(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 660 461**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/407 (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01)
A61K 31/5375 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 25/08 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.05.2013** **PCT/EP2013/001464**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **21.11.2013** **WO13170965**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.05.2013** **E 13723003 (3)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.11.2017** **EP 2849744**

(54) Título: **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 y duloxetina**

(30) Prioridad:

18.05.2012 EP 12003937

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.03.2018

(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 2 660 461 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 y duloxetina

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un primer ingrediente farmacológicamente activo seleccionado de (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 sales fisiológicamente aceptables de la misma y un segundo ingrediente farmacológicamente activo que es un antidepresivo.

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 fisiológicamente aceptables, así como también los métodos para su preparación, son bien conocidos, por ejemplo de la WO2004/043967 y WO2008/040481. Los compuestos tienen propiedades analgésicas y son particularmente adecuados para el tratamiento del dolor agudo, visceral, neuropático o crónico (nociceptivo). La WO 2005/066183 describe compuestos relacionados estructuralmente.

El término antidepresivo, que es conocido por el experto en la técnica, incluye todas aquellas sustancias listadas en la Anatomical Therapeutic Chemical (ATC por sus siglas en inglés) bajo [N06A] como es usado por la OMS para la clasificación de ingredientes farmacéuticamente activos.

Los antidepresivos se emplean principalmente para el tratamiento de trastornos del estado de ánimo (trastornos afectivos), pero también pueden ser eficaces en el tratamiento de la ansiedad, trastornos obsesivos compulsivos, trastornos de la alimentación, insomnio, trastorno de estrés postraumático y dolor crónico. La US 2007/004795 describe composiciones farmacéuticas que comprenden duloxetina y su uso para el tratamiento de trastornos de depresión mayor y/o dolor neuropático diabético periférico. La US 2008/261984 describe el uso de S,S-reboxetina para el tratamiento del dolor.

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

También es sabido que combinaciones específicas de compuestos farmacológicamente activos ejercen efectos terapéuticos supra-aditivos (sinergísticos) 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 sinergístico pueden combinarse en una única forma de dosificación farmacéutica, por ejemplo una pastilla, incrementando así el cumplimiento del paciente.

Es un objeto de la presente invención proporcionar composiciones farmacéuticas que tienen ventajas en comparación con las composiciones farmacéuticas de la técnica anterior. En particular, las composiciones farmacéuticas deben 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.

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[ciclohexan-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina y un antidepresivo es útil para el tratamiento del dolor, especialmente dolor crónico, en particular dolor neuropático.

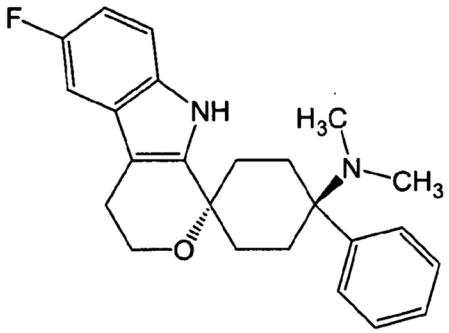
Además se ha encontrado sorprendentemente que la composición tiene un efecto terapéutico sinergístico con su administración. Por tanto, la dosis administrada total puede disminuirse de forma que se produzcan menos efectos secundarios no deseados.

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

a) un primer ingrediente farmacológicamente activo seleccionado de (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 sales fisiológicamente aceptables de la misma, y
b) un segundo ingrediente farmacológicamente activo que se slecciona de duloxetina y sales fisiológicamente aceptables de la misma.

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[ciclohexan-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina y 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-[ciclohexan-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-fenilpentametilen)-6-fluor-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol (trans).



(I).

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

El 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 puede estar presente en la composición farmacéutica según la invención en forma de sal fisiológicamente aceptable, preferentemente sal de adición de ácido, pudiendo emplearse cualquier ácido adecuado capaz de formar tal sal de adición.

La conversión de (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 una sal de adición correspondiente, por ejemplo vía reacción con un ácido adecuado, puede llevarse a cabo de forma bien conocida del experto en la técnica. 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. Por otro lado, el trimetilclorosilano en solución acuosa es también adecuado para la preparación de clorhidratos.

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

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

A menos que explícitamente se declare de otro modo, todas las cantidades del primer ingrediente farmacológicamente activo especificadas en lo siguiente son de acuerdo con la cantidad correspondiente de (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 base libre, es decir del compuesto de fórmula (I).

La composición farmacéutica según la invención comprende un segundo ingrediente farmacológicamente activo que es duloxetina o una sal fisiológicamente aceptable de la misma.

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

Los antidepresivos preferidos según la invención pueden ser transformados en las 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 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 sililos de sodio, potasio o litio, así como también sales alcalinotérreas, 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 sililos. 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 los antidepresivos, las amidas se prefieren particularmente. Los métodos adecuados para seleccionar y preparar un profármaco de una sustancia dada están descritos, por ejemplo, en “Textbook of Drug Design and Discovery, 3ª edición, 2002, capítulo 14, páginas 410-458, Editores: Krogsgaard-Larsen et al., Taylor y Francis”.

El segundo ingrediente farmacológicamente activo se selecciona del grupo que consiste en duloxetina y sales fisiológicamente aceptables de la misma.

A menos que explícitamente se declare de otro modo, todas las cantidades del segundo ingrediente farmacológicamente activo especificadas en lo siguiente se dan de acuerdo con la cantidad correspondiente del compuesto libre.

En una realización preferente, el segundo ingrediente farmacológicamente activo es el antidepresivo en forma de compuesto libre.

En otra realización preferente, el segundo ingrediente farmacológicamente activo es el antidepresivo en forma de su sal de adición clorhidrato.

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

En otra realización preferente, el segundo ingrediente farmacológicamente activo es (S)-duloxetina.

En una realización preferente, el primer ingrediente farmacológicamente activo es (1R,4R)-6’-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4’,9’-dihidro-3’H-espiro[ciclohexan-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 duloxetina.

En otra realización preferente, el primer ingrediente farmacológicamente activo es (1R,4R)-6’-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4’,9’-dihidro-3’H-espiro-[ciclohexan-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 duloxetina en forma de la sal de adición clorhidrato respectiva.

En todavía otra realización preferente, el primer ingrediente farmacológicamente activo es (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 base libre, es decir el compuesto según la fórmula (I), y el segundo ingrediente farmacológicamente activo es duloxetina en forma del compuesto libre.

En aún otra realización preferente, el primer ingrediente farmacológicamente activo es (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 una sal de adición de ácido fisiológicamente aceptable, en particular la sal clorhidrato, hemicitrato o maleato, y el segundo ingrediente farmacológicamente activo es duloxetina, preferentemente en forma del compuesto libre.

En todavía una realización preferente adicional, el primer ingrediente farmacológicamente activo es (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 una sal de adición de ácido fisiológicamente aceptable, en particular la sal clorhidrato, hemicitrato o maleato, y el segundo ingrediente farmacológicamente activo es duloxetina, preferentemente en forma de sal de adición clorhidrato.

