



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

**(11) PI 0213653-8 B1**

**(22) Data do Depósito: 22/10/2002**

**(45) Data de Concessão: 03/04/2018**



\* B R P I 0 2 1 3 6 5 3 B 1 \*

---

**(54) Título:** FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA QUE CONTÉM O 3-(3-DIMETIL-AMINO1-ETIL-2METIL-PROPIL) FENOL E PROPORCIONA UMA LIBERAÇÃO RETARDADA DO INGREDIENTE ATIVO

**(51) Int.Cl.:** A61K 31/135; A61K 9/22

**(30) Prioridade Unionista:** 24/10/2001 DE 101524692

**(73) Titular(es):** GRÜNENTHAL GMBH.

**(72) Inventor(es):** JOHANNES BARTHOLOMAUS; IRIS ZIEGLER

**Formulação farmacêutica que contém o 3-(3-dimetil-amino-1-etil-2-metil-propil)fenol e proporciona uma liberação retardada do ingrediente ativo**

A invenção está relacionada com uma formulação farmacêutica de liberação lenta que contém o 3-(3-dimetil-amino-1-etil-2-metil-propil) fenol ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo em uma matriz.

O EP O 693 475 B1 informa sobre o 3-(3-dimetil-amino-1-etil-2-metil-propil) fenol como uma composição farmacêutica analgésica que pode ser administrada em forma oral. As formulações convencionais para a administração oral do 3-(3-dimetil-amino-1-etil-2-metil-propil) fenol produzem uma liberação veloz do ingrediente ativo no trato gastrointestinal, de modo que sua ação analgésica começa rapidamente. Ao mesmo tempo, observa-se uma rápida redução da ação. Portanto, o tratamento da dor crônica aguda mediante o 3-(3-dimetil-amino-1-etil-2-metil-propil) fenol fazia necessária previamente a administração da composição farmacêutica em intervalos um tanto curtos, por exemplo, de quatro a oito vezes por dia, a fim de garantir uma concentração adequadamente alta do ingrediente ativo no plasma sanguíneo do paciente. Contudo, a necessidade de administrar doses freqüentes facilmente produz erros na administração e variações não desejadas na concentração no plasma, que resultam prejudiciais para o cumprimento do tratamento por parte do paciente e o benefício terapêutico, em particular, quando estão sendo tratadas condições de dor crônica. Por conseguinte, é conveniente uma forma para a administração farmacêutica mediante liberação lenta (formulação retardada) para a administração oral do ingrediente ativo, o 3-(3-dimetil-amino-1-etil-2-metil-propil) fenol.

Na técnica prévia, em geral é sabido que as formulações retardadas têm uma grande quantidade de diferentes ingredientes ativos. As formas convencionais de demora incluem demora por revestimento e demora por matriz.

No caso da demora por revestimento do tipo descrito, por exemplo, em DE 36 25 458 A1, o núcleo de uma composição farmacêutica que contém um ingrediente ativo está munido de um revestimento que está composto por um ou mais polímeros hidrófilos e/ou hidrófobos e torna mais lenta a liberação do ingrediente ativo.

No caso da demora por matriz, o ingrediente ativo está contido em uma matriz que está formada a partir de um ou mais excipientes e controla a liberação do ingrediente ativo. Assim por exemplo, a DE 33 09 516 A1 divulga um processo para produzir formulações de matriz com hidroxipropilmetil celulose (HPMC) como excipiente e liberação retardada, em parte, do ingrediente ativo, em que o excipiente constitui não mais de um terço do peso da formulação e está composto pelo menos por uma hidroxipropilmetil celulose com um conteúdo de metoxi de um 16% a um 24% em peso, um conteúdo de hidroxipropilo de um 4% a um 32% em peso e um peso molecular que alcança uma média numérica de pelo menos 50.000. As formulações divulgadas na DE 33 09 516 A1 contêm HPMC que possuem viscosidades (em uma solução aquosa de um 2% em peso a 20° C) entre 15 e 30.000 cP (15 a 30.000 mPa·s). O comportamento de liberação, que é independente do pH do meio de dissolução, não é divulgado na DE 33 09 516 A1.

Por conseguinte, um objeto da presente invenção é preparar uma formulação farmacêutica que inclua o 3-(3-dimetil-amino-1-etil-2-metil-propil) fenol com liberação lenta do ingrediente ativo.

Este objeto é alcançado através de uma formulação farmacêutica de liberação lenta que contém o 3-(3-dimetil-amino-1-etil-2-metil-propil) fenol ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo com liberação lenta do ingrediente ativo, em que a matriz contém um 1% a um 80% em peso, de preferência, um 5% a um 80% em peso, de um ou mais polímeros hidrófilos ou hidrófobos como agentes formadores de matriz farmacêuticamente aceitável e tem a seguinte velocidade de liberação in vitro, medida através do Método Paddle Ph. Eur. a 75 rpm em um tampão (conforme a Ph. Eur.) a um pH de 6,8 a 37° C e detectada por intermédio de um espectrômetro UV: de um 3% a um 35% em peso (sobre a base do 100% do peso do ingrediente ativo) do 3-(3-dimetil-amino-1-etil-2-metil-propil) fenol liberado após 0,5 horas, de um 5% a um 50% em peso do 3-(3-dimetil-amino-1-etil-2-metil-propil) fenol liberado após 1 hora, de um 10% a um 75% do 3-(3-dimetil-amino-1-etil-2-metil-propil) fenol liberado após 2 horas, de um 15% a um 82% em peso do 3-(3-dimetil-amino-1-etil-2-metil-propil) fenol liberado após 3 horas, de um 30% a um 97% em peso do 3-(3-dimetil-amino-1-etil-2-metil-propil) fenol liberado após 6 horas, mais de um 50% em peso do 3-(3-dimetil-amino-1-etil-2-metil-propil) fenol liberado após 12 horas, mais de um 70% em peso do 3-(3-dimetil-amino-1-etil-2-metil-propil) fenol liberado após 18 horas, mais de um 80% em peso do 3-(3-dimetil-amino-1-etil-2-metil-propil) fenol liberado após 24 horas.

