text{g}$.

35 En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención contiene el primer ingrediente farmacológicamente activo en una dosis en el intervalo de $20 \pm 15 \mu\text{g}$, más preferiblemente de $20 \pm 13 \mu\text{g}$, de forma todavía más preferente de $20 \pm 12 \mu\text{g}$, de forma aún más preferente de $20 \pm 10 \mu\text{g}$, de forma incluso más preferente de $20 \pm 8 \mu\text{g}$, de forma totalmente preferente de $20 \pm 6 \mu\text{g}$ y en particular de $20 \pm 5 \mu\text{g}$.

40 En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención contiene el primer ingrediente farmacológicamente activo en una dosis en el intervalo de $40 \pm 35 \mu\text{g}$, más preferiblemente de $40 \pm 30 \mu\text{g}$, de forma todavía más preferente de $40 \pm 25 \mu\text{g}$, de forma aún más preferente de $40 \pm 20 \mu\text{g}$, de forma incluso más preferente de $40 \pm 15 \mu\text{g}$, de forma totalmente preferente de $40 \pm 10 \mu\text{g}$ y en particular de $40 \pm 5 \mu\text{g}$.

45 En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención contiene el primer ingrediente farmacológicamente activo en una dosis en el intervalo de $60 \pm 50 \mu\text{g}$, más preferiblemente de $60 \pm 40 \mu\text{g}$, de forma todavía más preferente de $60 \pm 30 \mu\text{g}$, de forma aún más preferente de $60 \pm 20 \mu\text{g}$, de forma totalmente preferente de $60 \pm 10 \mu\text{g}$ y en particular de $60 \pm 5 \mu\text{g}$.

50 En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención contiene el primer ingrediente farmacológicamente activo en una dosis en el intervalo de $80 \pm 70 \mu\text{g}$, más preferiblemente de $80 \pm 60 \mu\text{g}$, de forma todavía más preferente de $80 \pm 50 \mu\text{g}$, de forma aún más preferente de $80 \pm 40 \mu\text{g}$, de forma incluso más preferente de $80 \pm 20 \mu\text{g}$, de forma totalmente preferente de $80 \pm 10 \mu\text{g}$ y en particular de $80 \pm 5 \mu\text{g}$.

55 En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención contiene el primer ingrediente farmacológicamente activo en una dosis en el intervalo de $100 \pm 90 \mu\text{g}$, más preferiblemente de $100 \pm 80 \mu\text{g}$, de forma todavía más preferente de $100 \pm 60 \mu\text{g}$, de forma aún más preferente de $100 \pm 40 \mu\text{g}$, de forma incluso más preferente de $100 \pm 20 \mu\text{g}$, de forma totalmente preferente de $100 \pm 10 \mu\text{g}$ y en particular de $100 \pm 5 \mu\text{g}$.

- 5 En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención contiene el primer ingrediente farmacológicamente activo en una dosis en el intervalo de $120 \pm 100 \mu\text{g}$, más preferiblemente de $120 \pm 80 \mu\text{g}$, de forma todavía más preferente de $120 \pm 60 \mu\text{g}$, de forma aún más preferente de $120 \pm 40 \mu\text{g}$, de forma incluso más preferente de $120 \pm 20 \mu\text{g}$, de forma totalmente preferente de $120 \pm 10 \mu\text{g}$ y en particular de $120 \pm 5 \mu\text{g}$.
- 10 En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención contiene el primer ingrediente farmacológicamente activo en una dosis en el intervalo de $150 \pm 90 \mu\text{g}$, más preferiblemente de $150 \pm 80 \mu\text{g}$, de forma todavía más preferente de $150 \pm 60 \mu\text{g}$, de forma aún más preferente de $150 \pm 40 \mu\text{g}$, de forma incluso más preferente de $150 \pm 20 \mu\text{g}$, de forma totalmente preferente de $150 \pm 10 \mu\text{g}$ y en particular de $150 \pm 5 \mu\text{g}$.
- 15 En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención contiene el primer ingrediente farmacológicamente activo en una dosis en el intervalo de $170 \pm 130 \mu\text{g}$, más preferiblemente de $170 \pm 100 \mu\text{g}$, de forma todavía más preferente de $170 \pm 80 \mu\text{g}$, de forma aún más preferente de $170 \pm 60 \mu\text{g}$, de forma incluso más preferente de $170 \pm 40 \mu\text{g}$, de forma totalmente preferente de $170 \pm 20 \mu\text{g}$ y en particular de $170 \pm 10 \mu\text{g}$.
- 20 En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención contiene el primer ingrediente farmacológicamente activo en una dosis en el intervalo de $200 \pm 175 \mu\text{g}$, más preferiblemente de $200 \pm 150 \mu\text{g}$, de forma todavía más preferente de $200 \pm 125 \mu\text{g}$, de forma aún más preferente de $200 \pm 100 \mu\text{g}$, de forma incluso más preferente de $200 \pm 75 \mu\text{g}$, de forma totalmente preferente de $200 \pm 50 \mu\text{g}$ y en particular de $200 \pm 25 \mu\text{g}$.
- 25 En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención contiene el primer ingrediente farmacológicamente activo en una dosis en el intervalo de $400 \pm 350 \mu\text{g}$, más preferiblemente de $400 \pm 300 \mu\text{g}$, de forma todavía más preferente de $400 \pm 250 \mu\text{g}$, de forma aún más preferente de $400 \pm 200 \mu\text{g}$, de forma incluso más preferente de $400 \pm 150 \mu\text{g}$, de forma totalmente preferente de $400 \pm 100 \mu\text{g}$ y en particular de $400 \pm 50 \mu\text{g}$.
- 30 En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención contiene el primer ingrediente farmacológicamente activo en una dosis en el intervalo de $600 \pm 400 \mu\text{g}$, más preferiblemente de $600 \pm 300 \mu\text{g}$, de forma todavía más preferente de $600 \pm 250 \mu\text{g}$, de forma aún más preferente de $600 \pm 200 \mu\text{g}$, de forma incluso más preferente de $600 \pm 150 \mu\text{g}$, de forma totalmente preferente de $600 \pm 100 \mu\text{g}$ y en particular de $600 \pm 50 \mu\text{g}$.
- 35 En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención contiene el primer ingrediente farmacológicamente activo en una dosis en el intervalo de $800 \pm 550 \mu\text{g}$, más preferiblemente de $800 \pm 400 \mu\text{g}$, de forma todavía más preferente de $800 \pm 350 \mu\text{g}$, de forma aún más preferente de $800 \pm 250 \mu\text{g}$, de forma incluso más preferente de $800 \pm 150 \mu\text{g}$, de forma totalmente preferente de $800 \pm 100 \mu\text{g}$, y en particular de $800 \pm 50 \mu\text{g}$.
- 40 En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención contiene el primer ingrediente farmacológicamente activo en una dosis en el intervalo de $1.000 \pm 800 \mu\text{g}$, más preferiblemente de $1.000 \pm 600 \mu\text{g}$, de forma todavía más preferente de $1.000 \pm 500 \mu\text{g}$, de forma aún más preferente de $1.000 \pm 300 \mu\text{g}$, de forma incluso más preferente de $1.000 \pm 200 \mu\text{g}$, de forma totalmente preferente de $1.000 \pm 100 \mu\text{g}$, y en particular de $1.000 \pm 50 \mu\text{g}$.
- 45 En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención contiene el primer ingrediente farmacológicamente activo en una dosis en el intervalo de $1.200 \pm 1.000 \mu\text{g}$, más preferiblemente de $1.200 \pm 800 \mu\text{g}$, de forma todavía más preferente de $1.200 \pm 600 \mu\text{g}$, de forma aún más preferente de $1.200 \pm 400 \mu\text{g}$, de forma incluso más preferente de $1.200 \pm 200 \mu\text{g}$, de forma totalmente preferente de $1.200 \pm 100 \mu\text{g}$ y en particular de $1.200 \pm 50 \mu\text{g}$.
- 50 Preferiblemente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención contiene el segundo ingrediente farmacológicamente activo en una dosis entre 1,0 mg y 12.500 mg, más preferiblemente entre 10 mg y 10.000 mg, de forma totalmente preferente entre 100 mg y 8.000 mg y en particular entre 200 mg y 7.000 mg.
- 50 En una realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención contiene el segundo ingrediente farmacológicamente activo en una dosis en el intervalo de $150 \pm 120 \text{mg}$, más preferiblemente de $150 \pm 100 \text{mg}$, de forma todavía más preferente de $150 \pm 90 \text{mg}$, de forma aún más preferente de $150 \pm 75 \text{mg}$, de forma incluso más preferente de $150 \pm 60 \text{mg}$, de forma totalmente preferente de $150 \pm 50 \text{mg}$ y en particular de $150 \pm 25 \text{mg}$.

