

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 658 216**

51 Int. Cl.:

A61K 31/407 (2006.01)

A61K 31/192 (2006.01)

A61K 45/06 (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/EP2013/001466**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.11.2013 WO13170967**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.05.2013 E 13723672 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.11.2017 EP 2849745**

54 Título: **Composición farmacéutica que comprende (1R4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexan-1,1'-pirano-[3,4,b]indol]-4-amina e ibuprofeno**

30 Prioridad:

18.05.2012 EP 12003935

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

08.03.2018

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 2 658 216 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).

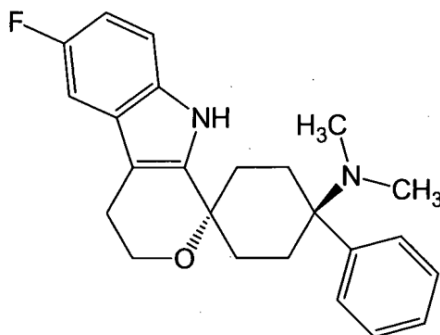
DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica que comprende (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexan-1,1'-pirano-[3,4,b]indol]-4-amina e ibuprofeno

- 5 La invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un primer ingrediente farmacológicamente activo que se selecciona de entre (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexan-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina y sus sales fisiológicamente aceptables y un segundo ingrediente farmacológicamente activo que se selecciona del grupo que se compone de ibuprofeno y sus sales fisiológicamente aceptables.
- 10 La (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexan-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina y sus sales correspondientes fisiológicamente aceptables, así como los métodos para su preparación son bien conocidos, por ejemplo de los documentos WO2004/043967 y WO2008/04081. Los compuestos tienen propiedades analgésicas y son particularmente adecuados para el tratamiento de dolor agudo, visceral, neuropático o crónico (nociceptivo).
- 15 Los derivados del ácido propiónico pueden considerarse, de preferencia, como NSAID, es decir medicamento antiinflamatorios no esteroideos y antirreumáticos con la característica estructural común del ácido propiónico y se utilizan para el tratamiento de diferentes estados de dolor, en particular dolor inflamatorio.
- Aunque ambas clases de sustancias arriba mencionadas se pueden utilizar para prevenir y tratar el dolor y que como tales son terapéuticamente efectivas, se pueden presentar efectos secundarios, especialmente con un uso prolongado o cuando se administran en altas dosis.
- 20 Además es conocido que algunas combinaciones específicas de compuestos farmacológicamente activos tienen efectos terapéuticos supra-aditivos (sinérgicos) tras la administración. Una ventaja en estos casos especiales es que se puede reducir la dosis total y, correspondientemente, el riesgo de efectos secundarios no deseados. En el documento EP 0068838 A1 se describen composiciones farmacéuticas que comprenden ibuprofeno y morfina que se supone son útiles para el tratamiento del dolor, pero el documento EP 0068838 A1
- 25 no aporta ningún dato preclínico o clínico con relación a tal tratamiento.
- En otro aspecto se pueden combinar dos compuestos activos farmacológicamente con un efecto sinérgico en una sola dosis farmacéutica, por ejemplo una pastilla, mejorando así la aceptación del tratamiento por el paciente.
- 30 Un objeto de la invención es proporcionar composiciones farmacéuticas que tengan ventajas frente a las composiciones farmacéuticas de la técnica anterior. En especial, las composiciones farmacéuticas deben proporcionar un efecto terapéutico rápido, pero también han de tener alta tolerancia, buena aceptación del tratamiento y seguridad.
- Este objeto se consigue por la materia de las reivindicaciones de la patente.
- 35 Sorprendentemente se ha encontrado 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 un derivado del ácido propiónico es útil para el tratamiento del dolor, especialmente dolor crónico inflamatorio o dolor agudo o no crónico postoperatorio (postquirúrgico).
- Además, se ha descubierto sorprendentemente que dicha composición tiene un efecto terapéutico sinérgico con la administración. Así, la dosis total administrada puede reducirse, de modo que se presentan menos efectos secundarios no deseados.
- 40 Un primer aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende:
- a) un primer ingrediente farmacéuticamente activo seleccionado 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 y sales fisiológicamente aceptables de la misma, y
- 45 b) un segundo ingrediente farmacéuticamente activo que se selecciona del grupo consistente en ibuprofeno y sales fisiológicamente aceptables del mismo.

La composición farmacéutica de acuerdo con la invención comprende un primer ingrediente activo farmacológicamente seleccionado 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 y sales fisiológicamente aceptables de la misma.

Con el fin de la descripción, 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) al que también se puede denominar 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametileno)-6-fluor-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol (trans).



(I).

5 La definición del primer ingrediente farmacéuticamente 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 la base libre, es decir el compuesto de acuerdo con la fórmula (I), en cualquiera de sus formas posibles, incluyendo solvatos, cocristales y polimorfos y sus sales fisiológicamente aceptables, en particular sales de adición de ácido y los correspondientes solvatos, cocristales y polimorfos.

10 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 según la invención en forma de una sal fisiológicamente aceptable, preferentemente una sal de adición de ácido, donde se puede utilizar cualquier ácido apropiado capaz de formar esta sal de adición.

15 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 por reacción con un ácido adecuado, puede llevarse a cabo de manera bien conocida por los expertos en la técnica. Los ácidos adecuados incluyen, sin limitarse a, los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, metanosulfónico, fórmico, acético, oxálico, succínico, tartárico, mandélico, fumárico, láctico, cítrico, glutámico y/o aspártico. Preferentemente, la formación de sal se realiza en un disolvente, por ejemplo dietil éter, diisopropil éter, acetatos de alquilo, acetona y/o 2-butanona. Por otro lado, también es adecuado para la preparación de clorhidratos trimetilclorosilano en solución acuosa.

En una realización preferida, el primer ingrediente activo farmacéuticamente 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 la base libre, es decir el compuesto de fórmula (I).

25 En otra realización preferida, 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 sales clorhidrato, hemicitrato o maleato.

A no ser que se indique lo contrario, todas las cantidades del primer ingrediente farmacológicamente activo especificado a continuación se indican de acuerdo con la correspondiente cantidad 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 según la fórmula (I).

La composición farmacéutica según la invención comprende un segundo ingrediente farmacológicamente activo que se selecciona del grupo consistente en ibuprofeno y sales fisiológicamente aceptables del mismo.

35 La definición del segundo ingrediente farmacológicamente activo incluye los derivados de ácido propiónico arriba mencionados en cualquier forma posible, incluyendo cualquier enantiómero, en caso dado, carboxamidas, solvatos, profármacos, cocristales y polimorfos, y sus sales fisiológicamente aceptables, en particular sales de adición de ácido y correspondientes solvatos, cocristales y polimorfos.

Los derivados preferidos del ácido propiónico según la invención preferentemente contienen grupos carboxílicos libres y además pueden contener funcionalidades nitrógeno. Así, se puede realizar la conversión

5 en una sal de manera bien conocida por los expertos en la técnica, por ejemplo por reacción con una base apropiada, pero también con un ácido o una sal metálica. Las bases apropiadas incluyen, sin limitarse a, hidróxidos de sodio, potasio, calcio y/o magnesio. Ácidos adecuados incluyen, sin limitarse a, los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, metanosulfónico, fórmico, acético, oxálico, succínico, tartárico, mandélico, fumarico, láctico, cítrico, glutámico y/o aspártico. Además, también es adecuado el trimetilclorosilano en solución acuosa para la preparación de clorhidratos. Las sales metálicas adecuadas incluyen, sin limitarse a, sales alcalinas de litio, sodio o potasio como fosfato, sulfato, metanosulfonato, formiato, acetato, oxalato, succinato, tartrato, mandelato, fumarato, lactato, citrato, glutamato, aspartato y/o sililos, así como sales de alcalinotérreos, en particular sales de magnesio y calcio, incluyendo sus sales fosfato, sulfato, metanosulfonato, formiato, acetato, oxalato, succinato, tartrato, mandelato, fumarato, lactato, citrato, glutamato, aspartato y/o sililo. La formación de sal se lleva a cabo, de preferencia, en un disolvente, por ejemplo dietil éter, diisopropil éter, acetatos de alquilo, acetona y/o 2-butanona.

15 Son especialmente preferidos como profármacos de los derivados del ácido propiónico preferente amidas, ésteres, en particular nitroxibutil ésteres y N-hidroxi-carboxamidas. Los métodos adecuados para seleccionar y preparar un profármaco de una sustancia dada se describen, por ejemplo, en "Textbook of Drug Design and Discovery" (libro de texto de Diseño y Descubrimiento de Fármacos), 3ª edición, 1002, capítulo 14, páginas 410-458, Editores: Krosgaard-Larsen et al., Taylor and Francis.

20 A no ser que se indique expresamente lo contrario, todas las cantidades del segundo ingrediente farmacológicamente activo especificado a continuación se indican de acuerdo con la cantidad correspondiente del compuesto libre, es decir en forma de ácido carboxílico libre.

En otra realización preferida, el segundo ingrediente farmacológicamente activo es un derivado de ácido arilpropiónico en forma de su sal sódica.

En una realización preferida, el segundo ingrediente farmacológicamente activo es ibuprofeno.

25 En otra realización también preferida, 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 según la fórmula (I), y el segundo ingrediente farmacológicamente activo es ibuprofeno, de preferencia en forma de ácido carboxílico.

30 En otra realización preferida, 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 ácido fisiológicamente aceptable, en particular sal clorhidrato, hemicitrato o maleato, y el segundo ingrediente farmacológicamente activo es ibuprofeno, preferentemente en forma de ácido carboxílico.

Dado que el segundo ingrediente farmacológicamente activo contiene un grupo carboxilo, puede reaccionar con el primer ingrediente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula (I) para formar una sal que incorpora ambos ingredientes farmacológicamente activos.

35 Así, en otra realización preferida, la composición farmacéutica de acuerdo con la invención comprende el primer y el segundo ingredientes farmacológicamente activos en forma de una sal obtenida con estos dos ingredientes farmacológicamente activos. La formación de esta sal puede ser parcial, es decir la composición farmacéutica de acuerdo con la invención comprende uno o ambos ingredientes farmacológicamente activos también en la forma no de sal, o la formación de la sal puede ser esencialmente completa.

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

45 El primer y el segundo ingrediente farmacológicamente activos quedan típicamente incluidos en la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención en una cantidad terapéuticamente efectiva. La cantidad que representa una cantidad terapéuticamente efectiva varía de acuerdo con los ingredientes farmacológicamente activos, el estado a tratar, la gravedad de dicho estado, el paciente a tratar y si la forma de dosificación farmacéutica ha sido diseñada para una liberación inmediata o controlada.

