

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 659 948**

(51) Int. Cl.:

**A61K 31/407** (2006.01)  
**A61P 21/00** (2006.01)  
**A61P 29/00** (2006.01)  
**A61K 31/5415** (2006.01)  
**A61K 45/06** (2006.01)

(12)

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- (86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.05.2013 PCT/EP2013/001469**  
(87) Fecha y número de publicación internacional: **21.11.2013 WO13170970**  
(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.05.2013 E 13724168 (3)**  
(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.11.2017 EP 2849746**

---

(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 me洛xicam**

(30) Prioridad:

**18.05.2012 EP 12003896**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**20.03.2018**

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

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

(74) Agente/Representante:

**AZNÁREZ URBIETA, Pablo**

**ES 2 659 948 T3**

---

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

## DESCRIPCIÓN

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

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-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina y sales fisiológicamente aceptables de la misma y un segundo ingrediente farmacológicamente activo que se selecciona entre el grupo consistente en meloxicam y sales fisiológicamente aceptables del mismo.

10 La (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina y sus sales fisiológicamente aceptables correspondientes, así como 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, neuropático o crónico (nociceptivo).

15 20 Los oxicams son ácidos enólicos que pueden considerarse preferiblemente como AINE, es decir fármacos antiinflamatorios y antirreumáticos no esteroideos que tienen actividad antiinflamatoria, analgésica y antipirética. El documento CN 101327193 A describe una formulación en polvo liofilizada que comprende lornoxicam y que, de acuerdo con dicho documento, es adecuada para el tratamiento de dolor posoperatorio agudo moderado y dolor asociado a ciática aguda. En la US 7700579 B2 se describe un proceso para la preparación de compuestos de inclusión de piroxicam:β-ciclodextrina que pueden emplearse en composiciones farmacéuticas de actividad analgésica. En la US 2010/297252 A1 se describe una forma de dosificación intravenosa que comprende una cantidad eficaz de meloxicam, que proporciona un efecto analgésico hasta de 24 horas.

25 Aunque las dos clases de sustancias arriba mencionadas pueden utilizarse en la prevención y el tratamiento del dolor y, como tales, son terapéuticamente eficaces, se pueden producir efectos secundarios, en especial en caso de uso prolongado o cuando se administran a dosis altas.

30 Además, ya se sabe 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.

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

35 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 adhesión del paciente al tratamiento y seguridad.

Este objeto se logra mediante la materia de las reivindicaciones.

40 Se ha descubierto que, sorprendentemente, una composición farmacéutica que contiene (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 oxicam es útil para el tratamiento del dolor, en especial dolor inflamatorio crónico o dolor posoperatorio (postquirúrgico) agudo o no crónico.

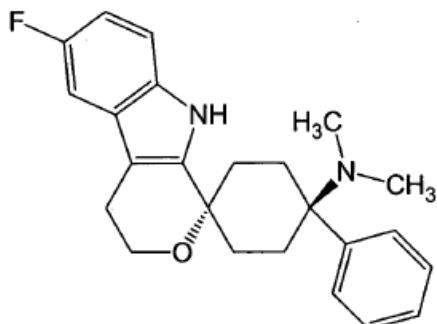
45 Además, sorprendentemente se ha descubierto que dicha composición tiene un efecto terapéutico sinérgico al ser administrada. Por tanto, la dosis total a administrar se puede reducir, de modo que se producen menos efectos secundarios no deseados.

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

- a) un primer ingrediente farmacológicamente activo seleccionado 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
- 50 b) un segundo ingrediente farmacológicamente activo que es meloxicam o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.

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.

- 5 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).

- 10 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, cocróstales y polimorfos, y sus sales fisiológicamente aceptables, en particular sales de adición de ácido, y solvatos, cocróstales y polimorfos correspondientes.

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

- 20 La conversión de la (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina en una sal de adición correspondiente, por ejemplo mediante una reacción con un ácido adecuado, se puede llevar a cabo de forma bien conocida por los expertos en la técnica. Ácidos adecuados incluyen, de forma no exclusiva, los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, metanosulfónico, fórmico, acético, oxálico, succínico, tartárico, mandélico, fumárico, láctico, cítrico, glutámico y/o aspártico. La formación de sal se 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 clorhidratos.

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

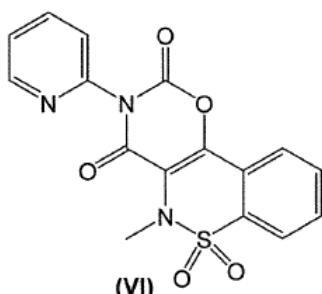
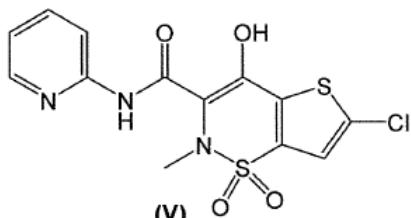
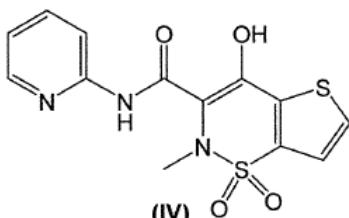
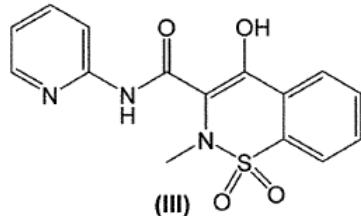
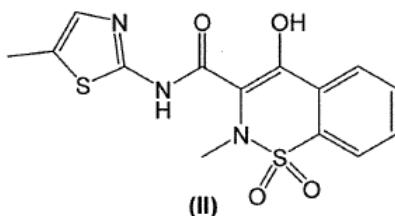
En otra realización preferente, el primer ingrediente farmacológicamente activo es (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-

- 30 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 fisiológicamente aceptable, el particular la sal clorhidrato, hemicitrato o maleato.

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

La composición farmacéutica de acuerdo con la invención comprende un segundo ingrediente farmacológicamente activo que se selecciona entre el grupo de meloxicam y sales fisiológicamente aceptables del mismo.

El meloxicam, el piroxicam, el tenoxicam, el lornoxicam y el droxicam son los compuestos de acuerdo con las fórmulas (II), (III), (IV), (V) y (VI), respectivamente.



- 5 La definición del segundo ingrediente farmacológicamente activo incluye los oxicams 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 metálicas y amónicas y solvatos, cocristales y polimorfos correspondientes.
- 10 Aunque los oxicams preferentes de acuerdo con cualquiera de las fórmulas (II) a (VI) están desprovistos de una funcionalidad ácido como tal, portan protones ácidos dado que presentan una tautomería ceto-enol. Adicionalmente pueden contener funcionalidades de nitrógeno. Por tanto, la conversión en una sal se puede llevar a cabo de forma bien conocida por los expertos en la técnica, por ejemplo por reacción con una base adecuada, pero también con un ácido o una sal metálica. Las bases adecuadas incluyen, de forma no exclusiva, bases inorgánicas, incluyendo hidróxidos de sodio, potasio, calcio y/o magnesio; y bases orgánicas, como trietilamina, trimetilamina, N,N-diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, N-metilpiperidina y amoníaco. Los ácidos adecuados incluyen, de forma no exclusiva, los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, metanosulfónico, fórmico, acético, oxálico, succínico, tartárico, mandélico, fumárico, láctico, cítrico, glutámico y/o aspártico. Además, el trimetilclorosilano en solución acuosa también es adecuado para la preparación de clorhidratos. Las sales metálicas adecuadas incluyen, de forma no exclusiva, sales alcalinas tales como fosfato, sulfato, metanosulfonato, formiato, 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, formiato, acetato, oxalato, succinato, tartrato, mandelato, 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.
- 15 20 25 Como profármacos de los oxicams preferentes de acuerdo con las fórmulas (II) a (VI) son especialmente preferentes éteres y ésteres. Por ejemplo, en "Textbook of Drug Design and Discovery", 3<sup>a</sup> edición, 2002, capítulo 14, páginas 410-458, Editores: Krogsgaard-Larsen et al., Taylor y Francis, se describen métodos adecuados para seleccionar y preparar un profármaco de una sustancia dada.
- 30 El segundo ingrediente farmacológicamente activo se selecciona entre el grupo consistente en meloxicam y sales fisiológicamente aceptables del mismo.

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, es decir, de acuerdo con cualquiera de las fórmulas (II) a (VI).

5 En una realización preferente, el segundo ingrediente farmacológicamente activo es un oxicam en forma de compuesto libre, es decir, de acuerdo con cualquiera de las fórmulas (II) a (VI).

En otra realización preferente, el segundo ingrediente farmacológicamente activo es un oxicam seleccionado entre el grupo consistente en meloxicam, piroxicam, tenoxicam y lornoxicam en forma de compuesto libre, es decir, de acuerdo con cualquiera de las fórmulas (II) a (V).

10 En otra realización preferente, el segundo ingrediente farmacológicamente activo es un oxicam seleccionado entre el grupo consistente en meloxicam, piroxicam, tenoxicam y lornoxicam en forma de la sal de sodio respectiva.

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

15 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 un oxicam de acuerdo con cualquiera de las fórmulas (II) a (VI).

20 En otra realización preferente, el primer ingrediente farmacológicamente activo es (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina en forma de base libre, es decir, el compuesto de acuerdo con la fórmula (I), y el segundo ingrediente farmacológicamente activo es un oxicam seleccionado entre el grupo consistente en meloxicam, piroxicam, tenoxicam y lornoxicam de acuerdo con cualquiera de las fórmulas (II) a (V).

25 En otra realización preferente, el primer ingrediente farmacológicamente activo es (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina en forma de base libre, es decir, el compuesto de acuerdo con la fórmula (I), y el segundo ingrediente farmacológicamente activo es un oxicam seleccionado entre el grupo consistente en meloxicam, piroxicam, tenoxicam y lornoxicam en forma de la sal de sodio respectiva. En otra realización preferente, el primer ingrediente farmacológicamente activo es (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina en forma de base libre, es decir, el compuesto de acuerdo con la fórmula (I), y el segundo ingrediente farmacológicamente activo es meloxicam de acuerdo con la fórmula (II).

