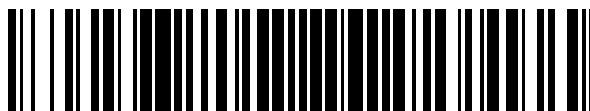


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 548 535**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)
A61K 31/485 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.08.2011** **E 11758519 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.07.2015** **EP 2605757**

54 Título: **Formulaciones a base de nalbufina y sus utilizaciones**

30 Prioridad:

20.08.2010 FR 1056689

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

19.10.2015

73 Titular/es:

DEBREGEAS ET ASSOCIES PHARMA (100.0%)
79 rue de Miromesnil
75008 Paris, FR

72 Inventor/es:

LEBON, CHRISTOPHE;
SUPLIE, PASCAL y
PAUL, DAVID OLIVIER

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 548 535 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 a base de nalbufina y sus utilidades

La presente invención tiene por objeto una nueva formulación farmacéutica que contiene nalbufina, así como su utilización en el tratamiento del dolor.

- 5 El dolor es una afección muy frecuente y corresponde a uno de los síntomas más corrientemente tratados en terapéutica.

Millones de individuos sufren así continuamente dolores recurrentes sin recibir un tratamiento totalmente satisfactorio en término de mejora de los síntomas.

- 10 Los derivados de la morfina fueron ampliamente utilizados en el pasado para el tratamiento del dolor y su uso se ha incrementado ahora considerablemente en los diez últimos años.

La nalbufina es un derivado opiáceo semisintético de tipo agonista de los receptores κ y antagonista de los receptores μ , que pertenece a la serie de los fenantrenos. Esta molécula está inscrita en el nivel IIA de la OMS. Presenta una actividad analgésica equivalente a la de la morfina y diez veces superior a la de la pentazocina.

- 15 Se utiliza igualmente en anestesia. Otro interés suyo reside en la menor prevalencia de depresión respiratoria y de dependencia comparativamente a los demás derivados opiáceos.

Las propiedades siguientes hacen efectivamente de la nalbufina un analgésico ideal: rapidez de acción, intensidad de acción, poco efecto inhibitor sobre el sistema cardiovascular y sobre el sistema respiratorio y ningún efecto adictogénico.

- 20 Sin embargo, si la nalbufina se absorbe bien por vía intravenosa (i.v.), la absorción por vía oral es débil y variable, en razón de un fuerte efecto de primer paso hepático. Así, las formas actualmente comercializadas de nalbufina van destinadas a las vías parenteral, intramuscular o rectal con los inconvenientes y efectos secundarios que suponen estas vías de administración.

Diferentes composiciones farmacéuticas que contienen nalbufina fueron estudiadas y descritas con anterioridad.

- 25 La solicitud internacional WO 82/03768 describe una forma nasal compuesta por una solución, una suspensión o una pomada. No se hace mención de una forma oral.

Las solicitudes internacionales WO 98/0951 y WO 00/24386 describen parches transdérmicos de principio activo e hidrocloreuro de nalbufina.

- 30 La patente EE.UU. 6680067 se refiere a una composición farmacéutica de liberación controlada, que se presenta en forma de una suspensión oleosa, que comprende un compuesto analgésico que es la nalbufina en forma de base o de sal, mezclada con un aceite inyectable. Esta composición se caracteriza porque comprende micropartículas presentes en la suspensión oleosa, de tamaño inferior a 100 μm , obtenidas mediante un aparato de mezclado a energía muy elevada, que permite obtener partículas de tamaño inferior a 100 micras.

La solicitud de patente rusa RU 02/254852 describe una solución inyectable de hidrocloreuro de nalbufina.

- 35 La solicitud internacional WO 2007/025005 se refiere a formulaciones de liberación prolongada de nalbufina o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, destinadas a una administración por vía oral; esta solicitud describe composiciones que comprenden nalbufina o una de sus sales y un sistema de liberación, de liberación prolongada, comprendiendo este sistema al menos un compuesto hidrófilo, al menos un agente reticulante y al menos un diluyente farmacéutico o 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 al menos un compuesto hidrófilo, al menos un agente reticulante catiónico y al menos un diluyente farmacéutico.

Además, la solicitud internacional WO 2005/127683 se refiere a formulaciones, esencialmente de liberación prolongada, de nalbufina o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, destinadas a una administración por vía oral.

Adicionalmente, la técnica anterior incluye el documento US4366159.

- 45 Uno de los objetos de la invención aquí presentada es proporcionar al clínico una forma oral de nalbufina que presente una acción rápida próxima a la forma i.v. y suficientemente elevada.

En efecto, actualmente no existe una formulación inmediata oral, puesto que se ha observado que las formulaciones inmediatas ensayadas hasta ahora mostraban una débil biodisponibilidad como consecuencia del efecto "bolus" que provoca una saturación del sistema enzimático hepático (citocromo p 450), de allí las intensivas investigaciones para desarrollar cuanto antes una forma de liberación prolongada.

50

Otra dificultad para la utilización de una forma oral de nalbufina reside en el gusto particularmente desagradable e intenso del principio activo, lo que impide su utilización directa en solución. Esto supone entonces un enmascaramiento del gusto por los artificios galénicos habituales (aromatización y revestimiento) que van a perjudicar una liberación inmediata del principio activo.

5 Las investigaciones se han llevado más bien en formulaciones de liberación prolongada.

La presente invención tiene por objeto suministrar una nueva formulación farmacéutica oral, sólida, que comprenda nalbufina, que permita una disolución rápida y una biodisponibilidad equivalente a una forma disuelta de nalbufina.

10 Así, la presente invención se refiere a una formulación farmacéutica oral de liberación inmediata que comprende nalbufina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y al menos un soporte de granulación hidrófilo, un aglomerante hidrófilo y un lubricante.

Por "hidrófila" se entiende cualquier sustancia soluble o dispersable en agua o en un disolvente polar.

