



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 293 245**

51 Int. Cl.:
A61K 31/4453 (2006.01)
A61K 31/485 (2006.01)
A61P 25/08 (2006.01)
A61P 21/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **04726223 .3**
86 Fecha de presentación : **07.04.2004**
87 Número de publicación de la solicitud: **1610785**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **04.01.2006**

54 Título: **Combinación farmacéutica para el tratamiento de la espasticidad y/o del dolor.**

30 Prioridad: **09.04.2003 HU 0300929 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.03.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.03.2008

73 Titular/es:
RICHTER GEDEON VEGYÉSZETI GYÁR RT
Gyomroi ut 19-21
1103 Budapest X, HU

72 Inventor/es: **Tihanyi, Károly;**
Kocsis, Pál;
Németh, György;
Tarnawa, István y
Dalmadi, Balázs

74 Agente: **Gil Vega, Víctor**

ES 2 293 245 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).

ES 2 293 245 T3

DESCRIPCIÓN

Combinación farmacéutica para el tratamiento de la espasticidad y/o del dolor.

5 Esta invención se refiere a una combinación farmacéutica para el tratamiento de la espasticidad y/o del dolor.

Es sabido que la tolperisona (nombre químico: 2-metil-1-(4-metilfenil)-3-(1-piperidinil)-1-propanona) es el ingrediente activo del Mydeton, producto un que ha estado en el mercado durante décadas. La tolperisona es un relajante muscular que actúa de forma central (CMR). Está indicada para el tratamiento de la espasticidad y de los espasmos musculares con reflejos dolorosos asociados a varias enfermedades musculoesqueléticas, por ejemplo lumbalgias, estados espásticos después de un traumatismo de la médula espinal o cerebral, apoplejía, lesiones perinatales en la cabeza o esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, etc.

15 La forma de actuar de los relajantes musculares que actúan de forma central puede ser diferente. Pueden actuar por medio de los receptores GABA_A, GABA_B, alfa₂ o NMDA, mientras que algunos de ellos bloquean los canales de Na⁺ y Ca²⁺ dependientes del potencial. La tolperisona es un medicamento que se puede administrar con toda seguridad, ya que está relativamente libre de efectos secundarios. Su biodisponibilidad oral es baja, del 16-20% en los seres humanos.

20 La tolperisona y su utilización como relajante muscular de acción central son conocidos y se describen en la JP-A-53040779.

Se ha de observar que no existe evidencia clínica inequívoca del efecto analgésico de la tolperisona.

25 Es bien conocido que el dextrometorfano (nombre químico: (+/-)-3-metoxi-17-metilmorfinano) posee una estructura similar a la de la codeína. El dextrometorfano se utiliza principalmente como un supresor de la tos en la práctica clínica. Es un medicamento seguro que tiene pocos efectos secundarios y se utiliza también en pediatría. Existe solamente una interacción clínica intermedicamentosa conocida: el dextrometorfano no puede administrarse con inhibidores de la MAO.

30 En el mercado existen productos donde se combina el dextrometorfano con efedrina y acetaminofeno, utilizados como broncodilatadores, y están indicados para el tratamiento del catarro con síntomas tusivos.

35 El dextrometorfano se identifica como un medicamento antagonista de los receptores de glutamato del tipo NMDA, pero se sabe que tiene también otros efectos notables. Su principal metabolito es el dextrorfano, que es un antagonista del NMDA más eficaz. Se piensa que los efectos terapéuticos del dextrometorfano se basan en este mecanismo.

40 El antagonismo del NMDA anteriormente mencionado fue la base teórica que sirvió de fundamento para la combinación de dextrometorfano con morfina para el tratamiento de los síntomas del dolor. Se esperaba que el dextrometorfano bloqueara o anulara la tolerancia a la analgesia debida a la morfina. Sin embargo, el ensayo clínico con esta combinación no demostró éxito alguno.

