

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 658 218**

51 Int. Cl.:

A61K 31/407 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 25/08 (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01)
A61K 31/197 (2006.01)
A61K 31/195 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.05.2013 PCT/EP2013/001465**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **21.11.2013 WO13170966**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.05.2013 E 13726111 (1)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.11.2017 EP 2849748**

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

30 Prioridad:

18.05.2012 EP 12003940

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
CHRISTOPH, THOMAS**

74 Agente/Representante:

AZNÁREZ URBIETA, Pablo

ES 2 658 218 T3

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

DESCRIPCIÓN

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

5 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica para su uso en la prevención o el tratamiento del dolor que comprende un primer ingrediente farmacológicamente 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 las sales fisiológicamente aceptables de la misma y un segundo ingrediente farmacológicamente activo seleccionado de gabapentinoide y las sales fisiológicamente aceptables de los mismos.

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

Los gabapentinoide, tales como la pregabalina, gabapentina y vigabatrina, son fármacos anticonvulsivantes utilizados principalmente en el tratamiento de diversos trastornos neurológicos y psiquiátricos. La EP 1977744 A1 describe una forma cristalina específica de la pregabalina y cita su uso para el tratamiento del dolor, la
20 ansiedad y la epilepsia. En la US 2008/153874 A1 se describen composiciones farmacéuticas que comprenden un calmante del dolor anticonvulsionante y un agonista del receptor alfa-2B.

Aunque ambas clases de sustancias mencionadas anteriormente son terapéuticamente eficaces, pueden producir efectos secundarios, especialmente con el uso prolongado o cuando se administran en dosis altas.

25 Se sabe además que combinaciones específicas de compuestos farmacológicamente activos ejercen efectos terapéuticos supra-aditivos (sinérgicos) con su administración. Una ventaja de estos casos especiales es que la dosis total y, como consecuencia el riesgo de efectos secundarios no deseados, puede reducirse.

En otro aspecto, dos compuestos farmacológicamente activos que ejercen un efecto sinérgico pueden combinarse en una forma de dosificación farmacéutica única, por ejemplo una pastilla, incrementando así la aceptación por parte del paciente.

30 Es un objeto de la invención proporcionar composiciones farmacéuticas que tengan ventajas comparadas con las composiciones farmacéuticas de la técnica anterior. En particular, las composiciones farmacéuticas deberían proporcionar efectos terapéuticos rápidos, pero también tener una alta tolerabilidad, buen cumplimiento y seguridad.

Este objeto se logra por la materia objeto 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 gabapentinoide es útil para el tratamiento del dolor, especialmente dolor crónico, en particular dolor neuropático.

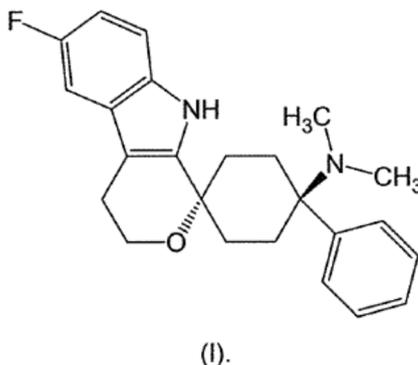
Además se ha encontrado sorprendentemente que la composición tiene un efecto terapéutico sinérgico con su administración. Por tanto, la dosis administrada total puede disminuirse, de modo que se producirán menos
40 efectos secundarios no deseados.

Un primer aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica para su uso en la prevención o el tratamiento del dolor que comprende:

- 45 a) un primer ingrediente farmacológicamente 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 las sales fisiológicamente aceptables de la misma, y
b) un segundo ingrediente farmacológicamente activo seleccionado de gabapentinoide y las sales fisiológicamente aceptables de los mismos.

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

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



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

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, para lo cual puede emplearse cualquier ácido adecuado capaz de formar tal 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, pero no están limitados a, los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, metanosulfónico, fórmico, acético, oxálico, succínico, tartárico, mandélico, fumárico, láctico, cítrico, glutámico y/o aspártico. La formación de la sal preferentemente se realiza en un disolvente, por ejemplo dietil éter, diisopropil éter, acetatos de alquilo, acetona y/o 2-butanona. Además, el trimetilclorosilano en solución acuosa también es adecuado para la preparación de clorhidratos.

20 En una 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 la base libre, es decir el compuesto según la 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 la sal clorhidrato, hemicitrato o maleato.

30 A menos que explícitamente se declare de otro modo, todas las cantidades del primer ingrediente farmacológicamente activo especificadas en lo que sigue son de acuerdo con la cantidad correspondiente de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina en forma de base libre, es decir del compuesto de fórmula (I).

La composición farmacéutica según la invención comprende un segundo ingrediente farmacológicamente activo seleccionado de gabapentinoides y las sales fisiológicamente aceptables de los mismos.

35 La definición del segundo ingrediente farmacológicamente activo incluye gabapentinoides en cualquier forma posible, incluyendo cualesquiera enantiómeros, si es aplicable, solvatos, profármacos, cocrystalos y polimorfos, y sus sales fisiológicamente aceptables, en particular sales de adición de ácido y solvatos, cocrystalos y polimorfos correspondientes.

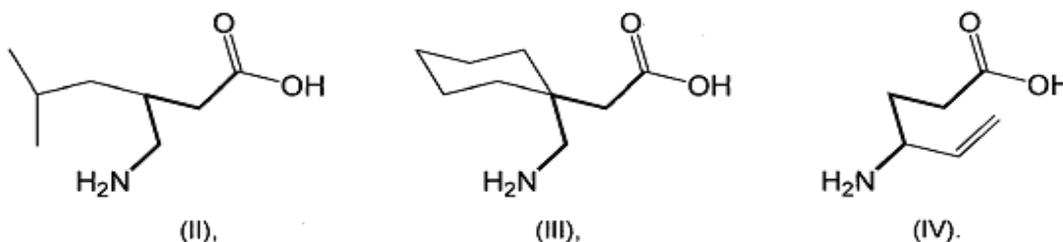
40 Los gabapentinoides preferente según la invención son derivados de ácido γ -aminobutírico, es decir aminoácidos. Los aminoácidos son anfotéricos y así pueden transformarse en sales de adición de ácido correspondientes, así como también en sales metálicas correspondientes. Esto puede llevarse a cabo de manera bien conocida por los expertos en la técnica, por ejemplo por reacción con un ácido o base adecuados,

así como también con una sal metálica. Los ácidos adecuados incluyen, pero no están limitados a, los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, metanosulfónico, fórmico, acético, oxálico, succínico, tartárico, mandélico, fumárico, láctico, cítrico, glutámico y/o aspártico. Además, el trimetilclorosilano en solución acuosa es también adecuado para la preparación de clorhidratos. Las bases adecuadas incluyen, pero no están limitadas a, hidróxidos de sodio, potasio, calcio y/o magnesio. Las sales metálicas adecuadas incluyen, pero no están limitadas a, sales alcalinas como fosfato, sulfato, metanosulfonato, formiato, acetato, oxalato, succinato, tartrato, mandelato, fumarato, lactato, citrato, glutamato, aspartato y/o silios de sodio, potasio o litio, así como también sales alcalinotérreas, en particular sales de magnesio y calcio, incluyendo sus sales fosfato, sulfato, metansulfonato, formiato, acetato, oxalato, succinato, tartrato, mandelato, fumarato, lactato, citrato, glutamato, aspartato y/o silios. La formación de la sal se lleva a cabo preferentemente en un disolvente, por ejemplo dietil éter, diisopropil éter, acetatos de alquilo, acetona y/o 2-butanona.

Como profármacos de gabapentinoides, son particularmente preferentes amidas y ésteres. Métodos adecuados para seleccionar y preparar un profármaco de una sustancia dada se describen por ejemplo en "Textbook of Drug Design and Discovery, 3ª edición, 2002, capítulo 14, páginas 410-458, Editores: Krosggaard-Larsen et al., Taylor y Francis".

Preferentemente, el segundo ingrediente farmacológicamente activo es un ácido γ -aminobutírico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización preferida, el segundo ingrediente farmacológicamente activo se selecciona del grupo consistente en pregabalina, gabapentina, vigabatrina y las sales fisiológicamente aceptables de los mismos. La pregabalina, gabapentina y vigabatrina son derivados del ácido γ -aminobutírico y tienen las estructuras de acuerdo con las fórmulas (II), (III) y (IV), respectivamente:



A menos que explícitamente se establezca de otro modo, todas las cantidades del segundo ingrediente farmacológicamente activo especificadas en lo que sigue son de acuerdo con la cantidad correspondiente del aminoácido, es decir los compuestos según una de las fórmulas (II) a (IV).

En una realización preferida, el segundo ingrediente farmacológicamente activo es un gabapentinoide, preferentemente de acuerdo con una de las fórmulas (II) a (IV), en forma del aminoácido libre.

En otra realización preferida, el segundo ingrediente farmacológicamente activo es un gabapentinoide, preferentemente de acuerdo con una de las fórmulas (II) a (IV), en forma de su sal de adición clorhidrato.

En una realización preferida, el segundo ingrediente farmacológicamente activo es (S)-pregabalina.

En otra realización preferida, el segundo ingrediente farmacológicamente activo es gabapentina.

En una 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 base libre, es decir el compuesto según la fórmula (I), y el segundo ingrediente farmacológicamente activo es un gabapentinoide según una de las fórmulas (II) a (IV).

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 base libre, es decir el compuesto según la fórmula (I), y el segundo ingrediente farmacológicamente activo es un gabapentinoide según una de las fórmulas (II) a (IV) en forma de la sal de adición clorhidrato respectiva.

En todavía 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 base libre, es decir el compuesto según la fórmula (I), y el segundo ingrediente farmacológicamente activo es (S)-pregabalina, preferentemente en forma del aminoácido anfotérico.

