

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) **PI0710682-3 A2**

(22) Data de Depósito: 25/04/2007
(43) Data da Publicação: 23/08/2011
(RPI 2120)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 31/137 2006.01
A61P 29/00 2006.01
A61K 31/167 2006.01

(54) Título: **COMBINAÇÃO FARMACÊUTICA
CONSISTENTE DE 3 - (3-DIMETILAMINO-1-ETIL-2-
METIL-PROPIl)-FENOL E PARACETAMOL**

(30) Prioridade Unionista: 28/04/2006 EP 06008851.5

(73) Titular(es): Grunenthal GMBH

(72) Inventor(es): Bloms-Funke, Petra, Schiene, Klaus

(74) Procurador(es): Guerra ADV

(86) Pedido Internacional: PCT EP2007003632 de 25/04/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/128413 de 15/11/2007

(57) Resumo: COMBINAÇÃO FARMACÊUTICA CONSISTENTE DE 3-(3-DIMETILAMINO-1- ETIL-2-METIL-PROPIl)-FENOL E PARACETAMOL. A presente invenção relaciona-se a uma combinação que contém como componentes, (a) o composto 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol, e (b) Paracetamol ou um derivado do mesmo, uma formulação farmacêutica e uma forma de dosagem que consiste da combinação mencionada assim como um método de tratar a dor, ex. dor crônica ou aguda, caracterizada pelos componentes (a) e (b) serem administrados simultaneamente ou sequencialmente a um mamífero, onde o componente (a) pode ser administrado antes ou após o componente (b) e onde os componentes (a) ou (b) são administrados ao mamífero já seja por meio da mesma via ou de uma via diferente de administração.

**“COMBINAÇÃO FARMACÉUTICA CONSISTENTE DE****3-(3-DIMETILAMINO-1-ETIL-2-METIL-PROPI)-FENOL E PARACETAMOL.”**

A presente invenção relaciona-se a uma combinação que contém como componentes (a) o composto 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol, e (b) Paracetamol ou um derivado do mesmo, uma formulação farmacêutica e uma forma de dosagem que consiste da combinação mencionada assim como um método de tratar a dor, ex. dor crônica ou aguda, caracterizada em que os componentes (a) e (b) são administrados simultaneamente ou seqüencialmente a um mamífero, onde o componente (a) pode ser administrado antes ou após o componente (b) e onde os componentes (a) ou (b) são administrados ao mamífero já seja por meio da mesma via ou de uma via diferente de administração.

O tratamento de condições de dor crônica ou aguda é extremadamente importante em medicina. Atualmente há uma demanda mundial de tratamentos adicionais de dor, não exclusivamente baseados em opióides mas altamente efetivos. A necessidade urgente de ação para tratamentos de condições de dor intencionais e orientados nos pacientes, isto considerado-se como significando o tratamento satisfatório e bem-sucedido, está documentado num grande número de publicações científicas, as quais têm aparecido recentemente no campo de analgésicos aplicados e trabalho de investigação fundamental em perceber a dor.

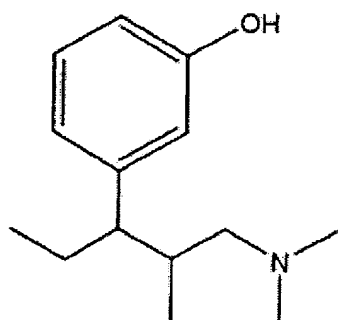
Ainda quando os analgésicos que são usados atualmente para o tratamento de dor, por exemplo opióides, inibidores da reabsorção de NA- e 5HT-, inibidores NSAIDS e COX, são analgesicamente efetivos, podem acontecer às vezes efeitos colaterais. WO 2004/047823 descreve combinações de substâncias que inclui certos analgésicos como compostos de 1-fenil-3-dimetilamino-propano e inibidores COX-II,

os quais mostram efeitos super-aditivos após administração. Devido ao efeito super-aditivo, a dose total e consequentemente os riscos de efeitos colaterais podem ser reduzidos.

Portanto, era um objetivo da presente invenção encontrar mais combinações
5 que são apropriadas para o tratamento de dor, e quais preferencialmente mostram menos efeitos colaterais indesejados comparadas aos seus componentes individuais, se administrados em doses efetivas.

Encontrou-se que uma combinação consistente de (a) o composto 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol, e (b) Paracetamol ou um derivado do
10 mesmo exibe um efeito analgésico. Se estes componentes estão presentes numa composição em cuja proporção de peso que um efeito sinérgico é observado após administração aos pacientes, a dose total administrada pode ser reduzida, de modo que menos efeitos colaterais indesejados ocorram.