45 Insistimos sobre el hecho de que se habían realizado diversos ensayos clínicos con el fin de demostrar el efecto analgésico intrínseco del dextrometorfano. Sin embargo, se descubrió que era ineficaz en el tratamiento del dolor crónico (Ben-Abraham y Weinbroum, *Isr. Med. Assoc. J.* 2000, 2, 708). La molécula tampoco tenía efectos en cuanto al alivio del dolor isquémico agudo en los humanos (Plesan y col., *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2000, 44, 924). Se indicó asimismo que en un modelo experimental de dolor en seres humanos, el dextrometorfano no tenía efecto alguno al rango de dosificación clínicamente aceptable (Kaippula y col., *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1995, 52, 611). Según los ensayos clínicos, no se descubrió ningún efecto analgésico significativo con las combinaciones siguientes: dextrometorfano-NSAID, dextrometorfano-propoxifeno, dextrometorfano-morfina (Mercandate y col., *J. Pain Symptom. Manage.* 1998, 16, 317). En la terapia pediátrica, la utilización perioperatoria de dextrometorfano no mejora la analgesia inducida por la morfina o el acetaminofeno (Rose y col., *Anesth. Analg.* 1999, 88, 749).

55 Según los estudios anteriormente mencionados, el dextrometorfano no tiene ningún efecto analgésico demostrado, bien sea por sí mismo o en combinación, y el tratamiento del dolor no se encuentra entre las indicaciones para el dextrometorfano. Su efecto antiespástico no ha sido reconocido, así que tampoco se encuentra entre sus indicaciones.

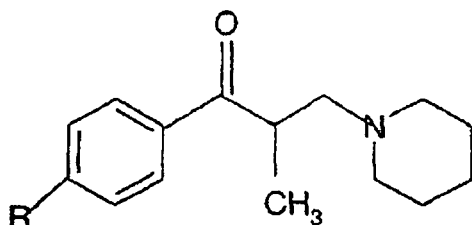
60 La WO-A-890 5641 describe productos de combinación de un anticonvulsivo y de una cantidad potenciadora de dextrometorfano para tratar la epilepsia.

El objetivo de nuestra invención consiste en resolver una combinación farmacéutica adecuada para el tratamiento eficaz de la espasticidad y del dolor.

65 En nuestros primeros experimentos, investigamos la capacidad del dextrometorfano para aumentar la eficacia de la tolperisona. Insistimos, no se ha estudiado la interacción de la tolperisona y del dextrometorfano estudiada en experimentos farmacológicos con animales ni tampoco en estudios clínicos con seres humanos. Sorprendentemente, en los modelos de espasticidad, nuestros resultados experimentales demostraron un efecto potenciador inesperado y hasta ahora desconocido cuando se coadministraban estos dos productos farmacéuticos comercializados. Además de

esto, reconocimos un nuevo efecto farmacológico de la combinación; la analgesia que no se había reconocido antes con respecto al uso individual de cualquiera de estos medicamentos en la terapia humana. Por el contrario, tal como mencionamos anteriormente, todos los estudios sobre seres humanos con combinaciones de dextrometorfano fallaron según la literatura científica.

De acuerdo con lo anteriormente dicho, nuestra invención es una combinación farmacéutica para el tratamiento de la espasticidad y/o para contener el dolor, teniendo como ingrediente activo el compuesto de fórmula I, donde R representa un grupo metilo o etilo, en una cantidad del 70-95% en peso/peso y dextrometorfano (nombre químico: (+/-)-3-metoxi-17-metilmorfinano) en una cantidad del 5-30% en peso/peso.



(I)

En una composición farmacéutica ventajosa de acuerdo con la presente invención, está presente tolperisona en una cantidad del 80 al 90% en peso/peso, y el dextrometorfano está presente en una cantidad del 10 al 20% en peso/peso.

Una unidad de la composición farmacéutica de la presente invención contiene preferentemente 150 mg de tolperisona y 30 mg de dextrometorfano en una mezcla junto con vehículos farmacéuticamente aceptables.

La composición de esta invención es para la administración oral.