- 5 En aun 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 la sal clorhidrato, hemicitrato o maleato, y el segundo ingrediente farmacológicamente activo es (S)-pregabalina, preferentemente en forma del aminoácido anfotérico.
- En una realización preferida adicional, 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 gabapentina, preferentemente en forma del aminoácido anfotérico.
- 10 En todavía una realización preferida adicional, el primer ingrediente farmacológicamente activo es (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina en forma de una sal de adición de ácido fisiológicamente aceptable, en particular la sal clorhidrato, hemicitrato o maleato, y el segundo ingrediente farmacológicamente activo es gabapentina, preferentemente en forma del aminoácido anfotérico.
- 15 Dado que el segundo ingrediente farmacológicamente activo según una de las fórmulas (II) a (IV) contiene un grupo carboxilo, puede reaccionar con el primer ingrediente farmacológicamente activo de fórmula (I) formando una sal que incorpora ambos ingredientes farmacológicamente activos.
- Así, en otra realización preferida, la composición farmacéutica según la invención comprende el primero y el segundo ingredientes farmacológicamente activos en forma de una sal formada con estos dos ingredientes farmacológicamente activos. Tal formación de sal puede ser parcial, es decir la composición farmacéutica según la invención comprende uno o ambos de estos ingredientes farmacológicamente activos también en su forma que no es sal, o la formación de la sal puede ser esencialmente completa.
- 20 Otro aspecto de la invención se refiere a una forma de dosificación farmacéutica que comprende la composición farmacéutica de conformidad con la invención.
- 25 El primero y el segundo ingredientes farmacológicamente activos típicamente están contenidos en la forma de dosificación farmacéutica según la invención en una cantidad terapéuticamente eficaz. La cantidad que constituye una cantidad terapéuticamente eficaz varía según los ingredientes farmacológicamente activos, la condición que está siendo tratada, la severidad de la condición, el paciente que está siendo tratado y si la forma de dosificación farmacéutica está diseñada para una liberación inmediata o controlada.
- 30 En una realización preferida, el contenido del primer ingrediente farmacológicamente activo en la forma de dosificación farmacéutica según la invención y la composición farmacéutica según la invención, respectivamente, es como máximo el 10% en peso o como máximo el 5% en peso o como máximo el 3% en peso o como máximo el 1,0% en peso, preferentemente como máximo 0,8% en peso, aún más preferentemente como máximo 0,5% en peso, todavía con más preferencia como máximo 0,2% en peso, aún más preferentemente como máximo 0,1% en peso, más preferentemente como máximo 0,05% en peso y en particular como máximo 0,01% en peso o como máximo 0,005% en peso o como máximo 0,001% en peso.
- 35 En una realización preferida, el contenido del segundo ingrediente farmacológicamente activo en la forma de dosificación farmacéutica según la invención y la composición farmacéutica según la invención, respectivamente, es como máximo 95% en peso, más preferentemente como máximo 80% en peso, aún más preferentemente como máximo 70% en peso, todavía más preferentemente como máximo 60% en peso, aún más preferentemente como máximo 55% en peso, más preferentemente como máximo 50% en peso y en particular como máximo 45% en peso.
- 40 En una realización preferida, el contenido del primer ingrediente farmacológicamente activo en la forma de dosificación farmacéutica según la invención y la composición farmacéutica según la invención, respectivamente, es al menos el 0,0001% en peso, más preferentemente al menos 0,0003% en peso, aún más preferentemente al menos 0,0005% en peso, todavía más preferentemente al menos 0,0008% en peso, aún más preferentemente al menos 0,001% en peso, más preferentemente al menos 0,003% en peso y en particular al menos 0,005% en peso.
- 45 En una realización preferida, el contenido del segundo ingrediente farmacológicamente activo en la forma de dosificación farmacéutica según la invención y la composición farmacéutica según la invención, respectivamente, es al menos el 0,001% en peso, más preferentemente al menos 0,003% en peso, aún más preferentemente al menos 0,005% en peso, todavía más preferentemente al menos 0,001% en peso, aún más preferentemente al menos 0,1% en peso, más preferentemente al menos 0,3% en peso y en particular al menos 0,5% en peso.
- 50

5 En otra realización preferida, el contenido del segundo ingrediente farmacológicamente activo en la forma de dosificación farmacéutica según la invención y la composición farmacéutica según la invención, respectivamente, es al menos un 0,1% en peso, más preferentemente al menos 0,5% en peso, aún más preferentemente al menos 1% en peso, todavía más preferentemente al menos 3% en peso, aún más preferentemente al menos 5% en peso, más preferentemente al menos 7,5% en peso y en particular al menos 10% en peso.

A menos que se indique explícitamente de otra manera, en el significado de la invención la indicación “% en peso” significa el peso del ingrediente respectivo por peso total de la forma de dosificación farmacéutica o peso total de la composición farmacéutica, respectivamente.

10 Preferentemente, en la forma de dosificación farmacéutica según la invención y la composición farmacéutica según la invención, respectivamente, la relación 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, más preferentemente 1:30 a 1:1.000.000, más preferentemente 1:100 a 1:1.000.000 y en particular 1:1.000 a 1:500.000.

15 En una realización preferida, en la forma de dosificación farmacéutica según la invención y la composición farmacéutica según la invención, respectivamente, la relación 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, más preferentemente 1:200 a 1:7.500, todavía más preferentemente 1:500 a 1:5.000, más preferentemente 1:750 a 1:2.500 y en particular 1:900 a 1:2.000.

20 En otra realización preferida, en la forma de dosificación farmacéutica según la invención y la composición farmacéutica según la invención, respectivamente, la relación relativa en peso entre el primer ingrediente farmacológicamente activo y el segundo ingrediente farmacológicamente activo está en el intervalo de 1:1.000 a 1:100.000, más preferentemente 1:2.000 a 1:80.000, todavía más preferentemente 1:4.000 a 1:50.000, aún más preferentemente 1:6.000 a 1:20.000, más preferentemente 1:8.000 a 1:15.000 y en particular 1:9.000 a 1:12.500.

30 En todavía otra realización preferida, en la forma de dosificación farmacéutica según la invención y la composición farmacéutica según la invención, respectivamente, la relación relativa en peso entre el primer ingrediente farmacológicamente activo y el segundo ingrediente farmacológicamente activo está en el intervalo de 1:5.000 a 1:500.000, más preferentemente 1:10.000 a 1:400.000, todavía más preferentemente 1:20.000 a 1:300.000, más preferentemente 1:40.000 a 1:250.000 y en particular 1:50.000 a 1:200.000.

35 En aun otra realización preferida, en la forma de dosificación farmacéutica según la invención y la composición farmacéutica según la invención, respectivamente, la relación relativa en peso entre el primer ingrediente farmacológicamente activo y el segundo ingrediente farmacológicamente activo está en el intervalo de 1:100.000 a 1:900.000, más preferentemente 1:250.000 a 1:800.000, todavía más preferentemente 1:300.000 a 1:700.000, más preferentemente 1:350.000 a 1:650.000 y en particular 1:400.000 a 1:600.000.

40 En una realización preferida adicional, en la forma de dosificación farmacéutica según la invención y la composición farmacéutica según la invención, respectivamente, la relación relativa en peso entre el primer ingrediente farmacológicamente activo y el segundo ingrediente farmacológicamente activo está en el intervalo de 1:100.000 a 1:1.000.000, más preferentemente 1:250.000 a 1:980.000, todavía más preferentemente 1:500.000 a 1:960.000, más preferentemente 1:600.000 a 1:950.000 y en particular 1:700.000 a 1:900.000.

45 Preferentemente, en la forma de dosificación farmacéutica según la invención y la composición farmacéutica según la invención, respectivamente, la relación relativa molar entre el primer ingrediente farmacológicamente activo y el segundo ingrediente farmacológicamente activo está en el intervalo de 1:2 a 1:1.000.000, más preferentemente 1:30 a 1:1.000.000, más preferentemente 1:100 a 1:1.000.000 y en particular 1:500 a 1:1.000.000.

50 En una realización preferida, en la forma de dosificación farmacéutica según la invención y la composición farmacéutica según la invención, respectivamente, la relación molar relativa entre el primer ingrediente farmacológicamente activo y el segundo ingrediente farmacológicamente activo está en el intervalo de 1:100 a 1:10.000, más preferentemente 1:200 a 1:7.500, todavía más preferentemente 1:500 a 1:5.000, más preferentemente 1:750 a 1:2.500 y en particular 1:900 a 1:2.000.

En otra realización preferida, en la forma de dosificación farmacéutica según la invención y la composición farmacéutica según la invención, respectivamente, la relación molar relativa entre el primer ingrediente farmacológicamente activo y el segundo ingrediente farmacológicamente activo está en el intervalo de 1:1.000 a 1:100.000, más preferentemente 1:2.000 a 1:80.000, todavía más preferentemente 1:4.000 a 1:50.000, aún

más preferentemente 1:6.000 a 1:20.000, más preferentemente 1:8.000 a 1:15.000 y en particular 1:9.000 a 1:12.500.

5 En todavía otra realización preferida, en la forma de dosificación farmacéutica según la invención y la composición farmacéutica según la invención, respectivamente, la relación molar relativa entre el primer ingrediente farmacológicamente activo y el segundo ingrediente farmacológicamente activo está en el intervalo de 1:5.000 a 1:500.000, más preferentemente 1:10.000 a 1:400.000, todavía más preferentemente 1:20.000 a 1:300.000, más preferentemente 1:40.000 a 1:250.000 y en particular 1:50.000 a 1:200.000.

10 En aun otra realización preferida, en la forma de dosificación farmacéutica según la invención y la composición farmacéutica según la invención, respectivamente, la relación molar relativa entre el primer ingrediente farmacológicamente activo y el segundo ingrediente farmacológicamente activo está en el intervalo de 1:100.000 a 1:900.000, más preferentemente 1:250.000 a 1:800.000, todavía más preferentemente 1:300.000 a 1:700.000, más preferentemente 1:350.000 a 1:650.000 y en particular 1:400.000 a 1:600.000.