30 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 ácido fisiológicamente aceptable, en particular la sal clorhidrato, hemicitrato o maleato, y el segundo ingrediente farmacológicamente activo es meloxicam de acuerdo con la fórmula (II).

35 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 ácido fisiológicamente aceptable, en particular la sal clorhidrato, hemicitrato o maleato, y el segundo ingrediente farmacológicamente activo es meloxicam en forma de la sal de sodio.

40 Dado que el segundo ingrediente farmacológicamente activo porta un protón ácido debido a una tautomería ceto-enol, puede reaccionar con el primer ingrediente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula (I) formando una sal que incorpora los dos ingredientes farmacológicamente activos.

45 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.

50 Normalmente, el primer y el segundo ingrediente farmacológicamente activo están contenidos 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 a tratar, la gravedad de dicha enfermedad, el paciente a tratar y si la forma de dosificación farmacéutica es de liberación inmediata o controlada.

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.

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.

En otra 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 45% en peso, más preferiblemente como máximo el 30% en peso, de forma todavía más preferente como máximo el 20% en peso, de forma aún más preferente como máximo el 15% en peso, de forma incluso más preferente como máximo el 10% en peso, de forma totalmente preferente como máximo el 5% en peso, y en particular como máximo el 1% en peso.

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.

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.

En otra 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 0,01% en peso, más preferiblemente al menos el 0,02% en peso, de forma todavía más preferente al menos el 0,04% en peso, de forma aún más preferente al menos el 0,06% en peso, de forma totalmente preferente al menos el 0,08% en peso, y en particular al menos el 0,1% en peso.

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.

Preferiblemente, en la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención y la composición farmacéutica de acuerdo con la invención, respectivamente, la relación en peso relativa entre el primer ingrediente farmacológicamente activo y el segundo ingrediente farmacológicamente activo está en el intervalo de 1:2 a 1:1.000.000, más preferiblemente de 1:2 a 1:10.000 y de forma totalmente preferente de 1:5 a 1:5.000.

En una realización preferente, en la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención y la composición farmacéutica de acuerdo con la invención, respectivamente, la relación en peso relativa entre el primer ingrediente farmacológicamente activo y el segundo ingrediente farmacológicamente activo está dentro del intervalo de 1:2 a 1:100, más preferiblemente de 1:4 a 1:90, de forma todavía más preferente de 1:6 a 1:80, de forma totalmente preferente de 1:7 a 1:70 y en particular de 1:10 a 1:60.

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 dentro del intervalo de 1:20 a 1:200, más preferiblemente de 1:30 a 1:185, de forma todavía más preferente de 1:50 a 1:170, de forma incluso más preferente de 1:60 a 1:160, de forma totalmente preferente de 1:70 a 1:140 y en particular de 1:80 a 1:120.

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 en peso relativa entre el primer ingrediente farmacológicamente activo y el segundo ingrediente farmacológicamente activo está dentro del intervalo de 1:100 a 1:900, más preferiblemente de 1:250 a 1:800, de forma todavía más preferente de 1:300 a 1:700, de forma totalmente preferente de 1:350 a 1:650 y en particular de 1:400 a 1:600.

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 dentro del intervalo de 1:500 a 1:5.000, más preferiblemente de 1:600 a 1:4.000, de forma todavía más preferente de 1:700 a 1:3.000, de forma totalmente preferente de 1:750 a 1:2.500 y en particular de 1:800 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 dentro del intervalo de 1:1.000 a 1:9.000, más preferiblemente de 1:2.500 a 1:8.000, de forma todavía más preferente de 1:3.000 a 1:7.000, de forma totalmente preferente de 1:3.500 a 1:6.500 y en particular de 1:4.000 a 1:6.000.

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 dentro del intervalo de 1:3.000 a 1:10.000, más preferiblemente de 1:4.000 a 1:9.800, de forma todavía más preferente de 1:5.000 a 1:9.600, de forma totalmente preferente de 1:6.000 a 1:9.500 y en particular de 1:7.000 a 1:9.000.

25 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 dentro del intervalo de 1:2 a 1:1.000.000, más preferiblemente de 1:2 a 1:10.000 y de forma totalmente preferente de 1:5 a 1:5.000.

30 En una realización preferente, en la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención y la composición farmacéutica de acuerdo con la invención, respectivamente, la relación molar relativa entre el primer ingrediente farmacológicamente activo y el segundo ingrediente farmacológicamente activo está dentro del intervalo de 1:2 a 1:100, más preferiblemente de 1:4 a 1:90, de forma todavía más preferente de 1:6 a 1:80, de forma totalmente preferente de 1:7 a 1:70 y en particular de 1:10 a 1:60.

35 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 dentro del intervalo de 1:20 a 1:200, más preferiblemente de 1:30 a 1:185, de forma todavía más preferente de 1:50 a 1:170, de forma incluso más preferente de 1:60 a 1:160, de forma totalmente preferente de 1:70 a 1:140 y en particular de 1:80 a 1:120.

40 En otra realización preferente, en la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención y la composición farmacéutica de acuerdo con la invención, respectivamente, la relación molar relativa entre el primer ingrediente farmacológicamente activo y el segundo ingrediente farmacológicamente activo está dentro del intervalo de 1:100 a 1:900, más preferiblemente de 1:250 a 1:800, de forma todavía más preferente de 1:300 a 1:700, de forma totalmente preferente de 1:350 a 1:650 y en particular de 1:400 a 1:600.

45 En otra realización preferente, en la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención y la composición farmacéutica de acuerdo con la invención, respectivamente, la relación molar relativa entre el primer ingrediente farmacológicamente activo y el segundo ingrediente farmacológicamente activo está dentro del intervalo de 1:500 a 1:5.000, más preferiblemente de 1:600 a 1:4.000, de forma todavía más preferente de 1:700 a 1:3.000, de forma totalmente preferente de 1:750 a 1:2.500 y en particular de 1:800 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 dentro del intervalo de 1:1.000 a 1:9.000, más preferiblemente de 1:2.500 a 1:8.000, de forma todavía más preferente de 1:3.000 a 1:7.000, de forma totalmente preferente de 1:3.500 a 1:6.500 y en particular de 1:4.000 a 1:6.000.
- 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 dentro del intervalo de 1:3.000 a 1:10.000, más preferiblemente de 1:4.000 a 1:9.800, de forma todavía más preferente de 1:5.000 a 1:9.600, de forma totalmente preferente de 1:6.000 a 1:9.500 y en particular de 1:7.000 a 1:9.000.
- 10 Las cantidades del primer y 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 del peso del paciente, la vía de administración, la gravedad de la enfermedad y similares.
- 15 En general, los dos ingredientes farmacológicamente activos contenidos en la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención se pueden administrar en cantidades de hasta su dosis diaria máxima, conocida por los expertos en la técnica. Por ejemplo, como segundo ingrediente farmacológicamente activo, el meloxicam se puede administrar preferiblemente a un paciente en una dosis diaria máxima hasta de 15 mg.
- 20 Cuando se administra del modo prescrito, por ejemplo una o dos veces al día, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención y la composición farmacéutica de acuerdo con la invención, respectivamente, preferentemente contienen el primer y el segundo ingrediente farmacológicamente activo, independientemente entre sí, en una cantidad correspondiente al  $75 \pm 15\%$  en peso,  $75 \pm 10\%$  en peso,  $75 \pm 5\%$  en peso,  $50 \pm 15\%$  en peso,  $50 \pm 10\%$  en peso,  $50 \pm 5\%$  en peso,  $25 \pm 15\%$  en peso,  $25 \pm 10\%$  en peso o  $25 \pm 5\%$  en peso de la dosis diaria máxima respectiva del primer y el segundo ingrediente farmacológicamente activo, respectivamente.
- 25 Preferiblemente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención contiene el primer ingrediente farmacológicamente activo en una dosis de 0,1 µg a 5.000 µg, más preferiblemente de 0,1 µg a 2.500 µg, de forma todavía más preferente de 1,0 µg a 1.000 µg, 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.
- 30 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  $13 \pm 12$  µg, más preferiblemente de  $13 \pm 10$  µg, de forma todavía más preferente de  $13 \pm 8$  µg, de forma aún más preferente de  $13 \pm 6$  µg, de forma incluso más preferente de  $13 \pm 5$  µg, de forma totalmente preferente de  $13 \pm 4$  µg y en particular de  $13 \pm 3$  µg.
- 35 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  $20 \pm 15$  µg, más preferiblemente de  $20 \pm 13$  µg, de forma todavía más preferente de  $20 \pm 12$  µg, de forma aún más preferente de  $20 \pm 10$  µg, de forma incluso más preferente de  $20 \pm 8$  µg, de forma totalmente preferente de  $20 \pm 6$  µg y en particular de  $20 \pm 5$  µg.
- 40 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  $40 \pm 35$  µg, más preferiblemente de  $40 \pm 30$  µg, de forma todavía más preferente de  $40 \pm 25$  µg, de forma aún más preferente de  $40 \pm 20$  µg, de forma incluso más preferente de  $40 \pm 15$  µg, de forma totalmente preferente de  $40 \pm 10$  µg y en particular de  $40 \pm 5$  µg.
- 45 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  $60 \pm 50$  µg, más preferiblemente de  $60 \pm 40$  µg, de forma todavía más preferente de  $60 \pm 30$  µg, de forma aún más preferente de  $60 \pm 20$  µg, de forma totalmente preferente de  $60 \pm 10$  µg y en particular de  $60 \pm 5$  µg.
- 50 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  $80 \pm 70$  µg, más