Coerentemente, a presente invenção relaciona-se a uma combinação
15 farmacêutica que consiste dos componentes: (a) 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol da fórmula (I)



(I).

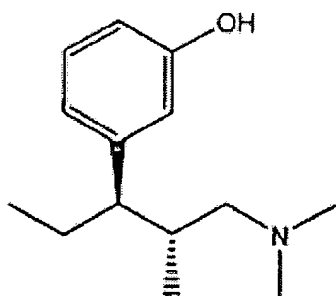
opcionalmente na forma de um dos seus estereoisômeros puros, em

particular um enantiômero ou um diaterômero, um racemato ou na forma de uma mistura dos seus estereoisômeros, em particular enantiômeros e/ou diasterômeros em qualquer proporção de mistura, ou qualquer sal de adição ácida correspondente do mesmo, ou qualquer solvato do mesmo, e (b) Paracetamol ou um derivado do mesmo.

Numa forma do componente (a) da combinação inventiva selecionada a partir de (1R,2R)-3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol, (1S,2S)-3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol, (1R,2S)-3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol, (1S,2R)-3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol, e qualquer mistura dos mesmos.

Em uma outra forma o componente (a) da combinação inventiva é selecionado a partir de (1R,2R)-3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol, e (1S,2S)-3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol, e qualquer mistura dos mesmos.

Em ainda outra forma a combinação inventiva consiste de (a) o composto (1R,2R)-3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol da fórmula (I'),



(I')

ou uma sal de adição ácida do mesmo, e (b) Paracetamol ou um derivado do mesmo.

O composto 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol da fórmula (I), seus estereoisômeros e sais correspondentes do mesmo assim como métodos para a sua preparação são bem conhecidos, por exemplo, desde US 6,248,737 B1. As partes respectivas da descrição são incorporadas aqui para referência e formam parte da
5 presente revelação.

A definição do componente (a) usado aqui inclui o composto 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol e os seus estereoisômeros em qualquer forma possível, desse modo particularmente incluindo solvatos, sais de adição ácidas e solvatos correspondentes e polimorfos do mesmo.

10 Se o componente (a) está presente em uma mistura de enantiômeros, tal mistura pode conter os enantiômeros numa mistura racêmica ou não-racêmica. Uma forma não-racêmica poderia, por exemplo, conter os enantiômeros numa proporção de 60:40, 70:30, 80:20 ou 90:10.

O composto 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol e seus
15 estereoisômeros de ao componente (a) pode estar presente na composição farmacêutica inventiva na forma de um sal de adição ácida, onde qualquer ácido apropriado capaz de formar tal sal de adição pode ser usada.

A conversão do composto 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol num sal de adição correspondente por meio de uma reação com um ácido apropriado
20 pode ser efetuada de um modo bem conhecido por aqueles com habilidade na arte. Ácidos apropriados incluem, mas não estão somente limitados ao ácido hidrocloreídrico, ácido hidrobromico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfônico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido glutâmico e/ou ácido
25 aspártico. A formação de sal é preferentemente efetuada num solvente, por exemplo

éter dietílico, éter diisopropil, acetatos alquil, acetona e/ou 2-butanona. Mais ainda, trimetilclorosilano em solução aquosa também é apropriada para a preparação de hidrocloreto.

É conhecido por aqueles com habilidade na arte que a ação analgésica de
5 drogas antiinflamatórias não-esteroidais (NSAIDs) deve-se à inibição da produção
enzimática de prostaglandinas, onde ciclooxigenase (COX) é a enzima chave na
conversão de ácidos araquidônicos derivados de lipídios da membrana celular a
prostaglandinas e outros eicosanóides. COX existe em duas isoformas diferentes
caracterizadas por diferentes padrões de expressão. COX-I é constitutivamente
10 expressada em várias células do corpo e responsável principalmente pela produção
da porção eicosanóides de funções fisiológicas normal. A expressão de COX-II é
induzida durante inflamação e também COX-II é expressa no sistema nervoso
central.

O Paracetamol e seus derivados não mostram nenhuma atividade anti-
15 inflamatória significativa e, portanto, não são considerados a ser NSAIDs.

O termo paracetamol, também conhecido como acetaminofen, e os seus
derivados como são usados aqui incluem estes compostos em qualquer forma
possível, portanto incluindo solvatos e polimorfos dos mesmos.