Surpreendentemente, foi descoberto que a formulação conforme a invenção libera o ingrediente ativo, o 3-(3-dimetil-amino-1-etil-2-metil-propil) fenol, de maneira lenta quando é administrado em forma oral e, portanto, é apropriado para a administração em intervalos de pelo menos 12 horas. Em consequência, a formulação conforme a invenção permite a terapia da dor, durante a qual somente

deve ser administrado o analgésico, o 3-(3-dimetil-amino-1-etil-2-metil-propil) fenol uma vez por dia, por exemplo, em intervalos de 24 horas, ou dos vezes por dia, de preferência, em intervalos de 12 horas, a fim de garantir uma concentração adequada do ingrediente ativo no plasma. Estudos de simulação e pesquisas experimentais demonstram uma duração da eficácia respectiva e o manutenção de um nível apropriado no plasma sanguíneo.

Resulta particularmente surpreendente que a formulação conforme a invenção não somente garante uma eficácia terapêutica duradoura por um período mais bem prolongado (pelo menos 12 horas) devido à liberação lenta, senão que, ao mesmo tempo, também permite o ingrediente ativo começar a fluir de maneira rápida no plasma quando é administrada primeiro a composição farmacêutica, causando um rápido início do alívio da dor no paciente. Por conseguinte, a dor experimentada por um paciente pode ser rapidamente mitigada quando a formulação é administrada conforme a invenção sem que a ação analgésica seja mais uma vez rapidamente acalmada. Portanto, a formulação conforme a invenção combina as propriedades de uma formulação com liberação imediata do ingrediente ativo – rápido alívio da dor devido a uma concentração adequadamente elevada do ingrediente ativo depois da administração da composição farmacêutica – com as propriedades de uma formulação que tem uma liberação lenta – ação analgésica duradoura decorrente de um nível adequadamente elevado do ingrediente ativo por um tempo prolongado. Ao tomar o analgésico na formulação conforme a invenção, o paciente pode combater totalmente sua dor com eficácia e, ao mesmo tempo, pode tratar a mesma eficazmente por um período de tempo prolongado sem necessidade de tomar

outras medidas e somente através de uma administração regular com intervalos de 12 (ou 24) horas.

O ingrediente ativo da formulação conforme a invenção está contido em uma matriz de liberação lenta. Não obstante, existe a possibilidade de que o ingrediente ativo esteja contido em uma matriz com comportamento de liberação convencional e que a liberação lenta seja alcançada por intermédio de um revestimento retardador.

Em outra possibilidade, o comportamento de liberação lenta é alcançado mediante um sistema de liberação acionado de maneira osmótica.

Se a formulação conforme a invenção contém uma matriz de liberação lenta, a matriz contém de um 1% a um 80% em peso de um ou mais polímeros hidrófilos ou hidrófobos como agentes formadores de matriz farmacologicamente aceitáveis, por exemplo, cauchos, éteres de celulose, resinas acrílicas, materiais derivados de proteínas, gorduras, ceras, álcoois gordos ou ésteres do ácido gordo. Quando usados polímeros hidrófilos como agentes formadores de matriz, é preferível a matriz incluir de um 5% a um 80% em peso de agentes formadores de matriz.

A presente invenção também diz respeito a uma formulação farmacêutica que contém o 3-(3-dimetil-amino-1-etil-2-metil-propil) fenol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo em uma matriz com liberação lenta do ingrediente ativo, em que a matriz contém de um 1% a um 80% em peso, em particular, de um 5% a um 80% em peso, de um ou mais polímeros hidrófilos ou hidrófobos como agentes formadores de matriz farmacologicamente aceitáveis e que é caracterizada porque, como agentes formadores de matriz

farmaceuticamente aceitáveis, inclui éteres de celulose e/ou ésteres de celulose que possuem uma viscosidade de 3.000 a 150.000 mPa·s em uma solução aquosa de um 2% em peso a 20° C. (A viscosidade é determinada mediante o uso de um viscosímetro capilar Pharm. Eu.). As composições têm o perfil de liberação já mencionado conforme a invenção.

Os agentes formadores de matriz farmaceuticamente aceitáveis preferidos incluem éteres de celulose e/ou ésteres de celulose que possuem uma viscosidade entre 10.000, em particular 50.000 mPa·s, e 150.000 mPa·s em uma solução aquosa de um 2% em peso a 20° C.

Os agentes formadores de matriz farmaceuticamente aceitáveis particularmente apropriados, selecionados do grupo composto por hidroxipropilmetil celulosas (HPMC), hidroxietil celulosas, hidroxipropil celulosas (HPC), metil celulosas, etil celulosas e carboximetil celulosas são selecionados, em particular, do grupo composto por HPMC, hidroxietil celulosas e HPC. As HPMC que possuem uma viscosidade de aproximadamente 100.000 mPa·s, medida em uma solução aquosa de um 2% em peso a 20° C, são as preferidas.

O ingrediente ativo, o 3-(3-dimetil-amino-1-etil-2-metil-propil) fenol, existe como tal, quer dizer, como base livre mas, também, na forma de um sal farmaceuticamente aceitável, por exemplo, como o cloridrato. A preparação da base livre é informada na EP 0 693 475 A1. Quando a EP 0 693 475 A1 não divulga a preparação dos sais farmaceuticamente aceitáveis, tais como o cloridrato, os mesmos podem ser alcançados da base livre mediante processos geralmente conhecidos na técnica anterior.

O 3-(3-dimetil-amino-1-etil-2-metil-propil) fenol tem dois centros de

assimetria, a fim de o composto ter possibilidade de existir na forma de quatro estereoisômeros diferentes. Na formulação conforme a invenção, o 3-(3-dimetil-amino-1-etil-2-metil-propil) fenol pode existir como uma mistura de todos os quatro diastereômeros em qualquer proporção mas, também, como uma mistura de dois ou três dos quatro estereoisômeros ou na forma de um estereoisômero puro. Os estereoisômeros preferidos incluem (+)-(1S,2S)-3-(3-dimetil-amino-1-etil-2-metil-propil) fenol e (-)-(1R,2R)- 3-(3-dimetil-amino-1-etil-2-metil-propil) fenol que, na formulação conforme a invenção, podem existir como uma mistura, em particular, como uma mistura de 1:1 (racêmica) ou, de maneira particularmente preferida, na forma de um isômero puro. Portanto, para os propósitos da presente invenção, o termo "ingrediente ativo" significa o 3-(3-dimetil-amino-1-etil-2-metil-propil) fenol como uma mistura de diversos estereoisômeros do mesmo ou como um estereoisômero puro do mesmo como uma base livre ou na forma de um sal farmacologicamente aceitável, respectivamente.

