

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 441 766**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

A61K 9/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.08.2006 E 06789964 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.10.2013 EP 1931315**

54 Título: **Formulaciones de nalbufina de liberación sostenida**

30 Prioridad:

24.08.2005 US 710772 P

10.02.2006 US 772466 P

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

06.02.2014

73 Titular/es:

ENDO PHARMACEUTICALS INC. (100.0%)

1400 Atwater Drive

Malvern, PA 19355, US

72 Inventor/es:

BAICHWAL, ANAND R.;

GOLIBER, PHILIP A.;

CARPANZANO, ANTHONY E.;

SCIASCIA, THOMAS;

DIEHL, DONALD, II y

VOGLER, BRIAN

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 441 766 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

Formulaciones de nalbufina de liberación sostenida

5 CAMPO DE LA INVENCION

10 La invención proporciona formulaciones orales de nalbufina de liberación sostenida y sales farmacéuticamente aceptables de esta; métodos para preparar las formulaciones de nalbufina de liberación sostenida y sales farmacéuticamente aceptables de esta; y métodos para emplear las formulaciones de nalbufina de liberación sostenida y sales farmacéuticamente aceptables de esta para tratar pacientes que padecen dolor.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 El dolor es el síntoma que se manifiesta con más frecuencia y supone un problema clínico común al cual se enfrentan los médicos. Muchos millones de personas en los Estados Unidos padecen dolor que se gestiona de forma inadecuada o se trata crónicamente de forma insuficiente. La utilidad clínica de las propiedades analgésicas de los opioides ha sido reconocida durante siglos y tanto la morfina como sus derivados se han utilizado extensamente para la analgesia durante décadas en varios estados clínicos del dolor.

20 El clorhidrato de nalbufina (clorhidrato de 17-(ciclobutilmetil)-4,5 α -epoximorfinan-3,6 α ,14-triol) es un analgésico agonista-antagonista opioide sintético que pertenece a la clase de opioides de los fenantrenos. La nalbufina está relacionada con el antagonista opioide naloxona y también con el analgésico opioide oximorfona. Endo Pharmaceuticals comercializa el clorhidrato de nalbufina en los Estados Unidos con el nombre comercial Nubain[®] y este es principalmente un analgésico agonista kappa/antagonista parcial mu.

25 Aunque se ha estudiado la administración oral de nalbufina (Lo, MW et al. "The Disposition and Bioavailability of Intravenous and Oral Nalbuphine in Healthy Volunteers", J. Clin. Pharmacol. 27:866-873 (1987); Aitkenhead, AR et al. "The Pharmacokinetics of Oral and Intravenous Nalbuphine in Healthy Volunteers, Br. J. Clin. Pharmacol. 25:264-288 (1988); Jaillon P, et al. "Pharmacokinetics of Nalbuphine in Infants, Young Healthy Volunteers, and Elderly Patients", Clin. Pharmacol. Ther. 46:226-233 (1989)), nunca se ha aprobado su comercialización. Actualmente, la nalbufina se comercializa solamente como inyección (10 mg/mL en viales de dosis múltiples de 10 mL; 20 mg/mL en viales de dosis múltiples de 10 mL; 10 mg/mL en ampollas de 1 mL; 20 mg/mL en ampollas de 1 mL) para administración intramuscular, subcutánea e intravenosa. Yen et al. (Int. J. Pharm. 220 (2001) 91-99) describen microesferas de PLGA para inyección con carga de nalbufina.

35 El intervalo de dosificación para la inyección de nalbufina es de aproximadamente cada tres a seis horas. Aunque se ha descrito que la semivida tras la administración oral de nalbufina de liberación inmediata es un poco más larga (de aproximadamente cinco a siete horas), el efecto farmacológico generalmente desaparece hacia el final de la ventana terapéutica.

40 COMPENDIO DE LA INVENCION

45 La invención proporciona composiciones orales que incluyen nalbufina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y un sistema de suministro de liberación sostenida que incluye al menos un compuesto hidrófilo, al menos un agente reticulante y al menos un diluyente farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1. El sistema de suministro de liberación sostenida puede incluir además uno o más compuestos reticulantes adicionales.

50 La invención también proporciona composiciones que incluyen nalbufina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y un sistema de suministro de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 1. El sistema de suministro de liberación sostenida incluye al menos un compuesto hidrófilo, al menos un compuesto reticulante catiónico y al menos un diluyente farmacéutico. El sistema de suministro de liberación sostenida puede incluir además uno o más compuestos reticulantes adicionales.

55 La invención proporciona además composiciones multicapa que incluyen nalbufina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y un sistema de suministro de liberación sostenida. La formulación incluye una primera capa y una segunda capa. La primera capa incluye una formulación de liberación inmediata de clorhidrato de nalbufina o una sal farmacéuticamente aceptable de este, mientras que la segunda capa incluye una formulación de liberación prolongada de nalbufina o una sal farmacéuticamente aceptable de nalbufina. En este aspecto, la primera capa incluye nalbufina o una sal farmacéuticamente aceptable de nalbufina y la segunda capa incluye nalbufina o una sal farmacéuticamente aceptable de nalbufina y un sistema de suministro de liberación sostenida. La primera capa incluye opcionalmente un sistema de suministro de liberación sostenida. En una realización, la segunda capa incluye aproximadamente 45 mg de nalbufina o una sal farmacéuticamente aceptable de nalbufina y de aproximadamente 110 mg a aproximadamente 150 mg de un sistema de suministro de liberación sostenida; y la primera capa incluye de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 20 mg de nalbufina o una sal farmacéuticamente aceptable de

nalbufina y, opcionalmente, de aproximadamente 3 mg a aproximadamente 19 mg de un sistema de suministro de liberación sostenida. En otra realización, la segunda capa incluye aproximadamente 45 mg de nalbufina o una sal farmacéuticamente aceptable de nalbufina y de aproximadamente 110 mg a aproximadamente 150 mg de un sistema de suministro de liberación sostenida; y la primera capa incluye de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 20 mg de nalbufina o una sal farmacéuticamente aceptable de nalbufina. En esta realización, la primera capa no incluye ningún sistema de suministro de liberación sostenida. En algunas realizaciones, el sistema de suministro de liberación sostenida incluye de aproximadamente un 12% a un 42% en peso de goma de algarrobo, de aproximadamente un 8% a aproximadamente un 28% en peso de goma xantana, de aproximadamente un 20% a aproximadamente un 70% en peso de manitol y de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 20% en peso de sulfato de calcio dihidratado.

En un aspecto, la invención proporciona una forma farmacéutica unitaria oral que incluye nalbufina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta. La forma farmacéutica oral proporciona un efecto analgésico durante un periodo de al menos aproximadamente 12 horas. En algunas realizaciones, la forma farmacéutica oral proporciona un nivel de nalbufina en suero sanguíneo caracterizado por uno o más máximos seguidos de una región plana. En algunas realizaciones, la forma farmacéutica oral se caracteriza por que libera un 75-100% de nalbufina después de aproximadamente 12 horas, según se determina utilizando un Aparato III de USP a 15 dpm en un tampón de pH 6.8 a 37 °C.

En un aspecto, la invención proporciona una forma farmacéutica unitaria oral de un medicamento que incluye una dosificación uniforme de nalbufina y un sistema de suministro de liberación sostenida. La forma farmacéutica unitaria oral se caracteriza por que la forma farmacéutica se desgasta de manera que se libera nalbufina en uno o más máximos seguidos de una región plana.

La invención también proporciona métodos para tratar el dolor en pacientes mediante la administración de una cantidad eficaz de cualquiera de las composiciones de la invención. El dolor puede ser de moderado a grave. En algunas realizaciones, el dolor es un dolor agudo, dolor crónico, dolor nociceptivo, dolor neuropático, dolor visceral o dolor idiopático.

La invención también proporciona métodos para preparar tales composiciones.

Estos y otros aspectos de la invención se describen detalladamente en la presente.

DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Se tendrá una visión más completa de la invención y de muchas de sus ventajas haciendo referencia a la descripción de la invención, considerada junto con los siguientes dibujos, que se presentan con fines ilustrativos solamente y no se pretende que sean limitantes, y en los cuales:

La Figura 1 es una representación gráfica del logaritmo de la concentración de nalbufina en plasma media frente al tiempo para numerosas composiciones de nalbufina que se describen en la presente.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La invención proporciona formulaciones orales de nalbufina de liberación sostenida que incluyen una cantidad de nalbufina eficaz como analgésico o una sal farmacéuticamente aceptable de esta. Las formulaciones orales de liberación sostenida de la invención proporcionan una liberación controlada del fármaco durante un periodo más largo que el observado para formulaciones orales de liberación inmediata o inyectables (p. ej., al menos aproximadamente 8-12 horas). De este modo, al reducir la frecuencia de la dosificación, la invención proporciona el potencial para obtener una mayor comodidad para el paciente. La frecuencia de dosificación más baja también tiene el potencial de proporcionar unos efectos secundarios reducidos, porque el paciente puede estar expuesto a concentraciones máximas más bajas del fármaco con el tiempo.

La invención proporciona composiciones que incluyen nalbufina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y un sistema de suministro de liberación sostenida. El sistema de suministro de liberación sostenida incluye (i) al menos un compuesto hidrófilo, al menos un agente reticulante y al menos un diluyente farmacéutico; (ii) al menos un compuesto hidrófilo, al menos un agente reticulante, al menos un diluyente farmacéutico y al menos un agente reticulante catiónico diferente del primer agente reticulante; o (iii) al menos un compuesto hidrófilo, al menos un compuesto reticulante catiónico y al menos un diluyente farmacéutico.

La nalbufina se puede dispersar de forma homogénea en el sistema de suministro de liberación sostenida. En algunas realizaciones, la nalbufina o la sal farmacéuticamente aceptable de esta está presente en la composición en una cantidad de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 200 mg; de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 150 mg; de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 125 mg; o de aproximadamente 1 mg a

aproximadamente 100 mg. En algunas realizaciones, la nalbufina o la sal farmacéuticamente aceptable de esta está presente en la composición en una cantidad de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 80 mg; de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 70 mg; de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 60 mg; de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 80 mg; de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 70 mg; o de aproximadamente 45 mg a aproximadamente 60 mg. En una realización, la nalbufina o la sal farmacéuticamente aceptable de esta está presente en la composición en una cantidad de aproximadamente 20 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 140 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 160 mg, aproximadamente 175 mg, aproximadamente 180 mg o aproximadamente 200 mg. En otra realización, la nalbufina o la sal farmacéuticamente aceptable de esta está presente en la composición en una cantidad de aproximadamente 45 mg.

En algunas realizaciones, el sistema de suministro de liberación sostenida está presente en la composición en una cantidad de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 420 mg; de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 225 mg; de aproximadamente 21 mg a aproximadamente 198 mg; de aproximadamente 80 mg a aproximadamente 200 mg; de aproximadamente 80 mg a aproximadamente 220 mg; de aproximadamente 90 mg a aproximadamente 210 mg; de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 200 mg; de aproximadamente 110 mg a aproximadamente 190 mg; de aproximadamente 120 mg a aproximadamente 180 mg; de aproximadamente 130 mg a aproximadamente 170 mg; de aproximadamente 140 mg a aproximadamente 160 mg; de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 60 mg; de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 180 mg; de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 180 mg, de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 150 mg, de aproximadamente 80 mg a aproximadamente 160 mg, de aproximadamente 90 mg a aproximadamente 150 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 140 mg, de aproximadamente 110 mg a aproximadamente 130 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 300 mg o de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 250 mg. En una realización, el sistema de suministro de liberación sostenida está presente en la composición en una cantidad de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 150 mg. En algunas realizaciones, el sistema de suministro de liberación sostenida está presente en la composición en una cantidad de aproximadamente 30 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 110 mg, aproximadamente 112 mg, aproximadamente 115 mg, aproximadamente 117 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 130 mg, aproximadamente 135 mg, aproximadamente 140 mg, aproximadamente 145 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 160 mg, aproximadamente 170 mg, aproximadamente 180 mg, aproximadamente 190 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 210 mg, aproximadamente 220 mg, aproximadamente 225 mg, aproximadamente 230 mg, aproximadamente 240 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 260 mg, aproximadamente 270 mg, aproximadamente 280 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 320 mg, aproximadamente 340 mg, aproximadamente 360 mg, aproximadamente 380 mg, aproximadamente 400 mg o aproximadamente 420 mg. En otra realización, el sistema de suministro de liberación sostenida está presente en la composición en una cantidad de aproximadamente 112 mg. El término "nalbufina" incluye nalbufina, metabolitos de esta, derivados de esta y/o sales farmacéuticamente aceptables de esta. Los metabolitos de nalbufina incluyen, por ejemplo, el metabolito conjugado de tipo glucurónido y metabolitos obtenidos a partir de la metilación de la nalbufina, su oxidación/deshidrogenación, hidroxilación, doble hidroxilación, triple hidroxilación, metilación oxidativa, conjugación con glucósidos, conjugación con glucurónidos y conjugación con hidroxilglucurónidos. Los isómeros incluyen el epímero C-6 β de la nalbufina (Mallinckrodt, Paquete técnico del clorhidrato de nalbufina, agosto de 2003).

En las composiciones de la invención, la proporción de nalbufina o la sal farmacéuticamente aceptable de esta respecto al sistema de suministro de liberación sostenida es generalmente de aproximadamente 4:1 a aproximadamente 1:25. En algunas realizaciones, la proporción de nalbufina o la sal farmacéuticamente aceptable de esta respecto al sistema de suministro de liberación sostenida es generalmente de aproximadamente 2.5:1 a aproximadamente 1:4. En algunas realizaciones, la proporción de nalbufina o la sal farmacéuticamente aceptable de esta respecto al sistema de suministro de liberación sostenida es generalmente de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 1:5, de aproximadamente 4:1 a aproximadamente 1:4, de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 1:3, de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1:2, de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:5, de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:4, de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:3, de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1.2 y de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 1:3. En algunas realizaciones, la proporción de nalbufina o la sal farmacéuticamente aceptable de esta respecto al sistema de suministro de liberación sostenida es de aproximadamente 1:1, aproximadamente 1:2, aproximadamente 1:2.5, aproximadamente 1:3, aproximadamente 1:4 o aproximadamente 1:5.

En una realización, el o los compuestos hidrófilos están presentes en el sistema de suministro de liberación sostenida en una cantidad de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 80% en peso; el o los agentes reticulantes están presentes en el sistema de suministro de liberación sostenida en una cantidad de aproximadamente un 0.5% a aproximadamente un 80% en peso; y el o los diluyentes farmacéuticos están presentes en el sistema de suministro de liberación sostenida en una cantidad de aproximadamente un 20% a

aproximadamente un 80% en peso. En otra realización, el o los compuestos hidrófilos están presentes en el sistema de suministro de liberación sostenida en una cantidad de aproximadamente un 8% a aproximadamente un 31% en peso; el o los agentes reticulantes están presentes en el sistema de suministro de liberación sostenida en una cantidad de aproximadamente un 12% a aproximadamente un 47% en peso; y el o los diluyentes farmacéuticos están presentes en el sistema de suministro de liberación sostenida en una cantidad de aproximadamente un 20% a aproximadamente un 78% en peso. En otra realización, el o los compuestos hidrófilos están presentes en el sistema de suministro de liberación sostenida en una cantidad de aproximadamente un 10% a aproximadamente un 20% en peso; el o los agentes reticulantes están presentes en el sistema de suministro de liberación sostenida en una cantidad de aproximadamente un 15% a aproximadamente un 25% en peso; y el o los diluyentes farmacéuticos están presentes en el sistema de suministro de liberación sostenida en una cantidad de aproximadamente un 50% a aproximadamente un 85% en peso. En algunas realizaciones, el o los compuestos hidrófilos están presentes en el sistema de suministro de liberación sostenida en una cantidad de aproximadamente un 8%, aproximadamente un 9%, aproximadamente un 10%, aproximadamente un 11%, aproximadamente un 12%, aproximadamente un 13%, aproximadamente un 14%, aproximadamente un 15%, aproximadamente un 16%, aproximadamente un 17%, aproximadamente un 18%, aproximadamente un 19%, aproximadamente un 20%, aproximadamente un 22%, aproximadamente un 24%, aproximadamente un 26%, aproximadamente un 28% o aproximadamente un 30% en peso; el o los agentes reticulantes están presentes en el sistema de suministro de liberación sostenida en una cantidad de aproximadamente un 10%, aproximadamente un 11%, aproximadamente un 12%, aproximadamente un 13%, aproximadamente un 14%, aproximadamente un 15%, aproximadamente un 16%, aproximadamente un 17%, aproximadamente un 18%, aproximadamente un 19%, aproximadamente un 20%, aproximadamente un 22%, aproximadamente un 24%, aproximadamente un 26%, aproximadamente un 28%, aproximadamente un 30%, aproximadamente un 32%, aproximadamente un 33%, aproximadamente un 34% o aproximadamente un 35% en peso; y el o los diluyentes farmacéuticos están presentes en el sistema de suministro de liberación sostenida en una cantidad de aproximadamente un 40%, aproximadamente un 45%, aproximadamente un 50%, aproximadamente un 55%, aproximadamente un 60%, aproximadamente un 65%, aproximadamente un 70%, aproximadamente un 80% o aproximadamente un 85% en peso. En algunas realizaciones, el o los compuestos hidrófilos están presentes en el sistema de suministro de liberación sostenida en una cantidad de aproximadamente un 10%, aproximadamente un 11%, aproximadamente un 12%, aproximadamente un 13%, aproximadamente un 14%, aproximadamente un 15%, aproximadamente un 16%, aproximadamente un 17%, aproximadamente un 18%, aproximadamente un 19% o aproximadamente un 20% en peso; el o los agentes reticulantes están presentes en el sistema de suministro de liberación sostenida en una cantidad de aproximadamente un 15%, aproximadamente un 16%, aproximadamente un 17%, aproximadamente un 18%, aproximadamente un 19%, aproximadamente un 20% o aproximadamente un 22% en peso; y el o los diluyentes farmacéuticos están presentes en el sistema de suministro de liberación sostenida en una cantidad de aproximadamente un 55%, aproximadamente un 60%, aproximadamente un 65%, aproximadamente un 70%, aproximadamente un 80% o aproximadamente un 85% en peso. En una realización, el o los compuestos hidrófilos están presentes en el sistema de suministro de liberación sostenida en una cantidad de aproximadamente un 8%, aproximadamente un 12% o aproximadamente un 20% en peso; el o los agentes reticulantes están presentes en el sistema de suministro de liberación sostenida en una cantidad de aproximadamente un 12%, aproximadamente un 18% o aproximadamente un 30% en peso; y el o los diluyentes farmacéuticos están presentes en el sistema de suministro de liberación sostenida en una cantidad de aproximadamente un 40%, aproximadamente un 60% o aproximadamente un 70% en peso.