Con el fin de demostrar la eficacia de la combinación farmacéutica de la invención se llevaron a cabo los experimentos siguientes:

A.1 Efecto del dextrometorfano sobre la relajación del músculo y actividad inhibidora de los reflejos de la tolperisona

Método para evaluar la eficacia como relajante muscular

Ensayo de temblores en el ratón

El efecto inhibitor sobre el temblor inducido por medicamentos en los ratones es una buena indicación de la eficacia como relajantes musculares de los compuestos en los seres humanos. El temblor puede ser inducido vía la administración de GYKI 20039 (3-(2,6-diclorofenil)-2-iminotiazolidina). El método fue publicado por Kocsis P., Tarnawa I., Kovács Gy., Szombathelyi Zs., Farkas S., 2002; Acta Pharmaceut. Hung., 72:49-61; US 5340823, 1994, US 5198446, JP 1992270293, EP 0468825, 1990 HU 4647.

Nuestros experimentos revelaron que el GYKI 20039 induce un temblor intenso a 10 mg/kg de dosis intraperitoneal en ratones, el cual dura 30-60 minutos y alcanza su máximo entre los minutos 4 y 8. El modo de acción del GYKI 20039 no está totalmente claro, pero su similitud estructural a LON-954, otro compuesto que genera temblores, sugiere la implicación de los sistemas serotoninérgicos y dopaminérgicos descendentes (Mohanakumar, K.P., Ganguly, D.K., 1989; Brain Res. Bull. 22: 191-5).

El temblor inducido por GYKI 20039 puede inhibirse de forma dosis dependiente mediante medicamentos relajantes musculares con distintos modos de acción; por tanto, es un método adecuado para comparar la eficacia como relajante muscular de los medicamentos. El modelo ha sido validado utilizando diversos medicamentos relajantes musculares diferentes utilizados en la práctica clínica (Tabla 1). Todos ellos produjeron un efecto inhibitor dosis dependiente, lo que presentaba una buena correlación con la eficacia antiespástica clínica de los medicamentos relajantes musculares.

El objetivo de nuestros experimentos consistió en decidir si el efecto de la tolperisona se veía influenciado por la coadministración de dextrometorfano. Para aclarar esta cuestión, elegimos una dosis baja de dextrometorfano que sola no inhibiera el temblor inducido por GYKI 20039.

TABLA 1

Relajante muscular	Efecto inhibitor del temblor ED₅₀ (mg/kg, i.p.)
Tolperisona	60,0
Eperisona	51,8
Tizanidina	0,73
Baclofeno	9,1
Mefenesina	81,5
Zoxazolamina	27,4
Diazepam	0,94
Afloqualona	11,1
Carisoprodol	128,8
Memantina	20,5

Dosis de distintos medicamentos relajantes musculares que provocan la inhibición del temblor en un 50% (administración intraperitoneal, pretratamiento 15 minutos antes).

Las Tablas 2 y 3 muestran claramente que el dextrometorfano, ensayado a distintas dosis, aumenta notablemente el efecto de diversas dosis de tolperisona.

El dextrometorfano administrado de forma intraperitoneal 15 minutos antes del GYKI 20039 provoca una inhibición dosis dependiente del temblor con un ED₅₀ de 24,4 mg/kg. Un pretratamiento 10 minutos antes con 10 mg/kg de dextrometorfano no provocó ninguna inhibición notable del temblor, pero aumentó significativamente la acción inhibitoria de 40 ó 60 mg/kg de tolperisona. (Tabla 3). El valor ED₅₀ para la actividad inhibitoria del temblor de la tolperisona sola fue de 55,0 ± 7,2 mg/kg, mientras que cuando estaba combinada con dextrometorfano en una proporción 5:1 tenía una ED₅₀ de 33,0 ± 0,7 mg/kg. A una proporción 10:1, la ED₅₀ era de 26,6 ± 4,7 mg/kg, mientras que a 20:1, la ED₅₀ era de 34,4 ± 6,8 mg/kg para la tolperisona.

TABLA 2

Tolperisona (mg/kg, i.p.)	Dextrometorfano (mg/kg, i.p.)	Inhibición del temblor (%)	S.E.M.	p
60	0	48,3	7,4	
60	3	76,7	7,0	0,00165
60	6	79,6	4,8	0,000878
60	12	84,2	3,4	0,000265

Acción inhibitoria del temblor a 60 mg/kg de tolperisona sola y en presencia de dextrometorfano con distintas proporciones (20:1; 10:1 y 5:1). El dextrometorfano aumentó significativamente el efecto de la tolperisona. (p = 0,00045; ANOVA). La prueba post hoc (prueba de rangos múltiples de Duncan) comparó el resultado de cada grupo tratado con la combinación dextrometorfano-tolperisona con el del grupo tratado con la dosis correspondiente de tolperisona sola.