La formulación farmacéutica según la invención, contiene únicamente nalbufina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como principio activo, preferentemente hidrocloreto de nalbufina.

15 La presente invención se deriva de la evidencia inesperada por los inventores de que una formulación farmacéutica oral de liberación inmediata, que contiene nalbufina y al menos un soporte de granulación hidrófilo, un aglomerante hidrófilo y un lubricante permite obtener una buena solubilidad y, por lo tanto, una biodisponibilidad equivalente a la de una forma en solución de nalbufina para inyección, administrada por vía oral. La formulación según la invención tiene por lo tanto una eficacia para el tratamiento del dolor equivalente a la de una formulación para inyección y permite la liberación inmediata del compuesto activo con el fin de tratar rápidamente el dolor.

20 La presente invención describe por lo tanto una formulación oral, de liberación inmediata de nalbufina que permite obtener resultados *in vivo* comparables a las de una formulación inyectable de nalbufina en solución, administrada oralmente.

25 La expresión formulación farmacéutica "de liberación inmediata" comprende todas las formulaciones farmacéuticas cuya tasa de liberación y de absorción no ha sido modificada, en particular sin efecto de liberación prolongada por una manipulación galénica cualquiera. En el caso presente, la liberación inmediata se obtiene por la utilización de al menos un soporte de granulación hidrófilo, un aglomerante hidrófilo y un lubricante farmacéuticamente apropiados, que no prolongan sensiblemente la liberación o la absorción de la formulación. La expresión "de liberación inmediata" excluye las formulaciones adaptadas para una liberación denominada "prolongada", "retardada" o "controlada". Preferentemente, una forma de liberación inmediata es una forma en la cual la cantidad de sustancia liberada es al menos 75% en cuarenta y cinco minutos ("guidance for industry, dissolution testing of immediate release solid dosage forms 1997, FDA, CDER").

35 La formulación según la invención no contiene agente reticulante capaz, en presencia de un compuesto hidrófilo, de formar una matriz utilizable para una liberación retardada del principio activo. Por agente reticulante se entienden, por ejemplo, los homo-polisacáridos tales como las gomas de guar, las gomas de algarrobo o los agentes reticulantes catiónicos.

Una formulación se puede caracterizar por su cinética de liberación *in vitro*. Preferentemente, una formulación de liberación inmediata según la invención presenta una cinética de liberación *in vitro* igual o superior a 80% en 45 minutos.

40 La expresión "nalbufina o una de sus sales" incluye según la invención la nalbufina, el hidrocloreto/HCl de nalbufina, los ésteres de nalbufina, así como sus sales farmacéuticamente aceptables, sus complejos y derivados. Preferentemente, la nalbufina según la invención está en forma de hidrocloreto.

El término "farmacéuticamente aceptables" se refiere a las moléculas y formulaciones que no inducen una reacción adversa, alérgica o no deseada cuando se administran a un mamífero, particularmente a un ser humano.

45 La formulación según la invención comprende un soporte de granulación hidrófilo, un aglomerante hidrófilo y un lubricante. Preferentemente, el soporte de granulación hidrófilo, el aglomerante hidrófilo y el lubricante se seleccionan de manera a permitir una disolución muy rápida del principio activo, permitiendo así tratar muy rápidamente el dolor. Preferentemente, el soporte de granulación hidrófilo, el aglomerante hidrófilo y el lubricante se seleccionan de manera a no modificar la liberación del principio activo en función de las variaciones del pH, lo que permite una toma de las formulaciones según la invención independiente de las tomas alimentarias que pueden hacer que varíe el valor del pH gástrico.

En efecto, las formulaciones según la invención conducen a una liberación casi instantánea (flash) del principio activo.

La expresión "soporte de granulación" comprende todos los compuestos que permiten la granulación de la formulación farmacéutica según la invención.

Por "granulación" se entienden todos los procedimientos que permiten transformar partículas de polvo cristalizadas o amorfas en agregados sólidos más o menos resistentes y más o menos porosos.

Preferentemente, el soporte de granulación hidrófilo se selecciona del grupo que comprende polioles, por ejemplo el manitol, sorbitol, maltitol o xilitol, la lactosa, el fosfato dicálcico, un carbonato, por ejemplo el carbonato de calcio, de potasio, de magnesio o de sodio, un gluconato, un derivado de la sílice, por ejemplo un silicato tal como el silicato de magnesio y aluminio (Neusilin® UFL2), cristales de azúcar, derivados del almidón, la sacarosa, la polivinilpirrolidona (PVP) o uno de sus derivados, un derivado de la celulosa, por ejemplo la metilcelulosa, la hidroxipropil-metilcelulosa o la carboxi-metilcelulosa, el polietilenglicol o uno de sus derivados, solos o mezclados.

Además, preferentemente, el soporte de granulación hidrófilo según la invención se selecciona entre el manitol, la polivinilpirrolidona o uno de sus derivados, un poliol, la lactosa, un derivado de la celulosa, por ejemplo la metilcelulosa, la hidroxipropil-metilcelulosa o la carboximetilcelulosa, el polietilenglicol o uno de sus derivados y un derivado de la sílice.

En un modo de ejecución preferido, el soporte de granulación es la lactosa.

La expresión "al menos un soporte de granulación" indica que la formulación farmacéutica según la invención puede comprender uno, dos, tres o más soportes de granulación diferentes.

La formulación según la invención comprende igualmente al menos un aglomerante hidrófilo. El aglomerante según la invención se puede seleccionar entre una goma, por ejemplo una goma arábica o goma tragacanto, la gelatina, los almidones, las maltodextrinas, el polietilenglicol, por ejemplo PEG 4000 ó 6000, el PVP o uno de sus derivados, las soluciones de sacarosa, de glucosa o de sorbitol, un poliol, la lactosa, los carbómeros, un derivado de la celulosa, por ejemplo la metilcelulosa, la hidroxipropil-metilcelulosa o la carboximetilcelulosa.