En una realización, la nalbufina adopta la forma de cualquier sal farmacéuticamente aceptable conocida en la técnica. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, sin carácter limitante, el ácido clorhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, bromhídrico, malérico, málico, ascórbico, cítrico, tartárico, pamoico, láurico, esteárico, palmítico, oleico, mirístico, Laurilsulfúrico, naftalenosulfónico, linoleico, linolénico y similares. Una realización incluye la sal clorhídrica de nalbufina.

El sistema de suministro de liberación sostenida incluye al menos un compuesto hidrófilo. El compuesto hidrófilo forma preferentemente una matriz que es un gel, la cual libera la nalbufina o la sal farmacéuticamente aceptable de esta con una velocidad sostenida cuando se expone a líquidos. La velocidad de liberación de la nalbufina o la sal farmacéuticamente aceptable de esta a partir de la matriz que es un gel depende del coeficiente de reparto del fármaco entre los componentes de la matriz que es un gel y la fase acuosa en el aparato gastrointestinal. En las composiciones de la invención, la proporción en peso de nalbufina respecto al compuesto hidrófilo está comprendida generalmente en el intervalo de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 1:10, de aproximadamente 9:1 a aproximadamente 1:9, de aproximadamente 8:1 a aproximadamente 1:8, de aproximadamente 7:1 a aproximadamente 1:7, de aproximadamente 6:1 a aproximadamente 1:6, de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 1:5, de aproximadamente 4:1 a aproximadamente 1:4, de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 1:3 y de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1:2. En algunas realizaciones, la proporción en peso de nalbufina respecto al compuesto hidrófilo está comprendida en el intervalo de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 1:1, de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 2:1, de aproximadamente 9:1 a aproximadamente 1:1, de aproximadamente 8:1 a aproximadamente 1:1, de aproximadamente 7:1 a aproximadamente 1:1, de aproximadamente 6:1 a aproximadamente 1:1, de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 1:1, de aproximadamente 4:1 a aproximadamente 1:1, de aproximadamente 3:1 a

- aproximadamente 1:1 y de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1:1. En algunas realizaciones, la proporción en peso de nalbufina respecto al compuesto hidrófilo está comprendida en el intervalo de aproximadamente 6:1 a aproximadamente 1:1, de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 2:1, de aproximadamente 4:1 a aproximadamente 3:1, de aproximadamente 4:1 a aproximadamente 2:1 y de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 2:1. En algunas realizaciones, la proporción en peso de nalbufina respecto al compuesto hidrófilo es de aproximadamente 5:1, aproximadamente 4.5:1, aproximadamente 4.4:1, aproximadamente 4:1, aproximadamente 3.5:1, aproximadamente 3.3:1, aproximadamente 3:1, aproximadamente 2.5:1 y aproximadamente 2:1.
- 5
- 10 El sistema de suministro de liberación sostenida incluye generalmente el compuesto hidrófilo en una cantidad de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 80% en peso. En algunas realizaciones, el sistema de suministro de liberación sostenida incluye generalmente el compuesto hidrófilo en una cantidad de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 30%, de aproximadamente un 8% a aproximadamente un 31%, de aproximadamente un 10% a aproximadamente un 20%, de aproximadamente un 20% a aproximadamente un 60% o de aproximadamente un 40% a aproximadamente un 60% en peso. En una realización, el sistema de suministro de liberación sostenida incluye el compuesto hidrófilo en una cantidad de aproximadamente un 8% a aproximadamente un 31% en peso. En una realización, el sistema de suministro de liberación sostenida incluye el compuesto hidrófilo en una cantidad de aproximadamente un 10% a aproximadamente un 20% en peso. En algunas realizaciones, el sistema de suministro de liberación sostenida incluye el compuesto hidrófilo en una cantidad de aproximadamente un 10%, aproximadamente un 11%, aproximadamente un 12%, aproximadamente un 13%, aproximadamente un 14%, aproximadamente un 15%, aproximadamente un 16%, aproximadamente un 17%, aproximadamente un 18%, aproximadamente un 19% o aproximadamente un 20% en peso. En una realización, el sistema de suministro de liberación sostenida incluye el compuesto hidrófilo en una cantidad de aproximadamente un 12% en peso. En una realización, el sistema de suministro de liberación sostenida incluye el compuesto hidrófilo en una cantidad de aproximadamente un 8% en peso. En una realización, el sistema de suministro de liberación sostenida incluye el compuesto hidrófilo en una cantidad de aproximadamente un 20% en peso. En una realización, el sistema de suministro de liberación sostenida incluye el compuesto hidrófilo en una cantidad de aproximadamente un 28% en peso.
- 15
- 20
- 25
- 30 El compuesto hidrófilo es cualquier compuesto conocido en la técnica por ser hidrófilo. Los ejemplos de compuestos hidrófilos incluyen, sin carácter limitante, gomas, éteres de celulosa, resinas acrílicas, polivinilpirrolidona, compuestos derivados de proteínas y mezclas de estos. Los ejemplos de gomas incluyen, sin carácter limitante, gomas de heteropolisacáridos y gomas de homopolisacáridos tales como la goma xantana, tragacanto, pectinas, acacia, karaya, alginatos, agar, guar, guar hidroxipropílico, carragenano, gomas de algarrobo y gomas gelanas. Los ejemplos de éteres de celulosa incluyen, sin carácter limitante, hidroxialquilcelulosas y carboxialquilcelulosas. En algunas realizaciones, los éteres de celulosa incluyen hidroxietilcelulosas, hidroxipropilcelulosas, hidroxipropilmetilcelulosas, carboximetilcelulosas y mezclas de estas. Los ejemplos de resinas acrílicas incluyen, sin carácter limitante, polímeros y copolímeros de ácido acrílico, ácido metacrílico, acrilato de metilo y metacrilato de metilo. En algunas realizaciones, el compuesto hidrófilo es una goma. En otras realizaciones, el compuesto hidrófilo es una goma de heteropolisacáridos. En realizaciones adicionales, el compuesto hidrófilo es una goma xantana o un derivado de esta. Los derivados de la goma xantana incluyen, sin carácter limitante, por ejemplo, goma xantana desacetilada, los ésteres carboximetílicos de la goma xantana y los ésteres propilenglicólicos de la goma xantana.
- 35
- 40
- 45 En otro aspecto, el sistema de suministro de liberación sostenida incluye además al menos un agente reticulante. En una realización, el agente reticulante es un compuesto capaz de reticular el compuesto hidrófilo para formar una matriz que sea un gel en presencia de líquidos. El término "líquidos", tal como se utiliza en la presente, incluye, por ejemplo, fluidos gastrointestinales y soluciones acuosas tales como las que se utilizan para pruebas de disolución in vitro. El sistema de suministro de liberación sostenida incluye generalmente el agente reticulante en una cantidad de aproximadamente un 0.5% a aproximadamente un 80% en peso. En una realización, el sistema de suministro de liberación sostenida incluye generalmente el agente reticulante en una cantidad de aproximadamente un 12% a aproximadamente un 47% en peso. En otra realización, el sistema de suministro de liberación sostenida incluye generalmente el agente reticulante en una cantidad de aproximadamente un 20% a aproximadamente un 30% en peso. En una realización, el sistema de suministro de liberación sostenida incluye generalmente el agente reticulante en una cantidad de aproximadamente un 15% a aproximadamente un 25% en peso. En algunas realizaciones, el o los agentes reticulantes están presentes en el sistema de suministro de liberación sostenida en una cantidad de aproximadamente un 15%, aproximadamente un 16%, aproximadamente un 17%, aproximadamente un 18%, aproximadamente un 19%, aproximadamente un 20%, aproximadamente un 21%, aproximadamente un 22%, aproximadamente un 23%, aproximadamente un 24% o aproximadamente un 25% en peso. En una realización, el sistema de suministro de liberación sostenida incluye el agente reticulante en una cantidad de aproximadamente un 18% en peso. En una realización, el sistema de suministro de liberación sostenida incluye el agente reticulante en una cantidad de aproximadamente un 12% en peso. En una realización, el sistema de suministro de liberación sostenida incluye el agente reticulante en una cantidad de aproximadamente un 30% en peso. En una realización, el sistema de suministro de liberación sostenida incluye el agente reticulante en una cantidad de aproximadamente un 42% en peso.
- 50
- 55
- 60

Los ejemplos de agentes reticulantes incluyen homopolisacáridos. Los ejemplos de homopolisacáridos incluyen, sin carácter limitante, gomas de galactomanano tales como goma guar, goma guar hidroxipropílica y goma de algarrobo. En algunas realizaciones, el agente reticulante es una goma de algarrobo o una goma guar. En otras realizaciones, el agente reticulante es un hidrocoloide o un derivado del ácido alginico.

5 En algunas realizaciones, cuando el sistema de suministro de liberación sostenida incluye al menos un compuesto hidrófilo y al menos un agente reticulante, la proporción en peso del compuesto hidrófilo respecto al agente reticulante es de aproximadamente 1:9 a aproximadamente 9:1, de aproximadamente 1:8 a aproximadamente 8:1, de aproximadamente 1:7 a aproximadamente 7:1, de aproximadamente 1:6 a aproximadamente 6:1, de aproximadamente 1:5 a aproximadamente 5:1, de aproximadamente 1:4 a aproximadamente 4:1, de aproximadamente 1:3 a aproximadamente 3:1 o de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 2:1. En algunas realizaciones, la proporción en peso del compuesto hidrófilo respecto al agente reticulante es de aproximadamente 1:5, aproximadamente 1:4.5, aproximadamente 1:4, aproximadamente 1:3.5, aproximadamente 1:3, aproximadamente 1:2.5, aproximadamente 1:2, aproximadamente 1:1.5 y aproximadamente 1:1.

15 Cuando el sistema de suministro de liberación sostenida incluye al menos un compuesto hidrófilo y al menos un agente reticulante, la proporción en peso de la nalbufina o la sal farmacéuticamente aceptable de esta respecto a la suma del o los compuestos hidrófilos y el o los agentes reticulantes es de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 1:10, de aproximadamente 9:1 a aproximadamente 1:9, de aproximadamente 8:1 a aproximadamente 1:8, de aproximadamente 7:1 a aproximadamente 1:7, de aproximadamente 6:1 a aproximadamente 1:6, de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 1:5, de aproximadamente 4:1 a aproximadamente 1:4, de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 1:3 o de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1:2. En algunas realizaciones, la proporción en peso de la nalbufina o la sal farmacéuticamente aceptable de esta respecto a la suma del o los compuestos hidrófilos y el o los agentes reticulantes es de aproximadamente 4:1 a aproximadamente 1:1, de aproximadamente 4:1 a aproximadamente 1:1.5, de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 1:1 o de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1:1. En una realización, la proporción de la nalbufina o la sal farmacéuticamente aceptable de esta respecto a la suma del o los compuestos hidrófilos y el o los agentes reticulantes es de aproximadamente 5:1, aproximadamente 4:1 (es decir, 1:0.25), aproximadamente 3.5:1, aproximadamente 3:1, aproximadamente 2.5:1, aproximadamente 2:1 (es decir, 1:0.5), aproximadamente 1.9:1, aproximadamente 1.8:1, aproximadamente 1.7:1, aproximadamente 1.6:1, aproximadamente 1.5:1, aproximadamente 1.4:1, aproximadamente 1.3:1, aproximadamente 1.2:1, aproximadamente 1.1:1, aproximadamente 1:1, aproximadamente 1:1.5, aproximadamente 1:2, aproximadamente 1:3 (es decir, 1:0.75), aproximadamente 1:4 y aproximadamente 1:5.

35 El sistema de suministro de liberación sostenida incluye además uno o más diluyentes farmacéuticos conocidos en la técnica. Los ejemplos de diluyentes farmacéuticos incluyen, sin carácter limitante, monosacáridos, disacáridos, alcoholes polihídricos y mezclas de estos. En algunas realizaciones, los diluyentes farmacéuticos incluyen, por ejemplo, almidón, manitol, lactosa, dextrosa, sacarosa, celulosa microcristalina, sorbitol, xilitol, fructosa y mezclas de estos. En algunas realizaciones, el diluyente farmacéutico es hidrosoluble. Los ejemplos no limitantes de diluyentes farmacéuticos hidrosolubles incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa o mezclas de estas. La proporción en peso del diluyente farmacéutico respecto al compuesto hidrófilo es generalmente de aproximadamente 1:9 a aproximadamente 9:1, de aproximadamente 1:8 a aproximadamente 8:1, de aproximadamente 1:7 a aproximadamente 7:1, de aproximadamente 1:6 a aproximadamente 6:1, de aproximadamente 1:5 a aproximadamente 5:1, de aproximadamente 1:4 a aproximadamente 4:1, de aproximadamente 1:3 a aproximadamente 3:1 o de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 2:1. En algunas realizaciones, la proporción en peso del diluyente farmacéutico respecto al compuesto hidrófilo es de aproximadamente 9:1 a aproximadamente 1:1.5. En algunas realizaciones, la proporción en peso del diluyente farmacéutico respecto al compuesto hidrófilo es de aproximadamente 9:1, aproximadamente 8.75:1, aproximadamente 8.5:1, aproximadamente 8.25:1, aproximadamente 8:1, aproximadamente 7.5:1, aproximadamente 7:1, aproximadamente 6.5:1, aproximadamente 6:1, aproximadamente 5.5:1, aproximadamente 5:1, aproximadamente 4.5:1, aproximadamente 4:1, aproximadamente 3.5:1, aproximadamente 3:1; aproximadamente 2.5:1, aproximadamente 2:1, aproximadamente 1.5:1 o aproximadamente 1:1.

55 El sistema de suministro de liberación sostenida incluye generalmente uno o más diluyentes farmacéuticos en una cantidad de aproximadamente un 20% a aproximadamente un 80%, de aproximadamente un 30% a aproximadamente un 70%, de aproximadamente un 40% a aproximadamente un 70% o de aproximadamente un 40% a aproximadamente un 60%. En una realización, el sistema de suministro de liberación sostenida incluye uno o más diluyentes farmacéuticos en una cantidad de aproximadamente un 20% a aproximadamente un 70% en peso. En una realización, el sistema de suministro de liberación sostenida incluye uno o más diluyentes farmacéuticos en una cantidad de aproximadamente un 50% a aproximadamente un 85% en peso. En algunas realizaciones, el sistema de suministro de liberación sostenida incluye uno o más diluyentes farmacéuticos en una cantidad de aproximadamente un 55%, aproximadamente un 60%, aproximadamente un 65%, aproximadamente un 70%, aproximadamente un 80% o aproximadamente un 85% en peso. En una realización, el sistema de suministro de liberación sostenida incluye uno o más diluyentes farmacéuticos en una cantidad de aproximadamente un 20% en

5 peso. En una realización, el sistema de suministro de liberación sostenida incluye uno o más diluyentes farmacéuticos en una cantidad de aproximadamente un 30% en peso. En una realización, el sistema de suministro de liberación sostenida incluye uno o más diluyentes farmacéuticos en una cantidad de aproximadamente un 40% en peso. En una realización, el sistema de suministro de liberación sostenida incluye uno o más diluyentes farmacéuticos en una cantidad de aproximadamente un 50% en peso. En una realización, el sistema de suministro de liberación sostenida incluye uno o más diluyentes farmacéuticos en una cantidad de aproximadamente un 60% en peso. En una realización, el sistema de suministro de liberación sostenida incluye uno o más diluyentes farmacéuticos en una cantidad de aproximadamente un 70% en peso.

10 En un aspecto adicional, el sistema de suministro de liberación sostenida de la invención incluye uno o más compuestos reticulantes catiónicos. En algunas realizaciones, el o los compuestos reticulantes catiónicos se utilizan en lugar del agente reticulante. En algunas realizaciones, el o los compuestos reticulantes catiónicos se utilizan además del agente reticulante. En una realización, el o los compuestos reticulantes catiónicos se utilizan en una cantidad suficiente para reticular el compuesto hidrófilo con el fin de formar una matriz que sea un gel en presencia de líquidos. En algunas realizaciones, el o los compuestos reticulantes catiónicos están presentes en el sistema de suministro de liberación sostenida en una cantidad de aproximadamente un 0.5% a aproximadamente un 30%, de aproximadamente un 0.5% a aproximadamente un 25%, de aproximadamente un 0.5% a aproximadamente un 20%, de aproximadamente un 0.5% a aproximadamente un 15%, de aproximadamente un 0.5% a aproximadamente un 10% o de aproximadamente un 0.5% a aproximadamente un 5% en peso. En algunas realizaciones, el o los compuestos reticulantes catiónicos están presentes en el sistema de suministro de liberación sostenida en una cantidad de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 20%, de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 15%, de aproximadamente un 6% a aproximadamente un 14%, de aproximadamente un 7% a aproximadamente un 13%, de aproximadamente un 8% a aproximadamente un 12% o de aproximadamente un 9% a aproximadamente un 11% en peso. En algunas realizaciones, el o los compuestos reticulantes catiónicos están presentes en el sistema de suministro de liberación sostenida en una cantidad de aproximadamente un 5%, aproximadamente un 6%, aproximadamente un 7%, aproximadamente un 8%, aproximadamente un 9%, aproximadamente un 10%, aproximadamente un 11 %, aproximadamente un 12%, aproximadamente un 13%, aproximadamente un 14% o aproximadamente un 15% en peso. En una realización, el compuesto reticulante catiónico está presente en el sistema de suministro de liberación sostenida en una cantidad de aproximadamente un 10% en peso.