- 5 En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención contiene el segundo ingrediente farmacológicamente activo en una dosis en el intervalo de 300 ± 250 mg, más preferiblemente de 300 ± 200 mg, de forma todavía más preferente de 300 ± 150 mg, de forma aún más preferente de 300 ± 125 mg, de forma incluso más preferente de 300 ± 100 mg, de forma totalmente preferente de 300 ± 75 mg y en particular de 300 ± 50 mg.
- 10 En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención contiene el segundo ingrediente farmacológicamente activo en una dosis en el intervalo de 500 ± 400 mg, más preferiblemente de 500 ± 300 mg, de forma todavía más preferente de 500 ± 200 mg, de forma aún más preferente de 500 ± 150 mg, de forma incluso más preferente de 500 ± 100 mg, de forma totalmente preferente de 500 ± 75 mg y en particular de 500 ± 50 mg.
- 15 En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención contiene el segundo ingrediente farmacológicamente activo en una dosis en el intervalo de 750 ± 500 mg, más preferiblemente de 750 ± 400 mg, de forma todavía más preferente de 750 ± 250 mg, de forma aún más preferente de 750 ± 100 mg, de forma incluso más preferente de 750 ± 75 mg, de forma totalmente preferente de 750 ± 50 mg y en particular de 750 ± 25 mg.
- 20 En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención contiene el segundo ingrediente farmacológicamente activo en una dosis en el intervalo de 1.000 ± 500 mg, más preferiblemente de 1.000 ± 400 mg, de forma todavía más preferente de 1.000 ± 250 mg, de forma aún más preferente de 1.000 ± 100 mg, de forma incluso más preferente de 1.000 ± 75 mg, de forma totalmente preferente de 1.000 ± 50 mg y en particular de 1.000 ± 25 mg.
- 25 En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención contiene el segundo ingrediente farmacológicamente activo en una dosis en el intervalo de 1.500 ± 500 mg, más preferiblemente de 1.500 ± 400 mg, de forma todavía más preferente de 1.500 ± 250 mg, de forma aún más preferente de 1.500 ± 100 mg, de forma incluso más preferente de 1.500 ± 75 mg, de forma totalmente preferente de 1.500 ± 50 mg y en particular de 1.500 ± 25 mg.
- 30 En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención contiene el segundo ingrediente farmacológicamente activo en una dosis en el intervalo de 1.800 ± 1.000 mg, más preferiblemente de 1.800 ± 750 mg, de forma todavía más preferente de 1.800 ± 500 mg, de forma aún más preferente de 1.800 ± 300 mg, de forma incluso más preferente de 1.800 ± 200 mg, de forma totalmente preferente de 1.800 ± 100 mg y en particular de 1.800 ± 50 mg.
- 35 En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención contiene el segundo ingrediente farmacológicamente activo en una dosis en el intervalo de 2.000 ± 1.000 mg, más preferiblemente de 2.000 ± 750 mg, de forma todavía más preferente de 2.000 ± 500 mg, de forma aún más preferente de 2.000 ± 300 mg, de forma incluso más preferente de 2.000 ± 200 mg, de forma totalmente preferente de 2.000 ± 100 mg y en particular de 2.000 ± 50 mg.
- 40 En una realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica contiene paracetamol como segundo ingrediente farmacológicamente activo en una dosis en el intervalo de 100 mg a 1.500 mg, más preferiblemente en el intervalo de 200 mg a 1.200 mg, de forma todavía más preferente en el intervalo de 250 mg a 900 mg, de forma totalmente preferente en el intervalo de 300 mg a 750 mg y en particular en el intervalo de 400 mg a 600 mg.
- 45 En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica contiene paracetamol como segundo ingrediente farmacológicamente activo en una dosis en el intervalo de 200 mg a 2.000 mg, más preferiblemente en el intervalo de 400 mg a 1.800 mg, de forma todavía más preferente en el intervalo de 600 mg a 1.500 mg, de forma totalmente preferente en el intervalo de 750 mg a 1.300 mg y en particular en el intervalo de 800 mg a 1.200 mg.
- 50 En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica contiene paracetamol como segundo ingrediente farmacológicamente activo en una dosis en el intervalo de 500 mg a 4.000 mg, más preferiblemente en el intervalo de 1.000 mg a 3.000 mg, de forma todavía más preferente en el intervalo de 1.400 mg a 2.600 mg, de forma totalmente preferente en el intervalo de 1.600 mg a 2.400 mg y en particular en el intervalo de 1.800 mg a 2.200 mg.
- 55 En una realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica contiene propacetamol como segundo ingrediente farmacológicamente activo en una dosis en el intervalo de 200 mg a 2.000 mg, más preferiblemente en el intervalo de 400 mg a 1.800 mg, de forma todavía más preferente en el intervalo de 600 mg a 1.500 mg, de forma totalmente preferente en el intervalo de 750 mg a 1.300 mg y en particular en el intervalo de 800 mg a 1.200 mg.

- 5 En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica contiene propacetamol como segundo ingrediente farmacológicamente activo en una dosis en el intervalo de 500 mg a 3.000 mg, más preferiblemente en el intervalo de 800 mg a 2.400 mg, de forma todavía más preferente en el intervalo de 1.000 mg a 2.000 mg, de forma totalmente preferente en el intervalo de 1.200 mg a 1.750 mg y en particular en el intervalo de 1.400 mg a 1.600 mg.
- 10 En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica contiene propacetamol como segundo ingrediente farmacológicamente activo en una dosis en el intervalo de 500 mg a 4.000 mg, más preferiblemente en el intervalo de 750 mg a 3.500 mg, de forma todavía más preferente en el intervalo de 1.000 mg a 3.000 mg, de forma totalmente preferente en el intervalo de 1.500 mg a 2.500 mg y en particular en el intervalo de 1.800 mg a 2.200 mg.
- 15 En la forma de dosificación farmacéutica según la invención, la dosis del primer ingrediente farmacológicamente activo está preferiblemente en el intervalo de 1:20 a 20:1 de la cantidad que es equiefectiva en relación con la dosis del segundo ingrediente farmacológicamente activo. A este respecto, "equiefectiva" significa preferiblemente la dosis que sería necesaria para lograr el efecto terapéutico deseado equivalente cuando se administra de forma individual. Un experto reconocerá que, cuando el efecto terapéutico deseado es un efecto analgésico, la dosificación equiefectiva se determina con respecto a las propiedades analgésicas del primer ingrediente farmacológicamente activo y el segundo ingrediente farmacológico.
- 20 Por ejemplo, cuando la dosis del segundo ingrediente farmacológicamente activo contenido en la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención equivale por ejemplo a 30 mg y produce un efecto analgésico E cuando se administra de forma individual en esa dosis, y cuando la cantidad equiefectiva del primer ingrediente farmacológicamente activo, es decir, la cantidad necesaria para producir el mismo efecto analgésico E cuando se administra de forma individual, es por ejemplo de 4 µg, la dosis del primer ingrediente farmacológicamente activo contenido en la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención puede variar de 0,2 µg (4 µg/20) a 80 µg (20·4 µg).
- 25 En una realización preferente, la dosis del primer ingrediente farmacológicamente activo está en el intervalo de 1:15 a 15:1, preferiblemente en el intervalo de 1:10 a 10:1, más preferiblemente en el intervalo de 1:8 a 8:1, de forma todavía más preferente en el intervalo de 1:6 a 6:1, de forma aún más preferente en el intervalo de 1:4 a 4:1, de forma totalmente preferente en el intervalo de 1:3 a 3:1, y de forma particularmente en el intervalo de 1:2 a 2:1, de la cantidad equiefectiva con respecto a la dosis del segundo ingrediente farmacológicamente activo.
- 30 Las vías de administración adecuadas de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención incluyen, de forma no exclusiva, la administración vía oral, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, transdérmica, intratecal, intramuscular, intranasal, transmucosal, subcutánea, local y/o rectal.
- 35 En una realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención está prevista para la administración vía oral.
- En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención está prevista para la administración vía parenteral, en particular intravenosa, intraperitoneal, intratecal, intramuscular o subcutánea.
- 40 En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención está prevista para la administración vía rectal.
- La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención y la composición farmacéutica de acuerdo con la invención, respectivamente, pueden ser sólidas, semisólidas o líquidas.
- 45 La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención y la composición farmacéutica de acuerdo con la invención, respectivamente, pueden contener adyuvantes, por ejemplo vehiculos, materiales de carga, disolventes, diluyentes, colorantes y/o aglutinantes. La selección de los agentes auxiliares y de la cantidad a utilizar de los mismos depende, por ejemplo, de la vía de administración de los ingredientes farmacológicamente activos primero y segundo, por ejemplo vía oral, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, transdérmica, intratecal, intramuscular, intranasal, transmucosal, subcutánea, rectal o local.
- 50 Adyuvantes adecuados son en particular cualquier sustancia conocida por los expertos en la técnica y útil para la preparación de formas de dosificación galénicas. Ejemplos de agentes auxiliares adecuados incluyen, de forma no exclusiva: agua, etanol, 2-propanol, glicerol, etilenglicol, propilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, glucosa, fructosa, lactosa, sacarosa, dextrosa, melaza, almidón, almidón modificado, gelatina, sorbitol, inositol, manitol, celulosa microcristalina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, acetato de celulosa, goma laca, alcohol cetílico, polivinilpirrolidona, parafinas, ceras, gomas naturales y sintéticas, goma acacia, alginatos, dextrano, ácidos grasos saturados e insaturados, ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de zinc, estearato de glicerol, lauril sulfato de sodio, aceites comestibles, aceite de sésamo, aceite de coco, aceite de cacahuete, aceite de soja, lecitina, lactato de sodio, polioxietileno y polipropileno ésteres de ácido graso, sorbitano éster de ácido graso, ácido sórbico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido
- 55

tánico, cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de magnesio, cloruro de calcio, óxido de magnesio, óxido de zinc, dióxido de silicio, óxido de titanio, dióxido de titanio, sulfato de magnesio, sulfato de zinc, sulfato de calcio, potasa, fosfato de calcio, fosfato dicálcico, bromuro de potasio, yoduro de potasio, talco, caolín, pectina, crospovidona, agar y bentonita.

- 5 Las formas de dosificación farmacéutica adecuadas para la administración vía oral incluyen, de forma no exclusiva, pastillas, pastillas efervescentes, pastillas masticables, grageas, cápsulas, gotas, jugos y jarabes. Las formas de dosificación farmacéutica para la administración oral también se pueden presentar como materiales en forma multiparticulada, como gránulos, pellas, esferas, cristales y similares, opcionalmente comprimidos en una pastilla, introducidos en una cápsula, introducidos en un sobre o suspendidos en un medio líquido adecuado. Las formulaciones farmacéuticas para la administración oral también pueden estar provistas de un revestimiento entérico.

Las formas de dosificación farmacéutica adecuadas para la administración vía parenteral, tópica y por inhalación incluyen, de forma no exclusiva, soluciones, suspensiones, preparados secos de fácil reconstitución y aerosoles.

- 15 Los supositorios son una forma de dosificación farmacéutica adecuada para la administración vía rectal. Las formas de dosificación en un depósito, en forma disuelta, por ejemplo en un parche, opcionalmente con adición de agentes que promueven la penetración en la piel, son ejemplos de formulaciones adecuadas para la administración percutánea.