Preferentemente, el aglomerante se elige entre el grupo que comprende el PVP o uno de sus derivados, un poliol, la lactosa, un derivado de la celulosa, por ejemplo la metilcelulosa, la hidroxipropil-metilcelulosa o la carboximetilcelulosa, el polietilenglicol o uno de sus derivados, las gomas, por ejemplo las gomas arábica y de tragacanto y los carbómeros.

En un modo de ejecución preferido, el aglomerante es el PVP.

La expresión "al menos un aglomerante hidrófilo" indica que la formulación farmacéutica según la invención puede comprender un, dos o tres o más aglomerantes diferentes.

La formulación comprende igualmente al menos un lubricante. El lubricante según la invención se puede seleccionar entre el dióxido de sílica, el estearato de magnesio, la sílice anhidra coloidal, el estearilfumarato de sodio o el talco.

La expresión "al menos un lubricante" indica que la formulación farmacéutica según la invención puede comprender un, dos, tres o más lubricantes diferentes. El (los) lubricante(s) se seleccionan de tal manera que no tengan influencia sobre la cinética de liberación del (de los) principio(s) activo(s).

En un modo de ejecución preferido, la formulación comprende tres lubricantes diferentes.

La formulación según la invención puede contener otros compuestos como por ejemplo al menos un excipiente. Preferentemente, el excipiente que se puede utilizar en las formulaciones según la invención se selecciona entre los agentes de aromatización o de enmascaramiento del gusto, los edulcorantes, los excipientes de coloración y los agentes desintegrantes, tales como la polivinilpirrolidona. Los agentes aromatizantes y de enmascaramiento del gusto, así como los edulcorantes son particularmente deseables en las formulaciones conformes a la invención con el fin de suprimir o atenuar el gusto desagradable de la nalbufina.

Se entiende por "agente aromatizante" cualquier sustancia utilizada en la industria farmacéutica destinada a ser introducida en una formulación de manera a modificar o enmascarar el sabor o el olor. También se podrán utilizar edulcorantes que son productos naturales o sintéticos que presenten un sabor azucarado. Preferentemente, se utilizarán los edulcorantes aceptables farmacéuticamente tales como los sucedáneos del azúcar (derivados de polioles, derivados naturales : stevia, etc.) y los edulcorantes intensos (aspartamo, ciclamato, sacarina, etc.).

La formulación según la invención puede contener igualmente un agente filmogénico con el fin de realizar particularmente un revestimiento cohesivo, para aumentar la estabilidad de la fórmula o para enmascarar el gusto. Preferentemente, el agente filmogénico se selecciona entre los derivados de la celulosa, el HPMC, los derivados de polietilenglicol, los derivados de la polivinilpirrolidona, las ceras, los derivados acrílicos (por ejemplo Eudragit® L, RL, S) y los carbómeros. El agente filmogénico se selecciona más particularmente de manera a enmascarar el gusto sin actuar sobre la cinética de liberación del principio activo. El agente filmogénico es preferentemente hidrófilo.

La formulación según la invención representa una combinación particular de excipientes que permiten obtener una forma oral de liberación de "efecto inmediato" (flash). Esta liberación de efecto inmediato permite obtener una liberación muy rápida del (de los) principio(s) activo(s). En efecto, con la formulación según la invención, la cantidad

de sustancia liberada es de al menos 95% en quince minutos. Para una forma de liberación inmediata convencional, la cantidad de sustancia liberada es de al menos 75% en cuarenta y cinco minutos ("guidance for industry, dissolution testing of immediate release solid dosage forms 1997, FDA, CDER).

En un modo de ejecución preferido, la formulación según la invención comprende además:

- 5 - al menos un agente desintegrante
- al menos un excipiente.

La formulación según la invención se puede completar con excipientes, por ejemplo uno o varios agente(s) de compresión.

- 10 En ciertos modos de ejecución preferidos, la formulación farmacéutica según la invención comprende menos de 30% en peso de nalbufina, preferentemente de 4 a 30% en peso de nalbufina y más preferentemente de 18 a 22% en peso de nalbufina, en relación al peso total de la formulación.

En ciertos modos de realización preferidos, la formulación farmacéutica según la invención comprende al menos 45% en peso de soporte de granulación hidrófilo, preferentemente de 45 a 70% en peso y más preferentemente de 55 a 65% en peso de soporte de granulación hidrófilo, en relación al peso total de la formulación.

- 15 En ciertos modos de realización preferidos, la formulación farmacéutica según la invención comprende al menos 10% en peso de aglomerante hidrófilo, preferentemente de 2 a 10% en peso y más preferentemente de 4 a 8% en peso de aglomerante, en relación al peso total de la formulación.

- 20 En ciertos modos de realización preferidos, la formulación farmacéutica según la invención comprende al menos 10% en peso de lubricante, preferentemente de 0,9 a 7% en peso y más preferentemente de 2 a 3% en peso de lubricante, en relación al peso total de la formulación.

En un modo de realización preferido de la invención, la formulación comprende particularmente:

- de 4 a 30% en peso de nalbufina;
- de 45 a 70% en peso de lactosa;
- de 2 a 10% en peso de PVP; y
- 25 - de 0,9 a 7% en peso de al menos un lubricante, completada con excipientes.

La formulación farmacéutica según la invención está destinada a una administración oral.