TABLA 3

Tratamiento (i.p.)	Inhibición del temblor (% control)		N
	Promedio	S.E.M.	
10 mg/kg dextrometorfano	8	7	20
40 mg/kg tolperisona	27	6	20
40 mg/kg tolperisona + 10 mg/kg dextrometorfano	59	3	20
60 mg/kg tolperisona	48	7	10
60 mg/kg tolperisona + 10 mg/kg dextrometorfano	79	6	10

Mejora de la eficacia de 40 y 60 mg/kg de tolperisona mediante la coadministración de 10 mg/kg de dextrometorfano, que es ineficaz de por sí. El dextrometorfano (10 mg/kg) aumentó notablemente la eficacia de 40 mg/kg y 60 mg/kg de tolperisona ($p < 0,001$ y $p < 0,01$).

Acción inhibitoria del reflejo de la médula espinal, in vitro

Nuestros experimentos se realizaron según los métodos descritos por Otsuka y Konishi (Otsuka y Konishi, Nature 1974, 252, 733) con pequeñas modificaciones (Kocsis y col., Brain Res. Bull. 2003, 60, 81).

La tolperisona o la eperisona (nombre químico: 2-metil-1-(4-etilfenil)-3-(1-piperidinil)-1-propanona), que tiene estructura y efectos farmacológicos similares a la tolperisona, mostraron una actividad inhibitoria notable del reflejo en la preparación de médula espinal hemiseccionada, *in vitro*. Este experimento es adecuado para comprobar la actividad relajante muscular central. En el ensayo de temblores, la eficacia de los medicamentos puede verse considerablemente influenciada por factores metabólicos y farmacocinéticos; por tanto, utilizamos un modelo *in vitro* para investigar la interacción farmacodinámica entre los componentes de la combinación sin la interferencia de los factores anteriormente mencionados.

Nuestros estudios revelaron que el dextrometorfano solo posee una actividad inhibitoria del reflejo. Determinamos la curva dosis-respuesta para la inhibición monosináptica del reflejo para el dextrometorfano solo y en presencia de tolperisona o de eperisona. En el estudio control medimos el efecto del dextrometorfano a 0,25, 0,5 y 1 μM . En otros experimentos, añadimos tolperisona (25 μM) o eperisona (20 μM) a la solución de perfusión y, tomando las respuestas de equilibrio en estas condiciones como referencia, medimos la acción inhibitoria del reflejo del dextrometorfano. Descubrimos que el dextrometorfano coadministrado con tolperisona es cuatro veces más eficaz que cuando se administra solo. El efecto potenciador de la eperisona incluso se expresa más agudamente (véase la Tabla 4).

Igualmente, demostramos el efecto sinérgico utilizando un programa de administración opuesta, es decir: medimos la tolperisona sola y en presencia de 0,25 μM de dextrometorfano y comparamos ambas curvas dosis-respuesta (véase la Tabla 5).

(Tabla pasa a página siguiente)

Tabla 4

Concentración de dextrometorfano (μM)	Dextrometorfano			Dextrometorfano con 25 μM de tolperisona			Dextrometorfano con 20 μM de eperisona		
	Inhibición (%)	S.E.M.	N	Inhibición (%)	S.E.M.	N	Inhibición (%)	S.E.M.	N
0,25	20,73	5,27	5	36,24	8,51	5	56,61	8,49	4
0,5	36,59	8,71	5	59,41	8,06	5	77,97	4,67	4
1	40,94	20,35	3	78,22	0,86	3	85,09	3,01	4