- 20 En una realización especialmente preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención es una pastilla.

Preferiblemente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención está prevista para ser administrada seis veces al día, cinco veces al día, cuatro veces al día, tres veces al día, dos veces al día, una vez al día o con menos frecuencia.

- 25 En una realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención está prevista para ser administrada una vez al día.

En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención está prevista para ser administrada múltiples veces al día, en particular dos veces al día, tres veces al día o hasta seis veces al día.

- 30 En una realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención está prevista para ser administrada dos veces al día.

En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención está prevista para ser administrada tres veces al día.

- 35 Para los fines de la especificación, "administración tres veces al día" (tid) significa preferiblemente que la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención está adaptada para ser administrada consecutivamente de acuerdo con un régimen que comprende la administración de tres formas de dosificación farmacéutica al día, siendo el intervalo de tiempo entre la administración consecutiva de dos formas de dosificación farmacéutica de al menos 3 horas, preferiblemente al menos 4 horas, de forma especialmente preferente al menos 6 horas y en particular aproximadamente 8 horas.

- 40 Para los fines de la especificación, "administración dos veces al día" (bid) significa preferiblemente que la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención está adaptada para ser administrada consecutivamente de acuerdo con un régimen que comprende la administración de dos formas de dosificación farmacéutica al día, siendo el intervalo de tiempo entre la administración consecutiva de dos formas de dosificación farmacéutica de al menos 6 horas, preferiblemente al menos 8 horas, de forma especialmente preferente al menos 10 horas y en particular aproximadamente 12 horas.

- 45 Para los fines de la especificación, "administración una vez al día" (sid) significa preferiblemente que la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención está adaptada para ser administrada consecutivamente de acuerdo con un régimen que comprende la administración de una forma de dosificación farmacéutica al día, siendo el intervalo de tiempo entre la administración consecutiva de dos formas de dosificación farmacéutica de al menos 18 horas, preferiblemente al menos 20 horas, de forma especialmente preferente al menos 22 horas y en particular aproximadamente 24 horas.

- 55 Los expertos son plenamente conscientes de que los regímenes de administración arriba indicados se puede realizar administrando una sola forma de dosificación farmacéutica que contiene la cantidad completa del primer ingrediente farmacológicamente activo y la cantidad completa del segundo ingrediente farmacológicamente activo a administrar en un momento en particular, o, alternativamente, administrando múltiples unidades de dosis, es decir, dos, tres o más unidades de dosis, conteniendo la suma de estas múltiples unidades de dosis la cantidad completa del primer ingrediente farmacológicamente activo y del segundo ingrediente farmacológicamente activo a ser administrada en dicho momento en particular, estando

adaptadas las unidades de dosis individuales para ser administradas simultáneamente o para ser administradas dentro de un breve período de tiempo, por ejemplo en un plazo de 5, 10 o 15 minutos.

5 En adelante, las dosis de los ingredientes farmacológicamente activos primero y segundo se expresan de acuerdo con la cantidad de administraciones prescritas "n" al día, es decir, la cantidad de administraciones de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención a lo largo de 24 horas. Por ejemplo, 100/n µg en el caso de una administración una vez al día (n = 1) corresponden a una dosis de 100 µg, y 100/n µg en el caso de una administración dos veces al día (n = 2) corresponden a una dosis de 50 µg.

10 En una realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención está prevista para ser administrada una vez al día (n = 1), conteniendo la forma de dosificación farmacéutica el primer ingrediente farmacológicamente activo en una dosis de 15/n a 100/n µg, preferiblemente de 20/n a 80/n µg, y el segundo ingrediente farmacológicamente activo en una dosis de 1.000/n a 8.000/n mg. De acuerdo con esta realización, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención está prevista preferiblemente para la administración vía oral, preferiblemente en forma de una pastilla.

15 En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención está prevista para ser administrada múltiples veces al día (n = 2, 3, 4, 5 o 6), conteniendo la forma de dosificación farmacéutica el primer ingrediente farmacológicamente activo en una dosis de 15/n a 100/n µg, preferiblemente de 20/n a 80/n µg, y el segundo ingrediente farmacológicamente activo en una dosis de 1.000/n a 8.000/n mg. De acuerdo con esta realización, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención está prevista preferiblemente para la administración vía oral, preferiblemente en forma de una pastilla. Además, de acuerdo con esta realización, una administración tres veces al día (n = 3) o cuatro veces al día (n = 4) en particular de paracetamol puede ser especialmente preferente, ya que las dosis preferentes de paracetamol pueden ser hasta de 4.000/n mg, con lo que una pastilla que contiene por ejemplo una cantidad máxima de 4.000/3 mg o 4.000/4 mg de paracetamol es mucho más adecuada para la adhesión del paciente al tratamiento.

25 En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención está prevista para ser administrada una vez al día (n = 1), conteniendo la forma de dosificación farmacéutica el primer ingrediente farmacológicamente activo en una dosis de 150/n a 1.200/n µg, preferiblemente de 200/n a 800/n µg, y el segundo ingrediente farmacológicamente activo en una dosis de 1.000/n a 8.000/n mg. De acuerdo con esta realización, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención está prevista preferiblemente para la administración vía oral, preferentemente en forma de una pastilla.

30 En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención está prevista para ser administrada múltiples veces al día (n = 2, 3, 4, 5 o 6), conteniendo la forma de dosificación farmacéutica el primer ingrediente farmacológicamente activo en una dosis de 150/n a 1.200/n µg, preferiblemente de 200/n a 800/n µg, y el segundo ingrediente farmacológicamente activo en una dosis de 1.000/n a 8.000/n mg. De acuerdo con esta realización, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención está prevista preferiblemente para la administración vía oral, preferiblemente en forma de una pastilla. Además, de acuerdo con esta realización, una administración tres veces al día (n = 3) o cuatro veces al día (n = 4) en particular de paracetamol puede ser especialmente preferente, ya que la dosis preferente de paracetamol puede ser de hasta 4.000/n mg, con lo que una pastilla que contiene por ejemplo una cantidad máxima de 4.000/3 mg o 4.000/4 mg de paracetamol es mucho más adecuada para la adhesión del paciente al tratamiento.

40 La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención puede proporcionar bajo condiciones *in vitro* una liberación inmediata o una liberación controlada del primer ingrediente farmacológicamente activo y/o del segundo ingrediente farmacológicamente activo. La liberación *in vitro* se determina preferiblemente de acuerdo con Ph. Eur., preferentemente mediante el método de paletas con sumergidor, 75 rpm, 37°C, 900 ml de jugos gástricos artificiales, pH 6,8.

45 El primer ingrediente farmacológicamente activo y/o el segundo ingrediente farmacológicamente activo, independientemente entre sí, pueden estar presentes en la forma de dosificación farmacéutica, al menos en parte, en una forma de liberación controlada. Por ejemplo, el primer ingrediente farmacológicamente activo y/o el segundo ingrediente farmacológicamente activo pueden ser liberados de la forma de dosificación farmacéutica de forma prolongada, por ejemplo si se administran vía oral, rectal o percutánea. Estas formas de dosificación farmacéutica son particularmente adecuadas para preparaciones "una vez al día" o "dos veces al día", que solo deben tomarse una vez al día o dos veces al día, respectivamente. Los expertos en la técnica conocen materiales de liberación controlada adecuados.

50 La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención que proporciona una liberación controlada del primer ingrediente farmacológicamente activo y/o del segundo ingrediente farmacológicamente activo se puede producir utilizando materiales, métodos, dispositivos y procesos bien conocidos del estado anterior de la técnica de las formas de dosificación farmacéuticas.

55 Con el fin de obtener una forma de dosificación farmacéutica sólida tal como una pastilla, por ejemplo, los ingredientes farmacológicamente activos de la composición farmacéutica se pueden granular con un vehículo

5 farmacéutico, por ejemplo ingredientes convencionales para pastillas tales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, estearato de magnesio, fosfato dicálcico o gomas farmacéuticamente aceptables, y diluyentes farmacéuticos, por ejemplo agua, para formar una composición sólida que contiene los ingredientes farmacológicamente activos en una distribución homogénea. El concepto "distribución homogénea" significa que los ingredientes farmacológicamente activos están distribuidos uniformemente en toda la composición, de modo que dicha composición se puede dividir fácilmente en unidades de dosis con la misma eficacia, como pastillas, píldoras o cápsulas y similares. La composición sólida se divide después en unidades de dosis. Las pastillas o píldoras de la composición farmacéutica de acuerdo con la invención también pueden estar revestidas o compuestas de un modo diferente para obtener una forma de dosificación de liberación controlada.

10 Si uno de los ingredientes farmacológicamente activos debe ser liberado antes que el otro ingrediente farmacológicamente activo, por ejemplo al menos con 30 minutos o 1 hora de antelación, se pueden preparar formas de dosificación farmacéutica con un perfil de liberación correspondiente. Un ejemplo de forma de dosificación farmacéutica de este tipo es un sistema de liberación por ósmosis para lograr una liberación retrasada del primer o el segundo ingrediente farmacológicamente activo desde una parte interior (núcleo) de la forma de dosificación farmacéutica a través de un revestimiento que contiene de por sí el otro ingrediente farmacológicamente activo, que en consecuencia se libera antes. En un sistema de liberación de este tipo, que es particularmente adecuado para la administración oral, al menos parte de la superficie del sistema de liberación, y preferentemente toda ella, preferiblemente aquellas partes que entran en contacto con el medio de liberación, es/son semipermeable(s), preferiblemente está(n) equipadaa(s) con un revestimiento semipermeable, de modo que la(s) superficie(s) es/son permeable(s) al medio de liberación, pero esencialmente, de forma preferente totalmente, impermeable(s) al ingrediente farmacológicamente activo contenido en el núcleo, comprendiendo la(s) superficie(s) y/u opcionalmente el revestimiento al menos una abertura para liberar el ingrediente farmacológicamente activo contenido en el núcleo. Además, precisamente aquella(s) superficie(s) que está(n) en contacto con el medio de liberación está(n) provista(s) de un revestimiento que contiene y libera el otro ingrediente farmacológicamente activo. Esto representa preferiblemente un sistema en forma de pastilla que incluye una abertura de liberación, un núcleo que contiene el primer o el segundo ingrediente farmacológicamente activo, una parte polimérica que ejerce presión al hincharse, una membrana semipermeable y un revestimiento que contiene el otro ingrediente farmacológicamente activo. Por ejemplo, en las patentes US 4.765.989, 4.783.337 y 4.612.008 se describen realizaciones y ejemplos de sistemas de liberación por ósmosis.