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

El primero y 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 de acuerdo con los ingredientes farmacológicamente activos, la condición a tratar, la severidad de la condición, el paciente a tratar y si la forma de dosificación farmacéutica está diseñada para una liberación inmediata o controlada.

En una realización preferente, 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 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, más preferentemente como máximo del 0,8% en peso, aún más preferentemente como máximo del 0,5% en peso, todavía más preferentemente como máximo del 0,2% en peso, aún más preferentemente como máximo del 0,1% en peso, más preferentemente 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.

En otra realización preferente, 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 del 95% en peso, más preferentemente como máximo del 80% en peso, aún más preferentemente como máximo del 70% en peso, todavía más preferentemente como máximo del 60% en peso, aún más preferentemente como máximo del 55% en peso, más preferentemente como máximo del 50% en peso, y en particular como máximo del 45% en peso.

En todavía otra realización preferente, 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 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.

En aún otra realización preferente, 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 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.

En una realización preferente adicional, 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 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 declare 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 por peso total de la composición farmacéutica, respectivamente.

Preferentemente, en la forma de dosificación farmacéutica según la invención y la composición farmacéutica según la invención, respectivamente, la relación relativa de peso entre el primer ingrediente farmacológicamente activo y el segundo ingrediente farmacológicamente activo está en el intervalo de 1:1 a 1:100.000.000, más preferentemente 1:1 a 1:500.000, más preferentemente 1:2 a 1:100.000 y en particular 1:50 a 1:100.000.

En una realización preferente, 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 a 1:10, más preferentemente 1:2 a 1:7 y más preferentemente 1:3 a 1:6.

En otra realización preferente, 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 1:10 a 1:100, más preferentemente 1:20 a 1:85, todavía más preferentemente 1:30 a 1:75, más preferentemente 1:35 a 1:65, y en particular 1:40 a 1:60.

En todavía otra realización preferente, 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 1:10 a 1:500, más preferentemente 1:30 a 1:400, todavía más preferentemente 1:50 a 1:250, más preferentemente 1:70 a 1:150, y en particular 1:80 a 1:120.

En una realización preferente 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 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 una realización preferente 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 1:1,000 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.

En todavía una realización preferente 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 1:5.000 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.

En aún una realización preferente 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 1:900.000, 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.

En una realización preferente 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.

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 1:1 a 1:1.000.000, más preferentemente 1:1 a 1:500.000, más preferentemente 1:2 a 1:100.000 y en particular 1:50 a 1:100.000.

En una realización preferente, 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 a 1:10, más preferentemente 1:2 a 1:7 y más preferentemente 1:3 a 1:6.

En otra realización preferente, 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 1:10 a 1:100, más preferentemente 1:20 a 1:85, todavía más preferentemente 1:30 a 1:75, más preferentemente 1:35 a 1:65 y en particular 1:40 a 1:60.

En todavía otra realización preferente, 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 1:10 a 1:500, más preferentemente 1:30 a 1:400, todavía más preferentemente 1:50 a 1:250, más preferentemente 1:70 a 1:150, y en particular 1:80 a 1:120.

En aún otra realización preferente, 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 una realización preferente 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 1:1.000 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.

En todavía una realización preferente 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 1:5.000 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.

En aún una realización preferente 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 1:900.000, 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.

En otra realización preferente, 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.

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 el peso del paciente, la vía de administración, la severidad de la enfermedad y similares.

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 los expertos en la técnica. Por ejemplo, como segundo ingrediente farmacológicamente activo, la duloxetina puede preferentemente ser administrada a un paciente en una dosis diaria máxima de hasta 120 mg.

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 de otro, en una cantidad que corresponde al 75 ± 15% en peso, 75 ± 10% en peso, 75 ± 5% en peso, 50 ± 15% en peso, 50 ± 10% en peso, 50 ± 5% en peso, 25 ± 15% en peso, 25 ± 10% en peso o 25 ± 5% en peso de la dosis diaria máxima respectiva del primero y segundo ingredientes farmacológicamente activos, respectivamente.

Preferentemente, la forma de dosificación farmacéutica según la invención contiene el primer ingrediente farmacológicamente activo en una dosis desde 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.

En una realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica según la invención contiene el primer ingrediente farmacológicamente activo en una dosis dentro del intervalo de 13 ± 12 μg, más preferentemente 13 ± 10 μg, todavía más preferentemente 13 ± 8 μg, aún más preferentemente 13 ± 6 μg, aún más preferentemente 13 ± 5 μg, más preferentemente 13 ± 4 μg, y en particular 13 ± 3 μg.

En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica según la invención contiene el primer ingrediente farmacológicamente activo en una dosis dentro del intervalo de 20 ± 15 μg, más preferentemente

20 ± 13 μg, todavía más preferentemente 20 ± 12 μg, aún más preferentemente 20 ± 10 μg, aún más preferentemente 20 ± 8 μg, más preferentemente 20 ± 6 μg y en particular 20 ± 5 μg.

En todavía otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica según la invención contiene el primer ingrediente farmacológicamente activo en una dosis dentro del intervalo de 40 ± 35 μg, más preferentemente 40 ± 30 μg, todavía más preferentemente 40 ± 25 μg, aún más preferentemente 40 ± 20 μg, aún más preferentemente 40 ± 15 μg, más preferentemente 40 ± 10 μg y en particular 40 ± 5 μg.

En aún otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica según la invención contiene el primer ingrediente farmacológicamente activo en una dosis dentro del intervalo de 60 ± 50 μg, más preferentemente 60 ± 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.

En una realización preferente adicional, la forma de dosificación farmacéutica según la invención contiene el primer ingrediente farmacológicamente activo en una dosis dentro del 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.

En todavía una realización preferente adicional, la forma de dosificación farmacéutica según la invención contiene el primer ingrediente farmacológicamente activo en una dosis dentro del 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 aún una realización preferente adicional, la forma de dosificación farmacéutica según la invención contiene el primer ingrediente farmacológicamente activo en una dosis dentro del 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.

En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica según la invención contiene el primer ingrediente farmacológicamente activo en una dosis dentro del 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.

En todavía otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica según la invención contiene el primer ingrediente farmacológicamente activo en una dosis dentro del 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.

En aún otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica según la invención contiene el primer ingrediente farmacológicamente activo en una dosis dentro del 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.

En una realización preferente adicional, la forma de dosificación farmacéutica según la invención contiene el primer ingrediente farmacológicamente activo en una dosis dentro del 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.

En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica según la invención contiene el primer ingrediente farmacológicamente activo en una dosis dentro del 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.

En todavía otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica según la invención contiene el primer ingrediente farmacológicamente activo en una dosis dentro del 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 aún otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica según la invención contiene el primer ingrediente farmacológicamente activo en una dosis dentro del 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.