15 En una realización preferida adicional, en la forma de dosificación farmacéutica según la invención y la composición farmacéutica según la invención, respectivamente, la relación molar relativa entre el primer ingrediente farmacológicamente activo y el segundo ingrediente farmacológicamente activo está en el intervalo de 1:100.000 a 1:1.000.000, más preferentemente 1:250.000 a 1:980.000, todavía más preferentemente 1:500.000 a 1:960.000, más preferentemente 1:600.000 a 1:950.000 y en particular 1:700.000 a 1:900.000.

20 Las cantidades del primero y segundo ingredientes farmacológicamente activos contenidos en la forma de dosificación farmacéutica según la invención pueden variar dependiendo de diferentes factores bien conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo del peso del paciente, la vía de administración, la severidad de la enfermedad y similares.

25 En general, ambos ingredientes farmacológicamente activos contenidos en la forma de dosificación farmacéutica según la invención pueden ser administrados en cantidades de hasta su dosis diaria máxima, la cual es conocida por el experto en la técnica. Por ejemplo, como segundo ingrediente farmacológicamente activo, la pregabalina puede administrarse preferentemente a un paciente en una dosis diaria máxima de hasta 600 mg, la gabapentina puede administrarse preferentemente a un paciente en una dosis diaria máxima de hasta 3.600 mg y la vigabatrina puede administrarse preferentemente a un paciente en una dosis diaria de hasta 3.000 mg.

30 Cuando se administra de la manera prescrita, por ejemplo una vez o dos veces al día, la forma de dosificación farmacéutica según la invención y la composición farmacéutica según la invención, respectivamente, preferentemente contienen el primero y el segundo ingredientes farmacológicamente activos, independientemente uno del otro, en una cantidad que corresponde al $75 \pm 15\%$ en peso, $75 \pm 10\%$ en peso, $75 \pm 5\%$ en peso, $50 \pm 15\%$ en peso, $50 \pm 10\%$ en peso, $50 \pm 5\%$ en peso, $25 \pm 15\%$ en peso, $25 \pm 10\%$ en peso o $25 \pm 5\%$ en peso de la dosis diaria máxima respectiva del primero y segundo ingredientes farmacológicamente activos, respectivamente.

35 Preferentemente, la forma de dosificación farmacéutica según la invención contiene el primer ingrediente farmacológicamente activo en una dosis de 0,1 μg a 5.000 μg , más preferentemente 0,1 μg a 2.500 μg , todavía más preferentemente 1,0 μg a 1.000 μg , aún más preferentemente 10 a 800 μg , más preferentemente 15 μg a 600 μg y en particular de 20 μg a 440 μg .

40 En una realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica según la invención contiene el primer ingrediente farmacológicamente activo en una dosis en el intervalo de $13 \pm 12 \mu\text{g}$, más preferentemente $13 \pm 10 \mu\text{g}$, todavía más preferentemente $13 \pm 8 \mu\text{g}$, aún más preferentemente $13 \pm 6 \mu\text{g}$, aún más preferentemente $13 \pm 5 \mu\text{g}$, más preferentemente $13 \pm 4 \mu\text{g}$ y en particular $13 \pm 3 \mu\text{g}$.

45 En otra realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica según la invención contiene el primer ingrediente farmacológicamente activo en una dosis en el intervalo de $20 \pm 15 \mu\text{g}$, más preferentemente $20 \pm 13 \mu\text{g}$, todavía más preferentemente $20 \pm 12 \mu\text{g}$, aún más preferentemente $20 \pm 10 \mu\text{g}$, aún más preferentemente $20 \pm 8 \mu\text{g}$, más preferentemente $20 \pm 6 \mu\text{g}$ y en particular $20 \pm 5 \mu\text{g}$.

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

En aun otra realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica según la invención contiene el primer ingrediente farmacológicamente activo en una dosis en el intervalo de $60 \pm 50 \mu\text{g}$, más preferentemente $60 \pm$

40 µg, todavía más preferentemente 60 ± 30 µg, aún más preferentemente 60 ± 20 µg, más preferentemente 60 ± 10 µg y en particular 60 ± 5 µg.

- 5 En una realización preferida adicional, la forma de dosificación farmacéutica según la invención contiene el primer ingrediente farmacológicamente activo en una dosis en el intervalo de 80 ± 70 µg, más preferentemente 80 ± 60 µg, todavía más preferentemente 80 ± 50 µg, aún más preferentemente 80 ± 40 µg, aún más preferentemente 80 ± 20 µg, más preferentemente 80 ± 10 µg y en particular 80 ± 5 µg.

- 10 En todavía una realización preferida adicional, la forma de dosificación farmacéutica según la invención contiene el primer ingrediente farmacológicamente activo en una dosis en el intervalo de 100 ± 90 µg, más preferentemente 100 ± 80 µg, todavía más preferentemente 100 ± 60 µg, aún más preferentemente 100 ± 40 µg, aún más preferentemente 100 ± 20 µg, más preferentemente 100 ± 10 µg y en particular 100 ± 5 µg.

En aun una realización preferida adicional, la forma de dosificación farmacéutica según la invención contiene el primer ingrediente farmacológicamente activo en una dosis en el intervalo de 120 ± 100 µg, más preferentemente 120 ± 80 µg, todavía más preferentemente 120 ± 60 µg, aún más preferentemente 120 ± 40 µg, aún más preferentemente 120 ± 20 µg, más preferentemente 120 ± 10 µg y en particular 120 ± 5 µg.

- 15 En otra realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica según la invención contiene el primer ingrediente farmacológicamente activo en una dosis en el intervalo de 150 ± 90 µg, más preferentemente 150 ± 80 µg, todavía más preferentemente 150 ± 60 µg, aún más preferentemente 150 ± 40 µg, aún más preferentemente 150 ± 20 µg, más preferentemente 150 ± 10 µg y en particular 150 ± 5 µg.

- 20 En todavía otra realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica según la invención contiene el primer ingrediente farmacológicamente activo en una dosis en el intervalo de 170 ± 130 µg, más preferentemente 170 ± 100 µg, todavía más preferentemente 170 ± 80 µg, aún más preferentemente 170 ± 60 µg, aún más preferentemente 170 ± 40 µg, más preferentemente 170 ± 20 µg, y en particular 170 ± 10 µg.

- 25 En aun otra realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica según la invención contiene el primer ingrediente farmacológicamente activo en una dosis en el intervalo de 200 ± 175 µg, más preferentemente 200 ± 150 µg, todavía más preferentemente 200 ± 125 µg, aún más preferentemente 200 ± 100 µg, aún más preferentemente 200 ± 75 µg, más preferentemente 200 ± 50 µg y en particular 200 ± 25 µg.

- 30 En una realización preferida adicional, la forma de dosificación farmacéutica según la invención contiene el primer ingrediente farmacológicamente activo en una dosis en el intervalo de 400 ± 350 µg, más preferentemente 400 ± 300 µg, todavía más preferentemente 400 ± 250 µg, aún más preferentemente 400 ± 200 µg, aún más preferentemente 400 ± 150 µg, más preferentemente 400 ± 100 µg y en particular 400 ± 50 µg.

- 35 En otra realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica según la invención contiene el primer ingrediente farmacológicamente activo en una dosis en el intervalo de 600 ± 400 µg, más preferentemente 600 ± 300 µg, todavía más preferentemente 600 ± 250 µg, aún más preferentemente 600 ± 200 µg, aún más preferentemente 600 ± 150 µg, más preferentemente 600 ± 100 µg y en particular 600 ± 50 µg.

- 40 En todavía otra realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica según la invención contiene el primer ingrediente farmacológicamente activo en una dosis en el intervalo de 800 ± 550 µg, más preferentemente 800 ± 400 µg, todavía más preferentemente 800 ± 350 µg, aún más preferentemente 800 ± 250 µg, aún más preferentemente 800 ± 150 µg, más preferentemente 800 ± 100 µg, y en particular 800 ± 50 µg.

En aun otra realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica según la invención contiene el primer ingrediente farmacológicamente activo en una dosis en el intervalo de 1.000 ± 800 µg, más preferentemente 1.000 ± 600 µg, todavía más preferentemente 1.000 ± 500 µg, aún más preferentemente 1.000 ± 300 µg, aún más preferentemente 1.000 ± 200 µg, más preferentemente 1.000 ± 100 µg y en particular 1.000 ± 50 µg.

- 45 En una realización preferida adicional, la forma de dosificación farmacéutica según la invención contiene el primer ingrediente farmacológicamente activo en una dosis en el intervalo de 1.200 ± 1.000 µg, más preferentemente 1.200 ± 800 µg, todavía más preferentemente 1.200 ± 600 µg, aún más preferentemente 1.200 ± 400 µg, aún más preferentemente 1.200 ± 200 µg, más preferentemente 1.200 ± 100 µg, y en particular 1.200 ± 50 µg.

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, más preferentemente 20 mg a 6.000 mg, todavía más preferentemente 50 mg a 5.000 mg, más preferentemente 80 mg a 4.000 mg y en particular de 100 mg a 3.000 mg.