preferiblemente de  $80 \pm 60$  µg, de forma todavía más preferente de  $80 \pm 50$  µg, de forma aún más preferente de  $80 \pm 40$  µg, de forma incluso más preferente de  $80 \pm 20$  µg, de forma totalmente preferente de  $80 \pm 10$  µg y en particular de  $80 \pm 5$  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  $100 \pm 90$  µg, más preferiblemente de  $100 \pm 80$  µg, de forma todavía más preferente de  $100 \pm 60$  µg, de forma aún más preferente de  $100 \pm 40$  µg, de forma incluso más preferente de  $100 \pm 20$  µg, de forma totalmente preferente de  $100 \pm 10$  µg y en particular de  $100 \pm 5$  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  $120 \pm 100$  µg, más preferiblemente de  $120 \pm 80$  µg, de forma todavía más preferente de  $120 \pm 60$  µg, de forma aún más preferente de  $120 \pm 40$  µg, de forma incluso más preferente de  $120 \pm 20$  µg, de forma totalmente preferente de  $120 \pm 10$  µg y en particular de  $120 \pm 5$  µg.
- 15 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  $150 \pm 90$  µg, más preferiblemente de  $150 \pm 80$  µg, de forma todavía más preferente de  $150 \pm 60$  µg, de forma aún más preferente de  $150 \pm 40$  µg, de forma incluso más preferente de  $150 \pm 20$  µg, de forma totalmente preferente de  $150 \pm 10$  µg y en particular de  $150 \pm 5$  µg.
- 20 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  $170 \pm 130$  µg, más preferiblemente de  $170 \pm 100$  µg, de forma todavía más preferente de  $170 \pm 80$  µg, de forma aún más preferente de  $170 \pm 60$  µg, de forma incluso más preferente de  $170 \pm 40$  µg, de forma totalmente preferente de  $170 \pm 20$  µg y en particular de  $170 \pm 10$  µg.
- 25 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  $200 \pm 175$  µg, más preferiblemente de  $200 \pm 150$  µg, de forma todavía más preferente de  $200 \pm 125$  µg, de forma aún más preferente de  $200 \pm 100$  µg, de forma incluso más preferente de  $200 \pm 75$  µg, de forma totalmente preferente de  $200 \pm 50$  µg y en particular de  $200 \pm 25$  µg.
- 30 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  $400 \pm 350$  µg, más preferiblemente de  $400 \pm 300$  µg, de forma todavía más preferente de  $400 \pm 250$  µg, de forma aún más preferente de  $400 \pm 200$  µg, de forma incluso más preferente de  $400 \pm 150$  µg, de forma totalmente preferente de  $400 \pm 100$  µg y en particular de  $400 \pm 50$  µg.
- 35 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  $600 \pm 400$  µg, más preferiblemente de  $600 \pm 300$  µg, de forma todavía más preferente de  $600 \pm 250$  µg, de forma aún más preferente de  $600 \pm 200$  µg, de forma incluso más preferente de  $600 \pm 150$  µg, de forma totalmente preferente de  $600 \pm 100$  µg y en particular de  $600 \pm 50$  µg.
- 40 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  $800 \pm 550$  µg, más preferiblemente de  $800 \pm 400$  µg, de forma todavía más preferente de  $800 \pm 350$  µg, de forma aún más preferente de  $800 \pm 250$  µg, de forma incluso más preferente de  $800 \pm 150$  µg, de forma totalmente preferente de  $800 \pm 100$  µg y en particular de  $800 \pm 50$  µg.
- 45 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  $1.000 \pm 800$  µg, más preferiblemente de  $1.000 \pm 600$  µg, de forma todavía más preferente de  $1.000 \pm 500$  µg, de forma aún más preferente de  $1.000 \pm 300$  µg, de forma incluso más preferente de  $1.000 \pm 200$  µg, de forma totalmente preferente de  $1.000 \pm 100$  µg y en particular de  $1.000 \pm 50$  µg.
- 50 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  $1.200 \pm 1.000$  µg, más preferiblemente de  $1.200 \pm 800$  µg, de forma todavía más preferente de  $1.200 \pm 600$  µg, de forma aún más

preferente de  $1.200 \pm 400$  µg, de forma incluso más preferente de  $1.200 \pm 200$  µg, de forma totalmente preferente de  $1.200 \pm 100$  µg y en particular de  $1.200 \pm 50$  µg.

Preferiblemente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención contiene el segundo ingrediente farmacológicamente activo en una dosis entre 1 mg y 75 mg, más preferiblemente entre 2 mg y

5 60 mg, de forma todavía más preferente entre 5 mg y 50 mg, de forma totalmente preferente entre 8 mg y 40 mg, y en particular entre 10 mg y 30 mg.

En una 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  $10 \pm 8$  mg, más preferiblemente de  $10 \pm 6$  mg, de forma totalmente preferente de  $10 \pm 4$  mg y en particular de  $10 \pm 2$  mg.

10 En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención contiene el segundo ingrediente farmacológicamente activo en una dosis dentro del intervalo de  $15 \pm 10$  mg, más preferiblemente de  $15 \pm 8$  mg, de forma todavía más preferente de  $15 \pm 6$  mg, de forma totalmente preferente de  $15 \pm 4$  mg y en particular de  $15 \pm 2$  mg.

15 En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención contiene el segundo ingrediente farmacológicamente activo en una dosis dentro del intervalo de  $20 \pm 15$  mg, más preferiblemente de  $20 \pm 14$  mg, de forma todavía más preferente de  $20 \pm 12$  mg, de forma aún más preferente de  $20 \pm 10$  mg, de forma totalmente preferente de  $20 \pm 8$  mg y en particular de  $20 \pm 5$  mg.

20 En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención contiene el segundo ingrediente farmacológicamente activo en una dosis dentro del intervalo de  $25 \pm 15$  mg, más preferiblemente de  $25 \pm 14$  mg, de forma todavía más preferente de  $25 \pm 13$  mg, de forma aún más preferente de  $25 \pm 12$  mg, de forma totalmente preferente de  $25 \pm 10$  mg y en particular de  $25 \pm 7$  mg.

25 En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención contiene el segundo ingrediente farmacológicamente activo en una dosis dentro del intervalo de  $30 \pm 20$  mg, más preferiblemente de  $30 \pm 18$  mg, de forma todavía más preferente de  $30 \pm 15$  mg, de forma aún más preferente de  $30 \pm 13$  mg, de forma totalmente preferente de  $30 \pm 10$  mg y en particular de  $30 \pm 8$  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  $35 \pm 20$  mg, más preferiblemente de  $35 \pm 18$  mg, de forma todavía más preferente de  $35 \pm 15$  mg, de forma aún más preferente de  $35 \pm 13$  mg, de forma totalmente preferente de  $35 \pm 10$  mg y en particular de  $35 \pm 8$  mg.

30 En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención contiene el segundo ingrediente farmacológicamente activo en una dosis dentro del intervalo de  $40 \pm 20$  mg, más preferiblemente de  $40 \pm 18$  mg, de forma todavía más preferente de  $40 \pm 15$  mg, de forma aún más preferente de  $40 \pm 13$  mg, de forma totalmente preferente de  $40 \pm 10$  mg y en particular de  $40 \pm 8$  mg.

35 En una realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica contiene meloxicam como segundo ingrediente farmacológicamente activo en una dosis dentro del intervalo de 2 mg a 28 mg, más preferiblemente dentro del intervalo de 4 mg a 26 mg, de forma todavía más preferente dentro del intervalo de 5 mg a 24 mg, de forma aún más preferente dentro del intervalo de 6 mg a 22 mg, de forma totalmente preferente dentro del intervalo de 7 mg a 20 mg y en particular dentro del intervalo de 8 mg a 18 mg.

40 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 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 del segundo ingrediente farmacológico.

50 Por ejemplo, cuando la dosis del segundo ingrediente farmacológicamente activo contenido en la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención equivale por ejemplo a 30 mg y produce un efecto analgésico E cuando se administra de forma individual en esa dosis, y cuando la cantidad equiefectiva del primer ingrediente farmacológicamente activo, es decir, la cantidad necesaria para producir el mismo efecto analgésico E cuando se administra de forma individual, es por ejemplo de 4 µg, la dosis del primer

ingrediente farmacológicamente activo contenido en la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención puede variar de 0,2 µg (4 µg/20) a 80 µg (20·4 µg).

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 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 preferente 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, intraperitoneal, intradérmica, transdérmica, 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 subcutánea.

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

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

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, disolventes, diluyentes, colorantes y/o aglutinantes. La selección de los adyuvantes y de la cantidad a utilizar de los mismos depende, por ejemplo, de la vía de administración del primer y segundo ingredientes farmacológicamente activos, por ejemplo vía oral, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, transdérmica, intratecal, intramuscular, intranasal, transmucosal, subcutánea, rectal o local.

Adyuvantes adecuados son en particular cualquier sustancia conocida por los expertos en la técnica y útil para la preparación de formas de dosificación galénicas. Ejemplos de adyuvantes 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 ésteres de ácido graso, sorbitano éster de ácido graso, ácido sórbico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido tánico, cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de magnesio, cloruro de calcio, óxido de magnesio, óxido de zinc, dióxido de silicio, óxido de titanio, dióxido de titanio, sulfato de magnesio, sulfato de zinc, sulfato de calcio, potasa, fosfato de calcio, fosfato dicálcico, bromuro de potasio, yoduro de potasio, talco, caolín, pectina, crospovidona, agar y bentonita.

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

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

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

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.

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

En una realización preferente, en particular cuando el segundo ingrediente farmacológicamente activo es meloxicam, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención está prevista para ser administrada con menos frecuencia que una vez al día, en particular una vez cada dos días (1/2).

En otra 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.

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

En otra realización preferente, en particular cuando el segundo ingrediente farmacológicamente activo es meloxicam, 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.

25 Para los fines de la especificación, "administración tres veces al día" (tid) significa preferiblemente que la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención está adaptada para ser administrada consecutivamente de acuerdo con un régimen que comprende la administración de tres formas de dosificación farmacéutica al día, siendo el intervalo de tiempo entre la administración consecutiva de dos formas de dosificación farmacéutica de al menos 3 horas, preferiblemente al menos 4 horas, de forma especialmente preferente no menos de 6 horas y en particular aproximadamente 8 horas.

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

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

45 Los expertos son plenamente conscientes de que los regímenes de administración arriba indicados se pueden realizar administrando una sola forma de dosificación farmacéutica que contiene la cantidad completa del primer ingrediente farmacológicamente activo y la cantidad completa del segundo ingrediente farmacológicamente activo a administrar en un momento particular o alternativamente administrando múltiples unidades de dosis, es decir, dos, tres o más unidades de dosis, conteniendo la suma de estas múltiples unidades de dosis la cantidad completa del primer ingrediente farmacológicamente activo y del segundo ingrediente farmacológicamente activo a administrar en dicho momento en particular, estando 50 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.

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 µg en el caso de una administración una vez al día ( $n = 1$ ) corresponde a una dosis de 100 µg, y 100/n µg en el caso de una administración dos veces al día ( $n = 2$ ) corresponde a una dosis de 50 µg.