En una realización preferente adicional, la forma de dosificación farmacéutica según la invención contiene el primer ingrediente farmacológicamente activo en una dosis dentro del 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 desde 1 mg a 1.000 mg, más preferentemente 2 mg a 800 mg, todavía más preferentemente 3 mg a 700 mg, más preferentemente 4 mg a 600 mg y en particular de 5 mg a 500 mg.

En una realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica según la invención contiene el segundo ingrediente farmacológicamente activo en una dosis dentro del intervalo de 5 ± 4 mg, más preferentemente 5 ± 3 mg y más preferentemente 5 ± 2 mg.

En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica según la invención contiene el segundo ingrediente farmacológicamente activo en una dosis dentro del intervalo de 10 ± 8 mg, más preferentemente 10 ± 7 mg, todavía más preferentemente 10 ± 6 mg, aún más preferentemente 10 ± 5 mg y más preferentemente 10 ± 4 mg.

En todavía otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica según la invención contiene el segundo ingrediente farmacológicamente activo en una dosis dentro del intervalo de 20 ± 15 mg, más preferentemente 20 ± 12 mg, todavía más preferentemente 20 ± 10 mg y más preferentemente 20 ± 8 mg.

En aún otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica según la invención contiene el segundo ingrediente farmacológicamente activo en una dosis dentro del intervalo de 35 ± 20 mg, más preferentemente 35 ± 18 mg, todavía más preferentemente 35 ± 15 mg, aún más preferentemente 35 ± 12 mg, aún más preferentemente 35 ± 10 mg y más preferentemente 35 ± 8 mg.

En una realización preferente adicional, la forma de dosificación farmacéutica según la invención contiene el segundo ingrediente farmacológicamente activo en una dosis dentro del intervalo de 50 ± 40 mg, más preferentemente 50 ± 35 mg, todavía más preferentemente 50 ± 30 mg, aún más preferentemente 50 ± 25 mg, aún más preferentemente 50 ± 20 mg, más preferentemente 50 ± 15 mg, y en particular 50 ± 10 mg.

En todavía una realización preferente adicional, la forma de dosificación farmacéutica según la invención contiene el segundo ingrediente farmacológicamente activo en una dosis dentro del intervalo de 75 ± 55 mg, más preferentemente 75 ± 45 mg, todavía más preferentemente 75 ± 35 mg, aún más preferentemente 75 ± 25 mg y más preferentemente 75 ± 15 mg.

En aún una realización preferente adicional, la forma de dosificación farmacéutica según la invención contiene el segundo ingrediente farmacológicamente activo en una dosis dentro del intervalo de 100 ± 150 mg, más preferentemente 100 ± 120 mg, todavía más preferentemente 100 ± 100 mg, aún más preferentemente 100 ± 80 mg, aún más preferentemente 100 ± 60 mg, más preferentemente 100 ± 40 mg, y en particular 100 ± 20 mg.

En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica según la invención contiene el segundo ingrediente farmacológicamente activo en una dosis dentro del intervalo de 150 ± 100 mg, más preferentemente 150 ± 80 mg, todavía más preferentemente 150 ± 60 mg, aún más preferentemente 150 ± 40 mg, más preferentemente 150 ± 30 mg y en particular 150 ± 25 mg.

En todavía otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica según la invención contiene el segundo ingrediente farmacológicamente activo en una dosis dentro del intervalo de 200 ± 150 mg, más preferentemente 200 ± 130 mg, todavía más preferentemente 200 ± 110 mg, aún más preferentemente 200 ± 90 mg, aún más preferentemente 200 ± 70 mg, más preferentemente 200 ± 60 mg y en particular 200 ± 50 mg.

En aún otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica según la invención contiene el segundo ingrediente farmacológicamente activo en una dosis dentro del intervalo de 250 ± 200 mg, más preferentemente 250 ± 180 mg, todavía más preferentemente 250 ± 150 mg, aún más preferentemente 250 ± 125 mg, aún más preferentemente 250 ± 100 mg, más preferentemente 250 ± 75 mg y en particular 250 ± 50 mg.

En una realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica según la invención contiene el segundo ingrediente farmacológicamente activo en una dosis dentro del 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 ± 100 mg, más preferentemente 300 ± 75 mg y en particular 300 ± 50 mg.

En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica según la invención contiene el segundo ingrediente farmacológicamente activo en una dosis dentro del intervalo de 500 ± 400 mg, más preferentemente 500 ± 300 mg, todavía más preferentemente 500 ± 200 mg, aún más preferentemente 500 ± 150 mg, aún más preferentemente 500 ± 100 mg, más preferentemente 500 ± 75 mg y en particular 500 ± 50 mg.

En todavía otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica según la invención contiene el segundo ingrediente farmacológicamente activo en una dosis dentro del intervalo de 750 ± 500 mg, más preferentemente 750 ± 400 mg, todavía más preferentemente 750 ± 250 mg, aún más preferentemente 750 ± 100 mg, aún más preferentemente 750 ± 75 mg, más preferentemente 750 ± 50 mg y en particular 750 ± 25 mg.

En aún otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica según la invención contiene el segundo ingrediente farmacológicamente activo en una dosis dentro del 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.

En una realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica contiene duloxetina, preferentemente (S)-duloxetina como segundo ingrediente farmacológicamente activo en una dosis dentro del intervalo de 10 mg a 800 mg, más preferentemente en el intervalo de 15 mg a 500 mg, aún más preferentemente en el intervalo de 20 mg a 400 mg, más preferentemente en el intervalo de 30 mg a 300 mg, y en particular en el intervalo de 40 mg a 200 mg.

En la forma de dosificación farmacéutica según la invención, la dosis del primer ingrediente farmacológicamente activo está preferentemente dentro del 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. Una persona experta 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 el segundo ingrediente farmacológicamente activo.

Por ejemplo, cuando la dosis del segundo ingrediente farmacológicamente activo que está contenido en la forma de dosificación farmacéutica según la invención asciende a por ejemplo 30 mg y proporciona un efecto analgésico E cuando se administra solo en 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 por ejemplo de 4 μg, la dosificación del primer ingrediente farmacológicamente activo contenido en la forma de dosificación farmacéutica según la invención puede variar desde 0,2 μg (4 μg/20) a 80 μg (20·4 μg).

En una realización preferente, la dosis del primer ingrediente farmacológicamente activo está dentro del intervalo de 1:15 a 15:1, preferentemente dentro del intervalo de 1:10 a 10:1, más preferentemente dentro del intervalo de 1:8 a 8:1, todavía más preferentemente dentro del intervalo de 1:6 a 6:1, aún más preferentemente dentro del intervalo de 1:4 a 4:1, más preferentemente dentro del intervalo de 1:3 a 3:1, y en particular preferentemente dentro del intervalo de 1:2 a 2:1, de la cantidad que es equieficaz a la dosis del segundo ingrediente farmacológicamente activo.