- 30 La formulación farmacéutica según la invención está en forma sólida. Las formas sólidas según la invención comprenden en particular comprimidos, gránulos, granulados, micro-gránulos, cápsulas, cápsulas de gelatina blanda, comprimidos sublinguales, pastillas, píldoras, polvos, parches, tabletas y grageas. Preferentemente, la forma sólida según la invención se selecciona del grupo que comprende comprimidos, gránulos, granulados, microgránulos, cápsulas de gelatina blanda y pastillas. Las formas de la formulación según la invención destinadas a ser avaladas directamente por el usuario, tales como las cápsulas de gelatina blanda o los comprimidos, son particularmente preferidas. La forma de comprimido es particularmente preferida. En efecto, este modo de administración permite una ingestión de la formulación suficientemente rápida para que el usuario no sea afectado por el gusto desagradable de la nalbufina.
- 35

- 40 Las técnicas utilizadas para la obtención de la forma sólida de la formulación según la invención pueden consistir en todos los procedimientos conocidos por el experto en la materia para la obtención de formulaciones en forma sólida. En particular, estos procedimientos se pueden seleccionar entre las técnicas de granulación seca o húmeda, la compresión directa, la granulación en lecho de aire fluidizado, la formación de película y el secado por pulverización (spray drying).

La formulación según la invención permite preferentemente una buena biodisponibilidad de la nalbufina. Por "buena disponibilidad" se entiende que una proporción suficiente de la nalbufina contenida en la formulación va a actuar efectivamente en el organismo en relación a la cantidad absorbida, y aportar el efecto terapéutico requerido.

- 45 En un modo de realización particular, la invención se refiere a la formulación farmacéutica tal como la definida anteriormente para su utilización como medicamento en el tratamiento del dolor, preferentemente en el tratamiento de dolores no crónicos.

La ventaja de las formulaciones de liberación inmediata según la invención para una utilización de este tipo es que permiten un tratamiento rápido del dolor contrariamente a las formulaciones de liberación prolongada

Los dolores que se pueden tratar con las formulación farmacéutica según la invención pueden ser debidas a cualquier causa, por ejemplo el dolor engendrado por un tratamiento de la dependencia a los opiáceos, por cáncer, por enfermedades autoinmunes, por infecciones y por traumatismos, etc.

5 Preferentemente, el dolor tratado por la formulación según la invención es engendrado por un tratamiento de la dependencia a los opiáceos.

En un modo de ejecución particular, la invención se refiere a la formulación farmacéutica como la definida anteriormente para su utilización como medicamento en el tratamiento de la dependencia a los opiáceos.

DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La figura 1 representa los diferentes perfiles de disolución de la nalbufina en función del pH.

10 La figura 2 representa el porcentaje de nalbufina disuelto en función del tiempo de la formulación del ejemplo 5, según diferentes condiciones operativas.

EJEMPLOS

Obtención de las formulaciones farmacéuticas en forma de comprimidos

15 Las composiciones y los procedimientos de obtención de 9 tipos de formulación (ejemplo 1, ejemplo 2, ejemplo 3, ejemplo 4, ejemplo 5, ejemplo 6, ejemplo 7, ejemplo 8, ejemplo 9) se describen a continuación:

Ejemplo 1: comprimidos de 30 mg

Fórmula

Materias primas	unidad (mg)	%
Nalbufina/HCl	30,00	4,69
Povidona (PVP)	242,01	37,8
Manitol (soporte de granulación)	349,49	54,58
Crospovidona	12,81	2,00
Sílice anhidra coloidal	0,64	0,10
Estearilfumarato de sodio	3,20	0,50
Talco	2,14	0,33
TOTAL	640,29	100,00

Esta formulación fue obtenida siguiendo el protocolo siguiente:

- 20
- pesada de las materias primas (balanza);
 - mezcladura de la nalbufina, el agua purificada y la povidona (agitador helicoidal);
 - disolución y formación de complejo de la mezcla (lecho de aire fluidizado GPCG3, Würster y bomba peristáltica);
 - recubrimiento con manitol por la mezcladura, y secado del manitol así recubierto para obtener gránulos;
- 25
- tamizado de los gránulos (tamiz de 600 µm de diámetro, tamiz oscilante, tamiz de 630, 500 y 400 µm);
 - lubricación de los gránulos por adición de talco (mezclador Erweka y depósito cúbico de 8 L);
 - mezcladura y lubricación de los gránulos con el manitol, la povidona, la crospovidona, la sílice anhidra coloidal y el estearilfumarato de sodio (mezclador Erweka y depósito cúbico de 8 L);
 - obtención de comprimidos a partir de la mezcla (prensa rotativa SVIAC RP2080, punzones de 13 mm).

30

Ejemplo 2: comprimidos de 30 mg

Fórmula

Materias primas	unidad (mg)	%
Nalbufina/HCl	30,00	18,65
Talco	4,47	2,70
Sílice anhidra coloidal	0,74	0,45
Avicel PH 200 (soporte de granulación)	23,17	14,00
Tabletosa 80 (soporte de granulación)	79,44	48,00
Povidona	7,45	4,50
Estearato de magnesio	0,74	0,45
Sepifilm LP014	14,89	9,00
Crospovidona	3,72	2,25
Alcohol 96° Surfin Pharma	/	/
Agua purificada	/	/
TOTAL	320,15	100,00

Esta formulación se obtuvo siguiendo el protocolo siguiente:

- 5 - pesada de las materias primas (balanza);
- mezclado de la nalbufina, el talco y la Tabletosa® y el Avicel®;
- obtención de una solución aglomerante por la mezclado de povidona y agua purificada;
- pulverización de la solución aglomerante sobre la primera mezcla para obtener un granulado;
- secado del granulado obtenido en lecho de aire fluidizado;
- 10 - lubricación por adición de estearato de magnesio y sílice anhidra coloidal; XL, homogeneización e incorporación al granulado;
- compresión directa de la mezcla;
- preparación de la suspensión para el recubrimiento con película: Sepifilm® LP014 y alcohol;
- recubrimiento con película, después secado.

