

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 984 559**

(51) Int. Cl.:

<b>A61K 31/485</b>	(2006.01)	<b>A61P 17/10</b>	(2006.01)
<b>A61P 17/04</b>	(2006.01)	<b>A61P 25/00</b>	(2006.01)
<b>A61P 1/00</b>	(2006.01)	<b>A61P 35/00</b>	(2006.01)
<b>A61P 1/16</b>	(2006.01)	<b>A61P 37/08</b>	(2006.01)
<b>A61P 3/10</b>	(2006.01)		
<b>A61P 13/12</b>	(2006.01)		
<b>A61P 15/08</b>	(2006.01)		
<b>A61P 17/00</b>	(2006.01)		
<b>A61P 17/06</b>	(2006.01)		
<b>A61P 17/08</b>	(2006.01)		

(12)

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.12.2013 PCT/US2013/075096**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **19.06.2014 WO14093871**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.12.2013 E 13863494 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.03.2024 EP 2931279**

---

(54) Título: **Métodos de tratamiento del prurito**

(30) Prioridad:

**14.12.2012 US 201261737488 P**  
**14.12.2012 US 201213715625**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**29.10.2024**

(73) Titular/es:

**TREVI THERAPEUTICS, INC. (100.0%)**  
**195 Church Street, 14th Floor**  
**New Haven, Connecticut 06510, US**

(72) Inventor/es:

**SCIASCIA, THOMAS**

(74) Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 984 559 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**

Métodos de tratamiento del prurito

**5 CAMPO DE LA INVENCIÓN**

La presente invención se refiere a nalbufina o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en el tratamiento de prurigo nodular con composiciones antipruriginosas.

**10 ANTECEDENTES**

El prurito o picor es una sensación que estimula el deseo o reflejo de rascarse, que puede ser generalizado o localizado. La causa del prurito no se comprende completamente. Los contribuyentes propuestos a la patogénesis del prurito pueden incluir anemia u otras manifestaciones de deficiencia de eritropoyetina, liberación de histamina de los mastocitos de la piel, sequedad de la piel, hiperparatiroidismo secundario, hiperfosfatemia con aumento de la deposición de fosfato cálcico en la piel y alteraciones en el sistema opioidérgico endógeno con sobre-expresión de receptores  $\mu$  opioides.

**SUMARIO DE LA INVENCIÓN**

20 La invención es como se define en las reivindicaciones. Cualquier materia que quede fuera del ámbito de las reivindicaciones se proporciona únicamente a título informativo. Las referencias a los métodos de tratamiento de la presente descripción se deben interpretar como referencias a los compuestos, las composiciones farmacéuticas y los medicamentos de la presente invención para su uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) por terapia (o para diagnóstico).

25 Los presentes usos médicos, y las ventajas de los mismos, se ilustran además mediante la siguiente descripción detallada y Ejemplos.

**30 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS**

La FIG. 1 es una representación gráfica del logaritmo de la concentración plasmática media de nalbufina frente al tiempo, para diversas composiciones de nalbufina.

**35 DESCRIPCIÓN DETALLADA**

40 La palabra "aproximadamente", cuando precede inmediatamente a un valor numérico, significa un intervalo de más o menos 10% de ese valor, por ejemplo, "aproximadamente 50" significa 45 a 55, "aproximadamente 25.000" significa 22.500 a 27.500, etc., a menos que el contexto de la divulgación indique lo contrario o sea incompatible con esta interpretación. Por ejemplo, en una lista de valores numéricos tales como "aproximadamente 49, aproximadamente 50, aproximadamente 55, ...", "aproximadamente 50" se refiere a un intervalo que se extiende a menos de la mitad del intervalo(s) entre los valores anteriores y posteriores, por ejemplo, más de 49,5 a menos de 52,5. Además, las expresiones "menos de aproximadamente" un valor o "mayor que aproximadamente" un valor deben entenderse en vista de la definición del término "aproximadamente" proporcionada en esta memoria.

45 Por conveniencia, aquí se recopilan determinados términos empleados en la memoria descriptiva, los ejemplos y las reivindicaciones. A menos que se defina lo contrario, todos los términos y expresiones técnicos y científicos utilizados en esta divulgación tienen los mismos significados que entiende comúnmente un experto en la técnica a la que pertenece esta divulgación.

50 El término "sales", tal como se utiliza en esta memoria, abarca sales farmacéuticamente aceptables comúnmente utilizadas para formar sales de metales alcalinos de ácidos libres y para formar sales por adición de bases libres. La naturaleza de la sal no es crítica, siempre que sea farmacéuticamente aceptable. El término "sales" también incluye solvatos de sales por adición, tales como hidratos, así como polimorfos de sales por adición. Se pueden preparar sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables adecuadas a partir de un ácido inorgánico o de un ácido orgánico. Ejemplos de ácidos inorgánicos de este tipo son el ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, carbónico, sulfúrico y fosfórico. Ácidos orgánicos apropiados se pueden seleccionar de ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos que contienen componentes alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos, arilalifáticos y heterociclicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo ácido fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, glucurónico, maleico, fumárico, pirúvico, aspártico, glutámico, benzoico, antranílico, mesilico, esteárico, salicílico, p-hidroxibenzoico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, pantoténico, toluenosulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, sulfanílico, ciclohexilaminosulfónico, algénico, 3-hidroxibutírico, galactárico y galacturónico.

Los términos "administrar", "administrando" o "administración", como se usan en el presente documento, se refieren a administrar directamente un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o una composición a un sujeto.

5 El término "soporte", tal como se utiliza en esta memoria, abarca soportes, excipientes y diluyentes, es decir, un material, una composición o un vehículo, tal como una carga, diluyente, excipiente, disolvente o material encapsulante líquido o sólido implicado en llevar o transportar un agente farmacéutico desde un órgano o porción del cuerpo a otro órgano o porción del cuerpo.

10 El término "trastorno" se utiliza en esta divulgación para dar a entender y se utiliza indistintamente con los términos enfermedad, afección o dolencia, a menos que se indique lo contrario.

15 Los términos "cantidad eficaz" y "cantidad terapéuticamente eficaz" se usan indistintamente en la presente divulgación y se refieren a una cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto, es capaz de reducir un síntoma de un trastorno en un sujeto. La cantidad real que comprende la "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo de varias condiciones que incluyen, pero no se limitan a, la gravedad del trastorno, la talla y la salud del paciente, y la vía de administración. Un médico experto puede determinar fácilmente la cantidad apropiada utilizando métodos conocidos en la técnica médica.

20 La expresión "farmacéuticamente aceptable", tal como se utiliza en esta memoria, se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del buen juicio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, proporcional a una relación beneficio/riesgo razonable.

25 Como se usa en la presente divulgación, el término "sujeto" incluye, sin limitación, un ser humano o un animal. Animales a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, mamíferos tales como ratón, rata, cobaya, perro, gato, caballo, vaca, cerdo, mono, chimpancé, babuino o macaco de la India.

30 El término "tratar", como se usa en el presente documento con respecto a un sujeto, se refiere a mejorar al menos un síntoma del trastorno del sujeto. Tratar puede ser curar, mejorar o al menos mejorar parcialmente un trastorno.

### **Nalbufina**

35 El HCl de nalbufina (clorhidrato de 17-(ciclobutilmetil)-4,5 $\alpha$ -epoximorfina-3,6 $\alpha$ ,14-triol) sólo está disponible actualmente como un medicamento genérico en forma inyectable. Una forma inyectable de nalbufina ha estado disponible como formulación farmacéutica aprobada desde 1978. Nubain® fue la forma inyectable de nalbufina de marca innovadora en la que se basan las formulaciones inyectables bioequivalentes genéricas que se venden actualmente. La formulación inyectable está actualmente aprobada para su uso en el alivio del dolor moderado a intenso, un complemento de la anestesia equilibrada, para analgesia pre-operatoria y post-operatoria y analgesia obstétrica durante el trabajo de parto y el parto.

40 N Phan et al., Systemic Kappa Opioid Receptor Agonists in the Treatment of Chronic Pruritus: A Literature Review", Acta Dermato-Venereologica, vol. 92, n.º 5, 1 de enero de 2012, páginas 555-560, divulga que varios casos clínicos y dos ensayos controlados han demostrado el efecto beneficioso de los agonistas de los receptores opioideos kappa en el tratamiento de la pruritis urémica y la pruritis nodular. Este documento menciona además la nalbufina como un agonista de los receptores opioideos kappa.

### **Receptores opioideos**

45 Hay tres tipos clásicos de receptores opioideos clásicos que han sido investigados como los mediadores de efectos opióceos. Estos receptores opioideos se clasifican como mu (" $\mu$ "), kappa (" $\kappa$ ") y delta (" $\delta$ "). La nalbufina es un derivado de la 14-hidroximorfina y está estructuralmente relacionada con el agonista del receptor opioideo  $\mu$  oximorfona y el antagonista del receptor opioideo  $\mu$  naloxona. Gutstein et al. (Capítulo 23: Opioid Analgesics, Goodman & Gilman's The Pharmacologic Basis of Therapeutics, 10.<sup>a</sup> ed., McGraw Hill 2001, pp 569-619) informa que la nalbufina ejerce su acción farmacológica clínica al antagonizar competitivamente el receptor opioideo  $\mu$  y actuar simultáneamente como un agonista en el receptor opioideo  $\kappa$  y, por lo tanto, es un miembro de la clase de "agonistas-antagonistas opioideos" de fármacos que trabajan mecanísticamente a través de este doble proceso farmacológico. Posteriormente, el trabajo *in vitro* por de Gharagozlu et al. (Neurosci. 2002 03:19) mostró que la nalbufina es además un antagonista del receptor opioideo  $\delta$ . Gutstein et al. (arriba) afirman que el estímulo para desarrollar los fármacos de agonistas-antagonistas opioideos fue identificar un fármaco con propiedades analgésicas con menos depresión respiratoria y potencial de adicción.

### **Nabufina en el tratamiento del prurito**

50 En un primer aspecto, la presente invención proporciona nalbufina o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en el tratamiento de prurigo nodular, comprendiendo dicho tratamiento la administración por vía

oral de una cantidad eficaz de dicha nalbufina o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma a un sujeto que necesita dicho tratamiento.