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 preferente, la forma de dosificación farmacéutica según la invención es para la administración oral.

En otra realización preferente, 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 según la invención y la composición farmacéutica según la invención, respectivamente, pueden ser sólidas, semi-sólidas o líquidas.

La forma de dosificación farmacéutica según la invención y la composición farmacéutica según la invención, respectivamente, pueden contener agentes auxiliares, por ejemplo, vehículos, cargas, disolventes, diluentes, colorantes y/o aglutinantes. La selección de los agentes auxiliares y de la cantidad a emplear de los mismos depende, por ejemplo, de cómo se van a administrar el primero y segundo ingredientes farmacológicamente activos, por ejemplo oralmente, intravenosamente, intraperitonealmente, intradérmicamente, transdérmicamente, intratecalmente, intramuscularmente, intranasalmente, transmucosamente, subcutáneamente, rectalmente o localmente.

Agentes auxiliares adecuados son en particular cualquier sustancia conocida por el experto en la técnica útil para preparar 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, alcohol 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 cacahuate, aceite de soja, lecitina, lactato de sodio, polioxietileno y polipropilen 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, ioduro de potasio, talco, caolín, pectina, crospovidona, agar y bentonita.

Las formas de dosificación farmacéutica que son 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, pelets, 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 equipadas con un recubrimiento entérico.

Las formas de dosificación farmacéutica que son adecuadas para la administración parenteral, tópica e inhalatoria incluyen, pero no están limitadas a, soluciones, suspensiones, preparaciones secas que se pueden reconstituir fácilmente 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 para promover la penetración en la piel, son ejemplos de formas de dosificación adecuadas para la administración percutánea.

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

En una realización preferente, 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 con menor frecuencia.

En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica según la invención está adaptada para su administración con menos frecuencia que una vez al día, preferentemente tres veces durante cuatro días (3/4), dos veces durante tres días (2/3), tres veces durante cinco días (3/5), una vez durante dos días (1/2), tres veces en una semana (3/7), dos veces durante cinco días (2/5), una vez durante tres días (1/3), dos veces en una semana (2/7), una vez durante cuatro días (1/4), una vez durante cinco días (1/5), una vez durante seis días (1/6), o una vez en una semana (1/7). De acuerdo con esta realización, la administración una vez durante dos días (1/2) es particularmente preferente.

En todavía otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica según la invención es para la administración una vez al día.

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

En una realización preferente adicional, la forma de dosificación farmacéutica según la invención es para la administración tres veces al día.

En todavía una realización preferente adicional, la forma de dosificación farmacéutica según la invención es para la administración menos frecuentemente que una vez al día, preferentemente tres veces durante cinco días (3/5) o una vez durante dos días (1/2).

Particularmente cuando el segundo ingrediente farmacológicamente activo es duloxetina o reboxetina, la forma de dosificación farmacéutica según la invención es preferentemente para la administración una vez, dos veces o tres veces al día.

Para el propósito de la especificación, “administración tres veces al día” (tid) 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 tres formas de dosificación farmacéutica al día, donde el intervalo de tiempo entre la administración consecutiva de dos formas de dosificación farmacéutica es de al menos 3 horas, preferentemente al menos 4 horas, más preferentemente no menos de 6 horas y en particular aproximadamente 8 horas.

Para el propósito de la especificación, “administración dos veces al día” (bid) 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 farmacéutica al día, donde el intervalo de tiempo entre la administración consecutiva de dos formas de dosificación farmacéutica es de al menos 6 horas, preferentemente al menos 8 horas, más preferentemente al menos 10 horas y en particular aproximadamente 12 horas.

Para el propósito de la especificación, “administración una vez al día” (sid) 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, donde el intervalo de tiempo entre la administración consecutiva de dos formas de dosificación farmacéutica es de al menos 18 horas, preferentemente al menos 20 horas, más preferentemente al menos 22 horas y en particular aproximadamente 24 horas.

El experto es totalmente consciente de que los regímenes de administración descritos arriba pueden realizarse 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 que a administrar en un punto de tiempo particular o, alternativamente, administrar una multitud de unidades de dosificación, es decir dos, tres o más unidades de dosificación, la suma de la multitud de unidades de dosificación conteniendo la cantidad total del primer ingrediente farmacológicamente activo y del segundo ingrediente farmacológicamente activo a administrar en el punto de tiempo particular, donde las unidades de dosificación individuales están adaptadas para la administración simultánea o la administración dentro de un corto periodo de tiempo, por ejemplo dentro de 5, 10 o 15 minutos.

En lo siguiente, la dosis del primero 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 curso 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 al día (n = 2) corresponde a una dosis de 50 μg.

En una realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica según la invención es para la administración con menos frecuencia que una vez al día (n = 3/4, 2/3, 3/5 o 1/2), donde la forma de dosificación farmacéutica contiene el primer ingrediente farmacológicamente activo en una dosis desde 15/n a 100/n μg, preferentemente 20/n a 80/n μg, y el segundo ingrediente farmacológicamente activo en una dosis desde 1/n a 1.000/n μg. De acuerdo con esta realización, la forma de dosificación farmacéutica según la invención es preferentemente para la administración oral, preferentemente en forma de pastilla.

En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica según la invención es para la administración una vez al día (n = 1), donde la forma de dosificación farmacéutica contiene el primer ingrediente farmacológicamente activo en una dosis desde 15/n a 100/n μg, preferentemente 20/n a 80/n μg, y el segundo ingrediente farmacológicamente activo en una dosis desde 1/n a 1.000/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 pastilla.

En todavía otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica según la invención es para la administración múltiple al día (n = 2, 3, 4, 5 o 6), donde la forma de dosificación farmacéutica contiene el primer ingrediente farmacológicamente activo en una dosis desde 15/n a 100/n μg, preferentemente 20/n a 80/n μg, y el segundo ingrediente farmacológicamente activo en una dosis desde 1/n a 1.000/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 pastilla.

En aún otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica según la invención es para la administración con menos frecuencia que una vez al día (n = 3/4, 2/3, 3/5 o 1/2), donde la forma de dosificación farmacéutica contiene el primer ingrediente farmacológicamente activo en una dosis desde 150/n a 1.200/n μg, preferentemente 200/n a 800/n μg, y el segundo ingrediente farmacológicamente activo en una dosis desde 1/n a 1.000/n μg. De acuerdo con esta realización, la forma de dosificación farmacéutica según la invención es preferentemente para la administración oral, preferentemente en forma pastilla.

En una realización preferente adicional, la forma de dosificación farmacéutica según la invención es para la administración una vez al día (n = 1), donde la forma de dosificación farmacéutica contiene el primer ingrediente farmacológicamente activo en una dosis desde 150/n a 1.200/n μg, preferentemente 200/n a 800/n μg, y el segundo ingrediente farmacológicamente activo en una dosis desde 1/n a 1.000/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 pastilla.

