

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 624 220**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/27 (2006.01)
A61K 31/407 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 25/08 (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)
A61K 31/165 (2006.01)
A61K 31/4015 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.05.2013 PCT/EP2013/001471**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **21.11.2013 WO13170972**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.05.2013 E 13723004 (1)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.02.2017 EP 2852384**

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

(30) Prioridad:

**18.05.2012 EP 12003898
15.03.2013 EP 13159330**

(73) Titular/es:

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

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

13.07.2017

(72) Inventor/es:

**FROSCH, STEFANIE;
LINZ, KLAUS y
CHRISTOPH, THOMAS**

(74) Agente/Representante:

AZNÁREZ URBIETA, Pablo

ES 2 624 220 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-esprirociclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina y un anticonvulsivo

5 La invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un primer ingrediente farmacológicamente activo seleccionado entre (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-esprirociclohexano-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 anticonvulsivo seleccionado de entre el grupo consistente en retigabina, lamotrigina, lacosamida, levetiracetam, carbamazepina, sultiamo, fenacemida, 10 felbamato, topiramato, feneturida, brivaracetam, selectracetam, zonisamida, estiripentol, beclamida, mexiletina, ralfinamida, metilfenobarbital, fenobarbital, primidona, barbexaclona, metarbital, etotoína, fenitoína, ácido amino(difenilhidantoin)valérico, mefenitoína, fosfenoína, parametadiona, trimetadiona, etadiona, ethosuximida, fensuximida, mesuximida, clonazepam, lorazepam, diazepam, clobazam, oxcarbazepina, eslicarbazepina, rufinamida, ácido valproico, valpromida, ácido γ -aminobutírico, progabida, tiagabina, y sales fisiológicamente aceptables de los mismos.

15 La (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-esprirociclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina y sus sales fisiológicamente aceptables correspondientes, así como los métodos para su preparación, son bien conocidos, por ejemplo de los documentos WO2004/043967 y WO2008/040481. Los compuestos tienen propiedades analgésicas y son particularmente adecuados para el tratamiento del dolor agudo, visceral, 20 neuropático o crónico (nociceptivo).

25 Los fármacos anticonvulsivos, como la retigabina, la lamotrigina, la lacosamida, el levetiracetam y la carbamazepina, se utilizan para el tratamiento de diversos trastornos neurológicos y psiquiátricos. El documento DE102009013613A1 describe formas de dosificación orales que comprenden retigabina y que están concebidas para su uso en el tratamiento del dolor neuropático y la epilepsia. El documento US2004/0192690A1 describe una formulación de liberación controlada de lamotrigina, concebida para su uso en el tratamiento del dolor y la epilepsia. El documento US2009/298947 describe formas cristalinas y amorfas de lacosamida, que pueden ser utilizadas para producir un medicamento para el tratamiento del dolor o para ser empleado como anticonvulsivo. El documento US2011/027359 describe una formulación de liberación prolongada que comprende levetiracetam y que está concebida para su uso en el tratamiento de la epilepsia o 30 el dolor neuropático. El documento WO2008/108639 describe cocristales de carbamazepina y amidas específicas, por ejemplo glicolamida o lactamida.

Estos cocristales pueden ser utilizados en medicamentos para el tratamiento de la epilepsia o neuralgias del trigémino.

35 Aunque las dos clases de sustancias arriba mencionadas son terapéuticamente eficaces, se pueden producir efectos secundarios, en especial en caso de uso prolongado o cuando se administran en dosis altas.

Además, es sabido que combinaciones específicas de compuestos farmacológicamente activos ejercen efectos terapéuticos supra-aditivos (sinérgicos) cuando se administran. Una ventaja de estos casos especiales es que se puede reducir la dosis total y, en consecuencia, el riesgo de efectos secundarios no deseados.

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

45 Un objeto de la invención es proporcionar composiciones farmacéuticas que tengan ventajas en comparación con las composiciones farmacéuticas del estado anterior de la técnica. En particular, las composiciones farmacéuticas deberían producir unos efectos terapéuticos rápidos, pero también tendrían que tener una alta tolerabilidad, buena aceptación del paciente al tratamiento y seguridad.

Este objeto se ha logrado mediante la materia de las reivindicaciones de patente.

50 Sorprendentemente se ha descubierto que una composición farmacéutica que comprende (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-esprirociclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina y un fármaco anticonvulsivo, como retigabina, es útil para el tratamiento del dolor, en especial dolor crónico, en particular dolor neuropático.

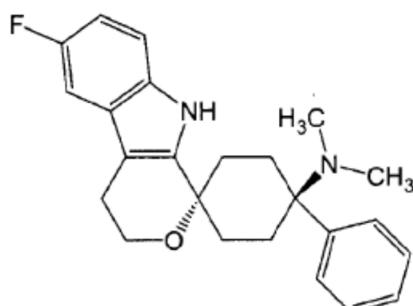
Además, sorprendentemente se ha descubierto que dicha composición tiene un efecto terapéutico sinérgico al ser administrada. Por tanto, la dosis total administrada se puede reducir, de modo que se producirán menos efectos secundarios no deseados.

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

- 5 (a) un primer ingrediente farmacológicamente activo seleccionado entre (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina y sales fisiológicamente aceptables de la misma, y
- 10 (b) un segundo ingrediente farmacológicamente activo que es un anticonvulsivo seleccionado entre el grupo consistente en retigabina, lamotrigina, lacosamida, levetiracetam, carbamazepina, sultiamo, fenacemida, felbamato, topiramato, feneturida, brivaracetam, selectracetam, zonisamida, estiripentol, beclamida, mexiletina, ralfinamida, metilfenobarbital, fenobarbital, primidona, barbexaclona, metarbital, etotoína, fenitoína, ácido amino(difenilhidantoin)valérico, mefenitoína, fosfenitoína, parametadiona, trimetadiona, etadiona, etosuximida, fensuximida, mesuximida, clonazepam, lorazepam, diazepam, clobazam, 15 oxcarbazepina, eslicarbazepina, rufinamida, ácido valproico, valpromida, ácido γ -aminobutírico, progabida, tiagabina y sales fisiológicamente aceptables de los mismos.

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

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



(I).

25 La definición del primer ingrediente farmacológicamente activo incluye (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina en forma de base libre, es decir, el compuesto 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 solvatos, cocristales y polimorfos correspondientes.

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

35 La conversión de la (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina en una sal de adición correspondiente, por ejemplo por una reacción con un ácido adecuado, se puede llevar a cabo de modo bien conocido por los expertos en la técnica. Los ácidos adecuados incluyen, de forma no exclusiva, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido glutámico y/o ácido aspártico. La formación de sal se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente, por ejemplo dietil éter, diisopropil éter, acetatos de alquilo, acetona y/o 2-butanona. Además, el trimetilclorosilano en solución acuosa también es adecuado para la preparación de 40 clorhidratos.

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

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

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

10 La composición farmacéutica de acuerdo con la invención comprende un segundo ingrediente farmacológicamente activo que es un anticonvulsivo seleccionado entre el grupo consistente en retigabina, lamotrigina, lacosamida, levetiracetam, carbamazepina, sultiamo, fenacemida, felbamato, topiramato, feneturida, brivaracetam, selectracetam, zonisamida, estiripentol, beclamida, mexiletina, ralfinamida, metilfenobarbital, fenobarbital, primidona, barbexaclona, metarbital, etotoína, fenitoína, ácido amino(difenilhidantoin)valérico, mefenitoína, fosfenoína, parametadiona, trimetadiona, etadiona, ethosuximida, fensuximida, mesuximida, clonazepam, lorazepam, diazepam, clobazam, oxcarbazepina, eslicarbazepina, 15 rufinamida, ácido valproico, valpromida, ácido γ -aminobutírico, progabida, tiagabina, y sales fisiológicamente aceptables de los mismos.

20 La definición del segundo ingrediente farmacológicamente activo incluye los anticonvulsivos arriba mencionados en cualquier forma posible, incluyendo eventuales enantiómeros, en caso aplicable, solvatos, profármacos, cocristales y polimorfos, y sus sales fisiológicamente aceptables, en particular sales de adición de ácido y solvatos, cocristales y polimorfos correspondientes.

25 Las sales fisiológicamente aceptables incluyen sales de adición de ácido correspondientes, así como sales metálicas correspondientes, en caso aplicable. Esto se puede llevar a cabo de un modo muy conocido por los expertos en la técnica, por ejemplo mediante reacción con un ácido adecuado o con una base o sal metálica adecuada, respectivamente. Los ácidos adecuados incluyen, de forma no exclusiva, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido glutámico y/o ácido aspártico. Además, el trimetilclorosilano en solución acuosa también es adecuado para la preparación de clorhidratos. 30 Las bases adecuadas incluyen, de forma no exclusiva, bases inorgánicas, incluyendo los hidróxidos de sodio, potasio, calcio, magnesio, aluminio y zinc; y bases orgánicas, como trietilamina, trimetilamina, N,N-diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, morfolina, N-metilpiperidina, imidazol y amoníaco. Las sales metálicas adecuadas incluyen, de forma no exclusiva, sales alcalinas tales como fosfato, sulfato, metanosulfonato, formato, acetato, oxalato, succinato, tartrato, mandelato, fumarato, lactato, citrato, glutamato, aspartato de sodio, potasio o litio y/o sililos, así como sales alcalinotérreas, en particular sales de magnesio y calcio, incluyendo sus sales fosfato, sulfato, metanosulfonato, formato, acetato, oxalato, succinato, tartrato, mandelato, 35 fumarato, lactato, citrato, glutamato, aspartato y/o sililo. La formación de sales se lleva a cabo preferentemente en un disolvente, por ejemplo dietil éter, diisopropil éter, acetatos de alquilo, acetona y/o 2-butanona.

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

En una realización preferente, el segundo ingrediente farmacológicamente activo se selecciona entre el grupo consistente en retigabina, lamotrigina, lacosamida, levetiracetam, sultiamo, fenacemida, felbamato, topiramato, feneturida, brivaracetam, selectracetam, zonisamida, estiripentol, beclamida, mexiletina, ralfinamida, y sales fisiológicamente aceptables de los mismos.

45 En otra realización preferente, el segundo ingrediente farmacológicamente activo es un derivado de benzodiazepina, preferentemente seleccionado entre el grupo consistente en lorazepam, diazepam, clonazepam, clobazam y sales fisiológicamente aceptables de los mismos.

50 En otra realización preferente, el segundo ingrediente farmacológicamente activo es un derivado de barbiturato, preferentemente seleccionado entre el grupo consistente en metilfenobarbital, fenobarbital, primidona, barbexaclona, metarbital y sales fisiológicamente aceptables de los mismos.

En otra realización preferente, el segundo ingrediente farmacológicamente activo es un derivado de hidantoína, preferentemente seleccionado entre el grupo consistente en etotoína, fenitoína, ácido amino(difenilhidantoin)valérico, mefenitoína, fosfenoína y sales fisiológicamente aceptables de los mismos.

En otra realización preferente, el segundo ingrediente farmacológicamente activo es un derivado de oxazolidina, preferentemente seleccionado entre el grupo consistente en parametadiona, trimetadiona, etadiona y sales fisiológicamente aceptables de las mismas.

5 En una realización preferente, el segundo ingrediente farmacológicamente activo es un derivado de succinimida, preferentemente seleccionado entre el grupo consistente en etosuximida, fensuximida, mesuximida y sales fisiológicamente aceptables de las mismas.

En otra realización preferente, el segundo ingrediente farmacológicamente activo es un derivado de carboxamida, preferentemente seleccionado entre el grupo consistente en carbamazepina, oxcarbazepina, eslicarbazepina, rufinamida y sales fisiológicamente aceptables de las mismas.

10 En otra realización preferente, el segundo ingrediente farmacológicamente activo es un derivado de ácido graso, preferentemente seleccionado entre el grupo consistente en ácido valproico, valpromida, ácido γ -aminobutírico, progabida, tiagabina y sales fisiológicamente aceptables de los mismos.

En una realización particularmente preferente, el segundo ingrediente farmacológicamente activo se selecciona entre el grupo consistente en retigabina, lamotrigina, lacosamida, levetiracetam y carbamazepina.

15 15 A no ser que se indique explícitamente otra cosa, todas las cantidades del segundo ingrediente farmacológicamente activo especificadas en adelante se indican de acuerdo con la cantidad correspondiente del compuesto libre.

En una realización preferente, el segundo ingrediente farmacológicamente activo es retigabina o una sal fisiológicamente aceptable de la misma, en particular una sal clorhidrato de la misma; la sal diclorhidrato es 20 especialmente preferente.

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

En otra realización preferente, el segundo ingrediente farmacológicamente activo es carbamazepina o una sal fisiológicamente aceptable de la misma.

25 25 En otra realización preferente, el segundo ingrediente farmacológicamente activo es lamotrigina o una sal fisiológicamente aceptable de la misma.

En otra realización preferente, el segundo ingrediente farmacológicamente activo es levetiracetam o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.

En otra realización preferente, el segundo ingrediente farmacológicamente activo es lacosamida o una sal fisiológicamente aceptable de la misma.

30 30 En una realización preferente, el primer ingrediente farmacológicamente activo es (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano-[3,4,b]indol]-4-amina en forma de base libre, es decir, el compuesto de acuerdo con la fórmula (I), y el segundo ingrediente farmacológicamente activo es retigabina.

En otra realización preferente, el primer ingrediente farmacológicamente activo es (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano-[3,4,b]indol]-4-amina en forma de base libre, es decir, el 35 compuesto de acuerdo con la fórmula (I), y el segundo ingrediente farmacológicamente activo es retigabina en forma de sal clorhidrato, preferentemente sal monoclorhidrato o diclorhidrato; el diclorhidrato de retigabina es especialmente preferente.

En otra realización preferente, el primer ingrediente farmacológicamente activo es (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano-[3,4,b]indol]-4-amina en forma de una sal de adición de 40 un ácido fisiológicamente aceptable, en particular la sal clorhidrato, hemicitrato o maleato, y el segundo ingrediente farmacológicamente activo es retigabina.

En otra realización preferente, el primer ingrediente farmacológicamente activo es (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano-[3,4,b]indol]-4-amina en forma de una sal de adición de 45 un ácido fisiológicamente aceptable, en particular la sal clorhidrato, hemicitrato o maleato, y el segundo ingrediente farmacológicamente activo es retigabina en forma de sal clorhidrato, preferentemente la sal monoclorhidrato o diclorhidrato; el diclorhidrato de retigabina es especialmente preferente.

Si el segundo ingrediente farmacológicamente activo contiene un grupo ácido, como un grupo carboxilo o amida, éste puede reaccionar con el primer ingrediente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula (I) formando una sal que incorpora los dos ingredientes farmacológicamente activos.