O termo derivativo como é usado aqui particularmente inclui pró-drogas tais
20 como éteres e ésteres de Paracetamol. Métodos apropriados para selecionar e
preparar uma pró-droga de uma substância determinada são descritos em "Textbook
of Drug Design and Discovery", 3^{ra} edição, 2002, capítulo 14, páginas 410-458,
Editores: Krogsgaard-Larsen et al., Taylor e Francis. As partes respectivas das
descrições da literatura mencionada são incorporadas como referência e formam
25 parte da presente revelação.

Paracetamol e seus derivados tais como Propacetamol e Fenidina assim como também os processos para a sua preparação são bem conhecidos na arte, por exemplo em E. Friderichs et al. "Analgesics and Antipyretics", Ulmann's encyclopedia of Industrial Chemistry, Sexta edição, Wiley-VCH Verlag GmbH, Alemanha 2000, 5 páginas 1-22 e H. Buschmann, T. Christoph, E. Friederichs, C. Maul, B. Sundermann, "Analgesics – From Chemistry and Pharmacology to Clinical Application", 2002, II Parte, Wiley-VCH Verlag, Alemanha. As partes respectivas das descrições da literatura mencionada são incorporadas como referência e formam parte da presente revelação.

10 Em uma das formas da combinação inventiva o derivado de Paracetamol de acordo ao componente (b) é selecionado a partir do grupo consistente de Propacetamol e Fenidina.

Uma forma específica da presente invenção é uma combinação consistente de (a) (1R,2R)-3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol, ou as sais de adição 15 hidrocloreidas do mesmo, e (b) Paracetamol .

Ambos componentes (a) e (b) como parte da presente combinação inventiva podem ser administrados em suas formas de dosagem comuns. A dosagem diária de Paracetamol preferentemente não deveria exceder 4g para adultos. Para infantes e crianças a dosagem diária preferentemente não deveria exceder 90 mg/Kg. 20 Preferentemente o composto (1R,2R)-3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol pode ser administrado a um paciente numa dosagem diária de 25 a 1000 mg, particularmente preferentemente numa dosagem de 50 a 800 mg, mais particularmente preferentemente numa dosagem de 100 a 600 mg.

Numa outra forma da presente invenção a combinação inventiva pode conter 25 os componentes (a) e (b) essencialmente em proporções equitativas.

Em ainda uma outra forma da combinação inventiva os componentes (a) e (b) estão presentes numa proporção de peso tal que a composição resultante irá exercer um efeito sinérgico após administração a um paciente. As proporções de peso adequadas podem ser determinadas por meio de métodos bem conhecidos por aqueles com habilidade na arte, ex. Por meio do teste Randall-Selitto descrito abaixo.

Ambos componentes (a) e (b) podem também estar presentes na combinação inventiva em proporções desviadas da proporção equiefetiva. Por exemplo, cada um dos componentes poderiam estar presentes num intervalo desde 1/5 da quantidade equiefetiva a 5 vezes a quantidade equiefetiva, preferentemente 1/4 a 4, mais preferentemente 1/3 a 3, ainda mais preferentemente 1/2 a 2 da quantidade equiefetiva.

Numa outra forma da presente invenção os componentes (a) e (b) poder ser administrados num regime de dosagem específico para tratar a dor, por exemplo, dor crônica ou aguda. Os componentes (a) e (b) podem ser administrados simultaneamente ou seqüencialmente um do outro, em cada caso por meio das mesmas vias ou vias diferentes de administração. Outro aspecto da presente invenção é por tanto um método de tratamento da dor, ex. dor crônica ou aguda, caracterizado em que os componentes (a) e (b) são administrados simultaneamente ou seqüencialmente a um mamífero, onde o componente (a) pode ser administrado antes ou após o componente (b) e onde os componentes (a) ou (b) podem ser administrados a um mamífero por meio de vias iguais ou diferentes de administração. Vias adequadas de administração incluem mas não estão limitadas à administração oral, intravenosa, intraperitoneal, transdermal, intratecal, intramuscular, intranasal, transmucosal, subcutânea, ou retal.

As combinações inventivas são toxicologicamente seguras e são por tanto adequadas para o tratamento de mamíferos, particularmente humanos incluindo infantes, crianças e adultos.

Portanto, num outro aspecto a presente invenção relaciona-se à uma
5 composição farmacêutica que consiste de uma combinação inventiva como a descrita aqui e um ou mais agentes auxiliares.