50 En una forma de realización preferida, 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 como máximo del 10% en peso o como máximo del 5% en peso o como máximo del 3% en peso o como máximo del 1,0% en peso, preferentemente como máximo del 0,8% en peso, todavía más preferido como máximo del 0,5% en peso, y de mayor preferencia como máximo del 0,2% en peso, todavía más preferido como máximo del 0,1% en peso, de mayor preferencia como máximo del 0,05% en peso y en particular como máximo del 0,01% en peso o como máximo del 0,005% en peso o como máximo del 0,001% en peso.

5 En una forma de realización preferida, 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 como máximo del 95% en peso, preferentemente como máximo del 80% en peso, más preferido como máximo del 70% en peso, todavía más preferido como máximo del 60% en peso, incluso más preferido como máximo del 55% en peso, de mayor preferencia como máximo del 50% en peso y particularmente como máximo un 45% en peso.

10 En una forma de realización preferida, 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 mínimo del 0,0001% en peso, preferiblemente como mínimo del 0,0003% en peso, todavía más preferido, como mínimo del 0,0005% en peso, todavía más preferido como mínimo del 0,0008% en peso, de preferencia como mínimo del 0,001% en peso, de mayor preferencia como mínimo del 0,003% en peso y particularmente como mínimo del 0,005% en peso.

15 En una forma de realización preferida, 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 mínimo un 0,1% en peso, preferiblemente como mínimo un 0,5% en peso, todavía más preferido como mínimo un 1% en peso, de preferencia como mínimo un 3% en peso, con mayor preferencia como mínimo un 5% en peso, con especial preferencia como mínimo un 7,5% en peso y en particular como mínimo un 10% en peso.

20 A no ser que se indique expresamente lo contrario, en el sentido de la invención la indicación "% en peso" significa peso de los correspondientes ingredientes con respecto al peso total de la forma de dosificación farmacéutica o al peso total de la composición farmacéutica, respectivamente.

25 Preferentemente, en la forma de dosificación farmacéutica según la invención y la composición farmacéutica según la invención, la proporción relativa en peso entre el primer ingrediente farmacológicamente activo y el segundo ingrediente farmacológicamente activo está en el intervalo de 1:2 a 1:1.000.000, con mayor preferencia de 1:30 a 1:1.000.000, con especial preferencia de 1:100 a 1:1.000.000 y en particular de 1:1.000 a 1:500.000.

30 En una forma de realización preferida, en la forma de dosificación farmacéutica según la invención y la composición farmacéutica según la invención, respectivamente, la proporción relativa en peso entre el primer ingrediente farmacológicamente activo y el segundo ingrediente farmacológicamente activo está en el intervalo de 1:100 a 1:10.000, preferiblemente de 1:200 a 1:7.500, de preferencia de 1:500 a 1:5.000, con mayor preferencia de 1:750 a 1:2.500 y en particular de 1:900 a 1:2.000.

35 En otra forma de realización preferida, en la forma de dosificación farmacéutica según la invención y la composición farmacéutica según la invención, respectivamente, la proporción relativa en peso entre el primer ingrediente farmacológicamente activo y el segundo ingrediente farmacológicamente activo está en el rango de 1:1.000 a 1:100.000, preferiblemente de 1:2.000 a 1:80.000, con mayor preferencia de 1:4.000 a 1:50.000, todavía con más preferencia de 1:6.000 a 1:20.000, con especial preferencia de 1:8.000 a 1:15.000 y en particular de 1:9.000 a 1:12.500.

40 Todavía en otra forma de realización preferida, en la forma de dosificación farmacéutica según la invención y la composición farmacéutica según la invención, respectivamente, la proporción relativa en peso entre el primer ingrediente farmacológicamente activo y el segundo ingrediente farmacológicamente activo está en el rango de 1:5.000 a 1:500.000, preferiblemente de 1:10.000 a 1:400.000, todavía más preferible de 1:20.000 a 1:300.000, de mayor preferencia de 1:40.000 a 1:250.000 y particularmente de 1:50.000 a 1:200.000.

45 En otra forma de realización preferida en la forma de dosificación farmacéutica según la invención y la composición farmacéutica según la invención, respectivamente, la proporción relativa en peso entre el primer ingrediente farmacológicamente activo y el segundo ingrediente farmacológicamente activo está en el rango de 1:100.000 a 1:900.000, preferentemente de 1:250.000 a 1:800.000, en especial de 1:300.000 a 1:700.000, con mayor preferencia de 1:350.000 a 1:650.000 y particularmente de 1:400.000 a 1:600.000.

50 En otra forma de realización preferida, en la forma de dosificación farmacéutica según la invención y la composición farmacéutica según la invención, respectivamente, la proporción relativa en peso entre el primer ingrediente farmacológicamente activo y el segundo ingrediente farmacológicamente activo está en el rango de 1: 100.000 a 1:1.000.000, preferentemente de 1:250.000 a 1:980.000, en especial de 1:500.000 a 1:960.000, con mayor preferencia de 1:600.000 a 1:950.000 y particularmente de 1:700.000 a 1:900.000.

De preferencia, 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 rango de 1:2 a 1:1.000.000, preferiblemente de 1:10 a 1:1.000.000, con mayor preferencia de 1:500 a 1:1.000.000.

5 En una forma de realización preferida, la relación molar relativa entre el primer ingrediente farmacológicamente activo y el segundo ingrediente farmacológicamente activo en la forma de dosificación farmacéutica según la invención y la composición farmacéutica de acuerdo con la invención, respectivamente, está en el rango de 1:10 a 1:1.000, preferiblemente de 1:20 a 1:750, todavía más preferido de 1:50 a 1:500, con mayor preferencia de 1:75 a 1:250 y particularmente de 1:90 a 1:200.

10 En otra forma de realización preferida, la relación molar relativa entre el primer ingrediente farmacológicamente activo y el segundo ingrediente farmacológicamente activo en la forma de dosificación farmacéutica según la invención y la composición farmacéutica de acuerdo con la invención, respectivamente, está en el rango de 1:100 a 1: 10.000, en especial de 1:200 a 1:7.500, todavía más preferido de 1:500 a 1:5.000, con mayor preferencia de 1:750 a 1:2.500 y en particular de 1:900 a 1:2.000.

15 Todavía en otra forma de realización preferida, la relación molar relativa entre el primer ingrediente farmacológicamente activo y el segundo ingrediente farmacológicamente activo en la forma de dosificación farmacéutica según la invención y la composición farmacéutica de acuerdo con la invención, respectivamente, está en el rango de 1:1.000 a 1:100.000, en especial de 1:2.000 a 1:80.000, preferiblemente de 1:4.000 a 1:50.000, todavía más preferido de 1:6.000 a 1:20.000, con mayor preferencia de 1:8.000 a 1:15.000 y particularmente de 1:9.000 a 1:12.500.

20 Todavía en otra forma de realización preferida, la relación molar relativa entre el primer ingrediente farmacológicamente activo y el segundo ingrediente farmacológicamente activo en la forma de dosificación farmacéutica según la invención y la composición farmacéutica de acuerdo con la invención, respectivamente, está en el rango de 1:5.000 a 1:500.000, en especial de 1:10.000 a 1:400.000, preferiblemente de 1:20.000 a 1:300.000, preferentemente de 1:40.000 a 1:250.000 y en particular de 1:50.000 a 1:200.000.

25 Todavía en otra forma de realización preferida, la relación molar relativa entre el primer ingrediente farmacológicamente activo y el segundo ingrediente farmacológicamente activo en la forma de dosificación farmacéutica según la invención y la composición farmacéutica de acuerdo con la invención, respectivamente, está en el rango de 1:100.000 a 1:900.000, en especial de 1:250.000 a 1:800.000, preferentemente de 1:300.000 a 1:700.000, con mayor preferencia de 1:350.000 a 1:650.000 y en particular de 1:400.000 a 1:600.000.

30 Todavía en otra forma de realización preferida, la relación molar relativa entre el primer ingrediente farmacológicamente activo y el segundo ingrediente farmacológicamente activo en la forma de dosificación farmacéutica según la invención y la composición farmacéutica de acuerdo con la invención, respectivamente, está en el rango de 1:100.000 a 1:1.000.000, en especial de 1:250.000 a 1:980.000, preferentemente de 1:500.000 a 1:960.000, con mayor preferencia de 1:600.000 a 1:950.000 y en particular de 1:700.000 a 35 1:900.000.

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

40 En general se pueden administrar ambos ingredientes farmacológicamente activos incluidos en la forma de dosificación farmacéutica según la invención en cantidades de hasta su dosis diaria máxima conocida por los expertos en la materia. Por ejemplo, como segundo ingrediente farmacológicamente activo, el ibuprofeno puede administrarse a un paciente preferentemente con una dosis diaria máxima de hasta 3.200 mg.

45 Cuando se administra de la forma prescrita, por ejemplo una o dos veces al día, la forma de dosificación farmacéutica según la invención y la composición farmacéutica de acuerdo con la invención, respectivamente, contienen el primer y segundo ingredientes farmacológicamente activos, 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 ó $25 \pm 5\%$ en peso de la dosis diaria máxima respectiva de primer y segundo ingredientes farmacológicamente activos, respectivamente.

50 Preferentemente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención contiene el primer ingrediente farmacológicamente activo en una dosis de 0,1 μg a 5.000 μg , preferentemente de 0,1 μg a 2.500 μg , más preferible de 1,0 μg a 1.000 μg , todavía mayormente preferente de 10 a 800 μg , de mayor preferencia de 15 μg a 600 μg y, en particular de 20 μg a 440 μg .

ES 2 658 216 T3

En una forma de realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica según la invención contiene el primer ingrediente farmacológicamente activo en una dosis dentro del rango de 13 ± 12 μg , preferiblemente de 13 ± 10 μg , preferentemente de 13 ± 8 μg , en especial de 13 ± 6 μg , con mayor preferencia de 13 ± 5 μg , con especial preferencia de 13 ± 4 μg y en particular de 13 ± 3 μg .

- 5 En otra forma de realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica según la invención contiene el primer ingrediente farmacológicamente activo en una dosis dentro del rango de 20 ± 15 μg , preferentemente de 20 ± 13 μg , en especial de 20 ± 12 μg , todavía con más preferencia de 20 ± 10 μg , con especial preferencia de 20 ± 8 μg , con particular preferencia de 20 ± 6 μg y particularmente de 20 ± 5 μg .

- 10 Todavía en otra forma de realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica según la invención contiene el primer ingrediente farmacológicamente activo en una dosis dentro del rango de 40 ± 35 μg , preferentemente de 40 ± 30 μg , todavía más preferido de 40 ± 25 μg , incluso más preferido de 40 ± 20 μg , con especial preferencia de 40 ± 15 μg , de máxima preferencia de 40 ± 10 μg y en particular de 40 ± 5 μg .

- 15 Todavía en otra forma de realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica según la invención contiene el primer ingrediente farmacológicamente activo en una dosis dentro del rango de 60 ± 50 μg , preferido de 60 ± 40 μg , todavía más preferido de 60 ± 30 μg , de mayor preferencia de 60 ± 20 μg , de máxima preferencia de 60 ± 10 μg y en particular de 60 ± 5 μg .