- 5 En una realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención está prevista para ser administrada con menos frecuencia que una vez al día ( $n = 1/2, 3/5$  o  $2/3$ ), 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 2/n a 50/n mg. De acuerdo con esta realización, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención está prevista preferiblemente para la administración vía oral, preferentemente en forma de una pastilla.
- 10 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 15/n a 100/n µg, preferiblemente de 20/n a 80/n µg, y el segundo ingrediente farmacológicamente activo en una dosis de 2/n a 50/n mg. De acuerdo con esta realización, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención está prevista preferiblemente para la administración vía oral, preferentemente en forma de una pastilla.
- 15 En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención está prevista para ser administrada múltiples veces al día ( $n = 2, 3, 4, 5$  o  $6$ ), conteniendo la forma de dosificación farmacéutica el primer ingrediente farmacológicamente activo en una dosis de 15/n a 100/n µg, preferiblemente de 20/n a 80/n µg, y el segundo ingrediente farmacológicamente activo en una dosis de 2/n a 50/n mg. De acuerdo con esta realización, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención está prevista preferiblemente para la administración vía oral, preferentemente en forma de una pastilla.
- 20 En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención está prevista para ser administrada con menos frecuencia que una vez al día ( $n = 1/2, 3/5$  o  $2/3$ ), 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 2/n a 50/n mg. De acuerdo con esta realización, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención está prevista preferiblemente para la administración vía oral, preferentemente en forma de una pastilla.
- 25 En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención está prevista para ser administrada una vez al día ( $n = 1$ ), conteniendo la forma de dosificación farmacéutica el primer ingrediente farmacológicamente activo en una dosis de 150/n a 1.200/n µg, preferiblemente de 200/n a 800/n µg, y el segundo ingrediente farmacológicamente activo en una dosis de 2/n a 50/n mg. De acuerdo con esta realización, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención está prevista preferiblemente para la administración vía oral, preferentemente en forma de una pastilla.
- 30 En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención está prevista para ser administrada 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 2/n a 50/n mg. De acuerdo con esta realización, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención está prevista preferiblemente para la administración vía oral, preferentemente en forma de una pastilla.
- 35 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 1.000/n µg, preferiblemente de 200/n a 800/n µg, y el segundo ingrediente farmacológicamente activo en una dosis de 2/n a 50/n mg. De acuerdo con esta realización, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención está prevista preferiblemente para la administración vía oral, preferentemente en forma de una pastilla.
- 40 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 1.000/n µg, preferiblemente de 200/n a 800/n µg, y el segundo ingrediente farmacológicamente activo en una dosis de 2/n a 50/n mg. De acuerdo con esta realización, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención está prevista preferiblemente para la administración vía oral, preferentemente en forma de una pastilla.
- 45 La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención puede proporcionar bajo condiciones *in vitro* una liberación inmediata o una liberación controlada del primer ingrediente farmacológicamente activo y/o del segundo ingrediente farmacológicamente activo. La liberación *in vitro* se determina preferiblemente de acuerdo con la Ph. Eur., preferentemente mediante el método de paletas con sumergidor, 75 rpm, 37°C, 900 ml de jugos gástricos artificiales, pH 6,8.
- 50 El primer ingrediente farmacológicamente activo y/o el segundo ingrediente farmacológicamente activo, independientemente entre sí, pueden estar presentes en la forma de dosificación farmacéutica, al menos en parte, en una forma de liberación controlada. Por ejemplo, el primer ingrediente farmacológicamente activo y/o el segundo ingrediente farmacológicamente activo pueden ser liberados de la forma de dosificación farmacéutica de modo prolongado, por ejemplo si se administran vía oral, rectal o percutánea. Estas formas de dosificación farmacéutica son particularmente útiles para preparaciones "una vez al día" o "dos veces al día", que solo deben suministrarse una vez al día o dos veces al día, respectivamente. Los expertos en la técnica conocen materiales de liberación controlada adecuados.

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, medios, dispositivos y procesos bien conocidos en el estado anterior de la técnica de las formas de dosificación farmacéutica.

- 5 Con el fin de obtener una forma de dosificación farmacéutica sólida tal como una pastilla, por ejemplo, los ingredientes farmacológicamente activos de la composición farmacéutica se pueden granular con un vehículo 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
- 10 ingredientes farmacológicamente activos en una distribución homogénea. El concepto "distribución homogénea" significa que los ingredientes farmacológicamente activos están distribuidos uniformemente en toda la composición, de modo que dicha composición se puede dividir fácilmente en unidades de dosis con la misma eficacia, como pastillas, píldoras o cápsulas y similares. La composición sólida se divide después en unidades de dosis. Las pastillas o píldoras de la composición farmacéutica de acuerdo con la invención
- 15 también pueden estar revestidas o compuestas de un modo diferente para obtener una forma de dosificación de liberación controlada.

Si uno de los ingredientes farmacológicamente activos debe ser liberado antes que el otro ingrediente farmacológicamente activo, por ejemplo al menos con 30 minutos o 1 hora de antelación, se pueden preparar formas de dosificación farmacéutica con un perfil de liberación correspondiente. Un ejemplo de forma de dosificación de este tipo es un sistema de liberación por ósmosis para lograr una liberación retardada del primer o del segundo ingrediente farmacológicamente activo desde una parte interior (núcleo) de la forma de dosificación farmacéutica a través de un revestimiento que contiene a su vez 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 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 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 realizaciones y ejemplos de sistemas de liberación por ósmosis.

- Otro ejemplo de una forma de dosificación farmacéutica adecuada es una pastilla de matriz de gel. Las patentes US 4.389.393, 5.330.761, 5.399.362, 5.472.711 y 5.455.046 describen ejemplos adecuados. Resulta particularmente adecuada una forma de dosificación de matriz retardante, con una distribución heterogénea de la composición farmacéutica, con lo que, por ejemplo, un ingrediente farmacológicamente activo, es decir, el primer o el segundo ingrediente farmacológicamente activo, está distribuido en la región exterior (la parte que entra en contacto más rápidamente con el medio de liberación) de la matriz y el otro ingrediente farmacológicamente activo está distribuido dentro de la matriz. Al entrar en contacto con el medio de liberación, la capa de matriz exterior se hincha inicialmente (y rápidamente) y libera en primer lugar el ingrediente farmacológicamente activo contenido en la misma, seguido de la liberación considerablemente (más) controlada del otro ingrediente farmacológicamente activo. Los 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.
- 50 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.

- 55 En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención proporciona una liberación inmediata del primer ingrediente farmacológicamente activo y una liberación controlada del segundo ingrediente farmacológicamente activo. Este perfil de liberación se puede realizar empleando los métodos arriba mencionados, por ejemplo el sistema de liberación por ósmosis que proporciona el primer

ingrediente farmacológicamente activo en el revestimiento y el segundo ingrediente farmacológicamente activo en el núcleo, o la forma de dosificación de matriz retardante, que contiene el primer ingrediente farmacológicamente activo en la capa de matriz exterior y el segundo ingrediente farmacológicamente activo dentro de la matriz.

- 5 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.

- 10 En una realización preferente, la composición farmacéutica de acuerdo con la invención y la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención, respectivamente, son para su uso en el tratamiento del dolor, donde el dolor preferiblemente es
- dolor periférico, central o musculo-esquelético; y/o
  - dolor agudo, subagudo o crónico; y/o
- 15 - dolor de moderado a fuerte; y/o
- dolor neuropático o psicogénico o nociceptivo o mixto; y/o
  - dolor lumbar, dolor visceral o cefalea; y/o
  - dolor posoperatorio (postquirúrgico), por cáncer o inflamatorio.

- 20 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.

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

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

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

En otra realización preferente, el dolor se selecciona entre dolor neuropático posoperatorio agudo o no crónico y dolor inflamatorio crónico.

- 35 En adelante, las dosis del primer y el segundo ingrediente farmacológicamente activo se expresan de nuevo de acuerdo con la cantidad de administraciones "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.

- 40 En una realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica es para su uso en el tratamiento del dolor neuropático, que opcionalmente puede estar acompañado de 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 preferible 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 en particular 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 preferiblemente dentro del intervalo de 2/n mg a 50/n mg.

- 45 En una realización preferente, en particular cuando la forma de dosificación farmacéutica es para su uso en el tratamiento del dolor neuropático y el segundo ingrediente farmacológicamente activo es meloxicam, 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 preferible 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 en particular 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 2 mg a 28 mg, más preferiblemente dentro del intervalo de 4 mg a 26 mg, de forma incluso más

preferente dentro del intervalo de 5 mg a 24 mg, de forma aún más preferente dentro del intervalo de 6 mg a 22 mg, de forma totalmente preferente dentro del intervalo de 7 mg a 20 mg y en particular dentro del intervalo de 8 mg a 18 mg.

En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica está prevista para su uso en el tratamiento del dolor nociceptivo, que opcionalmente puede estar acompañado de dolor neuropático, 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 2/n mg a 50/n mg.

Aún 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 meloxicam, 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 2 mg a 28 mg, más preferiblemente dentro del intervalo de 4 mg a 26 mg, de forma incluso más preferente dentro del intervalo de 5 mg a 24 mg, de forma aún más preferente dentro del intervalo de 6 mg a 22 mg, de forma totalmente preferente dentro del intervalo de 7 mg a 20 mg y en particular dentro del intervalo de 8 mg a 18 mg.

Preferiblemente, 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. De este modo, el concepto "efecto terapéutico sinérgico" se refiere 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.