En todavía una realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica según la invención es para la administración múltiple al día (n = 2, 3, 4, 5 o 6), donde la forma de dosificación farmacéutica contiene el primer ingrediente farmacológicamente activo en una dosis desde 150/n a 1.000/n μg, preferentemente 200/n a 800/n μg, y el segundo ingrediente farmacológicamente activo en una dosis desde 1/n a 1.000/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 pastilla.

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, 37ºC, 900 ml de jugo gástrico artificial, pH 6,8.

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 liberarse 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 por los expertos en la técnica.

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 usando materiales, medios, dispositivos y procesos bien conocidos en la técnica anterior de las formas de dosificación farmacéuticas.

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” significa que los ingredientes farmacológicamente activos se distribuyen uniformemente en la composición completa, de

modo que la composición puede fácilmente dividirse en unidades de dosificación igualmente eficaces, tales 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 estar recubiertas o compuestas de otro modo para proporcionar una forma de dosificación de liberación controlada.

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 control de liberación osmótico 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, que en consecuencia se libera antes. En un sistema de liberación 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 entran en contacto con el medio de liberación, es/son semipermeables, preferentemente está dotadas de un recubrimiento semipermeable, de modo que la o las superficies es/son permeables al medio de liberación, pero esencialmente, con preferencia completamente, impermeables al ingrediente farmacológicamente activo contenido en el núcleo, la o las superficies y/u opcionalmente el recubrimiento que comprende al menos una 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 dotadas de un recubrimiento que contiene y libera el otro ingrediente farmacológicamente activo. Preferentemente esto significa un sistema en forma de pastilla que comprende una abertura de liberación, un núcleo que contiene el primero o el segundo ingrediente farmacológicamente activo, una porción 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 de control impulsados osmóticamente se describen en, por ejemplo las Patentes US 4.765.989, 4.783.337 y 4.612.008.

Otro ejemplo de una forma de dosificación farmacéutica adecuada es una pastilla de matriz de gel. Ejemplos adecuados se proporcionan en las patentes US 4.389.393, 5.330.761, 5.399.362, 5.472.711 y 5.455.046. Es particularmente adecuada 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 primero o segundo ingrediente farmacológicamente activo, está distribuido en la región exterior (la porción que entra en contacto con el medio de liberación más rápidamente) de la matriz y el otro 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 un 1 a 80% en peso de uno o más polímeros hidrofílicos o hidrofóbicos como formadores de matriz 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.

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

En otra realización preferente, 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 conseguirse empleando los métodos mencionados anteriormente, por ejemplo el sistema de liberación de control osmótico que provee el primer ingrediente farmacológicamente activo en el recubrimiento y el segundo ingrediente farmacológicamente activo en el núcleo, o como 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 la parte interior de la matriz.

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

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 en la prevención o el tratamiento del dolor, trastornos del estado de ánimo y ansiedad.

En una realización preferente, 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 es preferentemente:

- 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), de cáncer o inflamatorio.

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.

Preferentemente, el dolor se selecciona del grupo que consiste 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 siguiente, las dosis del primero 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.

En una realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica es para su uso en el tratamiento del dolor neuropático, que puede estar opcionalmente acompañado de 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 1/n mg a 1.000/n mg.

En una realización preferente, 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 duloxetina, preferentemente (S)-duloxetina, 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 10/n mg a 300/n mg, más preferentemente en el intervalo de 15/n mg a 250/n mg, aún más preferentemente en el intervalo de 20/n mg a 200/n mg, más preferentemente en el intervalo de 25/n mg a 150/n mg y en particular en el intervalo de 30/n mg a 130/n mg.

En todavía otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica es para su uso en el tratamiento del dolor nociceptivo, que puede estar 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 reañlización, la dosis del segundo ingrediente farmacológicamente activo contenido en la forma de dosificación farmacéutica preferentemente está en el intervalo de 1/n mg a 1.000/n mg.

En una realización preferente, 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 duloxetina, preferentemente (S)-duoxetina, 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 10/n mg a 300/n mg, más preferentemente en el intervalo de 15/n mg a 250/n mg, aún más preferentemente en el intervalo de 20/n mg a 200/n mg, más preferentemente en el intervalo de 25/n mg a 150/n mg y en particular en el intervalo de 30/n mg a 130/n mg.

Preferentemente, la composición farmacéutica contiene el primero y el segundo ingredientes farmacológicamente activos en una relación de peso tal que ejercerán un efecto terapéutico sinergístico con la administración a un paciente. Así, el término “efecto terapéutico sinergístico” puede referirse a un efecto terapéutico sinergístico con respecto a la prevención o el tratamiento del dolor (efecto analgésico sinergístico), un efecto terapéutico sinergístico con respecto a la prevención o el tratamiento de la ansiedad (efecto ansiolítico sinergístico), así como también a un efecto terapéutico sinergístico con respecto a la prevención o el tratamiento de la depresión (efecto anti-depresivo sinergístico). Las relaciones en peso adecuadas de los ingredientes farmacológicamente activos que generan el efecto terapéutico sinergístico pueden ser determinadas por métodos bien conocidos por los expertos en la técnica.

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 preferentemente dos veces o una vez al día, preferentemente la administración oral de la forma de dosificación farmacéutica según la invención a un sujeto que lo necesita.

En una realización particular preferente,

- el primer ingrediente farmacológicamente activo es (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 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 duloxetina en forma de compuesto libre o sal clorhidrato; y/o
- la composición farmacéutica y la forma de dosificación farmacéutica, respectivamente, contienen el primer ingrediente farmacológicamente activo en una dosis desde 20 μg a 80 μg o desde 80 μg a 200 μg o desde 200 μg a 800 μg o desde 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 desde 1 mg a 1.000 mg, y/o
- la relación relativa en peso entere el primer ingrediente farmacológicamente activo y el segundo ingrediente farmacológicamente activo está en el intervalo de 1:1 a 1:1.000,000, preferentemente 1:2 a 1:100.000 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, la ansiedad o trastornos del ánimo; y/o
- la composición farmacéutica es para su uso en el tratamiento del dolor, siendo el dolor 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), 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 relación en peso tal que, con la administración a un paciente, ejercerán un efecto terapéutico sinergístico; y/o
- 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
- 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 comprende 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.

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 separados, se proporcionan en una forma de presentación común, por ejemplo un envase.

Preferentemente, la primera y la segunda formas de dosificación farmacéuticas están adaptadas para la 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 formas de dosificación farmacéuticas se administran ya sea por la misma vía o una vía de administración diferente.

Para los propósitos de la especificación, el término “administración simultánea” preferentemente se refiere a una administración de la primera y la segunda formas de dosificación farmacéuticas 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 farmacéuticas dentro de un lapso de tiempo de más de 15 minutos entre sí.

En una realización preferente, la primera y la segunda formas de dosificación farmacéuticas se adaptan para la administración al paciente por la misma vía.

