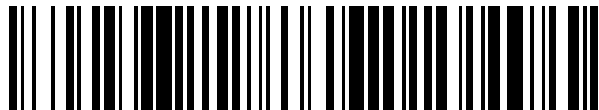


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 733 649**

51 Int. Cl.:

A61K 31/137 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.05.2015 PCT/EP2015/060079**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.11.2015 WO15169904**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.05.2015 E 15722994 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2019 EP 3139906**

54 Título: **Formulación farmacéutica de liberación lenta**

30 Prioridad:

09.05.2014 EP 14167733

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

02.12.2019

73 Titular/es:

G.L. PHARMA GMBH (50.0%)

Schlossplatz 1

8502 Lannach, AT y

ALFRED E. TIEFENBACHER GMBH & CO. KG

(50.0%)

72 Inventor/es:

FLEMMING, JENS;

WAGNER, HARALD y

GSÖLL, MARTINA

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 733 649 T3

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

DESCRIPCIÓN

Formulación farmacéutica de liberación lenta

Campo de la invención

(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol, también conocido como tapentadol (CAS no. 175591-23-8) es un analgésico de actuación central, sintético, eficaz para el tratamiento del dolor.

Por lo que respecta a su mecanismo de acción, se sabe que tapentadol presenta un mecanismo dual ya que actúa por una parte como agonista de receptor μ -opioide y, por otra parte, como inhibidor de transportador de noradrenalina. En los seres humanos, la afinidad de tapentadol para el receptor μ -opioide, producido por recombinación, es 18 veces menor que la de la morfina. Sin embargo, los estudios clínicos han demostrado que la acción de alivio del dolor de tapentadol es tan solo dos o tres veces menor que la de la morfina. La eficacia analgésica tan solo ligeramente reducida con una afinidad para el receptor μ -opioide recombinante 18 veces menor simultáneamente indica que la propiedad de inhibición del transportador de noradrenalina de tapentadol contribuye también a su eficacia analgésica. En consecuencia, cabe suponer que tapentadol tiene una eficacia analgésica similar a la de los agonistas de receptor μ -opioides puros pero menos efectos secundarios asociados con el receptor μ -opioide. El compuesto puede utilizarse en forma de su base libre o como una sal o solvato. La producción de la base de tapentadol libre y su sal clorhidrato es conocida por ejemplo por la patente europea EP 0 693 475 A.

Las formulaciones convencionales para administración oral del compuesto 3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol, como tapentadol, conllevan generalmente una liberación rápida de la sustancia activa en el tracto gastrointestinal, conduciendo así a un inicio bastante rápido de su acción analgésica. En consecuencia, se observa naturalmente también una reducción bastante rápida de su acción. Para conseguir una acción analgésica eficaz a lo largo de un período de tiempo prolongado, es decir, para asegurar una concentración adecuadamente alta de la sustancia activa en el plasma sanguíneo del paciente, sería necesario por tanto administrar la composición farmacéutica que comprende dicha sustancia activa a intervalos de tiempo relativamente cortos. Sin embargo, la necesidad de una dosificación frecuente puede conllevar errores de administración y variaciones no deseadas en la concentración del compuesto en el plasma sanguíneo que podrían ser perjudiciales para la tolerancia y el beneficio terapéutico para el paciente, en particular, al tratar afecciones crónicamente dolorosas.

Cuando se hace referencia en adelante a una "liberación lenta", esto deberá incluir liberación sostenida y liberación prolongada. La liberación retardada puede obtenerse al combinar una formulación de acuerdo con la presente invención que presente una liberación lenta con un revestimiento apropiado.

Para solventar las desventajas de las formulaciones convencionales que se han mencionado, la patente europea EP 1 439 829 A indica proporcionar una composición farmacéutica de liberación retardada adecuada para su administración oral que comprende 3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol o su sal de cloruro de hidrógeno, en la que la retardación se lleva a cabo por medio de una matriz, un revestimiento o en un sistema de liberación basado en la acción osmótica, en los que la matriz, el revestimiento o el sistema de liberación basado en la acción osmótica contienen de 1 a 80 % en peso de uno o más polímeros hidrófilos o hidrófobos farmacéuticamente aceptables como agentes de formación de matriz. Se desvela que dicha formulación farmacéutica consigue una liberación lenta de 3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)fenol y se desvela que resulta particularmente sorprendente que dicha formulación no solamente asegura una eficacia terapéutica de acción prolongada a lo largo de un período relativamente largo (al menos 12 horas) debido a la lenta liberación del principio activo, sino que, al mismo tiempo, permite que el principio activo comience a fluir rápidamente en el plasma cuando se administra por primera vez la composición farmacéutica, lo cual conlleva un rápido inicio de alivio del dolor en el paciente. Según se señala, la formulación de acuerdo con la patente europea EP 1 439 829 A combina las propiedades de una formulación con una liberación inmediata del principio activo, concretamente un rápido alivio del dolor gracias a una concentración adecuadamente alta del principio activo inmediatamente después de la administración de la composición farmacéutica, con las propiedades de una formulación que tiene una lenta liberación, concretamente, una acción analgésica prolongada gracias al mantenimiento de un nivel adecuadamente alto del principio activo a lo largo de un período de tiempo prolongado. Al consumir el analgésico de la formulación de acuerdo con la patente europea EP 1 439 829 A, el paciente podrá combatir eficazmente un dolor agudo y al mismo tiempo tratarlo eficazmente a lo largo de un período de tiempo prolongado sin ninguna otra medida o simplemente mediante la administración regular a intervalos de 12 horas (o 24).

La patente internacional WO 02/067651 A2 se refiere a sales de 3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol en comprimidos de matriz de liberación retardada hidrófobos, en particular, preferentemente de mono- o diglicéridos de ácidos grasos de C₁₂-C₃₀ o sus mezclas.

Sigue existiendo la necesidad de formas de administración alternativas que comprendan un compuesto 3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)-fenol como tapentadol, mediante las cuales se pueda conseguir una liberación lenta, controlada de la sustancia activa. Preferentemente, dichas formas de administración alternativas proporcionan los mismos beneficios que las de acuerdo con la patente europea EP 1 439 829 A, al mismo tiempo que se evita el uso de polímeros hidrófilos o hidrófobos como agentes de formación de matriz.

En las aplicaciones de liberación lenta ya está muy extendido el uso de excipientes lípidos y se pueden procesar a través de técnicas convencionales como compresión directa y granulación en húmedo o empleando procedimientos de fundido. Por ejemplo, Compritol® nombre comercial con el que lo distribuye Gattefossé, una empresa privada francesa con base en Saint-Priest (Lyon, Francia), por ejemplo, es un behenato de glicerilo con un EHL bajo y un alto punto de fusión (70 °C) utilizado habitualmente como agente de liberación retardada en comprimidos de matriz. Para ser más precisos, Compritol 888 ATO es una mezcla de mono- (12 - 18 %), di- (52 %) y triglicéridos (28 - 32 %) de ácido behénico (C₂₁H₄₃COOH). El ácido behénico (también ácido docosanoico) es un ácido carboxílico, aparentemente, consiste en cristales o un polvo de color blanco a crema con un punto de fusión de 80 °C y un punto de ebullición de 306 °C. El mecanismo de liberación desde matrices Compritol® 888 está dominado por difusión y es independiente de la técnica de procesamiento, el fármaco se disuelve y se difunde fuera de la matriz tras la penetración de agua en la forma de dosificación. La importancia de seleccionar el diluyente correcto para formulaciones de comprimidos de liberación retardada de matriz Compritol® 888 ha sido ya demostrada, asimismo, se ha desvelado ya cómo podría utilizarse dicho diluyente para modular el perfil de liberación del fármaco.

Los sistemas de matriz de liberación lenta reproducibles se basan en el uso de una concentración mínima de excipiente para crear una red de matriz infinita que atrapa el fármaco e impide su liberación inmediata. Esta concentración del excipiente mínima se conoce como "umbral de percolación" y ha de considerarse cuando se diseña un sistema de matriz de liberación lenta. El concepto de umbral de percolación está perfectamente descrito para matrices de polímero hidrófilo, citándose un contenido del 20-30 % de excipiente. Asimismo, se han publicado estudios sobre Compritol® 888 ATO (dibehenato de glicerilo NF), un formador de matriz de lípidos que se suele utilizar para sostener la liberación del fármaco y se ha desvelado que Compritol® 888 ATO forma una matriz que retarda la liberación de fármacos libremente hidrosolubles y controla la liberación por difusión.

Por ejemplo, se han fabricado ya mini-comprimidos levodopa de liberación lenta (3 y 4 mm) y se sabe que la velocidad de liberación de levodopa desde dichos mini-comprimidos de liberación lenta puede modificarse alterando la cantidad de Compritol® 888 en la formulación y/o el tamaño del mini-comprimido, de modo que se puede adaptar el perfil de liberación deseado para que se ajuste a las necesidades clínicas.

Asimismo, se han fabricado comprimidos de liberación lenta que contienen ácido nicotínico (niacina) por granulación en húmedo como proceso simple y eficiente para obtener comprimidos de matriz de líquidos de liberación lenta de niacina en alta dosis. Se ha publicado un estudio que describe el desarrollo de comprimidos de niacina de liberación lenta con Compritol® 888 empleando un proceso de granulación en húmedo. Asimismo, se ha demostrado ya que la adición de PVP mejora la calidad de los comprimidos con un efecto limitado sobre la liberación de fármaco. Los comprimidos de matriz de alta dosis de lípidos suministraron una liberación lenta en comparación con la medicina autorizada existente. La relación entre el fármaco y el excipiente permite que se pueda considerar la altura y el tamaño del comprimido como parte del diseño de la forma de dosificación global.

Precirol®, según el nombre comercial con el que los distribuye en el mercado Gattefossé, FR, es un diestearato de glicerilo, más precisamente, una mezcla de mono-, di- y triglicéridos de ácido palmítico y esteárico. Precirol® se utiliza en la Unión Europea para productos farmacéuticos humanos y productos veterinarios excluyendo los animales productores de alimentos. Se puede utilizar para formar matrices de líquidos para comprimidos de liberación modificada por compresión directa, proporciona lubricación para el rellanado de cápsulas, es adecuado para su uso en técnicas de procesamiento en fundido y se puede utilizar también para moldeo de cápsulas de gelatina dura.

El objeto de la presente invención es el desarrollo de un comprimido de matriz de liberación lenta que comprende tapentadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, pudiéndose obtener dicho comprimido también mediante el uso de procedimientos en fundido y presentando dicho comprimido velocidades de liberación similares, en principio, a las velocidades de liberación de las formulaciones de acuerdo con la patente europea EP 1 439 829 A en general y a las velocidades de liberación del tapentadol que contiene producto Palexia® en particular.

Se ha observado de manera sorprendente que este objetivo puede conseguirse mediante una formulación farmacéutica de liberación lenta que contiene 3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)fenol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo en una matriz de liberación lenta, en la que la matriz contiene entre 15 y 50 % en peso de mono-, di- y tri-glicéridos de ácidos grasos saturados con una longitud de cadena entre 16 y 22 átomos de carbono y una mezcla de dichos mono-, di- y triglicéridos, respectivamente, como agentes de formación de matriz farmacéuticamente aceptables, está desprovisto de polímeros como agentes de formación de matriz y tiene la siguiente velocidad de liberación *in vitro*, medido según el procedimiento de Paddle de la farmacopea europea a 100 rpm en un tampón (para Farmacopea Europea) a un pH de 6,8, a 37 °C y detectado utilizando un espectrómetro UV:

- 3 a 35 % en peso 3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)fenol liberado al cabo de 0,5 horas,
- 5 a 50 % en peso 3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)fenol liberado al cabo de 1 hora,
- 10 a 75 % en peso 3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)fenol liberado al cabo de 2 horas,
- 15 a 82 % en peso 3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)fenol liberado al cabo de 3 horas,

30 a 97 % en peso 3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)fenol liberado al cabo de 6 horas,
 más de 50 % en peso 3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)fenol liberado al cabo de 12 horas,
 más de 70 % en peso 3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)fenol liberado al cabo de 18 horas, y
 más de 80 % en peso 3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)fenol liberado al cabo de 24 horas.