- 20 En otra forma de realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica según la invención contiene el primer ingrediente farmacológicamente activo en una dosis dentro del rango de 80 ± 70 μg , preferiblemente de 80 ± 60 μg , todavía más preferido de 80 ± 50 μg , incluso más preferido de 80 ± 40 μg , todavía de mayor preferencia de 80 ± 20 μg , de máxima preferencia de 80 ± 10 μg y en particular de 80 ± 5 μg .

En todavía otra forma de realización, la forma de dosificación farmacéutica según la invención contiene el primer ingrediente farmacológicamente activo en una dosis dentro del rango de 100 ± 90 μg , preferible de 100 ± 80 μg , preferentemente de 100 ± 60 μg , todavía más preferido de 100 ± 40 μg , incluso de mayor preferencia de 100 ± 20 μg , de máxima preferencia de 100 ± 10 μg y en particular de 100 ± 5 μg .

- 25 En todavía otra forma de realización, la forma de dosificación farmacéutica según la invención contiene el primer ingrediente farmacológicamente activo en una dosis dentro del rango de 120 ± 100 μg , preferible de 120 ± 80 μg , todavía más preferible de 120 ± 60 μg , preferentemente de 120 ± 40 μg , de mayor preferencia 120 ± 20 μg , de máxima preferencia de 120 ± 10 μg y en particular de 120 ± 5 μg .

- 30 En otra forma de realización, la forma de dosificación farmacéutica según la invención contiene el primer ingrediente farmacológicamente activo en una dosis dentro del rango de 150 ± 90 μg , preferiblemente de 150 ± 80 μg , todavía más preferible de 150 ± 60 μg , preferentemente de 150 ± 40 μg , incluso mayormente preferible de 150 ± 20 μg , de máxima preferencia de 150 ± 10 μg y particularmente de 150 ± 5 μg .

- 35 Todavía en otra forma de realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica según la invención contiene el primer ingrediente farmacológicamente activo en una dosis dentro del rango de 170 ± 130 μg , preferentemente de 170 ± 100 μg , todavía más preferentemente de 170 ± 80 μg , además de preferencia de 170 ± 60 μg , incluso de mayor preferencia de 170 ± 40 μg , de máxima preferencia de 170 ± 20 μg y en particular de 170 ± 10 μg .

- 40 Todavía en otra forma de realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica según la invención contiene el primer ingrediente farmacológicamente activo en una dosis dentro del rango de 200 ± 175 μg , preferentemente de 200 ± 150 μg , preferiblemente de 200 ± 125 μg , todavía más preferido de 200 ± 100 μg , incluso más preferido de 200 ± 75 μg , de máxima preferencia de 200 ± 50 μg y, en particular, de 200 ± 25 μg .

- 45 En otra forma de realización adicional preferida, la forma de dosificación farmacéutica según la invención contiene el primer ingrediente farmacológicamente activo en una dosis dentro del rango de 400 ± 350 μg , preferiblemente de 400 ± 300 μg , todavía más preferido de 400 ± 250 μg , preferentemente además de 400 ± 200 μg , incluso de mayor preferencia de 400 ± 150 μg , de máxima preferencia de 400 ± 100 μg y particularmente de 400 ± 50 μg .

- 50 En otra forma de realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica según la invención contiene el primer ingrediente farmacológicamente activo en una dosis dentro del rango de 600 ± 400 μg , de preferencia 600 ± 300 μg , todavía más preferido de 600 ± 250 μg , incluso más preferente de 600 ± 200 μg , todavía de mayor preferencia 600 ± 150 μg , de máxima preferencia 600 ± 100 μg y en particular de 500 ± 50 μg .

Todavía en otra forma de realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica según la invención contiene el primer ingrediente farmacológicamente activo en una dosis dentro del rango de 800 ± 550 μg , de

preferencia $800 \pm 400 \mu\text{g}$, todavía más preferido de $800 \pm 350 \mu\text{g}$, incluso más preferente de $800 \pm 250 \mu\text{g}$, todavía de mayor preferencia $800 \pm 150 \mu\text{g}$, de máxima preferencia $800 \pm 100 \mu\text{g}$ y en particular de $800 \pm 50 \mu\text{g}$.

5 Todavía en otra forma de realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica según la invención contiene el primer ingrediente farmacológicamente activo en una dosis dentro del rango de $1.000 \pm 800 \mu\text{g}$, de preferencia $1.000 \pm 600 \mu\text{g}$, todavía más preferido de $1.000 \pm 500 \mu\text{g}$, incluso más preferente de $1.000 \pm 300 \mu\text{g}$, todavía de mayor preferencia $1.000 \pm 200 \mu\text{g}$, de máxima preferencia $1.000 \pm 100 \mu\text{g}$ y en particular de $1.000 \pm 50 \mu\text{g}$.

10 En otra forma de realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica según la invención contiene el primer ingrediente farmacológicamente activo en una dosis dentro del rango de $1.200 \pm 1.000 \mu\text{g}$, de preferencia $1.200 \pm 800 \mu\text{g}$, todavía más preferido de $1.200 \pm 600 \mu\text{g}$, incluso más preferente de $1.200 \pm 400 \mu\text{g}$, todavía de mayor preferencia $1.200 \pm 200 \mu\text{g}$, de máxima preferencia $1.200 \pm 100 \mu\text{g}$ y en particular de $1.200 \pm 50 \mu\text{g}$.

Preferentemente, la forma de dosificación farmacéutica según la invención contiene el segundo ingrediente farmacológicamente activo en una dosis de 10 mg a 7.500 mg, de preferencia de 20 mg a 6.000 mg, en especial de 50 mg a 5.000 mg, con mayor preferencia de 80 mg a 4.000 mg y en particular de 100 mg a 3.000 mg.

15 En una forma de realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica según la invención contiene el segundo ingrediente farmacológicamente activo en una dosis dentro del rango de $150 \pm 125 \text{ mg}$, preferentemente de $150 \pm 100 \text{ mg}$, de mayor preferencia de $150 \pm 75 \text{ mg}$ y en particular de $150 \pm 50 \text{ mg}$.

20 En otra forma de realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica según la invención contiene el segundo ingrediente farmacológicamente activo en una dosis dentro del rango de $300 \pm 250 \text{ mg}$, de preferencia de $300 \pm 200 \text{ mg}$, todavía más preferido de $300 \pm 150 \text{ mg}$, incluso más preferido de $300 \pm 125 \text{ mg}$, incluso de mayor preferencia de $300 \pm 100 \text{ mg}$, de máxima preferencia de $300 \pm 75 \text{ mg}$ y en particular de $300 \pm 50 \text{ mg}$.

25 En otra forma de realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica según la invención contiene el segundo ingrediente farmacológicamente activo en una dosis dentro del rango de $500 \pm 400 \text{ mg}$, de preferencia de $500 \pm 300 \text{ mg}$, todavía más preferido de $500 \pm 200 \text{ mg}$, incluso más preferido de $500 \pm 150 \text{ mg}$, incluso de mayor preferencia de $500 \pm 100 \text{ mg}$, de máxima preferencia de $500 \pm 75 \text{ mg}$ y en particular de $500 \pm 50 \text{ mg}$.

En otra forma de realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica según la invención contiene el segundo ingrediente farmacológicamente activo en una dosis dentro del rango de $750 \pm 500 \text{ mg}$, de preferencia de $750 \pm 400 \text{ mg}$, todavía más preferido de $750 \pm 250 \text{ mg}$, incluso más preferido de $750 \pm 100 \text{ mg}$, incluso de mayor preferencia de $750 \pm 75 \text{ mg}$, de máxima preferencia de $750 \pm 50 \text{ mg}$ y en particular de $750 \pm 25 \text{ mg}$.

30 En otra forma de realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica según la invención contiene el segundo ingrediente farmacológicamente activo en una dosis dentro del rango de $1.000 \pm 500 \text{ mg}$, de preferencia de $1.000 \pm 400 \text{ mg}$, todavía más preferido de $1.000 \pm 250 \text{ mg}$, incluso más preferido de $1.000 \pm 100 \text{ mg}$, incluso de mayor preferencia de $1.000 \pm 75 \text{ mg}$, de máxima preferencia de $1.000 \pm 50 \text{ mg}$ y en particular de $1.000 \pm 25 \text{ mg}$.

35 En otra forma de realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica según la invención contiene el segundo ingrediente farmacológicamente activo en una dosis dentro del rango de $1.500 \pm 500 \text{ mg}$, preferentemente de 1.500 ± 400 , de preferencia de $1.500 \pm 250 \text{ mg}$, todavía más preferido de $1.500 \pm 100 \text{ mg}$, incluso más preferido de $1.500 \pm 75 \text{ mg}$, incluso de mayor preferencia de $1.500 \pm 50 \text{ mg}$ y en particular de $1.500 \pm 25 \text{ mg}$.

40 En otra forma de realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica según la invención contiene el segundo ingrediente farmacológicamente activo en una dosis dentro del rango de $1.800 \pm 1.000 \text{ mg}$, preferentemente de 1.800 ± 750 , de preferencia de $1.800 \pm 500 \text{ mg}$, todavía más preferido de $1.800 \pm 300 \text{ mg}$, incluso más preferido de $1.800 \pm 200 \text{ mg}$, incluso de mayor preferencia de $1.800 \pm 100 \text{ mg}$ y en particular de $1.800 \pm 50 \text{ mg}$.

45 En otra forma de realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica según la invención contiene el segundo ingrediente farmacológicamente activo en una dosis dentro del rango de $2.000 \pm 1.000 \text{ mg}$, preferentemente de 2.000 ± 750 , de preferencia de $2.000 \pm 500 \text{ mg}$, todavía más preferido de $2.000 \pm 300 \text{ mg}$, incluso más preferido de $2.000 \pm 200 \text{ mg}$, mayor preferencia de $2.000 \pm 100 \text{ mg}$ y en particular de $2.000 \pm 50 \text{ mg}$.

50 En una forma de realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica contiene ibuprofeno como segundo ingrediente farmacológicamente activo en una dosis dentro del rango de 200 mg a 3.200 mg, preferentemente en el rango de 350 mg a 2.750 mg, todavía más preferido en el rango de 500 mg a 2.500 mg, todavía más preferido en el rango de 650 mg a 2.200 mg, de mayor preferencia en el rango de 800 mg a 1.850 mg y en particular en el rango de 1.000 mg a 1.500 mg.