"Nalbufina" incluye la base libre de nalbufina, solvatos de la misma (por ejemplo, hidratos, alcoholatos, etc.) y/o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de la misma.

En una realización, la nalbufina adecuada para su uso en la presente invención está en forma de cualquier sal o éster farmacéuticamente aceptable conocido en la técnica. Sales farmacéuticamente aceptables a modo de ejemplo incluyen, sin limitación a, las de los ácidos

clorhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, bromhídrico, maleico, málico, ascórbico, cítrico, tartárico, pamoico, láurico, esteárico, palmítico, oleico, mirístico, lauril sulfúrico, naftalenosulfónico, linoleico, linolénico y similares. En una realización, el agente antipruriginoso es la sal de clorhidrato de nalbufina.

La presente invención también usa ésteres farmacéuticamente aceptables del agente antipruriginoso. El término "éster" se refiere a un derivado del agente antipruriginoso que contiene un grupo funcional éster (tal como se describe en el presente documento), que es capaz de liberar el agente antipruriginoso cuando la forma de éster se administra a un sujeto. La liberación del ingrediente activo ocurre *in vivo*. Esteres farmacéuticamente aceptables se pueden preparar mediante técnicas conocidas por un experto en la técnica. Estas técnicas modifican generalmente grupos funcionales apropiados en un compuesto dado. Sin embargo, estos grupos funcionales modificados regeneran grupos funcionales originales mediante el metabolismo del compuesto *in vivo*. Los ésteres incluyen compuestos en donde se modifica un grupo hidroxi, amino, carboxílico o similar.

Esteres farmacéuticamente aceptables adecuados para un grupo hidroxilo incluyen ésteres inorgánicos tales como ésteres de fosfato y éteres de α-aciloxialquilo y compuestos relacionados que, como resultado de la hidrólisis *in vivo* del éster, proporcionan el grupo hidroxi original. Los grupos formadores de ésteres hidrolizables *in vivo* para hidroxi incluyen alcanoílo (por ejemplo, alquilo C<sub>1-10</sub> lineal, ramificado o cíclico), benzoílo, fenilacetilo y benzoílo y fenilacetilo sustituidos, alcoxcarbonilo (para dar ésteres de carbonato de alquilo), dialquilcarbamooílo y N-(N,N-dialquilaminoethyl)-N-alquilcarbamooílo (para dar carbamatos), N,N-dialquilaminoacetilo y carboxiacetilo.

La nalbufina, como se emplea en la presente invención, puede formar parte de una composición farmacéutica mediante la combinación de la nalbufina o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma, con un soporte farmacéuticamente aceptable. Adicionalmente, las composiciones pueden incluir un aditivo seleccionado del grupo que consiste en adyuvantes, excipientes, diluyentes, agentes modificadores de la liberación y estabilizadores. La composición puede ser una formulación de liberación inmediata, una formulación de liberación retardada, una formulación de liberación sostenida o una formulación de liberación prolongada.

### **Afecciones pruriginosas**

El prurito incluye cualquier afección pruriginosa o prurítica, por ejemplo, una sensación que estimula el deseo o reflejo de rascarse. Las afecciones pruriginosas consisten en dermatitis atópica, dermatitis nerviosa, dermatitis de contacto, dermatitis seborreica, dermatitis por autosensibilización, dermatitis por orugas, asteatosis, prurito cutáneo senil, picadura de insecto, dermatosis fotosensible, urticaria, prurigo, herpes, impétigo, eccema, tiña, liquen, psoriasis, sarna y acné vulgar, enfermedades viscerales complicadas con prurito, tales como tumores malignos, diabetes mellitus, enfermedades hepáticas, insuficiencia renal, hemodiálisis, diálisis peritoneal y embarazo.

Una afección pruriginosa puede estar asociada a un cambio en la piel. Por ejemplo, dicha afección pruriginosa se puede seleccionar del grupo que consiste en prurito debido a la inflamación de la piel (por ejemplo, dermatitis atópica, psoriasis, quemaduras); prurito que surge de afecciones de la piel no enferma (por ejemplo, prurito urémico, prurito colestásico, cánceres, prurito inducido por hidroxietilalmidón) y prurito asociado con irritación secundaria crónica u otros tipos de lesiones de la piel que pueden o no ser el resultado de una afección médica subyacente (por ejemplo, prurigo nodular) y la enfermedad subyacente se clasifica basándose en investigaciones histológicas, radiológicas u otras investigaciones como ser de un origen seleccionado del grupo que consiste en origen dermatológico, origen de enfermedad sistémica, origen neurológico, origen psicogénico, origen mixto, u otro origen.

La presente invención se refiere a un uso médico en el tratamiento de un sujeto que padece una afección pruriginosa asociada a una inflamación neurogénica de la piel, es decir, prurigo nodular.

En algunas realizaciones, la presente invención se usa para el tratamiento de un sujeto que padece prurigo nodular asociado a una o más afecciones relacionadas o no relacionadas. Por ejemplo, el prurigo nodular puede estar asociado a una afección dermatológica que incluye prurito acuagénico, dermatitis atópica, prurito idiopático, liquen simple crónico, psoriasis y sarna. En otro ejemplo, la afección pruriginosa se puede asociar a una afección hematológica u oncológica que incluye el prurito relacionado al cáncer, prurito inducido por la quimioterapia, prurito inducido por los inhibidores de proteasas del VIH, prurito asociado al linfoma de Hodgkin, policitemia vera, etc. En otro ejemplo, el prurigo nodular puede estar asociado a una afección metabólica que incluye prurito colestásico, prurito urémico, etc. En aún otro ejemplo, el prurigo nodular puede estar asociado a una afección de dolor o afección neurológica que

incluye prurito braquiorradial, prurito inducido por quemaduras, prurito neuropático, prurito inducido por morfina, prurito asociado a la esclerosis múltiple, prurito posherpético, prurito asociado a causas psiquiátricas, etc.

5 La presente invención se usa para el tratamiento de prurigo nodular. En aún otra realización, los métodos de la presente invención se usan para el tratamiento de seres humanos. En todavía otra realización, la presente invención se usa para el tratamiento de animales distintos de los seres humanos.

#### Formulaciones

10 La presente invención puede emplear diversas formulaciones para la administración a sujetos, por ejemplo, los seres humanos y animales en formas farmacéuticas unitarias, tales como comprimidos, cápsulas, píldoras, polvos, gránulos y disoluciones o suspensiones orales, y emulsiones aceite-agua que contienen cantidades adecuadas de un agente antipruriginoso, por ejemplo, nalbufina o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de la misma.

15 Formas de dosificación farmacéutica orales pueden ser sólidas o líquidas. Las formas de dosificación sólidas pueden ser comprimidos, cápsulas, gránulos y polvos a granel. Tipos de comprimidos orales incluyen pastillas y comprimidos masticables comprimidos que pueden tener cubierta entérica, estar recubiertos de azúcar o estar recubiertos con película. Las cápsulas pueden ser cápsulas de gelatina dura o blanda, mientras que los gránulos y los polvos se

20 pueden proporcionar en forma no efervescente o efervescente con la combinación de otros ingredientes conocidos por los expertos en la técnica. En otras realizaciones, la forma de dosificación oral puede ser un sistema de administración oral de liberación controlada osmótica (OROS, por sus siglas en inglés). En otras realizaciones, la forma de dosificación oral puede incluir formas de dosificación incorporadas en matriz o dispositivos relacionados. En algunas realizaciones, las presentes formas de dosificación oral pueden incluir comprimidos que se desintegran por vía oral.

25 Soportes farmacéuticamente aceptables utilizados en comprimidos incluyen aglutinantes, lubricantes, diluyentes, agentes desintegrantes, agentes colorantes, agentes aromatizantes y agentes humectantes.

30 Formas de dosificación oral líquida incluyen soluciones, emulsiones, suspensiones, soluciones y/o suspensiones acuosas reconstituidas a partir de gránulos no efervescentes y preparaciones efervescentes reconstituidas a partir de gránulos efervescentes.

35 Soluciones acuosas incluyen, por ejemplo, elixires y jarabes. Las emulsiones pueden ser de aceite en agua o de agua en aceite. Los elixires son preparaciones hidroalcohólicas transparentes, endulzadas. Soportes farmacéuticamente aceptables utilizados en elixires incluyen disolventes. Los jarabes pueden ser soluciones acuosas concentradas de un azúcar, por ejemplo sacarosa, y pueden contener un conservante. Una emulsión es un sistema de dos fases en el que un líquido se dispersa en forma de pequeños glóbulos en otro líquido. Los soportes farmacéuticamente aceptables utilizados en las emulsiones son líquidos no acuosos, agentes emulsionantes y conservantes. Las suspensiones

40 pueden utilizar agentes de suspensión y conservantes farmacéuticamente aceptables. Sustancias farmacéuticamente aceptables utilizadas en gránulos no efervescentes, para reconstituirse en una forma de dosificación oral líquida, incluyen diluyentes, edulcorantes y agentes humectantes. Una sustancia farmacéuticamente aceptable utilizada en gránulos efervescentes, para reconstituirse en una forma de dosificación oral líquida, puede incluir ácidos orgánicos y una fuente de dióxido de carbono. Se pueden utilizar agentes colorantes y aromatizantes en todas las formas de dosificación anteriores.

45 Las composiciones pueden suspenderse en forma micronizada u otra forma adecuada o pueden derivatizarse para producir un producto activo más soluble. La forma de la composición resultante depende de un cierto número de factores, incluyendo el modo de administración previsto y la solubilidad del agente antipruriginoso en el soporte o vehículo seleccionado. La concentración eficaz es suficiente para tratar o aliviar el prurito y puede determinarse empíricamente. La concentración es generalmente mayor que la concentración para la administración sistémica del compuesto.