5 De acuerdo con una realización preferente de la presente invención, la formulación farmacéutica de liberación lenta tiene la siguiente velocidad de liberación *in vitro*, medido según el procedimiento de Paddle de la farmacopea europea a 100 rpm en un tampón (para Farmacopea Europea) a un pH de 6,8, a 37 °C y detectado utilizando un espectrómetro UV:

5 a 23 % en peso 3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)fenol liberado al cabo de 0,5 horas,
 10 14 a 35 % en peso 3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)fenol liberado al cabo de 1 hora,
 25 a 47 % en peso 3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)fenol liberado al cabo de 2 horas,
 36 a 57 % en peso 3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)fenol liberado al cabo de 3 horas,
 59 a 80 % en peso 3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)fenol liberado al cabo de 6 horas,
 más de 75 % en peso 3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)fenol liberado al cabo de 12 horas,
 15 más de 80 % en peso 3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)fenol liberado al cabo de 18 horas, y
 más de 90 % en peso 3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)fenol liberado al cabo de 24 horas.

Puede utilizarse Compritol 888 ATO, que es una mezcla de 12 - 18 % en peso de mono-, 52 % en peso de di- y 28 - 32 % en peso de triglicéridos de ácido behénico, en dicha formulación farmacéutica de liberación lenta que contiene 3-(3-dimetilamino-1-etil-2- metil-propil)fenol o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma como principio activo, y Compritol 888 ATO puede ser el único agente de formación de matriz farmacéuticamente aceptable en dicha formulación.

En una realización especialmente preferente de la presente invención, la formulación farmacéutica de liberación lenta tiene la siguiente velocidad de liberación *in vitro*, medido según el procedimiento de Paddle de la farmacopea europea a 100 rpm en un tampón (para Farmacopea Europea) a un pH de 6,8, a 37 °C y detectado utilizando un espectrómetro UV:

9 a 17 % en peso 3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)fenol liberado al cabo de 0,5 horas,
 21 a 27 % en peso 3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)fenol liberado al cabo de 1 hora,
 33 a 41 % en peso 3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)fenol liberado al cabo de 2 horas,
 41 a 51 % en peso 3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)fenol liberado al cabo de 3 horas,
 30 62 a 77 % en peso 3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)fenol liberado al cabo de 6 horas,
 más de 80 % en peso 3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)fenol liberado al cabo de 12 horas,
 más de 85 % en peso 3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)fenol liberado al cabo de 18 horas, y
 más de 90 % en peso 3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)fenol liberado al cabo de 24 horas.

Estos porcentajes se dan sobre la base del 100 % en peso del principio activo.

35 Al sustituir los polímeros de matriz de acuerdo con la patente europea EP 1 439 829 A con mono-, di- y triglicéridos de ácidos grasos saturados con una longitud de cadena entre 16 y 22 átomos de carbono, es posible obtener una formulación farmacéutica de liberación lenta que es equivalente en gran medida a los productos de acuerdo con la patente europea EP 1 439 829 A y/o el producto Palaxia®, que contiene tapentadol, según su nombre comercial en el mercado distribuido por el titular de la patente europea EP 1 439 829 A. En conexión con esto, cabe destacar de manera particular que en el párrafo [0012] de la patente europea EP 1 439 829 A se mencionan ésteres de ácidos grasos como posibles polímeros para su uso para la construcción de la matriz de la patente europea EP 1 439 829 A. Las personas expertas en la materia saben que solamente los ésteres de ácidos grasos insaturados o poliinsaturados pueden experimentar polimerización, siendo un ejemplo de ello los aceites secantes o de curado. El "secado", endurecimiento o, más apropiadamente, el curado de estos aceites es el resultado de la autooxidación y la posterior reticulación. El proceso se inicia al insertarse el oxígeno en los enlaces carbono-hidrógeno (C-H)
 40 adyacentes a uno de los enlaces dobles dentro del ácido graso insaturado, los hidroperóxidos así formados son
 45

susceptibles entonces de reacciones de reticulación, en las que se forman enlaces entre cadenas de ácidos grasos adyacentes, con el resultado de una red de polímero. La polimerización tiene como resultado películas estables. Los derivados de ácido graso que contienen dieno, como los derivados de ácido linoleico, son especialmente propensos a la oxidación/polimerización, ya que generan radicales pentadienilo. Los ácidos grasos monoinsaturados, como ácido oleico, son más lentos en experimentar oxidación/polimerización, ya que los productos intermedios de radicales alílicos son menos estables.

Los compuestos no "secantes", tal como se utiliza de acuerdo con la presente invención, sin embargo, comprenden cadenas largas de tipo espagueti de moléculas de hidrocarburos, que se entrelazan y compactan pero no forman enlaces covalentes como los aceites secantes, es decir, no se polimerizan y por lo tanto, no pueden formar polímeros. Dichos compuestos son re-disolubles en un disolvente apropiado, mientras que los ésteres de ácidos grasos insaturados o poliinsaturados experimentan oxidación/polimerización, se consideran por lo tanto curados y no solubles en disolventes. Asimismo, si bien los aceites secantes consisten en triésteres de glicerol de ácidos grasos, estos ésteres se caracterizan por altos niveles de ácidos grasos poliinsaturados, especialmente, ácido alfa-linolénico, lo cual se refleja también en el índice de yodo de dichos compuestos, siendo dicho índice de yodo un indicador del número de enlaces dobles en dichos compuestos. Los compuestos con un índice de yodo superior a 130 se consideran secantes, los que tienen un índice de yodo de 115-130 son semi-secantes y los que tienen un índice de yodo inferior a 115 son no secantes. Preferentemente, los compuestos utilizados de acuerdo con la presente invención tienen un índice de yodo inferior a 50, incluso más preferentemente inferior a 10, de modo que se asegura que no pueden polimerizarse.

Asimismo, se ha observado que es ventajoso llevar a cabo un tratamiento térmico después de la compresión directa de los comprimidos. Dicho tratamiento térmico puede consistir en la exposición de los comprimidos formados a una temperatura elevada durante un período de tiempo determinado, por ejemplo, exponiéndolos a una temperatura por debajo o cercana o ligeramente por encima del punto de fusión de la matriz, preferentemente por debajo de 75 °C y más preferentemente a aproximadamente 60 °C en un horno seco durante un período de tiempo suficiente para endurecer el comprimido, preferentemente, durante aproximadamente 1 hora o menos, más preferentemente durante aproximadamente 30 minutos.

De acuerdo con una realización preferente de la presente solicitud, la formulación se caracteriza porque la matriz contiene una mezcla de mono-, di- y triglicéridos de ácidos grasos saturados con una longitud de cadena entre 16 y 22 átomos de carbono.

Preferentemente, la formulación de acuerdo con de la presente invención se caracteriza porque la matriz contiene una mezcla de mono-, di- y triglicéridos de ácido behénico, ácido palmítico y ácido esteárico.

Asimismo, es ventajoso que la formulación de acuerdo con la presente invención se caracterice porque la matriz contiene una mezcla de 12 - 18 % en peso de mono-, 52 % en peso de di- y 28 -32 % en peso de triglicéridos de ácido behénico, junto con los mono-, di- y triglicéridos de ácido palmítico y ácido esteárico. Se pueden emplear ventajosamente Compritol 888 ATO (behenato de glicerol) y Precirol ATO 5 (diestearato de glicerol), ambos suministrados por Gattefossé, en la formulación de acuerdo con de la presente invención, siendo Compritol 888 ATO una mezcla de 12 - 18 % en peso de mono-, 52 % en peso de di- y 28 -32 % en peso de triglicéridos de ácido behénico y siendo Precirol ATO 5 una mezcla de mono-, di- y triglicéridos de ácido palmítico y ácido esteárico. De acuerdo con su hoja de datos técnicos, tanto Compritol como Precirol presentan un índice de yodo de $\leq 3,0$ gI₂/100 g, lo cual significa que no pueden polimerizarse. Además, Precirol es fácilmente soluble in cloroformo y cloruro de metileno, mientras que Compritol es soluble en cloroformo y cloruro de metileno en condiciones de calentamiento. La solubilidad de estas dos mezclas de glicéridos de ácido graso es una prueba más de que no son polímeros, ya que los polímeros de ésteres de ácido graso son siempre insolubles.

De acuerdo con una realización, más, la formulación de acuerdo con de la presente invención se caracteriza porque el contenido del principio activo de liberación lenta es entre 0,5 y 85 % en peso y el contenido de agente de formación de matriz farmacéuticamente aceptable es entre 15 y 30 % en peso, preferentemente entre 20 y 30 % en peso y, en particular aproximadamente 25 % en peso.

De acuerdo con una realización más aún, la formulación mencionada se caracteriza porque la matriz se forma con una relación en peso ente los glicéridos de ácido behénico y los glicéridos de ácido palmítico y ácido esteárico entre 2:1 y 1:1, preferentemente de aproximadamente 3:2.

La formulación de acuerdo con de la presente invención puede alcanzar el nivel en plasma máximo del principio activo *in vivo* al cabo de 2 a 10 horas, en particular al cabo de 3,5 a 6 horas.

De acuerdo con otra realización más aún de la presente invención, la formulación se caracteriza porque contiene (+)-(1S,2S)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)fenol o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Ventajosamente, la formulación de acuerdo con de la presente invención se caracteriza porque contiene (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)fenol o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. De acuerdo con una realización más de la presente invención, se proporciona un comprimido para su administración oral dos veces al día de 3-(3-dimetilamino-1- etil-2-metil-propil)fenol, que contiene una formulación farmacéutica de acuerdo con de la

presente invención.

- 5 El agente retardador utilizado en los siguientes ejemplos se basa en un sistema de matriz que contiene Compritol 888 ATO (behenato de glicerol) y Precirol ATO 5 (diestearato de glicerol), ambos suministrados por Gattefossé. Para reforzar la resistencia y robustez de la formulación, se lleva a cabo un tratamiento térmico después de la compresión directa de los comprimidos. Por lo tanto, se exponen los comprimidos a 60 °C durante 30 min en un horno seco.

Para sostener la liberación del IFA altamente soluble, se analizaron varias formulaciones que contenían diferentes excipientes en lo que respecta en general a la procesabilidad, la dureza, la friabilidad y el comportamiento de disolución.

- 10 El desarrollo de la formulación y la formulación básica (VCH 073/14) se basa en una concentración de la dosis de 50 mg y consiste en el IFA HCl de tapentadol, Compritol y Precirol como agentes de retardo, lactosa e hidrógeno fosfato cálcico como cargas y estearato de magnesio como lubricante (véase Tabla 1). Se prepararon los comprimidos en una prensa para comprimidos convencional (Korsch EK0) con un diámetro de 8 mm y un radio de corona de 8 mm.

Tabla 1 – Formulación básica, concentración de dosis 50 mg

Material	mg/compr.	%/compr.
Tapentadol HCl	58,24	20
Compritol 888 ATO	43,68	15
Precirol ATO5	29,12	10
Hidrógeno fosfato cálcico, anhidro	104,83	36
Lactosa (SuperTab 30 gr)	52,41	18
Estearato de magnesio	2,91	1
	291,19	100

- 15 Sobre la base de esta formulación, se fabricaron varios lotes de prueba y se analizaron en cuanto a su comportamiento de disolución (en comparación con el producto competidor), la dureza y la friabilidad. Se llevaron a cabo pruebas de disolución según las condiciones de la farmacopea europea: pH 6,8, 1000 ml, 100 rpm, pala sin pesa de plomo.