Por tanto, en otra realización preferente, la composición farmacéutica de acuerdo con la invención comprende el primer y el segundo ingrediente farmacológicamente activo en forma de una sal formada a partir de estos dos ingredientes farmacológicamente activos. Dicha formación de sal puede ser parcial, es decir, la composición farmacéutica de acuerdo con la invención también comprende uno de estos ingredientes farmacológicamente activos o los dos en su forma no salina, o la formación de sal puede ser esencialmente completa.

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

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

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

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

25 En una realización preferente, en particular cuando el segundo ingrediente farmacológicamente activo es un derivado de benzodiazepina, el contenido del segundo ingrediente farmacológicamente activo en la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención y la composición farmacéutica de acuerdo con la invención, respectivamente, es de como máximo el 40% en peso, de forma todavía más preferente como máximo el 20% en peso, de forma incluso más preferente como máximo el 15% en peso, de forma totalmente preferente como máximo el 10% en peso, y en particular como máximo el 5% en peso.

30 35 En una realización preferente, el contenido del primer ingrediente farmacológicamente activo en la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención y la composición farmacéutica de acuerdo con la invención, respectivamente, es de al menos el 0,0001% en peso, más preferiblemente al menos el 0,0003% en peso, de forma todavía más preferente al menos el 0,0005% en peso, de forma aún más preferente al menos el 0,0008% en peso, de forma incluso más preferente al menos el 0,001% en peso, de forma totalmente preferente al menos el 0,003% en peso, y en particular al menos el 0,005% en peso.

40 45 En una realización preferente, el contenido del segundo ingrediente farmacológicamente activo en la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención y la composición farmacéutica de acuerdo con la invención, respectivamente, es de al menos el 0,001% en peso, más preferiblemente al menos el 0,003% en peso, de forma todavía más preferente al menos el 0,005% en peso, de forma aún más preferente al menos el 0,001% en peso, de forma incluso más preferente al menos el 0,1% en peso, de forma totalmente preferente al menos el 0,3% en peso, y en particular al menos el 0,5% en peso.

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

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

Preferentemente, en la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención y la composición farmacéutica de acuerdo con la invención, respectivamente, la relación en peso relativa entre el primer ingrediente farmacológicamente activo y el segundo ingrediente farmacológicamente activo está en el intervalo de 1:2 a 1:100.000.000, y más preferiblemente de 1:5 a 1:1.000.000 o 100.000.

- 5 En una realización preferente, en particular cuando el segundo ingrediente farmacológicamente activo es un derivado de benzodiazepina, en la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención y la composición farmacéutica de acuerdo con la invención, respectivamente, la relación en peso relativa entre el primer ingrediente farmacológicamente activo y el segundo ingrediente farmacológicamente activo está en el intervalo de 1:2 a 1:2.000, más preferiblemente de 1:3 a 1:1.500, de forma todavía más preferente de 1:4 a 1:1.000, de forma totalmente preferente de 1:5 a 1:750, y en particular de 1:5 a 1:100 o de 1:100 a 1:750.

10 En otra realización preferente, en la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención y la composición farmacéutica de acuerdo con la invención, respectivamente, la relación en peso relativa entre el primer ingrediente farmacológicamente activo y el segundo ingrediente farmacológicamente activo está en el intervalo de 1:100 a 1:10.000, más preferiblemente de 1:200 a 1:7.500, de forma todavía más preferente de 1:500 a 1:5.000, de forma totalmente preferente de 1:750 a 1:2.500, y en particular de 1:900 a 1:2.000.

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

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

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

30 En otra realización preferente, en la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención y la composición farmacéutica de acuerdo con la invención, respectivamente, la relación en peso relativa entre el primer ingrediente farmacológicamente activo y el segundo ingrediente farmacológicamente activo está en el intervalo de 1:100.000 a 1:1.000.000, más preferiblemente de 1:250.000 a 1:980.000, de forma todavía más preferente de 1:500.000 a 1:960.000, de forma totalmente preferente de 1:600.000 a 1:950.000, y en particular de 1:700.000 a 1:900.000.

35 40 Preferiblemente, en la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención y la composición farmacéutica de acuerdo con la invención, respectivamente, la relación molar relativa entre el primer ingrediente farmacológicamente activo y el segundo ingrediente farmacológicamente activo está en el intervalo de 1:2 a 1:1.000.000, y más preferiblemente de 1:5 a 1:100.000.

45 En una realización preferente, en particular cuando el segundo ingrediente farmacológicamente activo es un derivado de benzodiazepina, en la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención y la composición farmacéutica de acuerdo con la invención, respectivamente, la relación molar relativa entre el primer ingrediente farmacológicamente activo y el segundo ingrediente farmacológicamente activo está en el intervalo de 1:2 a 1:2.000, más preferiblemente de 1:3 a 1:1.500, de forma todavía más preferente de 1:4 a 1:1.000, de forma totalmente preferente de 1:5 a 1:750, y en particular de 1:5 a 1:100 o de 1:100 a 750.

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

- En otra realización preferente, en la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención y la composición farmacéutica de acuerdo con la invención, respectivamente, la relación molar relativa entre el primer ingrediente farmacológicamente activo y el segundo ingrediente farmacológicamente activo está en el intervalo de 1:1.000 a 1:100.000, más preferiblemente de 1:2.000 a 1:80.000, de forma todavía más preferente de 1:4.000 a 1:50.000, de forma aún más preferente de 1:6.000 a 1:20.000, de forma totalmente preferente de 1:8.000 a 1:15.000, y en particular de 1:9.000 a 1:12.500.
- 5 En otra realización preferente, en la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención y la composición farmacéutica de acuerdo con la invención, respectivamente, la relación molar relativa entre el primer ingrediente farmacológicamente activo y el segundo ingrediente farmacológicamente activo está en el intervalo de 1:5.000 a 1:500.000, más preferiblemente de 1:10.000 a 1:400.000, de forma todavía más preferente de 1:20.000 a 1:300.000, de forma totalmente preferente de 1:40.000 a 1:250.000, y en particular de 1:50.000 a 1:200.000.
- 10 En otra realización preferente, en la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención y la composición farmacéutica de acuerdo con la invención, respectivamente, la relación molar relativa entre el primer ingrediente farmacológicamente activo y el segundo ingrediente farmacológicamente activo está en el intervalo de 1:100.000 a 1:1.900.000, más preferiblemente de 1:250.000 a 1:1.800.000, de forma todavía más preferente de 1:300.000 a 1:700.000, de forma totalmente preferente de 1:350.000 a 1:650.000, y en particular de 1:400.000 a 1:600.000.
- 15 En otra realización preferente, en la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención y la composición farmacéutica de acuerdo con la invención, respectivamente, la relación 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 preferiblemente de 1:250.000 a 1:980.000, de forma todavía más preferente de 1:500.000 a 1:960.000, de forma totalmente preferente de 1:600.000 a 1:950.000, y en particular de 1:700.000 a 1:900.000.
- 20 25 Las cantidades del primer y el segundo ingrediente farmacológicamente activo contenidas en la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención pueden variar dependiendo de diferentes factores bien conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo el peso del paciente, la vía de administración, la gravedad de la enfermedad y similares.
- 30 35 En general, los dos ingredientes farmacológicamente activos contenidos en la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención se pueden administrar en cantidades hasta su dosis diaria máxima, conocida por los expertos en la técnica. Por ejemplo, como segundo ingrediente farmacológicamente activo, la retigabina se puede administrar preferiblemente a un paciente en una dosis diaria máxima hasta de 1.200 mg, mientras que el lorazepam preferiblemente solo se puede administrar a un paciente en una dosis diaria máxima hasta de 7,5 mg, y el felbamato se puede administrar preferentemente a un paciente en una dosis diaria máxima hasta de 2.400 mg.
- 40 Cuando se administra del modo prescrito, por ejemplo una o dos veces al día, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención y la composición farmacéutica de acuerdo con la invención, respectivamente, contienen preferentemente el primer y el segundo ingrediente farmacológicamente activo, independientemente entre sí, en una cantidad correspondiente al $75\pm15\%$ en peso, $75\pm10\%$ en peso, $75\pm5\%$ en peso, $50\pm15\%$ en peso, $50\pm10\%$ en peso, $50\pm5\%$ en peso, $25\pm15\%$ en peso, $25\pm10\%$ en peso o $25\pm5\%$ en peso de la dosis diaria máxima respectiva del primer y el segundo ingrediente farmacológicamente activo, respectivamente.
- 45 Preferentemente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención contiene el primer ingrediente farmacológicamente activo en una dosis de 0,1 µg a 5.000 mg, más preferiblemente de 0,1 µg a 2.500 mg, de forma todavía más preferente de 1,0 µg a 1.000 mg, de forma aún más preferente de 10 a 800 µg, de forma totalmente preferente de 15 µg a 600 µg, y en particular de 20 µg a 440 µg.
- 50 En una realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención contiene el primer ingrediente farmacológicamente activo en una dosis dentro del intervalo de 13 ± 12 µg, más preferiblemente de 13 ± 10 µg, de forma todavía más preferente de 13 ± 8 µg, de forma aún más preferente de 13 ± 6 µg, de forma incluso más preferente de 13 ± 5 µg, de forma totalmente preferente de 13 ± 4 µg, y en particular de 13 ± 3 µg.
- En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención contiene el primer ingrediente farmacológicamente activo en una dosis dentro del intervalo de 20 ± 15 µg, más preferiblemente de 20 ± 13 µg, de forma todavía más preferente de 20 ± 12 µg, de forma aún más preferente de

20±10 µg, de forma incluso más preferente de 20±8 µg, de forma totalmente preferente de 20±6 µg, y en particular de 20±5 µg.

En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención contiene el primer ingrediente farmacológicamente activo en una dosis dentro del intervalo de 40±35 µg, más preferiblemente de 40±30 µg, de forma todavía más preferente de 40±25 µg, de forma aún más preferente de

5 40±20 µg, de forma incluso más preferente de 40±15 µg, de forma totalmente preferente de 40±10 µg, y en particular de 40±5 µg.

En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención contiene el primer ingrediente farmacológicamente activo en una dosis dentro del intervalo de 60±50 µg, más preferiblemente de 60±40 µg, de forma todavía más preferente de 60±30 µg, de forma aún más preferente de

10 60±20 µg, de forma totalmente preferente de 60±10 µg, y en particular de 60±5 µg.

En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención contiene el primer ingrediente farmacológicamente activo en una dosis dentro del intervalo de 80±70 µg, más preferiblemente de 80±60 µg, de forma todavía más preferente de 80±50 µg, de forma aún más preferente de

15 80±40 µg, de forma incluso más preferente de 80±20 µg, de forma totalmente preferente de 80±10 µg, y en particular de 80±5 µg.

En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención contiene el primer ingrediente farmacológicamente activo en una dosis dentro del intervalo de 100±90 µg, más preferiblemente de 100±80 µg, de forma todavía más preferente de 100±60 µg, de forma aún más preferente de

20 100±40 µg, de forma incluso más preferente de 100±20 µg, de forma totalmente preferente de 100±10 µg, y en particular de 100±5 µg.

En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención contiene el primer ingrediente farmacológicamente activo en una dosis dentro del intervalo de 120±100 µg, más preferiblemente de 120±80 µg, de forma todavía más preferente de 120±60 µg, de forma aún más preferente de

25 120±40 µg, de forma incluso más preferente de 120±20 µg, de forma totalmente preferente de 120±10 µg, y en particular de 120±5 µg.

En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención contiene el primer ingrediente farmacológicamente activo en una dosis dentro del intervalo de 150±90 µg, más preferiblemente de 150±80 µg, de forma todavía más preferente de 150±60 µg, de forma aún más preferente de

30 150±40 µg, de forma incluso más preferente de 150±20 µg, de forma totalmente preferente de 150±10 µg, y en particular de 150±5 µg.

En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención contiene el primer ingrediente farmacológicamente activo en una dosis dentro del intervalo de 170±130 µg, más preferiblemente de 170±100 µg, de forma todavía más preferente de 170±80 µg, de forma aún más preferente de

35 170±60 µg, de forma incluso más preferente de 170±40 µg, de forma totalmente preferente de 170±20 µg, y en particular de 170±10 µg.

En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención contiene el primer ingrediente farmacológicamente activo en una dosis dentro del intervalo de 200±175 µg, más preferiblemente de 200±150 µg, de forma todavía más preferente de 200±125 µg, de forma aún más preferente de

40 200±100 µg, de forma incluso más preferente de 200±75 µg, de forma totalmente preferente de 200±50 µg, y en particular de 200±25 µg.

En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención contiene el primer ingrediente farmacológicamente activo en una dosis dentro del intervalo de 400±350 µg, más preferiblemente de 400±300 µg, de forma todavía más preferente de 400±250 µg, de forma aún más preferente de

45 400±200 µg, de forma incluso más preferente de 400±150 µg, de forma totalmente preferente de 400±100 µg, y en particular de 400±50 µg.

En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención contiene el primer ingrediente farmacológicamente activo en una dosis dentro del intervalo de 600±400 µg, más preferiblemente de 600±300 µg, de forma todavía más preferente de 600±250 µg, de forma aún más preferente de

50 600±200 µg, de forma incluso más preferente de 600±150 µg, de forma totalmente preferente de 600±100 µg, y en particular de 600±50 µg.