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

En una realización 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 hemicitrato, clorhidrato o maleato de la misma; y/o
- 40 – el segundo ingrediente farmacológicamente activo se selecciona entre el grupo consistente en meloxicam y sales fisiológicamente aceptables del mismo; y/o
- la composición farmacéutica y la forma de dosificación farmacéutica, respectivamente, contienen el primer ingrediente farmacológicamente activo en una dosis de 20 µg a 80 µg o de 80 µg a 200 µg o de 200 µg a 800 µg o de 800 µg a 1.200 µg; y/o
- 45 – la composición farmacéutica y la forma de dosificación farmacéutica, respectivamente, contienen el segundo ingrediente farmacológicamente activo en una dosis de 2 mg a 50 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 1:1.000.000, preferentemente de 1:2 a 1:10.000 en la composición farmacéutica y la forma de dosificación farmacéutica, respectivamente; y/o
- 50 – la composición farmacéutica es para su uso en la prevención o el tratamiento del dolor; y/o
- la composición farmacéutica es para su uso en el tratamiento del dolor, donde el dolor es dolor periférico, central o musculo-esquelético; 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, dolor visceral o cefalea; y/o dolor posoperatorio (postquirúrgico), por cáncer o inflamatorio; y/o
- 55 – 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 la Ph. Eur.; y/o
- la forma de dosificación farmacéutica proporciona una liberación inmediata o controlada del segundo ingrediente farmacológicamente activo *in vitro* de acuerdo con la Ph. Eur.; y/o
- 5 - la forma de dosificación farmacéutica es para la administración oral; y/o
- la forma de dosificación farmacéutica es para la administración con menos frecuencia que una vez al día, en particular una vez cada dos días, o una, dos o tres veces al día.

En otro aspecto, la invención se refiere a un *kit* que comprende una primera forma de dosificación farmacéutica que 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.

10 Una realización adecuada es un *kit* donde la primera forma de dosificación farmacéutica que comprende el primer ingrediente farmacológicamente activo y la segunda forma de dosificación farmacéutica que comprende el segundo ingrediente farmacológicamente activo, aunque separadas físicamente, se suministran 15 en una forma de presentación común, por ejemplo en un envase.

Preferiblemente, 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 por la misma vía de administración o vías de administración diferentes.

20 20 Para los fines de la especificación, el concepto "administración simultánea" se refiere preferiblemente a una administración de la primera y la segunda forma de dosificación 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.

25 25 En una realización preferente, la primera y la segunda forma de dosificación farmacéutica están adaptadas para la administración al paciente por misma vía.

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

30 30 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 con menos frecuencia que una vez al día.

35 35 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 o tres veces al día.

40 40 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 o tres veces al día.

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

45 45 Las vías de administración adecuadas de las formas de dosificación farmacéutica contenidas en el *kit* incluyen, de forma no exclusiva, la administración vía oral, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intratecal, intramuscular, intranasal, transmucosal, subcutánea y/o rectal.

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

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

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

En una realización preferente, la primera y la segunda forma de dosificación farmacéutica están previstas para una administración simultánea vía oral con menos frecuencia que una vez al día, en particular una vez cada dos días.

10 En otra 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 múltiples veces al día, dos veces 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 otra 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 por vías diferentes, por ejemplo administración vía oral y parenteral o rectal.

20 En otra preferente, la primera y la segunda forma de dosificación farmacéutica están previstas en cada caso para una administración oral secuencial con menos frecuencia que una vez al día, en particular una vez cada dos días.

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

25 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 vías diferentes, por ejemplo mediante administración vía oral y parenteral o rectal.

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

#### *Métodos farmacológicos*

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

Como segundo ingrediente farmacológicamente activo se emplea meloxicam.

#### **Ejemplo 1: Modelo de incisión en la pata en la rata (dolor posoperatorio)**

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

Las ratas se introdujeron en una jaula de plástico con un suelo de malla metálica que permitía un acceso pleno a las patas. El umbral de retirada de la pata trasera después de estimulación mecánica se examinó mediante filamentos electrónicos de Frey (Somedic AB, Hörby, Suecia). Los animales se introdujeron en una jaula de plástico con un suelo de malla metálica que permitía un acceso pleno a las patas. Se permitió una

adaptación de comportamiento durante 30 minutos. En cada caso, la respuesta de retirada se midió en un área adyacente a la herida (ipsilateral) y en la misma área de la pata no herida (contralateral). Dos horas después de la cirugía se analizó la hipersensibilidad primaria como el umbral de retirada táctil poco antes de la administración del fármaco y en diferentes momentos después de la administración del fármaco. Como 5 controles se utilizaron animales a los que se les inyectó vehículo. La medición previa al ensayo se realizó antes de la cirugía y por cada ensayo se tomaron dos umbrales y se calculó el promedio.

La cirugía se llevó a cabo tal como se ha descrito anteriormente (Brennan T.J., Vandermeulen E.P., y Gebhart G.F., Characterization of a rat model of incisional pain, Pain 1996; 64: 493-501). En pocas palabras, las ratas fueron anestesiadas con isoflurano y se les realizó una incisión longitudinal de 1 cm a través de la 10 piel y la fascia del aspecto plantar de la pata, comenzando desde el borde proximal del talón y extendiéndose hacia los dedos metatarsianos. El músculo plantar se elevó y se realizó una incisión longitudinal. El origen y la inserción del músculo permanecieron intactos. Después de una extensión del músculo y una hemostasia con presión ligera, la piel se cerró con dos suturas interrumpidas individuales. Después de la cirugía se dejó que las ratas se recuperaran en sus jaulas y los animales recuperaron la conciencia en un plazo de 2 a 5 15 minutos. Para asegurar una recuperación completa de la anestesia, el valor de línea de base de cada animal individual no se registró hasta 2 horas después de la cirugía.

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

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

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

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

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

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

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

35 Los valores ED<sub>50</sub> se determinaron mediante 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 de acuerdo con la invención se lleva a cabo mediante comparación estadística del valor ED<sub>50</sub> aditivo teórico o mediante 40 comparación del efecto teóricamente aditivo de dosis definidas del primer y del segundo ingrediente farmacológicamente activo con el efecto de su combinación determinado de forma experimental. Si se podía calcular un valor ED<sub>50</sub>, se llevaba a cabo una comparación estadística del valor ED<sub>50</sub> teórico con el valor ED<sub>50</sub> determinado de forma experimental 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 45 interactions with isobolograms, Life Sci. 1989; 45: 947-961).

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

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

Se llevaron a cabo ensayos utilizando dosis de 0,0046 mg/kg de peso corporal a 0,010 mg/kg de peso corporal del primer ingrediente farmacológicamente activo y una dosis de 21,5 mg/kg del segundo ingrediente farmacológicamente activo.

El primer y el segundo ingrediente farmacológicamente activo se administraron al mismo tiempo.

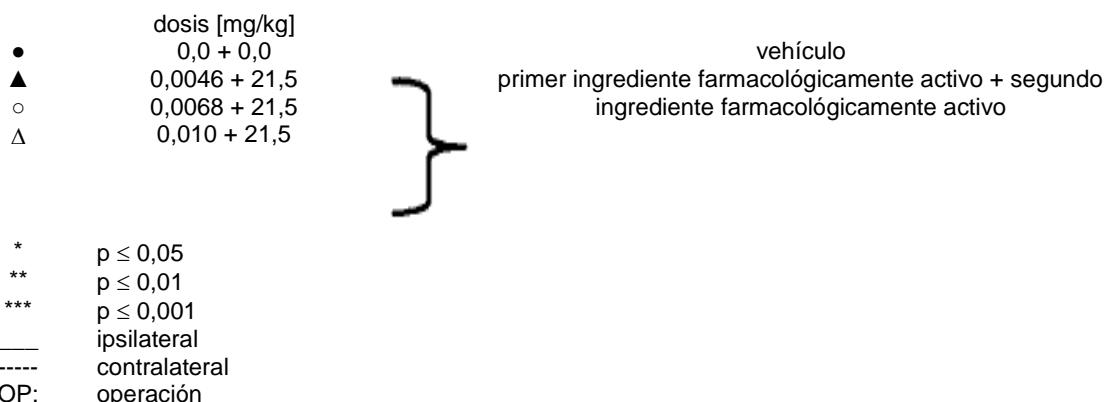
- 5 El momento del cálculo de la eficacia en el caso de la administración combinada del primer y el segundo ingrediente farmacológicamente activo de acuerdo con la invención corresponde al momento del efecto máximo del ingrediente farmacológicamente activo respectivo. El efecto de los experimentos con combinaciones de dosis fija mostró una eficacia determinada experimentalmente mayor que la eficacia calculada teóricamente. Por tanto, los estudios de combinación demuestran una interacción sinérgica significativa del primer ingrediente farmacológicamente activo con el segundo ingrediente farmacológicamente activo.

Cuando se administraron como una combinación, el primer y el segundo ingrediente farmacológicamente activo mostraron una eficacia analgésica. Con una relación de dosis de 1:2.150, la administración combinada del primer ingrediente farmacológicamente activo (0,010 mg/kg de peso corporal i.v.) y el segundo ingrediente farmacológicamente activo (21,5 mg/kg de peso corporal i.p.) produjo un efecto máximo de un 82% MPE 30 minutos después de la administración.

El análisis mostró una interacción sinérgica significativa del primer ingrediente farmacológicamente activo (0,010 mg/kg de peso corporal i.v.) y el segundo ingrediente farmacológicamente activo (21,5 mg/kg de peso corporal i.p.) con valor ED<sub>50</sub> de 21,506 (21,506 - 21,507) mg/kg i.p./i.v.

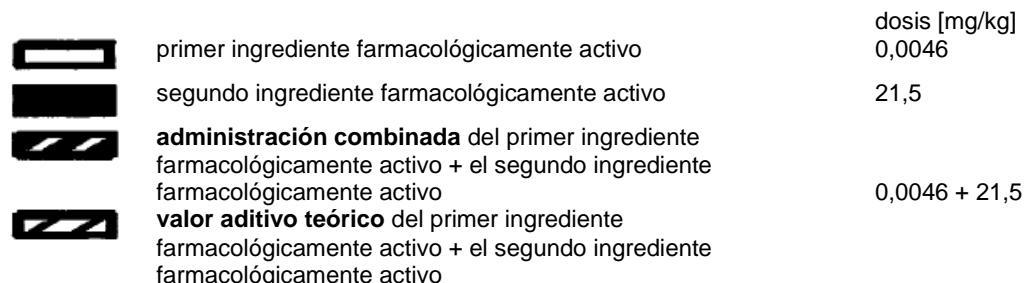
- 20 En el caso de la administración combinada del primer ingrediente farmacológicamente activo en una dosis de 0,010 mg/kg de peso corporal i.v. con el segundo ingrediente farmacológicamente activo en una dosis de 21,5 mg/kg de peso corporal i.p. se produjeron efectos secundarios (sedación).