Nas composições farmacêuticas conforme a invenção, o conteúdo de ingrediente ativo de liberação lenta é, de preferência, entre um 0,5% e um 85% em peso, e o conteúdo de agentes formadores de matriz farmacologicamente aceitáveis é entre um 8% e um 40% em peso. As composições farmacêuticas particularmente preferidas têm um conteúdo de ingrediente ativo de liberação lenta entre um 3% e um 70% em peso, em particular, entre um 8% e um 66% em peso, e um conteúdo de agentes formadores de matriz farmacologicamente aceitáveis entre um 10% e um 35% em peso, em particular, entre um 10% e um 30% em peso. Se for usado o enantiômero puro (+)-(1S,2S)- 3-(3-dimetil-amino-1-etil-2-metil-propil) fenol (ou uma mistura dos enantiômeros (+) e (-) com um grande



excesso do enantiômero (+)) como ingrediente ativo, seria preferível, em forma particular, que o conteúdo de ingrediente ativo estiver no limite inferior, quer dizer, entre um 0,5% e um 25% em peso (sobre a base do peso total). Se for usado o enantiômero puro (-)-(1R,2R)- 3-(3-dimetil-amino-1-etil-2-metil-propil) fenol (ou uma mistura dos enantiômeros (+) e (-) com um grande excesso do enantiômero (-)) como ingrediente ativo, seria preferível, em forma particular, que o conteúdo de ingrediente ativo estiver entre um 16% e um 66% em peso.

Outros componentes da matriz da formulação conforme a invenção podem ser, opcionalmente, hidrocarbonetos não substituídos ou substituídos de cadeia comprida (em outras palavras, com 8 a 50 átomos de carbono, de preferência, 12 a 50 átomos de carbono) digeríveis como, por exemplo, álcoois gordos, glicerilo ésteres do ácido gordo, óleos minerais e vegetais, bem como ceras, hidrocarbonetos, sendo preferidos aqueles que possuem um ponto de fusão 25° C e 90° C .Os álcoois gordos são particularmente preferidos e são preferidos de maneira mais particular, o álcool alílico, o álcool miricílico, o álcool estearílico , o álcool cetílico e o álcool cetilestearílico. Seu conteúdo na matriz é de um 0% a um 60% em peso. A matriz pode conter de maneira alternativa ou adicional glicóis de polietileno em um conteúdo de um 0% a um 60% em peso.

As formulações farmacêuticas conforme a invenção também podem conter, como outros componentes, agentes auxiliares farmacêuticamente aceitáveis, tais como recheios, por exemplo, lactose, celulose microcristalina (MCC) ou fosfato hidrogênio cálcico, bem como agentes deslizantes, lubrificantes e reguladores de fluxo, como talco, estearato de magnésio, ácido esteárico e/ou dióxido de silício altamente disperso, cujo conteúdo total no tablete flutua entre um

0% e um 80% em peso, de preferência, entre um 5% e um 65% em peso.

A velocidade de liberação de um ingrediente ativo de uma forma administrável depende muitas vezes do pH do meio de liberação, que pode variar, em uma gama de pH de menos de 1 até aproximadamente 8, na medida em que a composição farmacêutica passa através do trato gastrointestinal. Estas variações podem mudar de uma pessoa para outra. A mesma pessoa também pode ter um perfil de tempo /pH diferente durante a passagem através do trato gastrointestinal de uma administração para outra. Se a velocidade de liberação do ingrediente ativo da composição farmacêutica depender do pH, poderá produzir velocidades de liberação diferentes in vivo e, por tanto, uma biocompatibilidade diferente. No entanto, os perfís de liberação do ingrediente ativo (na forma da base ou de um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo) de uma formulação farmacêutica conforme a invenção são surpreendentemente dependentes do pH que pode se apresentar fisiologicamente durante a passagem através do trato gastrointestinal. Os perfís de liberação com um pH ambiente de 1,2, 4,0 e 6,8 são idênticos entre si e também são comparativos com a liberação durante um perfil de tempo/pH de pH 1,2 sobre pH 2,3 e pH 6,8 a pH 7,2.

Tem sido comprovado que resulta irrelevante para alcançar a liberação lenta do ingrediente ativo da formulação conforme a invenção, que preferentemente existe em forma de tablete, se é usado ou não um recheio solúvel em água, por exemplo, a lactose, um recheio insolúvel que não hincha em um meio aquoso, por exemplo, o fosfato hidrogênio cálcico, ou um recheio insolúvel que hincha em um meio aquoso, por exemplo, a celulose microcristalina, como recheio com valores de outro modo inalterados e composição inalterada do

tablete, na base do ingrediente ativo, do agente formador de matriz e dos componentes opcionais. Todas estas composições farmacêuticas apresentam um comportamento de liberação reciprocamente correspondente.

5 Resulta igualmente surpreendente o fato de que, nas composições conforme a invenção com uma determinada quantidade de ingrediente ativo, a quantidade de agente formador de matriz e a quantidade de componentes opcionais possam variar cada uma em uma gama relativamente grande sem atingir a eficácia terapêutica de pelo menos 12 horas ou com uma administração dos vezes por dia (sempre que observados os limites antes mencionados no que  
10 tange à quantidade de ingrediente ativo, agente formador de matriz e outros componentes opcionais). Uma eficácia durante pelo menos 12 horas é garantida, por exemplo, com um conteúdo de ingrediente ativo de aproximadamente um 32,25% em peso (sobre a base do peso da composição total) em uma composição de aproximadamente um 12,9% em peso de HPMC com uma viscosidade de  
15 100.000 mPa·s como agente formador de matriz e um conteúdo de, por exemplo, MCC como recheio de quase um 52,6% em peso e, também, em uma composição de aproximadamente um 25,8% em peso da mesma HPMC e em volta de um 39,7% em peso de MCC (ou monohidrato de lactose), com quantidades de outro modo idênticas de agente deslizante, lubrificante e reguladores de fluxo. Isto é  
20 aplicável a composições conforme a invenção, com um conteúdo de ingrediente ativo mais alto ou mais baixo dentro dos limites especificados.

Também foi descoberto de maneira surpreendente que, ao administrar as formulações farmacêuticas conforme a invenção com liberação lenta do ingrediente ativo a voluntários humanos, inesperadamente é alcançada

uma biocompatibilidade que é a mesma que nas formulações com liberação imediata de ingredientes ativos, apesar do alto efeito como primeiro passo para o ingrediente ativo.