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

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

En otra realización preferente, la primera y la segunda formas de dosificación farmacéuticas se administran secuencialmente.

En una realización preferente, la primera y/o la segunda formas de dosificación farmacéuticas se adaptan para la administración con menos frecuencia que una vez al día.

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

En todavía otra realización preferente, la primera y/o la segunda formas de dosificación farmacéuticas se adaptan para la administración múltiple al día, en particular dos veces o tres veces al día.

En una realización preferente, 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.

Las vías de administración adecuadas de las formas de dosificación farmacéutica 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 preferente, una o ambas formas de dosificación farmacéutica contenidas en el kit son para la administración oral.

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

En una realización preferente, la primera y la segunda formas de dosificación farmacéuticas son para la administración oral simultánea con menos frecuencia que una vez al día.

En otra realización preferente, la primera y la segunda formas de dosificación farmacéutica son para la administración oral secuencial con menos frecuencia que una vez al día.

En todavía otra realización preferente, la primera y la segunda formas de dosificación farmacéuticas son para la administración secuencial con menos frecuencia que una vez al día, donde la primera y segunda formas de dosificación farmacéutica están adaptadas para la administración por vía diferentes, por ejemplo la administración oral y parenteral.

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

En una realización preferente adicional, la primera y la segunda formas de dosificación farmacéuticas son en cada caso para la administración oral secuencial una vez al día.

En otra realización preferente, la primera y la segunda formas de dosificación farmacéuticas son para la administración secuencial una vez al día cada una, donde la primera y la segunda formas de dosificación farmacéutica están adaptadas para la administración por vías diferentes, por ejemplo administración oral y parenteral.

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

En una realización preferente adicional, la primera y la 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.

En otra realización preferente, la primera y la segunda formas de dosificación farmacéutica son para la administración secuencial múltiple 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 administración oral y parenteral.

Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente la invención pero no se deben interpretar como limitantes de su alcance.

Métodos Farmacológicos

Experimentos in vivo de acuerdo con Chung

A continuación, todas las cantidades del primer ingrediente farmacológicamente activo se especifican como sal hemicitrato.

Como segundo ingrediente farmacológicamente activo se emplea reboxetina (ejemplo comparativo) y duloxetina.

La duloxetina se utilizó en forma de (S)-enantiómero.

A continuación, cuando el segundo ingrediente farmacológicamente activo es (S)-duloxetina, todas las cantidades se especifican como sal clorhidrato.

A continuación, cuando el segundo ingrediente farmacológicamente activo es reboxetina, todas las cantidades se especifican como sal mesilato.

Las relaciones de peso del primero y segundo ingrediente farmacológicamente activo que darán lugar a un efecto supra-aditivo/efecto sinergístico pueden determinarse en la prueba de Kim & Chung (Kim SH, Chung JM, 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 realizaron ligaduras en los nervios espinales L5/L6 izquierdos de ratas machos Sprague-Dawley (140-160 g 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 con un anestesiómetro electrónico de von Frey (Somedic, Schweden). Después de la prueba y la medición de la línea base, se disolvieron 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 y el segundo ingrediente farmacológicamente activo según la invención en cada caso en una mezcla de DMSO (10%), Cremophor (5%) y una solución de glucosa (85%) y se inyectaron vía intravenosa (i.v.) (volumen de aplicación 5 ml/kg). El

primero y el 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 ensayo de dosis y vehículo (DMSO (10%), Cremophor (5%) y solución de glucosa (85%)) y se comprobaron los umbrales de retraimiento táctil 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 a partir de cinco estimulaciones individuales con el 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). El 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 %MPE inter-individuo.

Los datos (eficacia anti-alodínica (%MPE) ipsolateral, umbral de retraimiento de pata, ipsolateral y contralateral) se analizaron por un análisis de varianza (ANOVA) 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 $p < 0,05$.

Resultados

a) Duloxetina como segundo ingrediente farmacológicamente activo

El primer ingrediente farmacológicamente activo (0,0316 μg/kg de peso corporal i.v.) mostró un umbral de retraimiento de la pata posterior ipsolateral con una eficacia de 21,0%MPE 30 minutos después de la administración.

El segundo ingrediente farmacológicamente activo (0,100 mg/kg de peso corporal i. v.) mostró un umbral de retraimiento de la pata posterior ipsolateral con una eficacia de 25,3%MPE 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 1:3.164 (primero a segundo ingrediente farmacológicamente activo) en dosis de 0,0316 μg/kg de peso corporal + 0,100 mg/kg de peso corporal i. v. del primero y segundo ingrediente farmacológicamente activo, respectivamente. Esta administración combinada del primero y segundo ingredientes farmacológicamente activos resultó en un incremento supra-aditivo del umbral de retraimiento de la pata posterior ipsolateral comparado con la administración de los ingredientes farmacológicamente activos individuales. que demuestra un efecto sinergístico con 54,7%MPE 30 minutos después de la administración.

La Figura 1 muestra el %MPE en dependencia del tiempo transcurrido tras la administración.

- ● Vehículo (n = 10)
- ▲ Primer ingrediente farmacológicamente activo (0,0316 μg/kg, n = 10)
- ▼ Segundo ingrediente farmacológicamente activo (0,100 mg/kg, n = 10)
- ⬡ Combinación del primero y segundo ingredientes farmacológicamente activos (0,0316 μg/kg + 0,100 mg/kg, n = 10)
- -- Valor aditivo teórico

Los resultados experimentales que demuestran los efectos supra-aditivos de la combinación del primero y el segundo ingredientes farmacológicamente activos se resumen en la siguiente Tabla 1.

Tabla 1: %MPE (Efecto máximo posible) del primero y segundo ingredientes farmacológicamente activos y la combinación del primero 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	-1,5 ± 3,6	-5,9 ± 6,1	3,0 ± 5,1

Primer ingrediente farmacológ. activo	21,0 ± 12,5	8,4 ± 10,9	-1,4 ± 6,1
Segundo ingrediente farmacológ. activo	25,3 ± 12,4	15,1 ± 7,6	10,8 ± 6,7
Primero + Segundo ingrediente farmacológ. activo	54,7 ± 10,3	20,6 ± 7,4	5,1 ± 6,2

El valor experimental %MPE de 54,7 (30 minutos) en el caso de la administración combinada del primero y segundo ingredientes farmacológicamente activos según la invención está por encima del valor aditivo teórico del %MPE de los ingredientes farmacológicamente activos individuales respectivos. Así, la interacción del primero y segundo ingredientes farmacológicamente activos es sinergística.