Num outro aspecto a presente invenção relaciona-se a uma forma de dosagem farmacêutica que consiste de uma combinação inventiva como a descrita aqui e um ou mais agentes auxiliares.

10 Numa incorporação, a dosagem farmacêutica inventiva adicionalmente contém cafeína.

Numa incorporação, a forma de dosagem farmacêutica inventiva é adequada para ser administrada oralmente, intravenosamente, intraperitonealmente, transdermalmente, intratecalmente, intramuscularmente, intranasalmente,
15 transmucosamente, subcutaneamente, ou retalmente.

As formulações inventivas e as formas de dosagem podem conter agentes auxiliares, por exemplo, carriers, substâncias de recheio, solventes, diluentes, corantes e/ou ligantes. A seleção de agentes auxiliares e das quantidades a ser utilizadas dos mesmos depende, por exemplo, de como a droga será administrada,
20 ex. oralmente, intravenosamente, intraperitonealmente, intradermalmente, intramuscularmente, intranasalmente ou localmente, por exemplo para infecções da pele, das membranas mucosas ou do olho.

Os agentes auxiliares adequados no contexto desta invenção são quaisquer substâncias conhecidas por uma pessoa com habilidade na arte útil para a

preparação de formulações galênicas. Exemplos de agentes adequados incluem
mús não estão limitados à: água, etanol, 2-propanol, glicerol, etileno glicol, propileno
glicol, polietileno glicol, polipropileno glicol, glucose, fructose, lactose, sacarose,
dextrose, molasses, amido, amido modificado, geléia, sorbitol, inositol, manitol,
5 celulose microcristalina, metil celulose, carboximetil celulose, celulose acetato,
shellac, cetil álcool, polivinil pirrolidona, parafinas, ceras, borrachas naturais e
sintéticas, borracha de acácia, alginatos, dextrano, ácidos graxos saturados e
insaturados, ácido esteárico, estearato de magnésio, estearato de zinco, glicol
estearato, sulfato lauril de sódio, azeites edíveis, azeite de gergilim, azeite de coco,
10 azeite de amendoim, azeite de soja, lecitina, lactato de sódio, polioxietileno e éster
polipropileno de ácido graxo, éster sorbitano de ácido graxo, ácido sórbico, ácido
benzóico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido tânico, cloreto de sódio, cloreto de
potássio, cloreto de magnésio, cloreto de cálcio, óxido de magnésio, óxido de zinco,
dióxido de silicone, óxido de titânio, dióxido de titânio, sulfato de magnésio, sulfato
15 de zinco, sulfato de cálcio, potássio, fosfato de cálcio, fosfato de dicálcio, bromido de
potássio, iodido de potássio, talco, kaoline, pectine, crosspovidone, agar e bentonite.

As formulações farmacêuticas (formas de dosagem) na forma de
comprimidos, comprimidos efervescentes, comprimidos mastigáveis, drágeas,
cápsulas, sucos ou xaropes são, por exemplo, adequadas para administração oral.

20 As formulações farmacêuticas orais também podem estar na forma de
multipartículas, tais como grânulos, pellets, esferas, cristais e similares,
opcionalmente comprimidos em drágeas, numa cápsula, num sachê ou suspensos
num meio líquido adequado. As formulações orais farmacêuticas podem estar
também equipadas com um revestimento entérico.

25 As formulações farmacêuticas que são adequadas para administração

parenteral, tópica e inalativa incluem, mas não estão limitadas a soluções, suspensões, preparações secas facilmente reconstituíveis e sprays.

Os supositórios são formulações farmacêuticas adequadas para administração retal. Formulações num depósito, em forma dissolvida, por exemplo, num remendo opcionalmente com a adição de agentes que promovem a penetração na pele, são exemplos de formulações adequadas para a administração percutânea.

Um ou ambos componentes (a) e (b) podem estar presentes na formulação farmacêutica inventiva o menos parcialmente em formas de liberação controlada. Mais ainda, qualquer combinação de liberação controlada ou imediata dos mencionados componentes pode, também, estar presente na formulação farmacêutica inventiva. Por exemplo, um ou ambos componentes podem ser liberados das formulações inventivas com certa demora, ex. se for administrado oralmente, retalmente ou percutaneamente. Tais formulações são particularmente úteis para preparações “uma diária” ou “duas diárias”, as quais somente devem ser tomadas uma vez ao dia ou duas vezes por dia, respectivamente. Os materiais de liberação controlada são bem conhecidos por aquelas pessoas com habilidade na arte.