Actividad inhibidora del reflejo del dextrometorfano solo y en presencia de tolperisona o de eperisona. La coadministración de tolperisona bajó el valor IC_{50} del dextrometorfano en aproximadamente un 75% (IC_{50} de dextrometorfano solo: 1,56 μM ; dextrometorfano en presencia de 25 μM de tolperisona: 0,38 μM), es decir, la eficacia del medicamento se multiplicó por un factor cuatro. La diferencia entre las dos curvas dosis-respuesta es significativa (ANOVA, prueba de rangos múltiples de Duncan, $p=0,003259$). La coadministración de eperisona redujo también el valor IC_{50} del dextrometorfano (IC_{50} del dextrometorfano con eperisona: 0,19 μM). La diferencia comparada con la curva control es también significativa (ANOVA, prueba de rangos múltiples de Duncan, $p=0,000198$).

TABLA 5

Concentración de tolperisona (μM)	Tolperisona			con 0,25 μM de dextrometorfano		
	Inhibición (%)	S.E.M.	N	Inhibición (%)	S.E.M.	N
25	26,97	6,35	4	71,23	4,42	4
50	48,61	8,72	4	84,71	3,47	4
100	70,30	8,74	4	-	-	-

Actividad inhibitoria del reflejo de la tolperisona sola y en presencia de dextrometorfano. La presencia de dextrometorfano bajó el IC_{50} de la tolperisona a cerca del 80% (IC_{50} de la tolperisona sola: 52,4 μM ; IC_{50} de la tolperisona en presencia de dextrometorfano: 11,4 μM ; ajuste sigmoideal), a saber, el dextrometorfano multiplicó la eficacia de la tolperisona por un factor cinco. La diferencia entre las dos curvas es significativa (ANOVA, prueba de rangos múltiples de Duncan, $p = 0,000189$).

Los resultados anteriormente mencionados demuestran sin ambigüedad la presencia de una interacción farmacodinámica potenciadora entre la tolperisona y el dextrometorfano.

B.1 Estudios sobre la analgesia

Modelo de alodinia en ratas

En nuestros experimentos aplicamos el modelo de Bennett-Xie (G.J. Bennett, Y.-K. Xie, Pain 33: 87-107; 1988) para ensayar el efecto de la combinación contra el dolor neuropático. Medimos el umbral de la reacción de dolor en los filamentos de von Frey calibrados a 0,9; 1,2; 1,8; 3,6; 5,4; 6,9; 8,9; 12 y 20 g. En aquellos casos en los que el animal no mostró reacción alguna a 20 g, asignamos un valor umbral de 21 g.

En este modelo de alodinia, la tolperisona tuvo un efecto analgésico notable. El dextrometorfano a una dosis de 10 mg/kg i.p. fue prácticamente ineficaz cuando se aplicó solo, pero en un tratamiento combinado aumentó considerablemente la eficacia de la tolperisona (Tabla 6).

TABLA 6

Tiempo (min)	Control N=8		10 mg/kg de dextrometorfano; N=7		20 mg/kg de tolperisona; N=7		Combinación N=7	
	Promedio	S.E.M.	Promedio	S.E.M.	Promedio	S.E.M.	Promedio	S.E.M.
0	2,92	0,23	3,26	0,52	3,6	0,56	3,86	0,47
10	5,21	0,40	7,57	0,75	14,89	2,57	19,71	1,29
20	3,94	0,27	6,03	0,83	10,31	2,60	18,20	2,14

Efecto antialodínico (analgésico) de la tolperisona administrada sola de forma intraperitoneal y coadministrada con dextrometorfano. Existe una diferencia significativa entre los grupos a 10 y 20 minutos (Kruskal-Wallis ANOVA, 0 min: $p = 0,9135$; 10 min: $p = 0,0004$; 20 min: $p = 0,0024$). A su efecto máximo (10 min), el dextrometorfano no provocó un efecto notable ($p = 0,07$; Test-U de Mann-Whitney), mientras que la tolperisona ($p = 0,0059$; Test-U de Mann-Whitney) y su combinación con dextrometorfano ($p = 0,00031$; Test-U de Mann-Whitney) sí lo hizo. El efecto de la combinación fue significativamente más fuerte que el de la tolperisona administrada sola ($p = 0,026$; Test-U de Mann-Whitney).