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



25

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



La Figura 3 muestra el %MPE (efecto máximo posible) del primer y el segundo ingrediente farmacológicamente activo y de la administración combinada del primer y el segundo ingrediente farmacológicamente activo, y el %MPE teórico de la administración combinada del primer y el segundo ingrediente farmacológicamente activo en función del tiempo después de la administración.

	dosis [mg/kg]
primer ingrediente farmacológicamente activo	0,0068
segundo ingrediente farmacológicamente activo	21,5
<b>administración combinada</b> del primer ingrediente farmacológicamente activo + el segundo ingrediente farmacológicamente activo	0,0068 + 21,5
<b>valor aditivo teórico</b> del primer ingrediente farmacológicamente activo + el segundo ingrediente farmacológicamente activo	

5

La Figura 4 muestra el %MPE (efecto máximo posible) del primer y el segundo ingrediente farmacológicamente activo y de la administración combinada del primer y el segundo ingrediente farmacológicamente activo, y el %MPE teórico de la administración combinada del primer y el segundo ingrediente farmacológicamente activo en función del tiempo después de la administración.

	dosis [mg/kg]
primer ingrediente farmacológicamente activo	0,01
segundo ingrediente farmacológicamente activo	21,5
<b>administración combinada</b> del primer ingrediente farmacológicamente activo + el segundo ingrediente farmacológicamente activo	0,01 + 21,5
<b>valor aditivo teórico</b> del primer ingrediente farmacológicamente activo + el segundo ingrediente farmacológicamente activo	

10

Los resultados de los análisis isobolográficos se resumen en las siguientes tablas 1 a 7.

**Tabla 1:** datos correspondientes a la figura 1. %MPE (efecto máximo posible) de la administración combinada de diferentes dosis del primer y el segundo ingrediente farmacológicamente activo en función del tiempo después de la administración y análisis de la interacción entre el primer y el segundo ingrediente farmacológicamente activo:

	dosis [mg/kg]	% MPE		
		30 min.	60 min.	90 min.
		Media EEM	Media EEM	Media EEM
Vehículo	0,0 + 0,0	0,70 ± 0,62	-0,71 ± 0,52	-0,19 ± 0,64
primer ingrediente farmacológicamente activo + segundo ingrediente farmacológicamente activo	0,0046 + 21,5	32,2 ± 6,70 p ≤ 0,001	37,0 ± 6,10 p ≤ 0,01	23,4 ± 3,82 p ≤ 0,01
	0,0068 + 21,5	57,6 ± 3,20 p ≤ 0,001	36,2 ± 4,24 p ≤ 0,001	16,8 ± 4,64 p ≤ 0,01
	0,010 + 21,5	82,2 ± 4,55 p ≤ 0,001	71,0 ± 5,16 p ≤ 0,001	48,5 ± 3,32 p ≤ 0,001

p: nivel de significación estadística.

**Tabla 2:** datos correspondientes a la figura 1. %MPE: mediciones repetidas GLM y evaluación estadística de los datos después de análisis de varianza de dos factores (ANOVA) y LSD de Fisher:

GLM (modelo lineal general) % MPE		
tratamiento	tiempo	interacción
F(3,36) = 79,317 p < 0,001	F(2,72) = 39,795 p < 0,001	F(6,72) = 9,428 p < 0,001

ANOVA [LSD de Fisher]			
dosis [mg/kg]	30 min.	60 min.	90 min.
0,0046 + 21,5	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001
0,0068 + 21,5	p < 0,001	p < 0,001	p = 0,013
0,010 + 21,5	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001

p: nivel de significación estadística.

**Tabla 3:** datos correspondientes a la figura 1. Ipsilateral: mediciones repetidas GLM y evaluación estadística de los datos después de análisis de varianza de dos factores (ANOVA) y LSD de Fisher:

GLM (modelo lineal general) ipsilateral		
tratamiento	tiempo	interacción
F(3,36) = 71,610 p < 0,001	F(2,72) = 40,123 p < 0,001	F(6,72) = 9,628 p = 0,000
ANOVA [LSD de Fisher]		
dosis [mg/kg]	30 min.	60 min.
0,0046 + 21,5	p < 0,001	p < 0,001
0,0068 + 21,5	p < 0,001	p < 0,001
0,010 + 21,5	p < 0,001	p < 0,001

p: nivel de significación estadística.

**Tabla 4:** datos correspondientes a la figura 1. Contralateral: mediciones repetidas GLM y evaluación estadística de los datos después de análisis de varianza de dos factores (ANOVA) y LSD de Fisher:

GLM (modelo lineal general) contralateral		
tratamiento	tiempo	interacción
F(3,36) = 32,366 p < 0,001	F(2,72) = 38,199 p < 0,001	F(6,72) = 10,877 p < 0,001
ANOVA [LSD de Fisher]		
dosis [mg/kg]	30 min.	60 min.
0,0046 + 21,5	p = 0,048	p = 0,046
0,0068 + 21,5	p < 0,001	p = 0,166
0,010 + 21,5	p < 0,001	p < 0,001

p: nivel de significación estadística.

**Tabla 5:** datos correspondientes a la figura 2. %MPE (efecto máximo posible) del primer y el segundo ingrediente farmacológicamente activo y de la administración combinada del primer y el segundo ingrediente farmacológicamente activo, y % MPE teórico de la administración combinada del primer y el segundo ingrediente farmacológicamente activo en función del tiempo después de la administración, y análisis de la interacción entre el primer y el segundo ingrediente farmacológicamente activo:

	dosis [mg/kg]	% MPE			test t* una muestra
		30 min. Media EM	60 min. Media EM	90 min. Media EEM	
primer ingrediente farmacológ. activo	0,0046	12,2 ± 2,69	10,6 ± 3,51	2,88 ± 2,27	p = 0,665
segundo ingrediente farmacológ. activo	21,5	18,0 ± 5,80	10,5 ± 1,49	2,61 ± 0,81	p = 0,0012
primer ingrediente farmacológ. activo + segundo ingrediente farmacológ. activo	0,0046 + 21,5	32,2 ± 6,7 (valor aditivo teórico: 30,2 ± 6,39)	37,0 ± 6,1 (valor aditivo teórico: 21,1 ± 3,81)	23,5 ± 3,82 (valor aditivo teórico: 5,49 ± 2,41)	p < 0,001

p: nivel de significación estadística. \*: valor experimental de la administración combinada frente a valor aditivo teórico de la administración combinada.

**Tabla 6:** datos correspondientes a la figura 3. %MPE (efecto máximo posible) del primer y el segundo ingrediente farmacológicamente activo y de la administración combinada del primer y el segundo ingrediente farmacológicamente activo, y %MPE teórico de la administración combinada del primer y el segundo ingrediente farmacológicamente activo en función del tiempo después de la administración, y análisis de la interacción entre el primer y el segundo ingrediente farmacológicamente activo:

	dosis [mg/kg]	% MPE			test t* una muestra
		30 min. Media EEM	60 min. Media EEM	90 min. Media EEM	
primer ingrediente farmacológicamente activo	0,0068	26,0 ± 5,35	12,2 ± 2,56	4,64 ± 1,14	p = 0,849
segundo ingrediente farmacológicamente activo	21,5	18,0 ± 5,80	10,5 ± 1,49	2,61 ± 0,81	p = 0,0011
primer ingrediente farmacológl. activo + segundo ingrediente farmacológl. activo	0,0068 + 21,5	57,6 ± 3,2 (valor aditivo teórico: 44,0 ± 7,89)	36,2 ± 4,24 (valor aditivo teórico: 22,6 ± 2,97)	16,8 ± 4,64 (valor aditivo teórico: 7,07 ± 1,4)	p < 0,001

p: nivel de significación estadística. \*: valor experimental de la administración combinada frente a valor aditivo teórico de la administración combinada.

**10 Tabla 7:** datos correspondientes a la figura 4. %MPE (efecto máximo posible) del primer y el segundo ingrediente farmacológicamente activo y de la administración combinada del primer y el segundo ingrediente farmacológicamente activo, y %MPE teórico de la administración combinada del primer y el segundo ingrediente farmacológicamente activo en función del tiempo después de la administración, y análisis de la interacción entre el primer y el segundo ingrediente farmacológicamente activo:

	dosis [mg/kg]	% MPE			test t* una muestra
		30 min. Media EEM	60 min. Media EEM	90 min. Media EEM	
primer ingrediente farmacológl. activo	0,01	43,2 ± 2,61	34,1 ± 4,88	7,7 ± 2,23	p = 0,665
segundo ingrediente farmacológl. activo	21,5	18,0 ± 5,80	10,5 ± 1,49	2,61 ± 0,81	p = 0,0012
primer ingrediente farmacológl. activo + segundo ingrediente farmacológl. activo	0,01 + 21,5	82,2 ± 4,55 (valor aditivo teórico: 61,2 ± 6,36)	71,0 ± 5,16 (valor aditivo teórico: 44,6 ± 5,10)	45,5 ± 3,32 (valor aditivo teórico: 10,3 ± 2,37)	p < 0,001

**15 p:** nivel de significación estadística. \*: valor experimental de la administración combinada frente a valor aditivo teórico de la administración combinada.

#### Ejemplo 2: 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.

Por medio de una inyección ventral de 0,1 ml de una solución de carragenina 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 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 de la prueba de dolor 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.

Los valores ED<sub>50</sub> se determinaron mediante 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 ED<sub>50</sub> aditivo teórico con el valor ED<sub>50</sub> 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).

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 ED<sub>50</sub> respectivos del primer y el segundo ingrediente farmacológicamente activo si se administran de forma individual.

15

La vía de administración fue intravenosa (i.v.) en el caso del primer ingrediente farmacológicamente activo e intraperitoneal (i.p.) en el caso del segundo ingrediente farmacológicamente activo. 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 a 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 fue de 1:42.549.