Variaciones de la formulación básica VCH 073/14 (Tabla 1):

- 20 **1) Celulosa microcristalina (VCH 062/14) (ejemplo comparativo no es de acuerdo con la invención)**

En esta formulación se reemplaza completamente el contenido de lactosa por celulosa microcristalina (MCC 102). Esto tiene como resultado una liberación del IFA más rápida en comparación con la formulación básica y también una mayor dureza de los comprimidos. (Fig. 1)

Material	VCH 073/14		VCH 062/14	
	mg/compr.	%/compr.	mg/compr.	%/compr.
Tapentadol HCl	58,24	20	58,24	20
Compritol 888 ATO	43,68	15	43,68	15
Precirol ATO5	29,12	10	29,12	10
CaHPO ₄ , anhídr.	104,83	36	104,83	36
Lactosa (SuperTab 30 gr)	52,41	18	-	-
MCC 102	-	-	52,41	18
Estearato de magnesio	2,91	1	2,91	1
Total	291,19	100	291,19	100

(continuación)

	VCH 073/14	VCH 062/14		VCH 073/14
Material	mg/compr.	%/compr.	Material	mg/compr.
Fuerza de compactación [kN]	27		27	
Dureza [N]	63		77	
Friabilidad [%]	0,20		0,13	

2) Aumento de celulosa microcristalina (VCH 117/14) (ejemplo comparativo no de acuerdo con la invención)

En comparación con la prueba de formulación VCH 062/14, en la que se reemplazó completamente la lactosa por MCC, se reemplazó el 25 % adicional del contenido de CaHPO₄ por MCC.

- 5 Esto llevó a una disminución muy ligera de la velocidad de liberación del IFA y a un aumento de la dureza del comprimido. Durante la fabricación, se observaron fluctuaciones dentro de la capacidad de prensado y el peso del comprimido. (Fig. 2).

	VCH 073/14		VCH 117/14	
Material	mg/compr.	%/compr.	mg/compr.	%/compr.
Tapentadol HCl	58,24	20	58,24	20
Compritol 888 ATO	43,68	15	43,68	15
Precirol ATO5	29,12	10	29,12	10
CaHPO₄, anhídr.	104,83	36	78,62	36
Lactosa (SuperTab 30 gr)	52,41	18	-	-
MCC 102	-	-	78,62	18
Estearato de magnesio	2,91	1	2,91	1
Total	291,19	100	291,19	100
Fuerza de compactación [kN]	27		27	
Dureza [N]	63		79	
Friabilidad [%]	0,20		0,15	

3) Mayor aumento de la celulosa microcristalina (VCH 132/14) (ejemplo comparativo no de acuerdo con la invención)

10

En comparación con la prueba de formulación VCH 117/14, en la que se reemplazó un 25 % del contenido de CaHPO₄ por MCC, en esta prueba se reemplazó un 75 % de CaHPO₄ por MCC.

La velocidad de liberación de IFA global aumentó, pero la alta cantidad de MCC y la falta de CaHPO₄, respectivamente condujo a una liberación de los comprimidos (Fig. 3)

	VCH 117/14		VCH 132/14	
Material	mg/compr.	%/compr.	mg/compr.	%/compr.
Tapentadol HCl	58,24	20	58,24	20
Compritol 888 ATO	43,68 1	5	43,68	15
Precirol ATO5	29,12	10	29,12	10
CaHPO₄, anhídr.	78,62	36	26,21	9

15

(continuación)

	VCH 117/14		VCH 132/14	
Material	mg/compr.	%/compr.	Material	mg/compr.
Lactosa (SuperTab 30 gr)	-	-	-	-
MCC 102	78,62	18	131,03	45
Estearato de magnesio	2,91	1	2,91	1
Total	291,19	100	291,19	100
Fuerza de compactación [kN]	27		27	
Dureza [N]	79		70	
Friabilidad [%]	0,15		0,17	

4) Almidón, Starcap 1500 (VCH 032/14) (ejemplo comparativo no de acuerdo con la invención)

Alterar el contenido en lactosa por almidón (Starcap1500) lleva a una liberación del fármaco inmediata lo cual demuestra que el almidón actúa como disgregante a tales concentraciones altas. La dureza de los comprimidos permanece prácticamente inalterada. (Fig. 4)

5

	VCH 073/14		VCH 032/14	
Material	mg/compr.	%/compr.	mg/compr.	%/compr.
Tapentadol HCl	58,24	20	58,24	20
Compritol 888 ATO	43,68	15,43	68,15	
Precirol ATO5	29,12	10	29,12	10
CaHPO ₄ , anhidr.	104,83	36	104,83	36
Lactosa (SuperTab 30 gr)	52,41	18	-	-
Almidón, Starcap1500	-	-	52,41	18
Estearato de magnesio	2,91	1	2,91	1
Total	291,19	100	291,19	100
Fuerza de compactación [kN]	27		27	
Dureza [N]	63		66	
Friabilidad [%]	0,20		0,14	

5) Neusilin, silicato de magnesio y aluminio (VCH 350/13)

En esta formulación, se agrega una pequeña cantidad de Neusilin (silicato de magnesio y aluminio) como aglutinante y disgregante. Para mantener el peso del comprimido constante, se eliminan pequeñas partes de lactosa e hidrógeno fosfato cálcico.

10

Este cambio no conlleva prácticamente ninguna diferencia en el perfil de disolución en comparación con la formulación básica. Igualmente, la dureza del comprimido no queda alterada. (Fig. 5).

Material	VCH 073/14		VCH 350/13	
	mg/compr.	%/compr.	mg/compr.	%/compr.
Tapentadol HCl	58,24	20	58,24	20
Compritol 888 ATO	43,68	15	43,68	15
Precirol ATO5	29,12	10	29,12	10
CaHPO ₄ , anhídr.	104,83	36	101,91	35
Lactosa (SuperTab 30 gr)	52,41	18	46,59	16
Neusilin	-	-	8,74	3
Estearato de magnesio	2,91	1	2,91	1
Total	291,19	100	291,19	100
Fuerza de compactación [kN]	27		27	
Dureza [N]	63		64	
Friabilidad [%]	0,20		0,16	

6) Aumento de Compritol y peso total (VCH 074/14)

Para investigar el efecto de Compritol en la formulación, se aumenta su cantidad, y por tanto su peso total, en el comprimido, en ~6 %.

- 5 Como resultado, disminuyó la velocidad de liberación de IFA a lo largo de todo el período de disolución. También en este caso, este cambio dentro de la formulación no influyó en la dureza del comprimido. (Fig. 6)

Material	VCH 073/14		VCH 074/14	
	mg/compr.	%/compr.	mg/compr.	%/compr.
Tapentadol HCl	58,24	20	58,24	18,8
Compritol 888 ATO	43,68	15	62,49	20,2
Precirol ATO5	29,12	10	29,12	9,4
CaHPO ₄ , anhídr.	104,83	36	104,83	33,8
Lactosa (SuperTab 30 gr)	52,41	18	52,41	16,9
Estearato de magnesio	2,91	1	2,91	0,9
Fuerza de compactación [kN]	27		27	
Dureza [N]	63		64	
Friabilidad [%]	0,20		0,14	

7) Disminución de Compritol y peso total (VCH 102/14)

- 10 En comparación con VCH 073/14 y VCH 074/14 se disminuye el peso del comprimido de la formulación básica reduciendo la cantidad de Compritol.

Esto aumentó la velocidad de liberación de IFA, pero no influyó en la dureza del comprimido. (Fig. 7)

	VCH 073/14		VCH 102/14	
Material	mg/compr.	%/compr.	mg/compr.	%/compr.
Tapentadol HCl	58,24	20	58,24	21,4
Comprimido 888 ATO	43,68	15	24,86	9,1
Precirol ATO5	29,12	10	29,12	10,7
CaHPO ₄ , anhídr.	104,83	36	104,83	38,5
Lactosa (SuperTab 30 gr)	52,41	18	52,41	19,2
Estearato de magnesio	2,91	1	2,91	1,1
Total	291,19	100	272,37	100
Fuerza de compactación [kN]	27		27	
Dureza [N]	63		60	
Friabilidad [%]	0,20		0,28	

8) Aumento de Precirol y peso total (VCH 075/14)

De acuerdo con Comprimido, se repitió la formulación para Precirol de la misma manera: se investiga su impacto sobre las propiedades del comprimido aumentando el contenido de Precirol y el peso total del comprimido.

- 5 En este caso, disminuye también la liberación de IFA, pero en un grado mucho más bajo en comparación con la formulación de Comprimido. No obstante, la dureza del comprimido permaneció inalterada (Fig. 8).

	VCH 073/14		VCH 075/14	
Material	mg/compr.	%/compr.	mg/compr.	%/compr.
Tapentadol HCl	58,24	20	58,24	18,8
Comprimido 888 ATO	43,68	15	43,68	14,1
Precirol ATO5	29,12	10	47,93	15,5
CaHPO ₄ , anhídr.	104,83	36	104,83	33,8
Lactosa (SuperTab 30 gr)	52,41	18	52,41	16,9
Estearato de magnesio	2,91	1	2,91	0,9
Total	291,19	100	310,00	100
Fuerza de compactación [kN]	27		27	
Dureza [N]	63		62	
Friabilidad [%]	0,20		0,17	

9) Aumento del hidrógeno fosfato cálcico y peso total (VCH 063/14)

- 10 Se lleva a cabo el mismo procedimiento con hidrógeno fosfato cálcico: aumentando el contenido y el peso total del comprimido para explorar el efecto en la disolución y la dureza.

Al elevar la cantidad de hidrógeno fosfato cálcico apenas influyó en las características de retardo de la formulación, pero supuso comprimidos ligeramente más duros. Esto indica que el hidrógeno fosfato cálcico actúa solamente como carga y no contribuye a los mecanismos de retardo de la formulación (Fig. 9).

	VCH 073/14		VCH 063/14	
Material	mg/compr.	%/compr.	mg/compr.	%/compr.
Tapentadol HCl	58,24	20	58,24	18,8
Comprimido 888 ATO	43,68	15	43,68	14,1
Precirol ATO5	29,12	10	29,12	9,4
CaHPO₄, anhídr.	104,83	36	123,64	39,9
Lactosa (SuperTab 30 gr)	52,41	18	52,41	16,9
Estearato de magnesio	2,91	1	2,91	0,9
Total	291,19	100	310,00	100
Fuerza de compactación [kN]	27		27	
Dureza [N]	63		70	
Friabilidad [%]	0,20		0,16	

10) Disminución de hidrógeno fosfato cálcico y peso total (VCH 121/14)

5 Dependiendo del aumento de la cantidad de CaHPO₄ y el peso total del comprimido, se lleva a cabo la prueba de la formulación disminuyendo estos parámetros proporcionalmente.

No se observó prácticamente ninguna diferencia en lo que se refiere al perfil de disolución, lo cual indica que CaHPO₄ no contribuye al sistema de retardación. En contraste, la dureza del comprimido disminuyó significativamente al reducir la cantidad de CaHPO₄. (Fig. 10)

	VCH 073/14		VCH 121/14	
Material	mg/compr.	%/compr.	mg/compr.	%/compr.
Tapentadol HCl	58,24	20	58,24	21,4
Comprimido 888 ATO	43,68	15	43,68	16,0
Precirol ATO5	29,12	10	29,12	10,7
CaHPO₄, anhídr.	104,83	36	86,01	31,6
Lactosa (SuperTab 30 gr)	52,41	18	52,41	19,2
Estearato de magnesio	2,91	1	2,91	1,1
Total	291,19	100	272,37	100
Fuerza de compactación [kN]	27		27	
Dureza [N]	63		53	
Friabilidad [%]	0,20		0,20	

10

11) Aumento del peso total del comprimido de la formulación básica (VCH 101/14)

Para examinar la influencia del peso del comprimido en el comportamiento de disolución en particular, se aumenta proporcionalmente la formulación básica en un peso total de 310 mg.