- En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención contiene el primer ingrediente farmacológicamente activo en una dosis dentro del intervalo de 800 ± 550 μg , más preferiblemente de 800 ± 400 μg , de forma todavía más preferente de 800 ± 350 μg , de forma aún más preferente de 800 ± 250 μg , de forma incluso más preferente de 800 ± 150 μg , de forma totalmente preferente de 800 ± 100 μg , y en particular de 800 ± 50 μg .
- 5 En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención contiene el primer ingrediente farmacológicamente activo en una dosis dentro del intervalo de 1.000 ± 800 μg , más preferiblemente de 1.000 ± 600 μg , de forma todavía más preferente de 1.000 ± 500 μg , de forma aún más preferente de 1.000 ± 300 μg , de forma incluso más preferente de 1.000 ± 200 μg , de forma totalmente preferente de 1.000 ± 100 μg , y en particular de 1.000 ± 50 μg .
- 10 En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención contiene el primer ingrediente farmacológicamente activo en una dosis dentro del intervalo de 1.200 ± 1.000 μg , más preferiblemente de 1.200 ± 800 μg , de forma todavía más preferente de 1.200 ± 600 μg , de forma aún más preferente de 1.200 ± 400 μg , de forma incluso más preferente de 1.200 ± 200 μg , de forma totalmente preferente de 1.200 ± 100 μg , y en particular de 1.200 ± 50 μg .
- 15 Preferentemente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención contiene el segundo ingrediente farmacológicamente activo en una dosis entre $0,01$ mg y 7.500 mg , más preferiblemente entre $0,05$ mg y 6.000 mg , de forma todavía más preferente entre $0,1$ mg y 5.000 mg , de forma totalmente preferente entre $0,5$ mg y 4.000 mg , y en particular entre $1,0$ mg y 3.000 mg .
- 20 20 En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención contiene el segundo ingrediente farmacológicamente activo en una dosis dentro del intervalo de $0,005$ a 300 mg , más preferiblemente de $0,01$ a 200 mg , de forma todavía más preferente de $0,05$ a 150 mg , de forma aún más preferente de $0,1$ a 100 mg , de forma incluso más preferente de $0,5$ a 80 mg , de forma totalmente preferente de $0,75$ a 60 mg , y en particular de $1,0$ a 40 mg .
- 25 25 En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención contiene el segundo ingrediente farmacológicamente activo en una dosis dentro del intervalo de 300 ± 250 mg , más preferiblemente de 300 ± 200 mg , de forma todavía más preferente de 300 ± 150 mg , de forma aún más preferente de 300 ± 125 mg , de forma incluso más preferente de 300 ± 100 mg , de forma totalmente preferente de 300 ± 75 mg , y en particular de 300 ± 50 mg .
- 30 30 En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención contiene el segundo ingrediente farmacológicamente activo en una dosis dentro del intervalo de 500 ± 400 mg , más preferiblemente de 500 ± 300 mg , de forma todavía más preferente de 500 ± 200 mg , de forma aún más preferente de 500 ± 150 mg , de forma incluso más preferente de 500 ± 100 mg , de forma totalmente preferente de 500 ± 75 mg , y en particular de 500 ± 50 mg .
- 35 35 En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención contiene el segundo ingrediente farmacológicamente activo en una dosis dentro del intervalo de 750 ± 500 mg , más preferiblemente de 750 ± 400 mg , de forma todavía más preferente de 750 ± 250 mg , de forma aún más preferente de 750 ± 100 mg , de forma incluso más preferente de 750 ± 75 mg , de forma totalmente preferente de 750 ± 50 mg , y en particular de 750 ± 25 mg .
- 40 40 En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención contiene el segundo ingrediente farmacológicamente activo en una dosis dentro del intervalo de 1.000 ± 500 mg , más preferiblemente de 1.000 ± 400 mg , de forma todavía más preferente de 1.000 ± 250 mg , de forma aún más preferente de 1.000 ± 100 mg , de forma incluso más preferente de 1.000 ± 75 mg , de forma totalmente preferente de 1.000 ± 50 mg , y en particular de 1.000 ± 25 mg .
- 45 45 En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención contiene el segundo ingrediente farmacológicamente activo en una dosis dentro del intervalo de 1.500 ± 500 mg , más preferiblemente de 1.500 ± 400 mg , de forma todavía más preferente de 1.500 ± 250 mg , de forma aún más preferente de 1.500 ± 100 mg , de forma incluso más preferente de 1.500 ± 75 mg , de forma totalmente preferente de 1.500 ± 50 mg , y en particular de 1.500 ± 25 mg .
- 50 50 En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención contiene el segundo ingrediente farmacológicamente activo en una dosis dentro del intervalo de 1.800 ± 1.000 mg , más preferiblemente de 1.800 ± 750 mg , de forma todavía más preferente de 1.800 ± 500 mg , de forma aún más

preferente de 1.800 ± 300 mg, de forma incluso más preferente de 1.800 ± 200 mg, de forma totalmente preferente de 1.800 ± 100 mg, y en particular de 1.800 ± 50 mg.

En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención contiene el segundo ingrediente farmacológicamente activo en una dosis dentro del intervalo de 2.000 ± 1.000 mg, más

5 preferiblemente de 2.000 ± 750 mg, de forma todavía más preferente de 2.000 ± 500 mg, de forma aún más preferente de 2.000 ± 300 mg, de forma incluso más preferente de 2.000 ± 200 mg, de forma totalmente preferente de 2.000 ± 100 mg, y en particular de 2.000 ± 50 mg.

En una realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica contiene retigabina o una sal fisiológicamente aceptable de la misma como segundo ingrediente farmacológicamente activo en una dosis

10 dentro del intervalo de 200 mg a 1.500 mg, más preferiblemente dentro del intervalo de 300 mg a 1.400 mg, de forma todavía más preferente dentro del intervalo de 400 mg a 1.300 mg, de forma totalmente preferente dentro del intervalo de 500 mg a 1.200 mg y en particular dentro del intervalo de 600 mg a 1.000 mg.

En la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención, la dosis del primer ingrediente farmacológicamente activo está preferiblemente dentro del intervalo de 1:20 a 20:1 de la cantidad que es

15 equiefectiva en relación con la dosis del segundo ingrediente farmacológicamente activo. A este respecto, "equiefectiva" significa preferiblemente la dosis que sería necesaria para lograr el efecto terapéutico deseado equivalente cuando se administra de forma individual. Un experto reconocerá que, cuando el efecto terapéutico deseado es un efecto analgésico, la dosificación equiefectiva se determina con respecto a las propiedades analgésicas del primer ingrediente farmacológicamente activo y el segundo ingrediente farmacológico.

20 Por ejemplo, cuando la dosis del segundo ingrediente farmacológicamente activo contenido en la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención equivale por ejemplo a 30 mg y produce un efecto analgésico E cuando se administra de forma individual en esa dosis, y cuando la cantidad equiefectiva del primer ingrediente farmacológicamente activo, es decir, la cantidad necesaria para producir el mismo efecto analgésico E cuando se administra de forma individual, sería por ejemplo de 4 µg, la dosis del primer ingrediente 25 farmacológicamente activo contenido en la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención puede variar de 0,2 µg (4 µg/20) a 80 µg (20/4 µg).

En una realización preferente, la dosis del primer ingrediente farmacológicamente activo está dentro del intervalo de 1:15 a 15:1, preferiblemente dentro del intervalo de 1:10 a 10:1, más preferiblemente dentro del intervalo de 1:8 a 8:1, de forma todavía más preferente dentro del intervalo de 1:6 a 6:1, de forma aún más

30 preferente dentro del intervalo de 1:4 a 4:1, de forma totalmente preferente dentro del intervalo de 1:3 a 3:1, y de forma particularmente dentro del intervalo de 1:2 a 2:1, de la cantidad equiefectiva con respecto a la dosis del segundo ingrediente farmacológicamente activo.

Las vías de administración adecuadas de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención incluyen, de forma no exclusiva, la administración vía oral, intravenosa, peritoneal, intradérmica, transdérmica,

35 intratecal, intramuscular, intranasal, transmucosal, subcutánea, local y/o rectal.

En una realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención está prevista para la administración vía oral.

En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención está prevista para la administración vía parenteral, en particular intravenosa, intraperitoneal, intratecal, intramuscular o

40 subcutánea.

La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención y la composición farmacéutica de acuerdo con la invención, respectivamente, pueden ser sólidas, semisólidas o líquidas.

La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención y la composición farmacéutica de acuerdo con la invención, respectivamente, pueden contener adyuvantes, por ejemplo vehículos, materiales de carga,

45 diluyentes, colorantes y/o aglutinantes. La selección de agentes auxiliares y de las cantidades a utilizar de los mismos depende, por ejemplo, de la vía de administración del primer y el segundo ingrediente farmacológicamente activo, por ejemplo vía oral, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, transdérmica, intratecal, intramuscular, intranasal, transmucosal, subcutánea, rectal o local.

Los adyuvantes adecuados son, en particular, cualquier sustancia conocida por los expertos en la técnica y útil

50 para la preparación de formas de dosificación galénicas. Ejemplos de agentes auxiliares adecuados incluyen, de forma no exclusiva: agua, etanol, 2-propanol, glicerol, etilenglicol, propilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, glucosa, fructosa, lactosa, sacarosa, dextrosa, melaza, almidón, almidón modificado, gelatina, sorbitol, inositol, manitol, celulosa microcristalina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, acetato de

- celulosa, goma laca, alcohol cetílico, polivinilpirrolidona, parafinas, ceras, gomas naturales y sintéticas, goma acacia, alginatos, dextrano, ácidos grasos saturados e insaturados, ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de zinc, estearato de glicerol, laurilsulfato de sodio, aceites comestibles, aceite de sésamo, aceite de coco, aceite de cacahuete, aceite de soja, lecitina, lactato de sodio, polioxietilen y polipropilen éster de ácido graso, sorbitano éster de ácido graso, ácido sóblico, 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 dicálcico, bromuro de potasio, yoduro de potasio, talco, caolín, pectina, crospovidona, agar y bentonita.
- 10 Las formas de dosificación farmacéuticas adecuadas para la administración vía oral incluyen, de forma no exclusiva, pastillas, pastillas efervescentes, pastillas masticables, grageas, cápsulas, gotas, jugos y jarabes. Las formas de dosificación farmacéuticas para la administración oral también se pueden presentar en forma de materiales multiparticulados tales como gránulos, pellas, esferas, cristales y similares, opcionalmente comprimidos en una pastilla, introducidos en una cápsula, introducidos en un sobre o suspendidos en un medio líquido adecuado. Las formulaciones farmacéuticas para la administración oral también pueden estar provistas de un revestimiento entérico.
- 15 Las formas de dosificación farmacéuticas adecuadas para la administración vía parenteral, tópica y por inhalación incluyen, de forma no exclusiva, soluciones, suspensiones, preparados secos de fácil reconstitución y aerosoles.
- 20 Los supositorios son una forma de dosificación farmacéutica adecuada para la administración vía rectal. Las formulaciones en un depósito, en forma disuelta, por ejemplo en un parche, opcionalmente con adición de agentes que promueven la penetración en la piel, son ejemplos de formulaciones adecuadas para la administración percutánea.
- 25 En una realización especialmente preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención es una pastilla.
- En una realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención está prevista para ser administrada seis veces al día, cinco veces al día, cuatro veces al día, tres veces al día, dos veces al día, una vez al día, o menos frecuentemente.
- 30 En una realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención está prevista para ser administrada una vez al día.
- En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención está prevista para ser administrada dos veces al día.
- 35 En una realización preferente, en particular cuando el segundo ingrediente farmacológicamente activo es carbamazepina, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención está prevista para ser administrada una o dos veces al día.
- En otra realización preferente, en particular cuando el segundo ingrediente farmacológicamente activo es lamotrigina, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención está prevista para ser administrada una o dos veces al día.
- 40 En otra realización preferente, en particular cuando el segundo ingrediente farmacológicamente activo es retigabina, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención está prevista para ser administrada múltiples veces al día, en particular dos veces al día, tres veces al día o hasta seis veces al día.
- En otra realización preferente, en particular cuando el segundo ingrediente farmacológicamente activo es levetiracetam, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención está prevista para ser administrada múltiples veces al día, en particular dos veces al día, tres veces al día o hasta seis veces al día.
- 45 En otra realización preferente, en particular cuando el segundo ingrediente farmacológicamente activo es lacosamida, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención está prevista para ser administrada múltiples veces al día, en particular dos veces al día, tres veces al día o hasta seis veces al día.
- En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención está prevista para ser administrada tres veces al día.
- 50 Para los fines de la especificación, "administración tres veces al día" (tvd) significa preferiblemente que la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención está adaptada para ser administrada

consecutivamente de acuerdo con un régimen que comprende la administración de tres formas de dosificación farmacéuticas al día, siendo el intervalo de tiempo entre la administración consecutiva de dos formas de dosificación farmacéuticas de al menos 3 horas, preferiblemente al menos 4 horas, de forma especialmente preferente al menos 6 horas y en particular aproximadamente 8 horas.

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

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

- 15 Los expertos son plenamente conscientes de que los regímenes de administración arriba indicados se puede realizar administrando una sola forma de dosificación farmacéutica que contiene la cantidad completa del primer ingrediente farmacológicamente activo y la cantidad completa del segundo ingrediente farmacológicamente activo que se debe administrar en un momento en particular, o, alternativamente, administrando múltiples unidades de dosis, es decir, dos, tres o más unidades de dosis, conteniendo la suma de estas múltiples unidades de dosis la cantidad completa del primer ingrediente farmacológicamente activo y del segundo ingrediente farmacológicamente activo que se debe administrar en dicho momento en particular, estando adaptadas las unidades de dosis individuales para ser administradas simultáneamente o para ser administradas dentro de un breve período de tiempo, por ejemplo en un plazo de 5, 10 o 15 minutos.

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

- 25 En una realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención está prevista para ser administrada una vez al día (n = 1), conteniendo la forma de dosificación farmacéutica el primer ingrediente farmacológicamente activo en una dosis de 15/n a 100/n µg, preferiblemente de 20/n a 80/n µg, y el segundo ingrediente farmacológicamente activo en una dosis de 1,0/n a 2.500/n mg. De acuerdo con esta realización, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención está prevista preferiblemente para la administración vía oral, preferentemente en forma de pastilla.

- 30 En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención está prevista para ser administrada múltiples veces al día (n = 2, 3, 4, 5 o 6), conteniendo la forma de dosificación farmacéutica el primer ingrediente farmacológicamente activo en una dosis de 15/n a 100/n µg, preferiblemente de 20/n a 80/n µg, y el segundo ingrediente farmacológicamente activo en una dosis de 1,0/n a 2.500/n mg. De acuerdo con esta realización, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención está prevista preferiblemente para la administración vía oral, preferentemente en forma de pastilla. Además, de acuerdo con esta realización, una administración tres veces al día puede ser especialmente preferente, ya que las dosis preferentes del segundo ingrediente farmacológicamente activo pueden ser hasta de 2.500/n mg, con lo que una pastilla que contiene una cantidad máxima de 2.500/3 mg del segundo ingrediente farmacológicamente activo es mucho más adecuada para la adhesión del paciente al tratamiento.

- 35 En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención está prevista para ser administrada una vez al día (n = 1), conteniendo la forma de dosificación farmacéutica el primer ingrediente farmacológicamente activo en una dosis de 150/n a 1.200/n µg, preferiblemente de 200/n a 800/n µg, y el segundo ingrediente farmacológicamente activo en una dosis de 1,0/n a 2.500/n mg. De acuerdo con esta realización, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención está prevista preferiblemente para la administración vía oral, preferentemente en forma de pastilla.

- 40 En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención está prevista para ser administrada múltiples veces al día (n = 2, 3, 4, 5 o 6), conteniendo la forma de dosificación farmacéutica el primer ingrediente farmacológicamente activo en una dosis de 150/n a 1.200/n µg, preferiblemente de 200/n a 800/n µg, y el segundo ingrediente farmacológicamente activo en una dosis de 1,0/n a 2.500/n mg. De acuerdo con esta realización, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención está prevista preferiblemente para la administración vía oral, preferentemente en forma de pastilla.