15 Ejemplo 3: comprimidos de 10 mg

Fórmula

Materias primas	unidad (mg)	%
Nalbufina/HCl	10,00	11,86
Avicel PH 200 (celulosa microcristalina) (soporte de granulación)	15,54	18,43
Talco	1,54	1,83
Tabletosa ® 80 (α-lactosa-monohidrato aglomerada) (soporte de granulación)	44,94	53,28
Estearato de magnesio	0,39	0,46
Aerosil ® 200 (sílice)	0,39	0,46

PVP K30	3,85	4,56
Sepifilm LP014 (revestimiento)	7,70	9,13
Total	84,70	100,00

Esta formulación se obtuvo siguiendo el protocolo siguiente:

- pesada de las materias primas (balanza);
- homogeneización en el mezclador cúbico (8 L), 5 minutos a 150 rpm (nalbufina , Avicel® PH 200, talco, Aerosil® 200, Tabletosa® 80 y PVP K30;
- lubricación de la mezcla con el estearato de magnesio durante 1 minuto a 150 rpm;
- compresión de la mezcla sobre Korsch (G009, diámetro 9);
- preparación de la solución de revestimiento con Sepifilm LP014 y agua purificada sobre una placa magnética;
- revestimiento acuoso de la mezcla comprimida sobre el LAF GPCG 1.

10 Ejemplo 3-1: comprimidos de 50 mg

Materias primas	unidad (mg)	%
Nalbufina/HCl	51,60	20,55
Avicel® PH 200 (celulosa microcristalina) (soporte de granulación)	119,35	47,53
PVP CL	12,50	4,98
Lactosa	55,30	22,02
Estearato de magnesio	1,25	0,50
Aromatizante	10,01	3,98
Sepifilm IR 777	1,08	0,44
TOTAL	251,09	100,00

Esta formulación fue obtenida siguiendo el protocolo siguiente:

- pesada de las materias primas (balanza);
- homogeneización sobre el mezclador cúbico (8 L), 5 minutos a 150 rpm (nalbufina , Avicel®, lactosa, PVP CL y aromatizante);
- lubricación de la mezcla con el estearato de magnesio durante 1 minuto a 150 rpm;
- compresión de la mezcla sobre Korsch (G009, diámetro 9);
- preparación de la solución de revestimiento con Sepifilm IR 777, agua purificada y aromatizante sobre una placa magnética;
- revestimiento acuoso de la mezcla comprimida sobre el LAF GPCG 1.

Ejemplo 4: gránulos de 10 mg

Fórmula

Materias primas	unidad (mg)	%
Nalbufina/HCl	10,00	1,99
Aroma enmascarante	146,72	29,20

PEG 400	139,71	27,80
Sucralosa (edulcorante)	18,54	3,69
Aroma Caramel	12,84	2,56
Neusilin UFL2 (soporte de granulación)	107,00	21,29
Povidona K30 (PVP)	32,61	6,49
Sepifilm LP014	32,60	6,49
Talco	2,50	0,50
TOTAL	502,52	100,00

Esta formulación fue obtenida siguiendo el protocolo siguiente:

- pesada de las materias primas (balanza);
- dispersión de PEG 400, nalbufina, sucralosa, aroma enmascarante, aroma caramel en etanol (agitador);
- 5 - Impregnación (mezclador y bomba peristáltica) de Neusilin UFL2 por esta mezcla, calibración (rotor oscilante) y secado (secador de lecho fluidizado, recipiente de pulverización por arriba);
- adición de PVP 30 y agua purificada, y granulación de la mezcla obtenida (secador de lecho fluidizado, recipiente de pulverización por arriba);
- calibración de los gránulos (rotor oscilante y tamiz de 800 µm);
- 10 - adición de Sepifilm LP014 y agua para revestir las partículas, y secado (granulador de lecho fluidizado, recipiente Würster);
- lubricación de las partículas revestidas con talco (mezclador cúbico).

Ejemplo 5: comprimidos de 30 mg

Materias primas	Fórmula unitaria Cantidad en mg	% en peso
Nalbufina/HCl	30,00	20,31
PVP K30	9,83	6,65
Poliplasdon XL	3,52	2,38
Avicel PH200	1,19	1,76
Tabletosa® 80	91,85	62,16
Aerosil® 200	0,14	0,10
Estearato de magnesio	0,71	0,48
Talco	2,83	1,92
Sepifilm® LP014	7,11	4,81
Agua purificada	/	/
TOTAL	147,75	100,00

- 15 Esta formulación fue obtenida siguiendo el protocolo siguiente:
- pesada de las materias primas (balanza);

- mezcla de la nalbufina, el talco y la Tabletosita® (soporte de granulación);
 - obtención de una solución aglomerante por la mezcla de agua purificada con la PVP K30;
 - pulverización de la solución aglomerante sobre la primera mezcla para obtener un granulado;
 - secado del granulado obtenido en lecho de aire fluidizado;
- 5
- mezcla de Avicel®, Aerosil®, y poliplasdon XL, homogeneización e incorporación al granulado;
 - lubricación de la mezcla por adición de estearato de magnesio;
 - compresión directa de la mezcla;
 - preparación de la suspensión para el recubrimiento con película: Sepifilm® LP014 y agua purificada;
 - recubrimiento con película, después secado.
- 10
- Ejemplo 6: Estudio comparativo del tiempo de desintegración de los comprimidos con las formulaciones que presentan diferentes soportes de granulación**

Reemplazamiento de Tabletosita 80 por glicerofosfato de calcio

Materias primas	Comprimidos revestidos			
	g	mg	%	mg obtenido
Nalbufina	63,978	30,865	20,659	30,947
Talco	5,880	2,837	1,899	2,844
Glicerofosfato de calcio	190,522	91,913	61,520	92,157
PVP K30 al 25%	20,398	9,840	6,586	9,867
Poliplasdon XL	8,130	3,922	2,625	3,932
Avicel ph 200	4,067	1,962	1,313	1,967
Aerosil 200	0,332	0,160	0,107	0,160
Estearato de magnesio	1,634	0,788	0,528	0,790
Sepifilm LP 014	14,750	7,116	4,763	7,135
Agua purificada	132,72	-	-	-
TOTAL	309,690	149,40	100,00	149,80

- 15 Las cantidades de las materias primas están muy próximas de las de la composición del ejemplo 5. Solo ha cambiado el soporte de granulación en esta composición de comprimidos revestidos.