5 En la forma de dosificación farmacéutica según la invención la dosis del primer ingrediente farmacológicamente activo preferentemente está dentro del rango de 1:20 a 20:1 de la cantidad "equiefectiva" en cuanto a la posología del segundo ingrediente farmacológicamente activo. En este sentido, "equiefectiva" significa preferiblemente la posología que se necesitaría para conseguir el efecto terapéutico equivalente deseado al administrarla sola. El experto reconoce que, cuando el efecto terapéutico deseado es un efecto analgésico, la posología "equiefectiva" queda determinada en relación con las propiedades analgésicas del primer ingrediente farmacológicamente activo y del segundo ingrediente farmacológico.

10 Por ejemplo, cuando la dosis del segundo ingrediente farmacológicamente activo contenido en la forma de dosificación farmacéutica según la invención es de una cantidad de 30 mg y proporciona un efecto analgésico E al administrarla sola con esta dosis y cuando la cantidad "equiefectiva" del primer ingrediente farmacológicamente activo, es decir la cantidad necesaria para proporcionar el mismo efecto analgésico E al administrarlo solo sería de por ejemplo 4 µg, la posología del primer ingrediente farmacológicamente activo contenido en la forma de dosificación farmacéutica según la invención puede variar de 0,2 µg (4 µg/20) a 80 µg (20·4 µg).

15 En una forma de realización preferida, la posología del primer ingrediente farmacológicamente activo está en el rango de 1:15 a 15:1, preferentemente en el rango de 1:10 a 10:1, más preferentemente dentro del rango de 1:8 a 8:1, todavía más preferente dentro del rango de 1:6 a 6:1, todavía de mayor preferencia de 1:4 a 4:1, de máxima preferencia dentro del rango de 1:3 a 3:1 y en particular dentro del rango de 1:2 a 2:1, de la cantidad "equiefectiva" con la dosis del segundo ingrediente farmacológicamente .

20 Las vías adecuadas de administración de la forma de dosificación farmacéutica según la invención incluyen, sin limitarse a, la vía oral, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, transdérmica, intratecal, intramuscular, intranasal, transmucosa, subcutánea, local y/o rectal.

En una forma de realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica según la invención es para la administración oral.

25 En otra forma de realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica según la invención es para la administración parenteral, en particular intravenosa, intraperitoneal, intratecal, intramuscular o subcutánea.

Todavía en otra forma de realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica según la invención es para la administración rectal.

30 La forma de dosificación farmacéutica según la invención y la composición farmacéutica según la invención, respectivamente, pueden estar en forma sólida, semi-sólida o líquida.

35 La forma de dosificación farmacéutica según la invención y la composición farmacéutica según la invención, respectivamente, pueden contener sustancias auxiliares, por ejemplo excipientes, cargas, disolventes, diluyentes, colorantes y/o aglutinantes. La selección de las sustancias auxiliares y de la cantidad a utilizar de las mismas depende, por ejemplo, del tipo de administración del primer y del segundo ingredientes farmacológicamente activos, por ejemplo oral, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, transdérmica, intratecal, intramuscular, intranasal, transmucosa, subcutánea, rectal o local.

40 Sustancias auxiliares adecuadas son, en particular, cualquier sustancia conocida por el experto en la materia y que es útil para la preparación de formas de dosificación galénicas. Ejemplos de sustancias auxiliares adecuadas incluyen, sin limitarse a, 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, celulosa de acetato, goma laca, cetilalcohol, polivinilpirrolidona, parafinas, ceras, gomas naturales y sintéticas, goma de acacia, alginatos, dextrano, ácidos grasos saturados e insaturados, ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de cinc, estearato de glicerol, laurilsulfato sódico, aceites comestibles, aceite de sésamo, aceite de copra, aceite de cacahuete, aceite de soja, lecitina, lactato sódico, polioxietileno y polipropileno ésteres de ácidos grasos, sorbitano ésteres de ácido graso, ácido sórbico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido tánico, cloruro sódico, cloruro potásico, cloruro de magnesio, cloruro cálcico, óxido de magnesio, óxido de cinc, dióxido de silicio, óxido de titanio, dióxido de titanio, sulfato de magnesio, sulfato de cinc, sulfato cálcico, potasa, fosfato cálcico, fosfato dicálcico, bromuro de potasio, yoduro de potasio, talco, caolín, pectina, crospovidona, agar y bentonita.

50 Las formas de dosificación farmacéuticas adecuadas para la administración oral incluyen, sin limitarse a, comprimidos, comprimidos efervescentes, pastillas masticables, grageas, cápsulas, gotas, jugos y jarabes. Las formas de dosificación farmacéuticas orales también pueden estar en forma multiparticulada, por ejemplo granulado, píldoras, esferas, cristales y similares, opcionalmente prensadas para obtener un comprimido,

introducidas en una cápsula, introducidas en un sobre o suspendidas en un medio líquido adecuado. Las formas de dosificación farmacéuticas orales también pueden dotarse de un recubrimiento entérico.

Las formas de dosificación farmacéuticas adecuadas para la administración tópica y por inhalación incluyen, sin limitarse a, soluciones, suspensiones, preparados secos fácilmente reconstituibles y pulverizaciones.

- 5 Los supositorios son una forma de dosificación farmacéutica adecuada para la administración rectal. Formas de dosificación en un depósito, en forma disuelta, por ejemplo en un parche, opcionalmente con adición de agentes para facilitar la penetración en la piel, son ejemplos de adecuados para la administración percutánea.

En una forma de realización especialmente preferida, la forma de dosificación farmacéutica según la invención es una pastilla.

- 10 En una forma de realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica según la invención es para la administración seis veces al día, cuatro veces al día, dos veces al día, una vez al día o con menor frecuencia.

En otra forma de realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica según la invención es para la administración dos veces al día.

- 15 Todavía en otra forma de realización preferida, particularmente cuando el segundo ingrediente farmacológicamente activo es ibuprofeno, la forma de dosificación farmacéutica según la invención está prevista para una administración múltiple al día, en particular dos veces al día, tres veces al día o hasta seis veces al día.

Todavía en otra forma de realización, la forma de dosificación farmacéutica según la invención está prevista para la administración tres veces al día.

- 20 Con el propósito de la especificación, "administración tres veces al día" (tid) significa preferentemente que la forma de dosificación farmacéutica según la invención ha sido ajustada ser administrada consecutivamente de acuerdo con un régimen que comprende la administración de tres formas farmacéuticas al día, siendo el intervalo de tiempo entre la administración consecutiva de dos dosis farmacéuticas de como mínimo de 3 horas, preferiblemente como mínimo 4 horas, con mayor preferencia no inferior a 6 horas y en particular alrededor de 8 horas.

- 25 Con el propósito de la especificación, "administración dos veces al día" (bid) significa preferiblemente que la forma de dosificación farmacéutica según la invención ha sido adaptada para ser administrada consecutivamente de acuerdo con un régimen que comprende la administración de dos dosis farmacéuticas al día, siendo el intervalo de tiempo entre la administración consecutiva de dos dosis farmacéuticas de como mínimo 6 horas, preferiblemente como mínimo 8 horas, con mayor preferencia como mínimo 10 horas y particularmente alrededor de 12 horas.

- 30 Con el propósito de la especificación, "administración una vez al día" (sid) significa preferentemente que la forma de dosificación farmacéutica según la invención ha sido adaptada para ser administrada consecutivamente de acuerdo con un régimen que comprende la administración de una dosis farmacéutica al día, siendo el intervalo de tiempo entre la administración consecutiva de dos dosis farmacéuticas de como mínimo 18 horas, preferiblemente como mínimo 20 horas, con mayor preferencia como mínimo 22 horas y en particular alrededor de 24 horas.

- 35 El experto conoce que los regímenes de administración arriba indicados pueden llevarse a cabo mediante la administración de una sola dosis 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 particular del tiempo o, alternativamente, mediante la administración de múltiples dosis unitarias, es decir dos, tres o más unidades de dosis, donde la suma de las mismas la forman las múltiples dosis unitarias, que contienen la cantidad completa del ingrediente farmacológicamente activo y del segundo ingrediente farmacológicamente activo, a administrar en dicho momento de tiempo particular, donde las dosis unitarias individuales están adaptadas para la administración simultánea o la administración en un corto periodo de tiempo, por ejemplo en el transcurso de 5, 10 o 15 minutos.

- 40 A continuación se expresan las dosis del primer y del segundo ingredientes farmacológicamente activos de acuerdo con la cantidad de administraciones "n" prescritas al día, es decir la cantidad de administraciones de la forma de dosificación farmacéutica según la invención en el transcurso de 24 horas. Como ejemplo, 100/n µg en el caso de una administración una vez al día (n=1) corresponde a una dosis de 100 µg y 100/n µg en el caso de una administración dos veces al día (n=2) corresponde a una dosis de 50 µg.

En una forma de realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica según la invención está diseñada para la administración una vez al día ($n=1$), conteniendo la dosis farmacéutica el primer ingrediente farmacológicamente activo en una dosis de $15/n$ a $100/n$ μg , de preferencia $20/n$ a $80/n$ μg , y el segundo ingrediente farmacológicamente activo en una dosis de $50/n$ a $2.500/n$ mg. De acuerdo con esta realización, la forma de dosificación farmacéutica según la invención está preferentemente prevista para la administración oral, preferiblemente en forma de pastilla.

En otra forma de realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica según la invención está prevista para una administración múltiple al día ($n = 2, 3, 4, 5$ ó 6), conteniendo la forma de dosificación farmacéutica el primer ingrediente farmacológicamente activo en una dosis de $15/n$ a $100/n$ μg , preferentemente $20/n$ a $80/n$ μg , y el segundo ingrediente farmacológicamente activo en una dosis de $50/n$ a $2.500/n$ mg. De acuerdo con esta realización, la forma de dosificación farmacéutica según la invención está preferentemente prevista para la administración oral, preferiblemente en forma de pastilla. Por otro lado, de acuerdo con esta realización, se puede dar especial preferencia a tres administraciones diarias, ya que las dosis preferentes del segundo ingrediente farmacológicamente activo pueden alcanzar hasta $2.500/n$ mg, implicando así una pastilla que contiene, por ejemplo, un máximo de $2.500/3$ mg del segundo ingrediente farmacológicamente activo, mucho más adaptada al paciente.

Todavía en otra forma de realización, la forma de dosificación farmacéutica según la invención está diseñada para la administración 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 $50/n$ μg a $2.500/n$ mg. De acuerdo con esta realización, preferentemente la forma de dosificación farmacéutica según la invención está prevista para la administración oral, preferiblemente en forma de pastilla.

Todavía en otra forma de realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica según la invención está diseñada para una administración múltiple al día ($n = 2, 3, 4, 5$, ó 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 $50/n$ a $2.500/n$ mg. La forma de dosificación farmacéutica según la invención está prevista, de acuerdo con esta realización, preferiblemente para la administración oral, de preferencia en forma de pastilla. Además, de acuerdo con esta realización, se puede preferir especialmente una administración tres veces al día debido a que las dosis preferentes del segundo ingrediente farmacológicamente activo pueden alcanzar hasta $2.500/n$ mg, obteniendo así una pastilla que contiene, por ejemplo, un máximo de $2.500/3$ mg del segundo ingrediente farmacológicamente activo, mucho más adaptada al paciente.