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) = 3,576 p = 0,023	F(2,72) = 10,226 p = 0,000	F(6,72) = 2,935 p = 0,013	
Análisis post hoc ajuste de Bonferroni		30 min	60 min	180 min
Vehículo + vehículo vs.	Primer ingrediente farmacológ. activo + vehículo	p = 0,822	p = 1,000	p = 1,000
	vehículo + segundo ingrediente farmacológ. activo	p = 0,455	p = 0,460	p = 1,000
	Primero + segundo ingrediente farmacológ. activo	p = 0,003	p = 0,165	p = 1,000
p: nivel de significación estadística				

Como puede verse en la Tabla 2, los resultados experimentales son estadísticamente significativos ($p < 0,05$). El efecto sinergístico del primero 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 sinergísticos del primero y segundo ingredientes farmacológicamente activos resultan en efectos anti-nociceptivos incrementados.

b) Reboxetina como segundo ingrediente farmacológicamente activo (ejemplo comparativo)

El primer ingrediente farmacológicamente activo (0,0316 μg/kg de peso corporal i. v.) mostró un umbral de retraimiento de la pata posterior ipsolateral con una eficacia de 20,9%MPE 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 25,7%MPE 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 μg/kg de peso corporal + 0,316 mg/kg de peso corporal i. v. del primero y segundo ingredientes farmacológicamente activos, respectivamente. Esta administración combinada del primero y segundo ingredientes farmacológicamente activos resultó en un umbral de retraimiento de la pata posterior ipsolateral de 34,4%MPE 30 minutos después de la administración. Ninguno de los tratamientos resultó en un incremento estadísticamente significativo en los umbrales de retraimiento de la pata.

La Figura 2 muestra el %MPE en dependencia del tiempo transcurrido tras la administración.

- ● Vehículo (n = 10)
- ▲ Primer ingrediente farmacológicamente activo (0,0316 µg/kg, n = 10)
- ▼ Segundo ingrediente farmacológicamente activo (0,316 mg/kg, n = 10)
- ⬡ Combinación del primero y segundo ingredientes farmacológicamente activos (0,0316 µg/kg + 0,316 mg/kg, n = 10)
- -- Valor aditivo teórico

Los resultados experimentales de la combinación del primero y segundo ingredientes farmacológicamente activos se resumen en la siguiente Tabla 3.

Tabla 3: %MPE (Efecto máximo posible) del primero y segundo ingredientes farmacológicamente activos y la combinación del primero 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	-1,5 ± 3,6	-5,8 ± 6,1	3,0± 5,1
Primer ingrediente farmacológicamente activo	20,9 ± 12,5	8,4 ± 10,8	-1,4 ± 6,1
Segundo ingrediente farmacológicamente activo	25,7 ± 12,8	0,1 ± 10,6	-1,7 ± 6,1
Primero + Segundo ingrediente farmacológ. activo	34,4 ± 11,1	12,1 ± 13,4	-1,5 ± 6,0

Los resultados del análisis estadístico de los datos experimentales se resumen en la Tabla 4.

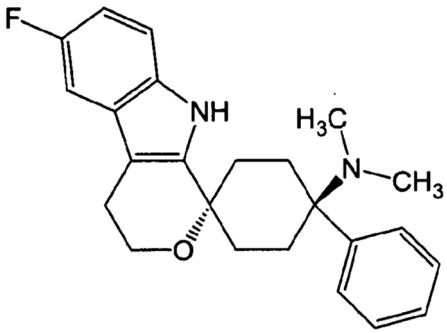
Tabla 4: Evaluación estadística de los datos siguiendo el análisis de varianza (ANOVA) de dos factores y análisis post hoc con ajuste de Bonferroni.

Evaluación estadística: %MPE				
Mediciones repetidas de ANOVA	Tratamiento	Tiempo	Interacción	
	F(3,36) = 0,935 p = 0,434	F(2,72) = 8,365 p = 0,001	F(6,72) = 1,495 p = 0,192	
Análisis post hoc ajuste de Bonferroni		30 min	60 min	180 min
Vehículo + vehículo vs.	Primer ingrediente farmacológicamente activo + vehículo	p = 0,887	p = 1,000	p = 1,000
	vehículo + segundo ingrediente farmacológ. activo	p = 0,484	p = 1,000	p = 1,000
	Primero + segundo ingrediente farmacológ. activo	p = 0,183	p = 1,000	p = 1,000
p: Nivel de significación estadística.				

Reivindicaciones

1. Composición farmacéutica que comprende:

a) un primer ingrediente farmacológicamente activo seleccionado del compuesto de fórmula química (I) y sales fisiológicamente aceptables del mismo,

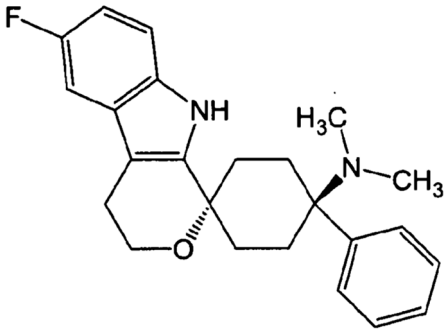


(I).

y

b) un segundo ingrediente farmacológicamente activo seleccionado del grupo consistente en duloxetina y sales farmacéuticamente aceptables de la misma.

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



(I).

3. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que contiene el primero y el segundo ingredientes farmacológicamente activos en una relación en peso tal que ejercerán un efecto terapéutico sinergístico con su administración a un paciente.

4. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la relación relativa en peso entre el primer ingrediente farmacológicamente activo y el segundo ingrediente farmacológicamente activo está dentro del intervalo de 1:1 a 1.000.000.

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, caracterizada porque 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), de cáncer o inflamatorio.

7. Forma de dosificación farmacéutica que comprende la composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

8. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 7, que contiene el primer ingrediente farmacológicamente activo en una dosis de 10 a 1.200 μg.

9. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 7 u 8, que contiene el segundo ingrediente farmacológicamente activo en una dosis de 1 mg a 1.000 mg.

10. Kit que comprende una primera forma de dosificación farmacéutica que comprende el primer ingrediente farmacológicamente activo según la reivindicación 1 o 2 y una segunda forma de dosificación farmacéutica que comprende el segundo ingrediente farmacológicamente activo tal como se define en la reivindicación 1.