Se ensayan los comprimidos de la composición anterior y los comprimidos según la composición del ejemplo 5. Se someten a una agitación constante en un medio mantenido a 37,0°C (+/-0,5°C) en un aparato de disolución. Las tomas se efectúan gracias a una bomba de pistón y de un colector de muestras a 5, 10, 15, 30 y 60 minutos. Estas tomas se analizan a continuación por HPLC.

- 20 Las condiciones de disolución son las siguientes:

- Aparato 1 USP <711> (aparato con cestos)
- Velocidad de rotación: 50 rpm
- medio de disolución; HCl 0,1 N
- volumen: 500 mL

- 25 - porción de ensayo: un comprimido de 30 mg.

El tiempo de desintegración de estos comprimidos revestidos es superior a 8h30.

El tiempo de desintegración en las mismas condiciones operativas del ejemplo 5 se sitúa entre 5 y 8 minutos.

Ejemplo 7: Estudio de disolución en medios con diferentes pH

Las condiciones operativas son idénticas a las utilizadas para el estudio comparativo precedente.

- 5 En el transcurso de este estudio fueron ensayados varios medios con diferentes pH: HCl 0,1 N, a pH 1,2; 4,5 y 6,8 (figura 1).

Se constata que el pH y la naturaleza del medio no tienen prácticamente influencia sobre el perfil de disolución de la formulación.

Ejemplo 8: Solubilidad de las formulaciones

- 10 El aumento de la biodisponibilidad de las formulaciones se estima en función de la disolución de la forma farmacéutica.

Una forma de liberación inmediata es una forma en la cual la cantidad de sustancia liberada es al menos de 75% en cuarenta y cinco minutos ("guidance for industry, dissolution testing of immediate release solid dosage forms 1997, FDA, CDER"). Los perfiles de disolución de las diferentes formulaciones se obtienen por mediciones de disolución.

- 15 Para ello, se utiliza un aparato de disolución equipado con aspas. Las formulaciones se someten a una agitación constante de 50 rpm, en un vaso que contiene 500 ml de agua purificada y que se mantiene a 37°C.

Las tomas se realizan a temperaturas predeterminadas, durante 1 hora, después se analizan por HPLC con detección en el ultravioleta, en la longitud de onda de 285 nm.

Formulación del ejemplo 1

	Tiempo (min)	5	15	30	45
% disuelto	Nalbufina	84	96	97	97

20

Formulación del ejemplo 3

	Tiempo (min)	5	15	30
% disuelto	Nalbufina	84	93	96

Formulación del ejemplo 4

	Tiempo (min)	5	10	15
% disuelto	Nalbufina	97	99	98

- 25 Como muestran los resultados de estas experiencias, las diferentes formulaciones presentadas fueron desarrolladas específicamente para obtener disoluciones muy rápidas, conformes a la definición.

Ejemplo 9: Estudio farmacocinético

Un estudio de fase 1, abierto, en dos brazos, fue llevado a cabo en las formulaciones siguientes:

- formulación oral del ejemplo 1 (comprimidos de 30 mg);
- 30 - forma intravenosa (IV) de nalbufina administrada oralmente.

Se realizó un estudio que comprende la administración de una dosis única a 8 voluntarios sanos, masculinos, en ayunas (4 voluntarios por brazo). Se midieron diferentes parámetros: T_{max} (tiempo al cabo del cual se disuelve la cantidad máxima de formulación), C_{max} (cantidad máxima de formulación disuelta) y AUC (superficie situada bajo la curva concentración/tiempo). Se obtuvieron los resultados siguientes:

35

Tabla 1: Tmax basado en los valores medios

Formulación	Tmax (h)
Forma oral sólida del ejemplo 1, 30 mg	1,25
Solución oral 30 mg (para comparación) de la forma IV administrada por vía oral	0,75

Se puede constatar que el Tmax está ligeramente desfasado para la forma oral sólida según la invención, comparativamente a la solución líquida de nalbupina.

5 **Tabla 2: Parámetros farmacocinéticos, valor medio aritmético**

Formulación	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUCt (ng/mL·h)	AUCinf (ng/mL·h)
Forma oral sólida del ejemplo 1, 30 mg	7,91	1,21	30,93	38,08
Solución oral 30 mg (para comparación) de la forma IV administrada por vía oral	9,34	0,71	33,06	39,07

Se puede constatar que excepto el ligero desfase para la Tmax, los parámetros farmacocinéticos son comparables con la forma sólida según la invención y con la solución oral.

Tabla 3: Biodisponibilidad relativa (basada en un valor medio aritmético normalizado a la dosis)

Formulación	Cmax relación	AUCt relación	AUCinf relación
Forma oral sólida del ejemplo 1, 30 mg / solución oral 30 mg (para comparación)	0,85	0,94	0,97

10

Tabla 4: Parámetros farmacocinéticos, valor medio geométrico

Formulación	Cmax (ng/mL)	AUCt (ng/mL·h)	AUCinf (ng/mL·h)
Forma oral sólida del ejemplo 1, 30 mg	6,72	26,22	31,80
Solución oral 30 mg (para comparación)	8,63	29,72	34,47

Tabla 5: Biodisponibilidad relativa (basada en un valor medio geométrico normalizado a la dosis)

Formulación	Cmax relación	AUCt relación	AUCinf relación
Forma oral sólida del ejemplo 1, 30 mg / solución oral 30 mg (para comparación)	0,78	0,88	0,92

15 Estos datos muestran que la forma oral sólida ensayada presenta una biodisponibilidad próxima a la observada para la forma i.v., administrada oralmente; se observa un ligero desfase de Tmax, pero la liberación obtenida sigue siendo muy rápida y esto no es perjudicial para el efecto terapéutico requerido.