Igualmente são preferidas as composições conforme a invenção cujo valor t<sub>max</sub> no gráfico de concentração plasmática in vivo / tempo está entre 2 e 10 horas, em particular, entre 3,5 e 6 horas e, com preferência mais particular, entre 4 e 5,5 horas depois da administração oral da composição, quer dizer, cujo nível plasmático máximo é apresentado nesses períodos.

A formulação conforme a invenção contém o ingrediente ativo, o 3-(3-dimetil-amino-1-etil-2-metil-propil) fenol, como tal e/ou como um sal farmacologicamente aceitável em uma quantidade convencionalmente de 2,5 a 800 mg, em particular, de 5 a 400 mg, em forma mais particularmente preferente, de 10 a 250 mg (peso do ingrediente ativo 3-(3-dimetil-amino-1-etil-2-metil-propil) fenol como o cloridrato) por dose unitária, não sendo atingido o comportamento de liberação da formulação conforme a invenção pela quantidade exata de ingrediente ativo sempre que observados os limites já mencionados. Devido à força ativa diferente dos dois enantiômeros particularmente preferidos (+)-(1S,2S)-3-(3-dimetil-amino-1-etil-2-metil-propil) fenol e (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetil-amino-1-etil-2-metil-propil) fenol, é preferível o (+)-(1S,2S)-3-(3-dimetil-amino-1-etil-2-metil-propil) fenol mais forte existir em uma quantidade de 2,5 a 80 mg, em particular, de 5 a 40 mg e, em forma mais particularmente preferente, em uma quantidade de 10 a 25 mg de ingrediente ativo (baseado no cloridrato) nas formulações conforme a invenção, no entanto o (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetil-amino-1-etil-2-metil-propil) fenol existir, de preferência, em uma quantidade de 25 a 800 mg, em particular, de 50 a

400 mg e, em forma mais particularmente preferente, em uma quantidade de 100 a 250 mg de ingrediente ativo (baseado no cloridrato) na formulação conforme a invenção, de maneira mais específica, sob a condição de os limites antes mencionados serem observados.

5 No alcance da presente invenção, os sais farmacologicamente aceitáveis do ingrediente ativo são sais do ingrediente ativo que são fisiologicamente aceitáveis para uso farmacêutico, em particular, quando administrados a mamíferos e/ou seres humanos. Os sais farmacologicamente aceitáveis deste tipo podem estar formados, por exemplo, por ácidos inorgânicos  
10 ou orgânicos.

As formulações farmacêuticas conforme a invenção podem existir tanto como um tablete simples, quanto na forma de um tablete revestido, por exemplo, um tablete de película ou drágea. Os tabletes são convencionalmente redondos e biconvexos, embora também são possíveis as formas alongadas, que  
15 permitem dividir o tablete. Também são possíveis os grânulos, esferoides, pellets ou microcápsulas que são vertidas em sachês ou cápsulas ou que podem estar comprimidas em tabletes que se desintegram.

É possível aplicar uma ou mais camadas de revestimento para os tabletes revestidos. Entre os materiais de revestimento adequados estão incluídas  
20 as hidroxipropilmetil celulosas conhecidas, que possuem uma baixa viscosidade de aproximadamente 1 a 100 mPa·s e um peso molecular baixo de < 10.000 (por exemplo, a Pharmacoat 606, com uma viscosidade de 6 mPa·s em uma solução aquosa de um 2% em peso a 20° C), que somente tem uma influência leve sobre o perfil de liberação das composições farmacêuticas conforme a invenção. Os

revestimentos por difusão que são conhecidos para uma pessoa especializada no assunto e constituem a base de, por exemplo, poli(met)acrilatos hincháveis, embora insolúveis em água, produzem uma modulação da liberação lenta dos ingredientes ativos das formulações farmacêuticas conforme a invenção. O núcleo do tablete que contém o ingrediente ativo libera o ingrediente ativo lentamente e possui um conteúdo de ingrediente ativo, preferentemente, entre um 0,5% e um 85% em peso, em forma particularmente preferente, entre um 3% e um 70% em peso e, em forma mais particularmente preferente, entre um 8% e um 66% em peso, pode estar revestido com um ingrediente ativo adicional que é liberado como uma dose inicial sem demora, mediante diversos processos conhecidos para uma pessoa especializada no assunto, por exemplo, a produção de drágeas, a pulverização de soluções ou suspensões ou mediante a aplicação de pó, porém sem isto ser absolutamente essencial para a liberação lenta desejada com um fluxo inicial rápido simultâneo do ingrediente ativo para um alívio rápido da dor na primeira administração da formulação farmacêutica conforme a invenção. Os tabletes de múltiplas camadas e de corpo cilíndrico ("shell-type") representam outras modalidades, nas quais o 3-(3-dimetil-amino-1-etil-2-metil-propil) fenol ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo é liberado lentamente em uma ou mais camadas do tablete de múltiplas camadas com um conteúdo de ingrediente ativo. preferentemente, entre um 0,5% e um 85% em peso, com particular preferência, entre um 3% e um 70% em peso e, em forma mais particularmente preferente, entre um 8% e um 66% em peso ou no núcleo do tablete de corpo cilíndrico com um conteúdo de ingrediente ativo, preferentemente, entre um 0,5% e um 85% em peso, com particular preferência, entre um 3% e um 70% em peso

e, em forma mais particularmente preferente, entre um 8% e um 66% em peso, por un agente formador de matriz farmacêuticamente aceitável e a liberação do ingrediente ativo tem lugar sem demora em uma ou mais camadas do tablete de múltiplas camadas ou na camada externa do corpo cilíndrico dos tabletes de corpo cilíndrico. Os tabletes de múltiplas camadas e de corpo cilíndrico podem conter um ou mais revestimentos que estão livres de ingredientes ativos.

Em vez de uma matriz de liberação lenta na formulação farmacêutica de liberação lenta, também é possível usar uma matriz de liberação normal com um revestimento que demora a liberação do ingrediente ativo. Por exemplo, o ingrediente ativo pode estar contido em uma matriz convencional de celulose microcristalina e, em forma opcional, de outros agentes auxiliares farmacêuticos, tais como os aglutinantes, recheios, agentes deslizantes, lubrificantes e reguladores de fluxo, que estão cobertos ou revestidos com um material que controla a liberação lenta do ingrediente ativo em um meio aquoso. Entre os agentes de revestimento adequados estão incluídos, por exemplo, as ceras insolúveis em água e os polímeros, tais como polimetacrilatos (Eudragit ou semelhantes) ou celulosas insolúveis em água, em particular, etil celulose. O material de revestimento também pode conter, de maneira opcional, polímeros solúveis em água, como polivinil pirrolidona, celulosas solúveis em água, tais como hidroxipropilmetil celulose ou hidroxipropil celulose, outros agentes solúveis em água como o Polisorbato 80 ou agentes formadores de poros hidrófilos, como o polietilen glicol, a lactose ou o manitol.