As formulações farmacêuticas inventivas podem ser produzidas usando materiais, meios, dispositivos e processos que são bem conhecidos na arte anterior de formulações farmacêuticas, como descrito por exemplo em “Remington’s Pharmaceutical Sciences”, A. R. Gennaro (ed.), 17ª edição, Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985), em particular na parte 8, capítulos 76 a 93.

A fim de obter uma formulação farmacêutica sólida tal como um comprimido, por exemplo, os componentes da composição farmacêutica podem ser granulados com um transporte farmacêutico, por exemplo, ingredientes convencionais de

comprimidos tais como amido de milho, lactose, sacarose, sorbitol, talco, estearato de magnésio, fosfato dicálcio ou borrachas farmacêuticamente aceitáveis, e diluentes farmacêuticos, por exemplo, água, para formar uma composição sólida que contém os componentes numa distribuição homogênea. O termo “distribuição

5 homogênea” significa que os componentes estão distribuídos uniformemente através de toda a composição, de modo tal que dita composição pode facilmente ser dividida em formas de dose unitárias igualmente efetivas, tais como comprimidos, pílulas ou cápsulas. A composição sólida é depois dividida em formas de dose unitárias. Os comprimidos ou pílulas da composição farmacêutica de acordo com a invenção

10 podem estar também recobertos ou combinados de um modo diferente, a fim de prover uma forma de dose com liberação controlada.

Se um dos componentes, ex. o componente (b), for liberado antes do outro componente, por exemplo ao menos 30 minutos a uma hora de antecipação, podem ser preparadas formulações farmacêuticas tendo um perfil de liberação

15 correspondente. Um exemplo de tal formulação é um sistema de liberação dirigida osmoticamente a fim de alcançar uma liberação retardada do componente (a) por meio de uma cobertura contendo ela mesma o componente (b), o qual é liberado antes. Num sistema de liberação desse estilo, o qual é particularmente adequado para administração oral, ao menos parte, e preferentemente a totalidade da

20 superfície do sistema de liberação, preferentemente aquelas partes que estarão em contato com o meio de liberação, será/serão permeáveis ao meio de liberação, mas substancialmente, preferentemente totalmente, impermeável ao ingrediente ativo, componente (a), a(as) superfície(s) e/ou opcionalmente a recoberta contendo ao

25 menos uma abertura para a liberação do ingrediente ativo, o componente (a). Mais ainda, exatamente aquela(s) superfícies que está(estão) em contado com o meio de

liberação é/são provida(s) de uma recoberta contendo e liberando o outro componente, o componente (b). Isto é preferentemente considerado a significar um sistema numa forma de comprimido que contém uma abertura de liberação, um núcleo de composição farmacêutica osmótica, uma membrana semipermeável e uma porção de polímero que exerce pressão sob dilatação. Um exemplo apropriado deste tipo de sistema é o sistema distribuindo pela corporação ALZA, USA sob as marcas registradas OROS®, em particular, o sistema OROS® Multi-Layer Push-Pull™, o sistema OROS® Push-Stick e também, em casos específicos, o L-OROS™.

As formas e os exemplos de sistemas de liberação dirigidos osmoticamente são, por exemplo, reveladas nas patentes 4,765,989, 4,783,337 e 4,612,008, todos os conteúdos respectivos das quais são incorporadas aqui como referência e formam parte da revelação da presente invenção.

Um outro exemplo de uma formulação farmacêutica adequada é um comprimido gel-matriz, tal como o produto desenvolvido por Penwest Pharmaceuticals (por exemplo, sob TimeRX). Exemplos adequados são outorgados nas patentes US 5,330,761, 5,399,362, 5,472,711 e 5,455,046, todos os conteúdos dos quais são incorporados aqui a modo de referência e formam parte da revelação da presente invenção. Particularmente adequada é uma formulação de matriz retardada, com uma distribuição homogênea da composição ativa farmacêutica, onde, por exemplo, o componente (b) pode estar distribuindo na região mais externa (a porção que entra em contato com o meio de liberação mais rapidamente) ou a matriz em o outro componente (a) está distribuído dentro da matriz. Em contato com o meio de liberação, a camada mais externa da matriz inicialmente (e rapidamente) dilata e primeiro libera o componente Paracetamol, seguido por a significativamente

(mais) retardada liberação do componente (a). Exemplos de matriz adequadas incluem matrizes com 1 a 80% por peso de um dos polímeros mais hidrofílicos ou hidrofóbicos como formadores de matriz farmaceuticamente aceitáveis. Um outro exemplo de uma matriz adequada pode ser inferida a partir de US 4,389,393, cujos
5 conteúdos respectivos são incorporados aqui a modo de referência e formam parte da revelação da presente invenção.