Ejemplo 10: Estudio comparativo frente a la solución oral de referencia

20 Los datos del estudio precedente fueron comparados con los datos suministrados por la bibliografía. En base a la linealidad de la dosis administrada, se obtienen los valores siguientes:

Tabla 6: Parámetros farmacocinéticos (media aritmética (dosis normalizada a 30 mg))

Formulación	Cmax (ng/mL)	AUCt (ng/mL h)	AUCinf (ng/mL h)
Forma oral sólida del ejemplo 1, 30 mg	7,91	30,93	38,08
Solución oral de nalbufina 30 mg	6,88	30,93	34,25

Tabla 7: Biodisponibilidad relativa (basada en un valor medio aritmético normalizado a la dosis 30 MG)

Formulación	Cmax relación	AUCt relación	AUCinf relación
Forma oral sólida del ejemplo 1, 30 mg / solución oral 30 mg (para comparación)	1,15	1,00	1,11

5 Tabla 8: Parámetro farmacocinético (valores medios geométricos normalizados a la dosis 30 mg)

Formulación	Cmax (ng/mL)	AUCt (ng/mL h)	AUCinf (ng/mL h)
Forma oral sólida del ejemplo 1, 30 mg	6,72	26,22	31,80
Solución oral de nalbufina 30 mg	6,24	28,15	31,57

Tabla 9: Biodisponibilidad relativa (basada en un valor medio geométrico normalizado a la dosis 30 MG)

Forma oral sólida del ejemplo 1, 30 mg / solución oral 30 mg (para comparación)	1,08	0,93	1,01
---	------	------	------

10 Razonando sobre los valores geométricos medios, la biodisponibilidad anunciada para la solución oral de nalbufina es comparable a la observada para la forma sólida.

Ejemplo 11: Estudio comparativo frente a la solución oral de referencia

Un segundo estudio de la fase 1, en un solo brazo, se efectuó sobre la formulación oral del ejemplo 2 (comprimidos 30 mg).

15 Este estudio se realizó administrando una dosis única de 30 mg de nalbufina a 12 voluntarios sanos, masculinos, en ayunas. Se midieron diferentes parámetros: Tmax (tiempo al cabo del cual se disuelve la cantidad máxima de formulación), Cmax (cantidad máxima de formulación disuelta) y AUC (superficie situada debajo de la curva de concentración/tiempo).

Los datos observados fueron comparados con los datos obtenidos durante el estudio del ejemplo 9 para la forma intravenosa (i.v.) de nalbufina administrada oralmente.

Formulación	Cmax (ng/mL)	Tmax (ng/mL)	AUCinf (ng/mL h)
Forma oral sólida del ejemplo 2, 30 mg	12,2	2,63	38,1
Solución oral líquida 30 mg (para comparación)	9,3	3,11	39,1

20

También aquí, los valores observados son semejantes. Se advierte que los valores de Cmax y de AUC están próximos. El Tmax es más corto para la formulación según el ejemplo 2.

REIVINDICACIONES

1. Formulación farmacéutica oral, en forma de comprimidos de 30 mg, de liberación inmediata, que comprende, en peso:

- 4,69% de nalbufina/HCl,
- 5 - 54,58% de manitol,
- 37,8% de povidona,
- 2% de crospovidona,
- 0,10% de sílice anhidra coloidal,
- 0,50% de estearilfumarato de sodio,
- 10 - 0,33% de talco.

2. Formulación farmacéutica oral, en forma de comprimidos de 30 mg, de liberación inmediata, que comprende, en peso:

- 18,65% de nalbufina/HCl,
- 48% de α -lactosa-monohidrato aglomerado (Tabletosa® 80),
- 15 - 14% de celulosa microcristalina (Avicel® PH200),
- 4,50% de povidona,
- 2,25% de crospovidona,
- 0,45% de sílice anhidra coloidal,
- 0,45% de estearato de magnesio,
- 20 - 2,70% de talco.
- 9% de Sepifilm® LP014.

3. Formulación farmacéutica oral, en forma de comprimidos de 10 mg, de liberación inmediata, que comprende, en peso:

- 11,86% de nalbufina/HCl,
- 25 - 53,28% de α -lactosa-monohidrato aglomerado (Tabletosa® 80),
- 18,43% de celulosa microcristalina (Avicel® PH200),
- 4,56% de povidona (PVP K30),
- 0,46% de sílice (Aerosil® 200),
- 0,46% de estearato de magnesio,
- 30 - 1,83% de talco.
- 9,13% de Sepifilm® LP014.

4. Formulación farmacéutica oral, en forma de comprimidos de 50 mg, de liberación inmediata, que comprende, en peso:

- 20,55% de nalbufina/HCl,
- 35 - 22,02% de lactosa,
- 47,53% de celulosa microcristalina (Avicel® PH200),
- 4,98% de povidona (PVP CL),
- 0,50% de estearato de magnesio,

- 3,98 de aromatizante,
- 0,44% de Sepifilm® IR 777.

5. Formulación farmacéutica oral, en forma de granulados de 10 mg, de liberación inmediata, que comprende, en peso:

- 5 - 1,99% de nalbufina/HCl,
- 27,80% de polietilenglicol (PEG 400),
- 21,29% de aluminosilicato de magnesio (Neusilin® UFL2),
- 6,49% de povidona K30,
- 0,50% de talco.
- 10 - 3,69% de sucralosa (edulcorante),
- 29,20% de aroma enmascarante,
- 2,56% de aroma caramelo,
- 6,49% de Sepifilm® LP014.