- 5 En una realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica según la invención contiene el segundo ingrediente farmacológicamente activo en una dosis en el intervalo de 300 ± 250 mg, más preferentemente 300 ± 200 mg, todavía más preferentemente 300 ± 150 mg, aún más preferentemente 300 ± 125 mg, aún más preferentemente 300 ± 110 mg, más preferentemente 300 ± 75 mg y en particular 300 ± 50 mg.
- 10 En otra realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica según la invención contiene el segundo ingrediente farmacológicamente activo en una dosis en el intervalo de 500 ± 400 mg, más preferentemente 500 ± 300 mg, todavía más preferentemente 500 ± 200 mg, aún más preferentemente 500 ± 150 mg, más preferentemente 500 ± 100 mg, más preferentemente 500 ± 75 mg y en particular 500 ± 50 mg.
- 15 En todavía otra realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica según la invención contiene el segundo ingrediente farmacológicamente activo en una dosis en el intervalo de 750 ± 500 mg, más preferentemente 750 ± 400 mg, todavía más preferentemente 750 ± 250 mg, más preferentemente 750 ± 100 mg, aún más preferentemente 750 ± 75 mg, más preferentemente 750 ± 50 mg y en particular 750 ± 25 mg.
- 20 En aun otra realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica según la invención contiene el segundo ingrediente farmacológicamente activo en una dosis en el intervalo de 1.000 ± 500 mg, más preferentemente 1.000 ± 400 mg, todavía más preferentemente 1.000 ± 250 mg, aún más preferentemente 1.000 ± 100 mg, aún más preferentemente 1.000 ± 75 mg, más preferentemente 1.000 ± 50 mg y en particular 1.000 ± 25 mg.
- 25 En una realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica según la invención contiene el segundo ingrediente farmacológicamente activo en una dosis en el intervalo de 1.500 ± 500 mg, más preferentemente 1.500 ± 400 mg, todavía más preferentemente 1.500 ± 250 mg, aún más preferentemente 1.500 ± 100 mg, aún más preferentemente 1.500 ± 75 mg, más preferentemente 1.500 ± 50 mg y en particular 1.500 ± 25 mg.
- 30 En otra realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica según la invención contiene el segundo ingrediente farmacológicamente activo en una dosis en el intervalo de 1.800 ± 1.000 mg, más preferentemente 1.800 ± 750 mg, todavía más preferentemente 1.800 ± 500 mg, aún más preferentemente 1.800 ± 300 mg, aún más preferentemente 1.800 ± 200 mg, más preferentemente 1.800 ± 100 mg y en particular 1.800 ± 50 .
- 35 En todavía otra realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica según la invención contiene el segundo ingrediente farmacológicamente activo en una dosis en el intervalo de 2.000 ± 1.000 mg, más preferentemente 2.000 ± 750 mg, todavía más preferentemente 2.000 ± 500 mg, aún más preferentemente 2.000 ± 300 mg, aún más preferentemente 2.000 ± 200 mg, más preferentemente 2.000 ± 100 mg, y en particular 2.000 ± 50 mg.
- 40 En una realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica contiene pregabalina, preferentemente (S)-pregabalina como segundo ingrediente farmacológicamente activo en una dosis en el intervalo de 100 mg a 600 mg, más preferentemente en el intervalo de 150 mg a 500 mg, aún más preferentemente en el intervalo de 200 mg a 400 mg, más preferentemente en el intervalo de 225 a 375 mg y en particular en el intervalo de 250 a 350 mg.
- 45 En otra realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica contiene gabapentina como segundo ingrediente farmacológicamente activo en una dosis en el intervalo de 500 mg a 3.600 mg, más preferentemente en el intervalo de 750 mg a 3.000 mg, aún más preferentemente en el intervalo de 1.200 mg a 2.500 mg, más preferentemente en el intervalo de 1.400 mg a 2.200 mg, y en particular en el intervalo de 1.600 mg a 2.000 mg.
- 50 En todavía otra realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica contiene vigabatrina como segundo ingrediente farmacológicamente activo en una dosis en el intervalo de 500 mg a 3.000 mg, más preferentemente en el intervalo de 750 mg a 2.800 mg, aún más preferentemente en el intervalo de 1.000 mg a 2.600 mg, más preferentemente en el intervalo de 1.400 mg a 2.400 mg y en particular en el intervalo de 1.800 mg a 2.200 mg.
- 50 En la forma de dosificación farmacéutica según la invención, la dosis del primer ingrediente farmacológicamente activo está preferentemente en el intervalo de 1:20 a 20:1 de la cantidad que es equieficaz a la dosificación del segundo ingrediente farmacológicamente activo. En este respecto, "equieficaz" preferentemente significa la dosificación que sería requerida para lograr el efecto terapéutico deseado equivalente cuando se administra solo. El experto reconoce que cuando el efecto terapéutico deseado es un

efecto analgésico, la dosificación equieficaz se determina con respecto a las propiedades analgésicas del primer ingrediente farmacológicamente activo y del segundo ingrediente farmacológicamente activo.

- 5 Por ejemplo, cuando la dosis del segundo ingrediente farmacológicamente activo contenido en la forma de dosificación farmacéutica según la invención es de por ejemplo 30 mg y proporciona un efecto analgésico E cuando se administra solo a esta dosis y cuando la cantidad equieficaz del primer ingrediente farmacológicamente activo, es decir la cantidad necesaria para proporcionar el mismo efecto analgésico E cuando se administra solo, es de por ejemplo 4 μg , la dosificación del primer ingrediente farmacológicamente activo contenido en la forma de dosificación farmacéutica según la invención puede variar de 0,2 μg (4 $\mu\text{g}/20$) a 80 μg (20 · 4 μg).
- 10 En una realización preferida, la dosis del primer ingrediente farmacológicamente activo está en el intervalo de 1:15 a 15:1, preferentemente en el intervalo de 1:10 a 10:1, más preferentemente en el intervalo de 1:8 a 8:1, todavía más preferentemente en el intervalo de 1:6 a 6:1, aún más preferentemente en el intervalo de 1:4 a 4:1, más preferentemente en el intervalo de 1:3 a 3:1 y en particular preferentemente en el intervalo de 1:2 a 2:1 de la cantidad que es equieficaz a la dosis del segundo ingrediente farmacológicamente activo.
- 15 Las vías de administración adecuadas de la forma de dosificación farmacéutica según la invención incluyen, pero no están limitadas a, la administración oral, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, transdérmica, intratecal, intramuscular, intranasal, transmucosa, subcutánea, local y/o rectal.
- En una realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica según la invención es para la administración oral.
- 20 En otra realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica según la invención es para la administración parenteral, en particular intravenosa, intraperitoneal, intratecal, intramuscular o subcutánea.
- La forma de dosificación farmacéutica y la composición farmacéutica según la invención, respectivamente, pueden ser sólidas, semi-sólidas o líquidas.
- 25 La forma de dosificación farmacéutica y la composición farmacéutica según la invención, respectivamente, pueden contener agentes auxiliares, por ejemplo vehículos, cargas, disolventes, diluyentes, colorantes y/o aglutinantes. La selección de los agentes auxiliares y de la cantidad a utilizar de los mismos depende, por ejemplo, de cómo se van a administrar el primero y segundo ingredientes farmacológicamente activos, por ejemplo vía oral, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, transdérmica, intratecal, intramuscular, intranasal, transmucosa, subcutánea, rectal o local.
- 30 Agentes auxiliares adecuados son en particular cualquier sustancia conocida del experto en la técnica útil para la preparación de formas de dosificación galénicas. Ejemplos de agentes auxiliares adecuados incluyen, pero no están limitados a: agua, etanol, 2-propanol, glicerol, etilenglicol, propilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, glucosa, fructuosa, lactosa, sacarosa, dextrosa, melazas, almidón, almidón modificado, gelatina, sorbitol, inositol, manitol, celulosa microcristalina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, acetato de celulosa, shellac, alcohól cetílico, polivinilpirrolidona, parafinas, ceras, gomas naturales y sintéticas, goma de acacia, alginatos, dextrano, ácidos grasos saturados e insaturados, ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de zinc, estearato de glicerol, laurilsulfato de sodio, aceites comestibles, aceite de ajonjolí, aceite de coco, aceite de cacahuete, aceite de soja, lecitina, lactato de sodio, polioxietilén y polipropilén ésteres de ácido graso, sorbitano ésteres de ácido graso, ácido sórbico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido tánico, cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de magnesio, cloruro de calcio, óxido de magnesio, óxido de zinc, dióxido de silicio, óxido de titanio, dióxido de titanio, sulfato de magnesio, sulfato de zinc, sulfato de calcio, potasa, fosfato de calcio, fosfato dibásico de calcio, bromuro de potasio, yoduro de potasio, talco, caolín, pectina, crospovidona, agar y bentonita.
- 35 40 45 Las formas de dosificación farmacéutica adecuadas para la administración oral incluyen, pero no están limitadas, a pastillas, pastillas efervescentes, pastillas masticables, grageas, cápsulas, gotas, licores y jarabes. Las formas de dosificación farmacéutica orales también pueden estar en forma multiparticulada, como gránulos, pellets, esferas, cristales y similares, opcionalmente comprimidos en una pastilla, depositados en una cápsula, depositados en una bolsita o suspendidos en un medio líquido adecuado. Las formas de dosificación farmacéutica orales también pueden estar dotadas de un recubrimiento entérico.
- 50 Las formas de dosificación farmacéutica adecuadas para la administración parenteral, tópica e inhalatoria incluyen, pero no están limitadas a, soluciones, suspensiones, preparaciones secas fácilmente reconstituibles y aerosoles.