Tal como cabría esperar, la velocidad de liberación de IFA disminuyó, pero tan solo en un grado reducido. También en este caso, la dureza del comprimido permaneció inalterada (Fig. 11).

Material	VCH 073/14		VCH 101/14	
	mg/compr.	%/compr.	mg/compr.	%/compr.
Tapentadol HCl	58,24	20	58,24	18,8
Compritol 888 ATO	43,68	15	47,20	15,2
Precirol ATO5	29,12	10	31,47	10,2
CaHPO ₄ , anhídr.	104,83	36	113,29	36,6
Lactosa (SuperTab 30 gr)	52,41	18	56,65	18,3
Estearato de magnesio	2,91	1	3,15	1,0
Total	291,19	100	310,00	100
Fuerza de compactación [kN]	27		27	
Dureza [N]	63		64	
Friabilidad [%]	0,20		0,15	

12) Replicación de la formulación básica alterando la fuerza de compresión (VCH 116/14)

- 5 Para investigar la influencia de la fuerza de compresión en la dureza y comportamiento de disolución del comprimido, se repitió la formulación básica variando las fuerzas de compresión.

Puede observarse un bajo aumento de la dureza del comprimido con un aumento de la fuerza de compresión. Considerando el perfil de disolución, la baja fuerza de compresión condujo a una menor velocidad de liberación de IFA. (Fig. 12)

Fuerza de compresión [kN]	Dureza [N]	Friabilidad [%]
11	55	0,12
20	59	0,08
24	60	0,23
27	63	0,20

10

13) Replicación de la formulación básica alterando las dimensiones del comprimido (VCH 131/14)

Para investigar la influencia de la dimensión del comprimido en la dureza y el comportamiento de disolución, se repitió la formulación básica alterando el tamaño de troquel de 8 mm a 12 x 5 mm.

- 15 Esto condujo a un ligero aumento de la liberación de IFA global. Debido a la menor fuerza de compactación del troquel de 12 x 5 mm, disminuyó la dureza del comprimido. (Fig. 13)

	8 mm	12 x 5 mm
Fuerza de compactación [kN]	27	17,1
Dureza [N]	63	46
Friabilidad [%]	0,20	0,15

14) Reemplazamiento de Precirol por Compritol

Para investigar el impacto de Compritol y principalmente la ausencia de Precirol en la formulación y el comportamiento de disolución, se elimina Precirol y se reemplaza por Compritol. De esta manera se identifica la interacción de ambos excipientes. Debe señalarse que se percibieron altas fluctuaciones dentro de la fuerza de

compresión, lo cual complicó el proceso de fabricación.

Se observó un aumento de la velocidad de liberación de IFA y una disminución de la dureza del comprimido. Se puede obtener una dureza del comprimido reemplazando la lactosa por MCC. (Figura 14).

	VCH 073/14		VCH 150/14	
Material	mg/compr.	%/compr.	mg/compr.	%/compr.
Tapentadol HCl	58,24	20	58,24	20
Compritol 888 ATO	43,68	15	72,80	25
Precirol ATO5	29,12	10	-	-
CaHPO ₄ , anhídr.	104,83	36	104,83	36
Lactosa (SuperTab 30 gr)	52,41	18	52,41	18
Estearato de magnesio	2,91	1	2,91	1
Total	291,19	100	291,19	100
Fuerza de compactación [kN]	27		~27	
Dureza [N]	63		51	
Friabilidad [%]	0,20		0,21	

5 15) Reemplazamiento de Compritol por Precirol

De acuerdo con Compritol, se investiga la influencia de Precirol en solitario en la formulación reemplazando el contenido total de Compritol por Precirol. Debe decirse que se percibieron altas fluctuaciones dentro de la fuerza de compresión, lo cual complicó el proceso de fabricación.

Como resultado, aumentó la velocidad de liberación de IFA y disminuyó la dureza del comprimido (Fig.15).

10

	VCH 073/14		VCH 151/14	
Material	mg/compr.	%/compr.	mg/compr.	%/compr.
Tapentadol HCl	58,24	20	58,24	20
Compritol 888 ATO	43,68	15	-	-
Precirol ATO5	29,12	10	72,80	25
CaHPO ₄ , anhídr.	104,83	36	104,83	36
Lactosa (SuperTab 30 gr)	52,41	18	52,41	18
Estearato de magnesio	2,91	1	2,91	1
Total	291,19	100	291,19	100
Fuerza de compactación [kN]	27		~27	
Dureza [N]	63		55	
Friabilidad [%]	0,20		0,22	

16) Comparación de Palexia 50 mg: 75 rpm frente a 100 rpm

Para investigar la influencia de la velocidad de rotación en la liberación de IFA del producto competidor Palexia, se llevaron a cabo pruebas de disolución a 75 rpm y 100 rpm.

- 5 No se puede apreciar prácticamente ninguna diferencia en el perfil de disolución, lo cual indica que existe un impacto marginal de la velocidad de rotación en el comportamiento de disolución (Fig. 16).

17) Uso de SMCC y ausencia de Precirol (VCH 283/14) (ejemplo comparativo no de acuerdo con la invención)

En esta formulación, se reemplaza el contenido en lactosa por celulosa microcristalina silificada (SMCC). Por otra parte, se eliminó completamente Precirol y se utilizó dihidrato de CaHPO_4 en lugar de la forma anhidra. La etapa de curado se llevó a cabo a 60 °C durante 3 horas y el proceso de fabricación fue una granulación en húmedo. (Fig. 17)

Material	VCH 073/14		VCH 283/14	
	mg/compr.	%/compr.	mg/compr.	%/compr.
Tapentadol HCl	58,24	20,00	58,24	19,41
Comprimido 888 ATO	43,68	15,00	140,30	46,77
Precirol ATO5	29,12	10,00	-	
CaHPO_4 , anhidr.	104,83	36,00	-	-
CaHPO_4 , dihidrato	-	-	29,16	9,72
Lactosa (SuperTab 30 gr)	52,41	18,00	-	
MCC	102	-	-	-
SMCC	-	-	69,30	23,10
Estearato de magnesio	2,91	1,00	3,00	1,00
Total	291,19	100,00	300,00	100,00
Fuerza de compactación [kN]	27		27	
Dureza [N]	63		70	
Friabilidad [%]	0,20		0,10	

- 10 a) **Eliminación de estearato de magnesio (sobre la base de VCH 283/14) (ejemplo comparativo no de acuerdo con la invención)**

En comparación con VCH 283/14 en esta formulación se eliminó estearato de magnesio. Esto condujo a una disminución de la dureza y aumentó la velocidad de liberación de IFA (Fig. 17a)

Material	VCH 283/14		VCH 293/14	
	mg/compr.	%/compr.	mg/compr.	%/compr.
Tapentadol HCl	58,24	19,41	58,24	19,61
Comprimido 888 ATO	140,30	46,77	140,30	47,24
CaHPO_4 , dihidrato	29,16	9,72	29,16	9,82
SMCC	69,30	23,10	69,30	2,33
Estearato de magnesio	3,00	1,00	-	
Total	300,00	100,00	297,00	100,00
Fuerza de compactación [kN]	27		27	

(continuación)

	VCH 283/14		VCH 293/14	
Material	mg/compr.	%/compr.	Material	mg/compr.
Dureza [N]	70		42	
Friabilidad [%]	0,10		0,00	

18) Cambio de procedimiento de fabricación a granulación en fundido

Estas pruebas se fabricaron por granulación por fundido y los únicos ingredientes fueron el IFA y Compritol.

5 a) Variación del contenido en Compritol

Para investigar la influencia de la cantidad de Compritol en el comportamiento de disolución, se analizaron varias relaciones de peso de los dos compuestos en una formulación (véase Tabla a continuación).

Según lo esperado, un aumento de Compritol llevó a una menor velocidad de disolución. Además, la etapa de curado adicional retardó la disolución del IFA. (Fig. 18a)

	<i>VCH 353/14</i>		<i>378/14</i>		<i>327/14</i>	
Material	mg/compr.	%/compr.	mg/compr.	%/compr.	mg/compr.	%/compr.
Tapentadol HCl	58,24	50,00	58,24	35,00	58,24	25,00
Compritol 888 ATO	58,24	50,00	108,16	65,00	174,72	75,00
Total	116,48	100,00	166,40	100,00	232,96	100,00
Fuerza de compactación [kN]	26		23		28	
Dureza [N]	26		27		35	
Friabilidad [%]	0,02		0,08		0,03	
Radio de corona [mm]	7		7		8	

10

b) Adición de SMCC y CaHPO₄ (ejemplo comparativo no de acuerdo con la invención)

Para aumentar la dureza de los comprimidos, se añadieron SMCC y CaHPO₄ en esta formulación. Debido a estos excipientes, se observó un ligero aumento de la dureza del comprimido. (Fig. 18b)

	<i>VCH 016/15</i>	
Material	mg/compr.	%/compr.
Tapentadol HCl	58,24	33,28
Compritol 888 ATO	87,36	49,92
CaHPO ₄ , dihidrato	11,90	6,80
SMCC	17,50	10,00
Total	175,00	100,00
Fuerza de compactación [kN]	19	
Dureza [N]	44	
Friabilidad [%]	0,03	
Radio de corona [mm]	6,5	

15

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una formulación farmacéutica de liberación lenta que contiene 3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma como principio activo en una matriz de liberación lenta, en la que la matriz contiene entre 15 y 50 % en peso de mono-, di- y triglicéridos de ácidos grasos saturados con una longitud de cadena entre 16 y 22 átomos de carbono y una mezcla de dichos mono- di- y triglicéridos, respectivamente, como agente de formación de matriz farmacéuticamente aceptable, estando la matriz desprovista de polímeros como agentes de formación de matriz y teniendo la siguiente velocidad de liberación *in vitro* medida según el procedimiento de Paddle de la farmacopea europea a 100 rpm en un tampón (para Farmacopea Europea) a un pH de 6,8, a 37 °C y detectado utilizando un espectrómetro UV:
- 10 3 a 35 % en peso (sobre la base del 100 % en peso principio activo) 3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil) fenol liberado al cabo de 0,5 horas,
5 a 50 % en peso 3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)fenol liberado al cabo de 1 hora,
10 a 75 % en peso 3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)fenol liberado al cabo de 2 horas,
15 a 82 % en peso 3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)fenol liberado al cabo de 3 horas,
- 15 30 a 97 % en peso 3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)fenol liberado al cabo de 6 horas,
más de 50 % en peso 3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)fenol liberado al cabo de 12 horas,
más de 70 % en peso 3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)fenol liberado al cabo de 18 horas, y
más de 80 % en peso 3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)fenol liberado al cabo de 24 horas.
- 20 2. Formulación de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada porque** la matriz contiene una mezcla de mono-, di- y triglicéridos de ácidos grasos saturados con una longitud de cadena entre 16 y 22 átomos de carbono.
3. Formulación de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizada porque** la matriz contiene una mezcla de mono-, di y triglicéridos de ácido behénico, ácido palmítico y ácido esteárico.
4. Formulación de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizada porque** la matriz contiene una mezcla de 12 – 18 % en peso de mono-, 52 % en peso de di- y 28 -32 % en peso de triglicéridos de ácido behénico,
- 25 junto con los mono-, di- y triglicéridos de ácido palmítico y ácido esteárico.
5. Formulación de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizada porque** el contenido del principio activo de liberación lenta es entre 0,5 y 85 % en peso y el contenido de agente de formación de matriz farmacéuticamente aceptable es entre 15 y 30 % en peso, preferentemente, entre 20 y 30 % en peso y, en particular aproximadamente 25 % en peso.
- 30 6. Formulación de acuerdo con la reivindicación 5, **caracterizada porque** la matriz se forma con una relación en peso entre los glicéridos de ácido behénico y los glicéridos de ácido palmítico y ácido esteárico entre 2:1 y 1:1, preferentemente de aproximadamente 3:2.
7. Formulación de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizada porque** contiene (+)-(1S,2S)-3-(3-dimetilamino-1- etil-2-metil-propil)fenol o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 35 8. Formulación de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizada porque** contiene (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)fenol o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
9. Comprimido para administración oral dos veces al día de 3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)fenol, que contiene una formulación farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8.