Los ejemplos de compuestos reticulantes catiónicos incluyen, sin carácter limitante, cationes metálicos monovalentes, cationes metálicos multivalentes y sales inorgánicas, que incluyen sulfatos, cloruros, boratos, bromuros, citratos, acetatos, lactatos de metales alcalinos y/o metales alcalinotérreos y mezclas de estos. Por ejemplo, el compuesto reticulante catiónico incluye, sin carácter limitante, uno o más de los siguientes: sulfato de calcio, cloruro de sodio, sulfato de potasio, carbonato de sodio, cloruro de litio, fosfato de tripotasio, borato de sodio, bromuro de potasio, fluoruro de potasio, bicarbonato de sodio, cloruro de calcio, cloruro de magnesio, citrato de sodio, acetato de sodio, lactato de calcio, sulfato de magnesio, fluoruro de sodio o mezclas de estos.

40 Cuando el sistema de suministro de liberación sostenida incluye al menos un compuesto hidrófilo y al menos un compuesto reticulante catiónico, la proporción en peso del compuesto hidrófilo respecto al compuesto reticulante catiónico está comprendida en el intervalo de aproximadamente 1:9 a aproximadamente 9:1, de aproximadamente 1:8 a aproximadamente 8:1, de aproximadamente 1:7 a aproximadamente 7:1, de aproximadamente 1:6 a aproximadamente 6:1, de aproximadamente 1:5 a aproximadamente 5:1, de aproximadamente 1:4 a aproximadamente 4:1, de aproximadamente 1:3 a aproximadamente 3:1 o de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 2:1. En una realización, la proporción en peso del compuesto hidrófilo respecto al compuesto reticulante catiónico está comprendida en el intervalo de aproximadamente 1:3 a aproximadamente 3:1. En algunas realizaciones, la proporción en peso del compuesto hidrófilo respecto al compuesto reticulante catiónico es de aproximadamente 3:1, aproximadamente 2.75:1, aproximadamente 2.5:1, aproximadamente 2.25:1, aproximadamente 2:1, aproximadamente 1.8:1, aproximadamente 1.6:1, aproximadamente 1.4:1, aproximadamente 1.2:1, aproximadamente 1:1, aproximadamente 1:1.25, aproximadamente 1:1.5 o aproximadamente 1:2. En una realización, la proporción en peso del compuesto hidrófilo respecto al compuesto reticulante catiónico es de aproximadamente 1:1.25. En una realización, la proporción en peso del compuesto hidrófilo respecto al compuesto reticulante catiónico es de aproximadamente 2:1. En una realización, la proporción en peso del compuesto hidrófilo respecto al compuesto reticulante catiónico es de aproximadamente 2.8:1.

60 En una realización, el o los compuestos hidrófilos están presentes en el sistema de suministro de liberación sostenida en una cantidad de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 80% en peso; el o los agentes reticulantes catiónicos están presentes en el sistema de suministro de liberación sostenida en una cantidad de aproximadamente un 0.5% a aproximadamente un 30% en peso; y el o los diluyentes farmacéuticos están presentes en el sistema de suministro de liberación sostenida en una cantidad de aproximadamente un 20% a aproximadamente un 80% en peso. En otra realización, el o los compuestos hidrófilos están presentes en el sistema de suministro de liberación sostenida en una cantidad de aproximadamente un 8% a aproximadamente un 30% en

40% de manitol y aproximadamente un 10% de sulfato de calcio dihidratado. En una realización, el sistema de suministro de liberación sostenida incluye aproximadamente un 42% de goma de algarrobo, aproximadamente un 28% de goma xantana, aproximadamente un 20% de manitol y aproximadamente un 10% de sulfato de calcio dihidratado.

5 Dos propiedades de los componentes de este sistema (p. ej., el o los compuestos hidrófilos y el o los agentes reticulantes; o el o los compuestos hidrófilos y el o los compuestos reticulantes catiónicos) los cuales forman una matriz que es un gel cuando se exponen a líquidos son una hidratación rápida de los compuestos/agentes y la capacidad de formar una matriz que sea un gel con una elevada resistencia del gel. Estas dos propiedades, las cuales son necesarias para obtener una matriz que sea un gel de liberación lenta, se maximizan en la invención mediante la combinación particular de compuestos (p. ej., el o los compuestos hidrófilos y el o los agentes reticulantes; o el o los compuestos hidrófilos y el o los compuestos reticulantes catiónicos). Por ejemplo, los compuestos hidrófilos (p. ej., goma xantana) presentan unas propiedades capilares excelentes que proporcionan una hidratación rápida. La combinación de los compuestos hidrófilos con materiales capaces de reticular la estructura ordenada helicoidal rígida del compuesto hidrófilo (p. ej., agentes reticulantes y/o agentes reticulantes catiónicos) actúa de este modo sinérgicamente para proporcionar una viscosidad más elevada de lo que cabría esperar (es decir, una resistencia elevada del gel) de la matriz que es un gel.

20 En algunas realizaciones, las composiciones descritas en la presente se mezclan además con uno o más agentes humectantes (p. ej., aceite de ricino polietoxilado, aceite de ricino hidrogenado polietoxilado, un ácido graso polietoxilado del aceite de ricino, un ácido graso polietoxilado del aceite de ricino hidrogenado), uno o más lubricantes (p. ej., estearato de magnesio, estearilfumarato de sodio y similares), uno o más agentes tamponantes, uno o más colorantes y/u otros ingredientes convencionales.

25 En algunas realizaciones, las composiciones descritas en la presente incluyen además un segundo compuesto hidrófilo. En algunas realizaciones, el segundo compuesto hidrófilo es un éter de celulosa. En algunas realizaciones, el segundo compuesto hidrófilo es una hidroxialquilcelulosa o una carboxialquilcelulosa. En algunas realizaciones, el segundo compuesto hidrófilo es una hidroxietilcelulosa, una hidroxipropilcelulosa, una hidroxipropilmetilcelulosa, una carboximetilcelulosa o una mezcla de estas. En algunas realizaciones, el segundo compuesto hidrófilo es una etilcelulosa o una cera (p. ej., que incluye, sin carácter limitante, alcohol cetílico, alcohol estearílico, cera blanca o cera de carnauba). El segundo compuesto hidrófilo está presente en la formulación en una cantidad comprendida en el intervalo de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 45%, de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 25%, de aproximadamente un 10% a aproximadamente un 20% o de aproximadamente un 12% a aproximadamente un 18% en peso. En algunas realizaciones, el segundo compuesto hidrófilo está presente en la formulación en una cantidad de aproximadamente un 5%, aproximadamente un 6%, aproximadamente un 7%, aproximadamente un 8%, aproximadamente un 9%, aproximadamente un 10%, aproximadamente un 11%, aproximadamente un 12%, aproximadamente un 13%, aproximadamente un 14%, aproximadamente un 15%, aproximadamente un 16%, aproximadamente un 17%, aproximadamente un 18%, aproximadamente un 19%, aproximadamente un 20%, aproximadamente un 21%, aproximadamente un 22%, aproximadamente un 23%, aproximadamente un 24%, aproximadamente un 25%, aproximadamente un 30%, aproximadamente un 35%, aproximadamente un 40% o aproximadamente un 45%.

45 En algunas realizaciones, la proporción en peso del segundo compuesto hidrófilo respecto a la nalbufina o la sal farmacéuticamente aceptable está comprendida en un intervalo de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 1:5, de aproximadamente 4:1 a aproximadamente 1:4, de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 1:3, de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1:2, de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:3 o de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:2. En algunas realizaciones, la proporción en peso del segundo compuesto hidrófilo respecto a la nalbufina o la sal farmacéuticamente aceptable es de aproximadamente 5:1, aproximadamente 4:1, aproximadamente 3:1, aproximadamente 2:1, aproximadamente 1:1, aproximadamente 1:2, aproximadamente 1:3, aproximadamente 1:4 o aproximadamente 1:5.

55 En algunas realizaciones, la proporción en peso del segundo compuesto hidrófilo respecto al sistema de suministro de liberación sostenida está comprendida en el intervalo de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 1:10, de aproximadamente 8:1 a aproximadamente 1:8, de aproximadamente 6:1 a aproximadamente 1:6, de aproximadamente 4:1 a aproximadamente 1:4, de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1:3, de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:10, de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:6 o de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 1:6. En algunas realizaciones, la proporción en peso del segundo compuesto hidrófilo respecto al sistema de suministro de liberación sostenida es de aproximadamente 10:1, aproximadamente 8:1, aproximadamente 6:1, aproximadamente 4:1, aproximadamente 2:1, aproximadamente 1:1, aproximadamente 1:1.5, aproximadamente 1:2, aproximadamente 1:2.5, aproximadamente 1:3, aproximadamente 1:4, aproximadamente 1:5, aproximadamente 1:6, aproximadamente 1:7, aproximadamente 1:8, aproximadamente 1:9 o aproximadamente 1:10.

5 En algunas realizaciones, la invención proporciona formulaciones farmacéuticas sólidas orales de liberación sostenida que incluyen de aproximadamente 1 mg a 200 mg de clorhidrato de nalbufina y de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 420 mg de un sistema de suministro de liberación sostenida. En estas realizaciones, el sistema de suministro de liberación sostenida incluye de aproximadamente un 12% a aproximadamente 42% de goma de algarrobo; de aproximadamente un 8.0% a aproximadamente un 28% de goma xantana; de aproximadamente un 20% a aproximadamente un 70% de manitol; y de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 20% de sulfato de calcio dihidratado. En algunas realizaciones, la invención proporciona formulaciones farmacéuticas sólidas orales de liberación sostenida que incluyen de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 80 mg de clorhidrato de nalbufina y de aproximadamente 80 mg a aproximadamente 360 mg de un sistema de suministro de liberación sostenida. En algunas realizaciones, la invención proporciona formulaciones farmacéuticas sólidas orales de liberación sostenida que incluyen de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 150 mg de clorhidrato de nalbufina y de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 300 mg de un sistema de suministro de liberación sostenida.

15 En algunas realizaciones, la invención proporciona formulaciones farmacéuticas sólidas orales de liberación sostenida que incluyen aproximadamente 60 mg de clorhidrato de nalbufina y de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 225 mg de un sistema de suministro de liberación sostenida. En estas realizaciones, el sistema de suministro de liberación sostenida incluye aproximadamente un 18% de goma de algarrobo; aproximadamente un 12% de goma xantana; aproximadamente un 60% de manitol y aproximadamente un 10% de sulfato de calcio dihidratado. En algunas realizaciones, la invención proporciona formulaciones farmacéuticas sólidas orales de liberación sostenida que incluyen de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 80 mg de clorhidrato de nalbufina y de aproximadamente 80 mg a aproximadamente 360 mg de un sistema de suministro de liberación sostenida.

25 En algunas realizaciones, la invención proporciona formulaciones farmacéuticas sólidas orales de liberación sostenida que incluyen de aproximadamente 45 a aproximadamente 60 mg de clorhidrato de nalbufina y de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 200 mg de un sistema de suministro de liberación sostenida. En estas realizaciones, el sistema de suministro de liberación sostenida incluye de aproximadamente un 15% a aproximadamente un 25% de goma de algarrobo; de aproximadamente un 10% a aproximadamente un 20% de goma xantana; de aproximadamente un 50% a aproximadamente un 85% de manitol y de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 15% de sulfato de calcio dihidratado.

35 Las formulaciones de nalbufina de liberación sostenida son formulaciones farmacéuticas sólidas que se pueden administrar por vía oral. Los ejemplos no limitantes de formulaciones farmacéuticas sólidas orales incluyen comprimidos, cápsulas que incluyen una pluralidad de gránulos, comprimidos sublinguales, polvos, gránulos, jarabes y formas farmacéuticas bucales. En algunas realizaciones, los comprimidos tienen un recubrimiento entérico o un recubrimiento hidrófilo.

40 El sistema de suministro de liberación sostenida se prepara mediante granulación por vía seca o granulación por vía húmeda, antes de añadir la nalbufina o la sal farmacéuticamente aceptable de esta, aunque los componentes se pueden mantener unidos mediante una técnica de aglomeración para producir un producto aceptable. En la técnica de granulación por vía húmeda, los componentes (p. ej., compuestos hidrófilos, agentes reticulantes, diluyentes farmacéuticos, compuestos reticulantes catiónicos, polímeros hidrófobos, etc.) se mezclan entre sí y a continuación se humedecen con uno o más líquidos (p. ej., agua, propilenglicol, glicerol, alcohol) para producir una masa humedecida que se seca posteriormente. A continuación, la masa seca se muele con un equipo convencional para obtener gránulos del sistema de suministro de liberación sostenida. Posteriormente, el sistema de suministro de liberación sostenida se mezcla en las cantidades deseadas con la nalbufina o la sal farmacéuticamente aceptable de esta y, opcionalmente, uno o más agentes humectantes, uno o más lubricantes, uno o más agentes tamponantes, uno o más agentes colorantes, uno o más segundos compuestos hidrófilos u otros ingredientes convencionales, para producir una composición granulada. El sistema de suministro de liberación sostenida y la nalbufina se pueden mezclar, por ejemplo, con una mezcladora de cizallamiento elevado. Preferentemente, la nalbufina se dispersa fina y homogéneamente en el sistema de suministro de liberación sostenida. La composición granulada, en una cantidad suficiente para obtener un lote uniforme de comprimidos, se somete al proceso de formación de comprimidos en una máquina de formación de comprimidos convencional a escala de producción con presiones de compresión típicas, es decir, de aproximadamente 2000 - 16 000 psi. En algunas realizaciones, la mezcla no se debe comprimir hasta un punto en el que sería difícil hidratarla posteriormente al exponerla a líquidos.

60 En algunas realizaciones, la formulación de nalbufina se prepara mediante granulación por vía seca o granulación por vía húmeda. Los componentes del sistema de suministro de liberación sostenida se añaden junto con la nalbufina o la sal farmacéuticamente aceptable de esta. Como alternativa, todos los componentes se pueden mantener unidos mediante una técnica de aglomeración para producir un producto aceptable. En la técnica de granulación por vía húmeda, la nalbufina o la sal farmacéuticamente aceptable de esta y los componentes (p. ej., compuestos hidrófilos, agentes reticulantes, diluyentes farmacéuticos, compuestos reticulantes catiónicos, polímeros hidrófobos, etc.) se mezclan entre sí y a continuación se humedecen con uno o más líquidos (p. ej., agua, propilenglicol, glicerol, alcohol) para producir una masa humedecida que se seca posteriormente. A continuación, la

masa seca se muele con un equipo convencional para obtener gránulos. Opcionalmente, también se añaden a la granulación uno o más agentes humectantes, uno o más lubricantes, uno o más agentes tamponantes, uno o más agentes colorantes, uno o más segundos compuestos hidrófilos u otros ingredientes convencionales. La composición granulada, en una cantidad suficiente para obtener un lote uniforme de comprimidos, se somete al proceso de formación de comprimidos en una máquina de formación de comprimidos convencional a escala de producción con presiones de compresión típicas, es decir, de aproximadamente 2000 - 16 000 psi. En algunas realizaciones, la mezcla no se debe comprimir hasta un punto en el que sería difícil hidratarla posteriormente al exponerla a líquidos.

El tamaño medio de las partículas de la composición granulada es de aproximadamente 50 μm a aproximadamente 400 μm en peso. En algunas realizaciones, el tamaño medio de las partículas en peso es de aproximadamente 185 μm a aproximadamente 265 μm . La densidad media de la composición granulada es de aproximadamente 0.3 g/mL a aproximadamente 0.8 g/mL. En algunas realizaciones, la densidad media es de aproximadamente 0.5 g/mL a aproximadamente 0.7 g/mL. Los comprimidos formados a partir de las granulaciones presentan generalmente una dureza de aproximadamente 4 Kp a aproximadamente 22 Kp. El flujo medio de las granulaciones es de aproximadamente 25 a aproximadamente 40 g/s.

En un aspecto, la invención proporciona una forma farmacéutica sólida multicapa, en la cual las capas se formulan para que liberen el clorhidrato de nalbufina con velocidades diferentes. Por ejemplo, en una realización, la segunda capa es una capa de liberación prolongada que incluye nalbufina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y un sistema de suministro de liberación sostenida diseñado para liberar la nalbufina o la sal farmacéuticamente aceptable de esta con una velocidad controlada, de manera que se mantengan niveles en sangre terapéuticamente beneficiosos durante un periodo prolongado de tiempo (p. ej., de aproximadamente 8 a aproximadamente 12 horas). La primera capa es una capa de liberación inmediata que incluye una formulación de nalbufina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta diseñada para liberar la nalbufina o la sal farmacéuticamente aceptable de esta con una velocidad que sea mayor que la velocidad de la segunda capa para obtener un nivel en sangre terapéuticamente beneficioso en un periodo de tiempo inmediato (p. ej., de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 horas). En algunas realizaciones, la primera capa incluye un sistema de suministro de liberación sostenida. En algunas realizaciones, la primera capa no incluye ningún sistema de suministro de liberación sostenida.

En algunas realizaciones, la proporción en peso de la segunda capa respecto a la primera capa es de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 1:10, de aproximadamente 9:1 a aproximadamente 1:9, de aproximadamente 8:1 a aproximadamente 1:8, de aproximadamente 7:1 a aproximadamente 1:7, de aproximadamente 6:1 a aproximadamente 1:6, de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 1:5, de aproximadamente 4:1 a aproximadamente 1:4, de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 1:3, de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1:2. En una realización, la proporción en peso de la segunda capa respecto a la primera capa es de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 1:5. En una realización adicional, la proporción en peso de la segunda capa respecto a la primera capa es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:2. En algunas realizaciones, la proporción en peso de la segunda capa respecto a la primera capa es de aproximadamente 1:1, aproximadamente 1:1.2, aproximadamente 1:1.4, aproximadamente 1:1.6, aproximadamente 1:1.8 o aproximadamente 1:2. En una realización, la proporción en peso de la segunda capa respecto a la primera capa es de aproximadamente 1:2. En una realización, la proporción en peso de la segunda capa respecto a la primera capa es de aproximadamente 1:1.4. En algunas realizaciones, la proporción en peso de la segunda capa respecto a la primera capa es de aproximadamente 3:1, aproximadamente 2.5:1, aproximadamente 2:1, aproximadamente 1.5:1. En una realización, la proporción en peso de la segunda capa respecto a la primera capa es de aproximadamente 2.5:1.