La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención puede proporcionar una liberación inmediata bajo condiciones *in vitro* o una liberación controlada del primer ingrediente farmacológicamente activo y/o del segundo ingrediente farmacológicamente activo. Preferentemente, la liberación *in vitro* se determina de acuerdo con la Ph. Eur., preferiblemente por método de paletas con plomada, 75 rpm, 37°C, 900 ml de jugo gástrico artificial, pH 6,8.

El primer ingrediente farmacológicamente activo y/o el segundo ingrediente farmacológicamente activo pueden estar presentes, independientemente entre sí, en la forma de dosificación farmacéutica en forma de liberación controlada, al menos parcialmente. Por ejemplo, el primer ingrediente farmacológicamente activo y/o el segundo ingrediente farmacológicamente activo pueden liberarse desde la forma de dosificación farmacéutica de forma prolongada, por ejemplo si se administra oralmente, por vía rectal o percutánea. Estas formas de dosificación farmacéuticas son particularmente útiles para preparados "una vez al día" o "dos veces al día", que solamente han de tomarse una vez al día o dos veces al día. Los expertos en la materia conocen bien materiales adecuados para la liberación controlada.

La forma de dosificación farmacéutica según la invención que proporciona una liberación controlada del primer ingrediente farmacológicamente activo y/o del segundo ingrediente farmacológicamente activo puede producirse con materiales, medios, dispositivos y procesos bien conocidos en la técnica anterior de las formas de dosificación farmacéutica.

Para obtener una forma de dosificación farmacéutica sólida, como son pastillas, los ingredientes farmacológicamente activos de la composición farmacéutica pueden emplearse por ejemplo granulados con un excipiente farmacéutico, por ejemplo ingredientes convencionales de pastillas 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 término "distribución homogénea" significa que los ingredientes farmacológicamente activos quedan distribuidos de modo uniforme a través de toda la composición, de manera que dicha composición puede fácilmente dividirse en dosis unitarias igualmente

efectivas, como son pastillas, píldoras o cápsulas o similares. La composición sólida se divide entonces en dosis unitarias. Las pastillas o las píldoras de la composición farmacéutica de acuerdo con la invención también pueden recubrirse o componerse de manera diferente con el fin de proporcionar una forma de dosificación de liberación controlada.

- 5 Si uno de los ingredientes farmacológicamente activos se debe liberar antes que el otro ingrediente farmacológicamente activo, por ejemplo como mínimo 30 minutos ó 1 hora antes, se pueden preparar formas de dosificación farmacéuticas con el correspondiente perfil de liberación. Un ejemplo de forma de dosificación farmacéutica de este tipo es un sistema de liberación osmótico para conseguir una liberación retardada de cualquiera de los dos, es decir el primero o el segundo ingrediente farmacológicamente activo, desde la parte interior (núcleo) de la forma de dosificación farmacéutica *vía* un recubrimiento que en si mismo contiene el otro ingrediente farmacológicamente activo, el cual, por tanto, se libera antes. En un sistema de liberación de este tipo, que es particularmente adecuado para la administración oral, como mínimo una parte y preferiblemente la totalidad de la superficie del sistema de liberación, de preferencia aquellas partes que entran en contacto con el medio de liberación, es semipermeable, preferentemente está provista de un recubrimiento semipermeable, por lo que la/las superfie/s es/son permeable/s al medio de liberación, pero esencialmente preferiblemente impermeable/s por completo al ingrediente farmacológicamente activo incluido en el núcleo, la/las superficie/s y/u opcionalmente comprendiendo el recubrimiento al menos una abertura para la liberación del ingrediente farmacológicamente activo incluido en el núcleo. Además, precisamente aquella/s superficie/s que está/están en contacto con el medio de liberación está/están provistas de un recubrimiento que contiene y libera el otro ingrediente farmacológicamente activo. Esto se considera preferible como sistema en forma de pastilla que comprende una abertura de liberación, un núcleo que contiene el primero o segundo ingrediente farmacológicamente activo, una parte polimérica que aplica presión contra el hinchamiento, una membrana semipermeable y un recubrimiento que contiene el otro ingrediente farmacológicamente activo. Formas de realización y ejemplos de sistemas de liberación osmótica se han publicado, por ejemplo, en las patentes US 4.765.989, 4.783.337 y 4.612.008.

- Otro ejemplo de forma de dosificación farmacéutica adecuada es una pastilla con matriz de gel. En las patentes US 4.389.393, 5.330.761, 5.399.362, 5.472.711 y 5.455.046 se proporcionan ejemplos apropiados. Particularmente apropiado es una forma de dosificación de matriz retardante con una distribución no homogénea de la composición farmacéutica, donde, por ejemplo, se distribuye un ingrediente farmacológicamente activo, es decir el primer o el segundo ingrediente farmacológicamente activo, en la zona exterior (la parte que entra en contacto más rápidamente con el medio de liberación) de la matriz y el otro ingrediente farmacológicamente activo se distribuye en el interior de la matriz. Al entrar en contacto con el medio de liberación, la capa exterior de la matriz inicialmente (y rápidamente) se hincha y libera primero el ingrediente farmacológicamente activo incluido en la misma, seguido por la liberación significativamente (más) controlada del otro ingrediente farmacológicamente activo. Ejemplos de matriz adecuada incluyen matrices con un 1 al 80% en peso de uno o más polímeros hidrófilos o hidrófobos como formadores de matriz farmacéuticamente aceptables.

- Preferentemente, la forma de dosificación farmacéutica según la invención permite una liberación inmediata del primer ingrediente farmacológicamente activo y una liberación inmediata o controlada del segundo ingrediente farmacológicamente activo.

En una forma de realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención permite una liberación inmediata de ambos, el primero y el segundo ingredientes farmacológicamente activos. En este caso particular se prefiere una administración diaria múltiple, en particular una administración dos veces, tres veces o hasta seis veces al día.

- 45 En otra forma de realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica según la invención permite una liberación inmediata del primer ingrediente farmacológicamente activo y una liberación controlada del segundo ingrediente farmacológicamente activo. Este perfil de liberación puede conseguirse mediante la aplicación de los métodos arriba mencionados, es decir el sistema de liberación osmótico que suministra el primer ingrediente farmacológicamente activo en el recubrimiento y el segundo ingrediente farmacológicamente activo en el núcleo, o la forma de dosificación de matriz retardante, que contiene el primer ingrediente farmacológicamente activo en la capa exterior de la matriz y el segundo ingrediente farmacológicamente activo en el interior de la matriz.

- 55 Todavía en otra forma de realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica según la invención proporciona una liberación controlada tanto del primero como del segundo ingrediente farmacológicamente activo.

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

En una forma de realización preferida, la composición farmacéutica según la invención y la forma de dosificación farmacéutica según la invención, respectivamente, están previstas para el uso en el tratamiento del dolor, donde preferentemente el dolor es:

- un dolor periférico, central o muscular; y/o
 - 5 – un dolor agudo subagudo o crónico; y/o
 - un dolor moderado a severo; y/o
 - un dolor neuropático o psicogénico o nociceptivo o mixto; y/o
 - dolor lumbar, dolor visceral o dolor de cabeza, y/o
 - dolor postoperatorio (postquirúrgico), de cáncer o inflamación.
- 10 Con el propósito de la especificación, "dolor agudo" se refiere preferentemente a un dolor que dura hasta aproximadamente 4 semanas, "dolor subagudo" se refiere de preferencia a un dolor que dura de 4 semanas a aproximadamente 12 semanas, y "dolor crónico" se refiere de preferencia a un dolor que dura más de aproximadamente 12 semanas.
- 15 Preferentemente, el dolor se selecciona del grupo consistente en dolor de cáncer, dolor neuropático periférico, dolor visceral crónico de osteoartritis, dolor neuropático (polineuropatía diabética, dolor neuropático asociado a VIH, dolor neuropático postraumático, neuralgia postherpética, dolor asociado a quimioterapia), neuralgia por herpes zóster, dolor neuropático postoperatorio, dolor inflamatorio, migrañas, dolor lumbar, fibromialgias y neuralgia del trigémino.
- 20 En otra forma de realización preferida, el dolor es un dolor crónico, particularmente un dolor crónico nociceptivo y/o un dolor crónico inflamatorio.
- Todavía en otra forma de realización, el dolor se selecciona entre dolor neuropático postoperatorio no crónico o agudo y dolor inflamatorio crónico.
- 25 A continuación se expresan las dosis del primer y del segundo ingredientes farmacológicamente activos de acuerdo con la cantidad de administraciones "n" al día, es decir la cantidad de administraciones de la dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención en el transcurso de 24 horas.
- 30 En una forma de realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica está pensada para su uso en el tratamiento del dolor neuropático que puede acompañarse opcionalmente de dolor nociceptivo, donde la dosis del primer ingrediente farmacológicamente activo incluido en la forma de dosificación farmacéutica preferiblemente está en el rango de 1/n µg a 800/n µg ó 1/n µ a 600/n µg ó 1/n µ a 400/n µg ó 1/n µ a 250/n µg, más preferido en el rango de 5/n µg a 150/n µg, todavía más preferido en el rango de 10/n µg a 100/n µg, de máxima preferencia en el rango de 20/n µg a 80/n µg y en particular en el rango de 30/n µg a 50/n µg. De acuerdo con esta forma de realización, la dosis del segundo ingrediente farmacológicamente activo incluido en la forma de dosificación farmacéutica preferencia está en el rango de 100/n mg a 2.500/n mg.
- 35 En una forma de realización preferida, en particular cuando la forma de dosificación farmacéutica está prevista para su uso en el tratamiento del dolor neuropático y el segundo ingrediente farmacológicamente activo es ibuprofeno, la dosis del primer ingrediente farmacológicamente activo incluido en la forma de dosificación farmacéutica de preferencia está en el rango de 1/n µg a 800/n µg ó 1/n µg a 600/n µg ó 1/n µg a 400/n µg ó 1/n µg a 250/n µg, más preferido en el rango de 5/n µg a 150/n µg, todavía más preferido en el rango de 10/n µg a 100/n µg, de máxima preferencia en el rango de 20/n µg a 80/n µg y en particular en el rango de 30/n µg a 50/n µg, y la dosis del segundo ingrediente farmacológicamente activo incluido en la forma de dosificación farmacéutica de preferencia está en el rango de 100/n mg a 2.500/n mg, preferiblemente en el rango de 200/n mg a 2.200/n mg, todavía más preferido en el rango de 400/n mg a 2.000/n mg, todavía de mayor preferencia en el rango de 600/n mg a 1.800/n mg, de máxima preferencia en el rango de 800/n mg a 1.600/n mg y en particular en el rango de 1.000/n mg a 1.400/n mg.
- 40 En otra forma de realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica está prevista para su uso en el tratamiento del dolor nociceptivo que estar opcionalmente acompañado de dolor neuropático, en la que la dosis del primer ingrediente farmacológicamente activo incluido en la forma de dosificación farmacéutica de preferencia está en el rango de 50/n µg a 2.000/n µg ó 50/n µg a 1.400/n µg ó 50/n µg a 1.200/n µg ó 50/n µg a 1000/n µg, más preferido en el rango de 100/n µg a 800/n µg, todavía más preferido en el rango de 150/n µg a 650/n µg, incluso más preferido en el rango de 250/n µg a 550/n µg y de mayor preferencia en el rango de 350/n µg a 450/n µg. La dosis del segundo ingrediente farmacológicamente activo contenido en la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con esta forma de realización preferiblemente está en el rango de 100/n mg a 2.500/n mg.
- 45 En otra forma de realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica está prevista para su uso en el tratamiento del dolor nociceptivo que estar opcionalmente acompañado de dolor neuropático, en la que la dosis del primer ingrediente farmacológicamente activo incluido en la forma de dosificación farmacéutica de preferencia está en el rango de 50/n µg a 2.000/n µg ó 50/n µg a 1.400/n µg ó 50/n µg a 1.200/n µg ó 50/n µg a 1000/n µg, más preferido en el rango de 100/n µg a 800/n µg, todavía más preferido en el rango de 150/n µg a 650/n µg, incluso más preferido en el rango de 250/n µg a 550/n µg y de mayor preferencia en el rango de 350/n µg a 450/n µg. La dosis del segundo ingrediente farmacológicamente activo contenido en la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con esta forma de realización preferiblemente está en el rango de 100/n mg a 2.500/n mg.
- 50 En otra forma de realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica está prevista para su uso en el tratamiento del dolor nociceptivo que estar opcionalmente acompañado de dolor neuropático, en la que la dosis del primer ingrediente farmacológicamente activo incluido en la forma de dosificación farmacéutica de preferencia está en el rango de 50/n µg a 2.000/n µg ó 50/n µg a 1.400/n µg ó 50/n µg a 1.200/n µg ó 50/n µg a 1000/n µg, más preferido en el rango de 100/n µg a 800/n µg, todavía más preferido en el rango de 150/n µg a 650/n µg, incluso más preferido en el rango de 250/n µg a 550/n µg y de mayor preferencia en el rango de 350/n µg a 450/n µg. La dosis del segundo ingrediente farmacológicamente activo contenido en la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con esta forma de realización preferiblemente está en el rango de 100/n mg a 2.500/n mg.