C./ *Discusión de los resultados farmacológicos*

Los resultados del ensayo de temblores demuestran que dosis ineficaces de dextrometorfano pueden aumentar la actividad inhibidora de la tolperisona (es decir, relajante, antiespástica) en los temblores. Cuando se coadministró el dextrometorfano junto con la tolperisona en proporciones 1:19 a 1:4, éste aumentó notablemente el efecto de la tolperisona. Obtuvimos resultados similares en nuestra prueba de reflejos *in vitro*; el dextrometorfano en presencia de tolperisona tuvo una actividad inhibidora de los reflejos más alta que solo, y se demostró también el mismo efecto potenciador cuando se aplicó un programa de administración opuesta.

Al investigar el efecto analgésico de la combinación en un ensayo de alodinia, una dosis ineficaz de dextrometorfano aumentó significativamente el efecto analgésico de la tolperisona. En este caso, la proporción entre el dextrometorfano y la tolperisona fue 1:2.

Nuestros estudios han demostrado que existe una interacción potenciadora entre los componentes de la combinación farmacéutica entre el dextrometorfano y la tolperisona (y con eperisona, que posee una estructura y efectos farmacológicos similares), en un amplio rango de dosificación (proporciones 1:2 a 1:20). Este efecto potenciador es más importante que un efecto aditivo y puede presentar una gran ventaja en la terapia humana.

D./ *Experiencias clínicas*

Las experiencias clínicas con sólo un pequeño número de pacientes indican un beneficio terapéutico potencial cuando se emplea la combinación tolperisona:dextrometorfano a una dosis fija de 5:1 para distintas indicaciones neurológicas.

Nuestros estudios clínicos se llevaron a cabo con 14 pacientes que presentaban el síndrome de dolor crónico durante al menos tres meses. Los pacientes recibieron 150 mg de tolperisona y 30 mg de dextrometorfano tres veces al día. La duración del tratamiento variaba entre 1 y 3 semanas. La terapia combinada resultó en una reducción de la intensidad media y máxima del dolor en 12 pacientes, aunque no se produjeron nunca cambios en la dirección opuesta. No hubo efectos secundarios importantes que llevaran a la interrupción del tratamiento.

En base a los propios informes de los pacientes, el alivio del dolor empezó varios días después del inicio del tratamiento. Los antecedentes etiológicos incluían radiculopatías, miopatía mitocondrial, diabetes y polineuropatía paraneoplásica, fibromialgia, síndrome de la persona rígida.

De acuerdo con nuestra invención, la combinación ofrece las ventajas siguientes:

El tratamiento de ciertas enfermedades acompañadas de dolor o espasticidad no está resuelto en la práctica médica. De acuerdo con los descubrimientos anteriormente mencionados, la combinación a dosis fijas de tolperisona y dextrometorfano puede llevar a una terapia nueva y más eficaz en el tratamiento de las enfermedades acompañadas de dolor o espasticidad.

La combinación farmacéutica de nuestra invención tuvo una actividad antiespástica y analgésica significativa en las pruebas con animales, *in vivo* e *in vitro*, que es más importante que la suma del efecto de los componentes medidos por separado (es decir que el sinergismo es supraaditivo). Esto indica que se pueden preparar combinaciones farmacéuticas de tolperisona-dextrometorfano o de eperisona-dextrometorfano con la misma eficacia antiespástica pero con una carga metabólica más baja (utilizando dosis más bajas) o más eficaces (con las mismas dosis) que la tolperisona o eperisona cuando se administran solas.

Los resultados de las pruebas con animales señalan una nueva indicación de la combinación; la analgesia, que hasta ahora no se encontraba entre las indicaciones de la tolperisona o del dextrometorfano. Por tanto, la combinación puede utilizarse no sólo para el tratamiento de estados espásticos, que no se puedan tratar mediante monoterapia con uno cualquiera de los dos compuestos, sino también para el tratamiento de síndromes del dolor de diverso antecedente etiológico.

El rango adecuado de proporciones de ambos componentes depende de las características metabólicas de las especies sometidas a prueba. Las proporciones de la combinación pueden situarse entre 20:1 y 2:1, eatando la tolperisona o la eperisona presente en la dosis más alta. En los seres humanos, obtuvimos resultados alentadores con una proporción de 5:1 en la combinación tolperisona y dextrometorfano.