El sistema de suministro de liberación sostenida de la forma farmacéutica multicapa incluye (i) al menos un compuesto hidrófilo, al menos un agente reticulante y al menos un diluyente farmacéutico; (ii) al menos un compuesto hidrófilo, al menos un agente reticulante, al menos un diluyente farmacéutico y al menos un agente reticulante catiónico diferente del primer agente reticulante; o (iii) al menos un compuesto hidrófilo, al menos un compuesto reticulante catiónico y al menos un diluyente farmacéutico. En algunas realizaciones, cuando la primera capa incluye un sistema de suministro de liberación sostenida, el sistema de suministro de liberación sostenida de la primera capa incluye los mismos componentes que el sistema de suministro de liberación sostenida de la segunda capa (p. ej., tanto la primera como la segunda capa son una de las realizaciones (i)-(iii), enumeradas anteriormente). En otras realizaciones, el sistema de suministro de liberación sostenida de la primera capa incluye componentes diferentes a los del sistema de suministro de liberación sostenida de la segunda capa (p. ej., la primera capa es la realización (i), enumerada anteriormente, mientras que la segunda capa es la realización (iii), enumerada anteriormente). Se sobreentenderá que el sistema de suministro de liberación sostenida de cualquiera de las capas puede ser una de las realizaciones (i)-(iii) enumeradas anteriormente. Además, se sobreentenderá que, en algunas realizaciones, la primera capa no incluye ningún sistema de suministro de liberación sostenida.

El sistema de suministro de liberación sostenida está presente generalmente en la segunda capa (es decir, la capa de liberación prolongada) en una cantidad comprendida en el intervalo de aproximadamente 10 mg a

aproximadamente 420 mg. En algunas realizaciones, el sistema de suministro de liberación sostenida está presente en la segunda capa en una cantidad comprendida en el intervalo de aproximadamente 110 mg a aproximadamente 200 mg. En algunas realizaciones, el sistema de suministro de liberación sostenida está presente en la segunda capa en una cantidad comprendida en el intervalo de aproximadamente 110 mg a aproximadamente 150 mg. En algunas realizaciones, el sistema de suministro de liberación sostenida está presente en la segunda capa en una cantidad comprendida en el intervalo de aproximadamente 90 mg a aproximadamente 150 mg. En algunas realizaciones, el sistema de suministro de liberación sostenida está presente en la segunda capa en una cantidad de aproximadamente 50 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 110 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 130 mg, aproximadamente 140 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 160 mg, aproximadamente 170 mg, aproximadamente 180 mg, aproximadamente 190 mg o aproximadamente 200 mg. En una realización, el sistema de suministro de liberación sostenida está presente en la segunda capa en una cantidad de aproximadamente 123 mg. En una realización, el sistema de suministro de liberación sostenida está presente en la segunda capa en una cantidad de aproximadamente 101 mg. En una realización, el sistema de suministro de liberación sostenida está presente en la segunda capa en una cantidad de aproximadamente 92 mg. En una realización, el sistema de suministro de liberación sostenida está presente en la segunda capa en una cantidad de aproximadamente 112.5 mg. En una realización, el sistema de suministro de liberación sostenida está presente en la segunda capa en una cantidad de aproximadamente 135 mg. En una realización, el sistema de suministro de liberación sostenida está presente en la segunda capa en una cantidad de aproximadamente 150 mg.

La nalbufina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta está presente generalmente en la segunda capa en una cantidad comprendida en el intervalo de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 60 mg. En algunas realizaciones, la nalbufina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta está presente en la segunda capa en una cantidad comprendida en el intervalo de aproximadamente 45 mg a aproximadamente 60 mg. En una realización, la nalbufina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta está presente en la segunda capa en una cantidad de aproximadamente 45 mg. En una realización, la nalbufina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta está presente en la segunda capa en una cantidad de aproximadamente 60 mg.

En algunas realizaciones, la proporción en peso de nalbufina o la sal farmacéuticamente aceptable de esta respecto al sistema de suministro de liberación sostenida en la segunda capa es de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 1:10, de aproximadamente 9:1 a aproximadamente 1:9, de aproximadamente 8:1 a aproximadamente 1:8, de aproximadamente 7:1 a aproximadamente 1:7, de aproximadamente 6:1 a aproximadamente 1:6, de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 1:5, de aproximadamente 4:1 a aproximadamente 1:4, de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 1:3 o de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1:2. En una realización, la proporción en peso de nalbufina o la sal farmacéuticamente aceptable de esta respecto al sistema de suministro de liberación sostenida en la segunda capa es de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 1:4. En una realización, la proporción en peso de nalbufina o la sal farmacéuticamente aceptable de esta respecto al sistema de suministro de liberación sostenida en la segunda capa es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:5. En algunas realizaciones, la proporción en peso de nalbufina o la sal farmacéuticamente aceptable de esta respecto al sistema de suministro de liberación sostenida en la segunda capa es de aproximadamente 1:1, aproximadamente 1:1.2, aproximadamente 1:1.4, aproximadamente 1:1.6, aproximadamente 1:1.8, aproximadamente 1:2, aproximadamente 1:2.5, aproximadamente 1:3 o aproximadamente 1:3.5. En una realización, la proporción en peso de nalbufina o la sal farmacéuticamente aceptable de esta respecto al sistema de suministro de liberación sostenida en la segunda capa es de aproximadamente 1:2.5. En otra realización, la proporción en peso de nalbufina o la sal farmacéuticamente aceptable de esta respecto al sistema de suministro de liberación sostenida en la segunda capa es de aproximadamente 1:3.3. En una realización adicional, la proporción en peso de nalbufina o la sal farmacéuticamente aceptable de esta respecto al sistema de suministro de liberación sostenida en la segunda capa es de aproximadamente 1:3. En una realización más, la proporción de nalbufina o la sal farmacéuticamente aceptable de esta respecto al sistema de suministro de liberación sostenida en la segunda capa es de aproximadamente 1:2.

Cuando el sistema de suministro de liberación sostenida está presente en la primera capa (es decir, la capa de liberación inmediata), está presente generalmente en una cantidad comprendida en el intervalo de aproximadamente 0 mg a aproximadamente 50 mg. En algunas realizaciones, el sistema de suministro de liberación sostenida está presente en la primera capa en una cantidad comprendida en el intervalo de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 25 mg o de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 15 mg. En una realización, el sistema de suministro de liberación sostenida está presente en la primera capa en una cantidad de aproximadamente 3 mg a aproximadamente 9 mg. En una realización, el sistema de suministro de liberación sostenida está presente en la primera capa en una cantidad de aproximadamente 4 mg a aproximadamente 6 mg. En algunas realizaciones, el sistema de suministro de liberación sostenida está presente en la primera capa en una cantidad de aproximadamente 2 mg, aproximadamente 4 mg, aproximadamente 6 mg, aproximadamente 8 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 12 mg, aproximadamente 14 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 16 mg, aproximadamente 18 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 35 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 45 mg o

aproximadamente 50 mg. En una realización, el sistema de suministro de liberación sostenida está presente en la primera capa en una cantidad de aproximadamente 6 mg.

5 La nalbufina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta está presente generalmente en la primera capa (es decir, la capa de liberación inmediata) en una cantidad comprendida en el intervalo de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 50 mg. En algunas realizaciones, la nalbufina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta está presente en la primera capa en una cantidad comprendida en el intervalo de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 25 mg o de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 20 mg. En algunas realizaciones, la
10 nalbufina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta está presente en la primera capa en una cantidad de aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 11 mg, aproximadamente 12 mg, aproximadamente 13 mg, aproximadamente 14 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 16 mg, aproximadamente 17 mg, aproximadamente 18 mg, aproximadamente 19 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 35 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 45 mg o aproximadamente 50 mg. En una realización, la nalbufina o una sal farmacéuticamente
15 aceptable de esta está presente en la primera capa en una cantidad de aproximadamente 15 mg.

En algunas realizaciones, cuando la primera capa incluye un sistema de suministro de liberación sostenida, la proporción de nalbufina o la sal farmacéuticamente aceptable de esta respecto al sistema de suministro de liberación sostenida en la primera capa es de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 1:10, de aproximadamente 9:1 a
20 aproximadamente 1:9, de aproximadamente 8:1 a aproximadamente 1:8, de aproximadamente 7:1 a aproximadamente 1:7, de aproximadamente 6:1 a aproximadamente 1:6, de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 1:5, de aproximadamente 4:1 a aproximadamente 1:4, de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 1:3, de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1:2. En una realización, la proporción de nalbufina o la sal farmacéuticamente aceptable de esta respecto al sistema de suministro de liberación sostenida en
25 la primera capa es de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 4:1. En algunas realizaciones, la proporción de nalbufina o la sal farmacéuticamente aceptable de esta respecto al sistema de suministro de liberación sostenida en la primera capa es de aproximadamente 5:1, aproximadamente 4.5:1, aproximadamente 4:1, aproximadamente 3.5:1, aproximadamente 3:1, aproximadamente 2.5:1, aproximadamente 2:1, aproximadamente 1.5:1 o aproximadamente 1:1. En una realización, la proporción de nalbufina o la sal farmacéuticamente aceptable de esta
30 respecto al sistema de suministro de liberación sostenida en la primera capa es de aproximadamente 2.5:1. En otra realización, la proporción de nalbufina o la sal farmacéuticamente aceptable de esta respecto al sistema de suministro de liberación sostenida en la primera capa es de aproximadamente 3:1.

En algunas realizaciones, la forma farmacéutica multicapa incluye además un desintegrante farmacéutico. El desintegrante fomenta la disolución y absorción de la nalbufina o la sal farmacéuticamente aceptable de esta a partir
35 de la capa de liberación inmediata. Los ejemplos no limitantes de desintegrantes farmacéuticos incluyen croscarmelosa sódica, glicolato de almidón, crospovidona y almidón no modificado. En una realización, el desintegrante está en la primera capa (es decir, la capa de liberación inmediata) de la forma farmacéutica. El desintegrante está presente generalmente en la capa en una cantidad de aproximadamente 1.5 mg a
40 aproximadamente 4.5 mg. En una realización, el desintegrante está presente en una cantidad de aproximadamente 3 mg. En una realización, el desintegrante está presente en la capa en una cantidad de aproximadamente un 2-10% en peso. En una realización, el desintegrante está presente en la capa en una cantidad de aproximadamente un 5% en peso. Cuando la capa contiene un sistema de suministro de liberación sostenida, la proporción en peso del sistema de suministro de liberación sostenida respecto al desintegrante está comprendida en el intervalo de
45 aproximadamente 5:1 a aproximadamente 1:5. En algunas realizaciones, la proporción del sistema de suministro de liberación sostenida respecto al desintegrante está comprendida en el intervalo de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 3:1. En otras realizaciones, la proporción del sistema de suministro de liberación sostenida respecto al desintegrante está comprendida en el intervalo de aproximadamente 2:1.

50 En algunas realizaciones, los comprimidos multicapa de la invención se preparan mediante la preparación en primer lugar de la mezcla de la capa de liberación inmediata y de la capa de liberación prolongada por separado. La capa de liberación prolongada se prepara como se ha descrito anteriormente. A continuación, la granulación por vía húmeda de la capa de liberación prolongada se seca y se muele hasta obtener un tamaño adecuado. Se añade estearato de magnesio y se mezcla con la granulación molida. La capa de liberación inmediata de la invención se
55 prepara mezclando en primer lugar la nalbufina o la sal farmacéuticamente aceptable de esta con uno o más diluyentes (p. ej., celulosa microcristalina). A continuación, esta mezcla se mezcla opcionalmente con uno o más desintegrantes. La combinación se mezcla con estearato de magnesio. Finalmente, la mezcla de la capa de liberación inmediata y la mezcla de la capa de liberación prolongada se comprimen para obtener comprimidos multicapa (p. ej., bicapa).
60

La invención proporciona métodos para tratar el dolor mediante la administración de una cantidad eficaz de una formulación de nalbufina de liberación sostenida a un paciente que la necesite. Una cantidad eficaz es una cantidad suficiente para eliminar todo el dolor o para aliviar el dolor (es decir, reducir el dolor en comparación con el dolor presente antes de la administración de la formulación de nalbufina de liberación sostenida). La expresión "liberación

sostenida” o “liberación prolongada” se refiere a que la nalbufina o la sal farmacéuticamente aceptable de esta se libera de la formulación con una velocidad controlada, de manera que se mantengan unos niveles en sangre terapéuticamente beneficiosos (pero por debajo de los niveles tóxicos) de la nalbufina o la sal farmacéuticamente aceptable de esta durante un periodo prolongado de tiempo. Como alternativa, la expresión “liberación sostenida” o “liberación prolongada” se refiere a que se mantiene el efecto farmacológico deseado durante un periodo prolongado de tiempo. Los ensayos clínicos de las formulaciones que se describen en la presente han mostrado sorprendentemente que la duración del efecto analgésico es más larga de lo que cabría esperar. Se ha descrito que la semivida de las formulaciones experimentales de nalbufina administradas por vía oral (es decir, las formulaciones de liberación inmediata) es relativamente corta, de tan solo aproximadamente 5-7 horas. Además, la bibliografía publicada sugiere que la duración del efecto de las formulaciones experimentales de nalbufina de liberación inmediata es solo de aproximadamente 4 horas. Basándose en estos datos, cabría esperar que una formulación de liberación sostenida proporcionase una duración del efecto analgésico de aproximadamente 6-8 horas, es decir, que permitiera una dosificación de 2-3 veces al día. Sin embargo, en los ensayos clínicos que se describen en la presente se ha descubierto sorprendentemente que las formulaciones de nalbufina de liberación sostenida tenían un efecto analgésico no superior a 8 horas. En algunos casos, la duración del efecto analgésico fue de al menos aproximadamente 12 horas, de este modo se proporciona la posibilidad de administrar menos dosis, lo cual no se creía que fuera posible hasta ahora.

Sin pretender vincularse a ninguna teoría particular, se cree que la duración del efecto analgésico más larga de lo que cabría esperar es debida a la recirculación enterohepática de la nalbufina. La nalbufina forma un metabolito conjugado con ácido glucurónico o un metabolito conjugado de otro tipo in vivo mediante la reacción enzimática con un sistema enzimático tal como UDP-glucuronil-transferasa. Una vez que se ha formado el producto de nalbufina conjugado, se cree que este se transporta hacia el interior del tubo gastrointestinal mediante secreción biliar, donde se escinde el conjugado farmacológico y se libera la nalbufina, la cual se puede reabsorber desde el intestino. Se cree que las formulaciones de nalbufina que han sido evaluadas en el pasado que tenían un gran bolo de nalbufina en una formulación de liberación inmediata (p. ej., superior a aproximadamente 25 mg) podrían haber saturado el sistema enzimático de conjugación, lo cual permitiría que otras enzimas hepáticas o digestivas (p. ej., las enzimas del citocromo P450) metabolizaran la nalbufina para obtener metabolitos de la nalbufina que no fueran terapéuticamente activos, lo cual daría como resultado una disponibilidad oral baja para la nalbufina en sí. La formulación de liberación sostenida podría mejorar la biodisponibilidad y, de este modo, la duración del efecto analgésico, liberando la nalbufina más lentamente en el sistema in vivo y permitiendo que se conjugara más fármaco y que, por consiguiente, hubiera más fármaco disponible para la recirculación y reabsorción posterior desde el intestino.

Las formulaciones de nalbufina de liberación sostenida se administran en una cantidad suficiente para aliviar el dolor durante un periodo comprendido en el intervalo de aproximadamente 6 horas a aproximadamente 18 horas. En algunas realizaciones, las formulaciones se administran en una cantidad suficiente para aliviar el dolor hasta un máximo de aproximadamente 6 horas a aproximadamente 8 horas. En otras realizaciones, las formulaciones se administran en una cantidad suficiente para aliviar el dolor hasta un máximo de aproximadamente 8 horas a aproximadamente 12 horas. En algunas realizaciones, las formulaciones se administran en una cantidad suficiente para aliviar el dolor hasta un máximo de aproximadamente 12 horas. En algunas realizaciones, las formulaciones se administran en una cantidad suficiente para aliviar el dolor durante al menos aproximadamente 12 horas, 15 horas o 18 horas. Las formulaciones farmacéuticas sólidas orales de nalbufina de liberación sostenida de la invención se administran de una a cuatro veces al día. En algunas realizaciones, las formulaciones se administran de una a tres veces al día. En algunas realizaciones, las formulaciones se administran tres veces al día. En otras realizaciones, las formulaciones se administran dos veces al día. En otras realizaciones más, las formulaciones se administran una vez al día. En algunas realizaciones, el dolor es de leve a moderado a grave. En otras realizaciones, el dolor es de moderado a grave. En algunas realizaciones, las formulaciones de nalbufina descritas en la presente son adecuadas para tratar a un paciente que experimenta dolor crónico (es decir, cuando experimenta dolor durante un periodo de tiempo prolongado, por ejemplo, que dura meses, años o toda la vida). Los ejemplos de afecciones con las que se asocia el dolor incluyen, sin carácter limitante, dolor de espalda (p. ej., lumbago), cáncer, enfermedades autoinmunitarias, infecciones, traumatismos quirúrgicos, traumatismos debidos a accidentes u osteoartritis. En algunas realizaciones, las formulaciones de nalbufina que se describen en la presente son útiles para tratar el dolor nociceptivo (p. ej., lumbago crónico, dolor asociado con el cáncer, infección por VIH, artritis reumatoide, osteoartritis, traumatismo (p. ej., esguinces, fracturas óseas, quemaduras, hinchazón, hematomas), inflamación, dolor miofascial o dolor posoperatorio), dolor neuropático (p. ej., dolor asociado con neuropatía diabética, neuralgia posherpética, CLBT, cáncer, infección por VIH o SIDA, lesión nerviosa, las “diniás” (p. ej., vulvodinia), dolor asociado con un miembro amputado, avulsiones de raíz, mononeuropatía traumática dolorosa, polineuropatía dolorosa, neuralgia trigeminal, dolor tras un accidente cerebrovascular, dolor asociado con la esclerosis múltiple, lesión de la médula espinal, dolor asociado con neuropatías tales como una neuropatía idiopática o postraumática y mononeuritis, dolor neuropático asociado con el túnel carpiano, dolor asociado con una lesión de la médula espinal, síndrome de dolor regional complejo, dolor neuropático asociado con la fibromialgia, dolor cervical y lumbar, distrofia simpática refleja y dolor neuropático asociado con una terapia farmacológica), dolor visceral (p. ej., dolor causado, por ejemplo, por una quemadura, un hematoma, una abrasión, una laceración, un hueso roto, un ligamento desgarrado, un tendón

desgarrado, un músculo desgarrado, una infección vírica, una infección bacteriana, una infección por protozoos, una infección fúngica, dermatitis de contacto, inflamación o cáncer) y dolor idiopático (p. ej., dolor asociado con fibromialgia y síndromes de dolor miofascial regional, artritis, síndrome de fatiga crónica, síndrome de intestino irritable, cistitis intersticial y síndrome del túnel carpiano) y otros síndromes de dolor asociados con afecciones debilitantes y crónicas. En algunas realizaciones, el paciente es un animal. En otras realizaciones, el paciente es un mamífero. En realizaciones adicionales, el paciente es un ser humano.