A quantidade da combinação farmaceuticamente ativa inventiva a ser administrada a um paciente pode variar dependendo de diferentes fatores bem conhecidos por aqueles com habilidade na arte, por exemplo, o peso do paciente, a
10 via de administração, ou a severidade da doença.

Num outro aspecto a presente invenção relaciona-se ao uso de uma combinação inventiva como a descrita aqui para a preparação de um medicamento para o tratamento da dor.

Numa outra forma a presente invenção relaciona-se ao uso de uma
15 combinação inventiva como a descrita aqui para a preparação de um medicamento para o tratamento da dor, onde a dor é selecionada a partir de dor inflamatória, dor neuropática, dor aguda, dor crônica, dor visceral, dor de enxaqueca e dor de câncer.

Em ainda mais outro aspecto a presente invenção relaciona-se com um método de tratar a dor em um mamífero, preferentemente um humano, o qual
20 consiste na administração de uma quantidade efetiva de uma combinação inventiva como a descrita aqui ao mamífero.

Num outro aspecto da presente invenção relaciona-se com um método de tratar a dor num mamífero, preferentemente um humano, o qual consiste na administração de uma quantidade efetiva de uma combinação inventiva como a

descrita aqui ao mamífero, onde a dor é selecionada a partir de dor inflamatória, dor neuropática, dor aguda, dor crônica, dor visceral, dor de enxaqueca ou dor de câncer.

Métodos farmacológicos:

5 A. Teste Randall-Selitto em ratos

As proporções de peso dos componentes (a) e (b) que levarão a um efeito supra-aditivo (efeito sinérgico) da composição farmacêutica inventiva podem ser determinadas por meio do teste Randall e Selitto como descrito em Arch. Int. Pharmacodyn., 1957, 111:409 a 419, o qual é um modelo para dor inflamatória. A
10 parte respectiva da literatura é incorporada aqui a modo de referência e forma parte da presente revelação.

Um edema é induzido através da injeção de 0.1 ml de suspensão Carrageenina ventralmente na pata traseira de um rato, na qual a dor é gerada 4 horas depois, através do incremento contínuo de pressão com um carimbo (ponta de
15 2 mm de diâmetro). A atividade antinociceptiva e antihiperalgésica da substância testada é determinada em diferentes pontos no tempo após a administração da substância. O valor medido a ser determinado e ao mesmo tempo também o ponto final do teste de dor é a pressão à qual a reação de vocalização do rato acontece. O efeito máximo possível porcentual (%MPE) é calculado. A pressão máxima do
20 carimbo é 250 g. O tamanho do grupo é n = 10.

A análise dos resultados respeito à um efeito supra-aditivo da composição farmacêutica inventiva contendo os componentes (a) e (b) é realizado por meio de uma comparação estatística do valor teórico aditivo ED₅₀ com o valor ED₅₀ determinado experimentalmente de uma denominada combinação de proporção fixa

(análise isobolográfico de acordo com à Tallarida JT, Porreca F, e Cowan A. Statistical analysis of drug-drug and site-site interactions with isoblograms. Life Sci 1989; 45: 947-961). Os estudos de interações apresentados aqui foram realizados usando doses equiefetivas de ambos componentes, calculadas a partir da proporção dos valores ED₅₀ respectivos dos componentes se administrados sozinhos.

A via de aplicação foi intravenosa (i.v.) para (1R,2R)-3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol (A) e intraperitoneal (i. p.) para Paracetamol. Quando A foi aplicado sozinho, o pico do efeito foi alcançado 15 min. após aplicação (ponto de tempo da primeira medição) e um valor ED₅₀ de 1.878 (1.694-2.065) mg/Kg i.v. foi calculado. O Paracetamol induziu um efeito analgésico dose-dependente com um valor ED₅₀ de 189,9 (181,3-198,4) mg/Kg i.p. respectivamente, alcançando o pico 120 min. após aplicação. De acordo aos seus respectivos tempos de pico, (1R,2R)-3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol foi aplicado 15 min e Paracetamol 120 min antes do ponto de tempo da medição dos experimentos de interação (i.e. O Paracetamol foi aplicado 105 min antes do (1R,2R)-3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol, respectivamente). Portanto, o ponto de tempo do cálculo de ED₅₀ da combinação corresponde ao ponto de tempo pico do efeito do composto respectivo. A análise isobolográfica revelou que os valores experimentais de ED₅₀ das combinações foram significativamente menores que os valores ED₅₀ teóricos respectivos. Por tanto, os estudos das combinações demonstraram uma interação sinérgica significativa do (1R,2R)-3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol com o Paracetamol.