En una forma de realización preferida, en particular cuando la forma de dosificación farmacéutica está destinada al uso en el tratamiento del dolor nociceptivo y el segundo ingrediente farmacológicamente activo es ibuprofeno, la dosis del primer ingrediente farmacológicamente activo contenido en la forma de dosificación farmacéutica de preferencia está en el rango de 50/n µg a 2.000/n µg ó 50/n µg a 1.400/n µg ó 50/n µg a 1.200/n µg ó 50/n µg a 1000/n µg, más preferible en el rango de 100/n µg a 800/n µg, todavía más preferido en el rango de 150/n µg a 650/n µg, todavía de mayor preferencia en el rango de 250/n µg a 550/n µg y de máxima preferencia en el rango de 360/n µg a 450/n µg, y la dosis del segundo ingrediente farmacológicamente activo contenido en la forma de dosificación farmacéutica de preferencia está en el rango de 100/n mg a 2.500/n mg, más preferido en el rango de 200/n mg a 2.200/n mg, todavía más preferible en el rango de 400/n mg a 2.000/n mg, todavía de mayor preferencia en el rango de 600/n mg a 1.800/n mg, de máxima preferencia en el rango de 800/n mg a 1.600/n mg y en particular en el rango de 1.000/n mg a 1.400/n mg.

Preferentemente, la composición farmacéutica contiene el primer y el segundo ingredientes farmacológicamente activos en una proporción en peso tal que ejercen un efecto terapéutico sinérgico cuando se administran a un paciente. Por tanto, el término "efecto terapéutico sinérgico" se refiere a un efecto terapéutico sinérgico con relación a la prevención o el tratamiento del dolor (efecto analgésico sinérgico). Las proporciones en peso adecuadas de los ingredientes farmacológicamente activos que generan el efecto terapéutico sinérgico pueden determinarse mediante métodos bien conocidos por los expertos en la materia.

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

En una forma de realización particularmente 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'-piranol[3,4,b]indol]-4-amina según la fórmula (I) en forma de su base libre, o una sal hemicitrato, clorhidrato o maleato de la misma; y/o
- el segundo ingrediente farmacológicamente activo es un derivado de ácido arilpropiónico seleccionado del grupo consistente en ibuprofeno y sales fisiológicamente aceptables del mismo; 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
- la composición farmacéutica y la forma de dosificación farmacéutica respectivamente contienen el segundo ingrediente farmacológicamente activo en una dosis de 100 mg a 2.500 mg; y/o
- la proporción relativa en peso entre el primer ingrediente farmacológicamente activo y el segundo ingrediente farmacológicamente activo está en el rango de 1:30 a 1:1.000.000 en la composición farmacéutica y la forma de dosificación farmacéutica, respectivamente; y/o
- la composición farmacéutica es para su uso en la prevención o el tratamiento del dolor; y/o
- la composición farmacéutica es para el uso en el tratamiento del dolor, siendo el dolor periférico, central o dolor musculoesquelético; y/o dolor agudo, subagudo o crónico; y/o dolor moderado a severo; y/o dolor neuropático o psicogénico o nociceptivo o mixto; y/o dolor lumbar, dolor visceral o dolor de cabeza; y/o dolor postoperatorio (postquirúrgico), dolor de cáncer o inflamatorio; y/o
- 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 después de administrarla a un paciente ejerce un efecto terapéutico sinérgico; y/o
- la forma de dosificación farmacéutica proporciona una liberación inmediata del primer ingrediente farmacológicamente activo *in vitro* de acuerdo con la 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 la Ph. Eur.; y/o
- la forma de dosificación farmacéutica es para la administración oral; y/o
- la forma de dosificación farmacéutica es para la administración una, dos o tres veces al día.

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

Una forma de realización apropiada 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 espacialmente, se suministran en una forma de presentación común, por ejemplo un envase.

Preferentemente, la primera y segunda forma 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 donde la primera y la segunda forma de dosificación farmacéutica se administran bien por la misma vía de administración o por diferentes.

- 5 Con el propósito de la especificación, el término "administración simultánea" se refiere preferiblemente a una administración de la primera y segunda forma de dosificación farmacéutica en un intervalo de tiempo de 15 minutos entre ambas, el término "administración secuencial" se refiere preferentemente a una administración de la primera y segunda forma de dosificación farmacéutica en un lapso de tiempo de más de 15 minutos entre ambas.
- 10 En una forma de realización preferida, la primera y segunda formas de dosificación farmacéuticas se adaptan para la administración al paciente por la misma vía.
- En otra forma de realización, la primera y la segunda formas de dosificación farmacéuticas se adaptan para una administración al paciente por diferentes vías.
- 15 En una forma de realización preferida, la primera y segunda formas de dosificación farmacéuticas se administran simultáneamente.
- En otra forma de realización preferida, la primera y segunda formas de dosificación farmacéuticas se administran secuencialmente.
- En una forma de realización preferida, la primera y segunda formas de dosificación farmacéuticas se adaptan para la administración una vez al día.
- 20 En otra forma de realización preferida, la primera y segunda formas de dosificación farmacéuticas están adaptadas para la administración diaria múltiple, en particular dos o tres veces al día.
- En una forma de realización preferida, la primera forma de dosificación farmacéutica está adaptada para una administración una vez al día y la segunda forma de dosificación farmacéutica está adaptada para la administración diaria múltiple, en particular dos o tres veces al día.
- 25 Las vías adecuadas de administración de las formas de dosificación farmacéuticas incluidas en el kit incluyen, sin limitarse a, la administración oral, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intratecal, intramuscular, intranasal, transmucosal, subcutánea y/o rectal.
- En una forma de realización preferida, una o ambas formas de dosificación farmacéuticas incluidas en el kit están previstas para la administración oral.
- 30 En otra forma de realización preferida, una o ambas formas de dosificación farmacéuticas incluidas en el kit están destinadas a la administración parenteral, en particular intravenosa, intraperitoneal, intratecal, intramuscular o subcutánea.
- Todavía en otra forma de realización preferida, una o ambas formas de dosificación farmacéuticas incluidas en el kit están previstas para la administración rectal.
- 35 En una forma de realización preferida, la primera y la segunda formas de dosificación farmacéuticas están previstas para la administración oral simultánea una vez al día.
- En otra forma de realización preferida, la primera y la segunda formas de dosificación farmacéuticas están previstas para la administración oral simultánea varias veces al día, en particular dos o tres veces al día.
- 40 Todavía en otra forma de realización preferida, la primera y segunda formas de dosificación farmacéuticas están previstas cada una para la administración oral secuencial una vez al día.
- En una forma de realización preferida, la primera y segunda formas de dosificación farmacéuticas están previstas para la administración secuencial una vez al día cada una, donde la primera y la segunda forma de dosificación farmacéutica están adaptadas para la administración por diferentes vías, por ejemplo administración oral y parenteral o rectal.
- 45 En otra forma de realización preferida, la primera y segunda formas de dosificación farmacéuticas están previstas para la administración oral secuencial varias veces al día, en particular dos o tres veces al día.

En otra realización preferida, la primera y segunda formas de dosificación farmacéuticas están previstas para la administración secuencial varias veces al día cada una, en particular dos o tres veces al día, donde la primera y la segunda formas de dosificación farmacéuticas están adaptadas para la administración por diferentes vías, por ejemplo la administración oral y parenteral o rectal.

- 5 Los siguientes ejemplos ilustran la invención pero no se consideran limitativos de su alcance.

Métodos farmacológicos

- 10 En lo siguiente se utilizó el primer ingrediente farmacológicamente activo (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexan-1,1'-pirano[3,4,b]-indol]-4-amina en forma de sal hemicitrato. Por tanto, todas las cantidades del primer ingrediente farmacológicamente activo se especifican con relación a la sal hemicitrato.

Como segundo ingrediente farmacológicamente activo se utilizó ibuprofeno.

Ejemplo 1: Modelo de incisión en la pata de rata (dolor postoperatorio)

- 15 Los experimentos se realizaron con ratas macho albinas (Sprague Dawley) de 170 g – 230 g de peso corporal de un criador comercial (Janvier; Francia). Los animales se ubicaron bajo condiciones normalizadas: ritmo de luz/oscuridad (06.00 h – 18.00 h de 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/s. Los animales recibieron agua corriente y una dieta de alimentos estándar de laboratorio (Ssniff R/M-Haltung, Ssniff Spezialdiäten GmbH, Soest, Alemania) *ad libitum*. Ambas se suprimieron durante el ensayo. Todas las ratas se utilizaron sólo una vez. Se utilizaron diez ratas por grupo experimental. Entre la entrega de los animales y 20 el día de la cirugía pasaron como mínimo cinco días.