40

Fig.1

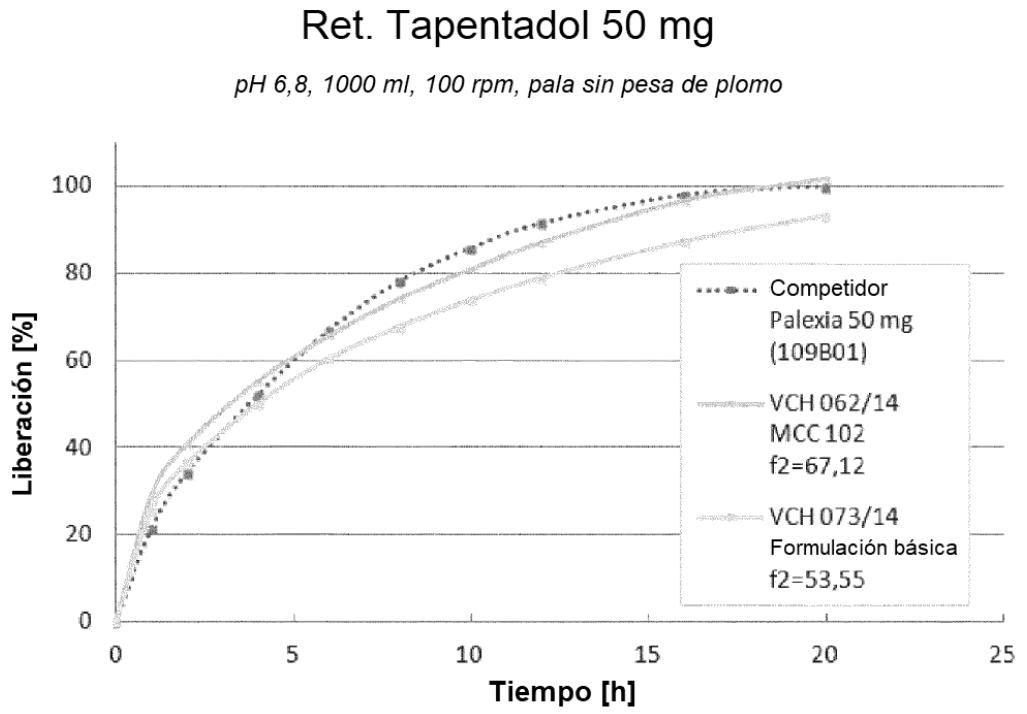


Fig. 2

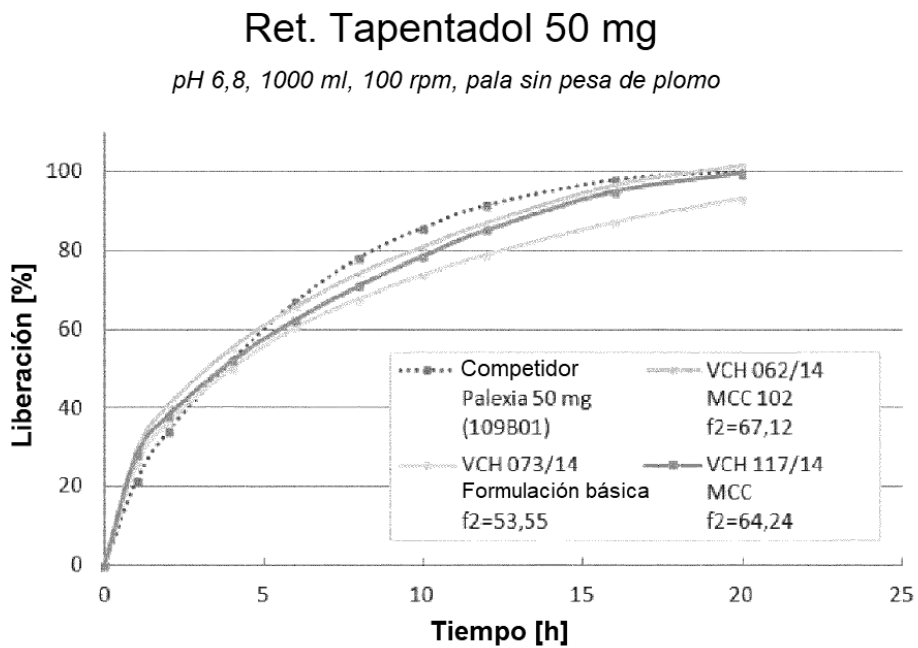


Fig.3

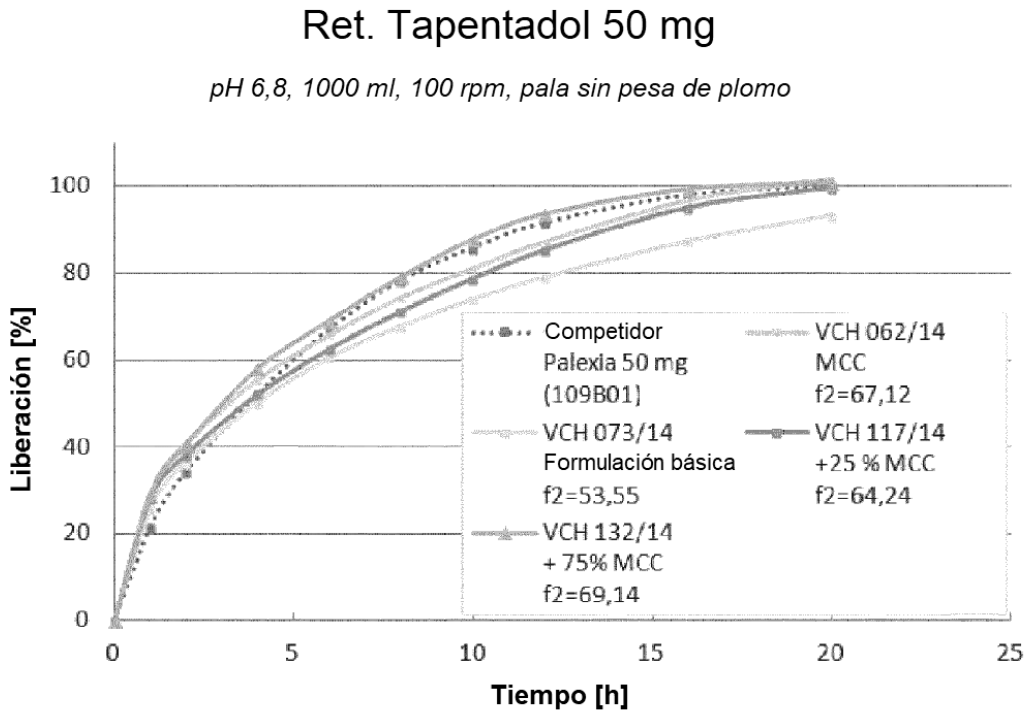


Fig. 4

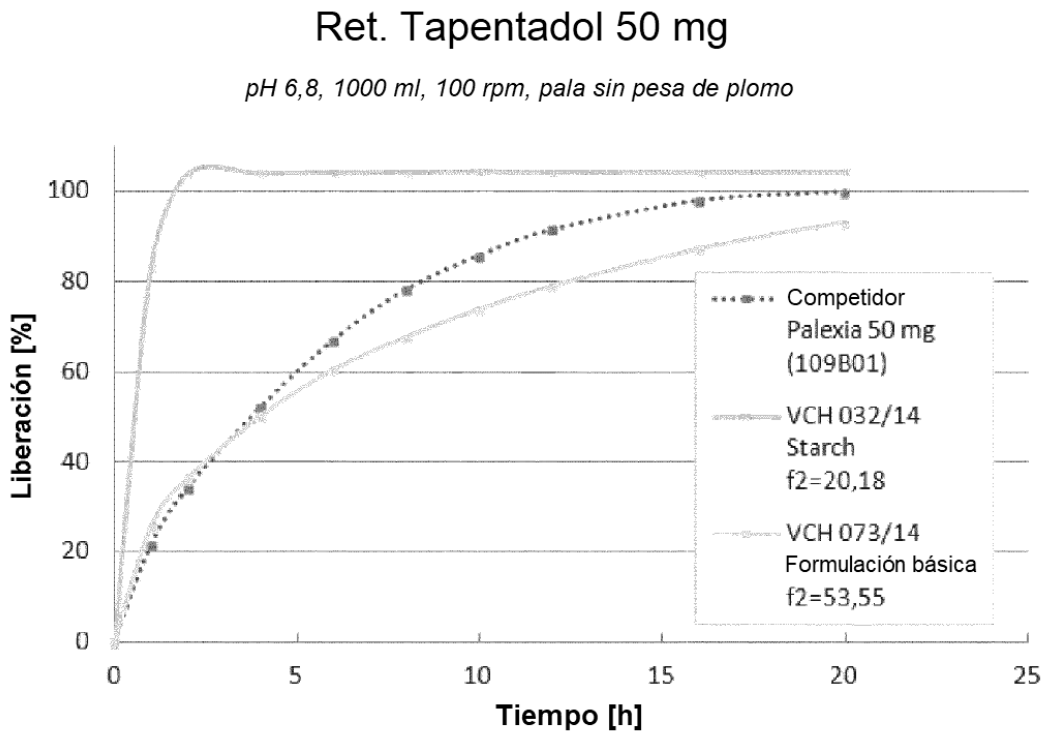


Fig. 5

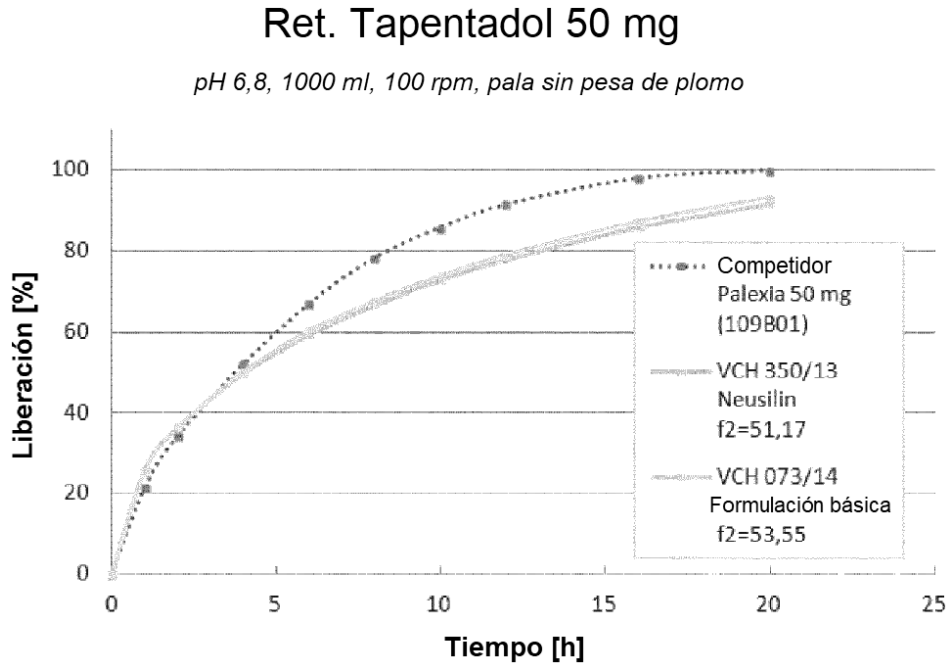