- a 2.500/n mg. De acuerdo con esta realización, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención está prevista preferiblemente para la administración vía oral, preferentemente en forma de pastilla. Además, de acuerdo con esta realización, una administración tres veces al día puede ser especialmente preferente, ya que las dosis preferentes del segundo ingrediente farmacológicamente activo pueden ser hasta 5 de 2.500/n mg, con lo que una pastilla que contiene una cantidad máxima de 2.500/3 mg del segundo ingrediente farmacológicamente activo es mucho más adecuada para la adhesión del paciente al tratamiento.
- La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención puede proporcionar bajo condiciones *in vitro* una liberación inmediata o una liberación controlada del primer ingrediente farmacológicamente activo y/o del segundo ingrediente farmacológicamente activo. La liberación *in vitro* se determina preferiblemente de acuerdo 10 con Ph. Eur., preferentemente mediante el método de paletas con sumergidor, 75 rpm, 37°C, 900 ml de jugos gástricos artificiales, pH 6,8.
- El primer ingrediente farmacológicamente activo y/o el segundo ingrediente farmacológicamente activo, independientemente entre sí, pueden estar presentes en la forma de dosificación farmacéutica, al menos en parte, en una forma de liberación controlada. Por ejemplo, el primer ingrediente farmacológicamente activo y/o 15 el segundo ingrediente farmacológicamente activo pueden ser liberados de la forma de dosificación farmacéutica de forma prolongada, por ejemplo si se administran vía oral, rectal o percutánea. Estas formas de dosificación farmacéuticas son particularmente adecuadas para preparaciones "una vez al día" o "dos veces al día", que solo deben tomarse una vez o dos veces al día, respectivamente. Los expertos en la técnica conocen materiales de liberación controlada adecuados.
- 20 La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención que proporciona una liberación controlada del primer ingrediente farmacológicamente activo y/o del segundo ingrediente farmacológicamente activo se puede producir utilizando materiales, métodos, dispositivos y procesos bien conocidos en el estado anterior de la técnica de las formas de dosificación farmacéuticas.
- Con el fin de obtener una forma de dosificación farmacéutica sólida tal como una pastilla, por ejemplo, los 25 ingredientes farmacológicamente activos de la composición farmacéutica se pueden granular con un vehículo farmacéutico, por ejemplo ingredientes convencionales para pastillas tales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, estearato de magnesio, fosfato dicálcico o gomas farmacéuticamente aceptables, y diluyentes farmacéuticos, por ejemplo agua, para formar una composición sólida que contiene los ingredientes farmacológicamente activos en una distribución homogénea. El concepto "distribución homogénea" significa 30 que los ingredientes farmacológicamente activos están distribuidos uniformemente en toda la composición, de modo que dicha composición se puede dividir fácilmente en unidades de dosis con la misma eficacia, como pastillas, píldoras o cápsulas y similares. La composición sólida se divide después en unidades de dosis. Las pastillas o píldoras de la composición farmacéutica de acuerdo con la invención también pueden estar revestidas o compuestas de un modo diferente para obtener una forma de dosificación de liberación controlada.
- 35 Si uno de los ingredientes farmacológicamente activos debe ser liberado antes que el otro ingrediente farmacológicamente activo, por ejemplo al menos con 30 minutos o 1 hora de antelación, se pueden preparar formas de dosificación farmacéuticas con un perfil de liberación correspondiente. Un ejemplo de forma de dosificación de este tipo es un sistema de liberación por ósmosis para lograr una liberación retardada del primer o el segundo ingrediente farmacológicamente activo desde una parte interior (núcleo) de la forma de 40 dosificación farmacéutica a través de un revestimiento que contiene de por sí el otro ingrediente farmacológicamente activo, que en consecuencia se libera antes. En un sistema de liberación de este tipo, que es particularmente adecuado para la administración oral, al menos parte de la superficie del sistema de liberación, y preferentemente toda ella, preferiblemente aquellas partes que entran en contacto con el medio de liberación, es/son semipermeable(s), preferentemente está(n) equipada(s) con un revestimiento semipermeable, de modo que la(s) superficie(s) es/son permeable(s) al medio de liberación, pero 45 esencialmente, de forma preferente totalmente, impermeable(s) al ingrediente farmacológicamente activo contenido en el núcleo, comprendiendo la(s) superficie(s) y/u opcionalmente el revestimiento al menos una abertura para liberar el ingrediente farmacológicamente activo contenido en el núcleo. Además, precisamente aquella(s) superficie(s) que está(n) en contacto con el medio de liberación está(n) provista(s) de un revestimiento que contiene y libera el otro ingrediente farmacológicamente activo. Esto representa 50 preferentemente un sistema en forma de pastilla que incluye una abertura de liberación, un núcleo que contiene el primer o el segundo ingrediente farmacológicamente activo, una parte polimérica que ejerce presión al hincharse, una membrana semipermeable y un revestimiento que contiene el otro ingrediente farmacológicamente activo. Por ejemplo, en las patentes US 4.765.989, 4.783.337 y 4.612.008 se describen 55 realizaciones y ejemplos de sistemas de liberación por ósmosis.

Otro ejemplo de una forma de dosificación farmacéutica adecuada es una pastilla de matriz de gel. Las patentes US 4.389.393, 5.330.761, 5.399.362, 5.472.711 y 5.455.046 describen ejemplos adecuados. Resulta particularmente adecuada una forma de dosificación de matriz retardadora, con una distribución heterogénea

de la composición farmacéutica, con lo que, por ejemplo, un ingrediente farmacológicamente activo, es decir, el primer o el segundo ingrediente farmacológicamente activo, está distribuido en la región exterior (la parte que entra en contacto más rápidamente con el medio de liberación) de la matriz y el otro ingrediente farmacológicamente activo está distribuido dentro de la matriz. Al entrar en contacto con el medio de liberación,

5 la capa de matriz exterior se hincha inicialmente (y rápidamente) y libera en primer lugar el ingrediente farmacológicamente activo contenido en la misma, seguido de la liberación considerablemente (más) controlada del otro ingrediente farmacológicamente activo. Ejemplos de una matriz adecuada incluyen matrices con un 1 a un 80% en peso de uno o más polímeros hidrófilos o hidrófobos como formadores de matriz farmacéuticamente aceptables.

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

En una realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención proporciona una liberación inmediata tanto del primer como del segundo ingrediente farmacológicamente activo. En este 15 caso particular es preferible una administración diaria múltiple, en particular una administración dos veces al día, tres veces al día o hasta seis veces al día.

En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención proporciona una liberación inmediata del primer ingrediente farmacológicamente activo y una liberación controlada del segundo ingrediente farmacológicamente activo. Este perfil de liberación se puede realizar empleando los 20 métodos arriba mencionados, por ejemplo el sistema de liberación por ósmosis que proporciona el primer ingrediente farmacológicamente activo en el revestimiento y el segundo ingrediente farmacológicamente activo en el núcleo, o la forma de dosificación de matriz retardadora que contiene el primer ingrediente farmacológicamente activo en la capa de matriz exterior y el segundo ingrediente farmacológicamente activo dentro de la matriz.

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

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

30 En una realización preferente, la composición farmacéutica de acuerdo con la invención y la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención, respectivamente, están previstas para su uso en el tratamiento del dolor, siendo el dolor preferiblemente

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

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

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

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

50 En una realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica está prevista para su uso en el tratamiento del dolor neuropático, sobre el que opcionalmente puede estar superpuesto un dolor nociceptivo, estando la dosis del primer ingrediente farmacológicamente activo contenido en la forma de dosificación farmacéutica

preferiblemente dentro del intervalo de 1/n µg a 800/n µg o de 1/n µg a 600/n µg o de 1/n µg a 400/n µg o de 1/n µg a 250/n µg, más preferiblemente dentro del intervalo de 5/n µg a 150/n µg, de forma incluso más preferente dentro del intervalo de 10/n µg a 100/n µg, de forma totalmente preferente dentro del intervalo de 20/n µg a 80/n µg, y de forma particularmente preferente dentro del intervalo de 30/n µg a 50/n µg. De acuerdo con esta realización, la dosis del segundo ingrediente farmacológicamente activo contenido en la forma de dosificación farmacéutica está dentro del intervalo de 1,0/n mg a 2.500/n mg.

En una realización preferente, en particular cuando la forma de dosificación farmacéutica está prevista para su uso en el tratamiento del dolor neuropático y el segundo ingrediente farmacológicamente activo es retigabina o una sal fisiológicamente aceptable de la misma, la dosis del primer ingrediente farmacológicamente activo contenido en la forma de dosificación farmacéutica está preferiblemente dentro del intervalo de 1/n µg a 800/n µg o de 1/n µg a 600/n µg o de 1/n µg a 400/n µg o de 1/n µg a 250/n µg, más preferiblemente dentro del intervalo de 5/n µg a 150/n µg, de forma incluso más preferente dentro del intervalo de 10/n µg a 100/n µg, de forma totalmente preferente dentro del intervalo de 20/n µg a 80/n µg y de forma particularmente preferente dentro del intervalo de 30/n µg a 50/n µg; y la dosis del segundo ingrediente farmacológicamente activo contenido en la forma de dosificación farmacéutica está preferiblemente dentro del intervalo de 200/n mg a 1.800/n mg o 1.500/n mg, más preferiblemente dentro del intervalo de 300/n mg a 1.400/n mg, de forma incluso más preferente dentro del intervalo de 400/n mg a 1.300/n mg, de forma totalmente preferente dentro del intervalo de 500/n mg a 1.200/n mg y en particular dentro del intervalo de 600/n mg a 1.000/n mg.

En otra realización preferente, en particular cuando la forma de dosificación farmacéutica está prevista para su uso en el tratamiento del dolor neuropático y el segundo ingrediente farmacológicamente activo contenido en la forma de dosificación farmacéutica es un derivado de benzodiazepina, la dosis del primer ingrediente farmacológicamente activo está preferiblemente dentro del intervalo de 1/n µg a 800/n µg o de 1/n µg a 600/n µg o de 1/n µg a 400/n µg o de 1/n µg a 250/n µg, más preferiblemente dentro del intervalo de 5/n µg a 150/n µg, de forma incluso más preferente dentro del intervalo de 10/n µg a 100/n µg, de forma totalmente preferente dentro del intervalo de 20/n µg a 80/n µg y de forma particularmente preferente dentro del intervalo de 30/n µg a 50/n µg; y la dosis del segundo ingrediente farmacológicamente activo contenido en la forma de dosificación farmacéutica está preferiblemente dentro del intervalo de 0,005/n mg a 400/n mg o 300/n mg, más preferiblemente dentro del intervalo de 0,01/n mg a 200/n mg, de forma todavía más preferente dentro del intervalo de 0,05/n mg a 150/n mg, de forma aún más preferente dentro del intervalo de 0,1/n mg a 100/n mg, de forma incluso más preferente dentro del intervalo de 0,5/n mg a 80/n mg, de forma totalmente preferente dentro del intervalo de 0,75/n mg a 60/n mg y en particular dentro del intervalo de 1,0/n mg a 40/n mg.

En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica está prevista para su uso en el tratamiento del dolor nociceptivo sobre el que opcionalmente puede estar superpuesto un dolor nociceptivo, estando la dosis del primer ingrediente farmacológicamente activo contenido en la forma de dosificación farmacéutica preferiblemente dentro del intervalo de 50/n µg a 2.000/n µg o de 50/n µg a 1.400/n µg o de 50/n µg a 1.200/n µg o de 50/n µg a 1.000/n µg, más preferiblemente dentro del intervalo de 100/n µg a 800/n µg, de forma todavía más preferente dentro del intervalo de 150/n µg a 650/n µg, de forma incluso más preferente dentro del intervalo de 250/n µg a 550/n µg, y de forma totalmente preferente dentro del intervalo de 350/n µg a 450/n µg. De acuerdo con esta realización, la dosis del segundo ingrediente farmacológicamente activo contenido en la forma de dosificación farmacéutica está preferiblemente dentro del intervalo de 1,0/n mg a 2.500/n mg.

En una realización preferente, en particular cuando la forma de dosificación farmacéutica está prevista para su uso en el tratamiento del dolor nociceptivo y el segundo ingrediente farmacológicamente activo es retigabina o una sal fisiológicamente aceptable de la misma, la dosis del primer ingrediente farmacológicamente activo contenido en la forma de dosificación farmacéutica está preferiblemente dentro del intervalo de 50/n µg a 2.000/n µg o de 50/n µg a 1.400/n µg o de 50/n µg a 1.200/n µg o de 50/n µg a 1.000/n µg, más preferiblemente dentro del intervalo de 100/n µg a 800/n µg, de forma todavía más preferente dentro del intervalo de 150/n µg a 650/n µg, de forma incluso más preferente dentro del intervalo de 250/n µg a 550/n µg, y de forma totalmente preferente dentro del intervalo de 350/n µg a 450/n µg; y la dosis del segundo ingrediente farmacológicamente activo contenido en la forma de dosificación farmacéutica está preferiblemente dentro del intervalo de 200/n mg a 1.800/n mg o 1.500/n mg, más preferiblemente dentro del intervalo de 300/n mg a 1.400/n mg, de forma incluso más preferente dentro del intervalo de 400/n mg a 1.300/n mg, de forma totalmente preferente dentro del intervalo de 500/n mg a 1.200/n mg y en particular dentro del intervalo de 600/n mg a 1.000/n mg.

En otra realización preferente, en particular cuando la forma de dosificación farmacéutica está prevista para su uso en el tratamiento del dolor nociceptivo y el segundo ingrediente farmacológicamente activo es un derivado de benzodiazepina, la dosis del primer ingrediente farmacológicamente activo contenido en la forma de dosificación farmacéutica está preferiblemente dentro del intervalo de 50/n µg a 2.000/n µg o de 50/n µg a 1.400/n µg o de 50/n µg a 1.200/n µg o de 50/n µg a 1.000/n µg, más preferiblemente dentro del intervalo de 100/n µg a 800/n µg, de forma todavía más preferente dentro del intervalo de 150/n µg a 650/n µg, de forma incluso más preferente dentro del intervalo de 250/n µg a 550/n µg, y de forma totalmente preferente dentro del intervalo de 350/n µg a 450/n µg.

intervalo de 350/n µg a 450/n µg; y la dosis del segundo ingrediente farmacológicamente activo contenido en la forma de dosificación farmacéutica está preferiblemente dentro del intervalo de 0,005/n mg a 400/n mg o 300/n mg, más preferiblemente dentro del intervalo de 0,01/n mg a 200/n mg, de forma todavía más preferente dentro del intervalo de 0,05/n mg a 150/n mg, de forma aún más preferente dentro del intervalo de 0,1/n mg a

5 100/n mg, de forma incluso más preferente dentro del intervalo de 0,5/n mg a 80/n mg, de forma totalmente preferente dentro del intervalo de 0,75/n mg a 60/n mg y en particular dentro del intervalo de 1,0/n mg a 40/n mg.

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

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

20 En una realización preferente, la invención se refiere a una combinación de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano-[3,4,b]indol]-4-amina y sales fisiológicamente aceptables de la misma con retigabina o una sal fisiológicamente aceptable de la misma. Todas las realizaciones preferentes 25 de la invención que han sido descritas y definidas más arriba también son aplicables a esta combinación específica y, por tanto, no se repiten más abajo.