Otro ejemplo de una forma de dosificación farmacéutica adecuada es una pastilla de matriz de gel. Las patentes US 4.389.393, 5.330.761, 5.399.362, 5.472.711 y 5.455.046 describen ejemplos adecuados. Resulta particularmente adecuada una forma de dosificación de matriz retardante, con una distribución heterogénea de la composición farmacéutica, con lo que, por ejemplo, un ingrediente farmacológicamente activo, es decir, el primer o el segundo ingrediente farmacológicamente activo, está distribuido en la región exterior (la parte que entra en contacto más rápidamente con el medio de liberación) de la matriz y el otro ingrediente farmacológicamente activo está distribuido dentro de la matriz. Al entrar en contacto con el medio de liberación, la capa de matriz exterior se hincha inicialmente (y rápidamente) y libera en primer lugar el ingrediente farmacológicamente activo contenido en la misma, seguido de la liberación considerablemente (más) controlada del otro ingrediente farmacológicamente activo. Ejemplos de matrices adecuadas incluyen aquellas con un 1 a un 80% en peso de uno o más polímeros hidrófilos o hidrófobos como formadores de matriz farmacéuticamente aceptables.

45 Preferiblemente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención proporciona una liberación inmediata del primer ingrediente farmacológicamente activo y una liberación inmediata o controlada del segundo ingrediente farmacológicamente activo.

En una realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención proporciona una liberación inmediata tanto del primer como del segundo ingrediente farmacológicamente activo. En este caso particular es preferible una administración diaria múltiple, en particular una administración dos veces al día, tres veces al día o hasta seis veces al día.

50 En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención proporciona una liberación inmediata del primer ingrediente farmacológicamente activo y una liberación controlada del segundo ingrediente farmacológicamente activo. Este perfil de liberación se puede realizar empleando los métodos arriba mencionados, por ejemplo el sistema de liberación por ósmosis que proporciona el primer ingrediente farmacológicamente activo en el revestimiento y el segundo ingrediente farmacológicamente activo en el núcleo, o la forma de dosificación de matriz retardadora que contiene el primer ingrediente farmacológicamente activo en la capa de matriz exterior y el segundo ingrediente farmacológicamente activo dentro de la matriz.

55 En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención proporciona una liberación controlada tanto del primer como del segundo ingrediente farmacológicamente activo.

En otro aspecto, la invención se refiere al uso de la composición farmacéutica de acuerdo con la invención y la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención, respectivamente, en la prevención o el tratamiento del dolor.

5 En una realización preferente, la composición farmacéutica de acuerdo con la invención y la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención, respectivamente, están previstas para ser utilizadas en el tratamiento del dolor, donde el dolor preferiblemente es

- dolor periférico, central o musculoesquelético; y/o
- dolor agudo, subagudo o crónico; y/o
- dolor de moderado a fuerte; y/o
- 10 – dolor neuropático o psicogénico o nociceptivo o mixto; y/o
- dolor lumbar bajo, dolor visceral o cefalea; y/o
- dolor posoperatorio (postquirúrgico), por cáncer o inflamatorio.

15 Para los fines de la especificación, "dolor agudo" se refiere preferiblemente a un dolor que dura hasta aproximadamente 4 semanas, "dolor subagudo" se refiere preferiblemente a un dolor que dura entre más de aproximadamente 4 semanas y aproximadamente 12 semanas y "dolor crónico" se refiere preferiblemente a un dolor que dura más de aproximadamente 12 semanas.

20 Preferiblemente, el dolor se selecciona entre el grupo consistente en dolor por cáncer, dolor neuropático periférico, osteoartritis, dolor visceral crónico, dolor neuropático (polineuropatía diabética, dolor neuropático asociado al VIH, dolor neuropático postraumático, neuralgia postherpética, dolor asociado a quimioterapia), neuralgia post herpes zóster, dolor neuropático posoperatorio, dolor inflamatorio, migraña, dolor lumbar bajo, fibromialgia y neuralgia del trigémino.

En una realización preferente, el dolor es dolor crónico, en particular dolor nociceptivo crónico y/o dolor inflamatorio crónico.

25 En otra realización preferente, el dolor es dolor agudo o no crónico, en particular dolor posoperatorio (postquirúrgico).

En otra realización preferente, el dolor se selecciona entre el grupo consistente en polineuropatía diabética, neuralgia post herpes zóster, dolor neuropático posoperatorio, dolor lumbar bajo y fibromialgia.

30 En adelante, las dosis del primer y el segundo ingredientes farmacológicamente activos se expresan de nuevo de acuerdo con la cantidad de administraciones "n" por día, es decir, la cantidad de administraciones de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención a lo largo de 24 horas.

35 En una realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica está prevista para ser utilizada en el tratamiento del dolor neuropático, sobre el que opcionalmente puede estar superpuesto un dolor nociceptivo, estando la dosis del primer ingrediente farmacológicamente activo contenido en la forma de dosificación farmacéutica preferiblemente en el intervalo de 1/n µg a 800/n µg o de 1/n µg a 600/n µg o de 1/n µg a 400/n µg o de 1/n µg a 250/n µg, más preferiblemente en el intervalo de 5/n µg a 150/n µg, de forma incluso más preferente en el intervalo de 10/n µg a 100/n µg, de forma totalmente preferente en el intervalo de 20/n µg a 80/n µg, y de forma particularmente preferente en el intervalo de 30/n µg a 50/n µg. De acuerdo con esta realización, la dosis del segundo ingrediente farmacológicamente activo contenido en la forma de dosificación farmacéutica está en el intervalo de 500/n mg a 8.000/n mg.

40 En una realización preferente, en particular cuando la forma de dosificación farmacéutica está prevista para ser utilizada en el tratamiento del dolor neuropático y el segundo ingrediente farmacológicamente activo es paracetamol, la dosis del primer ingrediente farmacológicamente activo contenido en la forma de dosificación farmacéutica está preferiblemente en el intervalo de 1/n µg a 800/n µg o de 1/n µg a 600/n µg o de 1/n µg a 400/n µg o de 1/n µg a 250/n µg, más preferiblemente en el intervalo de 5/n µg a 150/n µg, de forma incluso más preferente en el intervalo de 10/n µg a 100/n µg, de forma totalmente preferente en el intervalo de 20/n µg a 80/n µg y de forma particularmente preferente en el intervalo de 30/n µg a 50/n µg; y la dosis del segundo ingrediente farmacológicamente activo contenido en la forma de dosificación farmacéutica está preferiblemente en el intervalo de 500/n mg a 4.000/n mg, más preferiblemente en el intervalo de 750/n mg a 3.900/n mg, de forma incluso más preferente en el intervalo de 1.000/n mg a 3.800/n mg, de forma totalmente preferente en el intervalo de 1.500/n mg a 3.650/n mg y en particular en el intervalo de 2.000/n mg a 3.500/n mg.

55 En otra realización preferente, en particular cuando la forma de dosificación farmacéutica está prevista para ser utilizada en el tratamiento del dolor neuropático y el segundo ingrediente farmacológicamente activo contenido en la forma de dosificación farmacéutica es propacetamol, la dosis del primer ingrediente farmacológicamente activo está preferiblemente en el intervalo de 1/n µg a 800/n µg o de 1/n µg a 600/n µg o de 1/n µg a 400/n µg o de 1/n µg a 250/n µg, más preferiblemente en el intervalo de 5/n µg a 150/n µg, de forma incluso más preferente en el intervalo de 10/n µg a 100/n µg, de forma totalmente preferente en el intervalo de 20/n µg a 80/n µg y de forma particularmente preferente en el intervalo de 30/n µg a 50/n µg; y la dosis del segundo ingrediente farmacológicamente activo contenido en la forma de dosificación farmacéutica está

preferiblemente en el intervalo de 1.000/n mg a 8.000/n mg, más preferiblemente en el intervalo de 1.500/n mg a 7.800/n mg, de forma todavía más preferente en el intervalo de 2.000/n mg a 7.600/n mg, de forma aún más preferente en el intervalo de 3.000/n mg a 7.300/n mg y en particular en el intervalo de 4.000/n mg a 7.000/n mg.

- 5 En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica está prevista para ser utilizada en el tratamiento del dolor nociceptivo sobre el que opcionalmente puede estar superpuesto un dolor neuropático, estando la dosis del primer ingrediente farmacológicamente activo contenido en la forma de dosificación farmacéutica preferiblemente en el intervalo de 50/n µg a 2.000/n µg o de 50/n µg a 1.400/n µg o de 50/n µg a 1.200/n µg o de 50/n µg a 1.000/n µg, más preferiblemente en el intervalo de 100/n µg a 800/n µg, de forma
10 todavía más preferente en el intervalo de 150/n µg a 650/n µg, de forma incluso más preferente en el intervalo de 250/n µg a 550/n µg, y de forma totalmente preferente en el intervalo de 350/n µg a 450/n µg. De acuerdo con esta realización, la dosis del segundo ingrediente farmacológicamente activo contenido en la forma de dosificación farmacéutica está preferiblemente en el intervalo de 500/n mg a 8.000/n mg.