25 Cuando 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, se administró de forma individual, el efecto máximo se alcanzó 15 minutos después de la administración (momento de la primera medición), correspondiente a un valor ED<sub>50</sub> de 3,31 (3,06 - 3,56) µg/kg i.v. El segundo ingrediente farmacológicamente activo, meloxicam, indujo un efecto analgésico dependiente de la dosis con valores ED<sub>50</sub> de 140.862 (118,952 - 166,964) µg/kg i.p., alcanzando el valor máximo 180 minutos después de la administración. De acuerdo con sus momentos respectivos de efecto máximo, el primer ingrediente farmacológicamente activo se administró 15 minutos antes del momento de medición de los experimentos de interacción y el segundo ingrediente farmacológicamente activo se administró 180 minutos antes del momento de medición de los experimentos de interacción (es decir, el segundo ingrediente farmacológicamente activo se administró 165 minutos antes que el primer ingrediente farmacológicamente activo).

30 35 Por tanto, el momento del cálculo de ED<sub>50</sub> 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 ingrediente farmacológicamente activo respectivo. Los análisis isobolográficos pusieron de manifiesto que los valores ED<sub>50</sub> experimentales relativos a la administración combinada del primer y el segundo ingrediente farmacológicamente activo eran significativamente más bajos que los valores ED<sub>50</sub> teóricos respectivos. Por lo tanto, los estudios de combinación demuestran una interacción sinérgica significativa del primer ingrediente farmacológicamente activo con el segundo ingrediente farmacológicamente activo.

40 45 Los resultados de los análisis isobolográficos se resumen en la siguiente tabla 8.

La Figura 5 muestra el análisis gráfico de valores ED<sub>50</sub> experimentales correspondientes a la administración individual del primer ingrediente farmacológicamente activo y meloxicam 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<sub>50</sub> experimentales determinados para dicha combinación.

	ED <sub>50</sub> (95% CI)[µg/kg](i.v./i.p.)
primer ingrediente farmacológicamente activo	= 3,31 (3,06 - 3,56)
segundo ingrediente farmacológicamente activo	= 140.862 (118.952 - 166.964)
■ <b>valor aditivo teórico</b>	= 70.437 (64.045 - 76.829)
parte del primer ingrediente farmacológicamente activo	= 1,66 (1,51 - 1,81)
parte del segundo ingrediente farmacológicamente activo	= 70.435 (64.043 - 76.827)

- **valor experimental de la administración combinada del primer y el segundo ingrediente farmacológicamente activo** = 48.561 (45.399 - 51.603)  
 parte del primer ingrediente farmacológicamente activo = 1,14 (1,06 - 1,23)  
 parte del segundo ingrediente farmacológicamente activo = 48.560 (40.253 - 56.868)

Tabla 8: Valores ED<sub>50</sub> experimentales del primer y el segundo ingrediente farmacológicamente activo y análisis isobolográficos de la interacción entre el primer y el segundo ingrediente farmacológicamente activo:

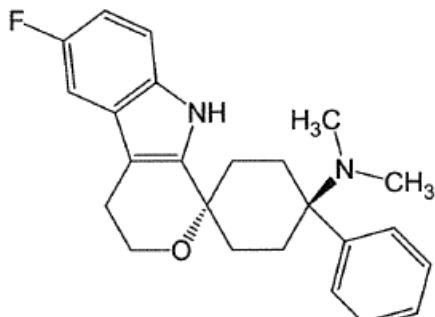
<b>Sustancia / ED<sub>50</sub> [µg/kg] (intervalo de confianza)</b>				
primer ingrediente farmacológ. activo	segundo ingrediente farmacológ. activo	ED <sub>50</sub> [µg/kg] teórico administración combinada	ED <sub>50</sub> [µg/kg] experimental administración combinada	Interacción
3,31 (3,06 - 3,56)	140.862 (118.952 - 166.964)	70.437 (64.045 - 76.829)	48.561 (45.399 - 51.603)	supra-aditivo (p < 0,001)

p: nivel de significación estadística.

**Reivindicaciones**

1. Composición farmacéutica que comprende:

- a) un primer ingrediente farmacológicamente activo seleccionado entre el compuesto de acuerdo con la fórmula química (I)

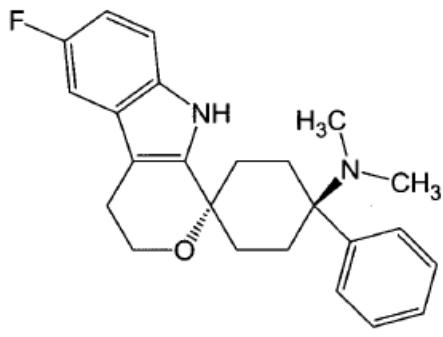


5

y sales fisiológicamente aceptables del mismo, y

- b) un segundo ingrediente farmacológicamente activo que es meloxicam o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.

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



(I).

15 3. Composición farmacéutica según la reivindicación 1 o 2, donde el segundo ingrediente farmacológicamente activo es meloxicam.

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

20 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 1:10.000.

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

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

- dolor periférico, central o musculo-esquelético; 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, dolor visceral o cefalea; y/o

25

- dolor posoperatorio (postquirúrgico), por cáncer o inflamatorio.
8. Forma de dosificación farmacéutica que comprende la composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores.
- 5     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 2 a 50 g.
- 10    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 con la dosis del segundo ingrediente farmacológicamente activo.
- 15    12. Forma de dosificación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, que es para la administración vía oral, intravenosa, intraperitoneal, transdérmica, intratecal, intramuscular, intranasal, transmucosal, subcutánea o rectal.
- 15    13. *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.
- 20    14. *Kit* según la reivindicación 13, 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