25 En una realización preferente, la invención se refiere a una combinación de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano-[3,4,b]indol]-4-amina y sales fisiológicamente aceptables de la misma con lamotrigina o una sal fisiológicamente aceptable de la misma. Todas las realizaciones preferentes 30 de la invención que han sido descritas y definidas más arriba también son aplicables a esta combinación específica y, por tanto, no se repiten más abajo.

35 En una realización preferente, la invención se refiere a una combinación de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano-[3,4,b]indol]-4-amina y sales fisiológicamente aceptables de la misma con levetiracetam o una sal fisiológicamente aceptable de la misma. Todas las realizaciones preferentes 40 de la invención que han sido descritas y definidas más arriba también son aplicables a esta combinación específica y, por tanto, no se repiten más abajo.

45 En una realización preferente, la invención se refiere a una combinación de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano-[3,4,b]indol]-4-amina y sales fisiológicamente aceptables de la misma con carbamazepina o una sal fisiológicamente aceptable de la misma. Todas las realizaciones preferentes 50 de la invención que han sido descritas y definidas más arriba también son aplicables a esta combinación específica y, por tanto, no se repiten más abajo.

En una realización particular,

- el primer ingrediente farmacológicamente activo es (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano-[3,4,b]indol]-4-amina de acuerdo con la fórmula (I) en forma de su base libre, o una sal de hemicitrato, clorhidrato o maleato de la misma; y/o
- el segundo ingrediente farmacológicamente activo es retigabina, carbamazepina, lamotrigina, levetiracetam, lacosamida, o una sal fisiológicamente aceptable de las mismas, en particular una sal clorhidrato; y/o
- la composición farmacéutica y la forma de dosificación farmacéutica, respectivamente, contienen el primer ingrediente farmacológicamente activo en una dosis de 20 µg a 80 µg o de 80 µg a 200 µg o de 200 µg a 800 µg o de 800 µg a 1.200 µg; y/o
- la composición farmacéutica y la forma de dosificación farmacéutica, respectivamente, contienen el segundo ingrediente farmacológicamente activo en una dosis de 1,0 mg a 3.000 mg, y/o

- la relación en peso relativa entre el primer ingrediente farmacológicamente activo y el segundo ingrediente farmacológicamente activo está dentro del intervalo de 1:2 a 1:100.000.000, preferentemente de 1:5 a 1:100.000 en la composición farmacéutica y la forma de dosificación farmacéutica, respectivamente; y/o
 - la composición farmacéutica está prevista para su uso en la prevención o el tratamiento del dolor, la ansiedad o la epilepsia; y/o
 - la composición farmacéutica está prevista para su uso en el tratamiento del dolor, consistiendo el dolor en dolor periférico, central o musculoesquelético; y/o dolor agudo, subagudo o crónico; y/o dolor de moderado a fuerte; y/o dolor neuropático o psicogénico o nociceptivo o mixto; y/o dolor lumbar bajo, dolor visceral o cefalea; y/o dolor posoperatorio (postquirúrgico), por cáncer o inflamatorio; y/o
 - la composición farmacéutica y la forma de dosificación farmacéutica, respectivamente, contienen el primer ingrediente farmacológicamente activo y el segundo ingrediente farmacológicamente activo en una proporción en peso tal que, al ser administradas a un paciente, ejercerán un efecto terapéutico sinérgico; y/o
 - la forma de dosificación farmacéutica proporciona una liberación inmediata del primer ingrediente farmacológicamente activo *in vitro* de acuerdo con Ph. Eur.; y/o
 - la forma de dosificación farmacéutica proporciona una liberación inmediata o controlada del segundo ingrediente farmacológicamente activo *in vitro* de acuerdo con Ph. Eur.; y/o
 - la forma de dosificación farmacéutica está prevista para ser administrada vía oral; y/o
 - la forma de dosificación farmacéutica está prevista para ser administrada una, dos o tres veces al día.
- 20 En otro aspecto, la invención se refiere a un *kit* que incluye una primera forma de dosificación farmacéutica que comprende el primer ingrediente farmacológicamente activo tal como se describe más arriba y una segunda forma de dosificación farmacéutica que comprende el segundo ingrediente farmacológicamente activo tal como se describe más arriba.
- 25 Una realización adecuada es un *kit* en el que la primera forma de dosificación farmacéutica que comprende el primer ingrediente farmacológicamente activo y la segunda forma de dosificación farmacéutica que comprende el segundo ingrediente farmacológicamente activo, aunque separadas en el espacio, se suministran en una forma de presentación común, por ejemplo en un envase.
- 30 Preferentemente, la primera y la segunda forma de dosificación farmacéutica están adaptadas para una administración simultánea o secuencial, pudiendo administrarse la primera forma de dosificación farmacéutica antes o después de la segunda forma de dosificación farmacéutica y administrándose la primera y la segunda forma de dosificación farmacéutica se administran por la misma vía de administración o por vías de administración diferentes.
- 35 Para los fines de la especificación, el concepto "administración simultánea" se refiere preferiblemente a una administración de la primera y la segunda forma de realización con un intervalo de tiempo de 15 minutos entre sí, mientras que el concepto "administración secuencial" se refiere preferiblemente a una administración de la primera y la segunda forma de dosificación farmacéutica con un intervalo de tiempo de más de 15 minutos entre sí.
- 40 En una realización preferente, la primera y la segunda forma de dosificación farmacéutica están adaptadas para ser administradas al paciente por la misma vía.
- 45 En otra realización preferente, la primera y la segunda forma de dosificación farmacéutica están adaptadas para ser administradas al paciente por vías diferentes.
- En una realización preferente, la primera y la segunda forma de dosificación farmacéutica se administran simultáneamente.
- En otra realización preferente, la primera y la segunda forma de dosificación farmacéutica se administran de forma secuencial.
- En una realización preferente, la primera y/o la segunda forma de dosificación farmacéutica están adaptadas para ser administradas una vez al día.
- En otra realización preferente, la primera y/o la segunda forma de dosificación farmacéutica están adaptadas para ser administradas múltiples veces al día, en particular dos veces al día o tres veces al día.
- 50 En una realización preferente, la primera forma de dosificación farmacéutica está adaptada para ser administrada una vez al día y la segunda forma de dosificación farmacéutica está adaptada para ser administrada múltiples veces al día, en particular dos veces al día o tres veces al día.

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

- 5 En una realización preferente, una o las dos formas de dosificación farmacéutica contenidas en el *kit* están previstas para ser administradas vía oral.
- En otra realización preferente, una o las dos formas de dosificación farmacéutica contenidas en el *kit* están previstas para ser administradas vía parenteral, en particular intravenosa, intraperitoneal, intratecal, intramuscular o subcutánea.
- 10 En una realización preferente, la primera y la segunda forma de dosificación farmacéutica están previstas para una administración simultánea vía oral una vez al día.
- En otra realización preferente, la primera y la segunda forma de dosificación farmacéutica están previstas para una administración simultánea vía oral varias veces al día, en particular dos veces al día o tres veces al día.
- En otra realización preferente, la primera y la segunda forma de dosificación farmacéutica están previstas en cada caso para una administración secuencial vía oral una vez al día.
- 15 En una realización preferente, la primera y la segunda forma de dosificación farmacéutica están previstas para una administración secuencial una vez al día cada una, estando adaptadas la primera y la segunda forma de dosificación farmacéutica para ser administradas a través de vías diferentes, por ejemplo por administración vía oral y parenteral.
- 20 En otra realización preferente, la primera y la segunda forma de dosificación farmacéutica están previstas en cada caso para una administración secuencial vía oral varias veces al día, en particular dos veces al día o tres veces al día.
- En otra realización preferente, la primera y la segunda forma de dosificación farmacéutica están previstas en cada caso para una administración secuencial múltiple diaria, en particular dos veces al día o tres veces al día, estando adaptadas la primera y la segunda forma de dosificación farmacéutica para ser administradas por diferentes vías, por ejemplo administración vía oral y parenteral.

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

Métodos farmacológicos:

Experimentos in vivo de acuerdo con Chung

- 30 En adelante, todas las cantidades del primer ingrediente farmacológicamente activo están especificadas en forma de sal hemicitrato.
- 35 Las relaciones en peso del primer y el segundo ingrediente farmacológicamente activo que conducirán a un efecto supra-aditivo/efecto sinérgico se pueden determinar mediante el ensayo 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) tal como se describe en Schröder et al., Eur. J. Pain 2010, 14: 814. Dichos documentos se incorporan aquí por referencia y forman parte de la descripción.
- 40 Se realizaron ligaduras en los nervios espinales izquierdos L5/L6 de ratas Sprague-Dawley macho (140-160 g de peso corporal, Janvier, Genest St. Isle, Francia). Los animales desarrollaron alodinia táctil en la pata ipsilateral. De una a cuatro semanas después de la operación se midió la línea base del umbral de alodinia táctil (umbral de retirada) en las patas traseras ipsilateral y contralateral con un anestesiómetro electrónico von Frey (Somedic, Suecia). Despues del ensayo y la medición de la línea base, el primer ingrediente farmacológicamente activo, (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espri[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina en forma de sal hemicitrato, y el segundo ingrediente farmacológicamente activo en forma diclorhidrato de retigabina de acuerdo con la invención se disolvieron en cada caso en una mezcla de 45 DMSO (10%), Cremophor (5%) y solución de glucosa (85%) y se inyectaron vía intravenosa (i.v.) (volumen de aplicación 5 ml/kg). El primer y el segundo ingrediente farmacológicamente activo se administraron bien como la respectiva sustancia individual o bien los dos al mismo tiempo. Los animales fueron asignados aleatoriamente a grupos de 10 para cada dosis de ensayo y vehículo (DMSO (10%), Cremophor (5%) y solución de glucosa (85%)) y se analizaron los umbrales de retirada táctil 0,5 horas antes de la administración y en 50 diversos momentos (0,5, 1 y 3 horas) después de la administración intravenosa. Se ensayaron las patas traseras ipsilateral y contralateral. La mediana del umbral de retirada para cada animal en un momento dado

se calcula a partir de cinco estimulaciones individuales con el filamento electrónico von Frey. Los umbrales de retirada de las patas lesionadas se expresan como % MPE (efecto máximo posible) en comparación con el umbral prefármaco de animales de Chung (= 0% MPE) y el umbral de control de animales simulados (100% MPE). Se establece un corte en 100% MPE. El efecto de cada compuesto y vehículo se calcula en cada momento de ensayo como el valor % MPE interindividual.

5 Los datos (eficacia antialodínica (% MPE), ipsilateral, umbral de retirada de pata, ipsilateral y contralateral) se analizaron mediante un análisis de varianza de dos factores (ANOVA) con mediciones repetidas. En caso de un efecto significativo del tratamiento, se llevó a cabo un análisis *post hoc* con ajuste de Bonferroni. Los resultados se consideraban estadísticamente significativos si $p < 0,05$.

10 *Experimentos in vivo de acuerdo con el test de Randall-Selitto en ratas*

Las relaciones en peso del primer y el segundo ingrediente farmacológicamente activo que conducirán a un efecto supra-aditivo (efecto sinérgico) se pueden determinar mediante el test de Randall y Selitto, tal como se describe en Arch. Int. Pharmacodyn., 1957, 111: 409-419, que es un modelo de dolor inflamatorio. La parte respectiva de la literatura se incorpora aquí por referencia y forma parte de la presente descripción.

15 Mediante una inyección ventral de 0,1 ml de una solución de carragenano en una pata trasera de una rata se induce un edema, en el que se genera dolor 4 horas después aumentando continuamente la presión con un punzón (diámetro de punta: 2 mm). La actividad antinociceptiva y/o antihiperalgésica del ingrediente farmacológicamente activo analizado se determina en diferentes momentos después de la administración del ingrediente farmacológicamente activo. El valor medido a determinar y al mismo tiempo también el punto final 20 del test es la presión a la cual se produce la reacción de vocalización de la rata. Se calcula el porcentaje del efecto máximo posible (% MPE). La presión máxima del punzón es de 250 g. El tamaño del grupo es $n = 12$.

25 Los valores ED₅₀ se determinaron por análisis de regresión en caso de resultados dependientes de la dosis (de acuerdo con Litchfield J.T. y Wilcoxon F.A., A simplified method of evaluating dose-effect experiments, J. Pharmacol. Exp. Ther. 1949; 96: 99-113). El análisis de los resultados con respecto a un efecto supra-aditivo del primer y el segundo ingrediente farmacológicamente activo se lleva a cabo mediante comparación estadística del valor ED₅₀ aditivo teórico con el valor ED₅₀ determinado experimentalmente de una, así llamada, combinación de relación fija (análisis isobolográfico de acuerdo con Tallarida J.T., Porreca F., y Cowan A., Statistical analysis of drug-drug and site-site interactions with isobolograms, Life Sci. 1989; 45: 947-961).

30 Los estudios de interacciones aquí mostrados se llevaron a cabo utilizando dosis equiefectivas del primer y el segundo ingrediente farmacológicamente activo, calculadas a partir de la relación de los valores ED₅₀ respectivos del primer y el segundo ingrediente farmacológicamente activo cuando se administran de forma individual.

35 La vía de administración fue la vía intravenosa (i.v.) en el caso del primer ingrediente farmacológicamente activo y la vía intraperitoneal (i.p.) en el caso del segundo ingrediente farmacológicamente activo. El primer ingrediente farmacológicamente activo se disolvió en un 5% de DMSO, un 5% de Cremophor y un 90% de solución de glucosa (5%). El segundo ingrediente farmacológicamente activo se disolvió en un 1% de CMC en agua destilada. Las administraciones vía intravenosa (i.v.) e intraperitoneal (i.p.) se realizaron en un volumen de 5 ml/kg.

40 En el caso de la administración simultánea combinada, la relación de dosis relativa del primer ingrediente farmacológicamente activo con respecto al segundo ingrediente farmacológicamente activo se calculó a partir de la relación de las relaciones ED₅₀ respectivas.

Resultados:

Experimento de Chung:

Ejemplo 1:

45 **Primer ingrediente farmacológicamente activo en combinación con retigabina**

El primer ingrediente farmacológicamente activo (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espriociclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol-4-amina en forma de sal hemicitrato (0,0316 µg/kg de peso corporal i.v.) mostró un umbral de retirada de la pata trasera ipsilateral con una eficacia de un 20,7% MPE 30 minutos después de la administración.

El segundo ingrediente farmacológicamente activo, diclorhidrato de retigabina (1,0 mg/kg de peso corporal i.v.) mostró un umbral de retirada de la pata trasera ipsilateral con una eficacia de un 23,1% MPE 30 minutos después de la administración.