Fig. 6

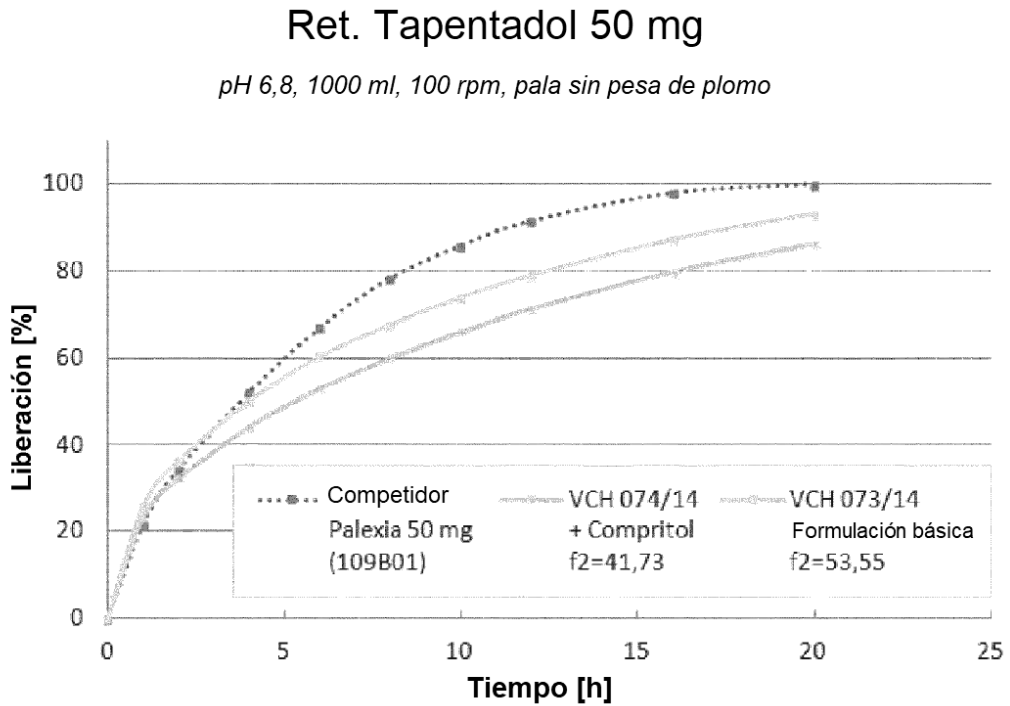


Fig. 7

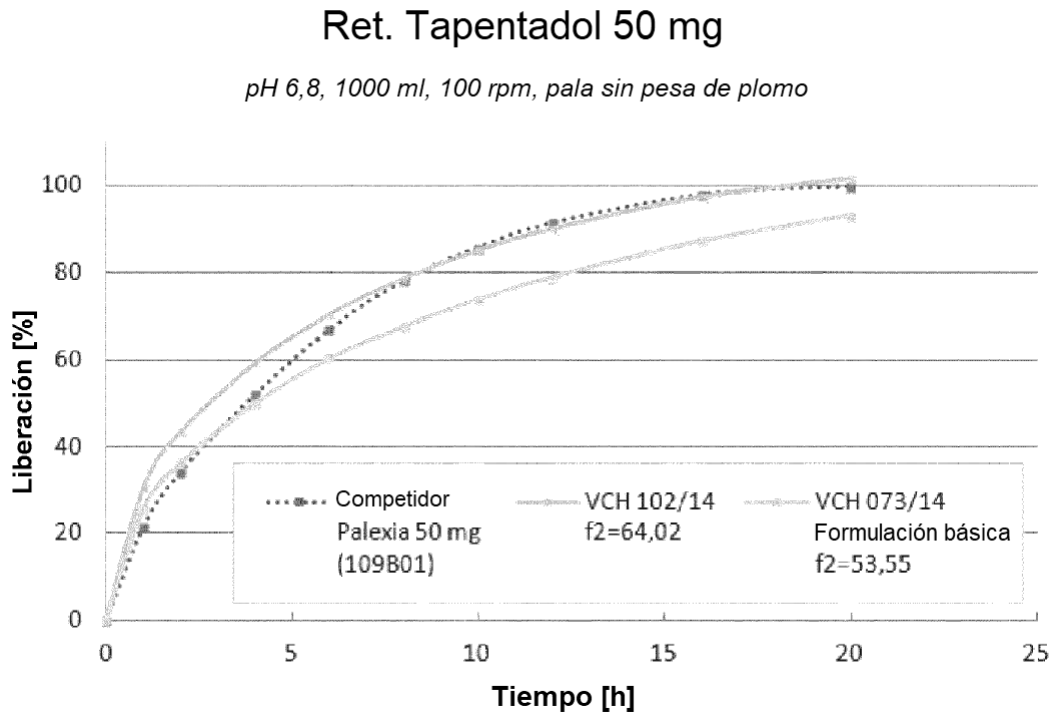


Fig. 8

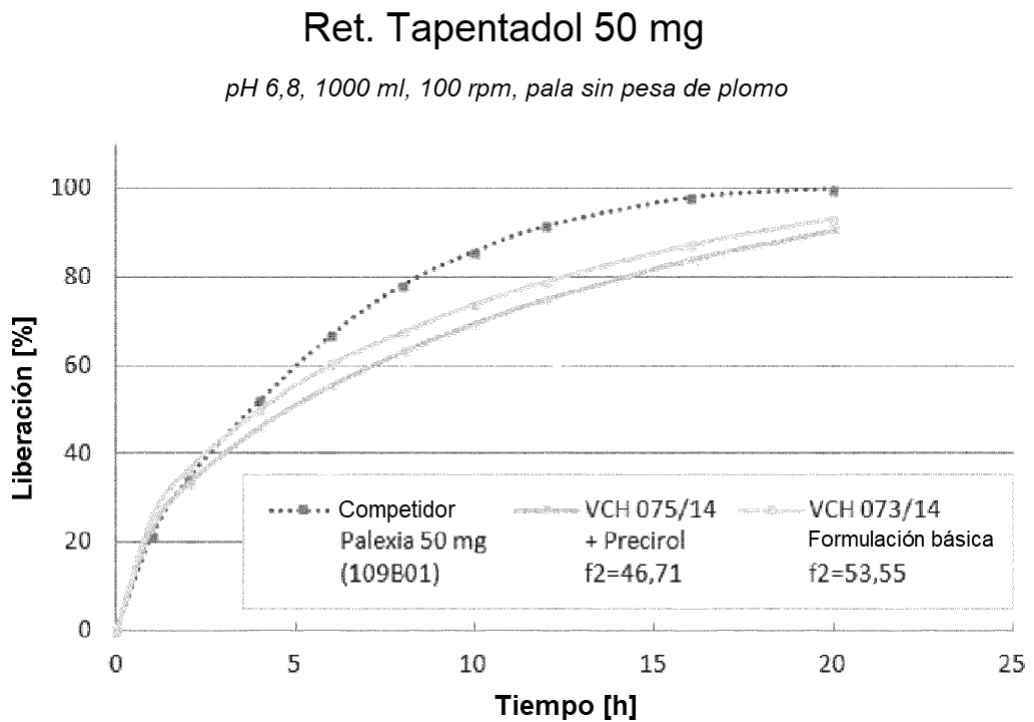


Fig. 9

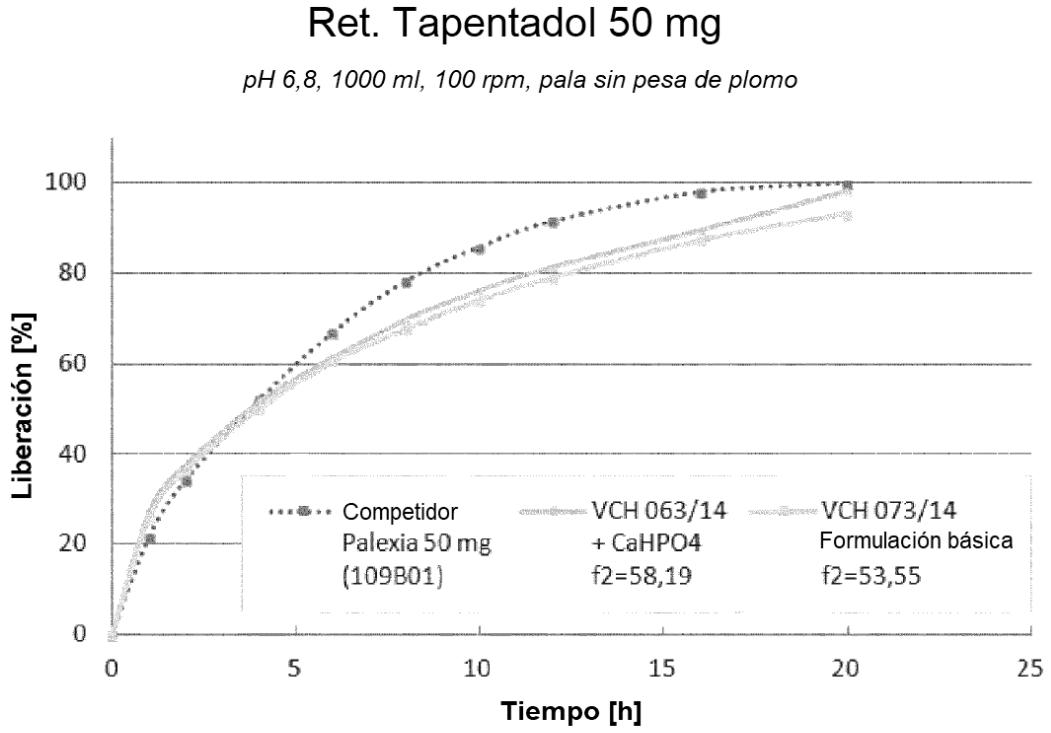


Fig. 10

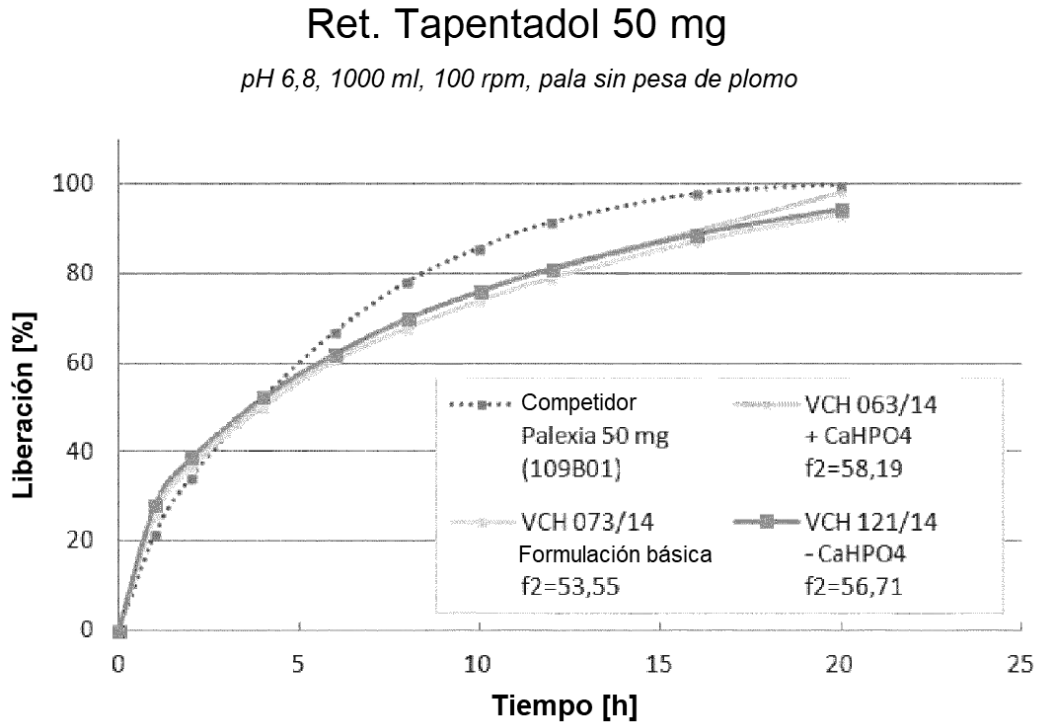