En un aspecto, los usos de las formulaciones de nalbufina de liberación sostenida incluyen además el uso de uno o más agentes terapéuticos seleccionados del grupo constituido por opioides, analgésicos no opioides, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), inhibidores de COX-2, acetaminofeno, diclofenaco, diflunisal, etodolaco, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolaco, nabumetona, naproxeno, oxaprozina, piroxicam, sulindaco, tolmetina, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, codeína, morfina, metadona, oximorfona, hidromorfona, oxicodona, hidrocodona, levorfanol, fentanilo, meperidina, timerol, tramadol, naloxona, Stadol, Talwin, buprenorfina, butorfanol, naltrexona y aspirina.

En ciertas realizaciones, tras la ingesta oral de la formulación de nalbufina de liberación sostenida y el contacto de la formulación con los fluidos gastrointestinales, la formulación de liberación sostenida se hincha y gelifica para formar una matriz hidrófila que es un gel a partir de la cual se libera la nalbufina. El hinchamiento de la matriz que es un gel provoca una reducción de la densidad aparente de la formulación y proporciona la flotabilidad necesaria para permitir que la matriz que es un gel flote sobre el contenido del estómago para proporcionar un suministro lento de nalbufina. La matriz hidrófila, cuyo tamaño depende del tamaño de la formulación original, se puede hinchar de forma considerable y quedar obstruida cerca de la abertura del píloro. Debido a que la nalbufina esta dispersada en toda la formulación (y, como consecuencia, en toda la matriz que es un gel), se libera una cantidad constante de nalbufina por unidad de tiempo in vivo mediante la dispersión o erosión de las porciones externas de la matriz hidrófila que es un gel. El proceso continúa, siguiendo la matriz que es un gel flotando en el estómago, hasta que se haya liberado sustancialmente toda la nalbufina.

En ciertas realizaciones, las propiedades químicas de ciertos componentes de la formulación, tales como el compuesto hidrófilo (p. ej., goma xantana), son tales que se considera que los componentes son agentes autotamponantes que son sustancialmente insensibles a la solubilidad de la nalbufina y los cambios de pH a lo largo de todo el tubo gastrointestinal. Además, se cree que las propiedades químicas de los componentes son similares a las de ciertas sustancias mucoadhesivas conocidas tales como el policarbófilo. Las propiedades mucoadhesivas son deseables para los sistemas de suministro bucal. De este modo, la formulación de liberación sostenida puede interactuar ligeramente con la mucina del tubo gastrointestinal y, por consiguiente, proporcionar otro modo mediante el cual se obtiene una velocidad constante de suministro de nalbufina.

Los dos fenómenos discutidos anteriormente (flotabilidad y propiedades mucoadhesivas) son mecanismos mediante los cuales las formulaciones de liberación sostenida de la invención pueden interactuar con la mucina y los fluidos del tubo gastrointestinal y proporcionar una velocidad constante de suministro de nalbufina.

Cuando se evalúan mediante el Procedimiento de USP del Capítulo general de liberación del fármaco <711> Disolución (que se incorpora por referencia a la presente en su totalidad), las formulaciones de liberación sostenida de la invención exhiben generalmente una disolución in vitro de aproximadamente un 15% a aproximadamente un 50% en peso de nalbufina después de 1 hora, de aproximadamente un 45% a aproximadamente un 80% en peso de nalbufina después de 4 horas o al menos de aproximadamente un 80% en peso de nalbufina después de 10 horas. En algunas realizaciones, las características de liberación in vivo e in vitro de las formulaciones de liberación sostenida de la invención se modifican utilizando mezclas de uno o más compuestos hidrosolubles y/o insolubles en agua diferentes, utilizando diferentes plastificantes, variando el espesor de la película de liberación sostenida, lo cual incluye proporcionar compuestos en el recubrimiento que modifiquen la liberación, y/o proporcionando conductos a través del recubrimiento. En algunas realizaciones, la velocidad de disolución se determina utilizando un aparato USP de Tipo III/250 mL a un pH de 6.8, 37 °C y 15 dpm. En algunas realizaciones, la velocidad de disolución se determina utilizando un aparato USP de Tipo III/250 mL que se opera con un cambio de pH (0-1 hora a pH de 1.2, después de la hora 1 a pH de 4.5, después de la hora 2 a pH de 6.8) a 37 °C y 15 dpm.

En algunas realizaciones, la formulación de liberación sostenida presenta una disolución in vitro de aproximadamente un 50% a aproximadamente un 100% en peso de nalbufina después de aproximadamente 6 horas. En algunas realizaciones, la formulación de liberación sostenida presenta una disolución in vitro de aproximadamente un 75% a aproximadamente un 100% en peso de nalbufina después de aproximadamente 6 horas. En otras realizaciones, la formulación de liberación sostenida presenta una disolución in vitro de aproximadamente un 75% a aproximadamente un 100% en peso de nalbufina desde aproximadamente 6 horas hasta aproximadamente 8 horas. En realizaciones adicionales, la formulación de liberación sostenida presenta una disolución in vitro de aproximadamente un 80% a aproximadamente un 100% en peso de nalbufina después de aproximadamente 12 horas. En otras realizaciones más, la formulación de liberación sostenida presenta una disolución in vitro de aproximadamente un 80% a aproximadamente un 100% en peso de nalbufina desde

- aproximadamente 12 horas hasta aproximadamente 24 horas. En algunas realizaciones, la formulación de liberación sostenida presenta una disolución in vitro de aproximadamente un 80% a aproximadamente un 100% después de aproximadamente 8 horas a aproximadamente 12 horas. En otras realizaciones más, la formulación de liberación sostenida presenta una disolución in vitro de aproximadamente un 15% a aproximadamente un 75% en peso de nalbufina después de aproximadamente 1 hora. En otras realizaciones más, la formulación de liberación sostenida presenta una disolución in vitro de aproximadamente un 50% en peso de nalbufina después de aproximadamente 1 hora. En algunas realizaciones, la formulación de liberación sostenida presenta una disolución in vitro de aproximadamente un 50% en peso de nalbufina después de aproximadamente 1 hora y de aproximadamente un 75% a aproximadamente un 100% en peso de nalbufina desde aproximadamente 6 horas hasta aproximadamente 8 horas. En algunas realizaciones, la formulación de liberación sostenida presenta una disolución in vitro de aproximadamente un 50% en peso de nalbufina después de aproximadamente 1 hora y de aproximadamente un 75% a aproximadamente un 100% en peso de nalbufina desde aproximadamente 8 horas hasta aproximadamente 12 horas. En algunas realizaciones, la formulación de liberación sostenida presenta una disolución in vitro de aproximadamente un 50% en peso de nalbufina después de aproximadamente 1 hora y de aproximadamente un 75% a aproximadamente un 100% en peso de nalbufina desde aproximadamente 12 horas hasta aproximadamente 24 horas. En algunas realizaciones, la formulación de liberación sostenida presenta una disolución in vitro de aproximadamente un 50% en peso de nalbufina después de aproximadamente 1 hora y de aproximadamente un 80% a aproximadamente un 100% en peso de nalbufina después de aproximadamente 12 horas.
- 20 Cuando el comprimido es una forma farmacéutica multicapa que contiene una primera capa de liberación prolongada y una segunda capa de liberación inmediata, la formulación de liberación sostenida presenta una disolución in vitro de aproximadamente un 25% a aproximadamente un 75% en peso de nalbufina después de aproximadamente 1 hora. En algunas realizaciones, la forma farmacéutica multicapa presenta una disolución in vitro de aproximadamente un 25% en peso de nalbufina después de aproximadamente 1 hora. En algunas realizaciones, la forma farmacéutica multicapa presenta una disolución in vitro de aproximadamente un 50% en peso de nalbufina después de aproximadamente 1 hora. En algunas realizaciones, la forma farmacéutica multicapa presenta una disolución in vitro de aproximadamente un 75% a aproximadamente un 100% de nalbufina después de aproximadamente 6-8 horas. En algunas realizaciones, la forma farmacéutica multicapa presenta una disolución in vitro de aproximadamente un 75% a aproximadamente un 100% de nalbufina después de aproximadamente 8-12 horas. En algunas realizaciones, la forma farmacéutica multicapa presenta una disolución in vitro de aproximadamente un 75% a aproximadamente un 100% de nalbufina después de aproximadamente 12-24 horas. En algunas realizaciones, la forma farmacéutica multicapa presenta una disolución in vitro de aproximadamente un 75% a aproximadamente un 100% de nalbufina después de aproximadamente 12 horas.
- 35 Cuando las formulaciones de liberación sostenida descritas en la presente se administran por vía oral a pacientes, estas exhiben las siguientes características in vivo: (a) el nivel máximo de nalbufina en plasma tiene lugar dentro de un periodo de aproximadamente 2 a aproximadamente 6 horas tras la administración; (b) el inicio del efecto analgésico de la nalbufina tiene lugar desde aproximadamente 30 minutos después de la dosificación hasta dentro de un periodo de aproximadamente 6 horas después de la dosificación; (c) la duración del efecto analgésico de la nalbufina es de aproximadamente 2 a aproximadamente 24 horas; y (c) la biodisponibilidad relativa de la nalbufina es de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 1.5 en comparación con una solución acuosa de nalbufina administrada por vía oral. El tiempo de inicio para un efecto analgésico puede depender al menos de la dosificación y del tipo de alivio del dolor que se desee. En algunas realizaciones, la duración del efecto analgésico de la nalbufina es de al menos aproximadamente 8 horas. En algunas realizaciones, la duración del efecto analgésico de la nalbufina es de al menos aproximadamente 9 horas. En algunas realizaciones, la duración del efecto analgésico de la nalbufina es de al menos aproximadamente 10 horas. En algunas realizaciones, la duración del efecto analgésico de la nalbufina es de al menos aproximadamente 11 horas. En algunas realizaciones, la duración del efecto analgésico de la nalbufina es de al menos aproximadamente 12 horas. En algunas realizaciones, la duración del efecto analgésico de la nalbufina es de aproximadamente 6 horas, 8 horas, 10 horas, 12 horas, 15 horas o 18 horas.
- 50 En algunas realizaciones, la biodisponibilidad relativa de la nalbufina es de aproximadamente 1.25 en comparación con una solución acuosa de nalbufina administrada por vía oral. En algunas realizaciones, la biodisponibilidad relativa de la nalbufina es de aproximadamente 1.35 en comparación con una solución acuosa de nalbufina administrada por vía oral.
- 55 En algunas realizaciones, las formulaciones de nalbufina de liberación sostenida descritas en la presente invención proporcionan una forma farmacéutica unitaria oral que incluye nalbufina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta. La forma farmacéutica oral proporciona un efecto analgésico durante un periodo de al menos aproximadamente 6 horas, aproximadamente 7 horas, aproximadamente 8 horas, aproximadamente 9 horas, aproximadamente 10 horas, aproximadamente 11 horas, aproximadamente 12 horas, aproximadamente 13 horas, aproximadamente 14 horas, aproximadamente 15 horas, aproximadamente 16 horas, aproximadamente 17 horas o aproximadamente 18 horas. En algunas realizaciones, la forma farmacéutica oral proporciona un efecto analgésico durante un periodo de aproximadamente 6-18 horas, aproximadamente 8-16 horas, aproximadamente 8-12 horas o aproximadamente 8-10 horas. La forma farmacéutica oral proporciona un efecto analgésico durante un periodo de aproximadamente 6 horas, aproximadamente 7 horas, aproximadamente 8 horas, aproximadamente 9 horas,

aproximadamente 10 horas, aproximadamente 11 horas, aproximadamente 12 horas, aproximadamente 13 horas, aproximadamente 14 horas, aproximadamente 15 horas, aproximadamente 16 horas, aproximadamente 17 horas o aproximadamente 18 horas.

- 5 En algunas realizaciones, la forma farmacéutica oral proporciona un nivel de nalbufina en suero sanguíneo caracterizado por uno o más máximos seguidos de una región plana. La región plana se caracteriza por presentar un nivel de nalbufina en suero sanguíneo relativamente constante (p. ej., el nivel de nalbufina en suero sanguíneo aumenta o disminuye de forma constante de un punto de evaluación a otro). En algunas realizaciones, la región plana se caracteriza por presentar un nivel medio de nalbufina en suero sanguíneo constante. La región plana difiere de la región que sigue a la región plana, en la cual el nivel de nalbufina en suero sanguíneo disminuye generalmente de un punto de evaluación al siguiente. En algunas realizaciones, la región plana tiene una duración de al menos aproximadamente 1 hora, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 3 horas, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 5 horas, aproximadamente 6 horas, aproximadamente 7 horas, aproximadamente 8 horas, aproximadamente 9 horas, aproximadamente 10 horas, aproximadamente 11 horas o aproximadamente 12 horas.
- 10 En algunas realizaciones, la región plana tiene una duración de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 12 horas, de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 10 horas, de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 8 horas, de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 7 horas, de aproximadamente 4 horas a aproximadamente 10 horas, de aproximadamente 4 horas a aproximadamente 8 horas o de aproximadamente 4 horas a aproximadamente 6 horas. En algunas realizaciones, el nivel de nalbufina en suero sanguíneo en cada punto de evaluación de la región plana está comprendido en un intervalo de aproximadamente un 75% a aproximadamente un 125% del nivel medio en suero sanguíneo de la región plana. En algunas realizaciones, el nivel de nalbufina en suero sanguíneo en cada punto de evaluación de la región plana está comprendido en un intervalo de aproximadamente un 80% a aproximadamente un 120% del nivel medio en suero sanguíneo de la región plana. En algunas realizaciones, el nivel de nalbufina en suero sanguíneo en cada punto de evaluación de la región plana está comprendido en un intervalo de aproximadamente un 85% a aproximadamente un 115% del nivel medio en suero sanguíneo de la región plana. En algunas realizaciones, el nivel de nalbufina en suero sanguíneo en cada punto de evaluación de la región plana está comprendido en un intervalo de aproximadamente un 90% a aproximadamente un 110% del nivel medio en suero sanguíneo de la región plana. En algunas realizaciones, el nivel de nalbufina mínimo en suero sanguíneo observado durante la región plana no es superior a aproximadamente un 25% por debajo del nivel medio en suero sanguíneo para todos los puntos de evaluación de la región plana. En algunas realizaciones, el nivel de nalbufina mínimo en suero sanguíneo observado durante la región plana no es superior a aproximadamente un 20% por debajo del nivel medio en suero sanguíneo de la región plana. En algunas realizaciones, el nivel de nalbufina mínimo en suero sanguíneo observado durante la región plana no es superior a aproximadamente un 15% por debajo del nivel medio en suero sanguíneo de la región plana. En algunas realizaciones, el nivel de nalbufina mínimo en suero sanguíneo observado durante la región plana está comprendido en un intervalo de aproximadamente un 75% a aproximadamente un 100% del nivel medio en suero sanguíneo de la región plana. En algunas realizaciones, el nivel de nalbufina mínimo en suero sanguíneo observado durante la región plana está comprendido en un intervalo de aproximadamente un 80% a aproximadamente un 100% del nivel medio en suero sanguíneo de la región plana. En algunas realizaciones, el nivel de nalbufina mínimo en suero sanguíneo observado durante la región plana está comprendido en un intervalo de aproximadamente un 85% a aproximadamente un 100% del nivel medio en suero sanguíneo de la región plana. En algunas realizaciones, el nivel de nalbufina mínimo en suero sanguíneo observado durante la región plana está comprendido en un intervalo de aproximadamente un 80% a aproximadamente un 95% del nivel medio en suero sanguíneo de la región plana.
- 15
- 20
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45 Aunque las composiciones de la invención se pueden administrar como un único compuesto farmacéutico activo en los métodos que se describen en la presente, estas también se pueden emplear combinadas con uno o más compuestos que son conocidos por ser terapéuticamente eficaces contra el dolor.
- 50 La invención proporciona además métodos para tratar el dolor que comprenden administrar a un mamífero que lo necesite las formulaciones de nalbufina de liberación sostenida descritas en la presente en una cantidad eficaz para tratar el dolor. En algunas realizaciones, los métodos para tratar el dolor incluyen tratar dolor crónico o dolor agudo. En algunas realizaciones, los métodos para tratar el dolor incluyen dolor nociceptivo, dolor neuropático, dolor visceral o dolor idiopático.
- 55 Las formulaciones de nalbufina de liberación sostenida que se describen en la presente también son útiles en la elaboración de medicamentos para tratar el dolor en un mamífero. En algunas realizaciones, las formulaciones son útiles en la elaboración de medicamentos para tratar el dolor en un mamífero.
- 60 La invención también proporciona kits farmacéuticos que incluyen uno o más envases rellenos con una o más de las composiciones de la invención. Los kits pueden incluir además otros compuestos farmacéuticos conocidos en la técnica por ser terapéuticamente eficaces contra el dolor e instrucciones de uso, en particular instrucciones para emplear las composiciones con el fin de tratar el dolor, incluido el dolor crónico. En una realización, la invención proporciona un paquete o un kit que incluye las composiciones de liberación sostenida descritas en la presente e instrucciones para tratar el dolor.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos tienen fines ilustrativos solamente y no se pretende que limiten el alcance de las reivindicaciones adjuntas.

5

Ejemplos 1-3

10

15

Se prepararon tres sistemas de suministro de liberación sostenida mezclando en seco goma xantana, goma de algarrobo, sulfato de calcio dihidratado y manitol con una granuladora/mezcladora de alta velocidad durante 3 minutos. Mientras se operaban las máquinas troceadoras/propulsoras, se pulverizó agua sobre la mezcla combinada en seco y se granuló durante 6 minutos más. A continuación, se detuvo el proceso de granulación y se raspó el recipiente de mezcla/granulación. Mientras se operaban las máquinas troceadoras/propulsoras, la granulación se mezcló durante un minuto más. Después de comprobar la uniformidad de la granulación, a la vez que se operaban las máquinas troceadoras/propulsoras, se añadió más agua a la granulación y se granuló durante 3.5 minutos más. A continuación, la granulación se secó hasta obtener un valor de LOD (pérdida por secado) inferior a aproximadamente un 4% en peso. A continuación, la granulación se molió utilizando una malla # 1521-0033. Las cantidades relativas de los ingredientes se enumeran en la Tabla 1.