- 5 Cuando se administraron en forma de una combinación, el primer y el segundo ingrediente farmacológicamente activo se analizaron en una relación fija de 3,16: 100.000 (primer ingrediente farmacológicamente activo con respecto al segundo) en dosis de 0,0316 µg/kg de peso corporal + 1,0 mg/kg de peso corporal i.v. del primer y el segundo ingrediente farmacológicamente activo, respectivamente. Esta administración combinada del primer y el segundo ingrediente farmacológicamente activo resultó en un aumento supra-aditivo del umbral de retirada de la pata trasera ipsilateral en comparación con la administración de los ingredientes farmacológicamente activos individuales, mostrando un efecto sinérgico con un 53,6% de MPE 30 minutos después de la administración.

La Figura 1 muestra el % de MPE en función del tiempo transcurrido después de la administración.

Leyenda de la Figura 1:

- vehículo (n = 10)
 - ▲ primer ingrediente farmacológicamente activo (0,0316 µg/kg, n = 10)
 - ▼ segundo ingrediente farmacológicamente activo (1,0 mg/kg, n = 10)
 - combinación del primer y el segundo ingrediente farmacológicamente activo (0,0316 µg/kg + 1,0 mg/kg, n = 10)
 - valor aditivo teórico
- 20 En la siguiente tabla 1 se resumen resultados experimentales que demuestran el efecto supra-aditivo de la combinación del primer y el segundo ingrediente farmacológicamente activo.

Tabla 1 % MPE (efecto máximo posible) del primer y el segundo ingrediente farmacológicamente activo y de la combinación del primer y el segundo ingrediente farmacológicamente activo

Dosis	%MPE		
	30 min. (n = 10)	60 min. (n = 10)	180 min. (n = 10)
Vehículo	-1,4 ± 3,5	-5,7 ± 6,0	2,9 ± 5,0
primer ingrediente farmacológicamente activo	20,7 ± 12,4	8,2 ± 10,6	-1,3 ± 6,0
segundo ingrediente farmacológicamente activo	23,1 ± 5,0	-2,0 ± 7,9	-2,8 ± 8,0
primer + segundo ingrediente farmacológicamente activo	53,6 ± 12,9	5,5 ± 9,2	10,4 ± 9,6

- 25 El valor %MPE experimental de 53,6 (30 minutos) en el caso de la administración combinada del primer y el segundo ingrediente farmacológicamente activo de acuerdo con la invención está por encima del valor %MPE aditivo teórico de los ingredientes farmacológicamente activos individuales. Por tanto, la interacción del primer y el segundo ingrediente farmacológicamente activo es sinérgica.

En la tabla 2 se resumen los resultados de los análisis estadísticos de los datos experimentales.

- 30 **Tabla 2** Evaluación estadística de los datos después de un análisis de varianza de dos factores (ANOVA) y análisis *post hoc* con ajuste de Bonferroni.

mediciones ANOVA repetidas	Evaluación estadística: %MPE		
	tratamiento	tiempo	interacción
	F(3,36) = 2,381 p = 0,086	F(2,72) = 15,410 p = 0,000	F(6,72) = 3,205 p = 0,008
análisis <i>post hoc</i> ajuste de Bonferroni	30 min.	60 min.	180 min.
vehículo + segundo ingrediente farmacológicamente activo	p = 0,450	p = 1,000	p = 1,000
primer ingrediente farmacológicamente activo + vehículo	p = 0,633	p = 1,000	p = 1,000
primer + segundo ingrediente farmacológicamente activo	p = 0,001	p = 1,000	p = 1,000

p: Nivel de significación estadística.

Como se puede ver en la tabla 2, los resultados experimentales son estadísticamente significativos ($p < 0,05$). El efecto sinérgico del primer y el segundo ingrediente farmacológicamente activo de acuerdo con la invención se verifica mediante el ajuste de Bonferroni con valores $p < 0,05$.

- 5 Por tanto, el efecto sinérgico del primer y el segundo ingrediente farmacológicamente activo resulta en un aumento de los efectos antinociceptivos.

Experimentos de Randall Selitto

Ejemplo 2:

Primer ingrediente farmacológicamente activo en combinación con carbamazepina

- 10 La vía de administración fue la vía intravenosa (i.v.) en el caso del primer ingrediente farmacológicamente activo, (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina en forma de sal hemicitrato, y la vía intraperitoneal (i.p.) en el caso del segundo ingrediente farmacológicamente activo, carbamazepina. El primer ingrediente farmacológicamente activo se disolvió en un 5% de DMSO, un 5% de Cremophor y un 90% de solución de glucosa (5%). El segundo ingrediente farmacológicamente activo se disolvió en un 1% de CMC en agua destilada. Las administraciones vía intravenosa (i.v.) e intraperitoneal (i.p.) se realizaron en un volumen de 5 ml/kg.

15 En el caso de la administración simultánea combinada, la relación de dosis relativa del primer ingrediente farmacológicamente activo con respecto al segundo ingrediente farmacológicamente activo era de 1:9053.

- 20 Cuando se administró el primer ingrediente farmacológicamente activo de forma individual, el efecto máximo se alcanzó 15 minutos después de la administración (momento de la primera medición), correspondiente a un valor ED_{50} de 3,48 (3,07 - 3,89) $\mu\text{g}/\text{kg}$ i.v. El segundo ingrediente farmacológicamente activo indujo un efecto analgésico dependiente de la dosis con valores ED_{50} de 29971 (28660 - 31466) $\mu\text{g}/\text{kg}$ i.p., alcanzando el valor máximo 15 minutos después de la administración. De acuerdo con sus momentos respectivos de efecto máximo, el primer ingrediente farmacológicamente activo se administró simultáneamente con el segundo ingrediente farmacológicamente activo 15 minutos antes de medir los experimentos de interacción.

- 25 Por tanto, el momento del cálculo de ED_{50} en el caso de la administración combinada del primer y el segundo ingrediente farmacológicamente activo de acuerdo con la invención corresponde al momento del efecto máximo del respectivo ingrediente farmacológicamente activo. Los análisis isobolográficos pusieron de manifiesto que los valores ED_{50} experimentales relativos a la administración combinada del primer y el segundo ingrediente farmacológicamente activo eran significativamente más bajos que los respectivos valores ED_{50} teóricos. Por 30 tanto, los estudios de combinación demuestran una interacción sinérgica significativa del primer ingrediente farmacológicamente activo con el segundo ingrediente farmacológicamente activo.

- 35 La Figura 2 muestra el análisis gráfico de los valores ED_{50} experimentales correspondientes a la administración individual del primer ingrediente farmacológicamente activo y carbamazepina como segundo ingrediente farmacológicamente activo, respectivamente, y los valores aditivos teóricos correspondientes para la administración combinada del primer y el segundo ingrediente farmacológicamente activo en comparación con los valores ED_{50} experimentales determinados para dicha combinación.

Leyenda de la Figura 2:

	ED_{50} (95% CI)[$\mu\text{g}/\text{kg}$](i.v./i.p.)
primer ingrediente farmacológicamente activo	= 3,48 (3,07 - 3,89)
segundo ingrediente farmacológicamente activo	= 29971 (28660 - 31466)
■ valor aditivo teórico	= 15361 (14425 - 16291)
parte del primer ingrediente farmacológicamente activo	= 1,70 (1,59 - 1,80)
parte del segundo ingrediente farmacológicamente activo	= 15360 (14424 - 16295)
● valor experimental de la administración combinada del primer y el segundo ingrediente farmacológicamente activo	= 10404 (9828 - 10971)
parte del primer ingrediente farmacológicamente activo	= 1,15 (1,02 - 1,28)
parte del segundo ingrediente farmacológicamente activo	= 10403 (9915 - 10891)

En la siguiente tabla 3 se resumen los resultados de los análisis isobolográficos.

Tabla 3 Valores ED₅₀ experimentales del primer y el segundo ingrediente farmacológicamente activo y análisis isobolográficos de la interacción entre el primer y el segundo ingrediente farmacológicamente activo:

Sustancia / ED₅₀ [μg/kg] (intervalo de confianza)				
1er ingrediente farmacoló. activo	2º. ingrediente farmacoló. activo	ED ₅₀ [μ/kg] teórico administración combinada	ED ₅₀ [μ/kg] experimental administración combinada	Interacción
3,48 (3,07-3,89)	29971 (28660 - 31466)	15361 (14425 - 16291)	10404 (9828 - 10971)	supra-aditivo (p < 0,001)

p: nivel de significación estadística.

5 Tal como se puede ver en la tabla 3, los resultados experimentales son estadísticamente significativos (p < 0,05). Por tanto, el efecto sinérgico del primer y el segundo ingrediente farmacológicamente activo resulta en un aumento de los efectos antinociceptivos.

Ejemplo 3:

Primer ingrediente farmacológicamente activo en combinación con lamotrigina

10 La vía de administración fue la vía intravenosa (i.v.) en el caso del primer ingrediente farmacológicamente activo, (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina en forma de sal hemicitrato, y la vía intraperitoneal (i.p.) en el caso del segundo ingrediente farmacológicamente activo, lamotrigina. El primer ingrediente farmacológicamente activo se disolvió en un 5% de DMSO, un 5% de Cremophor y un 90% de solución de glucosa (5%). El segundo ingrediente farmacológicamente activo se disolvió en un 1% de CMC en agua destilada. Las administraciones vía intravenosa (i.v.) e intraperitoneal (i.p.) 15 se realizaron en un volumen de 5 ml/kg.

En el caso de la administración simultánea combinada, la relación de dosis relativa del primer ingrediente farmacológicamente activo con respecto al segundo ingrediente farmacológicamente activo era de 1:10649.

20 Cuando se administró el primer ingrediente farmacológicamente activo de forma individual, el efecto máximo se alcanzó 15 minutos después de la administración (momento de la primera medición), correspondiente a un valor ED₅₀ de 3,48 (3,07 - 3,89) μg/kg i.v. El segundo ingrediente farmacológicamente activo indujo un efecto analgésico dependiente de la dosis con valores ED₅₀ de 29971 (28660 - 31466) μg/kg i.p., alcanzando el valor máximo 15 minutos después de la administración. De acuerdo con sus momentos respectivos de efecto máximo, el primer ingrediente farmacológicamente activo se administró simultáneamente con el segundo ingrediente farmacológicamente activo 15 minutos antes de medir los experimentos de interacción.

25 Por tanto, el momento del cálculo de ED₅₀ en el caso de la administración combinada del primer y el segundo ingrediente farmacológicamente activo de acuerdo con la invención corresponde al momento del efecto máximo del respectivo ingrediente farmacológicamente activo. Los análisis isobolográficos pusieron de manifiesto que los valores ED₅₀ experimentales relativos a la administración combinada del primer y el segundo ingrediente farmacológicamente activo eran significativamente más bajos que los respectivos valores ED₅₀ teóricos. Por tanto, los estudios de combinación demuestran una interacción sinérgica significativa del primer ingrediente farmacológicamente activo con el segundo ingrediente farmacológicamente activo.

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

Leyenda de la Figura 3:

- primer ingrediente farmacológicamente activo
- segundo ingrediente farmacológicamente activo
- **valor aditivo teórico**
 - parte del primer ingrediente farmacológicamente activo
 - parte del segundo ingrediente farmacológicamente activo
- **valor experimental de la administración combinada del primer y el segundo ingrediente farmacológicamente activo**
 - parte del primer ingrediente farmacológicamente activo
 - parte del segundo ingrediente farmacológicamente activo

$$\begin{aligned}
 \text{ED}_{50} (95\% \text{ CI})[\mu\text{g/kg}](\text{i.v./i.p.}) \\
 = 3,48 (3,07 - 3,89) \\
 = 35253 (38082 - 32740) \\
 = 18068 (16840 - 19296) \\
 = 1,70 (1,58 - 1,81) \\
 = 18066 (16838 - 19295) \\
 = 9982 (9043 - 10856) \\
 = 0,937 (0,828 - 1,05) \\
 = 9981 (9924 - 10739)
 \end{aligned}$$

En la siguiente tabla 4 se resumen los resultados de los análisis isobolográficos.

Tabla 4 Valores ED₅₀ experimentales del primer y el segundo ingrediente farmacológicamente activo y análisis isobolográficos de la interacción entre el primer y el segundo ingrediente farmacológicamente activo

Sustancia / ED₅₀ [μg/kg] (intervalo de confianza)				
1er ingrediente farmacológ. activo	2º. ingrediente farmacológ. activo	ED ₅₀ [μ/kg] teórico administración combinada	ED ₅₀ [μ/kg] experimental administración combinada	Interacción
3,48 (3,07 - 3,89)	35253 (38082 - 32740)	18068 (16840 - 19296)	9982 (9043 - 10856)	supra-aditivo (p < 0,001)

p: nivel de significación estadística.

- 5 Tal como se puede ver en la tabla 4, los resultados experimentales son estadísticamente significativos (p < 0,05). Por tanto, el efecto sinérgico del primer y el segundo ingrediente farmacológicamente activo resulta en un aumento de los efectos antinociceptivos.

Ejemplo 4:

Primer ingrediente farmacológicamente activo en combinación con levetiracetam

- 10 La vía de administración fue la vía intravenosa (i.v.) en el caso del primer ingrediente farmacológicamente activo, (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina en forma de sal hemicitrato, y la vía intraperitoneal (i.p.) en el caso del segundo ingrediente farmacológicamente activo, levetiracetam. El primer ingrediente farmacológicamente activo se disolvió en un 5% de DMSO, un 5% de Cremophor y un 90% de solución de glucosa (5%). El segundo ingrediente farmacológicamente activo se disolvió en un 1% de CMC en agua destilada. Las administraciones por vía intravenosa (i.v.) e intraperitoneal (i.p.) se realizaron en un volumen de 5 ml/kg.

En el caso de la administración simultánea combinada, la relación de dosis relativa del primer ingrediente farmacológicamente activo con respecto al segundo ingrediente farmacológicamente activo era de 1:297817.

- 20 Cuando se administró el primer ingrediente farmacológicamente activo de forma individual, el efecto máximo se alcanzó 15 minutos después de la administración (momento de la primera medición), correspondiente a un valor ED₅₀ de 3,48 (3,07 - 3,89) μg/kg i.v. El segundo ingrediente farmacológicamente activo, levetiracetam, indujo un efecto analgésico dependiente de la dosis con valores ED₅₀ de 985957 (853986 - 1137284) μg/kg i.p., alcanzando el valor máximo 15 minutos después de la administración. De acuerdo con sus momentos respectivos de efecto máximo, el primer ingrediente farmacológicamente activo se administró simultáneamente 25 con el segundo ingrediente farmacológicamente activo 15 minutos antes de medir los experimentos de interacción.

- 30 Por tanto, el momento del cálculo de ED₅₀ en el caso de la administración combinada del primer y el segundo ingrediente farmacológicamente activo de acuerdo con la invención corresponde al momento del efecto máximo del respectivo ingrediente farmacológicamente activo. Los análisis isobolográficos pusieron de manifiesto que los valores ED₅₀ experimentales relativos a la administración combinada del primer y el segundo ingrediente farmacológicamente activo eran significativamente más bajos que los respectivos valores ED₅₀ teóricos. Por lo tanto, los estudios de combinación demuestran una interacción sinérgica significativa del primer ingrediente farmacológicamente activo con el segundo ingrediente farmacológicamente activo.