El dextrometorfano y la tolperisona (o eperisona) no muestran incompatibilidad, por tanto, se puede preparar una composición farmacéutica -que contenga dos ingredientes activos en dosis determinadas- con vehículos farmacéuticamente aceptables. De acuerdo con la invención, la formulación de nuestra composición farmacéutica se pone de manifiesto mediante los ejemplos siguientes:

65

ES 2 293 245 T3

Ejemplo 1

Se homogeneizó y granuló los ingredientes de la lista. La cantidad de granulación preparada es suficiente para la preparación de 10 unidades de pastillas de 1 g.

5

	Dextrometorfano	0,3 g
	Tolperisona	1,5 g
10	Lactosa	1,05 g
	Celulosa microcristalina	0,55 g
	PVP (polivinilpirrolidona)	0,16 g
15	Estearato de Mg	0,4 g
	UAP (ultraamilopectina)	6,4 g

20

Ejemplo 2

Se homogeneizó y granuló los ingredientes de la lista. La cantidad de granulación preparada es suficiente para la preparación de 10 unidades de pastillas de 1 g.

25

	Dextrometorfano	0,15 g
	Tolperisona	1,5 g
30	Lactosa	1,05 g
	Celulosa microcristalina	0,55 g
	PVP (polivinilpirrolidona)	0,16 g
35	Estearato de Mg	0,4 g
	UAP (ultraamilopectina)	6,55 g

40

Ejemplo 3

Se homogeneizó y granuló los ingredientes de la lista. La cantidad de granulación preparada es suficiente para la preparación de 10 unidades de pastillas de 1,5 g.

45

	Dextrometorfano	0,3 g
	Tolperisona	3,0 g
50	Lactosa	1,05 g
	Celulosa microcristalina	0,55 g
	PVP (polivinilpirrolidona)	0,16 g
55	Estearato de Mg	0,4 g
	UAP (ultraamilopectina)	9,9 g

60

65

ES 2 293 245 T3

Ejemplo 4

Se homogeneizó y granuló los ingredientes de la lista. La cantidad de granulación preparada es suficiente para la preparación de 10 unidades de pastillas de 1 g.

5

Dextrometorfano 0,6 g

Tolperisona 1,5 g

10

Lactosa 1,05 g

Celulosa microcristalina 0,55 g

PVP (polivinilpirrolidona) 0,16 g

15

Estearato de Mg 0,4 g

UAP (ultraamilopectina) 6,1 g

20

25

30

35

40

45

50

55

60

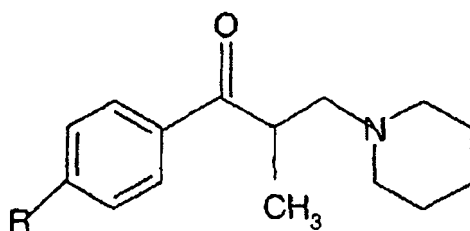
65

REIVINDICACIONES

1. Combinación farmacéutica para el tratamiento de la espasticidad y/o el dolor, **caracterizada** porque la combinación contiene como ingrediente activo un 70-95% en peso/peso del compuesto de fórmula I, donde R representa un grupo metilo o etilo, y un 5-30% en peso/peso de dextrometorfano (nombre químico: (+/-)-3-metoxi-17-metilmorfina-
5 no).

10

15



20

I

2. Combinación farmacéutica según la reivindicación 1, **caracterizada** porque el compuesto de fórmula I donde R representa un grupo metilo está presente en una cantidad del 80 al 90% en peso/peso y el dextrometorfano está presente en una cantidad del 10 al 20% en peso/peso.
25

3. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada** porque una unidad de la composición contiene 150 mg de tolperisona y 30 mg de dextrometorfano en una mezcla junto con vehículos farmacéuticamente aceptables.
30

4. Composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizada** porque la composición es para la administración oral.

5. Utilización de una combinación según la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de la espasticidad y/o del dolor.
35

40

45

50

55

60

65