- 15 En una realización preferente, en particular cuando la forma de dosificación farmacéutica está prevista para ser utilizada en el tratamiento del dolor nociceptivo y el segundo ingrediente farmacológicamente activo es paracetamol, la dosis del primer ingrediente farmacológicamente activo contenido en la forma de dosificación farmacéutica está preferiblemente en el intervalo de 50/n µg a 2.000/n µg o de 50/n µg a 1.400/n µg o de 50/n µg a 1.200/n µg o de 50/n µg a 1.000/n µg, más preferiblemente en el intervalo de 100/n µg a 800/n µg, de forma todavía más preferente en el intervalo de 150/n µg a 650/n µg, de forma incluso más preferente en el
20 intervalo de 250/n µg a 550/n µg, y de forma totalmente preferente en el intervalo de 350/n µg a 450/n µg; y la dosis del segundo ingrediente farmacológicamente activo contenido en la forma de dosificación farmacéutica está preferiblemente en el intervalo de 500/n mg a 4.000/n mg, más preferiblemente en el intervalo de 750/n mg a 3.900/n mg, de forma incluso más preferente en el intervalo de 1.000/n mg a 3.800/n mg, de forma totalmente preferente en el intervalo de 1.500/n mg a 3.650/n mg y en particular en el intervalo de 2.000/n mg a 3.500/n mg.

- 25 En otra realización preferente, en particular cuando la forma de dosificación farmacéutica está prevista para ser utilizada en el tratamiento del dolor nociceptivo y el segundo ingrediente farmacológicamente activo es propacetamol, la dosis del primer ingrediente farmacológicamente activo contenido en la forma de dosificación farmacéutica está preferiblemente en el intervalo de 50/n µg a 2.000/n µg o de 50/n µg a 1.400/n µg o de 50/n µg a 1.200/n µg o de 50/n µg a 1.000/n µg, más preferiblemente en el intervalo de 100/n µg a 800/n µg, de forma todavía más preferente en el intervalo de 150/n µg a 650/n µg, de forma incluso más preferente en el
30 intervalo de 250/n µg a 550/n µg, y de forma totalmente preferente en el intervalo de 350/n µg a 450/n µg; y la dosis del segundo ingrediente farmacológicamente activo contenido en la forma de dosificación farmacéutica está preferiblemente en el intervalo de 1.000/n mg a 8.000/n mg, más preferiblemente en el intervalo de 1.500/n mg a 7.800/n mg, de forma todavía más preferente en el intervalo de 2.000/n mg a 7.600/n mg, de forma aún más preferente en el intervalo de 3.000/n mg a 7.300/n mg, de forma incluso más preferente en el intervalo de 4.000/n mg a 7.000/n mg.

- 35 Preferiblemente, la composición farmacéutica contiene el primer y el segundo ingredientes farmacológicamente activos en una relación en peso tal que éstos ejercerán un efecto terapéutico sinérgico al ser administrados a un paciente. En este contexto, el concepto "efecto terapéutico sinérgico" se puede referir a un efecto terapéutico sinérgico con respecto a la prevención o el tratamiento del dolor (efecto analgésico sinérgico). Las relaciones en peso adecuadas de los ingredientes farmacológicamente activos que generan el efecto terapéutico sinérgico se pueden determinar mediante métodos bien conocidos por los expertos en la técnica.

- 40 Otro aspecto de la invención se refiere a un método para tratar o prevenir el dolor, que comprende la administración, preferiblemente vía oral, preferiblemente dos veces o una vez al día, de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención a un sujeto que la necesita.

En una realización preferente particular,

- el primer ingrediente farmacológicamente activo es (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina de acuerdo con la fórmula (I) en forma de su base libre
50 o de una sal hemicitrato, clorhidrato o maleato de la misma; y/o
- el segundo ingrediente farmacológicamente activo es paracetamol; y/o
- la composición farmacéutica y la forma de dosificación farmacéutica, respectivamente, contienen el primer ingrediente farmacológicamente activo en una dosis de 20 µg a 80 µg o de 80 µg a 200 µg o de 200 µg a 800 µg o de 800 µg a 1.200 µg; y/o
- 55 – la composición farmacéutica y la forma de dosificación farmacéutica, respectivamente, contienen el segundo ingrediente farmacológicamente activo en una dosis de 200 mg a 7.000 mg, en particular en una dosis de 500 mg a 4.000 mg; y/o
- la relación en peso relativa entre el primer ingrediente farmacológicamente activo y el segundo ingrediente farmacológicamente activo está en el intervalo de 1:30 a 1:1.000.000, preferiblemente de 1:1.000 a
60 1:500.000 en la composición farmacéutica y la forma de dosificación farmacéutica, respectivamente; y/o

- la composición farmacéutica está prevista para ser utilizada en la prevención o el tratamiento del dolor; y/o
- la composición farmacéutica está prevista para ser utilizada en el tratamiento del dolor, consistiendo el dolor en dolor periférico, central o musculoesquelético; y/o dolor agudo, subagudo o crónico; y/o dolor de moderado a fuerte; y/o dolor neuropático o psicogénico o nociceptivo o mixto; y/o dolor lumbar bajo, dolor visceral o cefalea; y/o dolor posoperatorio (postquirúrgico), por cáncer o inflamatorio; y/o
- 5 – la composición farmacéutica y la forma de dosificación farmacéutica, respectivamente, contienen el primer ingrediente farmacológicamente activo y el segundo ingrediente farmacológicamente activo en una proporción en peso tal que, al ser administradas a un paciente, ejercerán un efecto terapéutico sinérgico; y/o
- 10 – la forma de dosificación farmacéutica proporciona una liberación inmediata del primer ingrediente farmacológicamente activo *in vitro* de acuerdo con Ph. Eur.; y/o
- la forma de dosificación farmacéutica proporciona una liberación inmediata o controlada del segundo ingrediente farmacológicamente activo *in vitro* de acuerdo con Ph. Eur.; y/o
- la forma de dosificación farmacéutica está prevista para ser administrada vía oral; y/o
- 15 – la forma de dosificación farmacéutica está prevista para ser administrada una, dos o tres veces al día, o cuatro veces al día.

20 En otro aspecto, la invención se refiere a un *kit* que incluye una primera forma de dosificación farmacéutica que comprende el primer ingrediente farmacológicamente activo tal como se describe más arriba y una segunda forma de dosificación farmacéutica que comprende el segundo ingrediente farmacológicamente activo tal como se describe más arriba.

25 Una realización adecuada es un *kit* donde la primera forma de dosificación farmacéutica que comprende el primer ingrediente farmacológicamente activo y la segunda forma de dosificación farmacéutica que comprende el segundo ingrediente farmacológicamente activo, aunque separadas en el espacio, se suministran en una forma de presentación común, por ejemplo en un paquete.

Preferiblemente, la primera y la segunda formas de dosificación farmacéutica están adaptadas para una administración simultánea o secuencial, pudiendo administrarse la primera forma de dosificación farmacéutica antes o después de la segunda forma de dosificación farmacéutica y administrándose la primera y la segunda formas de dosificación farmacéutica por la misma vía de administración o por vías de administración diferentes.

30 Para los fines de la especificación, el concepto "administración simultánea" se refiere preferiblemente a una administración de la primera y la segunda formas de dosificación farmacéutica con un intervalo de tiempo de 15 minutos entre sí, mientras que el concepto "administración secuencial" se refiere preferiblemente a una administración de la primera y la segunda formas de dosificación farmacéutica con un intervalo de tiempo de más de 15 minutos entre sí.

35 En una realización preferente, la primera y la segunda formas de dosificación farmacéutica están adaptadas para ser administradas al paciente por la misma vía.

En otra realización preferente, la primera y la segunda formas de dosificación farmacéutica están adaptadas para ser administradas al paciente por vías diferentes.

40 En una realización preferente, la primera y la segunda formas de dosificación farmacéutica se administran simultáneamente.

En otra realización preferente, la primera y la segunda formas de dosificación farmacéutica se administran de forma secuencial.

En una realización preferente, la primera y/o la segunda formas de dosificación farmacéutica están adaptadas para ser administradas una vez al día.

45 En otra realización preferente, la primera y/o la segunda formas de dosificación farmacéutica están adaptadas para ser administradas múltiples veces al día, en particular dos veces al día o tres veces al día.

En una realización preferente, la primera forma de dosificación farmacéutica está adaptada para ser administrada una vez al día y la segunda forma de dosificación farmacéutica está adaptada para ser administrada múltiples veces al día, en particular dos veces al día o tres veces al día.

50 Las vías de administración adecuadas de las formas de dosificación farmacéutica contenidas en el *kit* incluyen, de forma no exclusiva, la administración vía oral, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intratecal, intramuscular, intranasal, transmucosal, subcutánea y/o rectal.

En una realización preferente, una o las dos formas de dosificación farmacéutica contenidas en el *kit* están previstas para ser administradas vía oral.

En otra realización preferente, una o las dos formas de dosificación farmacéutica contenidas en el *kit* están previstas para ser administradas vía parenteral, en particular intravenosa, intraperitoneal, intratecal, intramuscular o subcutánea.

5 En una realización preferente, la primera y la segunda formas de dosificación farmacéutica están previstas para una administración simultánea vía oral una vez al día.

En otra realización preferente, la primera y la segunda formas de dosificación farmacéutica están previstas para una administración simultánea vía oral varias veces al día, en particular dos veces al día, tres veces al día o cuatro veces al día.

10 En otra realización preferente, la primera y la segunda formas de dosificación farmacéutica están previstas en cada caso para una administración secuencial vía oral una vez al día.

En una realización preferente, la primera y la segunda formas de dosificación farmacéutica están previstas para una administración secuencial una vez al día cada una, estando adaptadas la primera y la segunda formas de dosificación farmacéutica para ser administradas por vías diferentes, por ejemplo administración vía oral y parenteral.

15 En otra realización preferente, la primera y la segunda formas de dosificación farmacéutica están previstas en cada caso para una administración secuencial vía oral varias veces al día, en particular dos veces al día, tres veces al día o cuatro veces al día.

En otra realización preferente, la primera y la segunda formas de dosificación farmacéutica están previstas en cada caso para una administración secuencial múltiple diaria, en particular dos veces al día, tres veces al día o cuatro veces al día, estando adaptadas la primera y la segunda formas de dosificación farmacéutica para ser administradas por diferentes vías, por ejemplo administración vía oral y parenteral.

20 Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente la invención, pero no deben ser interpretados como limitativos de su alcance.

Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente la invención, pero no deben ser interpretados como limitativos de su alcance.

Métodos farmacológicos:

25 En adelante, el primer ingrediente farmacológicamente activo (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina se empleó en forma de sal hemicitrato. Por tanto, todas las cantidades del primer ingrediente farmacológicamente activo están especificadas con respecto a la sal hemicitrato.

Como segundo ingrediente farmacológicamente activo se empleó paracetamol.

30 **Ejemplo 1: Modelo de incisión en la pata de ratas (dolor posoperatorio)**

Los experimentos se llevaron a cabo en ratas albinas macho (Sprague Dawley) con un peso corporal de 170 g - 230 g de un criador comercial (Janvier; Francia). Los animales se alojaron bajo condiciones estándar: ritmo de luz/oscuridad (06:00 h - 18:00 h luz, 18:00 h - 06:00 h oscuridad); temperatura ambiente 20°C - 24°C; humedad relativa del aire 35% - 70%; 15 cambios de aire por hora, movimiento del aire <0,2 m/segundo. Los animales recibieron agua corriente y una dieta de alimento de laboratorio estándar (Ssniff R/M-Haltung, Ssniff Spezialdiäten GmbH, Soest, Alemania) *ad libitum*. Ambas cosas fueron retiradas durante el ensayo. Todas las ratas fueron utilizadas solo una vez. Por cada grupo experimental se utilizaron diez ratas. Entre el suministro de los animales y el día de la cirugía transcurrieron al menos cinco días.

35 Las ratas se introdujeron en una jaula de plástico con un suelo de malla metálica que permitía un acceso completo a las patas. El umbral de retirada de la pata trasera después de estimulación mecánica se analizó con pelos von Frey electrónicos (Somedic Sales AB, Horby, Suecia). Los animales se introdujeron en una jaula de plástico con un suelo de malla metálica que permitía un acceso completo a las patas. Se permitió una adaptación de comportamiento durante 30 minutos. En cada caso, la respuesta de retirada se midió en un área adyacente a la herida (homolateral) y en la misma área de la pata no herida (contralateral). Dos horas después de la cirugía se analizó la hipersensibilidad primaria como el umbral de retirada táctil poco antes de la administración del fármaco y en diferentes momentos después de la administración del fármaco. Como control se utilizaron animales a los que se les inyectó un vehículo. La medición previa al ensayo se realizó antes de la cirugía y por cada ensayo se tomaron dos umbrales y se calculó el promedio.

40 La cirugía se llevó a cabo tal como se ha descrito anteriormente (Brennan T.J., Vandermeulen E.P., y Gebhart G.F., Characterization of a rat model of incisional pain, Pain 1996; 64:493-501). En pocas palabras, las ratas fueron anestesiadas con isoflurano y se les realizó una incisión longitudinal de 1 cm a través de la piel y la fascia del aspecto plantar de la pata, comenzando desde el borde proximal del talón y extendiéndose hacia los dedos metatarsianos. El músculo plantar se elevó y se realizó una incisión longitudinal. El origen y la inserción del músculo permanecieron intactos. Después de una extensión del músculo y una homeostasia con presión ligera, la piel se cerró con dos suturas interrumpidas individuales. Después de la cirugía se dejó que las ratas

se recuperaran en sus jaulas y los animales recuperaron la conciencia en un plazo de 2 a 5 minutos. Para asegurar una recuperación completa de la anestesia, el valor de línea base de cada animal individual no se registró hasta 2 horas después de la cirugía.

- 5 El primer ingrediente farmacológicamente activo se disolvió en un 5% de DMSO y un 95% de solución de glucosa (5%). El segundo ingrediente farmacológicamente activo se disolvió en un 1% CMC en agua destilada. Se realizaron administraciones intravenosas (i.v.) e intraperitoneales (i.p.) a un volumen de 5 ml/kg.

Se registraron los datos y se calculó la mediana a partir de cinco valores de cada animal y medición.

Los valores medianos de las latencias individuales se calculan como el porcentaje del efecto máximo posible (% MPE) de acuerdo con la siguiente fórmula:

- 10
$$\% \text{ MPE} = 100 - \frac{[(\text{valor después de la administración} - \text{análisis previo antes de la cirugía}) / (\text{análisis previo después de la cirugía} - \text{análisis previo antes de la cirugía}) \cdot 100]$$

A partir de los valores % MPE individuales se realizó el promedio para el grupo de tratamiento respectivo y dichos valores se expresaron como % MPE ± error estándar de la media (EEM).

- 15 Los ingredientes farmacológicamente activos se administraron utilizando un esquema de dosis escalonadas logarítmicamente. Los resultados se presentan en gráficos como valores medios ± EEM en función del tiempo después de la cirugía.

- 20 Los datos se analizaron mediante un análisis de varianza bifactorial (ANOVA) con mediciones repetidas. La significancia de los efectos del tratamiento, el tiempo o la interacción de tratamiento x tiempo se analizó mediante estadística de Wilks lambda. En el caso de un efecto de tratamiento significativo, se realizó una comparación por parejas en los diferentes momentos de efecto mediante el test de la mínima diferencia significativa de Fisher. Los resultados se consideraron estadísticamente significativos si $p < 0,05$.

Los estudios de interacción aquí presentados se realizaron mediante comparación del efecto aditivo teórico de dosis definidas del primer y el segundo ingredientes farmacológicamente activos con el efecto de su combinación determinado de forma experimental.

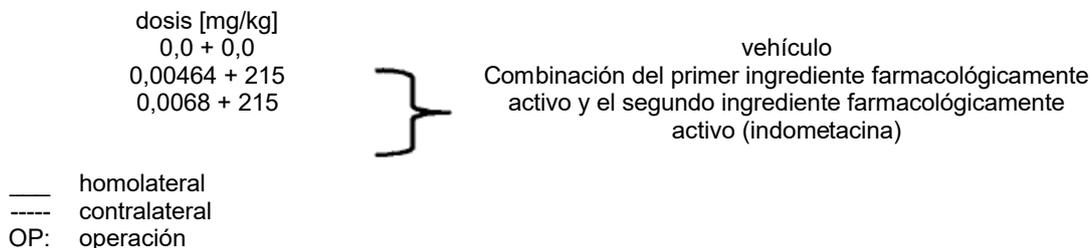
- 25 La vía de administración fue intravenosa (i.v.) en el caso del primer ingrediente farmacológicamente activo e intraperitoneal (i.p.) en el caso del segundo ingrediente farmacológicamente activo.

Se realizaron ensayos utilizando dosis de 0,00464 mg/kg de peso corporal a 0,0068 mg/kg de peso corporal del primer ingrediente farmacológicamente activo y 215 mg/kg de peso corporal de paracetamol como segundo ingrediente farmacológicamente activo.

- 30 Cuando se administraron en combinación, el primer ingrediente farmacológicamente activo (0,00464 mg/kg de peso corporal i.v.) y el segundo ingrediente farmacológicamente activo (paracetamol 215 mg/kg de peso corporal i.p.) mostraron una eficacia analgésica con un efecto máximo de un 33% MPE a los 30 minutos. El análisis mostró una interacción aditiva del primer ingrediente farmacológicamente activo y el segundo ingrediente farmacológicamente activo.

- 35 Cuando se administraron en combinación, una dosis de 0,0068 mg/kg de peso corporal (i.v.) del primer ingrediente farmacológicamente activo y una dosis de 215 mg/kg de peso corporal (i.p.) del segundo ingrediente farmacológicamente activo produjeron efectos secundarios (sedación).

La Figura 1 muestra el umbral de retirada en g en función del tiempo transcurrido después de la administración.



- 40 La Figura 2 muestra el % MPE (efecto máximo posible) del primer y el segundo ingredientes farmacológicamente activos y de la administración combinada del primer y el segundo ingredientes farmacológicamente activos, y el % MPE teórico de la administración combinada del primer y el segundo ingredientes farmacológicamente activos en función del tiempo después de la administración.



	segundo ingrediente farmacológicamente activo	215
	administración combinada del primer ingrediente farmacológicamente activo + el segundo ingrediente farmacológicamente activo	0,00464 + 215
	valor aditivo teórico del primer ingrediente farmacológicamente activo	

Los resultados experimentales que demuestran el efecto aditivo de la combinación del primer y el segundo ingredientes farmacológicamente activos se resumen en las siguientes tablas 1 a 5.

5

Tabla 1:

% MPE (efecto máximo posible) de la administración combinada de diferentes dosis del primer y el segundo ingredientes farmacológicamente activos en función del tiempo después de la administración:

% MPE				
	dosis [mg/kg]	30 min. (n = 10)	60 min. (n = 10)	90 min. (n = 10)
		Media EEM	Media EEM	Media EEM
Vehículo	0,0 + 0,0	-0,48 ± 0,71	-1,14 ± 0,65	0,47 ± 1,45
Combinación de primer ingrediente farmacológicamente activo y segundo ingrediente farmacológicamente activo	0,00464 + 215	33,1 ± 6,71 p ≤ 0,001	6,13 ± 3,49 p ≤ 0,05	4,35 ± 2,40 n.s.
	0,0068 + 215	41,2 ± 8,14 p ≤ 0,001	17,0 ± 2,56 p ≤ 0,001	3,46 ± 1,32 n.s.

p: nivel de significación estadística; n.s.: no significativo.

10

Tabla 2:

% MPE: mediciones repetidas GLM y evaluación estadística de los datos después de análisis de varianza de dos factores (ANOVA) y LSD de Fisher:

GLM (modelo lineal general) % MPE			
tratamiento	tiempo		interacción
F(2,22) = 15,465 p < 0,001	F(2,44) = 37,591 p < 0,001		F(4,44) = 11,904 p < 0,001
ANOVA [LSD de Fisher]			
Dosis [mg/kg]	30 min.	60 min.	90 min.
0,00464 + 215	p < 0,001	p = 0,043	p = 0,150
0,0068 + 215	p < 0,001	p < 0,001	p = 0,358

p: nivel de significación estadística.