#### Formulaciones de liberación sostenida

55 Las formulaciones de nalbufina que se pueden emplear en la presente invención incluyen formulaciones orales de liberación sostenida de nalbufina como se describe en la solicitud provisional de patente de EE. UU. n.º 60/772.466 y 60/710.772; y las solicitudes de patente EE. UU. n.º 11/509.347 y 12/154.496 (publicadas como las publicaciones de patente US 2007/0048376 y 2009/0030026, respectivamente).

60 En algunas realizaciones, la presente invención puede emplear formulaciones orales de liberación sostenida de nalbufina, incluyendo una cantidad efectiva antipruriginosa de nalbufina o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma. Las formulaciones orales de liberación sostenida pueden proporcionar una liberación controlada del fármaco durante un periodo más largo que el observado para inyecciones en bolo o formulaciones orales de liberación inmediata (por ejemplo, al menos aproximadamente 8-12 horas). La reducción de la frecuencia de administración proporciona el potencial para mejorar la comodidad y conformidad del paciente. La disminución en la frecuencia de

administración también tiene el potencial de proporcionar efectos secundarios reducidos ya que el paciente puede estar expuesto a concentraciones máximas de fármaco menores con el tiempo.

- 5 La presente invención puede emplear composiciones que incluyen nalbufina, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma, y un sistema de administración de liberación sostenida. El sistema de administración 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. Alternativamente, en otras 10 realizaciones, la presente invención puede emplear composiciones que incluyen nalbufina, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma, y un sistema de administración de liberación sostenida, que puede emplear un compuesto hidrófobo en un sistema de liberación sostenida.
- 15 La nalbufina puede dispersarse homogéneamente en el sistema de administración de liberación sostenida. En algunas realizaciones, la nalbufina o sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma está presente en la composición en una cantidad de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 240 mg; aproximadamente 1 mg a aproximadamente 150 mg; aproximadamente 1 mg a aproximadamente 125 mg; o aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg. En algunas realizaciones, la nalbufina o sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma está presente en la composición en una cantidad de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 80 mg; aproximadamente 10 mg a 20 aproximadamente 70 mg; aproximadamente 15 mg a aproximadamente 60 mg; aproximadamente 40 mg a aproximadamente 80 mg; aproximadamente 50 mg a aproximadamente 70 mg; o aproximadamente 45 mg a aproximadamente 60 mg. En una realización, la nalbufina o sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma está presente en la composición en una cantidad de aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 45 mg, aproximadamente 50 mg, 25 aproximadamente 55 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 65 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 85 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 95 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 240 mg. En otra realización, la nalbufina o sal farmacéuticamente aceptable de la misma está presente en la composición en una cantidad de aproximadamente 30 mg, aproximadamente 45 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 120 mg, o aproximadamente 180 mg. En aún otra realización, la nalbufina o sal farmacéuticamente aceptable de la misma está presente en la composición en una cantidad de aproximadamente 15 mg, 30 mg, 90 mg, 120 mg o 180 mg.
- 30 35 En aún otra realización, la nalbufina o sal farmacéuticamente aceptable de la misma, por ejemplo, HCl, está presente en la composición en una cantidad de aproximadamente 15 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 120 mg, o aproximadamente 180 mg.
- 40 En algunas realizaciones, el sistema de administración 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; o de aproximadamente 80 mg a 45 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 50 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 administración de liberación sostenida está presente en la composición en una cantidad de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 150 mg.
- 55 60 En algunas realizaciones, el sistema de administración 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 administración de liberación sostenida está presente en la composición en una cantidad de aproximadamente 112 mg.

La relación entre nalbufina o la sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma en las composiciones y el sistema de administración de liberación sostenida es generalmente desde aproximadamente 4:1 hasta aproximadamente 1:25. En algunas realizaciones, la relación entre nalbufina o la sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma y el sistema de administración de liberación sostenida es generalmente desde aproximadamente 2,5:1 hasta aproximadamente 1:4. En algunas realizaciones, la relación entre nalbufina o la sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma y el sistema de administración de liberación sostenida es generalmente desde aproximadamente 5:1 hasta aproximadamente 1:5, aproximadamente 4:1 a aproximadamente 1:4, aproximadamente 3:1 a aproximadamente 1:3, aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1:2, aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:5, aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:4, aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:3, aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:2, y aproximadamente 1:2 a aproximadamente 1:3. En algunas realizaciones, la relación entre nalbufina o la sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma y el sistema de administración de liberación sostenida es aproximadamente 1:1, aproximadamente 1:2, aproximadamente 1:2.5, aproximadamente 1:3, aproximadamente 1:4, o aproximadamente 1:5.

- 15 En una realización, al menos un compuesto hidrófilo está presente en el sistema de administración de liberación sostenida en una cantidad de aproximadamente 5 % a aproximadamente 80 % en peso; el al menos un agente reticulante está presente en el sistema de liberación sostenida en una cantidad de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 80 % en peso; y el al menos un diluyente farmacéutico está presente en el sistema de administración de liberación sostenida en una cantidad de aproximadamente 20 % a aproximadamente 80 % en peso. En otra realización, el al menos un compuesto hidrófilo está presente en el sistema de administración de liberación sostenida en una cantidad de aproximadamente 8 % a aproximadamente 31 % en peso; el al menos un agente reticulante está presente en el sistema de liberación sostenida en una cantidad de aproximadamente 12 % a aproximadamente 47 % en peso; y el al menos un diluyente farmacéutico está presente en el sistema de administración de liberación sostenida en una cantidad de aproximadamente 20 % a aproximadamente 78 % en peso. En otra realización, el al menos un compuesto hidrófilo está presente en el sistema de administración de liberación sostenida en una cantidad de aproximadamente 10 % a aproximadamente 20 % en peso; el al menos un agente reticulante está presente en el sistema de liberación sostenida en una cantidad de aproximadamente 15 % a aproximadamente 25 % en peso; y el al menos un diluyente farmacéutico está presente en el sistema de administración de liberación sostenida en una cantidad de aproximadamente 50 % a aproximadamente 85 % en peso. En algunas realizaciones, el al menos un compuesto hidrófilo está presente en el sistema de administración de liberación sostenida en una cantidad de aproximadamente 8 %, aproximadamente 9 %, aproximadamente 10 %, aproximadamente 11 %, aproximadamente 12 %, aproximadamente 13 %, aproximadamente 14 %, aproximadamente 15 %, aproximadamente 16 %, aproximadamente 17 %, aproximadamente 18 %, aproximadamente 19 %, aproximadamente 20 %, aproximadamente 22 %, aproximadamente 24 %, aproximadamente 26 %, aproximadamente 28 %, aproximadamente 30 %, aproximadamente 32 %, aproximadamente 34 % o aproximadamente 36 % en peso; el al menos un agente reticulante está presente en el sistema de administración de liberación sostenida en una cantidad de aproximadamente 10 %, aproximadamente 11 %, aproximadamente 12 %, aproximadamente 13 %, aproximadamente 14 %, aproximadamente 15 %, aproximadamente 16 %, aproximadamente 17 %, aproximadamente 18 %, aproximadamente 19 %, aproximadamente 20 %, aproximadamente 22 %, aproximadamente 24 %, aproximadamente 26 %, aproximadamente 28 %, aproximadamente 30 %, aproximadamente 32 %, aproximadamente 34 % o aproximadamente 36 % en peso; y el al menos un diluyente farmacéutico está presente en el sistema de administración de liberación sostenida en una cantidad de aproximadamente 40 %, aproximadamente 45 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 55 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 65 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 80 % o aproximadamente 85 % en peso.
- 45 En algunas realizaciones, el al menos un compuesto hidrófilo está presente en el sistema de administración de liberación sostenida en una cantidad de aproximadamente 10 %, aproximadamente 11 %, aproximadamente 12 %, aproximadamente 13 %, aproximadamente 14 %, aproximadamente 15 %, aproximadamente 16 %, aproximadamente 17 %, aproximadamente 18 %, aproximadamente 19 % o aproximadamente 20 % en peso; y el al menos un diluyente farmacéutico está presente en el sistema de administración de liberación sostenida en una cantidad de aproximadamente 15 %, aproximadamente 16 %, aproximadamente 17 %, aproximadamente 18 %, aproximadamente 19 %, aproximadamente 20 % o aproximadamente 22 % en peso; y el al menos un diluyente farmacéutico está presente en el sistema de administración de liberación sostenida en una cantidad de aproximadamente 55 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 65 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 80 % o aproximadamente 85 % en peso.
- 50 En una realización, el al menos un compuesto hidrófilo está presente en el sistema de administración de liberación sostenida en una cantidad de aproximadamente 8 %, aproximadamente 12 % o aproximadamente 20 % en peso; el al menos un agente reticulante está presente en el sistema de liberación sostenida en una cantidad de aproximadamente 12 %, aproximadamente 18 % o aproximadamente 30 % en peso; y el al menos un diluyente farmacéutico está presente en el sistema de administración de liberación sostenida en una cantidad de aproximadamente 40 %, aproximadamente 60 % o aproximadamente 70 % en peso.
- 55 En una realización, el al menos un compuesto hidrófilo está presente en el sistema de administración de liberación sostenida en una cantidad de aproximadamente 8 %, aproximadamente 12 % o aproximadamente 20 % en peso; el al menos un agente reticulante está presente en el sistema de liberación sostenida en una cantidad de aproximadamente 12 %, aproximadamente 18 % o aproximadamente 30 % en peso; y el al menos un diluyente farmacéutico está presente en el sistema de administración de liberación sostenida en una cantidad de aproximadamente 40 %, aproximadamente 60 % o aproximadamente 70 % en peso.
- 60 En una realización, la nalbufina está en forma de cualquier sal farmacéuticamente aceptable conocida en la técnica. Sales farmacéuticamente aceptables a modo de ejemplo incluyen, sin limitación a, las de los ácidos

clorhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, bromhídrico, maleico, málico, ascórbico, cítrico, tartárico, pamoico, láurico, esteárico, palmítico, oleico, mirístico, lauril sulfúrico, naftalenosulfónico, linoleico, linolénico y similares. Una realización incluye la sal hidrocloruro de nalbufina.