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

- 5 En una realización especialmente preferida, la forma de dosificación farmacéutica según la invención es una pastilla.
- En una realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica según la invención es para la administración seis veces, cinco veces, cuatro veces, tres veces, dos veces, una vez al día o menos frecuentemente.
- 10 Particularmente, cuando el segundo ingrediente farmacológicamente activo es pregabalina, la forma de dosificación farmacéutica según la invención preferentemente es para la administración una vez al día.
- En otra realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica según la invención es para la administración dos veces al día.
- 15 En todavía otra realización preferida, particularmente cuando el segundo ingrediente farmacológicamente activo es gabapentina o vigabatrina, la forma de dosificación farmacéutica según la invención es para la administración múltiple diariamente, en particular dos veces, tres veces o hasta seis veces al día.
- En aun otra realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica según la invención es para la administración tres veces al día.
- 20 Para el propósito de la especificación, "administración tres veces al día" (tid por sus siglas en inglés) significa preferentemente que la forma de dosificación farmacéutica según la invención está adaptada para ser administrada consecutivamente de acuerdo con un régimen que comprende la administración de dos formas de dosificación farmacéuticas al día, siendo el intervalo de tiempo entre la administración consecutiva de dos formas de dosificación farmacéuticas de al menos 3 horas, preferentemente al menos 4 horas, más preferentemente no menos de 6 horas y en particular aproximadamente 8 horas.
- 25 Para el propósito de la especificación, "administración dos veces al día" (bid por sus siglas en inglés) significa preferentemente que la forma de dosificación farmacéutica según la invención está adaptada para ser administrada consecutivamente de acuerdo con un régimen que comprende la administración de dos formas de dosificación farmacéuticas al día, siendo el intervalo de tiempo entre la administración consecutiva de dos formas de dosificación farmacéuticas de al menos 6 horas, preferentemente al menos 8 horas, más preferentemente al menos 10 horas y en particular aproximadamente 12 horas.
- 30 Para el propósito de la especificación, "administración una vez al día" (sid por sus siglas en inglés) significa preferentemente que la forma de dosificación farmacéutica según la invención está adaptada para ser administrada consecutivamente de acuerdo con un régimen que comprende la administración de una forma de dosificación farmacéutica al día, siendo el intervalo de tiempo entre la administración consecutiva de dos formas de dosificación farmacéutica de al menos 18 horas, preferentemente al menos 20 horas, más preferentemente al menos 22 horas y en particular aproximadamente 24 horas.
- 35 El experto es totalmente consciente de que los regímenes de administración arriba descritos pueden ser realizados administrando una forma de dosificación farmacéutica individual que contiene la cantidad total del primer ingrediente farmacológicamente activo y la cantidad total del segundo ingrediente farmacológicamente activo a administrar en un punto de tiempo particular o, alternativamente, administrando múltiples unidades de dosificación, es decir dos, tres o más unidades de dosificación, conteniendo la suma de las múltiples unidades de dosificación la cantidad total del primer ingrediente farmacológicamente activo y del segundo ingrediente farmacológicamente activo a administrar en el punto de tiempo particular, estando adaptadas las unidades de dosificación individuales para la administración simultánea o la administración dentro de un corto periodo de tiempo, por ejemplo en 5, 10 o 15 minutos.
- 40
- 45 En lo que sigue, la dosis del primer y segundo ingredientes farmacológicamente activos se expresan de acuerdo con el número de administraciones prescritas "n" al día, es decir, el número de administraciones de la forma de dosificación farmacéutica según la invención en el transcurso de 24 horas. Como ejemplo, 100/n µg en caso de una administración una vez al día (n = 1) corresponde a una dosis de 100 µg y 100/n µg en caso de una administración dos veces diariamente (n = 2) corresponde a una dosis de 50 µg.
- 50 En una realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica según la invención es para la administración una vez diariamente (n = 1), 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 100/n a 2.500/n mg. De acuerdo con esta realización, la forma de dosificación farmacéutica según la invención es preferentemente para la administración oral, preferentemente en forma de una pastilla.

- 5 En otra realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica según la invención es para la administración múltiple al día ($n = 2, 3, 4, 5$ o 6), conteniendo la forma de dosificación farmacéutica el primer ingrediente farmacológicamente activo en una dosis de 15/n a 100/n μg , preferentemente 20/n a 80/n μg , y el segundo ingrediente farmacológicamente activo en una dosis de 100/n a 2.500/n mg. De acuerdo con esta realización, la forma de dosificación farmacéutica según la invención es preferentemente para la administración oral, preferentemente en forma de una pastilla. Además, de acuerdo con esta realización, una administración tres veces diariamente puede ser especialmente preferida, puesto que las dosis preferidas del segundo ingrediente farmacológicamente activo pueden ser tan altas como 2.500/n mg, volviendo así a una pastilla que contiene por ejemplo un máximo de 2.500/3 mg del segundo ingrediente farmacológicamente activo, mucho más aceptable por el paciente.
- 10
- 15 En todavía otra realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica según la invención es 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 , preferentemente 200/n a 800/n μg , y el segundo ingrediente farmacológicamente activo en una dosis de 100/n a 2.500/n mg. De acuerdo con esta realización, la forma de dosificación farmacéutica según la invención es preferentemente para la administración oral, preferentemente en forma de una pastilla.
- 20 En aun otra realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica según la invención es para la administración múltiple diariamente ($n = 2, 3, 4, 5$ o 6), conteniendo la forma de dosificación farmacéutica el primer ingrediente farmacológicamente activo en una dosis de 150/n a 1.000/n μg , preferentemente 200/n a 800/n μg , y el segundo ingrediente farmacológicamente activo en una dosis de 100/n a 2.500/n mg. De acuerdo con esta realización, la forma de dosificación farmacéutica según la invención es preferentemente para la administración oral, preferentemente en forma de una pastilla. Además, de acuerdo con esta realización, una administración tres veces al día puede ser especialmente preferida, puesto que las dosis preferidas del segundo ingrediente farmacológicamente activo pueden ser tan altas como 2.500/n mg, volviendo así a una pastilla que contiene por ejemplo un máximo de 2.500/3 mg del segundo ingrediente farmacológicamente activo, mucho más aceptable por el paciente.
- 25
- 30 La forma de dosificación farmacéutica según la invención puede proporcionar, bajo condiciones *in vitro*, la liberación inmediata o controlada del primer ingrediente farmacológicamente activo y/o del segundo ingrediente farmacológicamente activo. La liberación *in vitro* se determina preferentemente de acuerdo con la Ph. Eur., preferentemente el método de paletas con sumergidor, 75 rpm, 37°C, 900 ml de jugo gástrico artificial, pH 6,8.
- 35 El primer ingrediente farmacológicamente activo y/o el segundo ingrediente farmacológicamente activo pueden independientemente uno del otro estar presentes en la forma de dosificación farmacéutica al menos parcialmente en una forma de dosificación controlada. Por ejemplo, el primer ingrediente farmacológicamente activo y/o el segundo ingrediente farmacológicamente activo pueden ser liberados de la forma de dosificación farmacéutica de manera prolongada, por ejemplo cuando se administran oral, rectal o percutáneamente. Tales formas de dosificación farmacéutica son particularmente útiles para las preparaciones "una vez al día" o "dos veces al día", las cuales solo tienen que tomarse una vez al día o dos veces al día, respectivamente. Los materiales adecuados para liberación controlada son bien conocidos de los expertos en la técnica.
- 40
- 45 La forma de dosificación farmacéutica según la invención que proporciona la liberación controlada del primer ingrediente farmacológicamente activo y/o del segundo ingrediente farmacológicamente activo puede producirse empleando materiales, medios, dispositivos y procesos bien conocidos en la técnica anterior de las formas de dosificación farmacéutica.
- 50 Para obtener una forma de dosificación farmacéutica sólida, tal como una pastilla, por ejemplo los ingredientes farmacológicamente activos de la composición farmacéutica pueden granularse con un vehículo farmacéutico, por ejemplo ingredientes convencionales de pastillas como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, estearato de magnesio, fosfato dibásico de calcio 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" se refiere a que los ingredientes farmacológicamente activos se distribuyen uniformemente sobre la composición completa, de modo que la composición puede fácilmente dividirse en unidades de dosificación igualmente eficaces, como pastillas, píldoras o cápsulas y similares. La composición sólida se divide entonces en unidades de dosificación. Las pastillas o píldoras de la composición farmacéutica según la invención también pueden
- 55

estar recubiertas o compuestas de otra forma para proporcionar una forma de dosificación de liberación controlada.

5 Si uno de los ingredientes farmacológicamente activos va a ser liberado antes que el otro ingrediente farmacológicamente activo, por ejemplo al menos 30 minutos o 1 hora antes, pueden prepararse formas de dosificación farmacéuticas que tengan un perfil de liberación correspondiente. Un ejemplo de tal forma de dosificación farmacéutica es un sistema de liberación controlado osmóticamente para lograr una liberación retardada ya sea del primero o del segundo ingrediente farmacológicamente activo desde una parte interna (núcleo) de la forma de dosificación farmacéutica *vía* un recubrimiento que contiene en sí mismo el otro ingrediente farmacológicamente activo, el cual en consecuencia se libera antes. En un sistema de liberación 10 de esta clase, que es particularmente adecuado para la administración oral, al menos parte, y preferentemente toda la superficie del sistema de liberación, preferentemente aquellas partes que se entran en contacto con el medio de liberación, es/son semipermeables, preferentemente están dotadas de un recubrimiento semipermeable, de modo que la o las superficies es/son permeables al medio de liberación, pero esencialmente, preferentemente por completo, impermeables al ingrediente farmacológicamente activo contenido en el núcleo, comprendiendo la o las superficies y/u opcionalmente el recubrimiento al menos una 15 abertura para liberar el ingrediente farmacológicamente activo contenido en el núcleo. Por otro lado, precisamente aquella o aquellas superficies 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 preferentemente significa un sistema en forma de tableta que comprende una abertura de liberación, un núcleo que contiene el primero o el segundo ingrediente farmacológicamente activo, una parte polimérica que ejerce presión al aumentar de volumen, una membrana semipermeable y un recubrimiento que contiene el otro ingrediente farmacológicamente activo. Realizaciones y ejemplos de sistemas de liberación controlados osmóticamente se describen, por ejemplo, en las Patentes US 4.765.989, 4.783.337 y 4.612.008.

25 Otro ejemplo adicional de una forma de dosificación farmacéutica adecuada es una tableta de 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 adecuados. Particularmente adecuada es una forma de dosificación de matriz retardante con una distribución no homogénea de la composición farmacéutica, con la cual, por ejemplo, un ingrediente farmacológicamente activo, es decir el primer o segundo ingrediente farmacológicamente activo, está distribuido en la región exterior (la parte que entra en contacto con el medio de liberación más rápidamente) de la matriz y el otro 30 ingrediente farmacológicamente activo está distribuido dentro de la matriz. Con el contacto con el medio de liberación, la capa exterior de la matriz inicialmente (y rápidamente) aumenta de volumen y libera primero el ingrediente farmacológicamente activo contenido en la misma, seguido por la liberación significativamente (más) controlada del otro ingrediente farmacológicamente activo. Ejemplos de matrices adecuadas incluyen matrices con 1 a 80% en peso de uno o más polímeros hidrofílicos o hidrofóbicos como formadores de matriz 35 farmacéuticamente aceptables.