Ademais de, ou a modo de complemento das possibilidades de uma matriz de liberação lenta na formulação farmacêutica com liberação lenta ou uma

matriz de liberação normal com um revestimento que demora a liberação do ingrediente ativo, também pode ser utilizado um sistema de liberação acionado osmoticamente a fim de obter uma liberação lenta. Com um sistema de liberação, de preferência oral, deste tipo, pelo menos uma, de preferência todas, as superfícies do sistema de liberação, preferentemente a(as) que está(ão), ou pode(m) entrar em contato com o meio de liberação, são semi-permeáveis, de preferência, estão munidas de um revestimento semi-permeável mas, substancialmente, de preferência, completamente impermeáveis ao ingrediente ativo, incluindo a(s) superfície(s) e/ou, opcionalmente, o revestimento, pelo menos um orifício, para liberar o ingrediente ativo. O ingrediente ativo 3-(3-dimetil-amino-1-etil-2-metil-propil) fenol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, de preferência, (+)-(1S,2S)- 3-(3-dimetil-amino-1-etil-2-metil-propil) fenol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo e/ou (-)-(1R,2R)- o 3-(3-dimetil-amino-1-etil-2-metil-propil) fenol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo ou uma mistura do mesmo pode, mas não tem de, estar presente em uma matriz. De preferência, isto é entendido como um sistema em forma de tablete com um orifício de entrega, um núcleo de composição farmacêutica osmótica, uma membrana semi-permeável e uma parte polimérica que exerce pressão. Um exemplo bom e preferido de um sistema deste tipo é o sistema OROS® da ALZA Corporation, EUA, cujo sítio da Internet ou outros itens de informação do produto incluem detalhes acerca do sistema OROS®. Em particular, estes são também o sistema OROS® Push-Pull®, o sistema OROS® Delayed Push-Pull®, o sistema OROS® Multi-Layer Push-Pull®, o sistema OROS® Push-Stick e, em certos casos, o L-OROS®. Modalidades e exemplos da produção real de sistemas de

liberação acionados osmoticamente são encontrados nas patentes dos Estados Unidos US 4.765.989, US 4.783.337 e US 4.612.008, cujos conteúdos formam parte da descrição da presente invenção.

É possível produzir as composições conforme a invenção, por exemplo, através dos seguintes processos gerais: são pesados os componentes da composição (ingrediente ativo, agente formador de matriz e componentes opcionais) sucessivamente e, logo, são peneirados em uma peneira mecânica. Neste caso, se pode usar, por exemplo, a peneira mecânica Quadro Comil U10, sendo o tamanho de peneira convencional de aproximadamente 0,813 mm. Depois, o material peneirado é misturado em um misturador de recipientes, por exemplo, em um misturador de recipientes Bohle; as condições de operação típicas são: duração de aproximadamente 15 minutos  $\pm$  45 segundos a uma velocidade de 20  $\pm$  1 rpm. Posteriormente, a mistura de pó obtida é comprimida em um tablete, mediante uma prensa de tabletes. Para estes efeitos, se pode empregar uma prensa de tabletes Korsch EKO, por exemplo, com um troquel redondo curvo na forma de uma drágea, com um diâmetro de 10 mm. De maneira alternativa, a mistura em pó pode ser compactada e, a seguir, o pó compactado pode ser peneirado (tamis molecular de fricção de 3 mm Comill e posterior peneira com orifício redondo de 1,2 mm), sendo comprimidos logo os grânulos resultantes na forma já descrita, com a adição de um lubrificante (por exemplo, estearato de magnésio) por exemplo, em uma prensa de tabletes EKO, com troquéis redondos de 10 mm. Igualmente, a granulação pode ser feita mediante granulação em úmido com uso de dissolventes aquosos ou orgânicos. São preferidos os dissolventes aquosos com ou sem o aglutinante adequado. O processo de

39  
27

produção pode ser facilmente adaptado aos respectivos requisitos e à forma de administração desejada através de procedimentos bem conhecidos na técnica prévia.

A produção de formulações farmacêuticas conforme a invenção é caracterizada pela elevada repetição das propriedades de liberação das composições obtidas, que contêm o 3-(3-dimetil-amino-1-etil-2-metil-propil) fenol ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo. O perfil de liberação das composições farmacêuticas conforme a invenção tem demonstrado ser estável durante um tempo de armazenagem de pelo menos um ano sob condições de armazenagem convencionais conforme as Diretrizes para Estudos de Estabilidade Q1AR da ICH (Conferência Internacional sobre a Harmonização).

Com uma administração de uma vez ou duas vezes por dia de uma formulação farmacêutica conforme a invenção por parte do paciente, é alcançada, de maneira segura uma boa eficácia terapêutica no caso de uma dor aguda contínua.

#### Exemplos

Os exemplos servem para ilustrar a presente invenção e as modalidades preferidas, mas não deveram restringir seu alcance de proteção.

#### Exemplo 1

Foram elaborados tabletes com uma matriz com a seguinte composição por tablete

Cloridrato de (-)-(1R,2R)- 3-(3-dimetil-amino-1-etil-2-metil-propil) fenol	100 mg
--	--------

Hidroxipropilmetil celulose (Metolose 90 SH 100.000 da Shinetsu, 100.000 mPa·s)	80 mg
Celulose microcristalina (Avicel PH 102 da FMC)	123 mg
Dióxido de silício altamente disperso	4 mg
Estearato de magnésio	3 mg
Quantidade total	310 mg

da seguinte maneira, em um tamanho de lote de 1.000 tabletes:

Todos os componentes foram pesados e peneirados em uma peneira mecânica Quadro Comil U10, com um tamanho de peneira de 0,813 mm, misturados em um misturador de recipientes (Bohle LM 40) durante 15 minutos  $\pm$  15 segundos a uma velocidade de  $20 \pm 1$  rpm e prensados em uma prensa excêntrica Korsch EK0 em tabletes curvos na forma de drágeas com um diâmetro de 10 mm, um rádio de curvatura de 8 mm e um peso médio de tablete de 310 mg.