- 5 El sistema de administración de liberación sostenida incluye al menos un compuesto hidrófilo. El compuesto hidrófilo forma preferiblemente una matriz de gel que libera la nalbufina o la sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma a una tasa sostenida tras la exposición a líquidos. La tasa de liberación de la nalbufina o la sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma de una matriz de gel depende del coeficiente de reparto del fármaco entre los componentes de la matriz de gel y la fase acuosa dentro del tubo digestivo. La relación ponderal de nalbufina a compuesto hidrófilo está generalmente en el intervalo de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 1:10, aproximadamente 9:1 a aproximadamente 1:9, aproximadamente 8:1 a aproximadamente 1:8, aproximadamente 7:1 a aproximadamente 1:7, aproximadamente 6:1 a aproximadamente 1:6, aproximadamente 5:1 a aproximadamente 1:5, aproximadamente 4:1 a aproximadamente 1:4, aproximadamente 3:1 a aproximadamente 1:3 y aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1:2. En algunas realizaciones, la relación ponderal de nalbufina a compuesto hidrófilo está en el intervalo de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 1:1, aproximadamente 10:1 a aproximadamente 2:1, aproximadamente 9:1 a aproximadamente 1:1, aproximadamente 8:1 a aproximadamente 1:1, aproximadamente 7:1 a aproximadamente 1:1, aproximadamente 6:1 a aproximadamente 1:1, aproximadamente 5:1 a aproximadamente 1:1, aproximadamente 4:1 a aproximadamente 1:1, aproximadamente 3:1 a aproximadamente 1:1 y aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1:1. En algunas realizaciones, la relación ponderal de nalbufina a compuesto hidrófilo está en el intervalo de aproximadamente 6:1 a aproximadamente 1:1, aproximadamente 5:1 a aproximadamente 2:1, aproximadamente 4:1 a aproximadamente 3:1, aproximadamente 4:1 a aproximadamente 2:1 y aproximadamente 5:1 a aproximadamente 2:1. En algunas realizaciones, la relación ponderal de nalbufina a compuesto hidrófilo es aproximadamente 1:5, aproximadamente 1:4.5, aproximadamente 1:4.4, aproximadamente 1:4, aproximadamente 1:3.5, aproximadamente 1:3.3, aproximadamente 1:3, aproximadamente 1:2.5, aproximadamente 1:2, aproximadamente 1:1 y aproximadamente 1:1.5.

El sistema de administración de liberación sostenida incluye generalmente el compuesto hidrófilo en una cantidad de aproximadamente 5 % a aproximadamente 80 % en peso. En algunas realizaciones, el sistema de administración de liberación sostenida incluye generalmente el compuesto hidrófilo en una cantidad de aproximadamente 5 % a aproximadamente 30 %, aproximadamente 8 % a aproximadamente 31 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 20 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 60 % o aproximadamente 40 % a aproximadamente 60 % en peso. En una realización, el sistema de administración de liberación sostenida incluye el compuesto hidrófilo en una cantidad de aproximadamente 8 % a aproximadamente 31 % en peso. En una realización, el sistema de administración de liberación sostenida incluye el compuesto hidrófilo en una cantidad de aproximadamente 10 % a aproximadamente 20 % en peso. En algunas realizaciones, el sistema de administración de liberación sostenida incluye el compuesto hidrófilo en una cantidad de aproximadamente 10 %, aproximadamente 11 %, aproximadamente 12 %, aproximadamente 13 %, aproximadamente 14 %, aproximadamente 15 %, aproximadamente 16 %, aproximadamente 17 %, aproximadamente 18 %, aproximadamente 19 % o aproximadamente 20 % en peso. En una realización, el sistema de administración de liberación sostenida incluye el compuesto hidrófilo en una cantidad de aproximadamente 12 % en peso. En una realización, el sistema de administración de liberación sostenida incluye el compuesto hidrófilo en una cantidad de aproximadamente 8 % en peso. En una realización, el sistema de administración de liberación sostenida incluye el compuesto hidrófilo en una cantidad de aproximadamente 20 % en peso. En una realización, el sistema de administración de liberación sostenida incluye el compuesto hidrófilo en una cantidad de aproximadamente 28 % en peso.

45 El compuesto hidrófilo es cualquier compuesto conocido en la técnica como hidrófilo. Compuestos hidrófilos ejemplares incluyen, sin limitación, gomas, éteres de celulosa, polivinilpirrolidona, compuestos derivados de proteínas y mezclas de los mismos. Gomas ejemplares incluyen, sin limitación, gomas de heteropolisacáridos y gomas de homopolisacáridos, tales como gomas xantana, tragacanto, pectinas, acacia, karaya, alginatos, agar, guar, hidroxipropil guar, carragenano, de algarrobo y gellan. Éteres de celulosa ejemplares incluyen, sin limitación, hidroxialquil celulosas y carboxialquil celulosas. En algunas realizaciones, los éteres de celulosa incluyen hidroxietil celulosas, hidroxipropil celulosas, hidroxipropilmethyl celulosas, carboximetil celulosas y mezclas de las mismas. En algunas realizaciones, el compuesto hidrófilo es una goma. En otras realizaciones, el compuesto hidrófilo es una goma de heteropolisacárido. En realizaciones adicionales, el compuesto hidrófilo es una goma xantana o un derivado de la misma. Derivados de la goma xantana incluyen, sin limitación, por ejemplo, goma xantana desacilada, los ésteres carboximetílicos de la goma xantana y los ésteres de propileneglicol de la goma xantana.

En otro aspecto, el sistema de administración de liberación sostenida incluye, además, al menos un agente reticulante. En una realización, el agente reticulante es un compuesto que es capaz de reticular el compuesto hidrófilo para formar una matriz de gel en presencia de líquidos. Tal como se utiliza en esta memoria, "líquidos" incluye, por ejemplo, fluidos gastrointestinales y soluciones acuosas, tales como las utilizadas para ensayos de disolución in vitro. El sistema de administración de liberación sostenida incluye generalmente el agente reticulante en una cantidad de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 80 % en peso. En una realización, el sistema de administración de liberación sostenida incluye el agente reticulante en una cantidad de aproximadamente 12 % a aproximadamente 47 % en peso. En otra realización, el sistema de administración de liberación sostenida incluye el agente reticulante en una cantidad de aproximadamente 20 % a aproximadamente 30 % en peso. En una realización, el sistema de

5 administración de liberación sostenida incluye el agente reticulante en una cantidad de aproximadamente 15 % a aproximadamente 25 % en peso. En algunas realizaciones, el al menos un agente reticulante está presente sistema de administración de liberación sostenida en una cantidad de aproximadamente 15 %, aproximadamente 16 %, aproximadamente 17 %, aproximadamente 18 %, aproximadamente 19 %, aproximadamente 20 %, aproximadamente 21 %, aproximadamente 22 %, aproximadamente 23 %, aproximadamente 24 % o aproximadamente 25 % en peso.

10 En una realización, el sistema de administración de liberación sostenida incluye el agente reticulante en una cantidad de aproximadamente 18 % en peso. En una realización, el sistema de administración de liberación sostenida incluye el agente reticulante en una cantidad de aproximadamente 12 % en peso. En una realización, el sistema de administración de liberación sostenida incluye el agente reticulante en una cantidad de aproximadamente 30 % en peso. En una realización, el sistema de administración de liberación sostenida incluye el agente reticulante en una cantidad de aproximadamente 42 % en peso.

15 agentes reticulantes ejemplares incluyen homopolisacáridos. Homopolisacáridos ejemplares incluyen, sin limitación, gomas de galactomanano, tales como goma guar, goma hidroxipropil guar 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 derivado o hidrocoloide del ácido algínico.

20 En algunas realizaciones, cuando el sistema de administración de liberación sostenida incluye al menos un compuesto hidrófilo y al menos un agente reticulante, la relación ponderal de compuesto hidrófilo a agente reticulante es de aproximadamente 1:9 a aproximadamente 9:1, aproximadamente 1:8 a aproximadamente 8:1, aproximadamente 1:7 a aproximadamente 7:1, aproximadamente 1:6 a aproximadamente 6:1, aproximadamente 1:5 a aproximadamente 5:1, aproximadamente 1:4 a aproximadamente 4:1, aproximadamente 1:3 a aproximadamente 3:1 o aproximadamente 1:2 a aproximadamente 2:1. En algunas realizaciones, la relación ponderal de compuesto hidrófilo a agente reticulante es 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.

25 Cuando el sistema de administración de liberación sostenida incluye al menos un compuesto hidrófilo y al menos un agente reticulante, la relación en peso entre la nalbufina o la sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma y la suma del al menos un compuesto hidrófilo y el al menos un agente reticulante es desde aproximadamente 10:1 hasta aproximadamente 1:10, desde aproximadamente 9:1 hasta aproximadamente 1:9, desde aproximadamente 8:1 hasta aproximadamente 1:8, desde aproximadamente 7:1 hasta aproximadamente 1:7, desde aproximadamente 6:1 hasta aproximadamente 1:6, desde aproximadamente 5:1 hasta aproximadamente 1:5, desde aproximadamente 4:1 hasta aproximadamente 1:4, desde aproximadamente 3:1 hasta aproximadamente 1:3, o desde aproximadamente 2:1 hasta aproximadamente 1:2. En algunas realizaciones, la relación en peso entre la nalbufina o la sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma y la suma del al menos un compuesto hidrófilo y el al menos un agente reticulante es desde aproximadamente 4:1 hasta aproximadamente 1:1, desde aproximadamente 4:1 hasta aproximadamente 1:1,5, desde aproximadamente 3:1 hasta aproximadamente 1:1, o desde aproximadamente 2:1 hasta aproximadamente 1:1. En una realización, la relación de la nalbufina o sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma y la suma del al menos un agente reticulante es 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, aproximadamente 1:4, y aproximadamente 1:5.