Tabla 1

Sistema de suministro de liberación sostenida	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3
Excipiente	%	%	%
Goma xantana, NF	8.0	12.0	20.0
Goma de algarrobo, FCC	12.0	18.0	30.0
Manitol, USP	70.0	60.0	40.0
Sulfato de calcio dihidratado, NF	10.0	10.0	10.0
Agua estéril para inyección, USP ¹			
Total	100.0	100.0	100.0
¹ El agua estéril para inyección, USP, se elimina durante el procesamiento			

20

Ejemplos 4- 7

25

Se prepararon una serie de comprimidos que contenían diferentes cantidades de goma empleando el sistema de suministro de liberación sostenida del Ejemplo 3. Las cantidades de los ingredientes por comprimido se enumeran en la Tabla 2.

Tabla 2

	Ej. 4	Ej. 5	Ej. 6	Ej. 7
Componente	mg	mg	mg	mg
Nalbufina-HCl, USP	60	60	60	60
Sistema de suministro de liberación sostenida	60 ¹	120 ¹	180 ¹	90 ¹
Estearato de magnesio, NF	0.5	1.8	1.2	0.75
Peso total	120.5	181.8	241.2	150.75
Principio activo:goma	1:0.5	1:1	1:1.5	1:0.75
Tamaño de la herramienta	0.2812"	0.2812"	0.3125"	0.2812"
Dureza (Kp)	1.2	8.8	8.9	7.2
¹ Sistema de liberación sostenida del Ejemplo 3				

30

Los comprimidos se prepararon mezclando nalbufina con el sistema de suministro de liberación sostenida en una mezcladora. Se hizo pasar el estearato de magnesio a través de un tamiz de malla #30 y a continuación se mezcló con la combinación seca que contenía nalbufina y el sistema de suministro de liberación sostenida. Esta mezcla lubricada se comprimió utilizando la herramienta que se especifica en la Tabla 2 para preparar los comprimidos con el peso total indicado.

ES 2 441 766 T3

Los comprimidos de los Ejemplos 4-7 se evaluaron para determinar la tasa de liberación (%) in vitro de acuerdo con el Procedimiento de USP del Capítulo general de liberación del fármaco <711> Disolución, utilizando el aparato USP de Tipo III/250 mL. El ensayo se llevó a cabo con un pH de 6.8 a 37 °C / 15 dpm (inmersiones por minuto) en un tampón de fosfato de amonio 100 mM. Los resultados se muestran en la Tabla 3.

5

Tabla 3

Tiempo de disolución (horas)	Ejemplo 4, pH 6.8	Ejemplo 5, pH 6.8	Ejemplo 6, pH 6.8	Ejemplo 7, pH 6.8
0	0	0	0	0
1	29.3	23.8	19.5	25.0
2	41.8	35.1	29.4	35.9
4	59.2	51.7	45.0	53.0
6	72.9	65.6	56.4	67.1
8	84.2	77.8	65.3	79.6
12	98.1	92.9	81.0	93.9
Remanente	4.3	5.9	16.3	6.0
% de recuperación	102.4	98.8	97.3	99.9

Ejemplos 8-10

- 10 Se prepararon una serie de comprimidos que contenían diferentes cantidades de goma y diferentes sistemas de suministro de liberación sostenida empleando los sistemas de suministro de liberación sostenida de los Ejemplos 1 y 2. Las cantidades de los ingredientes por comprimido se enumeran en la Tabla 4.

Tabla 4

	Ej. 8	Ej.9	Ej. 10
Componente	mg	mg	mg
Nalbufina·HCl, USP	60	60	60
Sistema de suministro de liberación sostenida	225 ²	150 ³	100 ³
Estearato de magnesio	1.43	1.1	0.8
Peso total	286.4	211.1	160.8
Principio activo:goma	1:0.75	1:0.75	1:0.5
Tamaño de la herramienta	0.3125"	0.3125"	0.2812"
Dureza (Kp)	20	17	20
² Sistema de suministro de liberación sostenida del Ejemplo 1			
³ Sistema de suministro de liberación sostenida del Ejemplo 2			

- 15 Los comprimidos se prepararon en primer lugar mezclando nalbufina con el sistema de suministro de liberación sostenida en una mezcladora para el Ejemplo 8 y en una granuladora de alto cizallamiento para los Ejemplos 9 y 10. Para los Ejemplos 9 y 10, la mezcla se granuló a continuación con agua hasta que se obtuvo una granulación uniforme y posteriormente se secó en una secadora de lecho fluidizado durante 30 min a 70 °C. A continuación, los
- 20 gránulos secos se hicieron pasar a través de un Fitzmill a 2500 rpm utilizando una malla 1521-0050. Se hizo pasar el estearato de magnesio a través de un tamiz de malla #30 y a continuación se mezcló con los gránulos molidos para los Ejemplos 9 y 10 y con la mezcla seca para el Ejemplo 8 durante 5 minutos. La mezcla lubricada se comprimió utilizando la herramienta que se especifica en la Tabla 4 para preparar los comprimidos con el peso total indicado.
- 25 Los comprimidos de los Ejemplos 8-10 se evaluaron para determinar la tasa de liberación (%) in vitro de acuerdo con el Procedimiento de USP del Capítulo general de liberación del fármaco <711> Disolución, utilizando el aparato USP de Tipo III/250 mL. El ensayo se llevó a cabo con un cambio de pH a 37 °C / 15 dpm. El cambio de pH fue como se indica a continuación: un pH de 1.2 durante la primera hora, un pH de 4.5 durante la segunda hora y un pH de 6.8 después de la segunda hora y durante el resto del ensayo. Los resultados se muestran en la Tabla 5.

30

Tabla 5

Tiempo de disolución (horas)	Ejemplo 8, cambio de pH	Ejemplo 9, cambio de pH	Ejemplo 10, cambio de pH
0	0.0	0	0
1	19.4	18.8	22.5
2	36.4	39.7	45.3
4	59.0	66.3	73.2
6	72.5	82.6	89
8	79.4	89.8	95.9
12	82.1	92.3	100.1
Remanente	0.1	0.1	0.8
% de recuperación	82.2	92.4	100.9

Ejemplos 11-16

- 5 Para determinar el efecto de la cantidad de goma combinada con la celulosa microcristalina (Emcocel 90M), se prepararon seis lotes de comprimidos utilizando el sistema de suministro de liberación sostenida del Ejemplo 3. El intervalo de proporciones de principio activo:goma utilizado en los ejemplos 11-16 varió entre 1:0.25 y 1:0.5. Las composiciones de los comprimidos se muestran en la Tabla 6.

10

Tabla 6

Ingrediente	Ej. 11	Ej. 12	Ej. 13	Ej. 14	Ej. 15	Ej. 16
	mg/comp.	mg/comp.	mg/comp.	mg/comp.	mg/comp.	mg/comp.
Sistema de suministro de liberación sostenida	30 ⁴	60 ⁴	60 ⁴	30 ⁴	60 ⁴	60 ⁴
Nalbufina-HCl	60	60	60	60	60	60
Celulosa microcristalina	30	30	60	60	120	-
Estearato de magnesio	0.6	0.8	0.9	0.8	1.2	0.6
Peso total (mg)	120.6	150.8	180.9	150.8	241.2	120.6
Principio activo:goma	1:0.25	1:0.5	1:0.5	1:0.25	1:0.5	1:0.5
Tamaño de la herramienta	0.2500"	0.2812"	0.2812"	0.2812"	0.3125"	0.2500"
Dureza (Kp)	10.2	10	12	13	22	13.2
⁴ Sistema de suministro de liberación sostenida del Ejemplo 3						

15

Los comprimidos de los Ejemplos 11-15 se prepararon en primer lugar tamizando el estearato de magnesio a través de un tamiz de malla #30. A continuación, se mezcló la nalbufina con el sistema de suministro de liberación sostenida y el estearato de magnesio en una mezcladora durante 5 minutos. La mezcla lubricada se comprimió utilizando la herramienta que se especifica en la Tabla 6 para preparar los comprimidos con el peso total indicado.

20

Los comprimidos del Ejemplo 16 se prepararon mezclando nalbufina con el sistema de suministro de liberación sostenida en una granuladora de alto cizallamiento. A continuación, la mezcla se granuló con agua hasta que se obtuvo una granulación uniforme. Posteriormente, la granulación se secó en una secadora de lecho fluidizado durante 40 min a 70 °C. A continuación, los gránulos secos se hicieron pasar a través de un Fitzmill a 2500 rpm utilizando una malla 1521-0050. Se hizo pasar el estearato de magnesio a través de un tamiz de malla #30 y a continuación se mezcló con los gránulos molidos durante 5 minutos. La mezcla lubricada se comprimió utilizando la herramienta que se especifica en la Tabla 6 para preparar los comprimidos con el peso total indicado.

25

Los comprimidos de los Ejemplos 11-16 se evaluaron para determinar la tasa de liberación (%) in vitro de acuerdo con el Procedimiento de USP del Capítulo general de liberación del fármaco <711> Disolución, utilizando el aparato USP de Tipo III/250 mL. El ensayo se llevó a cabo con un cambio de pH a 37 °C / 15 dpm, según se ha descrito anteriormente para los Ejemplos 8-10. Los resultados se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7

Tiempo de disolución (horas)	Ej.11, cambio de pH	Ej.12, cambio de pH	Ej.13, cambio de pH	Ej.14, cambio de pH	Ej.15, cambio de pH	Ej.16, cambio de pH
0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
1	93.2	59.4	94.5	93.4	92.1	17.1
2	94.4	73.0	96.0	94.8	93.4	39.7
4	94.5	84.5	96.0	94.8	93.5	64.4
6	94.5	87.4	96.0	94.8	93.5	74.6
8	94.5	88.7	96.0	94.8	93.5	81.5
12	94.5	90.2	96.0	94.8	93.5	93.1
Remanente	0.0	1.2	0.0	0.0	0.0	7.0
% de recuperación	94.5	91.5	96.0	94.8	93.5	100.1

Ejemplos 17 y 18

5

Se prepararon dos lotes de comprimidos bicapa utilizando el sistema de suministro de liberación sostenida del Ejemplo 2 (Ejemplos 17 y 18). En los comprimidos bicapa, la primera capa de los comprimidos se formuló para que proporcionara una liberación sostenida relativamente lenta; la segunda capa se formuló para que proporcionara una liberación relativamente rápida (inmediata). Los perfiles de disolución in vitro de los comprimidos bicapa se compararon con el perfil de disolución de los comprimidos de una única capa que se formularon para que proporcionaran una liberación sostenida (Ejemplo 9). Las composiciones de los comprimidos se muestran en la Tabla 8.

10

Tabla 8

Ingrediente	Ejemplo 17	Ejemplo 18	Ejemplo 9
	mg/comp.	mg/comp.	mg/comp.
Capa de liberación prolongada (LP)			
Sistema de suministro de liberación sostenida	112.5 ⁵	112.5 ⁵	150
Nalbufina-HCl	45	45	60
Estearato de magnesio	0.8	0.8	1.1
Peso de LP	158.3	158.3	211.1
Capa de liberación inmediata (LI)			
Sistema de suministro de liberación sostenida	6.0 ⁵		N/A
Nalbufina-HCl	15.0		N/A
Celulosa microcristalina, NF (Emcocel 90M)	35.7		N/A
Croscarmelosa sódica, NF (Primellose®)	3.0		N/A
Estearato de magnesio, NF	0.3		N/A
Peso de LI	60.0		N/A
Peso total	218.3	218.3	211.1
Principio activo:goma	1:0.6	1:0.6	1:0.75
Tamaño de la herramienta	0.2812"	0.2812"	0.3125"
Dureza	N/A	N/A	17

⁵ Sistema de suministro de liberación sostenida del Ejemplo 2

ES 2 441 766 T3

- Para la capa de liberación prolongada, la nalbufina se mezcló con el sistema de suministro de liberación sostenida en una granuladora de alto cizallamiento durante 3 minutos. La mezcla se granuló con agua hasta que se obtuvo una granulación uniforme y a continuación la masa húmeda se secó en una secadora de lecho fluidizado durante 20 minutos a 70 °C. Posteriormente, los gránulos secos se hicieron pasar a través de un Fitzmill a 2500 rpm utilizando una malla 1521-0050. Para la capa de liberación inmediata, la nalbufina se mezcló con el sistema de suministro de liberación sostenida, celulosa microcristalina (Emcocel® 90M) y croscarmelosa sódica, NF (Primellose®) en una mezcladora con forma de V durante 10 minutos. Se hizo pasar el estearato de magnesio a través de un tamiz de malla #30. Los gránulos molidos de la capa de liberación lenta se mezclaron con el estearato de magnesio tamizado en una mezcladora con forma de V durante 5 minutos y la mezcla seca de la capa de liberación inmediata se mezcló con el estearato de magnesio tamizado en una mezcladora con forma de V durante 5 minutos, por separado. Esta mezcla lubricada de la capa de liberación prolongada y la capa de liberación inmediata se comprimió a continuación para obtener comprimidos bicapa utilizando la herramienta que se especifica en la Tabla 8, para preparar los comprimidos con el peso total indicado.
- Los comprimidos de los Ejemplos 17-18 se evaluaron para determinar la tasa de liberación (%) in vitro de acuerdo con el Procedimiento de USP del Capítulo general de liberación del fármaco <711> Disolución, utilizando el aparato USP de Tipo III/250 mL. El ensayo se llevó a cabo con un cambio de pH según se ha descrito anteriormente para los Ejemplos 8-10, a 37 °C / 15 dpm, según se ha descrito anteriormente para los Ejemplos 8-10. Los resultados se muestran en la Tabla 9. Con el fin de comparar los perfiles de disolución de los comprimidos bicapa con un comprimido monocapa, en la Tabla 9 también se muestran los datos de disolución del Ejemplo 9.

Tabla 9

Tiempo de disolución (horas)	Ej. 17, cambio de pH	Ej. 18, cambio de pH	Ej. 9, cambio de pH
0	0	0.0	0
1	44.5	42.6	18.8
2	62.8	62.7	39.7
4	83.1	84.3	66.3
6	92.3	92.3	82.6
8	94.0	93.7	89.8
12	94.1	93.9	92.3
Remanente	0.0	0.0	0.1
% de recuperación	94.1	93.9	92.4

Ejemplos 19 y 20

- Para un estudio clínico, se prepararon un lote de comprimidos bicapa y un lote de comprimidos de una única capa utilizando el sistema de suministro de liberación sostenida del Ejemplo 2. La primera capa de los comprimidos se formuló para que proporcionara una liberación sostenida relativamente lenta; la segunda capa se formuló para que proporcionara una liberación relativamente rápida (inmediata). Las composiciones de los comprimidos se muestran en la Tabla 10.

Tabla 10

Componente	Cantidad en mg/comprimido (%)	
	Ejemplo 19 (F-2)	Ejemplo 20 (F-1)
Capa de liberación prolongada (LP)		
Excipiente de liberación sostenida (30%)	112.5 ⁶	150.0 ⁶
Nalbufina·HCl	45.0	60.0
Estearato de magnesio, NF	0.8	1.10
Agua estéril para inyección, USP*	*	*
mg/peso de comprimido (porción de LP)	158.3	211.1
Capa de liberación inmediata (LI)		

ES 2 441 766 T3

Componente	Cantidad en mg/comprimido (%)	
Ingrediente	Ejemplo 19 (F-2)	Ejemplo 20 (F-1)
Nalbufina·HCl	15.0	
Celulosa microcristalina, NF	41.7	
Croscarmelosa sódica, NF	3.0	
Estearato de magnesio, NF	0.3	
mg/peso de comprimido (porción de LI)	60.0	
Peso total (mg/comprimido)	218.3	211.1
Tipo de comprimido	Bicapa (LP/LI)	Capa única (LP)
Proporción de principio activo respecto a goma	1:0.75	1:0.75
Tamaño de la herramienta	0.3125	0.3125
Dureza	~11 Kp	-11 Kp
* El agua estéril para inyección, USP, se elimina durante el proceso		
⁶ Sistema de suministro de liberación sostenida del Ejemplo 2		

5 Para la capa de liberación prolongada de los Ejemplos 19 y 20, la nalbufina se mezcló con el sistema de suministro de liberación sostenida en una granuladora de alto cizallamiento (granuladora Diosna-Pharma 1/6 de 6 litros) durante 5 minutos con una velocidad del propulsor de 300 rpm y con el troceador apagado. Después de detener la mezcladora, se raspó el recipiente y se tomó una muestra para determinar el LOD. Mientras el propulsor y el troceador funcionaban a 300 rpm, la mezcla se granuló con agua durante 2 minutos. Después de detener la mezcladora, se raspó el recipiente. Mientras la velocidad del propulsor era de 500 rpm y la velocidad del troceador era de 300 rpm, se continuó la granulación mezclando durante 1 minuto adicional. Al finalizar la mezcla, se raspó el recipiente. Mientras el propulsor y el troceador funcionaban a 300 rpm, se añadió agua adicional (aproximadamente 50.0 g) y se granuló durante 2 minutos en el Ejemplo 19 y durante 1 minuto en el Ejemplo 20. Para obtener gránulos uniformes, la granulación se mezcló durante 3 minutos adicionales en el Ejemplo 19 y 1 minuto en el Ejemplo 20, mientras el propulsor y el troceador funcionaban a 500 y 300 rpm, respectivamente. A continuación, la masa húmeda se secó en una secadora de lecho fluidizado Uni-Glatt durante 30 minutos a 70 °C. Posteriormente, los gránulos secos se hicieron pasar a través de un Fitzmill, con las cuchillas hacia adelante, a una velocidad de 2200-2700 rpm utilizando una malla 1521-0033. Se hizo pasar el estearato de magnesio a través de un tamiz de malla #30. Los gránulos molidos de la capa de liberación prolongada para el Ejemplo 19 y 20 se mezclaron por separado con el estearato de magnesio tamizado en una mezcladora con forma de V con una cubierta de acero inoxidable de 4 cuartos durante 5 minutos.