- 25 Las ratas se colocaron en una jaula de plástico con un fondo de malla metálica que permitía total acceso a las patas. Se comprobó el umbral de la retirada de la pata trasera después de una estimulación mecánica con pelos electrónicos de von Fray (Somedic Sales AB, Hörby, Suecia). Los animales se colocaron en una jaula de plástico con un fondo de malla metálica que permitía total acceso a las patas. Se permitió una acomodación conductual de 30 min. En cada caso se midió la reacción de retirada en un área adyacente a la herida (isolateral) y en la misma área del pie no herido (contralateral). Dos horas después de la cirugía, se ensayó la hipersensibilidad primaria como umbral de retirada táctil poco antes de la administración del medicamento y en diferentes momentos después de la administración. Como control sirvieron los animales que recibieron una inyección de un vehículo. La medición antes del ensayo se realizó previa a la cirugía y se registraron dos 30 umbrales por ensayo, y promediando.

- 35 La cirugía se realizó según se ha descrito anteriormente (Brennan T.J., Vandermeulen E.P., y Gebhart G.F., Characterization of a rat model of incisional pain, 1996; 64:493-501). Las ratas se anestesiaron brevemente con isoflurano y se realizó una incisión de 1 cm de longitud a través de la piel y fascia del aspecto del arco del pie, empezando por el canto proximal del talón y extendiéndose hacia los dedos metatarsiales. Se levantó el músculo del arco del pie y se practicó una incisión longitudinal. El nacimiento del músculo y la inserción permanecieron intactos. Después de extender el músculo y producir una hemostasis con una ligera presión, se cerró la piel con dos suturas individuales interrumpidas. Después de la cirugía, se permitió la recuperación de las ratas en su propia jaula y los animales recobraron el conocimiento en el transcurso de 2 a 5 minutos. Con 40 el fin de asegurar una recuperación completa de la anestesia sólo dos horas después de la cirugía se registró individualmente el valor de referencia de cada animal.

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

Se registraron los datos y se calculó el promedio de cinco valores de cada animal y medición.

- 45 Los valores medios de las latencias individuales se calcularon como porcentaje del Efecto Máximo Posible (%EMP) de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$\%EMP = 100 - [(valor\ después\ de\ la\ administración - ensayo\ previo\ antes\ de\ la\ cirugía) / (ensayo\ previo\ después\ de\ la\ cirugía - ensayo\ previo\ antes\ de\ la\ cirugía) \cdot 100]$$

- 50 Los ingredientes farmacológicamente activos se administraron utilizando un esquema de dosificación escalonado logarítmicamente. Los resultados se muestran como gráficos de valores medios \pm SEM frente al tiempo después de la cirugía.

5 Se analizaron los datos mediante un análisis de varianza de dos factores (ANOVA) con medidas repetidas. Se analizó la importancia del tratamiento, tiempo o tratamiento x tiempo de efectos de interacción mediante estadísticas de Wilks' Lambda. En el caso de un efecto significativo del tratamiento, se realizó una comparación de pares en el efecto de diferentes puntos en el tiempo por el ensayo de menor diferencia significativa de Fisher. Los resultados se consideraron estadísticamente significativos si $p < 0,05$.

10 Se determinaron los valores ED₂₅ mediante un análisis de regresión en el caso de resultados dependientes de la dosis (de acuerdo con Litchfield J.T. and Wilcoxon F.A., A simplified methods of evaluating dose-effect experiments, J. Pharmacol. Exp. Ther. 1949; 96: 99-113). El análisis de los resultados con relación a un efecto sinérgico del primer y segundo ingrediente farmacológicamente activo según la invención se realizó por comparación estadística del valor aditivo ED₂₅ teórico o por comparación del efecto aditivo teórico de dosis definidas del primer y del segundo ingredientes farmacológicamente activos con el efecto de su combinación determinado experimentalmente. Si se pudo calcular un valor de ED₂₅ se estableció una comparación estadística del valor ED₂₅ teórico con el valor ED₂₅ experimentalmente determinado de una así llamada combinación fija de proporción (análisis isoblográfico según Tallarida J.T., Porreca F., and Cowan A., Statistical analysis of drug-drug and site-site interactions with isoblograms, Life Sci. 1989; 45: 947-961).

Los estudios de interacción que se muestran aquí se realizaron utilizando dosis equiefectivas del primer y del segundo ingredientes farmacológicamente activos, calculadas en base al coeficiente de los valores ED₂₅ respectivos del primer y del segundo ingredientes farmacológicamente activos cuando se administran solos.

20 La vía de administración era intravenosa (i.v.) para el primer ingrediente farmacológicamente activo e intraperitoneal (i.p.) para el segundo ingrediente farmacológicamente activo.

Se realizaron ensayos utilizando dosis de 0,001 mg/kg de peso corporal a 0,01 mg/kg de peso corporal del primer ingrediente farmacológicamente activo y 21,5 mg/kg de peso corporal a 147 mg/kg de peso corporal del segundo ingrediente farmacológicamente activo.

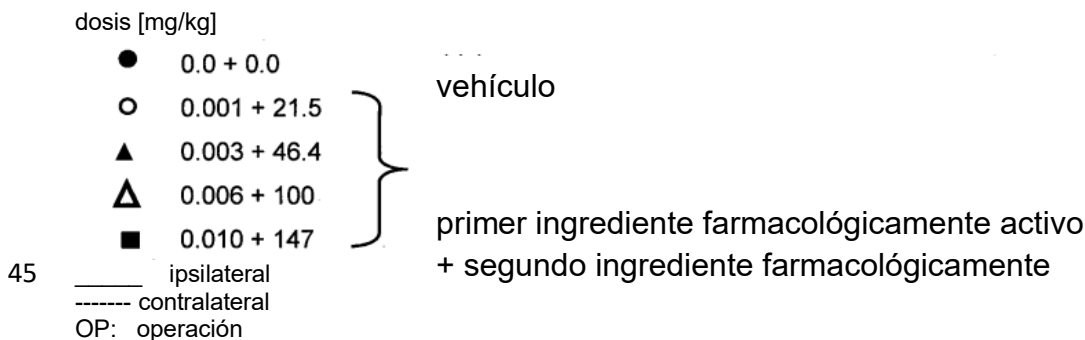
25 El segundo ingrediente farmacológicamente activo ibuprofeno se administró 30 minutos antes del primer ingrediente farmacológicamente activo.

30 El momento en el tiempo del cálculo de ED₂₅ en el caso de una administración combinada del primero y del segundo ingrediente farmacológicamente activo según la invención corresponde al momento en el tiempo del efecto punta del correspondiente ingrediente farmacológicamente activo. El análisis isoblográfico reveló que los valores ED₂₅ experimentales en cuanto a la administración combinada del primero y del segundo ingrediente farmacológicamente activos eran significativamente inferiores a los correspondientes valores teóricos de ED₂₅ y el efecto de otros experimentos con combinaciones fijas de dosis mostró una eficacia determinada experimental superior a la eficacia teórica calculada. Así, los estudios de combinación demostraron la interacción sinérgica importante del primer ingrediente farmacológicamente activo con el segundo ingrediente farmacológicamente activo.

35 Cuando se administra como combinación, el primero y el segundo ingredientes farmacológicamente activos mostraron una eficacia analgésica en función de la dosis. Con una proporción de la dosis de 1:16.757, la administración combinada del primer ingrediente farmacológicamente activo (0,010 mg/kg de peso corporal i.v.) y del segundo ingrediente farmacológicamente activo (147 mg/kg de peso corporal i.p.) tuvo como resultado un efecto máximo del 66% de MPE a los 30 min después de la administración del primer ingrediente farmacológicamente activo.

En las figuras 1 y 2 y tablas 1 a 5 se resumen los resultados.

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



La figura 2 muestra el análisis gráfico de los valores ED₂₅ experimentales correspondientes a la administración individual del primer ingrediente farmacológicamente activo e ibuprofeno como segundo ingrediente farmacológicamente activo, respectivamente, y los correspondientes valores aditivos teóricos para la administración combinada del primer y del segundo ingredientes farmacológicos activos comparados con los valores ED₂₅ experimentales determinados para dicha combinación.

5

	ED₂₅ (95% CI)[mg/kg](i.v./i.p.)
primer ingrediente farmacológicamente activo	= 0,0065 (0,0057-0,0072)
segundo ingrediente farmacológicamente activo	= 117 (90,1 – 196)
• valor aditivo teórico	= 56,3 (42,7 – 70,0)
parte del primer ingrediente farmacológicamente activo	= 0,0034 (0,0026 – 0,0042)
parte del segundo ingrediente farmacológicamente activo	= 56,3 (42,7 – 70,0)
• valor experimental de la administración combinada del primer y del segundo ingredientes farmacológicamente activos	= 30,6 (21,8-38,8)
parte del primer ingrediente farmacológicamente activo	= 0,0018 (0,0016 – 0,0020)
parte del segundo ingrediente farmacológicamente activo	= 30,6 (15,3 – 45,9)

Tabla 1: datos correspondientes a la figura 1

% MPE (máximo efecto posible) de la administración combinada del primer y del segundo ingredientes farmacológicamente activos en función del tiempo después de la administración y del análisis isoblográfico de la interacción entre el primer y el segundo ingredientes farmacológicamente activos.