30 45 El sistema de administración de liberación sostenida incluye, además, uno o más diluyentes farmacéuticos conocidos en la técnica. Diluyentes farmacéuticos ejemplares incluyen, sin limitación, monosacáridos, disacáridos, alcoholes polihidráticos y mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, los diluyentes farmacéuticos incluyen, por ejemplo, almidón, manitol, lactosa, dextrosa, sacarosa, celulosa microcristalina, sorbitol, xilitol, fructosa y mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, el diluyente farmacéutico es hidrosoluble. Los ejemplos no limitantes de diluyentes farmacéuticos hidrosolubles incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa o mezclas de los mismos. La relación ponderal de diluyente farmacéutico a 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 relación ponderal de diluyente farmacéutico a compuesto hidrófilo es generalmente de aproximadamente 9:1 a aproximadamente 1:1,5. En algunas realizaciones, la relación ponderal de diluyente farmacéutico a compuesto hidrófilo es 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 y aproximadamente 1,5:1 o aproximadamente 1:1.

50 55 60 65 El sistema de administración de liberación sostenida incluye generalmente uno o más diluyentes en una cantidad de aproximadamente 20 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 70 %,

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

En un aspecto adicional, el sistema de administración de liberación sostenida incluye uno o más compuestos reticulantes catiónicos. En algunas realizaciones, el uno o más compuestos reticulantes catiónicos se utilizan en lugar del agente reticulante. En algunas realizaciones, el uno o más compuestos reticulantes catiónicos se utilizan además del agente reticulante. En una realización, el uno o más compuestos reticulantes catiónicos se utilizan en una cantidad suficiente para reticular el compuesto hidrófilo para formar una matriz de gel en presencia de líquidos. En algunas realizaciones, el uno o más agentes reticulantes catiónicos están presentes en el sistema de administración de liberación sostenida en una cantidad de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 30 %, aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 25 %, aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 20 %, aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 15 %, aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 10 % o aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 5 % en peso. En algunas realizaciones, el al menos uno o más agentes reticulantes catiónicos están presentes en el sistema de administración de liberación sostenida en una cantidad de aproximadamente 5 % a aproximadamente 20 %, aproximadamente 5 % a aproximadamente 15 %, aproximadamente 6 % a aproximadamente 14 %, aproximadamente 7 % a aproximadamente 13 %, aproximadamente 8 % a aproximadamente 12 % o aproximadamente 9 % a aproximadamente 11 % en peso. En algunas realizaciones, el uno o más agentes reticulantes catiónicos están presentes en el sistema de administración de liberación sostenida en una cantidad de aproximadamente 5 %, aproximadamente 6 %, aproximadamente 7 %, aproximadamente 8 %, aproximadamente 9 %, aproximadamente 10 %, aproximadamente 11 %, aproximadamente 12 %, aproximadamente 13 %, aproximadamente 14 % o aproximadamente 15 % en peso. En una realización, el compuesto reticulante catiónico está presente en el sistema de administración de liberación sostenida en una cantidad de aproximadamente 10 % en peso.

Compuestos reticulantes catiónicos ejemplares incluyen, sin limitación, cationes metálicos monovalentes, cationes metálicos multivalentes y sales inorgánicas, incluyendo sulfatos, cloruros, boratos, bromuros, citratos, acetatos, lactatos y mezclas de los mismos de metales alcalinos y/o alcalinotérreos. Por ejemplo, el compuesto reticulante catiónico incluye, sin limitación, uno o más de sulfato de calcio, cloruro de sodio, sulfato de potasio, carbonato de sodio, cloruro de litio, fosfato tripotásico, 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 los mismos.

Cuando el sistema de administración de liberación sostenida incluye al menos un compuesto hidrófilo y al menos un agente reticulante catiónico, la relación ponderal de compuesto hidrófilo a agente reticulante catiónico oscila entre aproximadamente 1:9 y aproximadamente 9:1, entre aproximadamente 1:8 y aproximadamente 8:1, entre aproximadamente 1:7 y aproximadamente 7:1, entre aproximadamente 1:6 y aproximadamente 6:1, entre aproximadamente 1:5 y aproximadamente 5:1, entre aproximadamente 1:4 y aproximadamente 4:1, entre aproximadamente 1:3 y aproximadamente 3:1 o entre aproximadamente 1:2 y aproximadamente 2:1. En una realización, la relación ponderal de compuesto hidrófilo a compuesto reticulante catiónico oscila entre aproximadamente 1:3 y aproximadamente 3:1. En algunas realizaciones, la relación ponderal de compuesto hidrófilo a compuesto reticulante catiónico es 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 relación ponderal de compuesto hidrófilo a compuesto reticulante catiónico es aproximadamente 1:1,25. En una realización, la relación ponderal de compuesto hidrófilo a compuesto reticulante catiónico es aproximadamente 1,2:1. En una realización, la relación ponderal de compuesto hidrófilo a compuesto reticulante catiónico es aproximadamente 2:1. En una realización, la relación ponderal de compuesto hidrófilo a compuesto reticulante catiónico es aproximadamente 2,8:1.

En una realización, el al menos un compuesto hidrófilo está presente en el sistema de administración de liberación sostenida en una cantidad de aproximadamente 5 % a aproximadamente 80 % en peso; el al menos un agente reticulante catiónico está presente en el sistema de liberación sostenida en una cantidad de aproximadamente 0,5 %



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

- 5 Dos propiedades de los componentes de este sistema de liberación sostenida (por ejemplo, el al menos un compuesto hidrófilo y el al menos un agente reticulante; o el al menos un compuesto hidrófilo y al menos un compuesto reticulante catiónico) son que forma una matriz de gel tras la exposición a líquidos son la rápida hidratación de los compuestos/agentes y la capacidad de formar una matriz de gel que tiene una alta resistencia del gel. Estas dos propiedades, que son necesarias para conseguir una matriz de gel de liberación lenta, se maximizan mediante la combinación particular de compuestos (por ejemplo, el al menos un compuesto hidrófilo y el al menos un agente reticulante; o el al menos un compuesto hidrófilo y el al menos un compuesto reticulante catiónico). Por ejemplo, los compuestos hidrófilos (por ejemplo, goma xantana) tienen excelentes propiedades de absorción de agua que proporcionan una hidratación rápida. La combinación de compuestos hidrófilos con materiales que son capaces de reticular la estructura ordenada helicoidal rígida del compuesto hidrófilo (por ejemplo, agentes reticulantes y/o compuestos reticulantes catiónicos) actúa de este modo de forma sinérgica para proporcionar una viscosidad superior a la esperada (es decir, alta resistencia del gel) de la matriz del gel.
- 10 En algunas realizaciones, las composiciones de liberación sostenida se mezclan además con uno o más agentes humectantes (por ejemplo, aceite de ricino polietoxilado, aceite de ricino polietoxilado hidrogenado, ácido graso polietoxilado de aceite de ricino, ácido graso polietoxilado de aceite de ricino hidrogenado), uno o más lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, estearil fumarato de sodio y similares), uno o más agentes tampón, uno o más colorantes y/u otros ingredientes convencionales.
- 15 En algunas realizaciones, las composiciones empleadas en la presente invención pueden contener excipientes farmacéuticos adicionales. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, se puede añadir ácido fumárico a las formulaciones descritas en esta memoria.
- 20 En otras realizaciones se puede añadir un revestimiento no funcional, por ejemplo, Opadry®, a las composiciones descritas en esta memoria.
- 25 En algunas realizaciones, las composiciones descritas en esta memoria 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 hidroxialquil celulosa o una carboxialquil celulosa. En algunas realizaciones, el segundo compuesto hidrófilo es una hidroxietil celulosa, una hidroxipropil celulosa, una hidroxipropilmetyl celulosa, una carboximetil celulosa o una mezcla de las mismas. En algunas realizaciones, el segundo compuesto hidrófilo es una etilcelulosa o cera (por ejemplo, incluyendo, sin limitación, alcohol cetílico, alcohol estearílico, cera blanca o cera de carnauba). El segundo compuesto hidrófilo está presente en la formulación en una cantidad que varía de aproximadamente 5 % a aproximadamente 45 %, aproximadamente 5 % a aproximadamente 25 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 20 % o 12 % a aproximadamente 18 % en peso. En algunas realizaciones, el segundo compuesto hidrófilo está presente en la formulación en una cantidad de aproximadamente 5 %, aproximadamente 6 %, aproximadamente 7 %, aproximadamente 8 %, aproximadamente 9 %, aproximadamente 10 %, aproximadamente 11 %, aproximadamente 12 %, aproximadamente 13 %, aproximadamente 14 %, aproximadamente 15 %, aproximadamente 16 %, aproximadamente 17 %, aproximadamente 18 %, aproximadamente 19 %, aproximadamente 20 %, aproximadamente 21 %, aproximadamente 22 %, aproximadamente 23 %, aproximadamente 24 %, aproximadamente 25 %, aproximadamente 30 %, aproximadamente 35 %, aproximadamente 40 % o aproximadamente 45 %.
- 30 En algunas realizaciones, la relación en peso entre el segundo compuesto hidrófilo y la nalbufina o sal o éster farmacéuticamente aceptable varía desde aproximadamente 5:1 hasta aproximadamente 1:5, aproximadamente 4:1 a aproximadamente 1:4, aproximadamente 3:1 a aproximadamente 1:3, aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1:2, aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:3, o aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:2. En algunas realizaciones, la relación en peso entre el segundo compuesto hidrófilo y la nalbufina o sal o éster farmacéuticamente aceptable es 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.
- 35 En algunas realizaciones, la relación ponderal del segundo compuesto hidrófilo al sistema de liberación sostenida oscila entre aproximadamente 10:1 y aproximadamente 1:10, aproximadamente 8:1 y aproximadamente 1:8, aproximadamente 6:1 y aproximadamente 1:6, aproximadamente 4:1 y aproximadamente 1:4, aproximadamente 2:1 y aproximadamente 1:3, aproximadamente 1:1 y aproximadamente 1:10, aproximadamente 1:1 y aproximadamente 1:6 o aproximadamente 1:2 y aproximadamente 1:6. En algunas realizaciones, la relación ponderal del segundo compuesto hidrófilo al sistema de liberación sostenida es 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.