15

Tabla 3:

homolateral: mediciones repetidas GLM y evaluación estadística de los datos después de análisis de varianza de dos factores (ANOVA) y LSD de Fisher:

GLM (modelo lineal general) homolateral			
tratamiento	tiempo		interacción
F(2,22) = 11,006 p < 0,001	F(2,44) = 37,049 p < 0,001		F(4,44) = 12,008 p < 0,001
ANOVA [LSD de Fisher]			
Dosis [mg/kg]	30 min.	60 min.	90 min.
0,00464 + 215	p < 0,001	p = 0,111	p = 0,398
0,0068 + 215	p < 0,001	p < 0,01	p = 0,732

p: nivel de significación estadística.

Tabla 4:

contralateral: mediciones repetidas GLM y evaluación estadística de los datos después de análisis de varianza de dos factores (ANOVA) y LSD de Fisher:

GLM (modelo lineal general) contralateral			
tratamiento	tiempo		interacción
F(2,22) = 6,464 p < 0,001	F(2,44) = 13,172 p < 0,001		F(4,44) = 4,617 p = 0,003
ANOVA [LSD de Fisher]			
Dosis [mg/kg]	30 min.	60 min.	90 min.
0,00464 + 215	p = 0,004	p = 0,059	p = 0,356
0,0068 + 215	p = 0,051	p = 0,057	p < 0,001

p: nivel de significación estadística.

5

Tabla 5:

% MPE (efecto máximo posible) del primer y el segundo ingredientes farmacológicamente activos y de la administración combinada del primer y el segundo ingredientes farmacológicamente activos, y % MPE teórico de la administración combinada del primer y el segundo ingredientes farmacológicamente activos en función del tiempo después de la administración:

10

% MPE				
	Dosis [mg/kg]	30 min.	60 min.	90 min.
		(n = 10) Media EEM	(n = 10) Media EEM	(n = 10) Media EEM
primer ingrediente farmacológicamente activo	0,00464	12,2 ± 2,69	10,6 ± 3,51	2,88 ± 2,27
segundo ingrediente farmacológ. activo	215	16,3 ± 3,06	4,35 ± 1,53	-0,21 ± 0,75
combinación del primer ingrediente farmacológ. activo y el segundo ingrediente farmacológ. activo	0,00464/215	33,1 ± 6,71 (valor aditivo teórico: 28,5 ± 4,07) p = 0,507	6,13 ± 3,49 (valor aditivo teórico: 15,0 ± 3,83) p = 0,032	4,35 ± 2,4 (valor aditivo teórico: 2,67 ± 2,39) p = 0,502

Ejemplo 2: Ensayo de Randall Selitto en ratas (dolor inflamatorio crónico)

Las relaciones en peso del primer y el segundo ingredientes farmacológicamente activos que llevarán a un efecto supraaditivo (efecto sinérgico) pueden determinarse mediante el ensayo de Randall y Selitto tal como se describe en Arch. Int. Pharmacodyn. 1957, 111: 409-419, que es un modelo de dolor inflamatorio. La parte respectiva de la bibliografía se incorpora así por referencia y forma parte de la presente descripción.

Mediante una inyección de 0,1 ml de suspensión de carragenina de forma ventral en una pata trasera de una rata se induce un edema, en el que se genera dolor 4 horas después mediante un aumento continuo de la presión con un punzón (2 mm de diámetro de punta). La actividad antinociceptiva y antihiperalgésica del ingrediente farmacológicamente activo ensayado se determina en diferentes momentos después de la administración del ingrediente farmacológicamente activo. El valor medido que a determinar y al mismo tiempo también el punto final del ensayo de dolor es la presión a la que se produce la reacción de vocalización de la rata. Se calcula el porcentaje del efecto máximo posible (%MPE). La presión máxima del punzón es 250 g. El tamaño del grupo es n = 12.

Se determinaron los valores DE₅₀ mediante análisis de regresión en caso de resultados dosis-dependientes (según Litchfield J.T. y Wilcoxon F.A., A simplified method of evaluating dose-effect experiments, J. Pharmacol. Exp. Ther. 1949; 96: 99-113). El análisis de los resultados con respecto a un efecto supraaditivo del primer y el segundo ingredientes farmacológicamente activos se lleva a cabo por comparación estadística del valor DE₅₀ aditivo teórico con el valor DE₅₀ determinado experimentalmente de una, así llamada, combinación de relación fija (análisis isoblográfico según Tallarida J.T., Porreca F. y Cowan A., Statistical analysis of drug-drug and site-site interactions with isoblograms, Life Sci. 1989; 45: 947-961).

Los estudios de interacción aquí presentados se realizaron utilizando dosis equiefectivas del primer y el segundo ingredientes farmacológicamente activos, calculadas a partir de la relación de los valores DE₅₀ respectivos del primer y el segundo ingredientes farmacológicamente activos cuando se administran de forma individual.

5 La vía de administración fue intravenosa (i.v.) para el primer ingrediente farmacológicamente activo e intraperitoneal (i.p.) para el segundo ingrediente farmacológicamente activo. El primer y el segundo ingredientes farmacológicamente activos se disolvieron en un 5% de DMSO, un 5% de Cremophor, un 90% de solución de glucosa (5%) y en 1% de CMC en agua destilada, respectivamente. Se realizaron administraciones intravenosas (i.v.) e intraperitoneales (i.p.) a un volumen de 5 ml/kg.

10 En el caso de la administración combinada simultánea, la relación en dosis relativa entre el primer ingrediente farmacológicamente activo y el segundo ingrediente farmacológicamente activo fue de 1:56.453.

15 Cuando se administró el primer ingrediente farmacológicamente activo individualmente, el efecto máximo se alcanzó 15 min. tras la administración (momento de la primera medición) y se calculó un valor DE₅₀ de 3,364 (2,896 - 3,815) µg/kg i.v. El segundo ingrediente farmacológicamente activo paracetamol indujo un efecto analgésico dependiente de la dosis con un valor DE₅₀ de 189.914 (181.292 - 198.419) µg/kg i.p., alcanzando el efecto máximo 120 min. tras la administración. De acuerdo con su momento respectivo de efecto máximo, el primer ingrediente farmacológicamente activo se administró 15 min. y el segundo ingrediente farmacológicamente activo 120 min. antes del momento de medición de los experimentos de interacción (es decir que el segundo ingrediente farmacológicamente activo se administró 105 min. antes que el primer ingrediente farmacológicamente activo). Así, el momento de cálculo de DE₅₀ de la composición farmacéutica según la invención corresponde al momento del efecto máximo del ingrediente farmacológicamente activo respectivo. El análisis isoblográfico reveló que, en el caso de la administración combinada del primer y el segundo ingredientes farmacológicamente activos, los valores DE₅₀ experimentales fueron considerablemente menores que los valores DE₅₀ teóricos respectivos. Así, los estudios de combinación demuestran una interacción sinérgica significativa del primer ingrediente farmacológicamente activo con el segundo ingrediente farmacológicamente activo. Los resultados de los análisis isoblográficos se resumen en la tabla 6 siguiente.

30 La Figura 3 muestra el análisis gráfico de valores DE₅₀ experimentales correspondientes a la administración individual del primer ingrediente farmacológicamente activo y del segundo ingrediente farmacológicamente activo, respectivamente, y los valores aditivos teóricos correspondientes para la administración combinada del primer y el segundo ingredientes farmacológicamente activos en comparación con los valores ED₅₀ experimentales determinados para dicha combinación.

	DE₅₀ (95% CI)[µg/kg] (i.v./i.p.)
primer ingrediente farmacológ. activo	= 3,36 (2,90 - 3,82)
segundo ingrediente farmacológ. activo	= 189.914 (181.292 - 198.419)
■ valor aditivo teórico	= 94.957 (88.212 - 101.701)
parte del primer ingrediente farmacológicamente activo	= 1,68 (1,56 - 1,80)
parte del segundo ingrediente farmacológicamente activo	= 94.955 (88.211 - 101.700)
● valor experimental de la combinación	= 68.427 (64.864 - 71.835)
parte del primer ingrediente farmacológicamente activo	= 1,21 (1,05 - 1,38)
parte del segundo ingrediente farmacológicamente activo	= 68.426 (65.340 - 71.511)

Tabla 6:

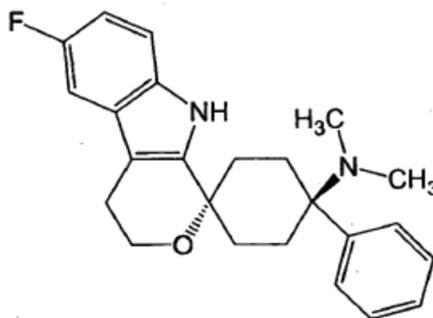
35 Valores DE₅₀ experimentales del primer y el segundo ingredientes farmacológicamente activos y análisis isoblográfico de la interacción entre el primer y el segundo ingredientes farmacológicamente activos:

Sustancia / DE₅₀ [µg/kg] (intervalo de confianza)				
primer ingrediente farmacológ. activo	segundo ingrediente farmacológ. activo	DE ₅₀ teórico [µg/kg] de la combinación	DE ₅₀ experimental [µg/kg] de la combinación	Interacción
3,36 (2,90 - 3,82)	189.914 (181.292 - 198.419)	94.957 (88.212 - 101.701)	68.427 (64.864 - 71.835)	supraaditiva (p<0,001)

p: nivel de significación estadística.

Reivindicaciones

1. Composición farmacéutica que comprende:
 (a) un primer ingrediente farmacológicamente activo seleccionado entre el compuesto según la fórmula general (I) y sales fisiológicamente aceptables del mismo,



(I).

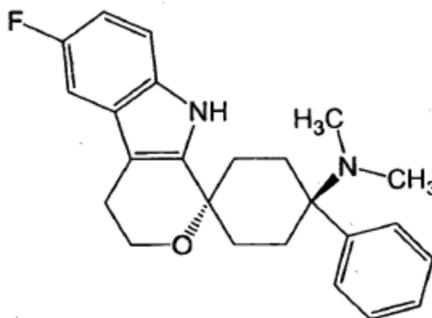
5

y

(b) un segundo ingrediente farmacológicamente activo seleccionado entre paracetamol y propacetamol.