20 Para el Ejemplo 20, la mezcla lubricada de la capa de liberación prolongada se comprimió para obtener comprimidos de una única capa con la prensa de comprimidos Piccola utilizando la herramienta especificada en la Tabla 11, con el fin de proporcionar los comprimidos con el peso total indicado.

25 En la porción de la capa de liberación inmediata del Ejemplo 19, la nalbufina se mezcló con la celulosa microcristalina (Emcocel 90M) en una mezcladora con forma de V P-K Blend Master durante 5 minutos. Se añadió croscarmelosa sódica, NF (Primellose®), a la mezcla y se mezcló durante 5 minutos. Se hizo pasar el estearato de magnesio a través de un tamiz de malla #30. Los gránulos molidos de la porción de la capa de liberación prolongada del Ejemplo 19 se mezclaron con el estearato de magnesio tamizado en una mezcladora con forma de V con una cubierta de acero inoxidable de 4 cuartos durante 5 minutos y la mezcla seca de la porción de la capa de liberación inmediata se mezcló con el estearato de magnesio tamizado en una mezcladora con forma de V con una cubierta de acero inoxidable de 4 cuartos durante 5 minutos, por separado. Esta mezcla lubricada de la porción de la capa de liberación prolongada y la porción de la capa de liberación inmediata se comprimió a continuación para obtener comprimidos bicapa con la prensa de comprimidos Piccola utilizando la herramienta especificada en la Tabla 10, con el fin de proporcionar los comprimidos con el peso total indicado.

40 Los comprimidos de los Ejemplos 19-20 se evaluaron para determinar la tasa de liberación (%) in vitro de acuerdo con el Procedimiento de USP del Capítulo general de liberación del fármaco <711> Disolución, utilizando el aparato USP de Tipo III/250 mL. El ensayo se llevó a cabo con un pH de 6.8 a 37 °C / 15 dpm. Los resultados se muestran en la Tabla 11.

Tabla 11

Tiempo de disolución (h)	Ejemplo 19 (F-2)	Ejemplo 20 (F-1)
0	0	0
1	47	26
3	69	51
4	77	61
6	88	76
8	95	86
12	99	96
Remanente	0	2
Recuperación	99	98

Estos datos demuestran que la velocidad de disolución de la formulación bicapa (LP/LI) (Ejemplo 19 (F-2)) fue aproximadamente un 21% y un 16% mayor que la velocidad de la formulación de una única capa (LP) (Ejemplo 20 (F-1)) en el punto de evaluación de 1 y 4 horas, respectivamente.

Estudio clínico

Se llevó a cabo un estudio de Fase I sin enmascaramiento con cinco ramas de tratamiento sobre el aumento escalonado de una dosis única en ayunas y se obtuvieron datos farmacocinéticos con las siguientes formulaciones: a) el sistema de liberación sostenida -comprimido bicapa de 60 mg de nalbufina (LI/LP) (Ejemplo 19 (F-2)), b) el sistema de liberación sostenida-comprimido con una única capa de 60 mg de nalbufina (LP) (Ejemplo 20(F-1)), c) dos comprimidos del tipo comprimido de una única capa de 60 mg (LP, dosis total de 120 mg), d) tres comprimidos del tipo comprimido de una única capa de 60 mg (LP, dosis total de 180 mg) y e) una dosis de una solución oral de 60 mg de nalbufina de liberación inmediata (control). Inicialmente se inscribieron once voluntarios sanos y seis sujetos completaron los cinco tratamientos. Los datos farmacocinéticos se resumen a continuación como resultados tanto de la media aritmética como de la geométrica. En la Tabla 16 se muestra la concentración media de nalbufina a nivel sanguíneo (“plasma”) para cada punto de evaluación. En la Figura 1 se muestra una gráfica logarítmica de la concentración media de nalbufina en plasma frente al tiempo para cada formulación.

Tabla 12

Valores de la media aritmética de los parámetros farmacocinéticos				
Formulación	C _{máx} (ng/mL)	T _{máx} * (h)	AUC(0-t) (ng*h/mL)	AUC(0-inf) (ng*h/mL)
60 mg (F-2)	8.58	1.5	75.95	83.87
60 mg (F-1)	7.17	3.5	78.73	90.70
120 mg (F-1)	12.87	6.0	154.39	170.75
180 mg (F-1)	15.59	8.0	200.63	213.22
Solución oral de 60 mg (LI)	13.75	1.0	61.85	68.50

*Valores registrados de la mediana de T_{máx}

Tabla 13

<u>Biodisponibilidad relativa</u> (basada en los valores de la media aritmética normalizados respecto a la dosis)			
	Proporción de C _{máx}	Proporción de AUC (0-t)	Proporción de AUC (0-inf)
60 mg (F-2)/LP	0.62	1.23	1.22
60 mg (F-1)/LP	0.52	1.27	1.32
120 mg (F-1)/ER	0.47	1.25	1.25
180 mg (F-1)/ER	0.38	1.08	1.04

Tabla 14

Valores de la media geométrica de los parámetros farmacocinéticos			
Formulación	C _{máx} (ng/mL)	AUC(0-t) (ng*h/mL)	AUC(0-inf) (ng*h/mL)
60 mg (F-2)	7.58	68.72	77.85
60 mg (F-1)	6.28	69.95	85.65
120 mg (F-1)	12.24	140.61	158.62
180 mg (F-1)	13.67	175.73	189.32
Solución oral de 60 mg (LI)	12.48	56.29	63.14

Tabla 15

Biodisponibilidad relativa (basada en los valores de la media geométrica normalizados respecto a la dosis)			
	Proporción de C _{máx}	Proporción de AUC (0-t)	Proporción de AUC (0-inf)
60 mg (F-2)/LI	0.61	1.22	1.23
60 mg (F-1)/ LI	0.50	1.24	1.36
120 mg (F-1)/ LI	0.49	1.25	1.26
180 mg (F-1)/ LI	0.37	1.04	1.00

5

Tabla 16

Concentración de nalbufina en sangre					
	Concentración (ng/mL)				
Punto de evaluación (h)	60 mg LI	60 mg (F-1)	60 mg (F-2)	120 mg (F-1)	180 mg (F1)
0	0	0	0	0	0
0.25	10.57	1.83	0.79	1.01	1.00
0.5	14.81	4.69	1.71	2.94	3.55
1	13.53	7.57	3.33	6.51	7.87
1.5	11.20	7.42	3.63	8.81	10.59
2	9.77	6.89	5.88	9.41	11.40
3	6.58	6.18	4.96	9.04	11.90
4	4.65	5.36	4.77	8.20	10.71
6	3.29	5.31	6.18	10.45	14.01
8	1.76	4.00	4.76	8.55	10.59
12	1.67	2.83	3.32	6.77	9.20
16	1.01	1.87	2.24	4.27	5.14
20	0.76	1.13	1.51	2.96	3.27
24	0.68	0.84	1.11	2.02	2.46
36	NE*	0.57	0.54	0.94	0.98
48	NE	NE	NE	NE	0.75
*No evaluado					

En general, las formulaciones F-1 (Ejemplo 20) y F-2 (Ejemplo 19) presentaron valores de AUC (0-t y 0-inf) más elevados y valores de C_{máx} (tanto los valores de la media aritmética como de la media geométrica) más bajos en comparación con la solución oral de liberación inmediata. Estas diferencias fueron moderadas para las AUC (0-t y 0-inf) y de moderadas a significativas para la C_{máx} y se basaron en las comparaciones normalizadas respecto a la

10

dosis de las formulaciones F-1 y F-2 con la solución oral de liberación inmediata. Se observaron unas diferencias mínimas en las AUC (0-t y 0-inf) entre las formulaciones F-1 y F-2 para una dosis comparativa de 60 mg.

5 Estos datos demuestran que la biodisponibilidad oral para las formulaciones de nalbufina de liberación sostenida fue superior a la de la formulación de control de liberación inmediata. Concretamente, la biodisponibilidad oral de la formulación F-2 fue un 23% superior a la de la solución oral de liberación inmediata, basándose en los valores de la media geométrica para el área bajo la curva de la concentración en plasma frente al tiempo. De forma similar, la biodisponibilidad oral para la formulación F-1 fue un 36% superior a la de la solución oral de liberación inmediata, basándose en los valores de la media geométrica para el área bajo la curva de la concentración en plasma frente al tiempo.

10 Los valores de $C_{m\acute{a}x}$ para las formulaciones de liberación sostenida fueron aproximadamente un 60% de la $C_{m\acute{a}x}$ observada con la solución oral de liberación inmediata. Estos datos sugieren que se podría reducir el potencial de eventos adversos (es decir, efectos secundarios) con la formulación de liberación sostenida en comparación con las formulaciones de liberación inmediata.

15 Los valores registrados de la mediana de $T_{m\acute{a}x}$ fueron de 1.0, 1.5 y 3.5 horas para la solución oral y las formulaciones F-2 y F-1, respectivamente. Se observaron valores más prolongados de $T_{m\acute{a}x}$ para las 2 dosis más elevadas de la formulación F-1 (6.0 y 8.0 horas para las dosis de 120 y 180 mg, respectivamente).

20 Se observó linealidad en la dosis para las tres dosis de la formulación F-1 (60, 120 y 180 mg), mientras que la formulación no fue proporcional a la dosis en todo el intervalo de dosis entre 60 y 180 mg.

25 Según se muestra en la Figura 1, la concentración de nalbufina en suero sanguíneo para las formulaciones de liberación prolongada se incrementa rápidamente para obtener uno o más máximos poco después de la administración y a continuación se observa una región plana. La duración del periodo plano varía en función de la concentración de la dosis y el tipo de formulación, pero generalmente está comprendida en el intervalo de aproximadamente 1.5 horas a aproximadamente 10 horas. Por el contrario, el nivel en suero sanguíneo para la formulación de liberación inmediata llega a un máximo rápidamente y a continuación se observa una reducción inmediata de la concentración de nalbufina de un punto de evaluación a otro. Después del periodo plano, se produce una reducción de la concentración de nalbufina en plasma sanguíneo de un punto de evaluación al siguiente.

Ejemplo 21: Ensayo en Fase IIa

35 Se diseñó una investigación farmacocinética-farmacodinámica (FC-FD) del ensayo en Fase IIa piloto para correlacionar el nivel de analgesia en pacientes con el nivel en plasma de nalbufina en una formulación de liberación prolongada (liberación sostenida) (nalbufina, LP). Este ensayo se llevó a cabo para determinar si existe una correlación exposición-respuesta, así como también para determinar la duración de la analgesia.

40 La formulación de nalbufina de LP utilizada en el estudio se representa mediante la que se describe en la Tabla 10, Ejemplo 19. Cabía esperar que la formulación presentara unos parámetros cinéticos en plasma derivados de los componentes tanto de liberación inmediata como de liberación controlada de la formulación. La formulación era un comprimido bicapa (Geminex®, Penwest Pharmaceuticals Co., Danbury CT) en el cual una capa era una formulación de liberación controlada que utilizaba tecnología TIMERx® (Penwest Pharmaceuticals Co., Danbury, CT). La otra capa se formuló para una liberación inmediata de nalbufina.

45 Los pacientes del ensayo se sometieron a extracciones del tercer molar, un modelo de dolor clínico utilizado habitualmente para evaluar la eficacia inmediata de los analgésicos. Según el protocolo, los pacientes que experimentaron al menos una puntuación de cuatro en la escala de dolor NPRS de 0 a 10 después de completar sus procedimientos dentales, recibieron la medicación del estudio enmascarada de 60 mg de nalbufina de LP, 120 mg de nalbufina de LP o placebo como una dosis única. A continuación, se evaluó el alivio del dolor a intervalos predeterminados durante un periodo de 12 horas tras la dosis. También se tomaron muestras de sangre en intervalos predeterminados durante 24 horas tras la dosis para determinar las concentraciones de nalbufina en plasma. Se permitió que los pacientes tomaran medicación de refuerzo (ibuprofeno, 800 mg) en caso de que fuera necesario. Se realizaron evaluaciones del dolor en todos los pacientes hasta un máximo de 12 horas, inclusive, independientemente del uso de medicación de refuerzo. En el estudio se evaluaron ciento sesenta y cinco pacientes.

50 En la Tabla 17 a continuación se proporciona un resumen de los parámetros farmacocinéticos del ensayo en Fase IIa.

60

Tabla 17

Parámetros farmacocinéticos				
Grupo de dosis	Estadística	C _{máx} (ng/mL)	T _{máx} (h)	AUC (ng*h/mL)
60 mg	N	65	65	65
	Media	8.1	4.5	75.2
	SD	4.9	2.2	45.2
	Mediana	6.6	6	65.3
120 mg	N	66	66	66
	Media	16.4	4.3	149.2
	SD	10.6	2.7	77.0
	Mediana	13.2	3	128.3

Los resultados que se indican en la presente demuestran que la nalbufina redujo de forma positiva la intensidad del dolor de un modo dependiente de la dosis durante 12 horas (Tabla 18). Las diferencias respecto al placebo empezaron a los 90 minutos tras la dosis para la concentración más elevada y a las 6 horas para la concentración más baja y se mantuvieron en todos los puntos de evaluación durante el intervalo de dosificación de 12 horas restante. La intensidad del dolor se evaluó utilizando una escala de clasificación del dolor numérica de 11 puntos (de 0 a 10), que varía desde “sin dolor” hasta “el peor dolor que se pueda imaginar”.

5

10

Tabla 18

Intensidad del dolor para formulaciones de 60 mg y 120 mg de nalbufina en comparación con el placebo											
Punto de evaluación (h tras la dosis)	Placebo			60 mg				120 mg			
	Media	SD	Mediana	Media	SD	Mediana	Valor p*	Media	SD	Mediana	Valor p*
0 (referencia)	6.1	1.6	6.0	6.2	1.4	6.0		6.0	1.5	6.0	
0.25	5.8	1.7	6.0	6.2	1.5	6.0	0.2964	6.0	1.5	6.0	0.5265
0.50	5.9	2.0	6.0	6.1	1.8	6.0	0.7864	5.7	1.9	6.0	0.9382
0.75	6.0	2.2	7.0	5.9	2.0	6.0	0.8848	5.2	2.3	5.0	0.0963
1	6.3	2.4	7.0	5.9	2.1	6.0	0.4937	5.3	2.4	5.0	0.0621
1.5	6.7	2.5	7.0	6.0	2.3	6.0	0.2146	5.3	2.6	6.0	0.0152
2	6.6	2.6	7.0	5.9	2.7	6.0	0.2856	5.3	2.6	5.5	0.0330
3	6.6	2.7	7.0	5.7	2.7	5.0	0.1536	5.3	3.0	5.5	0.0486
4	6.6	2.7	7.0	5.4	3.0	5.0	0.0828	5.1	3.1	5.0	0.0330
5	6.6	2.8	7.0	5.3	3.1	5.0	0.0750	5.1	3.2	5.0	0.0326
6	6.7	2.6	7.0	5.2	3.1	5.0	0.0406	4.9	3.3	5.0	0.0138
7	6.7	2.6	7.0	5.1	3.2	5.0	0.0283	4.8	3.3	5.0	0.0093
8	6.6	2.7	7.0	5.2	3.2	5.0	0.0466	4.8	3.3	5.0	0.0126
9	6.8	2.6	7.0	5.1	3.2	5.0	0.0222	4.8	3.3	5.0	0.0083
10	6.9	2.5	7.0	5.1	3.3	5.0	0.0117	4.9	3.3	5.0	0.0090
11	6.9	2.4	7.0	5.3	3.1	5.0	0.0235	4.9	3.3	5.0	0.0057
12	6.8	2.5	7.0	5.3	3.1	5.0	0.0371	4.8	3.4	5.0	0.0047

Los pacientes que recibieron un tratamiento activo presentaron una puntuación media de alivio del dolor más elevada hasta 12 horas tras la dosis en comparación con los que recibieron placebo. Los pacientes utilizaron una escala de alivio del dolor de 5 puntos para evaluar de forma subjetiva su nivel de alivio del dolor respondiendo a la pregunta “¿cuánto alivio del dolor experimenta partiendo de su dolor inicial?”, donde 0 corresponde a un alivio nulo y

15

4 corresponde a un alivio completo. Según se muestra en la Tabla 19, las puntuaciones elevadas fueron relativamente uniformes entre los grupos de dosis elevada y baja. Además, el alivio del dolor se produjo antes en el grupo de dosis elevada (0.75 horas tras la dosis) en comparación con el grupo de dosis baja (4 horas tras la dosis).

5

Tabla 19

Puntuación de alivio del dolor para formulaciones de 60 mg y 120 mg de nalbufina en comparación con el placebo											
Punto de evaluación (h tras la dosis)	Placebo			60 mg				120 mg			
	Media	SD	Mediana	Media	SD	Mediana	Valor p*	Media	SD	Mediana	Valor p*
0 (referencia)	0.4	0.6	0.0	0.4	0.6	0	1.0	0.3	0.5	0	0.8665
0.50	0.5	0.8	0	0.6	0.8	0	0.7430	0.6	0.8	0	0.7200
0.75	0.5	0.9	0	0.8	0.9	1.0	0.2510	1.1	1.0	1.0	0.0164
1	0.5	0.9	0	0.9	1.0	1.0	0.1994	1.0	1.1	1.0	0.0431
1.5	0.4	0.8	0	0.8	1.0	0	0.1589	1.2	1.2	1.0	0.0027
2	0.5	0.9	0	0.9	1.1	0.0	0.1573	1.2	1.1	1.0	0.0035
3	0.6	1.0	0	1.1	1.2	1.0	0.0884	1.3	1.3	1.0	0.0131
4	0.6	1.0	0	1.2	1.3	1.0	0.0301	1.3	1.4	1.0	0.0174
5	0.6	1.0	0	1.2	1.3	1.0	0.0254	1.4	1.4	1.0	0.0073
6	0.5	1.0	0	1.3	1.4	1.0	0.0142	1.4	1.5	1.5	0.0036
7	0.5	0.9	0	1.4	1.4	1.0	0.0071	1.5	1.5	1.5	0.0017
8	0.6	1.1	0	1.4	1.4	1.0	0.0203	1.5	1.5	1.0	0.0091
9	0.6	1.0	0	1.3	1.4	1.0	0.0182	1.4	1.5	1.0	0.0079
10	0.5	0.9	0	1.4	1.5	1.0	0.0032	1.5	1.5	1.0	0.0018
11	0.5	0.9	0	1.3	1.4	1.0	0.0092	1.4	1.5	1.0	0.0018
12	0.5	0.8	0	1.2	1.4	1.0	0.0137	1.5	1.5	1.0	0.0012

*Valor p de Dunnett obtenido comparando cada grupo de tratamiento con el placebo en cada punto de evaluación

Se permitió que los pacientes tomaran medicación de refuerzo en caso de que fuera necesario, pero se les recomendó que esperasen al menos 2 horas antes de tomarla. Para los pacientes que recibieron placebo, la mediana del tiempo transcurrido hasta que tomaron la medicación de refuerzo fue de 2.3 horas, en comparación con una mediana del tiempo transcurrido hasta que tomaron la medicación de refuerzo de 3.3 horas y 6.0 horas para los pacientes que recibieron 60 mg y 120 mg de nalbufina, respectivamente. Estos datos demuestran que el tiempo transcurrido hasta la ingesta de la medicación de refuerzo fue significativamente más largo para las dosis de nalbufina baja y elevada, respectivamente, en comparación con el placebo. Además, la proporción de pacientes que requirieron una terapia analgésica de refuerzo durante el periodo de estudio de 12 horas fue significativamente menor con los dos tratamientos de nalbufina en comparación con el placebo: un 55% de los pacientes que recibieron la dosis de 120 mg y un 62% de los pacientes que recibieron la dosis de 60 mg tomaran medicación de refuerzo dentro de un periodo de 12 horas tras recibir el tratamiento, en comparación con un 88% de los pacientes que recibieron el placebo.