- En algunas realizaciones, las formulaciones de dosificación sólidas orales de liberación sostenida incluyen de aproximadamente 1 mg a 200 mg de hidrocloruro de nalbufina y de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 420 mg de un sistema de administración de liberación sostenida. En estas realizaciones, el sistema de administración de liberación sostenida incluye aproximadamente 12 % a aproximadamente 42 % de goma de algarrobo; 5 aproximadamente 8,0 % a aproximadamente 28 % de goma xantana; aproximadamente 20 % a aproximadamente 70 % de manitol; y aproximadamente 5 % a aproximadamente 20 % de sulfato de calcio dihidrato. En algunas realizaciones, la presente invención puede emplear formulaciones de dosificación sólidas orales de liberación sostenida que incluyen desde aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 80 mg de clorhidrato de nalbufina y 10 aproximadamente 80 mg a aproximadamente 360 mg de un sistema de administración de liberación sostenida. En algunas realizaciones, la presente invención puede emplear formulaciones de dosificación sólidas orales de liberación sostenida que incluyen desde aproximadamente 50 mg hasta aproximadamente 150 mg de clorhidrato de nalbufina y 15 aproximadamente 100 mg a aproximadamente 300 mg de un sistema de administración de liberación sostenida.
- En algunas realizaciones, los presentes usos médicos emplean formulaciones de dosificación sólidas orales de 20 liberación sostenida que incluyen aproximadamente 15 mg de clorhidrato de nalbufina, y desde aproximadamente 25 mg hasta aproximadamente 225 mg, por ejemplo aproximadamente 195 mg, de un sistema de administración de liberación sostenida. En estas realizaciones, el sistema de administración de liberación sostenida incluye aproximadamente 14 % de goma de algarrobo; aproximadamente 9 % de goma xantana; aproximadamente 47 % de manitol; y aproximadamente 8 % de sulfato de calcio dihidrato.
- En algunas realizaciones, los presentes usos médicos emplean formulaciones de dosificación sólidas orales de 25 liberación sostenida que incluyen aproximadamente 30 mg de clorhidrato de nalbufina, y desde aproximadamente 25 mg hasta aproximadamente 225 mg, por ejemplo aproximadamente 180 mg, de un sistema de administración de liberación sostenida. En estas realizaciones, el sistema de administración de liberación sostenida incluye aproximadamente 18 % de goma de algarrobo; aproximadamente 12 % de goma xantana; aproximadamente 60 % de manitol; y aproximadamente 10 % de sulfato de calcio dihidrato.
- En algunas realizaciones, los presentes usos médicos emplean formulaciones de dosificación sólidas orales de 30 liberación sostenida que incluyen aproximadamente 60 mg de clorhidrato de nalbufina, y desde aproximadamente 25 mg hasta aproximadamente 225 mg, por ejemplo aproximadamente 120 mg, de un sistema de administración de liberación sostenida. En estas realizaciones, el sistema de administración de liberación sostenida incluye aproximadamente 10 % de goma de algarrobo; aproximadamente 12 % de goma xantana; aproximadamente 60 % de manitol; y aproximadamente 10 % de sulfato de calcio dihidrato. En algunas realizaciones, la presente invención puede emplear formulaciones de dosificación sólidas orales de liberación sostenida que incluyen desde aproximadamente 5 35 mg hasta aproximadamente 80 mg de clorhidrato de nalbufina y aproximadamente 80 mg a aproximadamente 360 mg de un sistema de administración de liberación sostenida.
- En algunas realizaciones, los presentes usos médicos emplean formulaciones de dosificación sólidas orales de 40 liberación sostenida que incluyen aproximadamente 120 mg de clorhidrato de nalbufina, y desde aproximadamente 25 mg hasta aproximadamente 250 mg, por ejemplo aproximadamente 240 mg, de un sistema de administración de liberación sostenida. En estas realizaciones, el sistema de administración de liberación sostenida incluye aproximadamente 18 % de goma de algarrobo; aproximadamente 12 % de goma xantana; aproximadamente 60 % de manitol; y aproximadamente 10 % de sulfato de calcio dihidrato.
- En algunas realizaciones, los presentes usos médicos emplean formulaciones de dosificación sólidas orales de 45 liberación sostenida que incluyen aproximadamente 30 mg de clorhidrato de nalbufina, y desde aproximadamente 25 mg hasta aproximadamente 350 mg, por ejemplo aproximadamente 270 mg, o aproximadamente 360 mg, de un sistema de administración de liberación sostenida. En estas realizaciones, el sistema de administración de liberación sostenida incluye aproximadamente 18 % de goma de algarrobo; aproximadamente 12 % de goma xantana; aproximadamente 60 % de manitol; y aproximadamente 10 % de sulfato de calcio dihidrato.
- En algunas realizaciones, los presentes usos médicos emplean formulaciones de dosificación sólidas orales de 50 liberación sostenida que incluyen aproximadamente 45 a aproximadamente 60 mg de clorhidrato de nalbufina y desde aproximadamente 100 mg hasta aproximadamente 200 mg de un sistema de administración de liberación sostenida. En estas realizaciones, el sistema de administración de liberación sostenida incluye aproximadamente 15 % a 55 aproximadamente 25 % de goma de algarrobo; aproximadamente 10 % a aproximadamente 20 % de goma xantana; aproximadamente 50 % a aproximadamente 85 % de manitol; y aproximadamente 5 % a aproximadamente 15 % de sulfato de calcio dihidrato.
- En algunas realizaciones, los presentes usos médicos emplean formulaciones de dosificación sólidas orales de 60 liberación sostenida que incluyen aproximadamente 30 mg de clorhidrato de nalbufina, aproximadamente 32,4 mg de goma de semilla de algarrobo; aproximadamente 21,6 mg de goma xantana; aproximadamente 108 mg de manitol; aproximadamente 18 mg sulfato de calcio dihidrato, aproximadamente 35 mg de hidroxipropilcelulosa, y aproximadamente 1,9 mg de estearato de magnesio.

- En algunas realizaciones, los presentes usos médicos emplean formulaciones de dosificación sólidas orales de liberación sostenida que incluyen aproximadamente 60 mg de clorhidrato de nalbufina, aproximadamente 21,6 mg de goma de semilla de algarrobo; aproximadamente 14,4 mg de goma xantana; aproximadamente 72 mg de manitol; aproximadamente 12 mg sulfato de calcio dihidrato, aproximadamente 30 mg de hidroxipropilcelulosa, y aproximadamente 1,6 mg de estearato de magnesio.
- En algunas realizaciones, los presentes usos médicos emplean formulaciones de dosificación sólidas orales de liberación sostenida que incluyen aproximadamente 120 mg de clorhidrato de nalbufina, aproximadamente 43,2 mg de goma de semilla de algarrobo; aproximadamente 28,8 mg de goma xantana; aproximadamente 144 mg de manitol; aproximadamente 24 mg sulfato de calcio dihidrato, aproximadamente 60 mg de hidroxipropilcelulosa, y aproximadamente 3,2 mg de estearato de magnesio.
- En algunas realizaciones, los presentes usos médicos emplean formulaciones de dosificación sólidas orales de liberación sostenida que incluyen aproximadamente 180 mg de clorhidrato de nalbufina, aproximadamente 64,8 mg de goma de semilla de algarrobo; aproximadamente 43,2 mg de goma xantana; aproximadamente 216 mg de manitol; aproximadamente 36 mg sulfato de calcio dihidrato, aproximadamente 90 mg de hidroxipropilcelulosa, aproximadamente 5 mg de estearato de magnesio, y aproximadamente 25 mg de ácido fumárico.
- En algunas realizaciones, los presentes usos médicos emplean formulaciones de dosificación sólidas orales de liberación sostenida que incluyen aproximadamente 180 mg de clorhidrato de nalbufina, aproximadamente 48,6 mg de goma de semilla de algarrobo; aproximadamente 32,4 mg de goma xantana; aproximadamente 162 mg de manitol; aproximadamente 27 mg sulfato de calcio dihidrato, aproximadamente 60 mg de hidroxipropilcelulosa, aproximadamente 4 mg de estearato de magnesio, y aproximadamente 25 mg de ácido fumárico.
- En algunas realizaciones, los presentes usos médicos emplean formulaciones de dosificación sólidas orales de liberación sostenida que incluyen aproximadamente 30 mg de clorhidrato de nalbufina, aproximadamente 32,4 mg de goma de semilla de algarrobo; aproximadamente 21,6 mg de goma xantana; aproximadamente 108 mg de manitol; aproximadamente 18 mg sulfato de calcio dihidrato, aproximadamente 35 mg de hidroxipropilcelulosa, aproximadamente 1,9 mg de estearato de magnesio, y aproximadamente 7,4 mg de Opadry II White.
- Las formulaciones de liberación sostenida de nalbufina son formulaciones de dosificación sólidas administrables por vía oral. Ejemplos no limitantes de formulaciones de dosificación sólidas orales incluyen comprimidos, cápsulas, incluyendo una pluralidad de gránulos, comprimidos sublinguales, polvos, gránulos, jarabes y formas o dispositivos de dosificación bucal (por ejemplo, parches bucales, comprimidos, etc.). En algunas realizaciones, los comprimidos tienen un revestimiento entérico o un revestimiento hidróflico.
- El sistema de administración de liberación sostenida se prepara por granulación en seco o granulación en húmedo, antes de añadir la nalbufina o sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma, aunque los componentes se puedan mantener juntos por una técnica de aglomeración para producir un producto aceptable. En la técnica de granulación en húmedo, los componentes (por ejemplo, compuestos hidrófilos, agentes reticulantes, diluyentes farmacéuticos, compuestos reticulantes catiónicos, polímeros hidrófobos, etc.) se mezclan entre sí y luego se humedecen con uno o más líquidos (por ejemplo, agua, propilenglicol, glicerol, alcohol) para producir una masa humedecida que posteriormente se seca. Luego, la masa seca se muele con un equipo convencional hasta obtener gránulos del sistema de liberación sostenida. A partir de aquí, el sistema de administración de liberación sostenida se mezcla en las cantidades deseadas con la nalbufina o la sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma y, opcionalmente, uno o más agentes humectantes, uno o más lubricantes, uno o más agentes de tamponamiento, uno o más agentes colorantes, uno o más segundos compuestos hidrófilos, u otros componentes convencionales, para producir una composición granulada. El sistema de administración de liberación sostenida y la nalbufina se pueden mezclar, por ejemplo, con un mezclador de alto cizallamiento. Preferiblemente, la nalbufina está dispersa fina y homogéneamente en el sistema de administración de liberación sostenida. La composición granulada, en una cantidad suficiente para preparar un lote uniforme de comprimidos, se somete a la formación de comprimidos en una máquina de formación de comprimidos a escala de producción convencional a presiones de compresión típicas, es decir, aproximadamente 2.000-16.000 psi (138-1103 bares). En algunas realizaciones, la mezcla no debe comprimirse hasta un punto en el que exista una dificultad posterior con la hidratación tras la exposición a líquidos.
- En algunas realizaciones, la formulación de nalbufina se prepara mediante granulación en seco o granulación en húmedo. Los componentes del sistema de administración de liberación sostenida se añaden, junto con la nalbufina o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma. Alternativamente, todos los componentes pueden mantenerse unidos mediante una técnica de aglomeración para producir un producto aceptable. En la técnica de granulación en húmedo, la nalbufina o sal o éster farmacéutico de la misma y los componentes (por ejemplo, compuestos hidrófilos, agentes reticulantes, diluyentes farmacéuticos, compuestos reticulantes catiónicos, polímeros hidrófobos, etc.) se mezclan juntos y a continuación se humedecen con uno o más líquidos (por ejemplo, agua, propilenglicol, glicerol, alcohol) para producir una masa humedecida que se seca posteriormente. A continuación, la masa seca se muele con equipo convencional hasta obtener gránulos. Opcionalmente, también se añaden a la granulación uno o más agentes humectantes, uno o más lubricantes, uno o más agentes tampón, uno o más agentes colorantes, uno o más segundos compuestos hidrófilos u otros ingredientes convencionales. La composición