2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque el primer ingrediente farmacológicamente activo es el compuesto químico según la fórmula (I)

10



(I).

en forma de sal clorhidrato, hemicitrato o maleato.

3. Composición farmacéutica según la reivindicación 1 o 2, caracterizada porque el segundo ingrediente farmacológicamente activo es paracetamol.
- 15 4. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la relación en peso relativa entre el primer ingrediente farmacológicamente activo y el segundo ingrediente farmacológicamente activo está en el intervalo de 1:30 a 1:1.000.000.
5. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso en la prevención o el tratamiento del dolor.
- 20 6. Composición farmacéutica según la reivindicación 5, donde el dolor es:
- dolor periférico, central o musculoesquelético; y/o
 - dolor agudo, subagudo o crónico; y/o
 - dolor de moderado a fuerte; y/o
 - dolor neuropático o psicogénico o nociceptivo o mixto; y/o
 - 25 - dolor lumbar bajo, dolor visceral o cefalea; y/o
 - dolor posoperatorio (postquirúrgico), por cáncer o inflamatorio.
7. Forma de dosificación farmacéutica que comprende la composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

8. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 7, que contiene el primer ingrediente farmacológicamente activo en una dosis de 10 a 1.200 µg.
9. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 7 u 8, que contiene el segundo ingrediente farmacológicamente activo en una dosis de 100 a 8.000 mg.
- 5 10. Forma de dosificación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, caracterizada porque la dosificación del primer ingrediente farmacológicamente activo está en el intervalo de 1:20 a 20:1 de la cantidad que es equiefectiva en relación con la dosificación del segundo ingrediente farmacológicamente activo.
- 10 11. Forma de dosificación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, para la administración vía oral, intravenosa, intraperitoneal, transdérmica, intratecal, intramuscular, intranasal, transmucosal, subcutánea o rectal.
- 15 12. Kit que incluye una primera forma de dosificación farmacéutica que comprende el primer ingrediente farmacológicamente activo tal como se define en la reivindicación 1 o 2, y una segunda forma de dosificación farmacéutica que comprende el segundo ingrediente farmacológicamente activo tal como se define en la reivindicación 1 o 3.
13. Kit según la reivindicación 12, caracterizado porque la primera y la segunda formas de dosificación farmacéutica están adaptadas para una administración simultánea o secuencial por la misma vía de administración o por vías de administración diferentes.

Figura 1

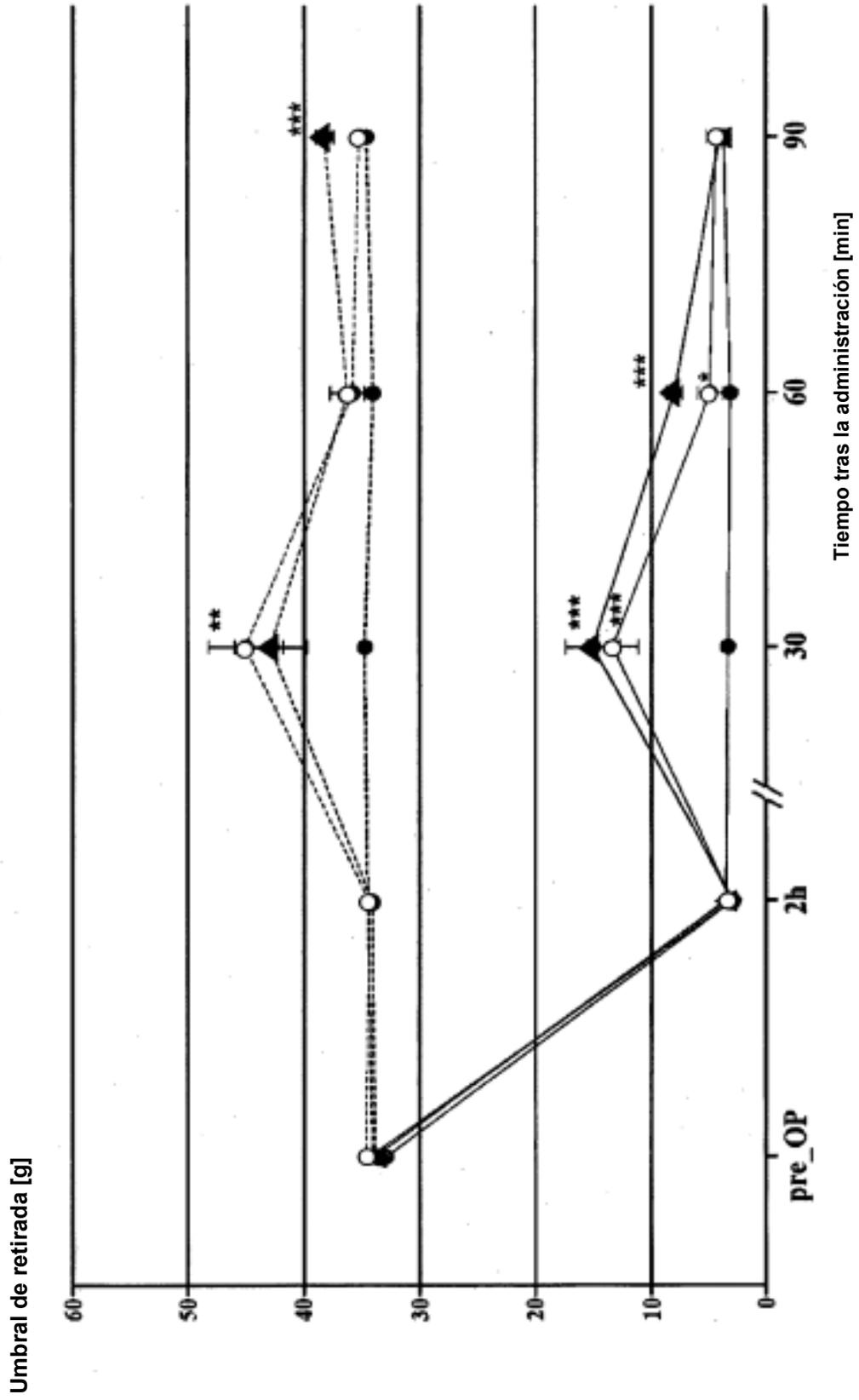


Figura 2

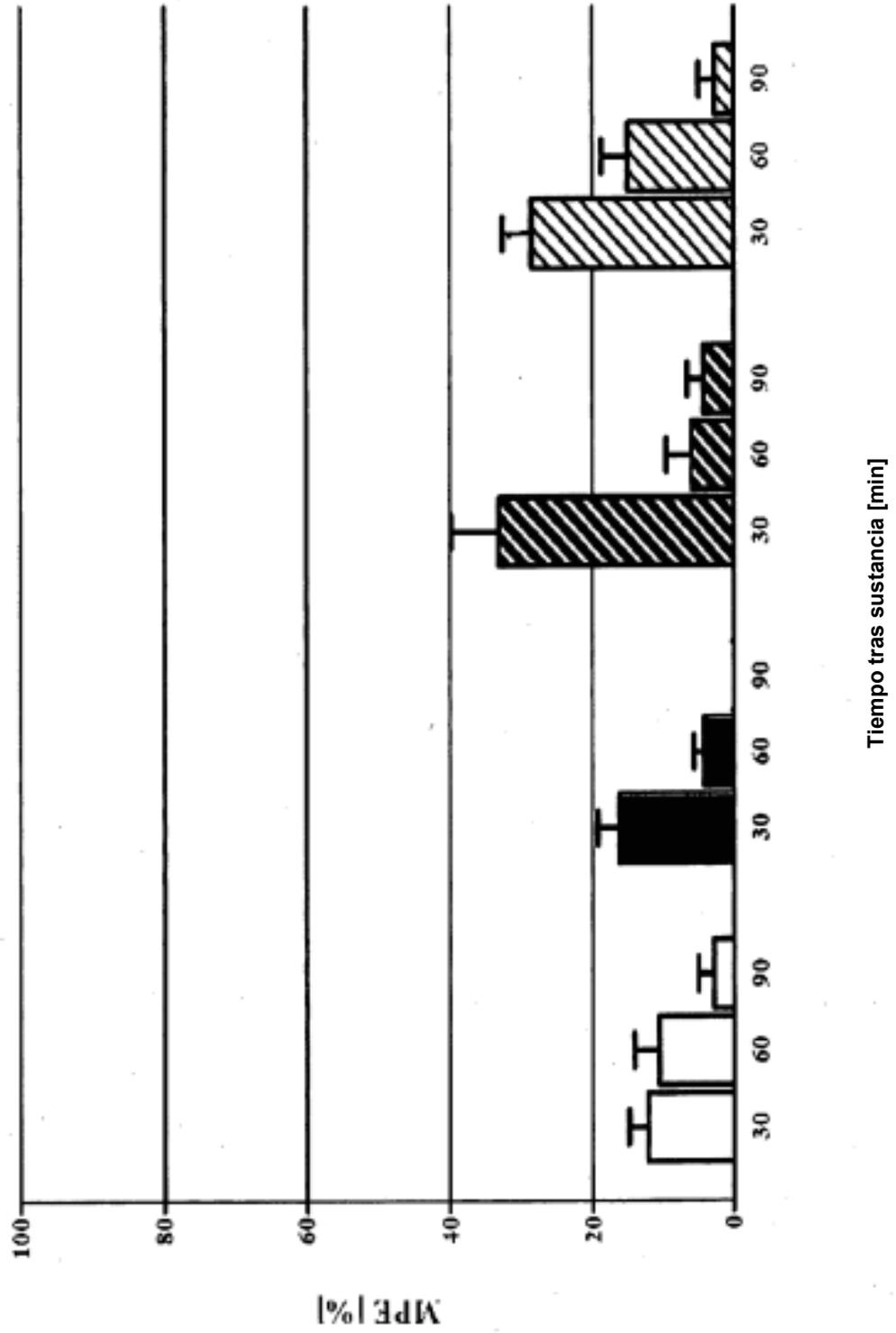


Figura 3