Foi determinada a liberação in vitro mediante o método Paddle Ph. Eur. a 75 rpm em 900 ml de tampão com pH 6,8 conforme a Ph. Eur. a 37° C e com detecção através de um espectrômetro UV, o que foi reproduzido na seguinte tabela.

Tempo (minutos)	Quantidade total de ingrediente ativo liberado [%]
0	0
30	18
60	27

120	41
180	50
240	59
360	71
480	80
600	87
720	93

### Exemplo 2

Foram elaborados 3.000 tabletes com uma matriz com a seguinte composição por tablete

Cloridrato de (-)-(1R,2R)- 3-(3-dimetil-amino-1-etil-2-metil-propil) fenol	200 mg
Hidroxipropilmetil celulose (Metolose 90 SH 100.000 da Shinetsu, 100.000 mPa-s	80 mg
Celulose microcristalina (Avicel PH 102 da FMC)	23 mg
Dióxido de silício altamente disperso	4 mg
Estearato de magnésio	3 mg
Quantidade total	310 mg

5

através de um processo semelhante ao descrito no Exemplo 1.

Foi determinada a liberação in vitro na mesma forma do que no Exemplo 1.

Tempo (minutos)	Quantidade total de ingrediente ativo liberado [%]
0	0
30	19
60	30
120	46
180	58
240	68
360	84
480	93
720	99

### Exemplo 3

Foram elaborados tabletes com uma matriz com a seguinte composição por tablete

Cloridrato de (-)-(1R,2R)- 3-(3-dimetil-amino-1-etil-2-metil-propil) fenol	100 mg
Hidroxipropilmetil celulose (Metolose 90 SH 100.000 da Shinetsu, 100.000 mPa·s	40 mg
Celulose microcristalina (Avicel PH 102 da FMC)	163 mg
Dióxido de silício altamente disperso	4 mg
Estearato de magnésio	3 mg
Quantidade total	310 mg

através de um processo semelhante ao descrito no Exemplo 1, em um tamanho de lote de 3.000 tabletes.

5 Foi determinada a liberação in vitro na mesma forma do que no Exemplo1; além do mais, foi determinada a liberação sob condições de outro modo idênticas a uma velocidade de agitação de 50 rpm e 100 rpm.

Tempo (minutos)	Quantidade total de ingrediente ativo liberado [%] a 50 rpm	Quantidade total de ingrediente ativo liberado [%] a 75 rpm	Quantidade total de ingrediente ativo liberado [%] a 100 rpm
0	0	0	0
30	20	20	21
60	35	33	35
120	54	51	53
180	67	63	66
240	76	73	76
360	89	87	89
480	97	95	97
600	100	100	100

Exemplo 4

Foram elaborados tabletes com uma matriz com a seguinte composição por tablete

*Handwritten signature*

Cloridrato de (-)-(1R,2R)- 3-(3-dimetil-amino-1-etil-2-metil-propil) fenol	100 mg
Hidroxipropilmetil celulose (Metolose 90 SH 100.000 da Shinetsu, 100.000 mPa·s	80 mg
Monohidrato de lactose 230m (Meggle)	123 mg
Dióxido de silício altamente disperso	4 mg
Estearato de magnésio	3 mg
Quantidade total	310 mg

através de um processo semelhante ao descrito no Exemplo 1, em um tamanho de lote de 200 tabletes.

Foi determinada a liberação in vitro na mesma forma do que no

5 Exemplo1.

Tempo (minutos)	Quantidade total de ingrediente ativo liberado [%]
0	0
30	16
60	26
120	39
180	49
240	57
360	71
480	81

Handwritten signature

600	87
720	92

Exemplo 5

Foram elaborados tabletes com uma matriz com a seguinte composição por tablete

Cloridrato de (-)-(1R,2R)- 3-(3-dimetil-amino-1-etil-2-metil-propil) fenol	100 mg
Hidroxipropilmetil celulose (Metolose 90 SH 100.000 da Shinetsu, 100.000 mPa·s	40 mg
Cellactose 80 (Meggle)	163 mg
Dióxido de silício altamente disperso	4 mg
Estearato de magnésio	3 mg
Quantidade total	310 mg

5

através de um processo semelhante ao descrito no Exemplo 1, em um tamanho de lote de 100 tabletes.

Foi determinada a liberação in vitro na mesma forma do que no Exemplo 1.

Tempo (minutos)	Quantidade total de ingrediente ativo liberado [%]
0	0
30	18

*Handwritten signature*

60	31
120	48
180	61
240	71
360	84
480	91
600	95
720	97

Exemplo 6

Foram elaborados tabletes com uma matriz com a seguinte composição por tablete

Cloridrato de (-)-(1R,2R)- 3-(3-dimetil-amino-1-etil-2-metil-propil) fenol	100 mg
Hidroxiopropilmetil celulose (Metolose 90 SH 100.000 da Shinetsu, 100.000 mPa·s	80 mg
Ludipress (BASF)	123 mg
Dióxido de silício altamente disperso	4 mg
Estearato de magnésio	3 mg
Quantidade total	310 mg

5

através de um processo semelhante ao descrito no Exemplo 1, em um tamanho de lote de 100 tabletes.

Foi determinada a liberação in vitro na mesma forma do que no Exemplo 1.

Tempo (minutos)	Quantidade total de ingrediente ativo liberado [%]
0	0
30	17
60	27
120	40
180	51
240	59
360	72
480	82
600	89
720	93

Exemplo 7

5 Foram elaborados tabletes com uma matriz com a seguinte composição por tablete

Cloridrato de (-)-(1R,2R)- 3-(3-dimetil-amino-1-etil-2-metil-propil) fenol	50 mg
Hidroxipropilmetil celulose (Metolose 90 SH 100.000 da Shinetsu, 100.000 mPa·s	40 mg
Celulose microcristalina (Avicel PH 102 da FMC)	163 mg

48  
M

Lactose 200 (Meggler)	50 mg
Dióxido de silício altamente disperso	4 mg
Estearato de magnésio	3 mg
Quantidade total	310 mg

através de um processo semelhante ao descrito no Exemplo 1, em um tamanho de lote de 200 tabletes.