Os resultados da análise isobolográfica são sintetizados na seguinte tabela.

Os valores experimentais ED₅₀ de A e do Paracetamol e da análise isobolográfico da interação entre A e Paracetamol:

	A	Paracetamol	ED ₅₀ teórico da combinação de A e Paracetamol	ED ₅₀ experimental da combinação de A e Paracetamol	Interação
Substância / ED ₅₀ [mg/Kg] (intervalo de confiança)	1,878 (1,694-2,065)*	189,9 (181,3-198,4)	95,90 (90,75-101,0)	74,88 (66,63-84,17)	Supra-aditivo (p<0.001)

p: nível de significância estatística.

Da tabela 1 dada acima, a proporção de A Paracetamol pode ser calculada como 1:101.

O exemplo seguinte pretende clarificar a invenção sem restringir o tema da invenção a tal exemplo.

Exemplo:

Preparação de um comprimido de combinação de Paracetamol

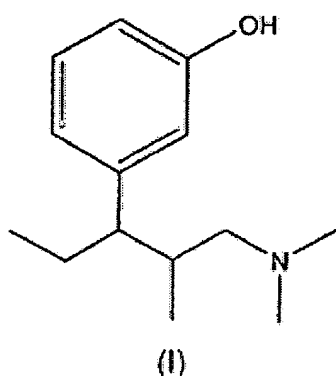
Composição

Paracetamol	5000 g
10 (1R,2R)-3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol	500 g
PovidoneK25	100 g
Celulose Microcristalina	300 g
Celulose em Pó	140 g
Ácido Esteárico	60 g

A povidona é dissolvida em 1,5 litros de água. O Paracetamol e o (1R,2R)-3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol são misturados numa misturadora de alto cisalhamento e os compostos são granulados por meio da adição da solução de povidone. A massa úmida é dimensionada por meio de uma peneira de 3 mm e
5 secada num forno a 50°C. A massa seca é dimensionada junto com celulose microcristalina e celulose em pó a través de uma peneira de 1 mm. A massa é misturada junto com o ácido esteárico que foi passado por uma peneira de 0.315 mm. A massa final é comprimida numa prensa de comprimidos EKO Korsch em comprimidos de 13 mm de diâmetro e um peso de 610 mg cada.

REIVINDICAÇÕES

1. **COMBINAÇÃO FARMACÉUTICA CONSISTENTE DE 3-(3-DIMETILAMINO-1-ETIL-2-METIL-PROPIL)-FENOL E PARACETAMOL**, caracterizada por compreender como componente(s): (a) ao menos um 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol da fórmula (I).



opcionalmente na forma de um dos seus estereoisômeros puros, em particular um enantiômero ou diasterômero, um racemato ou na forma de uma mistura dos seus estereoisômeros, em particular enantiômeros e/ou diasterômeros em qualquer proporção de mistura, ou qualquer sal de adição ácida correspondente do mesmo, ou qualquer solvato do mesmo, e (b) Paracetamol ou um derivado do mesmo.

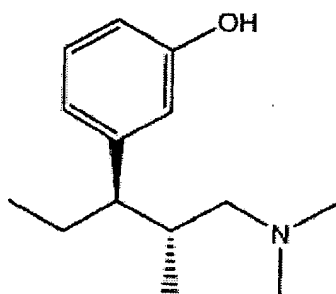
2. **COMBINAÇÃO FARMACÉUTICA CONSISTENTE DE 3-(3-DIMETILAMINO-1-ETIL-2-METIL-PROPIL)-FENOL E PARACETAMOL**, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo componente (a) ser selecionado a partir de (1R,2R)-3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol, (1S,2S)-3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol, (1R,2S)-3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol, (1S,2R)-3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol, e qualquer mistura dos mesmos.

3. **COMBINAÇÃO FARMACÉUTICA CONSISTENTE DE 3-(3-DIMETILAMINO-1-ETIL-2-METIL-PROPIL)-FENOL E PARACETAMOL**, de acordo

com a reivindicação 2, **caracterizada pelo** componente (a) ser selecionado a partir de (1R,2R)-3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol, (1S,2S)-3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol, e qualquer outra mistura dos mesmos.