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

40 En una realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica según la invención proporciona la liberación inmediata de ambos, el primer y segundo ingredientes farmacológicamente activos. En este caso particular, una administración múltiple al día, en particular una administración dos veces, tres veces o hasta seis veces al día es preferente.

45 En otra realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica según la invención proporciona la liberación inmediata del primer ingrediente farmacológicamente activo y la liberación controlada del segundo ingrediente farmacológicamente activo. Este perfil de liberación puede lograrse empleando los métodos mencionados anteriormente, por ejemplo el sistema de liberación controlado osmóticamente que provee 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 dentro de la misma.

50 En aun otra realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica según la invención proporciona la liberación controlada de ambos, el primero y el segundo ingredientes farmacológicamente activos.

La invención se refiere al uso de la composición farmacéutica según la invención y de la forma de dosificación farmacéutica según la invención respectivamente en la prevención o el tratamiento del dolor.

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

- dolor periférico, central o 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
- 5 - dolor lumbar, dolor visceral o dolor de cabeza; y/o
- dolor post-operatorio (post-quirúrgico), de cáncer o inflamatorio.

10 Para el propósito de la especificación, "dolor agudo" preferentemente se refiere al dolor que dura hasta aproximadamente 4 semanas, "dolor subagudo" preferentemente se refiere al dolor que dura desde más de aproximadamente 4 semanas a aproximadamente 12 semanas y "dolor crónico" preferentemente se refiere al 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 de osteoartritis, dolor visceral crónico, dolor neuropático (polineuropatía diabética, dolor neuropático asociado a VIH, dolor neuropático post-traumático, neuralgia post-herpética, dolor asociado a quimioterapia), neuralgia post-zostérica, dolor neuropático post-operatorio, dolor inflamatorio, migraña, dolor lumbar, fibromialgia y neuralgia del trigémino.

En lo que sigue, las dosis del primer y segundo ingredientes farmacológicamente activos se expresan de nuevo de acuerdo con el número de administraciones "n" al día, es decir el número de administraciones de la forma de dosificación farmacéutica según la invención en el transcurso de 24 horas.

20 En una realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica es para su uso en el tratamiento del dolor neuropático, opcionalmente acompañado por dolor nociceptivo, donde la dosis del primer ingrediente farmacológicamente activo contenido en la forma de dosificación farmacéutica preferentemente está en el intervalo de 1/n µg a 800/n µg o 1/n µg a 600/n µg o 1/n µg a 400/n µg o 1/n µg a 250/n µg, más preferentemente en el intervalo de 5/n µg a 150/n µg, aún más preferentemente en el intervalo de 10/n µg a 100/n µg, más preferentemente en el intervalo de 20/n µg a 80/n µg y en particular en el intervalo de 30/n µg a 50/n µg. De acuerdo con esta realización, la dosis del segundo ingrediente farmacológicamente activo contenido en la forma de dosificación farmacéutica preferentemente está en el intervalo de 200/n mg a 2.000/n mg.

30 En una realización preferida, en particular cuando la forma de dosificación farmacéutica es para su uso en el tratamiento del dolor neuropático y el segundo ingrediente farmacológicamente activo es pregabalina, preferentemente (S)-pregabalina, la dosis del primer ingrediente farmacológicamente activo contenido en la forma de dosificación farmacéutica preferentemente está en el intervalo de 1/n µg a 800/n µg o 1/n µg a 600/n µg o 1/n µg a 400/n µg o 1/n µg a 250/n µg, más preferentemente en el intervalo de 5/n µg a 150/n µg, aún más preferentemente en el intervalo de 10/n µg a 100/n µg, más preferentemente en el intervalo de 20/n µg a 80/n µg y en particular en el intervalo de 30/n µg a 50/n µg; y la dosis del segundo ingrediente farmacológicamente activo contenido en la forma de dosificación farmacéutica preferentemente está en el intervalo de 100/n mg a 600/n mg, más preferentemente en el intervalo de 150/n mg a 500/n mg, aún más preferentemente en el intervalo de 200/n mg a 400/n mg, más preferentemente en el intervalo de 225/n mg a 375/n mg y en particular en el intervalo de 250/n mg a 350/n mg.

40 En otra realización preferida, en particular cuando la forma de dosificación farmacéutica es para su uso en el tratamiento del dolor neuropático y el segundo ingrediente farmacológicamente activo contenido en la forma de dosificación farmacéutica es gabapentina, la dosis del primer ingrediente farmacológicamente activo preferentemente está en el intervalo de 1/n µg a 800/n µg o 1/n µg a 600/n µg o 1/n µg a 400/n µg o 1/n µg a 250/n µg, más preferentemente en el intervalo de 5/n µg a 150/n µg, aún más preferentemente en el intervalo de 10/n µg a 100/n µg, más preferentemente en el intervalo de 20/n µg a 80/n µg y en particular en el intervalo de 30/n µg a 50/n µg; y la dosis del segundo ingrediente farmacológicamente activo contenido en la forma de dosificación farmacéutica preferentemente está en el intervalo de 500/n mg a 3.600/n mg, más preferentemente en el intervalo de 750/n mg a 3.000/n mg, aún más preferentemente en el intervalo de 1.200/n mg a 2.500/n mg, más preferentemente en el intervalo de 1.400/n mg a 2.200/n mg y en particular en el intervalo de 1600/n mg a 2.000/n mg.

50 En todavía otra realización preferida, en particular cuando la forma de dosificación farmacéutica es para su uso en el tratamiento del dolor neuropático y el segundo ingrediente farmacológicamente activo es vigabatrina, la dosis del primer ingrediente farmacológicamente activo contenido en la forma de dosificación farmacéutica preferentemente está en el intervalo de 1/n µg a 800/n µg o 1/n µg a 600/n µg o 1/n µg a 400/n µg o 1/n µg a 250/n µg, más preferentemente en el intervalo de 5/n µg a 150/n µg, aún más preferentemente en el intervalo de 10/n µg a 100/n µg, más preferentemente en el intervalo de 20/n µg a 80/n µg y en particular en el intervalo de 30/n µg a 50/n µg, y la dosis del segundo ingrediente farmacológicamente activo contenido en la forma de dosificación farmacéutica preferentemente está en el intervalo de 500/n mg a 3.000/n mg, más preferentemente

en el intervalo de 750/n mg a 2.800/n mg, aún más preferentemente en el intervalo de 1.000/n mg a 2.600/n mg, más preferentemente en el intervalo de 1.400/n mg a 2.400/n mg y en particular en el intervalo de 1.800/n mg a 2.200/n mg.

5 En otra realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica es para su uso en el tratamiento del dolor nociceptivo, opcionalmente acompañado de dolor neuropático, donde la dosis del primer ingrediente farmacológicamente activo contenido en la forma de dosificación farmacéutica preferentemente está en el intervalo de 50/n µg a 2.000/n µg o 50/n µg a 1.400/n µg o 50/n µg a 1.200/n µg o 50/n µg a 1.000/n µg, más preferentemente en el intervalo de 100/n µg a 800/n µg, todavía más preferentemente en el intervalo de 150/n µg a 650/n µg, aún más preferentemente en el intervalo de 250/n µg a 550/n µg y más preferentemente en el intervalo de 350/n µg a 450/n µg. De acuerdo con esta realización, la dosis del segundo ingrediente farmacológicamente activo contenido en la forma de dosificación farmacéutica preferentemente está en el intervalo de 200/n mg a 2.000/n mg.

15 En una realización preferida, en particular cuando la forma de dosificación farmacéutica es para su uso en el tratamiento del dolor nociceptivo y el segundo ingrediente farmacológicamente activo es pregabalina, preferentemente (S)-pregabalina, la dosis del primer ingrediente farmacológicamente activo contenido en la forma de dosificación farmacéutica preferentemente está en el intervalo de 50/n µg a 2.000/n µg o 50/n µg a 1.400/n µg o 50/n µg a 1.200/n µg o 50/n µg a 1.000/n µg, más preferentemente en el intervalo de 100/n µg a 800/n µg, todavía más preferentemente en el intervalo de 150/n µg a 650/n µg, aún más preferentemente en el intervalo de 250/n µg a 550/n µg y más preferentemente en el intervalo de 350/n µg a 450/n µg; y la dosis del segundo ingrediente farmacológicamente activo contenido en la forma de dosificación farmacéutica preferentemente está en el intervalo de 100/n mg a 600/n mg, más preferentemente en el intervalo de 150/n mg a 500/n mg, aún más preferentemente en el intervalo de 200/n mg a 400/n mg, más preferentemente en el intervalo de 225/n mg a 375/n mg y en particular en el intervalo de 250/n mg a 350/n mg.

25 En otra realización preferida, en particular cuando la forma de dosificación farmacéutica es para su uso en el tratamiento del dolor nociceptivo y el segundo ingrediente farmacológicamente activo es gabapentina, la dosis del primer ingrediente farmacológicamente activo contenido en la forma de dosificación farmacéutica preferentemente está en el intervalo de 50/n µg a 2.000/n µg o 50/n µg a 1.400/n µg o 50/n µg a 1.200/n µg o 50/n µg a 1.000/n µg, más preferentemente en el intervalo de 100/n µg a 800/n µg, todavía más preferentemente en el intervalo de 150/n µg a 650/n µg, aún más preferentemente en el intervalo de 250/n µg a 550/n µg y más preferentemente en el intervalo de 350/n µg a 450/n µg; y la dosis del segundo ingrediente farmacológicamente activo contenido en la forma de dosificación farmacéutica preferentemente está en el intervalo de 500/n mg a 3.600/n mg, más preferentemente en el intervalo de 750/n mg a 3.000/n mg, aún más preferentemente en el intervalo de 1.200/n mg a 2.500/n mg, más preferentemente en el intervalo de 1.400/n mg a 2.200/n mg y en particular en el intervalo de 1.600/n mg a 2000/n mg.