Fig. 11

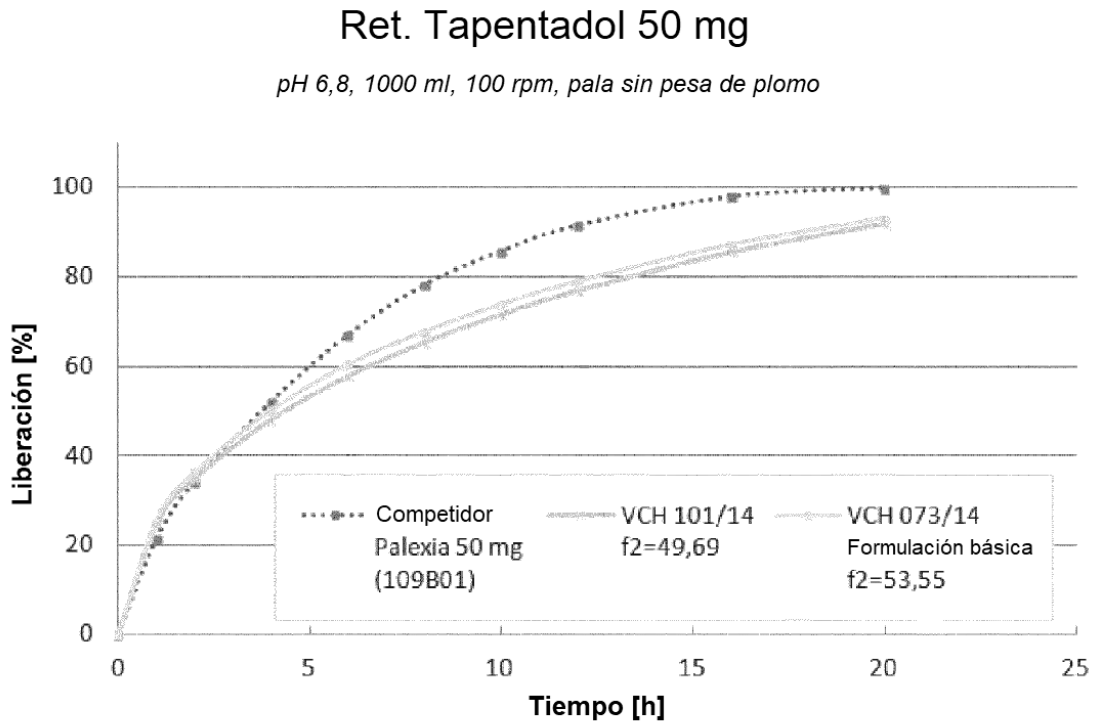


Fig. 12

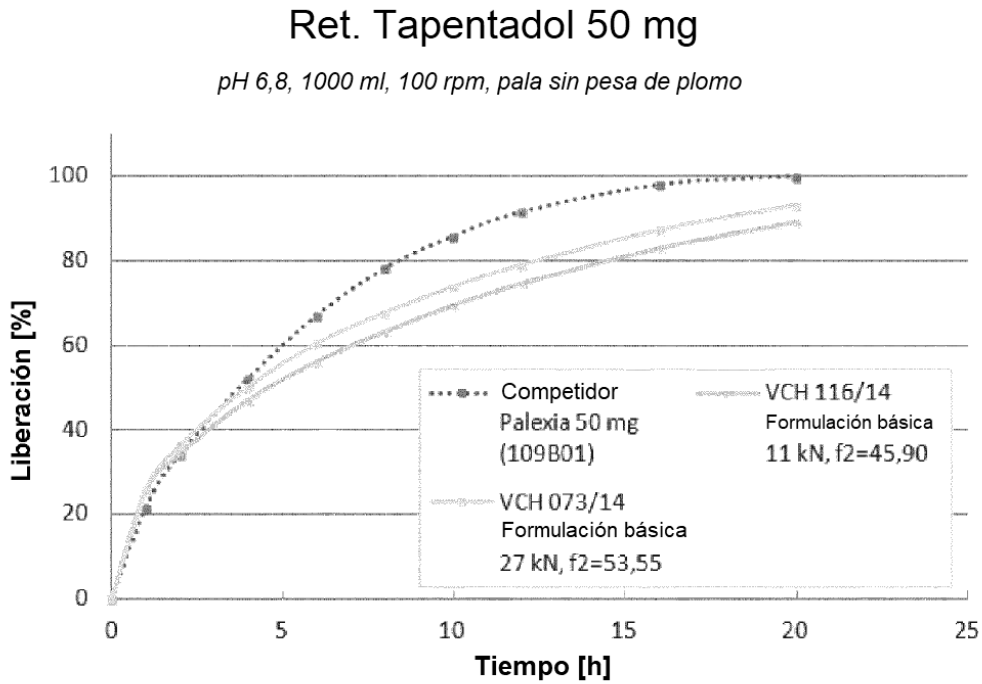


Fig. 13

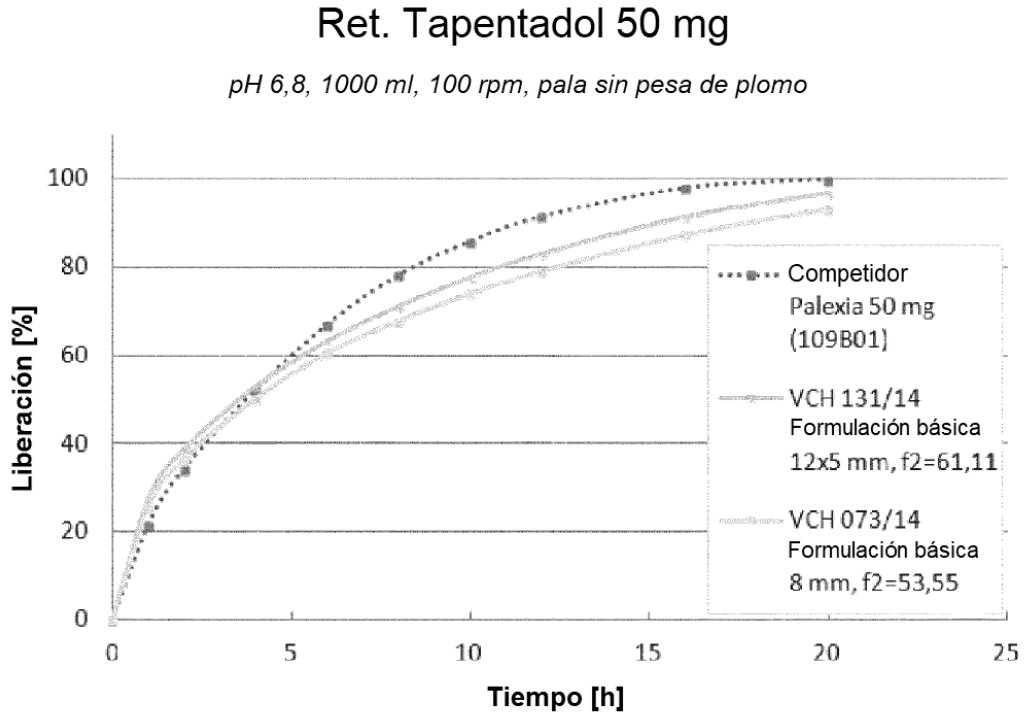


Fig. 14

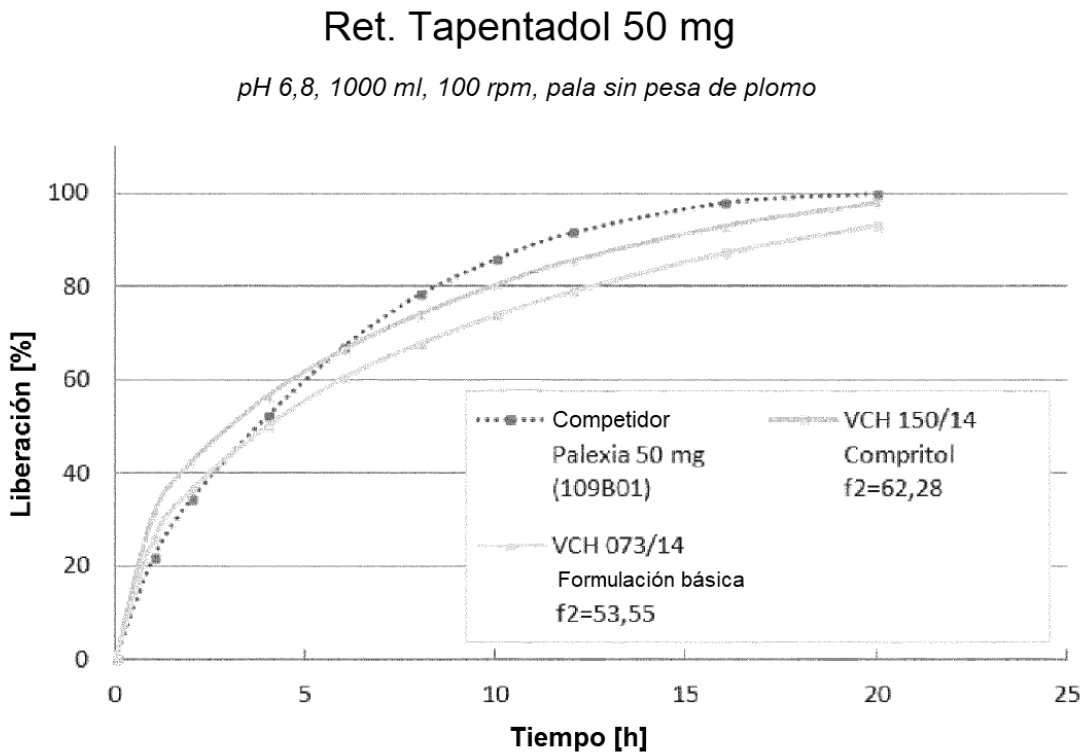


Fig. 15