10

%MPE				
	Dosis [mg/kg]	30 min (n=10) SEM medio	60 min (n=10) SEM medio	90 min (n=10) SEM medio
vehículo	0,0 ± 0,0	-1,76 ± 0,97	-1,5 ± 0,63	-0,64 ± 1,68
primer ingrediente farmacológ. activo ± segundo ingrediente farmacológ. activo	0,001 ± 21,5	19,0±2,46 p<0,001	5,55±1,41 n.s.	2,21 ± 1,07 n.s.
	0,003 ± 46,4	35,0±4,05 p< 0,001	18,2±2,79 p<0,001	9,56 ± 2,13 p<0,001
	0,006 ± 100	39,0 ± 4,01 p< 0,001	12,2 ± 2,66 p< 0,001	10,3 ± 2,64 p< 0,001
	0,010 ± 147	66,2 ± 3,15 p< 0,001	36,2 ± 3,82 p< 0,001	25,4 ± 2,44 p< 0,001

p: nivel de importancia estadística

n.s.: no significativo

Tabla 2: datos correspondientes a la figura 1

Ipsilateral: Mediciones repetidos de MLG y evaluación estadística de los datos después de análisis de varianza de dos factores (ANOVA) y LSD de Fisher:

15

MLG (Modelo Lineal General) Isolateral			
tratamiento	tiempo	interacción	
F(4,45)=69,446 p < 0,001	F(2,90) = 138,450 p < 0,001	F(8,90) = 14,100 p < 0,001	
ANOVA [LSD de Fisher]			
Dosis [mg/kg]	30 min	60 min	90 min
0,001 ± 21,5	p < 0,001	p = 0,109	p = 0,570
0,003 ± 46,4	p < 0,001	p < 0,001	p = 0,014
0,006 ± 100	p < 0,001	p = 0,002	p = 0,002
0,010 ± 147	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001

p: nivel de significación estadística

20

Tabla 3: datos correspondientes a la figura 1

Contralateral: MLG Mediciones repetidas y evaluación estadística de los datos después del análisis de varianza de dos factores (ANOVA) y LSD de Fisher:

MLG (Modelo Lineal General) contralateral			
tratamiento	tiempo		interacción
F(4,45) = 19,623 p < 0,001	F(2,90) = 25,334 p < 0,001		F(8,90) = 8,826 p < 0,001
ANOVA [LSD de Fischer]			
dosis [mg/kg]	30 min.	60 min.	90 min.
0,001 ± 21,5	p = 0,627	p = 0,554	p = 0,883
0,003 ± 46,4	p = 0,909	p = 0,882	p = 0,204
0,006 ± 100	p = 0,069	p = 0,519	p = 0,334
0,010 ± 147	p < 0,001	p = 0,029	p < 0,001

p: nivel de significación estadística

5

Tabla 4: datos correspondientes a la figura 2

Los valores ED₂₅ del primer y segundo ingrediente farmacológicamente activo y análisis isoblográfico de la interacción entre el primero y segundo ingrediente farmacológicamente activo:

Substancia/ED₂₅ [mg/kg] (intervalo de confianza)				
primer ingrediente farmacológ. activo	segundo ingrediente farmacológ. activo	ED ₂₅ [mg/kg] teórico administración combinada	ED ₂₅ [mg/kg] experimental administración combinada	Interacción
0,0065(0,0057–0,0072)	117(90,1– 196)	56,3(42,7–70,0)	30,6(21,8–38,6)	supraaditivo (p<0,001)

10

Tabla 5: datos correspondientes a la figura 2

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

MLG (Modelo Lineal General)% MPE			
tratamiento	tiempo		interacción
F(4,45) = 75,033 p < 0,001	F(2,90) = 138,640 p < 0,001		F(8,90) = 13,978 p < 0,001
ANOVA [LSD de Fischer]			
dosis [mg/kg]	30 min	60 min	90 min
0,001 ± 21,5	p < 0,001	p = 0,055	p = 0,335
0,003 ± 46,4	p < 0,001	p < 0,001	p = 0,001
0,006 ± 100	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001
0,010 ± 147	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001

p: nivel de significación estadística

Ejemplo 2: Ensayo de Randall Selitto en ratas

15

Las relaciones en peso entre el 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 aquí por referencia y forma parte de la presente descripción.

20

Mediante una inyección de 0,1 ml de suspensión de carragenina ventralmente en una pata trasera de una rata se induce un edema, en el que se genera dolor 4 horas después por 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 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.

25

Se determinaron valores ED₅₀ mediante análisis de regresión en caso de resultados dependientes de la dosis (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 segundo ingredientes farmacológicamente activos se lleva a cabo por comparación estadística del valor ED₅₀ aditivo teórico con el valor ED₅₀ determinado experimentalmente de una llamada combinación de relación fija

30

(análisis isoblográfico según Tallarida J.T., Porreca F. y Cowan A., Statistical analysis of drug-drug and site-site interactions with isobolograms, Life Sci. 1989; 45: 947-961).

5 Los estudios de interacción aquí mostrados se realizaron utilizando dosis equiefectivas del primer y el segundo ingredientes farmacológicamente activos, calculadas a partir de la relación de los valores ED₅₀ respectivos del primer y segundo ingredientes farmacológicamente activos cuando se administran de forma individual.

10 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 ingrediente farmacológicamente activo se disolvió en un 5% de DMSO, un 5% de Cremophor, un 90% de solución de glucosa (5%). El segundo ingrediente farmacológicamente activo se disolvió en 1% de CMC en agua destilada. Se realizaron administraciones intravenosas (i.v.) e intraperitoneales (i.p.) en un volumen de 5 ml/kg.

En el caso de la administración combinada simultánea, la relación de dosis relativa entre el primer ingrediente farmacológicamente activo y el segundo ingrediente farmacológicamente activo fue de 1: 41.937.

15 Cuando se administró individualmente el primer ingrediente farmacológicamente activo (1R,4Rr)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexan-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina en forma de sal hemicitrato, se alcanzó el efecto punta 15 min después de la administración (momento de la primera medida), correspondiente a un valor ED₅₀ de 3,31 (2,85 – 3,75) µg/kg i.v. El segundo ingrediente farmacológicamente activo ibuprofeno indujo un efecto analgésico dependiente de la dosis con valores de ED₅₀ de 138.810 (130.305 – 147.084) µg/kg i.p., alcanzando el efecto punta 30 minutos después de la administración. De acuerdo con sus respectivos momentos de efecto punta, se administró el primer ingrediente farmacológicamente activo 15 minutos y el segundo ingrediente farmacológicamente 30 minutos antes del momento de la medición de los experimentos de interacción (es decir el segundo ingrediente farmacológicamente activo se administró 15 minutos antes del primer ingrediente farmacológicamente activo).

25 Así, el momento para calcular ED₅₀ en el caso de la administración combinada del primer y del segundo ingredientes farmacológicamente activos según la invención corresponde al momento del efecto punta del ingrediente farmacológicamente activo respectivo. El análisis isoblográfico reveló que los valores ED₅₀ experimentales con relación a la administración combinada del primer y el segundo ingredientes farmacológicamente activos eran considerablemente inferiores que los valores de ED₅₀ teóricos respectivos. Por tanto, los estudios de la combinación demostraron una interacción sinérgica significativa del primer ingrediente farmacológicamente activo con el segundo ingrediente farmacológicamente activo.

30 Los resultados del análisis isoblográfico se resumen en la siguiente tabla 6.

35 La Figura 3 muestra el análisis gráfico de valores ED₅₀ experimentales correspondientes a la administración individual del primer ingrediente farmacológicamente activo y del ibuprofeno como 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 farmacológicamente activo	= 3,31 (2,85 - 3,75)
segundo ingrediente farmacológicamente activo	= 138.810 (130.305 – 147.084)
• valor aditivo teórico	= 69.407 (64.287 – 74.526)
parte del primer ingrediente farmacológicamente activo	= 1,66 (1,53 - 1,78)
parte del segundo ingrediente farmacológicamente activo	= 69.405 (64.286 – 74.524)
• valor experimental de la administración combinada del primer y segundo ingredientes farmacológicamente activos	= 36.877 (29.866 – 41.500)
parte del primer ingrediente farmacológicamente activo	= 0,879 (0,759 – 1,0)
parte del segundo ingrediente farmacológicamente activo	= 36.876 (34.647 – 39.105)

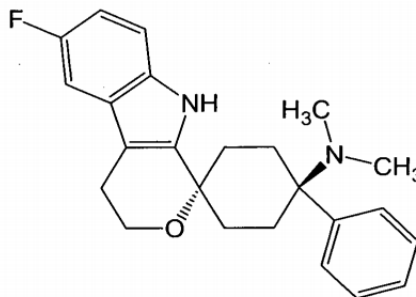
Tabla 6: Valores ED₅₀ experimentales del primer y del segundo ingredientes farmacológicamente activos y análisis isoblográfico de la interacción entre el primer y el segundo ingredientes farmacológicamente activos.

Sustancia / ED₅₀ [µg/kg] (intervalo de confianza)					
primer ingrediente farmacológ. activo	segundo ingrediente farmacológ. activo	ED ₅₀ teórico administración combinada	[µg/kg]	ED ₅₀ exp. administración combinada	interacción
3,31 (2,85-3,75)	138.810 (130.305 - 147.084)	69.407 (64.287 - 74.526)		36.877 (29.866 - 41.500)	supraaditivo (p<0,001)

p: nivel de significación

Reivindicaciones

1. Composición farmacéutica que comprende:
a) un primer ingrediente farmacológicamente activo, que se selecciona del compuesto según la fórmula (I)



(I)

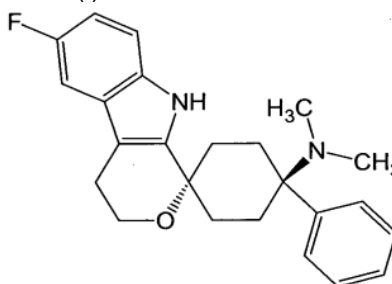
5

y fisiológicamente aceptables del mismo, y

- b) un segundo ingrediente farmacológicamente activo que es un derivado de ácido propiónico seleccionado del grupo consistente en ibuprofeno y sus sales fisiológicamente aceptables.

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

10



(I)

3. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que contiene el primer y el segundo ingredientes farmacológicamente activos en una relación en peso tal que ejercen un efecto terapéutico sinérgico después de la administración a un paciente.

4. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la relación en peso relativo entre el primer ingrediente farmacológicamente activo y el segundo ingrediente farmacológicamente activo está en el rango de 1:30 a 1:1.000.000.

15

5. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para su uso en la prevención o el tratamiento del dolor.

6. Composición farmacéutica según la reivindicación 5, donde el dolor es:

20

- dolor periférico, central o dolor músculo esquelético, y/o
- dolor agudo, subagudo o crónico; y/o
- dolor moderado a severo; y/o
- dolor neuropático o psicogénico o nociceptivo o mixto; y/o
- dolor lumbar, dolor visceral o dolor de cabeza; y/o
- dolor postoperatorio (post quirúrgico), dolor de cáncer o inflamatorio.

25

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 reivindicación 7 ó 8, que contiene el segundo ingrediente farmacológicamente activo en una dosis de 0,05 a 5 g.
- 5 10. Forma de dosificación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, donde la dosificación del primer ingrediente farmacológicamente activo está en el rango de 1:20 a 20:1 de la cantidad que es equiefectiva a la dosificación del segundo ingrediente farmacológicamente activo.
- 10 11. Forma de dosificación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, que es para la administración oral, intravenosa, intraperitoneal, transdérmica, intratecal, intramuscular, intranasal, transmucosa, subcutánea o rectal.
12. Kit que comprende una primera forma de dosificación farmacéutica que incluye el primer ingrediente farmacológicamente activo según se define en la reivindicación 1 ó 2 y una segunda forma de dosificación farmacéutica que incluye el segundo ingrediente farmacológicamente activo según se define en la reivindicación 1.
- 15 13. Kit según la reivindicación 12, en el que la primera y la segunda forma de dosificación farmacéutica están adaptadas para una administración simultánea o secuencial, bien por la misma vía de administración, bien por vías diferentes.

20