Foi determinada a liberação in vitro na mesma forma do que no

5 Exemplo 1.

Tempo (minutos)	Quantidade total de ingrediente ativo liberado [%]
0	0
30	18
60	31
120	49
180	61
240	70
360	82
480	90
600	94
720	96

Exemplo 8

WA  
K

Foram elaborados tabletes com uma matriz com a seguinte composição por tablete

Cloridrato de (-)-(1R,2R)- 3-(3-dimetil-amino-1-etil-2-metil-propil) fenol	100 mg
Cellactose (Meggle)	72,5 mg
Hidroxietil celulose (Natrosol 250 HX da Herkules)	12,5 mg
Cutina HR (Henkel)	130 mg
Talco	3 mg
Estearato de magnésio	2 mg
Quantidade total	320 mg

da seguinte maneira, em um tamanho de lote de 200 tabletes:

5 Foram misturados o ingrediente ativo, as Cellactose, Natrosol e Cutina, depois calentados a 80° C em um forno de secado e granulados em um misturador de cozinha Kenwood Chef. Foram peneirados os grânulos esfriados através de uma peneira de 1 mm. Após misturar o estearato de magnésio e o talco, os grânulos foram prensados em uma prensa excêntrica EK0 (Korsch) em 10 tabletes alongados de um tamanho de 6 x 15 mm, com uma ranhura de partição.

Foi determinada a liberação in vitro na mesma forma do que no Exemplo1.

Tempo (minutos)	Quantidade total de ingrediente ativo liberado [%]
0	0

30	28
60	39
120	56
180	68
240	80
360	97
390	99

## Exemplo 9

Foram elaborados tabletes com uma matriz com a seguinte composição por tablete

Cloridrato de (+)-(1S,2S)- 3-(3-dimetil-amino-1-etil-2-metil-propil) fenol	10 mg
Hidroxipropilmetil celulose (Metolose 90 SH 100.000 da Shinetsu, 100.000 mPa·s	80 mg
Celulose microcristalina (Avicel PH 102 da FMC)	213 mg
Lactose 200 (Meggle)	50 mg
Dióxido de silício altamente disperso	4 mg
Estearato de magnésio	3 mg
Quantidade total	310 mg

5

através de um processo semelhante ao descrito no Exemplo 1, em um tamanho de lote de 100 tabletes.



Foi determinada a liberação in vitro na mesma forma do que no Exemplo1.

Tempo (minutos)	Quantidade total de ingrediente ativo liberado [%]
0	0
30	15
60	24
120	36
180	44
240	51
360	61
480	69
600	75
720	79

#### Exemplo 10

5 Foram elaborados tabletes com uma matriz com a seguinte composição por tablete

Cloridrato de (-)-(1R,2R)- 3-(3-dimetil-amino-1-etil-2-metil-propil) fenol	100 mg
Hidroxipropilmetil celulose (Metolose 90 SH 100.000 da Shinetsu, 100.000 mPa·s	80 mg
Celulose microcristalina (Avicel PH 102 da FMC)	63 mg



Dióxido de silício altamente disperso	4 mg
Estearato de magnésio	3 mg
Quantidade total	250 mg

através de um processo semelhante ao descrito no Exemplo 1, em um tamanho de lote de 100 tabletes.

Foi determinada a liberação in vitro sob as seguintes condições:

- 5 (A) Aplicação do Método Paddle Ph. Eur. a 75 rpm em 900 ml de tampão a pH 7,2 conforme a USP 22 a 37° C, com detecção mediante um espectrômetro UV;
- (B) Aplicação do Método Paddle Ph. Eur. a 75 rpm, ajustando um pH de 1,2 de 0 a 30 minutos, um pH de 2,3 de 30 a 120 minutos, um pH de 6,5 de 120 a 180 minutos e um pH 7,2 para o período restante. A tabela apresenta os resultados para ambas as condições experimentais:
- 10

Tempo (minutos)	Quantidade total de ingrediente ativo liberado [%] sob a condição (A)	Quantidade total de ingrediente ativo liberado [%] sob a condição (B)
0	0	0
30	19	20
60	29	30
120	43	44
180	54	55
240	63	65

360	78	80
480	87	90
600	94	97
720	98	100

O experimento mostra que o comportamento de liberação das formulações conforme a invenção é independente do pH do meio de liberação.

#### Exemplo 11

Foram elaborados pellets com a seguinte composição

Cloridrato de (-)-(1R,2R)- 3-(3-dimetil-amino-1-etil-2-metil-propil) fenol	100 mg
Hidroxipropilmetil celulose pouco substituída (L-HPC LH 31 da Shinetsu)	75 mg
Aquacoat (dispersão de etil celulose aquosa da FMC) (calculada como substância seca)	20 mg
Celulose microcristalina (Avicel PH 101 da FMC)	75 mg
Sebacato de dibutila (DBS)	4 mg
Tween 80	0,4 mg
Quantidade total	274,4 mg

da seguinte maneira:

Foram misturados o ingrediente ativo, Avicel e L-HPC durante 10



minutos em um misturador planetário (Misturador Kenwood K) e depois foram granulados com água. Os grânulos úmidos foram excluídos em um extrusor Nica com uma matriz de 0,8 x 0,8 mm e, logo, foram arredondados durante 10 minutos no esferoidizador Nica a 500 rpm (carga de 1 kg). Os pellets foram secados durante a noite em um forno de secado a 50° C e, a seguir, foram classificados em frações de peneira.

Os pellets, que mediam 0,6 a 1,0 mm (produções de alrededor de um 95%), foram revestidos no WSG (GPCG1 liso com uma inserção Wurster) a temperaturas do ar entrante de 60° C (temperatura do produto 40° C) com uma dispersão aquosa de Aquacoat e DBS (20%, calculado em conteúdo de sólidos de Aquacoat), de modo a ter um aumento de peso de um 9,8% (sobre a base do peso original). A dispersão foi produzida conforme as instruções do fabricante (FMC), sendo homogeneizado o DBS junto ao Tween 80 em uma proporção da água e acrescentando-se logo à dispersão de Aquacoat diluída. A dispersão final teve um conteúdo de sólidos de um 20% em peso e foi agitada pelo menos por 3 horas. Os pellets revestidos foram secados no WSG e temperados no forno de secado (2 horas a 60° C). A liberação foi submetida a provas na mesma forma do que no Exemplo 1, mas através do método da cesta ("basket method") a 100 rpm.