- granulada, en una cantidad suficiente para preparar un lote uniforme de comprimidos, se somete a la formación de comprimidos en una máquina de formación de comprimidos a escala de producción convencional a presiones de compresión típicas, es decir, aproximadamente 2.000-16.000 psi (138-1103 bares). En algunas realizaciones, la mezcla no debe comprimirse hasta un punto en el que exista una dificultad posterior con la hidratación tras la exposición a líquidos.
- El tamaño medio de partícula de la composición granulada es de aproximadamente 50 µm a aproximadamente 400 g en peso. En algunas realizaciones, el tamaño de partícula promedio en peso es de aproximadamente 185 µm a aproximadamente 265 µm. La densidad promedio de la composición granulada es de aproximadamente 0,3 g/ml a aproximadamente 0,8 g/ml. En algunas realizaciones, la densidad promedio es de aproximadamente 0,5 g/ml a aproximadamente 0,7 g/ml. Los comprimidos formados a partir de las granulaciones tienen generalmente una dureza de aproximadamente 4 Kp a aproximadamente 22 Kp. El flujo promedio de las granulaciones es de aproximadamente 25 a aproximadamente 40 g/s.
- En algunas realizaciones, los presentes usos médicos pueden emplear una forma farmacéutica sólida multicapa, en la que las capas se formulan para liberar el clorhidrato de nalbufina a diferentes tasas. Por ejemplo, en una realización, la segunda capa es una capa de liberación prolongada que incluye nalbufina o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma y un sistema de administración de liberación sostenida diseñado para liberar la nalbufina o la sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma a una tasa controlada de manera que se mantengan niveles en sangre terapéuticamente beneficiosos durante un periodo de tiempo prolongado (por ejemplo, desde aproximadamente 8 hasta aproximadamente 12 horas). La primera capa es una capa de liberación inmediata que incluye una formulación de nalbufina o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma diseñada para liberar la nalbufina o la sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma a una tasa que es más rápida que la tasa de la segunda capa para lograr un nivel en sangre terapéuticamente beneficioso en un periodo de tiempo inmediato (por ejemplo, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 2 horas). En algunas realizaciones, la primera capa incluye un sistema de liberación sostenida. En algunas realizaciones, la primera capa no incluye un sistema de liberación sostenida.
- En algunas realizaciones, la relación en peso entre la segunda capa y la primera capa es aproximadamente 10:1 a aproximadamente 1:10, aproximadamente 9:1 a aproximadamente 1:9, aproximadamente 8:1 a aproximadamente 1:8, aproximadamente 7:1 a aproximadamente 1:7, aproximadamente 6:1 a aproximadamente 1:6, aproximadamente 5:1 a aproximadamente 1:5, aproximadamente 4:1 a aproximadamente 1:4, aproximadamente 3:1 a aproximadamente 1:3, aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1:2. En una realización, la relación ponderal de la segunda capa a la primera capa es aproximadamente 5:1 a aproximadamente 1:5. En una realización adicional, la relación ponderal de la segunda capa a la primera capa es aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:2. En algunas realizaciones, la relación ponderal de la segunda capa 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 relación ponderal de la segunda capa a la primera capa es aproximadamente 1:2. En una realización, la relación ponderal de la segunda capa a la primera capa es aproximadamente 1:1,4. En algunas realizaciones, la relación ponderal de la segunda capa a la primera capa es de aproximadamente 3:1, aproximadamente 2,5:1, aproximadamente 2:1, aproximadamente 1,5:1. En una realización, la relación ponderal de la segunda capa a la primera capa es aproximadamente 2,5:1.
- El sistema de administración de liberación sostenida de la forma de dosificación 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 administración de liberación sostenida, el sistema de administración de liberación sostenida de la primera capa incluye los mismos componentes que el sistema de administración de liberación sostenida de la segunda capa (por ejemplo, tanto la primera como la segunda capa son una de realizaciones (i)-(iii) arriba enumeradas). En otras realizaciones, el sistema de liberación sostenida de la primera capa incluye diferentes componentes como el sistema de liberación sostenida de la segunda capa (por ejemplo, la primera capa es la realización (i) arriba enumerada, mientras que la segunda capa es la realización (iii) arriba enumerada). Se reconoce que el sistema de liberación sostenida de cualquiera de las capas puede ser una de las realizaciones (i)-(iii) arriba enumeradas. Además, se reconoce que en algunas realizaciones, la primera capa no incluye un sistema de liberación sostenida.
- El sistema de administración de liberación sostenida generalmente está presente en la segunda capa (por ejemplo, capa de liberación prolongada) en una cantidad que oscila entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 420 mg. En algunas realizaciones, el sistema de administración de liberación sostenida está presente en la segunda capa en una cantidad que oscila entre aproximadamente 110 mg y aproximadamente 200 mg. En algunas realizaciones, el sistema de administración de liberación sostenida está presente en la segunda capa en una cantidad que oscila entre aproximadamente 110 mg y aproximadamente 150 mg. En algunas realizaciones, el sistema de administración de liberación sostenida está presente en la segunda capa en una cantidad que oscila entre aproximadamente 90 mg y aproximadamente 150 mg. En algunas realizaciones, el sistema de administración 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, 5 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 administración de liberación sostenida está presente en la segunda capa en una cantidad de aproximadamente 123 mg. En una realización, el sistema de administración de liberación sostenida está presente en la segunda capa en una cantidad de 10 aproximadamente 101 mg. En una realización, el sistema de administración de liberación sostenida está presente en la segunda capa en una cantidad de aproximadamente 92 mg. En otra realización, el sistema de administración de liberación sostenida está presente en la segunda capa en una cantidad de aproximadamente 112,5 mg. En una realización, el sistema de administración de liberación sostenida está presente en la segunda capa en una cantidad de 15 aproximadamente 135 mg. En una realización, el sistema de administración de liberación sostenida está presente en la segunda capa en una cantidad de 20 aproximadamente 150 mg.

15 La nalbufina o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma está presente generalmente en la segunda capa en una cantidad que varía desde aproximadamente 15 mg hasta aproximadamente 60 mg. En algunas realizaciones, la nalbufina o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma está presente en la segunda capa en una cantidad que varía desde aproximadamente 30 mg hasta aproximadamente 60 mg. En algunas realizaciones, la nalbufina o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma está presente en la segunda capa en una cantidad que varía desde 20 aproximadamente 45 mg hasta aproximadamente 60 mg. En una realización, la nalbufina o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma está presente en la segunda capa en una cantidad de aproximadamente 15 mg. En una realización, la nalbufina o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma está presente en la segunda capa en una cantidad de 25 aproximadamente 30 mg. En una realización, la nalbufina o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma está presente en la segunda capa en una cantidad de aproximadamente 45 mg. En una realización, la nalbufina o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma está presente en la segunda capa en una cantidad de aproximadamente 15 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 120 mg, o aproximadamente 180 mg.

30 En algunas realizaciones, la relación en peso entre la nalbufina o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma y el sistema de administración de liberación sostenida en la segunda capa es aproximadamente 10:1 a 1:10, aproximadamente 9:1 a aproximadamente 1:9, aproximadamente 8:1 a aproximadamente 1:8, 35 aproximadamente 7:1 a aproximadamente 1:7, aproximadamente 6:1 a aproximadamente 1:6, aproximadamente 5:1 a aproximadamente 1:5, aproximadamente 4:1 a aproximadamente 1:4, aproximadamente 3:1 a aproximadamente 1:3, o aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1:2. En una realización, la relación en peso entre la nalbufina o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma y el sistema de administración de liberación sostenida en la 40 segunda capa es aproximadamente 1:2 a aproximadamente 1:4. En una realización, la relación en peso entre la nalbufina o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma y el sistema de administración de liberación sostenida en la segunda capa es aproximadamente 1:1 a 1:1, 45 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 relación en peso entre la nalbufina o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma y el sistema de administración de liberación sostenida en la segunda capa es 50 aproximadamente 1:2,5. En otra realización, la relación en peso entre la nalbufina o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma y el sistema de administración de liberación sostenida en la segunda capa es aproximadamente 1:3,3. En una realización adicional, la relación en peso entre la nalbufina o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma y el sistema de administración de liberación sostenida en la segunda capa es 55 aproximadamente 1:3. En otra realización más, la relación de nalbufina o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma y el sistema de administración de liberación sostenida en la segunda capa es aproximadamente 1:2.