35 En todavía otra realización preferida, en particular cuando la forma de dosificación farmacéutica es para su uso en el tratamiento del dolor nociceptivo y el segundo ingrediente farmacológicamente activo es vigabatrina, la dosis del primer ingrediente farmacológicamente activo contenido en la forma de dosificación farmacéutica preferentemente está en el intervalo de 50/n µg a 2.000/n µg o 50/n µg a 1.400/n µg o 50/n µg a 1.200/n µg o 50/n µg a 1.000/n µg, más preferentemente en el intervalo de 100/n µg a 800/n µg, todavía más preferentemente en el intervalo de 150/n µg a 650/n µg, aún más preferentemente en el intervalo de 250/n µg a 550/n µg y más preferentemente en el intervalo de 350/n µg a 450/n µg; y la dosis del segundo ingrediente farmacológicamente activo contenido en la forma de dosificación farmacéutica preferentemente está en el intervalo de 500/n mg a 3.000/n mg, más preferentemente en el intervalo de 750/n mg a 2,800/n mg, aún más preferentemente en el intervalo de 1.000/n mg a 2.600/n mg, más preferentemente en el intervalo de 1.400/n mg a 2.400/n mg y en particular en el intervalo de 1.800/n mg a 2.200/n mg.

45 Preferentemente, la composición farmacéutica contiene el primer y segundo ingredientes farmacológicamente activos en una relación de peso tal que ejercen un efecto terapéutico sinérgico con la administración a un paciente. Así, el término "efecto terapéutico sinérgico" puede referirse a un efecto terapéutico sinérgico con respecto a la prevención o el tratamiento del dolor (efecto analgésico sinérgico), un efecto terapéutico sinérgico con respecto a la prevención o el tratamiento de la ansiedad (efecto ansiolítico sinérgico), así como también a un efecto terapéutico sinérgico con respecto a la prevención o el tratamiento de la epilepsia (efecto anti-convulsivo sinérgico). Las relaciones en peso adecuadas de los ingredientes farmacológicamente activos que generan el efecto terapéutico sinérgico pueden determinarse por métodos bien conocidos por los expertos en la técnica.

55 Un aspecto adicional de la invención se refiere a un método para tratar o prevenir el dolor, la ansiedad o la epilepsia que comprende la administración preferentemente oral dos veces o una vez al día de la forma de dosificación farmacéutica según la invención a un sujeto que la necesita.

En una realización particular 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 según la fórmula (I) en forma de su base libre o una sal hemicitrato, clorhidrato o maleato de la misma; y/o
- 5 – el segundo ingrediente farmacológicamente activo es gabapentina, pregabalina o vigabatrina en forma del aminoácido libre o de la sal clorhidrato; 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 des 80 µg a 200 µg o de 200 µg a 800 µg o de 800 µg a 1.200 µg; y/o
- 10 – 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 relación relativa en peso entre el primer ingrediente farmacológicamente activo y el segundo ingrediente farmacológicamente activo está en el intervalo de 1:30 a 1:1.000.000, preferentemente 1:100 a 1:100.000 en la composición farmacéutica y la forma de dosificación farmacéutica, respectivamente; y/o
- 15 – la composición farmacéutica es para su uso en la prevención o el tratamiento del dolor; y/o
- la composición farmacéutica es para su uso en el tratamiento del dolor, donde el dolor es dolor periférico, central o 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 post-operatorio (post-quirúrgico), de cáncer o inflamatorio; y/o
- 20 – la composición farmacéutica y la forma de dosificación farmacéutica, respectivamente, contienen el primer ingrediente farmacológicamente activo y el segundo ingrediente farmacológicamente activo en una relación en peso tal que, con la administración a un paciente, ejercen un efecto terapéutico sinérgico; y/o
- 25 – la forma de dosificación farmacéutica proporciona la liberación inmediata del primer ingrediente farmacológicamente activo *in vitro* de acuerdo con la Ph. Eur.; y/o
- la forma de dosificación farmacéutica proporciona la 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
- 30 – la forma de dosificación farmacéutica es para la administración una vez, dos veces o tres veces al día.

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

- 35 Una realización adecuada es un kit donde la primera forma de dosificación farmacéutica que comprende el primer ingrediente farmacológicamente activo y la segunda forma de dosificación farmacéutica que comprende el segundo ingrediente farmacológicamente activo, aunque espacialmente separadas, se proporcionan en una forma de presentación común, por ejemplo un envase.

- 40 Preferentemente, la primera y segunda formas de dosificación farmacéutica están adaptadas para la administración simultánea o secuencial, donde la primera forma de dosificación farmacéutica puede ser administrada antes o después que la segunda forma de dosificación farmacéutica y donde la primera y la segunda formas de dosificación farmacéutica se administran ya sea por la misma vía o vías de administración diferentes.

- 45 Para los propósitos de la especificación, el término "administración simultánea" preferentemente se refiere a una administración de la primera y segunda formas de dosificación farmacéutica dentro de un lapso de tiempo de 15 minutos entre sí, mientras que el término "administración secuencial" preferentemente se refiere a una administración de la primera y segunda formas de dosificación farmacéutica dentro de un lapso de tiempo de más de 15 minutos entre sí.

- 50 En una realización preferida, la primera y segunda formas de dosificación farmacéutica se adaptan para la administración al paciente por la misma vía.

En otra realización preferida, la primera y segunda formas de dosificación farmacéutica se adaptan para la administración al paciente por vías diferentes.

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

En otra realización preferida, la primera y la segunda formas de dosificación farmacéutica se administran secuencialmente.

En una realización preferida, la primera y/o segunda formas de dosificación farmacéutica se adaptan para la administración una vez al día.

- 5 En otra realización preferida, la primera y/ segunda formas de dosificación farmacéutica se adaptan para la administración múltiple al día, en particular dos veces o tres veces al día.

En una realización preferida, la primera forma de dosificación farmacéutica se adapta para la administración una vez al día y la segunda forma de dosificación farmacéutica se adapta para la administración múltiple al día, en particular la administración dos veces o tres veces al día.

- 10 Las vías de administración adecuadas de las formas de dosificación farmacéuticas contenidas en el kit incluyen, pero no están limitadas a, la administración oral, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intratecal, intramuscular, intranasal, transmucosa, subcutánea y/o rectal.

En una realización preferida, una o ambas formas de dosificación farmacéutica contenidas en el kit son para la administración oral.

- 15 En otra realización preferida, una o ambas formas de dosificación farmacéutica contenidas en el kit son para la administración parenteral, en particular intravenosa, intraperitoneal, intratecal, intramuscular o subcutánea.

En una realización preferida, la primera y segunda formas de dosificación farmacéuticas son para la administración oral simultánea una vez al día.

- 20 En otra realización preferida, la primera y segunda formas de dosificación farmacéuticas son para la administración oral simultánea múltiple al día, en particular dos veces o tres veces al día.

En todavía otra realización preferida, la primera y segunda formas de dosificación farmacéuticas son cada una para la administración oral secuencial una vez al día.

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

En otra realización preferida, la primera y segunda formas de dosificación farmacéuticas son cada una para la administración oral secuencial múltiple al día, en particular dos veces o tres veces al día.

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

Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente la invención, pero no se interpretan como limitativos de su alcance.

35 **Métodos Farmacológicos**

Experimentos in vivo de acuerdo con Chung

En lo que sigue, todas las cantidades del primer ingrediente farmacológicamente activo se especifican como la sal hemicitrato.

- 40 Las relaciones en peso del primer y segundo ingredientes farmacológicamente activos que darán lugar a un efecto supra-aditivo/efecto sinérgico pueden ser determinadas en la prueba de Kim & Chung (Kim, S. H., Chung, J. M., An experimental model for peripheral mononeuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat. Pain 1992; 50: 355-63) como se describe en Schröder et al., Eur. J. Pain 2010, 14: 814. Las referencias se incorporan aquí como referencia y forman parte de la descripción.

Se aplicaron ligaduras a los nervios espinales L5/L6 izquierdos de ratas machos Sprague-Dawley (140-160 gr de peso corporal, Janvier, Genest St. Isle, Francia). Los animales desarrollaron alodinia táctil en la pata ipsolateral. De una a cuatro semanas después de la operación, se midió la línea base del umbral (umbral de retraimiento) de alodinia táctil sobre la pata posterior ipsolateral y contralateral por un anestesiómetro electrónico de von Frey (Somedic, Schweden). Después de la prueba y la medición de la línea base, el primer ingrediente farmacológicamente activo (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina en forma de sal hemicitrato y el segundo ingrediente farmacológicamente activo en forma de (S)-pregabalina según la invención se disolvieron cada uno en una mezcla de DMSO (10%), Cremophor (5%) y solución de glucosa (85%) y se inyectaron vía intravenosa (i. v.) (volumen de aplicación 5 ml/kg). El primer y segundo ingredientes farmacológicamente activos se administraron ya sea como la sustancia individual respectiva o ambos al mismo tiempo. Los animales se asignaron aleatoriamente a grupos de 10 para cada dosis y vehículo de prueba (DMSO (10%), Cremophor (5%) y solución de glucosa (85%)) y los umbrales de retraimiento táctil se sometieron a prueba 0,5 h antes de la administración y en varios puntos de tiempo (0,5, 1 y 3 horas) después de la inyección intravenosa. Se sometieron a prueba las patas posteriores ipsolaterales y contralaterales. La media del umbral de retraimiento para cada animal en un tiempo dado se calcula de cinco estimulaciones individuales con un filamento electrónico de von Frey. Los umbrales de retraimiento de las patas lesionadas se expresan como %MPE (Efecto máximo posible) comparando el umbral pre-fármaco de los Animales de Chung (= 0% MPE) y el umbral de control de los animales de Sham (100% MPE). Un corte se fija en 100% MPE. El efecto de cada compuesto y del vehículo se calcula para cada punto de tiempo de la prueba como el valor de %MPE inter-individuo.