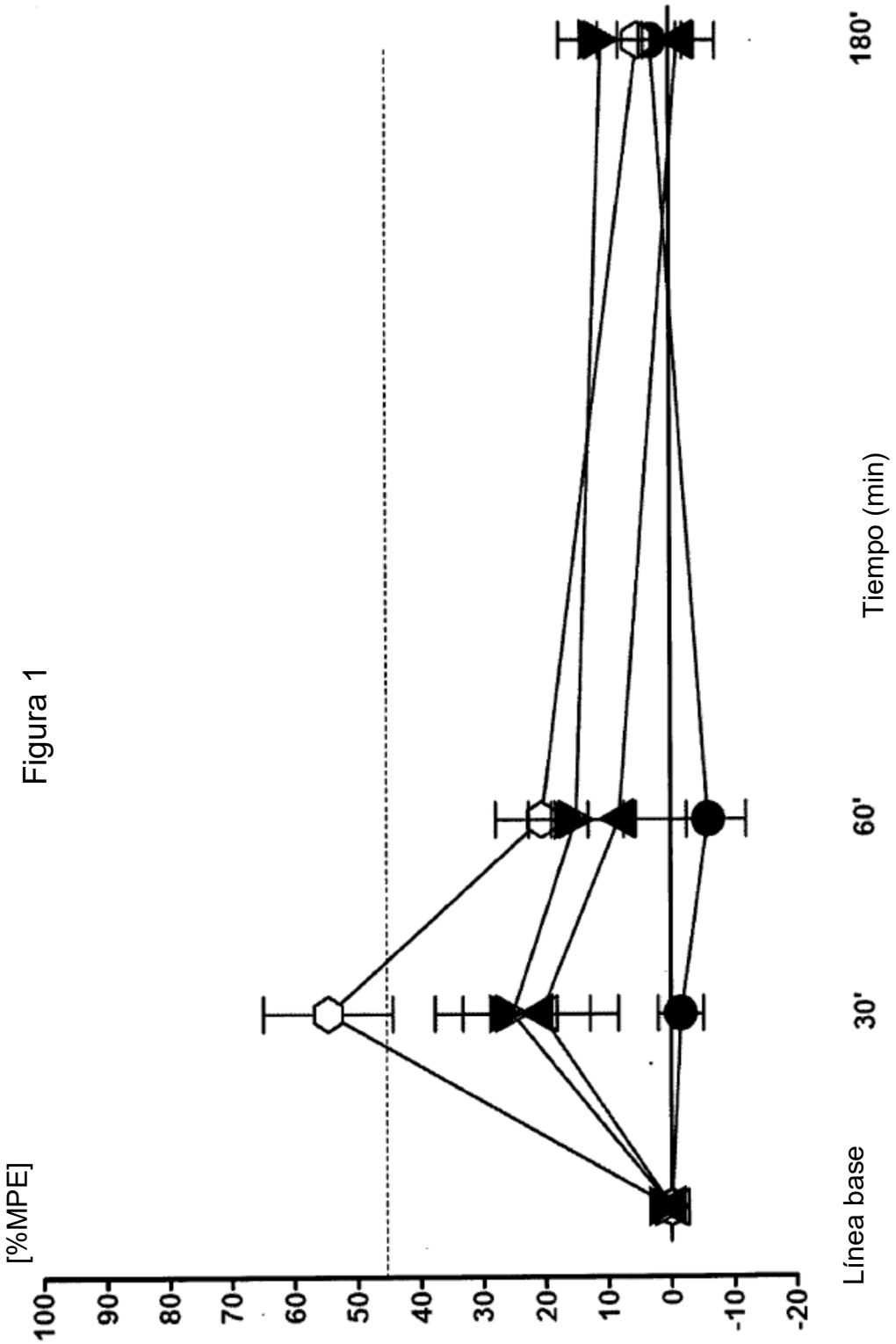
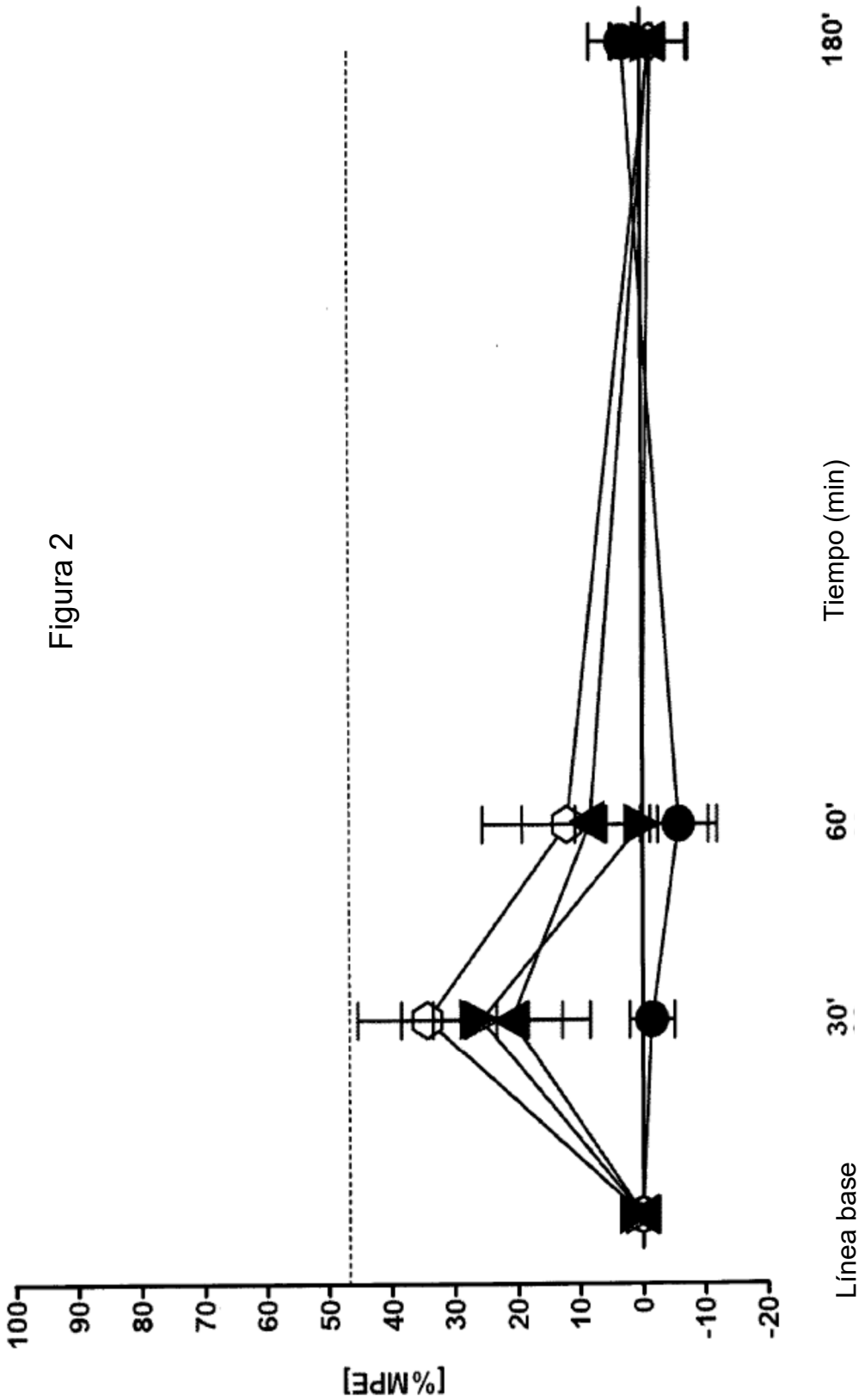

[%MPE]
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
-10
-20
Línea base
30'
60'
180'
Tiempo (min)

Figura 1

Figura 2


[%MPE]
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
-10
-20
Línea base
30'
60'
180'
Tiempo (min)