Tempo (minutos)	Quantidade total de ingrediente ativo liberado [%]
0	0
30	5
60	15

120	28
180	43
240	56
360	73
480	82
600	87
720	90

#### Estudo clínico

Em um estudo cruzado quádruplo de doses individuais, a êsmo, aberto, monocentrado, foram administradas diversas formas de administração de cloridrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetil-amino-1-etil-2-metil-propil) fenol (ingrediente ativo) a dezesseis sujeitos brancos do sexo masculino saudáveis, de 18 a 45 anos de idade, a fim de determinar os dados farmacocinéticos. Os dados foram determinados experimentalmente mediante análise por HPLC.

Foi administrado o seguinte:

“Cápsula de 100 mg”: cápsulas com liberação imediata do ingrediente ativo e 100 mg de ingrediente ativo; “Cápsula de 25 mg”: cápsulas com liberação imediata do ingrediente ativo e 25 mg de ingrediente ativo; “Tablete de 100 mg”: tablete conforme o Exemplo 1 (100 mg de ingrediente ativo); “Tablete de 200 mg”: tablete conforme o Exemplo 2 (200 mg de ingrediente ativo); (As cápsulas foram cápsulas de gelatina dura de cor branca opaca de tamanho 0 com um recheio de 360 mg, que estavam assim compostas: “Cápsula de 100 mg”: 100 mg de cloridrato de (-)-

(1R-2R)-3-(3-dimetil-amino-1-etil-2-metil-propil) fenol, 152 mg de celulose microcristalina, 8 mg de Aerosil, 20 mg de estearato de magnésio e 80 mg de Primojel (carboximetil amido sódico tipo A da Avebe): "Cápsula de 25 mg": 25 mg de cloridrato de (-)-(1R-2R)-3-(3-dimetil-amino-1-etil-2-metil-propil) fenol, 227 mg de celulose microcristalina, 8 mg de Aerosil, 20 mg de estearato de magnésio e 80 mg de Primojel (carboximetil amido sódico tipo A da Avebe)).

Os dados farmacocinéticos essenciais estão indicados na seguinte tabela e a característica da concentração sérica média determinada experimentalmente, na Figura 1.

Parâmetro	"Cápsula de 25 mg"	"Cápsula de 100 mg"	"Tablete de 100 mg"	"Tablete de 200 mg"
AUC [ng·h/ml]	69 ± 14	318 ± 66	300 ± 51	667 ± 141
C <sub>max</sub> [ng/ml]	14 ± 4	64 ± 19	23 ± 5	51 ± 13
t <sub>max</sub> [h]	1,2 ± 0,4	1,5 ± 0,9	4,6 ± 1,3	4,8 ± 1,1
MRT* [h]	5,8 ± 0,7	5,9 ± 0,9	10,7 ± 1,5	10,3 ± 1,1
HVD**	3,5 ± 1,2	3,6 ± 1,1	12,4 ± 2,8	11,9 ± 2,3

\*MRT = "Tempo de residência médio"

\*\*HVD = "Duração de valor média"

Por um lado, uma comparação da "Cápsula de 100 mg" e do "Tablete de 100 mg" mostra de imediato que as formulações conforme a invenção cumprem em forma excelente com a tarefa de fornecer uma formulação farmacêutica contendo um 3-/-3-dimetil-amino-1-etil-2metil-propil) fenol com

liberação lenta do ingrediente ativo. Por outro lado, ao comparar o “Tablete de 100 mg” com o “Tablete de 200 mg”, também se observa uma proporcionalidade muito vantajosa das doses no comportamento da liberação.

No entanto, isto também mostra que as duas composições conforme a invenção, o “Tablete de 100 mg” e o “Tablete de 200 mg”, liberam o ingrediente ativo em uma quantidade apreciável, porém, de maneira mais lenta do que ao início das duas formulações com liberação imediata; todavia, com as duas formulações retardadas, o nível plasmático é superior a 10 ng/ml depois de somente uma hora e continua sendo o suficientemente elevado depois de 16 horas como para garantir uma ação analgésica. Estudos de simulação a respeito do “Tablete de 100 mg” mostraram igualmente que, com uma administração repetida da composição farmacêutica em intervalos de 12 horas, são alcançados níveis séricos que não caem a menos de 20 ng/ml, motivo pelo qual uma boa eficácia analgésica é garantida com uma administração duas vezes por dia. Isto representa um grande progresso no tratamento, em particular, de condições de dor crônica, e permite uma melhora importante no cumprimento do tratamento por parte do paciente.

## Reivindicações

1. **Formulação farmacêutica de liberação lenta, que contém o 3-(3-dimetil-amino-1-etil-2-metil-propil) fenol** ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo em uma matriz com liberação lenta do ingrediente ativo,

5 **caracterizada** pelo fato da dita formulação compreender:

- 3% a 70% em peso do ingrediente ativo de liberação lenta **3-(3-dimetil-amino-1-etil-2-metil-propil) fenol** ;
- 10% a 35% em peso de um ou mais agentes formadores de matriz farmaceuticamente aceitáveis, selecionado do grupo composto por hidroxipropilmetil celulosas (HPMC) que possuem uma viscosidade entre 3.000 a 100.000mPa·s em uma solução aquosa de 2% em peso a 20° C; e
- opcionalmente, a matriz pode adicionalmente conter entre 0 a 60% em peso de polietilenoglicol.

15 2. **Formulação farmacêutica que contém o 3-(3-dimetil-amino-1-etil-2-metil-propil)fenol e proporciona uma liberação lenta do ingrediente ativo** de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que o nível plasmático máximo do ingrediente ativo in vivo é alcançado após 2 horas a 10 horas, em particular, após 3,5 horas a 6 horas.

20 3. **Formulação farmacêutica que contém o 3-(3-dimetil-amino-1-etil-2-metil-propil)fenol e proporciona uma liberação lenta do ingrediente ativo** de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que contém (+)-(1S,2S)-3-(3-dimetil-amino-1-etil-2-metil-propil) fenol ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

25 4. **Formulação farmacêutica que contém o 3-(3-dimetil-amino-1-**

**etil-2-metil-propil)fenol e proporciona uma liberação lenta do ingrediente ativo** de acordo com as reivindicações 1 a 3, **caracterizada** pelo fato de que contém (-)-(1RS,2RS)-3-(3-dimetil-amino-1-etil-2-metil-propil) fenol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

- 5                    5. **Comprimido para a administração oral** duas vezes por dia **caracterizado** pelo fato de que compreende uma formulação farmacêutica que contém **3-(3-dimetil-amino-1-etil-2-metil-propil) fenol**, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 4.

Fig. 1