Los datos (eficacia anti-alodínica (%MPE), ipsolateral, umbral de retraimiento de pata, ipsolateral y contralateral) se analizaron mediante un análisis de varianza (ANOVA por sus siglas en inglés) de dos factores con mediciones repetidas. En caso de un efecto significativo del tratamiento, se realizó un análisis post hoc con ajuste de Bonferroni. Los resultados se consideraron estadísticamente significativos si $p < 0,05$.

25 Resultados

El primer ingrediente farmacológicamente activo (0,0316 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corporal i. v.) mostró un umbral de retraimiento de la pata posterior ipsolateral con una eficacia de 20,8%MPE en 30 minutos después de la administración.

El segundo ingrediente farmacológicamente activo (0,316 mg/kg de peso corporal i. v.) mostró un umbral de retraimiento de la pata posterior ipsolateral con una eficacia de 27,9%MPE en 30 minutos después de la administración.

Cuando se administraron como una combinación, el primero y el segundo ingredientes farmacológicamente activos se sometieron a prueba en una relación fija de 1:10.000 (primero a segundo ingrediente farmacológicamente activo) en dosis de 0,0316 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corporal + 0,316 mg/kg de peso corporal i. v. del primero y el segundo ingrediente farmacológicamente activo, respectivamente. Esta administración combinada del primer y segundo ingredientes farmacológicamente activos resultó en un incremento supra-aditivo en el umbral de retraimiento de la pata posterior ipsolateral comparado con la administración de los ingredientes farmacológicamente activos individuales, lo que demuestra un efecto sinérgico, con 58%MPE en 30 minutos después de la administración.

La figura 1 muestra el %MPE en dependencia del tiempo pasado tras la administración.

- vehículo (n=10)
- ▲ Primer ingrediente farmacológicamente activo (0,0316 $\mu\text{g}/\text{kg}$, n=10)
- ▼ Segundo ingrediente farmacológicamente activo (0,0316 $\mu\text{g}/\text{kg}$, n=10)

45  Combinación del primer y segundo ingredientes farmacológicamente activos (0,0316 $\mu\text{g}/\text{kg}$, n=10 + 0,316 $\mu\text{g}/\text{kg}$, n=10)

--- Valor aditivo teórico

Los resultados experimentales que demuestran los efectos supra-aditivos de la combinación del primer y segundo ingredientes farmacológicamente activos están resumidos en la siguiente Tabla 1.

50 **Tabla 1** %MPE (Efecto máximo posible) del primer y segundo ingredientes farmacológicamente activos y de la combinación del primer y segundo ingredientes farmacológicamente activos:

%MPE			
Dosis	30 minutos (n = 10)	60 minutos (n = 10)	180 minutos (n = 10)
	Promedio SEM	Promedio SEM	Promedio SEM
Vehículo	-1,4 ± 3,6	-5,8 ± 6,0	2,9 ± 5,1
Primer ingrediente farmacológicamente activo	20,8 ± 12,4	8,3 ± 10,7	-1,3 ± 6,0
Segundo ingrediente farmacológicamente activo	27,9 ± 5,1	15,0 ± 7,1	-5,4 ± 8,5
Primer + Segundo ing. farmacológicamente activo	58,0 ± 9,4	42,4 ± 7,3	6,6 ± 7,6

Los valores experimentales de %MPE de 58,0 (30 minutos) y 42,4 (60 minutos) en el caso de la administración combinada del primer y segundo ingredientes farmacológicamente activos según la invención está por encima de los valores aditivos teóricos del %MPE de los ingredientes farmacológicamente activos individuales respectivos. Así, la interacción del primero y el segundo ingredientes farmacológicamente activos es sinérgica.

- 5 Los resultados del análisis estadístico de los datos experimentales se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2 Evaluación estadística de los datos siguiendo el análisis de varianza (ANOVA) de dos factores y análisis post hoc con ajuste de Bonferroni.

Evaluación estadística: %MPE				
Mediciones repetidas de ANOVA	Tratamiento	Tiempo		Interacción
	F(3,36) = 6,499 p = 0,001	F(2,72) = 18,985 p < 0,001		F(6,72) = 4,415 p = 0,001
Análisis post hoc ajuste de Bonferroni		30 min.	60 min.	180 min.
Vehículo + vehículo vs.	Primer ingrediente farmacológicamente activo + vehículo	p = 0,415	p = 1,000	p = 1,000
	vehículo + segundo ingrediente farmacológicamente activo	p = 0,110	p = 0,447	p = 1,000
	Primero + segundo ingrediente farmacológ. activo	p = 0,000	p = 0,001	p = 1,000

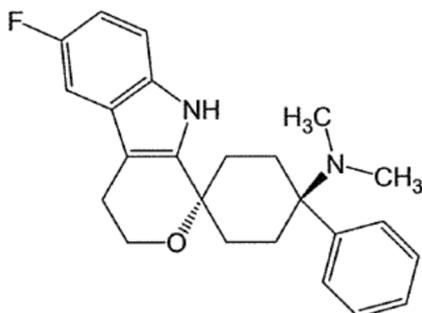
p: Nivel de significación estadística.

- 10 Como puede verse de la Tabla 2, los resultados experimentales son estadísticamente significativos ($p < 0,05$). El efecto sinérgico del primer y segundo ingredientes farmacológicamente activos según la invención se verifica por el ajuste de Bonferroni que proporciona un valor de $p < 0,05$.

Así, los efectos sinérgicos del primer y segundo ingredientes farmacológicamente activos resultan en efectos anti-nociceptivos incrementados.

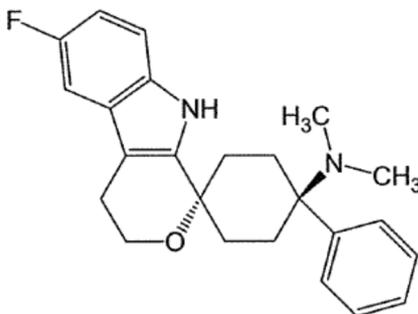
Reivindicaciones

1. Composición farmacéutica para su uso en la prevención o el tratamiento del dolor, que comprende:
 a) un primer ingrediente farmacológicamente activo seleccionado del compuesto según la fórmula
 5 (i) y las sales fisiológicamente aceptables del mismo, y



(I).

- b) un segundo ingrediente farmacológicamente activo seleccionado del grupo de gabapentinoides y las sales fisiológicamente aceptables de los mismos
2. Composición farmacéutica para su uso en la prevención o el tratamiento del dolor según la reivindicación
 10 1, caracterizada porque el primer ingrediente farmacológicamente activo es el compuesto según la fórmula química (I)



(I).

3. Composición farmacéutica para su uso en la prevención o el tratamiento del dolor según la reivindicación
 15 1 o 2, caracterizada porque el segundo ingrediente farmacológicamente aceptable se selecciona del grupo consistente en pregabalina, gabapentina, vigabatrina y las sales fisiológicamente aceptables de los mismos.
4. Composición farmacéutica para su uso en la prevención o el tratamiento del dolor según cualquiera de
 20 las reivindicaciones anteriores, que contiene el primer y segundo ingredientes farmacológicamente activos en una relación en peso tal que ejercerán un efecto terapéutico sinérgico con la administración a un paciente.
5. Composición farmacéutica para su uso en la prevención o el tratamiento del dolor según cualquiera de
 las reivindicaciones anteriores, donde la relación en peso relativa entre el primer ingrediente farmacológicamente activo y el segundo ingrediente farmacológicamente activo está en el intervalo de 1:30 a 1:1.000.000.
- 25 6. Composición farmacéutica para su uso en la prevención o el tratamiento del dolor según la reivindicación 5, donde el dolor es:
- dolor periférico, central o musculo-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 post-operatorio (post-quirúrgico), dolor de cáncer o inflamatorio.
- 5 **7.** Forma de dosificación farmacéutica para su uso en la prevención o el tratamiento del dolor que comprende la composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores.
- 8.** Forma de dosificación farmacéutica para su uso en la prevención o el tratamiento del dolor según la reivindicación 7, que contiene el primer ingrediente farmacológicamente activo en una dosis de 10 a 1.200 µg.
- 10 **9.** Forma de dosificación farmacéutica para su uso en la prevención o el tratamiento del dolor según la reivindicación 7 u 8, que contiene el segundo ingrediente farmacológicamente activo en una dosis de 0,05 a 5 g.
- 10.** Forma de dosificación farmacéutica para su uso en la prevención o el tratamiento del dolor según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, donde la dosis del primer ingrediente farmacológicamente activo está en el rango de 1:20 a 20:1 de la cantidad que es equiefectiva a la dosis del segundo ingrediente farmacológicamente activo.
- 15 **11.** Forma de dosificación farmacéutica para su uso en la prevención o el tratamiento del dolor según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, que es para la administración oral, intravenosa, intraperitoneal, transdérmica, intratecal, intramuscular, intranasal, transmucosa, subcutánea o rectal.
- 20 **12.** Kit para su uso en la prevención o el tratamiento del dolor que comprende una primera forma de dosificación farmacéutica que comprende el primer ingrediente farmacológicamente activo como se define en las reivindicaciones 1 o 2 y una segunda forma de dosificación farmacéutica que comprende el segundo ingrediente farmacológicamente activo como se define en las reivindicaciones 1 o 3.
- 25 **13.** Kit para su uso en la prevención o el tratamiento del dolor según la reivindicación 12, donde la primera y segunda formas de dosificación farmacéuticas están adaptadas para la administración simultánea o secuencial, ya sea por la misma vía de administración o por vías de administración diferentes.