4. **COMBINAÇÃO FARMACÉUTICA CONSISTENTE DE 3-(3-DIMETILAMINO-**

5 **1-ETIL-2-METIL-PROPIL)-FENOL E PARACETAMOL**, de acordo com a reivindicação 2 ou 3, **caracterizada pelo** componente (a) ser o composto (1R,2R)-3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol da fórmula (I'),



(I')

ou um sal de adição ácido do mesmo, onde prefere-se o sal de adição ácido de
10 hidrocloreto.

5. **COMBINAÇÃO FARMACÉUTICA CONSISTENTE DE 3-(3-DIMETILAMINO-**
1-ETIL-2-METIL-PROPIL)-FENOL E PARACETAMOL, de acordo com qualquer das reivindicações 1-4 **caracterizada pelo** derivado do Paracetamol ser selecionado a partir do grupo que consiste de Propacetamol e Fenidina.

15 6. **COMBINAÇÃO FARMACÉUTICA CONSISTENTE DE 3-(3-DIMETILAMINO-**
1-ETIL-2-METIL-PROPIL)-FENOL E PARACETAMOL, de acordo com qualquer das reivindicações de 1-5, **caracterizada pelos** componentes (a) e (b) estarem presentes em uma proporção de peso tal que a composição irá exercer um efeito sinérgico após a administração ao paciente.

20 7. **COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, caracterizada por** compreender uma

combinação de acordo com qualquer das reivindicações 1-6 e opcionalmente um ou mais agentes auxiliares.

8. **FORMA DE DOSAGEM, caracterizada por** compreender uma combinação de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-6 e opcionalmente um ou mais
5 agentes auxiliares.

9. **FORMA DE DOSAGEM**, de acordo com a reivindicação 8, **caracterizada por** ser adequada para administração oral, intravenosa, intraperitoneal, intradermal, intramuscular, intranasal, transmucosal, subcutânea, ou retal.

10. **FORMA DE DOSAGEM**, de acordo com a reivindicação 8 ou 9,
10 **caracterizada por** um ou ambos componentes (a) e (b) estarem presentes na forma de liberação controlada.

11. **FORMA DE DOSAGEM**, de acordo com qualquer uma das reivindicações 8-10, **caracterizada por**, adicionalmente, compreender cafeína.

12. **USO DE UMA COMBINAÇÃO**, de acordo com qualquer das reivindicações
15 de 1-6, **caracterizado pela** preparação de um medicamento para o tratamento da dor.

13. **USO DE UMA COMBINAÇÃO**, de acordo com a reivindicação 12, **caracterizado pela** dor ser selecionada a partir de dor inflamatória, dor neuropática, dor aguda, dor crônica, dor visceral, dor de enxaqueca e dor de câncer.

20 14. **“MÉTODO PARA TRATAR A DOR NUM MAMÍFERO”**, **caracterizado por** compreender a administração de uma quantidade efetiva de uma combinação de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-6, ao mamífero.

15. **“MÉTODO PARA TRATAR A DOR NUM MAMÍFERO”**, de acordo com a reivindicação 14, **caracterizado pelos** componentes (a) e (b) da combinação serem
25 administrados simultaneamente ou seqüencialmente ao mamífero onde o composto

(a) pode ser administrado antes ou após o composto (b) e onde os compostos (a) ou (b) são administrados ao mamífero tanto na mesma como em diferentes vias de administração.

16. **“MÉTODO PARA TRATAR A DOR NUM MAMÍFERO”**, de acordo com a
5 reivindicação 14 ou 15, **caracterizado pela** dor ser selecionada a partir de dor inflamatória, dor neuropática, dor aguda, dor crônica, dor visceral, dor de enxaqueca e dor de câncer.

“COMBINAÇÃO FARMACÉUTICA CONSISTENTE DE 3-(3-DIMETILAMINO-1-ETIL-2-METIL-PROPI)-FENOL E PARACETAMOL”. A presente invenção relaciona-se a uma combinação que contém como componentes, (a) o composto 3-
5 (3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol, e (b) Paracetamol ou um derivado do mesmo, uma formulação farmacêutica e uma forma de dosagem que consiste da combinação mencionada assim como um método de tratar a dor, ex. dor crônica ou aguda, caracterizada pelos componentes (a) e (b) serem administrados simultaneamente ou seqüencialmente a um mamífero, onde o componente (a) pode
10 ser administrado antes ou após o componente (b) e onde os componentes (a) ou (b) são administrados ao mamífero já seja por meio da mesma via ou de uma via diferente de administração.