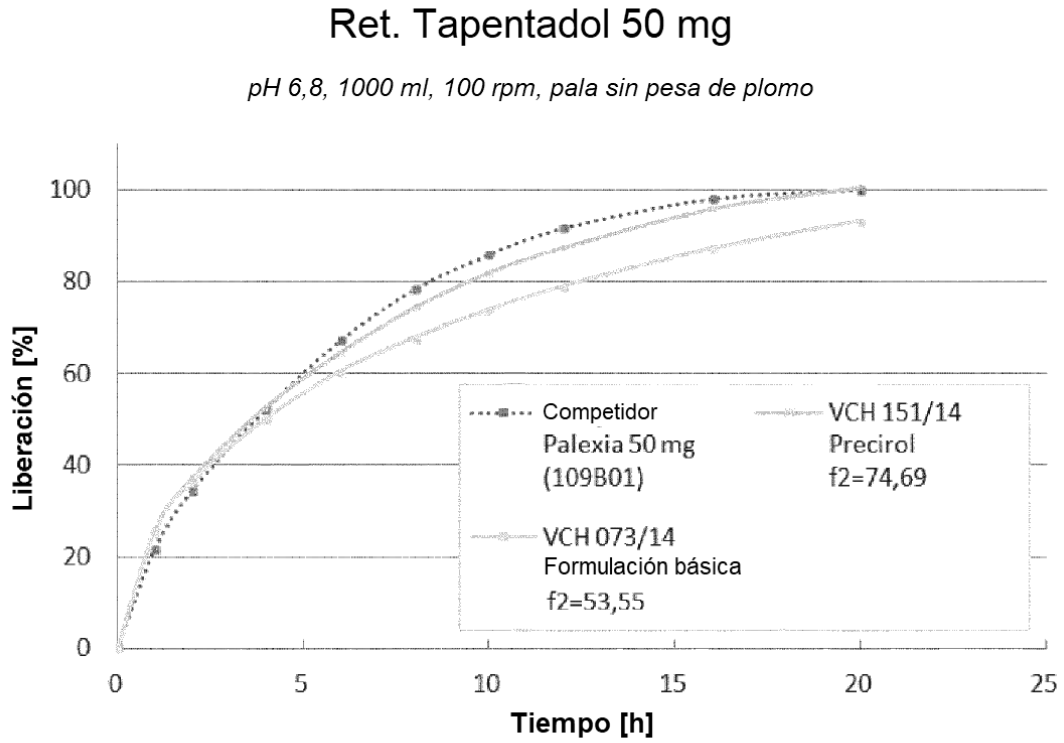


Fig. 16

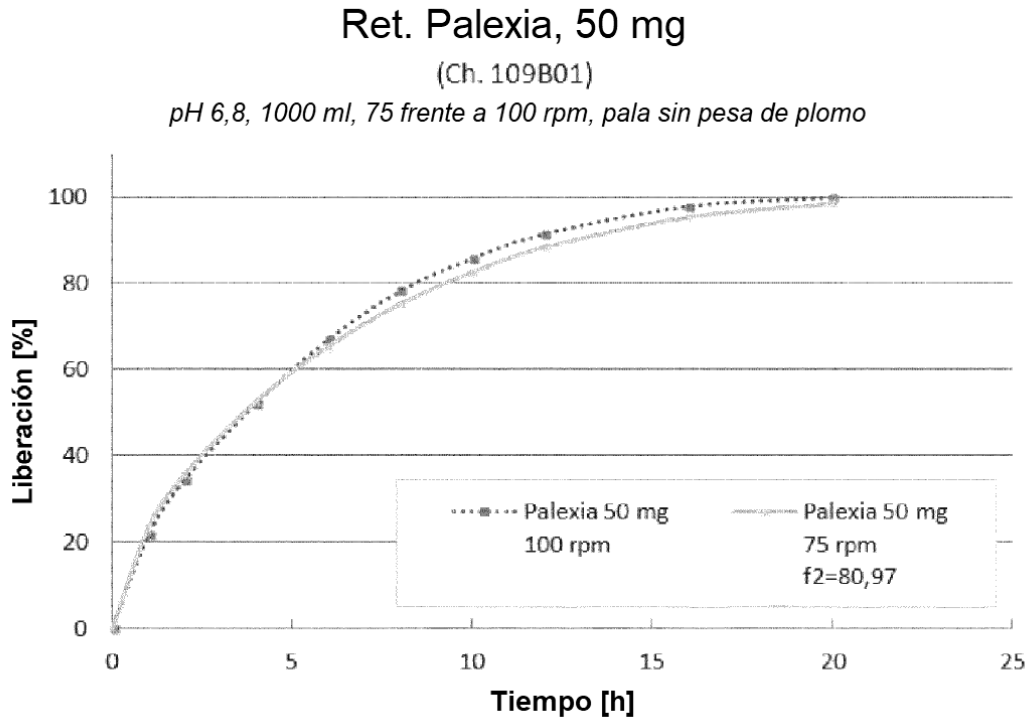


Fig. 17

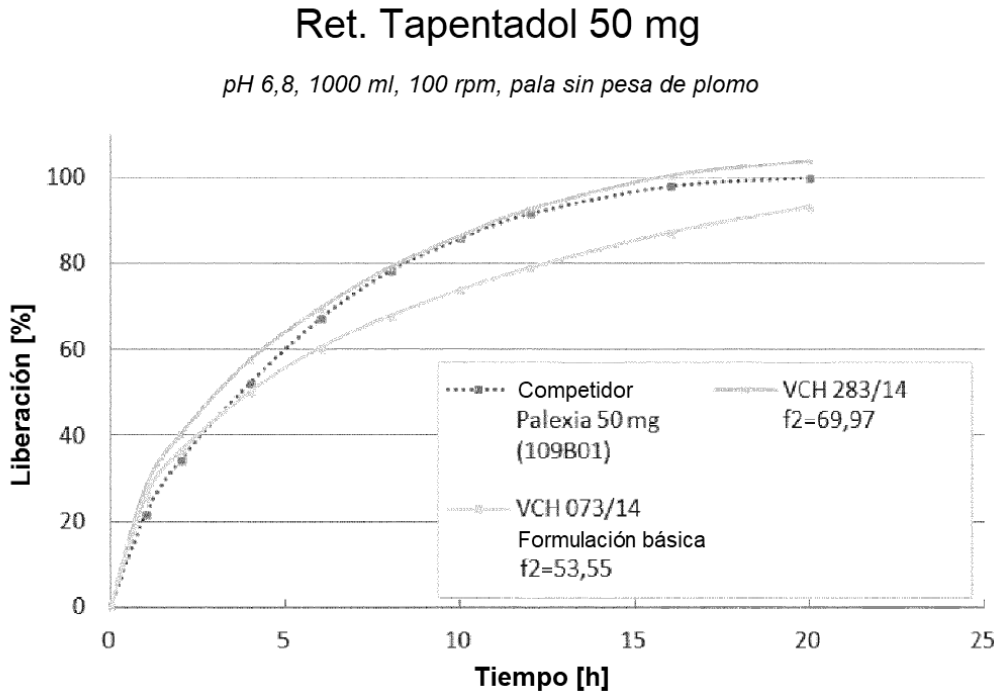


Fig. 17a

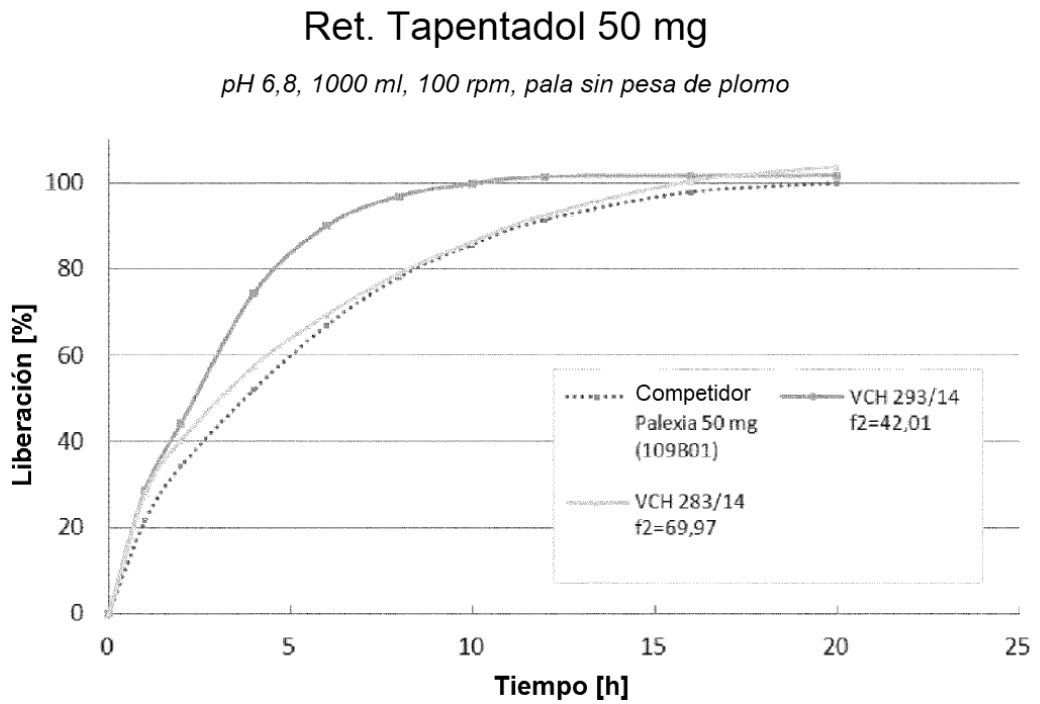


Fig. 18a

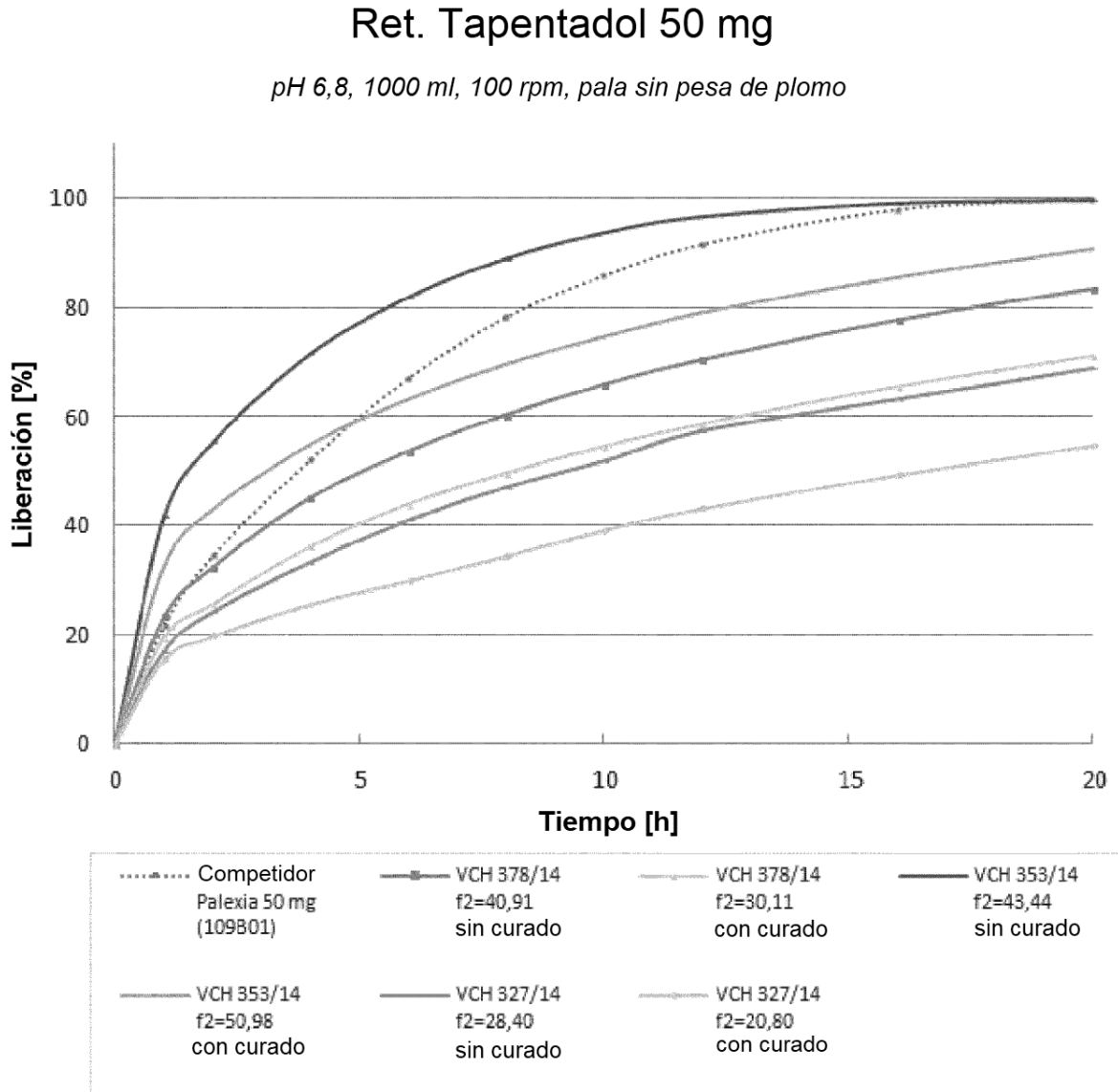


Fig. 18b