- 35 La Figura 4 muestra el análisis gráfico de valores ED₅₀ experimentales correspondientes a la administración individual del primer ingrediente farmacológicamente activo y levetiracetam como segundo ingrediente farmacológicamente activo, respectivamente, y los valores aditivos teóricos correspondientes para la administración combinada del primer y el segundo ingrediente farmacológicamente activo en comparación con los valores ED₅₀ experimentales determinados para dicha combinación.

Leyenda de la Figura 4:

	ED₅₀ (95% CI)[μg/kg](i.v./i.p.)
primer ingrediente farmacológicamente activo	= 3,48 (3,07 - 3,89)
segundo ingrediente farmacológicamente activo	= 985957 (853986 - 1137284)
■ valor aditivo teórico	= 505277 (459009 - 551546)
parte del primer ingrediente farmacológicamente activo	= 1,70 (1,54 - 1,85)
parte del segundo ingrediente farmacológicamente activo	= 505276 (459008 - 551544)
● valor experimental de la administración combinada del primer y el segundo ingrediente farmacológicamente activo	= 274945 (256029 - 292241)

parte del primer ingrediente farmacológicamente activo	= 0,923 (0,816 - 1,031)
parte del segundo ingrediente farmacológicamente activo	= 274944 (235349 - 314538)

En la siguiente tabla 5 se resumen los resultados de los análisis isobolográficos.

Tabla 5 Valores ED₅₀ experimentales del primer y el segundo ingrediente farmacológicamente activo y análisis isobolográficos de la interacción entre el primer y el segundo ingrediente farmacológicamente activo

Sustancia / ED₅₀ [μg/kg] (intervalo de confianza)				
1er. ingrediente farmacoló. activo	2º. ingrediente farmacoló. activo	ED ₅₀ [μ/kg] teórico administración combinada	ED ₅₀ [μ/kg] experimental administración combinada	Interacción
3,48 (3,07 - 3,89)	985957 (853986 - 1137284)	505277 (459009 - 551546)	274945 (256029 - 292241)	supra-aditivo (p < 0,001)

5 p: nivel de significación estadística.

Tal como se puede ver en la tabla 5, los resultados experimentales son estadísticamente significativos (p < 0,05). Por tanto, el efecto sinérgico del primer y el segundo ingrediente farmacológicamente activo resulta en un aumento de los efectos antinociceptivos.

Ejemplo 5:

10 **Primer ingrediente farmacológicamente activo en combinación con lacosamida**

La vía de administración fue la vía intravenosa (i.v.) en el caso del primer ingrediente farmacológicamente activo, (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina en forma de sal hemicitrato, y la vía intraperitoneal (i.p.) en el caso del segundo ingrediente farmacológicamente activo, lacosamida. El primer ingrediente farmacológicamente activo se disolvió en un 5% de DMSO, un 5% de 15 Cremophor y un 90% de solución de glucosa (5%). El segundo ingrediente farmacológicamente activo se disolvió en un 1% de CMC en agua destilada. Las administraciones vía intravenosa (i.v.) e intraperitoneal (i.p.) se realizaron en un volumen de 5 ml/kg.

En el caso de la administración simultánea combinada, la relación de dosis relativa del primer ingrediente farmacológicamente activo con respecto al segundo ingrediente farmacológicamente activo era de 1:10653.

20 Cuando se administró el primer ingrediente farmacológicamente activo de forma individual, el efecto máximo se alcanzó 15 minutos después de la administración (momento de la primera medición), correspondiente a un valor ED₅₀ de 3,48 (3,07 - 3,89) μg/kg i.v. El segundo ingrediente farmacológicamente activo indujo un efecto analgésico dependiente de la dosis con valores ED₅₀ de 35267 (34433 - 36022) μg/kg i.p., alcanzando el valor máximo 15 minutos después de la administración. De acuerdo con sus momentos respectivos de efecto 25 máximo, el primer ingrediente farmacológicamente activo se administró simultáneamente con el segundo ingrediente farmacológicamente activo 15 minutos antes del momento de medición de los experimentos de interacción.

30 Por tanto, el momento del cálculo de ED₅₀ en el caso de la administración combinada del primer y el segundo ingrediente farmacológicamente activo de acuerdo con la invención corresponde al momento del efecto máximo del respectivo ingrediente farmacológicamente activo. Los análisis isobolográficos pusieron de manifiesto que los valores ED₅₀ experimentales relativos a la administración combinada del primer y el segundo ingrediente farmacológicamente activo eran significativamente más bajos que los respectivos valores ED₅₀ teóricos. Por tanto, los estudios de combinación demuestran una interacción sinérgica significativa del primer ingrediente farmacológicamente activo con el segundo ingrediente farmacológicamente activo.

35 40 La Figura 5 muestra el análisis gráfico de valores ED₅₀ experimentales correspondientes a la administración individual del primer ingrediente farmacológicamente activo y lacosamida como segundo ingrediente farmacológicamente activo, respectivamente, y los valores aditivos teóricos correspondientes para la administración combinada del primer y el segundo ingrediente farmacológicamente activo en comparación con los valores ED₅₀ experimentales determinados para dicha combinación.

40 **Leyenda de la Figura 5:**

- primer ingrediente farmacológicamente activo
- segundo ingrediente farmacológicamente activo
- valor aditivo teórico

ED₅₀ (95% CI)[μg/kg](i.v./i.p.)
= 3,48 (3,07 - 3,89)
= 35267 (34433 - 36022)
= 18075 (17040 - 19110)

parte del primer ingrediente farmacológicamente activo	= 1,70 (1,60 - 1,79)
parte del segundo ingrediente farmacológicamente activo	= 18074 (17039 - 19109)
● valor experimental de la administración combinada del primer y el segundo ingrediente farmacológicamente activo	= 9649 (9106 - 10137)
parte del primer ingrediente farmacológicamente activo	= 0,906 (0,800 - 1,01)
parte del segundo ingrediente farmacológicamente activo	= 9649 (9431 - 9867)

En la siguiente tabla 6 se resumen los resultados de los análisis isobolográficos.

Tabla 6 Valores ED₅₀ experimentales del primer y el segundo ingrediente farmacológicamente activo y análisis isobolográficos de la interacción entre el primer y el segundo ingrediente farmacológicamente activo

Sustancia / ED₅₀ [μg/kg] (intervalo de confianza)				
1er. ingrediente farmacoló. activo	2º. ingrediente farmacológicamente activo	ED ₅₀ [μ/kg] teórico administración combinada	ED ₅₀ [μ/kg] experimental administración combinada	Interacción
3,48 (3,07 - 3,89)	35267 (34433 - 36022)	18075 (17040 - 19110)	9649 (9106 - 10137)	supra-aditivo (p < 0,001)

5 p: nivel de significación estadística.

Tal como se puede ver en la tabla 6, los resultados experimentales son estadísticamente significativos (p < 0,05). Por tanto, el efecto sinérgico del primer y el segundo ingrediente farmacológicamente activo resulta en un aumento de los efectos antinociceptivos.

Ejemplo 6:

10 **Primer ingrediente farmacológicamente activo en combinación con retigabina**

La vía de administración fue la vía intravenosa (i.v.) en el caso del primer ingrediente farmacológicamente activo, (1Rr,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina en forma de sal hemicitrato, y la vía intraperitoneal (i.p.) en el caso del segundo ingrediente farmacológicamente activo, diclorhidrato de retigabina. El primer ingrediente farmacológicamente activo se disolvió en un 5% de 15 DMSO, un 5% de Cremophor y un 90% de solución de glucosa (5%). El segundo ingrediente farmacológicamente activo se disolvió en un 1% de CMC en agua destilada. Las administraciones vía intravenosa (i.v.) e intraperitoneal (i.p.) se realizaron en un volumen de 5 ml/kg.

En el caso de la administración simultánea combinada, la relación de dosis relativa del primer ingrediente farmacológicamente activo con respecto al segundo ingrediente farmacológicamente activo era de 1:1464.

20 Cuando se administró el primer ingrediente farmacológicamente activo de forma individual, el efecto máximo se alcanzó 15 minutos después de la administración (momento de la primera medición), correspondiente a un valor ED₅₀ de 3,48 (3,20 - 3,75) μg/kg i.v. El segundo ingrediente farmacológicamente activo indujo un efecto analgésico dependiente de la dosis con valores ED₅₀ de 5088 (4677 - 5497) μg/kg i.p., alcanzando el valor máximo 15 minutos después de la administración. De acuerdo con sus momentos respectivos de efecto 25 máximo, el primer ingrediente farmacológicamente activo se administró simultáneamente con el segundo ingrediente farmacológicamente activo 15 minutos antes de medir los experimentos de interacción.

Por tanto, el momento del cálculo de ED₅₀ en el caso de la administración combinada del primer y el segundo ingrediente farmacológicamente activo de acuerdo con la invención corresponde al momento del efecto máximo del respectivo ingrediente farmacológicamente activo. Los análisis isobolográficos pusieron de manifiesto que 30 los valores ED₅₀ experimentales relativos a la administración combinada del primer y el segundo ingrediente farmacológicamente activo eran significativamente más bajos que los respectivos valores ED₅₀ teóricos. Por tanto, los estudios de combinación demuestran una interacción sinérgica significativa del primer ingrediente farmacológicamente activo con el segundo ingrediente farmacológicamente activo.

35 La Figura 6 muestra el análisis gráfico de valores ED₅₀ experimentales correspondientes a la administración individual del primer ingrediente farmacológicamente activo y retigabina como segundo ingrediente farmacológicamente activo, respectivamente, y los valores aditivos teóricos correspondientes para la administración combinada del primer y el segundo ingrediente farmacológicamente activo en comparación con los valores ED₅₀ experimentales determinados para dicha combinación.

Leyenda de la Figura 6:

primer ingrediente farmacológicamente activo	ED₅₀ (95% CI)[μg/kg](i.v./i.p.)
segundo ingrediente farmacológicamente activo	= 3,48 (3,20 - 3,75)
■ valor aditivo teórico	= 5088 (4677 - 5497)
parte del primer ingrediente farmacológicamente activo	= 2546 (2404 - 2689)
parte del segundo ingrediente farmacológicamente activo	= 1,74 (1,64 - 1,84)
● valor experimental de la administración combinada del primer y el segundo ingrediente farmacológicamente activo	= 2545 (2402 - 2687)
parte del primer ingrediente farmacológicamente activo	= 1404 (1316 - 1494)
parte del segundo ingrediente farmacológicamente activo	= 0,958 (0,882 - 1,03)
	= 1403 (1290 - 1516)

En la siguiente tabla 7 se resumen los resultados de los análisis isobolográficos.

5 **Tabla 7** Valores ED₅₀ experimentales del primer y el segundo ingrediente farmacológicamente activo y análisis isobolográficos de la interacción entre el primer y el segundo ingrediente farmacológicamente activo

Sustancia / ED₅₀ [μg/kg] (intervalo de confianza)				
1er. ingrediente farmacológ. activo	2º. ingrediente farmacológ. activo	ED ₅₀ [μ/kg] teórico administración combinada	ED ₅₀ [μ/kg] experimental administración combinada	Interacción
3,48 (3,20 - 3,75)	5088 (4677 - 5497)	2546 (2404 - 2689)	1404 (1316 - 1494)	supra-aditivo (p < 0,001)

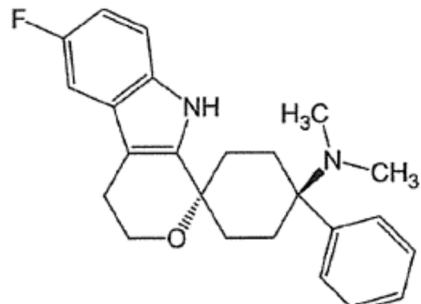
p: nivel de significación estadística.

Tal como se puede ver en la tabla 7, los resultados experimentales son estadísticamente significativos (p < 0,05). Por lo tanto, el efecto sinérgico del primer y el segundo ingrediente farmacológicamente activo resulta en un aumento de los efectos antinociceptivos.

Reivindicaciones

1. Composición farmacéutica que comprende:

(a) un primer ingrediente farmacológicamente activo seleccionado entre el compuesto de acuerdo con la fórmula (I) y sales fisiológicamente aceptables del mismo

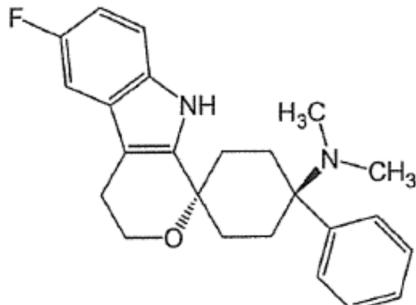


(1)

- 5 y
(b) un segundo ingrediente farmacológicamente activo que es un anticonvulsivo seleccionado entre el grupo consistente en retigabina, lamotrigina, lacosamida, levetiracetam, carbamazepina, sultiamo, fenacemida, felbamato, topiramato, feneturida, brivaracetam, 10 selectracetam, zonisamida, estiripentol, beclamida, mexiletina, ralfinamida, metilfenobarbital, fenobarbital, primidona, barbexaclona, metarbital, etotoína, fenitoína, ácido amino(difenilhidantoin)valérico, mefenitoína, fosfenoína, parametadiona, trimetadiona, etadiona, etosuximida, fensuximida, mesuximida, clonazepam, lorazepam, diazepam, 15 clobazam, oxcarbazepina, eslicarbazepina, rufinamida, ácido valproico, valpromida, ácido γ -aminobutírico, progabida, tiagabina, y sales fisiológicamente aceptables de los mismos.

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

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



(1)

en forma de sal clorhidrato, hemicitrato o maleato.

- 20 3. Composición farmacéutica según la reivindicación 1 o 2, donde el segundo ingrediente farmacológicamente activo es retigabina, lamotrigina, lacosamida, levetiracetam, carbamazepina o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos.

25 4. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que contiene el primer y el segundo ingrediente farmacológicamente activo en una relación de peso tal que éstos ejercen un efecto terapéutico sinérgico al ser administrados a un paciente.

30 5. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la relación en peso relativa entre el primer ingrediente farmacológicamente activo y el segundo ingrediente farmacológicamente activo está dentro del intervalo de 1:2 a 1:1.000.000.