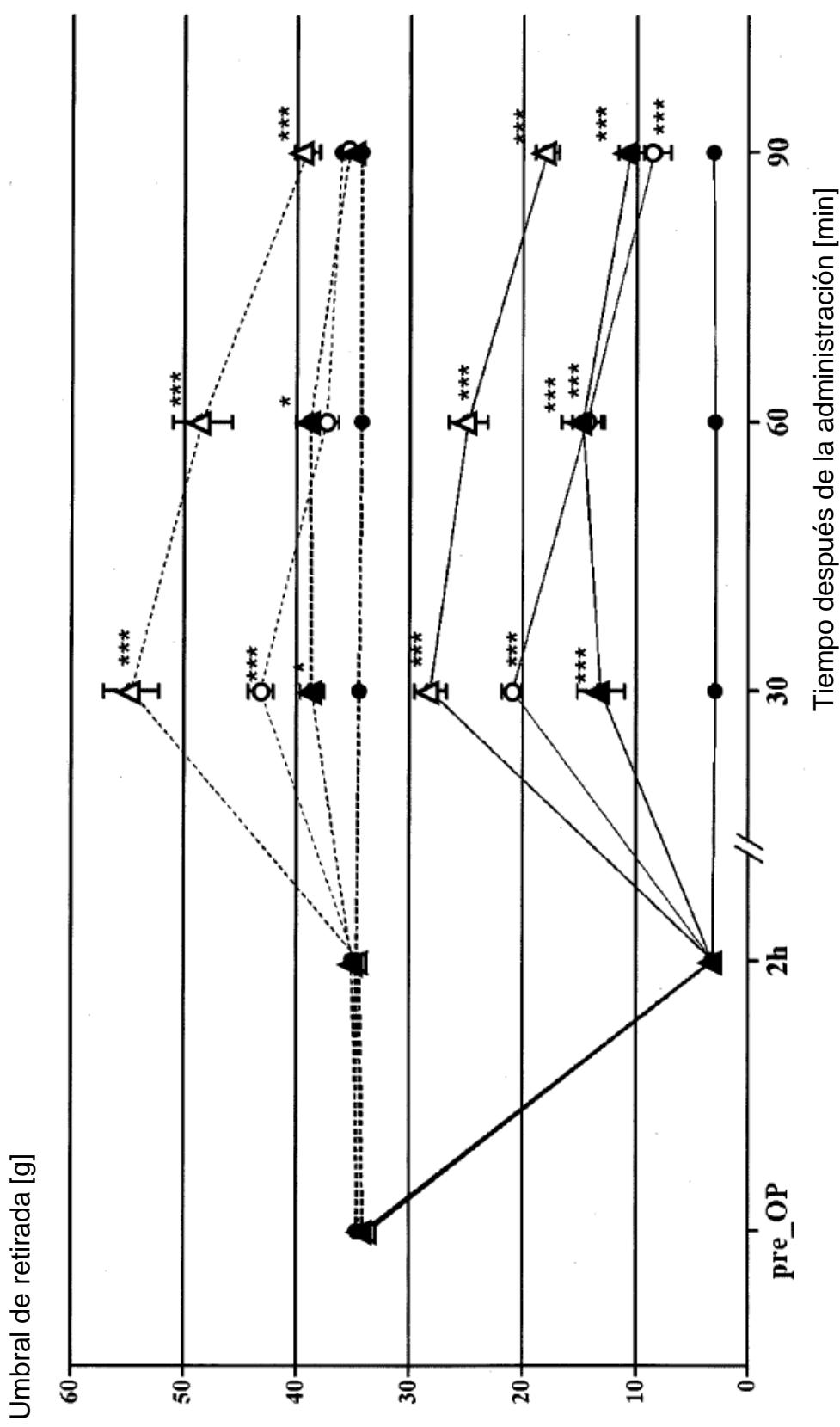


Figura 2

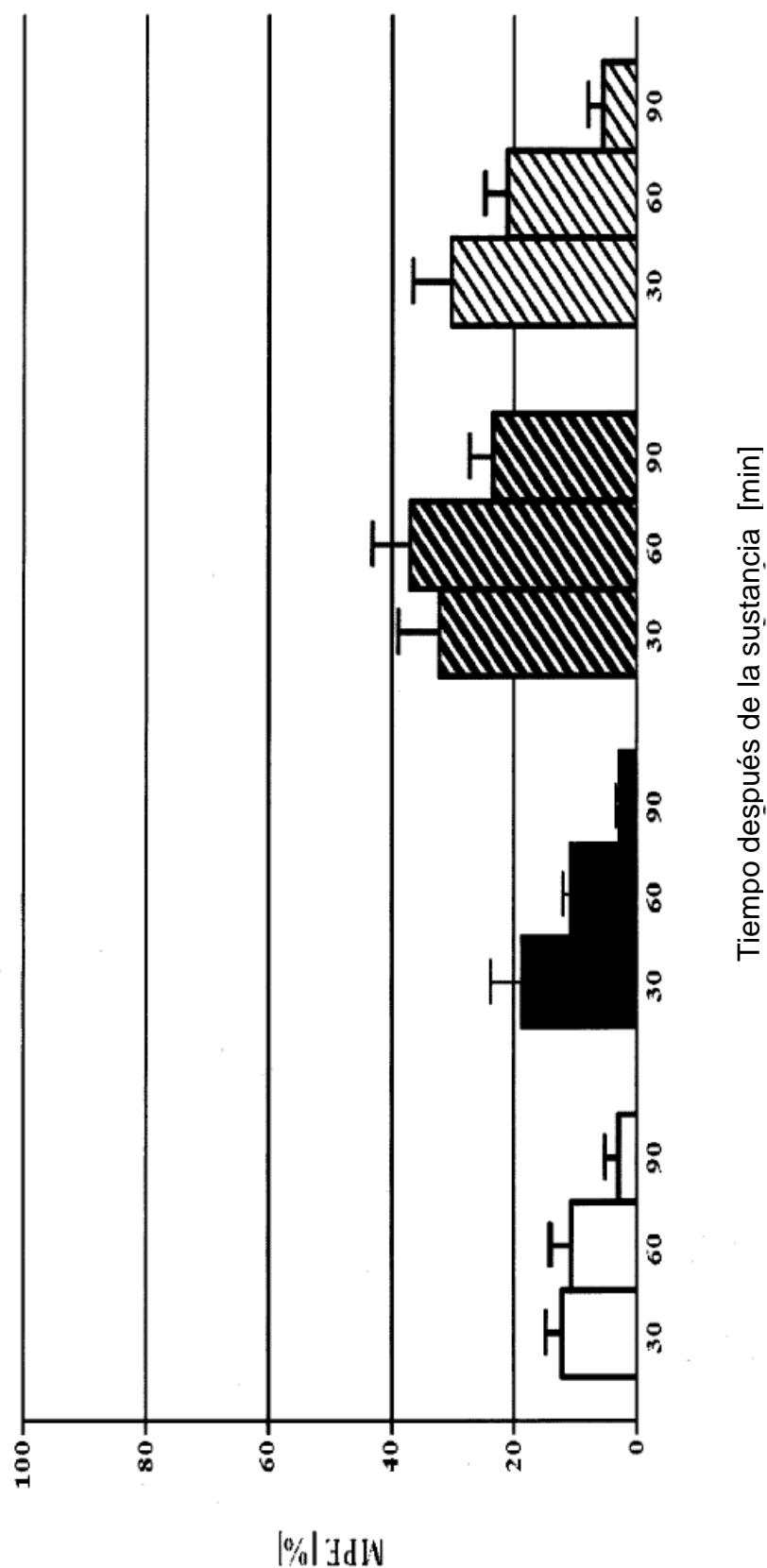


Figura 3

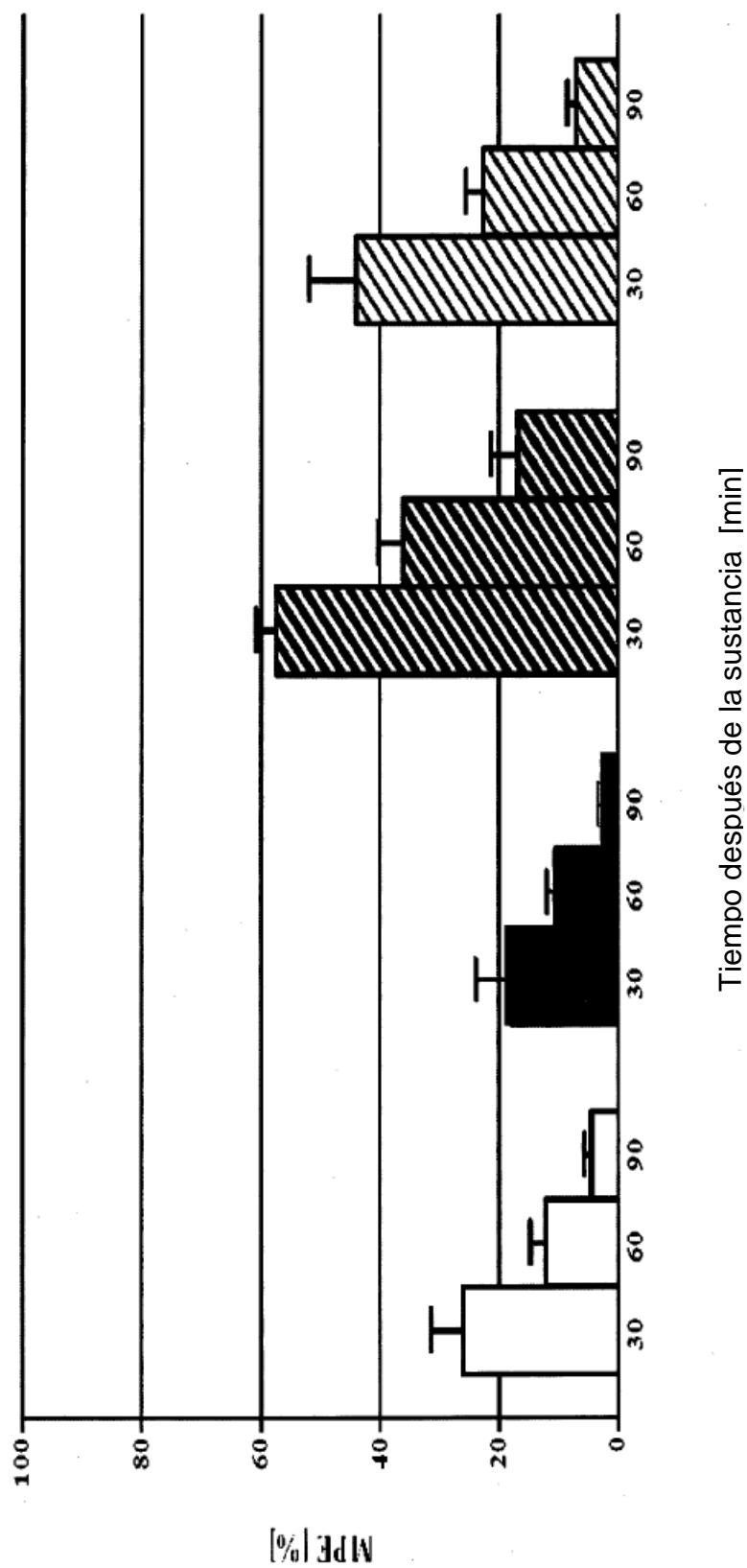
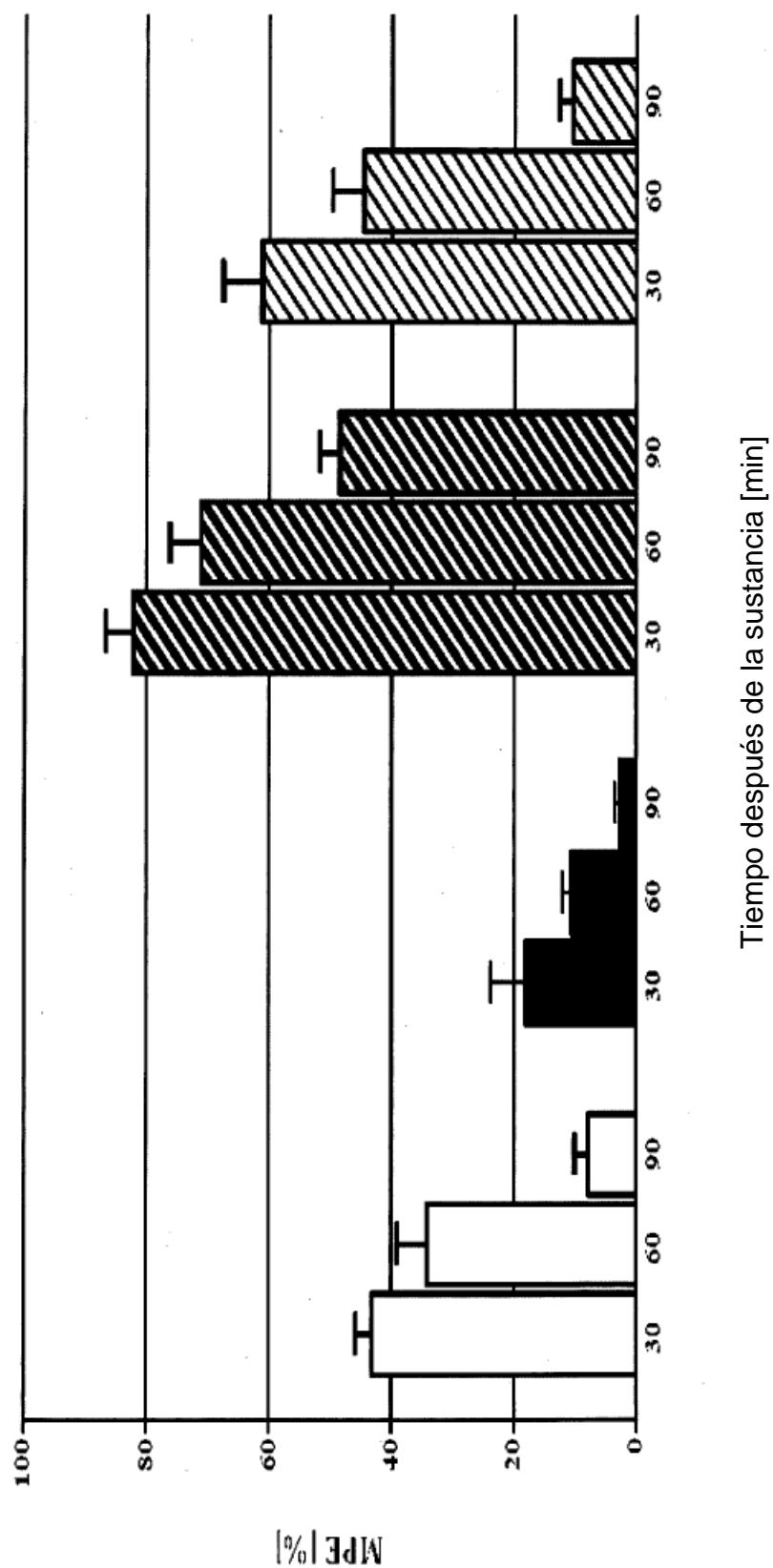


Figura 4



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

Figura 5