El porcentaje de los pacientes que experimentaron una reducción de la intensidad del dolor de al menos un 50% fue significativamente superior para los grupos de dosis de nalbufina baja y elevada (un 55% y un 48% indicaron una reducción de la intensidad del dolor de un 50%, respectivamente) en comparación con el placebo (un 26% indicó una reducción de la intensidad del dolor de un 50%). No se registraron efectos secundarios inusuales durante el intervalo de dosificación de 12 horas. Al final del estudio de 12 horas, no se observaron diferencias en la intensidad de los efectos secundarios entre los tres tratamientos del estudio.

Otras realizaciones

Se debe sobreentender que, aunque la invención se ha descrito junto con una descripción detallada de esta, se pretende que la descripción anterior sea ilustrativa y no limitante del alcance de la invención, el cual se define

mediante el alcance de las reivindicaciones adjuntas. Otros aspectos, ventajas y modificaciones se incluyen en el alcance de las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una formulación oral de liberación sostenida que comprende: nalbufina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y un sistema de suministro de liberación sostenida, donde el sistema de suministro de liberación sostenida comprende al menos un compuesto hidrófilo seleccionado del grupo constituido por gomas, éteres de celulosa, resinas acrílicas, polivinilpirrolidona, compuestos derivados de proteínas y mezclas de estos, al menos un agente reticulante y al menos un diluyente farmacéutico, y donde dicha formulación oral de liberación sostenida proporciona una liberación controlada durante al menos 8 horas.
- 10 2. La formulación de liberación sostenida de la reivindicación 1, donde la proporción de nalbufina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta respecto al sistema de suministro de liberación sostenida es de 4:1 a 1:25.
- 15 3. La formulación de liberación sostenida de la reivindicación 1, donde el sistema de suministro de liberación sostenida está presente en una cantidad de 10 mg a 420 mg en la formulación.
- 20 4. La formulación de liberación sostenida de la reivindicación 3, donde el o los compuestos hidrófilos están presentes en el sistema de suministro de liberación sostenida en una cantidad de un 5% a un 80% en peso; el o los agentes reticulantes están presentes en el sistema de suministro de liberación sostenida en una cantidad de un 0.5% a un 80% en peso; y el o los diluyentes farmacéuticos están presentes en el sistema de suministro de liberación sostenida en una cantidad de un 20% a un 80% en peso.
- 25 5. La formulación de liberación sostenida de la reivindicación 1, donde el o los agentes reticulantes son una goma de homopolisacárido.
- 30 6. La formulación de liberación sostenida de la reivindicación 5, donde la goma de homopolisacárido es una goma de algarrobo o una goma guar.
- 35 7. La formulación de liberación sostenida de la reivindicación 1, donde la proporción del o de los compuestos hidrófilos respecto al o a los agentes reticulantes es de 5:1 a 1:5.
- 40 8. La formulación de liberación sostenida de la reivindicación 1, donde la proporción del o de los diluyentes farmacéuticos respecto al o a los compuestos hidrófilos es de 9:1 a 1:9.
- 45 9. La formulación de liberación sostenida de la reivindicación 1, donde la proporción de la nalbufina o la sal farmacéuticamente aceptable de esta respecto a la suma del o de los compuestos hidrófilos y el o los agentes reticulantes es de 10:1 a 1:10.
- 50 10. La formulación de liberación sostenida de la reivindicación 1, donde el sistema de suministro de liberación sostenida comprende además al menos un compuesto reticulante catiónico.
- 55 11. La formulación de liberación sostenida de la reivindicación 10, donde el o los compuestos reticulantes catiónicos están presentes en el sistema de suministro de liberación sostenida en una cantidad de un 0.5% a un 30% en peso.
- 60 12. Una formulación oral de liberación sostenida que comprende: nalbufina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y un sistema de suministro de liberación sostenida, donde el sistema de suministro de liberación sostenida comprende al menos un compuesto hidrófilo seleccionados del grupo constituido por gomas, éteres de celulosa, resinas acrílicas, polivinilpirrolidona, compuestos derivados de proteínas y mezclas de estos, al menos un agente reticulante catiónico y al menos un diluyente farmacéutico, y donde dicha formulación oral de liberación sostenida proporciona una liberación controlada durante al menos 8 horas.
13. La formulación de liberación sostenida de la reivindicación 12, donde la proporción de nalbufina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta respecto al sistema de suministro de liberación sostenida es de 5:1 a 1:5.
14. La formulación de liberación sostenida de la reivindicación 1 o la reivindicación 12, donde la nalbufina o la sal farmacéuticamente aceptable de esta está presente en una cantidad de 1 mg a 200 mg en la formulación.
15. La formulación de liberación sostenida de la reivindicación 12, donde el sistema de suministro de liberación sostenida está presente en una cantidad de 10 mg a 420 mg en la formulación.
16. La formulación de liberación sostenida de la reivindicación 12, donde el o los compuestos hidrófilos están presentes en el sistema de suministro de liberación sostenida en una cantidad de un 5% a un 80% en peso; el o los agentes reticulantes catiónicos están presentes en el sistema de suministro de liberación sostenida en una cantidad de un 0.5% a un 30% en peso; y el o los diluyentes farmacéuticos están presentes en el sistema de suministro de liberación sostenida en una cantidad de un 20% a un 80% en peso.

17. La formulación de liberación sostenida de la reivindicación 1 o la reivindicación 12, donde el o los compuestos hidrófilos son una goma de heteropolisacárido.
- 5 18. La formulación de liberación sostenida de la reivindicación 1 o la reivindicación 12, donde el o los compuestos hidrófilos son al menos un compuesto seleccionado entre goma xantana, goma tragacanto, una pectina, acacia, karaya, agar, carragenano y una goma gelana.
- 10 19. La formulación de liberación sostenida de la reivindicación 1 o la reivindicación 12, donde el o los compuestos hidrófilos son una goma xantana o un derivado de esta.
20. La formulación de liberación sostenida de la reivindicación 1 o la reivindicación 12, donde el o los compuestos reticulantes catiónicos son al menos un compuesto seleccionado entre un catión metálico monovalente, un catión metálico multivalente y una sal inorgánica.
- 15 21. La formulación de liberación sostenida de la reivindicación 20, donde la sal inorgánica es un sulfato de un metal alcalino, un cloruro de un metal alcalino, un borato de un metal alcalino, un bromuro de un metal alcalino, un citrato de un metal alcalino, un acetato de un metal alcalino, un lactato de un metal alcalino, un sulfato de un metal alcalinotérreo, un cloruro de un metal alcalinotérreo, un borato de un metal alcalinotérreo, un bromuro de un metal alcalinotérreo, un citrato de un metal alcalinotérreo, un acetato de un metal alcalinotérreo, un lactato de un metal alcalinotérreo y una mezcla de estos.
- 20 22. La formulación de liberación sostenida de la reivindicación 20, donde el o los compuestos reticulantes catiónicos son al menos un compuesto seleccionado entre sulfato de calcio, cloruro de sodio, sulfato de potasio, carbonato de sodio, cloruro de litio, fosfato de tripotasio, borato de sodio, bromuro de potasio, fluoruro de potasio, bicarbonato de sodio, cloruro de calcio, cloruro de magnesio, citrato de sodio, acetato de sodio, lactato de calcio, sulfato de magnesio, fluoruro de sodio y mezclas de estos.
- 25 23. La formulación de liberación sostenida de la reivindicación 1 o la reivindicación 12, donde el o los diluyentes farmacéuticos son al menos un compuesto seleccionado entre almidón, manitol, lactosa, dextrosa, sacarosa, celulosa microcristalina, sorbitol, xilitol y fructosa.
- 30 24. La formulación de liberación sostenida de la reivindicación 1 o la reivindicación 12, donde el sistema de suministro de liberación sostenida comprende además un segundo diluyente farmacéutico.
- 35 25. La formulación de liberación sostenida de la reivindicación 24, donde el segundo diluyente farmacéutico es al menos un compuesto seleccionado entre almidón, manitol, lactosa, dextrosa, sacarosa, celulosa microcristalina, sorbitol, xilitol y fructosa.
- 40 26. La formulación de liberación sostenida de la reivindicación 1 o la reivindicación 12, que comprende además un segundo compuesto hidrófilo.
- 45 27. La formulación de liberación sostenida de la reivindicación 26, donde el segundo compuesto hidrófilo es una hidroxietilcelulosa, una hidroxipropilcelulosa, una hidroxipropilmetilcelulosa, una carboximetilcelulosa o una mezcla de estas.
- 50 28. La formulación de liberación sostenida de la reivindicación 1 o la reivindicación 12, donde la formulación de liberación sostenida presenta una disolución in vitro de un 50% a un 100% en peso de nalbufina después de 6 horas.
29. La formulación de liberación sostenida de la reivindicación 28, donde la formulación de liberación sostenida presenta una disolución in vitro de un 75% a un 100% en peso de nalbufina desde las 6 horas hasta las 8 horas.
- 55 30. La formulación de liberación sostenida de la reivindicación 1 o la reivindicación 12, donde la formulación de liberación sostenida presenta una disolución in vitro de un 15% a un 75% en peso de nalbufina después de 1 hora.
- 60 31. La formulación de liberación sostenida de la reivindicación 1 o la reivindicación 12, donde la formulación de liberación sostenida presenta una disolución in vitro de un 50% en peso de nalbufina después de 1 hora y un 75-100% en peso de nalbufina desde las 6 horas hasta las 8 horas.
32. La formulación de liberación sostenida de la reivindicación 1 o la reivindicación 12, donde la duración del efecto analgésico de la formulación de liberación sostenida es de más de 8 horas.
33. La formulación de liberación sostenida de la reivindicación 1 o la reivindicación 12, donde la duración del efecto analgésico de la formulación de liberación sostenida es de al menos 12 horas.

34. La formulación de liberación sostenida de la reivindicación 1 o la reivindicación 12, donde la duración del efecto analgésico de la formulación de liberación sostenida está comprendida entre 8 y 12 horas.
- 5 35. La formulación oral de liberación sostenida de la reivindicación 1, que comprende de 5 a 80 mg de clorhidrato de nalbufina y de 80 mg a 360 mg de un sistema de suministro de liberación sostenida; donde el sistema de suministro de liberación sostenida comprende de un 12% a un 42% en peso de goma de algarrobo, de un 8% a un 28% en peso de goma xantana, de un 20% a un 70% en peso de manitol y de un 5% a un 20% en peso de sulfato de calcio dihidratado.
- 10 36. La formulación de liberación sostenida de la reivindicación 35, que comprende 60 mg de clorhidrato de nalbufina.
37. La formulación de liberación sostenida de la reivindicación 35, que comprende de 30 mg a 225 mg de un sistema de suministro de liberación sostenida.
- 15 38. La formulación de liberación sostenida de la reivindicación 35, donde el sistema de suministro de liberación sostenida comprende un 18% de goma de algarrobo, un 12% de goma xantana, un 60% de manitol y un 10% de sulfato de calcio dihidratado.
- 20 39. La formulación de liberación sostenida de la reivindicación 35, que comprende además un recubrimiento externo.
40. La formulación oral de liberación sostenida de cualquiera de las reivindicaciones 1-39, donde el efecto analgésico se proporciona durante al menos 12 horas.
- 25 41. Un método para preparar una formulación oral de liberación sostenida que comprende:
combinar nalbufina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y un sistema de suministro de liberación sostenida, donde el sistema de suministro de liberación sostenida comprende al menos un compuesto hidrófilo seleccionado del grupo constituido por gomas, éteres de celulosa, resinas acrílicas, polivinilpirrolidona, compuestos derivados de proteínas y mezclas de estos, al menos un agente reticulante y al menos un diluyente farmacéutico, y
30 donde dicha formulación oral de liberación sostenida proporciona una liberación controlada durante al menos 8 horas.
42. El método de la reivindicación 44, donde el sistema de suministro de liberación sostenida comprende además un segundo diluyente farmacéutico.
- 35 43. El método de la reivindicación 44, donde el sistema de suministro de liberación sostenida comprende además al menos un compuesto reticulante catiónico.
- 40 44. El método de cualquiera de las reivindicaciones 44-46, en el cual la formulación oral de liberación sostenida proporciona el efecto analgésico durante al menos 12 horas.
- 45 45. La formulación de liberación sostenida de cualquiera de las reivindicaciones 1-40 para su uso en el tratamiento del dolor.
46. La formulación de liberación sostenida de la reivindicación 41, donde el dolor es dolor crónico.
47. La formulación de liberación sostenida de la reivindicación 41, donde el dolor es dolor nociceptivo, dolor neuropático, dolor visceral o dolor idiopático.
- 50 48. El uso de la formulación de liberación sostenida de cualquiera de las reivindicaciones 1-40 para la elaboración de un medicamento para tratar el dolor.
49. El uso de la reivindicación 48, donde el dolor es dolor crónico.
- 55 50. El uso de la reivindicación 48, donde el dolor es dolor nociceptivo, dolor neuropático, dolor visceral o dolor idiopático.

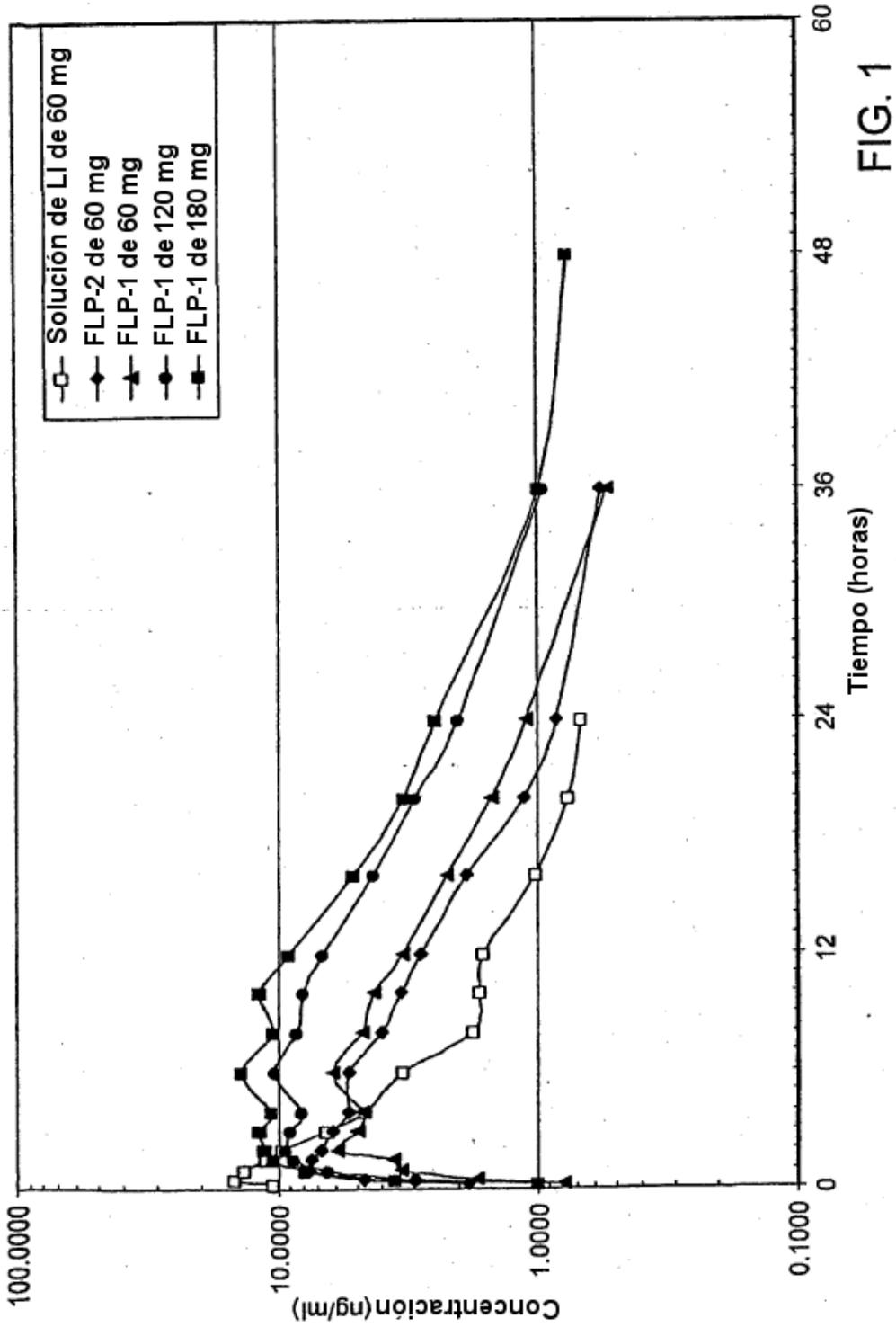


FIG. 1