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

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

- 5 - dolor periférico, central o musculoesquelético; y/o
- dolor agudo, subagudo o crónico; y/o
- dolor de moderado a fuerte; y/o
- dolor neuropático o psicogénico o nociceptivo o mixto; y/o
- dolor lumbar bajo, dolor visceral o cefalea; y/o
- dolor posoperatorio (postquirúrgico), por cáncer o inflamatorio.
8. Forma de dosificación farmacéutica que comprende la composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores.
9. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 8, que contiene el primer ingrediente farmacológicamente activo en una dosis de 10 a 1.200 µg.
- 10 10. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 8 o 9, que contiene el segundo ingrediente farmacológicamente activo en una dosis de 0,05 a 5 g.
- 15 11. Forma de dosificación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, donde la dosis del primer ingrediente farmacológicamente activo está dentro del intervalo de 1:20 a 20:1 de la cantidad que es equiefectiva a la dosis del segundo ingrediente farmacológicamente activo.
12. Forma de dosificación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, prevista para la administración vía oral, intravenosa, intraperitoneal, transdérmica, intratecal, intramuscular, intranasal, transmucosal, subcutánea o rectal.
- 20 13. Forma de dosificación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 12, que proporciona bajo condiciones *in vitro* una liberación inmediata o una liberación controlada del primer ingrediente farmacológicamente activo y/o del segundo ingrediente farmacológicamente activo.
- 25 14. *Kit* que comprende una primera forma de dosificación farmacéutica que comprende el primer ingrediente farmacológicamente activo tal como se define en la reivindicación 1 o 2, y una segunda forma de dosificación farmacéutica que comprende el segundo ingrediente farmacológicamente activo tal como se define en la reivindicación 1 o 3.
15. *Kit* según la reivindicación 14, donde la primera y la segunda forma de dosificación farmacéutica están adaptadas para una administración simultánea o secuencial, por la misma vía de administración o por vías de administración diferentes.

Figura 1

Figure 1

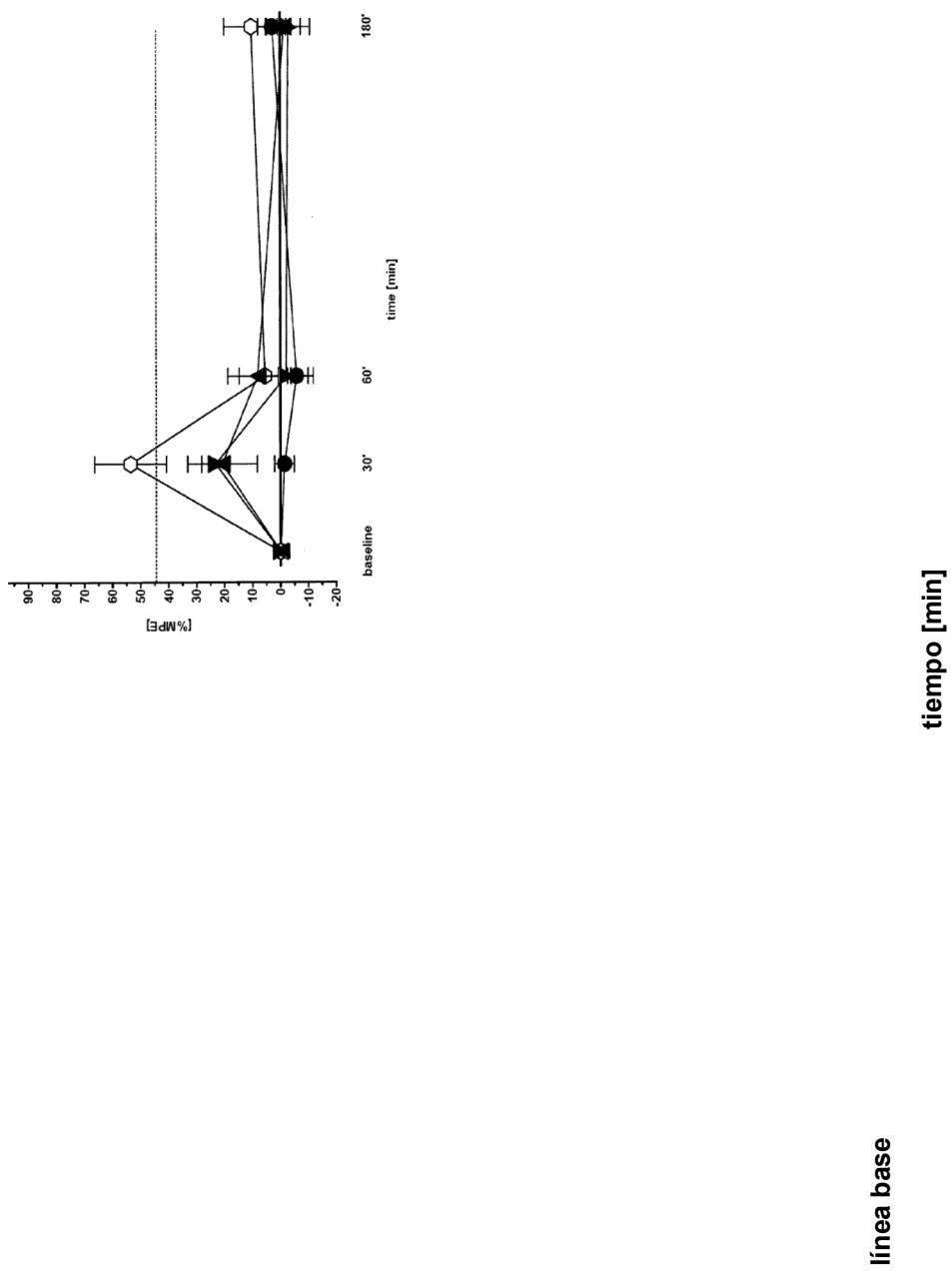


Figura 2

segundo ingrediente
farmacológicamente activo [$\mu\text{g}/\text{kg}$] i.p.

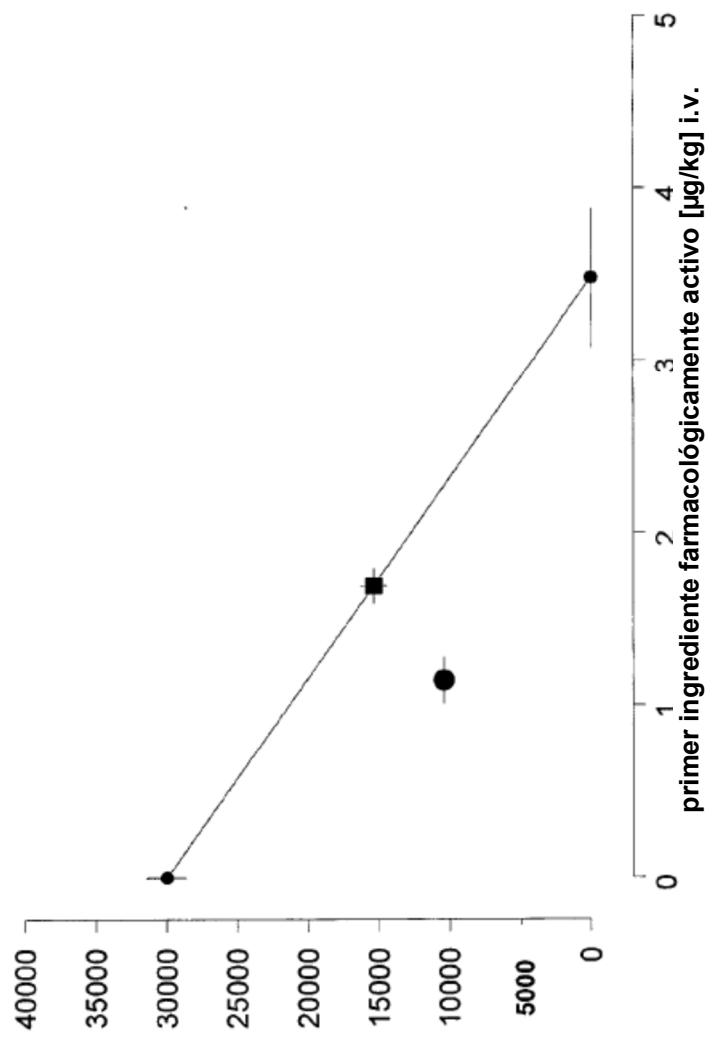
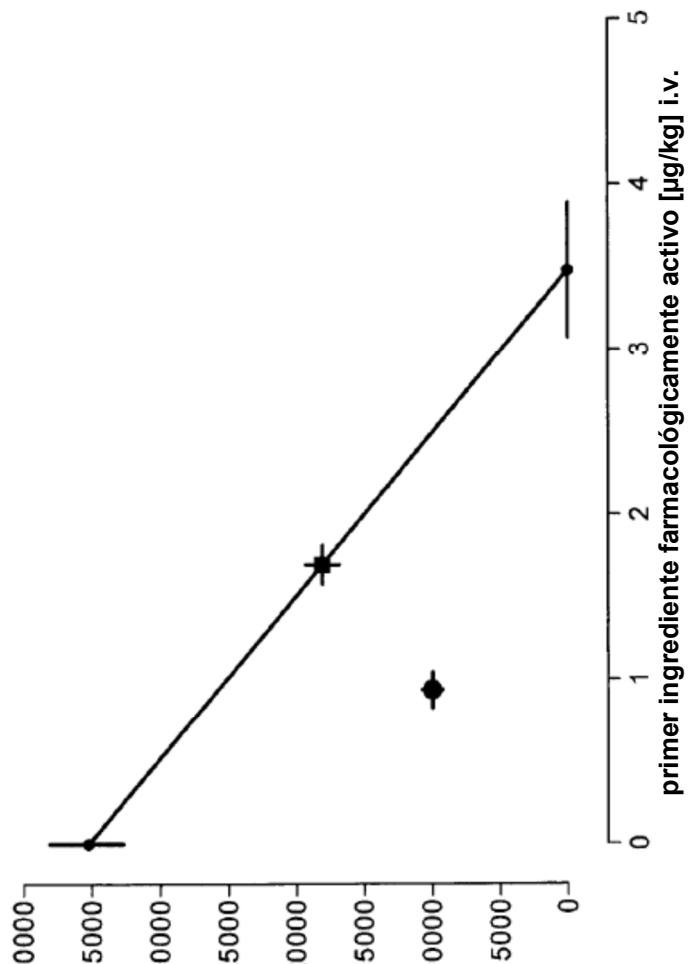
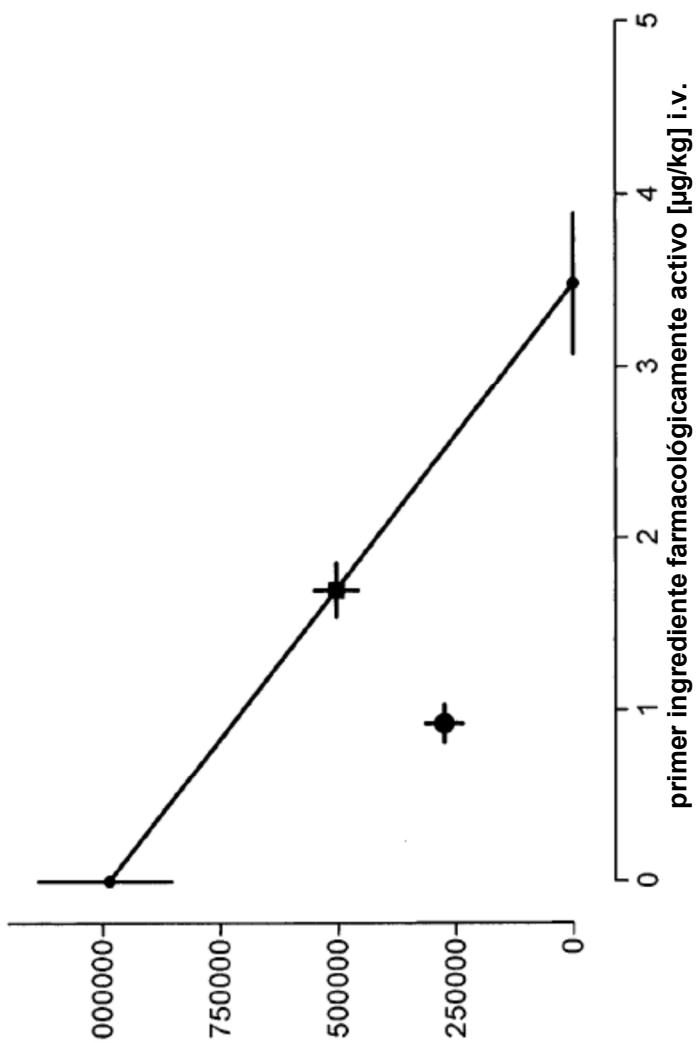


Figura 3
segundo ingrediente
farmacológicamente activo [$\mu\text{g}/\text{kg}$] i.p.



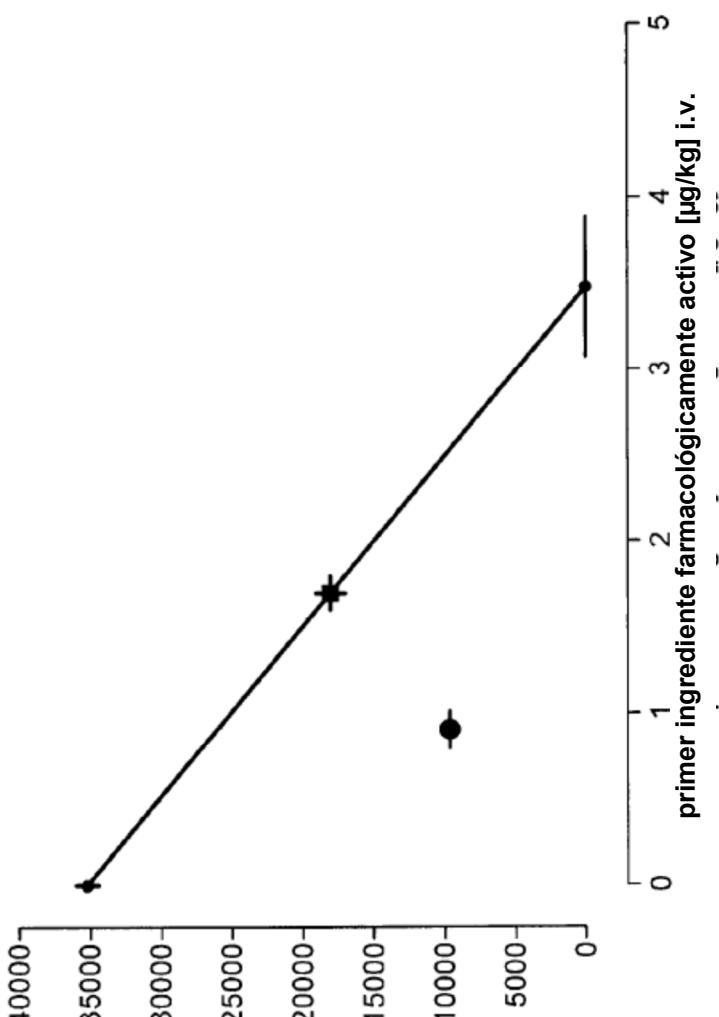
segundo ingrediente
farmacológicamente activo [$\mu\text{g}/\text{kg}$] i.p.

Figura 4



segundo ingrediente
farmacológicamente activo [$\mu\text{g}/\text{kg}$] i.p.

Figura 5



segundo ingrediente
farmacológicamente activo [$\mu\text{g}/\text{kg}$] i.p.

Figura 6