6. Formulación farmacéutica oral, en forma de comprimidos de 30 mg, de liberación inmediata, que comprende, en peso:

- 15 - 20,31% de nalbufina/HCl,
- 62,16% de α -lactosa-monohidrato aglomerado (Tabletosa® 80),
- 6,65% de povidona (PVP K30),
- 2,38% de crospovidona (poliplasdon XL),
- 20 - 1,76% de celulosa microcristalina (Avicel® PH200),
- 0,10% de sílice (Aerosil® 200),
- 0,48% de estearato de magnesio,
- 1,92% de talco.
- 4,81% de Sepifilm® LP014.

25 7. Formulación farmacéutica oral, de liberación inmediata, caracterizada por que corresponde a una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para su utilización en el tratamiento del dolor engendrado por un tratamiento de la dependencia a los opiáceos.

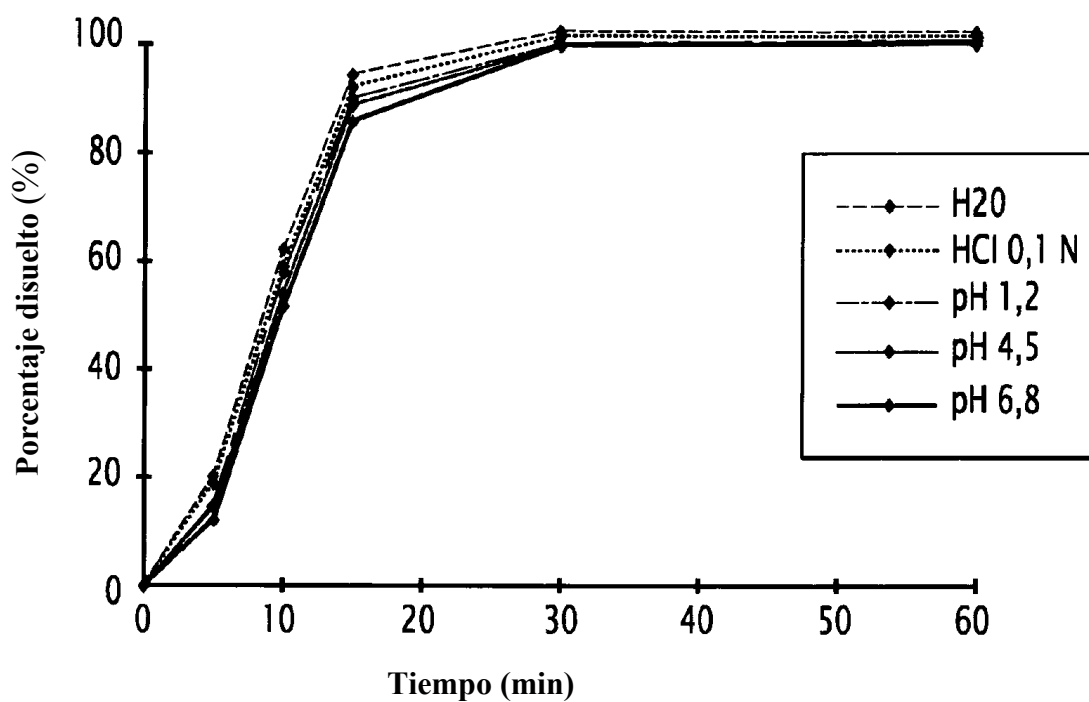


FIG.1

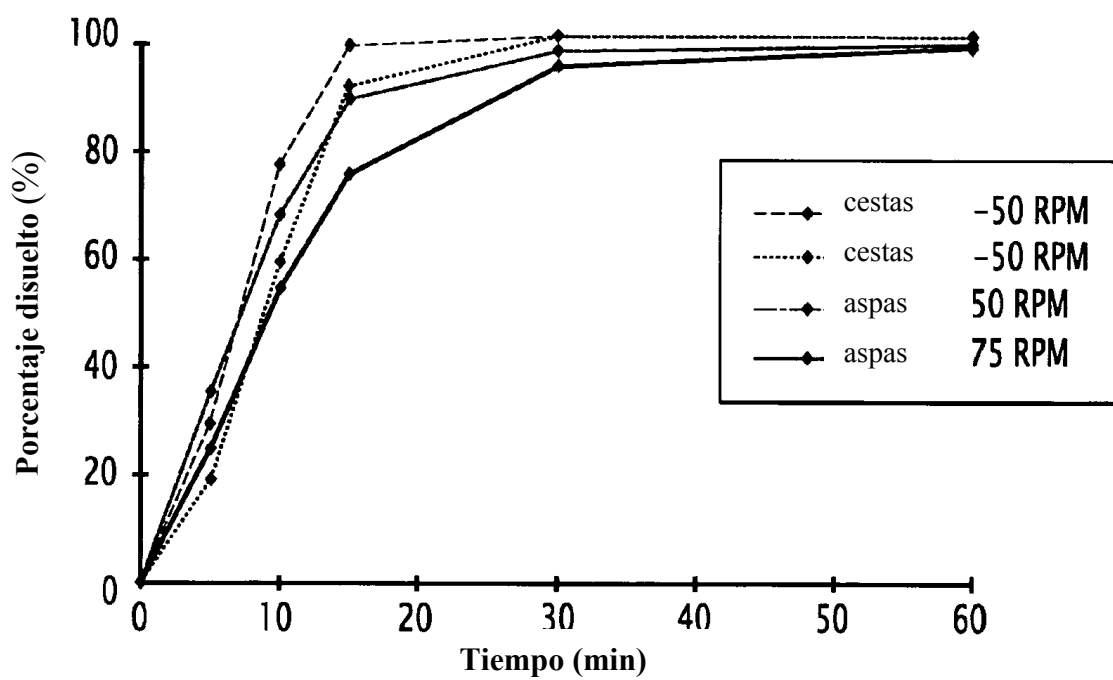


FIG.2