50 Cuando el sistema de administración de liberación sostenida está presente en la primera capa (por ejemplo, capa de liberación inmediata), generalmente está presente en una cantidad que oscila entre aproximadamente 0 mg y 55 aproximadamente 50 mg. En algunas realizaciones, el sistema de administración de liberación sostenida está presente en la primera capa en una cantidad que oscila entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 25 mg o entre 60 aproximadamente 5 mg y aproximadamente 15 mg. En una realización, el sistema de administración de liberación sostenida está presente en la primera capa en una cantidad de aproximadamente 3 mg a 65 aproximadamente 9 mg. En una realización, el sistema de administración 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 administración 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 administración de liberación sostenida está presente en la primera capa en una cantidad de aproximadamente 6 mg.

En algunas realizaciones, la nalbufina o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma está presente generalmente en la primera capa (por ejemplo, capa de liberación inmediata) en una cantidad que varía desde aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 180 mg. En algunas realizaciones, la nalbufina o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma está presente en la primera capa en una cantidad que varía desde aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 25 mg o desde aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 20 mg. En algunas realizaciones, la nalbufina o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma 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 o éster farmacéuticamente aceptable de la misma está presente en la primera capa en una cantidad de aproximadamente 15 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 120 mg, o aproximadamente 180 mg.

En algunas realizaciones, cuando la primera capa incluye un sistema de administración de liberación sostenida, la relación entre nalbufina o sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma y el sistema de administración de liberación sostenida en la primera capa es aproximadamente 10:1 a aproximadamente 1:10, aproximadamente 9:1 a aproximadamente 1:9, aproximadamente 8:1 a aproximadamente 1:8, aproximadamente 7:1 a aproximadamente 1:7, aproximadamente 6:1 a aproximadamente 1:6, aproximadamente 5:1 a aproximadamente 1:5, aproximadamente 4:1 a aproximadamente 1:4, aproximadamente 3:1 a aproximadamente 1:3, aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1:2. En una realización, la relación entre nalbufina o sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma y el sistema de administración de liberación sostenida en la primera capa es aproximadamente 2:1 a aproximadamente 4:1. En algunas realizaciones, la relación entre nalbufina o sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma y el sistema de administración de liberación sostenida en la primera capa es 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 relación entre la nalbufina o sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma y el sistema de administración de liberación sostenida en la primera capa es aproximadamente 2,5:1. En otra realización, la relación entre la nalbufina o sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma y el sistema de administración de liberación sostenida en la primera capa es aproximadamente 3:1.

En algunas realizaciones, la forma de dosificación multicapa incluye, además, un desintegrante farmacéutico. El disgregante promueve la disolución y absorción de nalbufina o sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma de la capa de liberación inmediata. 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 de dosificación. El desintegrante está presente generalmente en la capa en una cantidad de aproximadamente 1,5 mg a 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 2-10 % en peso. En una realización, el desintegrante está presente en la capa en una cantidad de aproximadamente 5 % en peso. Cuando la capa contiene un sistema de liberación sostenida, la relación ponderal del sistema de liberación sostenida al desintegrante está en un intervalo de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 1:5. En algunas realizaciones, la relación del sistema de administración de liberación sostenida al desintegrante está en un intervalo de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 3:1. En otras realizaciones, la relación del sistema de administración de liberación sostenida al desintegrante está en un intervalo de aproximadamente 2:1.

En algunas realizaciones, los comprimidos multicapa se preparan preparando primero las mezclas de capa de liberación inmediata y capa de liberación prolongada por separado. La capa de liberación prolongada se prepara como se describe arriba. A continuación, la granulación en húmedo de la capa de liberación prolongada se seca y se muele a un tamaño apropiado. Se añade estearato de magnesio y se mezcla con el granulado molido. La capa de liberación inmediata se prepara mezclando en primer lugar la nalbufina o la sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma con uno o más diluyentes (por ejemplo, celulosa microcristalina). Luego, esta mezcla se combina opcionalmente con uno o más desintegrantes. La mezcla se combina con estearato de magnesio. Finalmente, la mezcla de capa de liberación inmediata y la mezcla de capa de liberación prolongada se comprimen en comprimidos multicapa (por ejemplo, bicapa).

La invención proporciona usos médicos para tratar el prurito nodular administrando una cantidad eficaz, por ejemplo, una cantidad eficaz de una formulación de liberación sostenida de nalbufina o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma a un sujeto, por ejemplo, paciente humano o animal que lo necesita. Una cantidad eficaz es una cantidad suficiente para eliminar o reducir significativamente los síntomas del prurito o para aliviar los síntomas (por ejemplo, reducir los síntomas, tales como picor, en comparación con los síntomas presentes antes de la administración de la formulación de liberación sostenida de nalbufina). "Liberación sostenida" o "liberación prolongada" significa que la nalbufina o sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma se libera de la formulación a una tasa controlada, de manera que niveles en sangre terapéuticamente beneficiosos (pero bajos niveles tóxicos) de la nalbufina o sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma se mantengan durante un periodo de tiempo prolongado. Alternativamente, "liberación sostenida" o "liberación prolongada" significa que el efecto farmacológico

deseado se mantiene durante un período de tiempo prolongado. Los ensayos clínicos de formulaciones descritas en el presente documento encuentran que la duración del alivio de los síntomas del prurito es más larga que la esperada. Se ha informado que la semivida de las formulaciones experimentales de nalbufina administradas por vía oral (es decir, formulaciones de liberación inmediata) es relativamente corta, solo aproximadamente 5-7 horas. Además, la bibliografía publicada sugiere que la duración del efecto de las formulaciones experimentales de nalbufina de liberación inmediata era solo de aproximadamente 4 horas. Basándose en estos datos, cabía esperar que una formulación de liberación sostenida proporcionara una duración del efecto antipruriginosa durante aproximadamente 6-8 horas, es decir, que permitiera la administración durante 2-3 veces al día. Sin embargo, en los ensayos clínicos descritos en el presente documento, las formulaciones de liberación sostenida de nalbufina tienen un efecto antipruriginoso superior a 8 horas. En algunos casos, la duración del efecto antipruriginoso es de al menos aproximadamente 12 horas, proporcionando así la posibilidad de menos administraciones de dosis.

Sin desear estar ligados a teoría particular alguna, la duración más prolongada de lo esperado del efecto antipruriginoso se atribuye a la recirculación enterohepática de nalbufina. La nalbufina forma un ácido glucurónico u otro tipo de metabolito conjugado *in vivo* mediante una reacción enzimática con un sistema enzimático tal como la UDP-glucuronil transferasa. También es posible que la recirculación enterohepática también ocurra cuando el fármaco original en la bilis se libere desde la vesícula biliar hacia el intestino y se reabsorba. Una vez formado, se cree que el producto de nalbufina conjugado es transportado en el tubo digestivo mediante la secreción biliar, por lo que el conjugado de fármaco se escinde liberando la nalbufina, que puede ser reabsorbida del intestino. La formulación de liberación sostenida puede mejorar la duración del efecto antipruriginoso al liberar más lentamente nalbufina en el sistema *in vivo* y permitir que se conjugue más fármaco y, por lo tanto, esté disponible para la recirculación y posterior reabsorción en el intestino.

En determinadas realizaciones, la química de determinados componentes de la formulación tales como el compuesto hidrófilo (por ejemplo, goma xantana), es tal que los componentes se consideran agentes auto-tamponadores que son sustancialmente insensibles a la solubilidad de la nalbufina y el pH cambia a lo largo del tracto gastrointestinal. Además, se cree que la química de los componentes es similar a la de determinadas sustancias mucoadhesivas conocidas, tales como el policarbófilo. Las propiedades mucoadhesivas son deseables para los sistemas de administración bucal. Por lo tanto, la formulación de liberación sostenida puede interactuar libremente con la mucina en el tracto gastrointestinal y proporcionar con ello otro modo mediante el cual se logra una velocidad constante de administración de la nalbufina.

Los dos fenómenos arriba comentados (flotabilidad y propiedades mucoadhesivas) son mecanismos mediante los cuales las formulaciones de liberación sostenida pueden interactuar con la mucina y los fluidos del tracto gastrointestinal y proporcionar una velocidad constante de administración de nalbufina.

Cuando se mide por el Capítulo general de liberación de fármaco por procedimientos USP <711> Disolución, las formulaciones de liberación sostenida empleadas en la presente invención presentan generalmente una disolución *in vitro* de aproximadamente 15 % a aproximadamente 50 % en peso de nalbufina después de 1 hora, aproximadamente 45 % a aproximadamente 80 % en peso de nalbufina después de 4 horas, o al menos aproximadamente 80 % en peso de nalbufina después de 10 horas. En algunas realizaciones, las características de liberación *in vitro* e *in vivo* de las formulaciones de liberación sostenida se modifican utilizando mezclas de uno o más compuestos diferentes insolubles en agua y/o hidrosolubles, utilizando diferentes plastificantes, variando el espesor de la película de liberación sostenida, incluyendo proporcionar compuestos modificadores de la liberación en el revestimiento y/o proporcionando conductos a través del revestimiento. En algunas realizaciones, la velocidad de disolución se determina utilizando un aparato USP Tipo III/250 ml a pH 6,8, 37 °C y 15 dpm. En algunas realizaciones, la velocidad de disolución se determina utilizando un aparato USP Tipo III/250 ml realizado en cambio de pH (0-1 horas pH 1,2, después de la hora 1 pH 4,5, después de la hora 2 pH 6,8) a 37 °C y 15 dpm.

En algunas realizaciones, la formulación de liberación sostenida tiene una disolución *in vitro* de aproximadamente 50 % a aproximadamente 100 % en peso de nalbufina después de aproximadamente 6 horas. En algunas realizaciones, la formulación de liberación sostenida tiene una disolución *in vitro* de aproximadamente 75 % a aproximadamente 100 % en peso de nalbufina después de aproximadamente 6 horas a aproximadamente 8 horas. En realizaciones adicionales, la formulación de liberación sostenida tiene una disolución *in vitro* de aproximadamente 80 % a aproximadamente 100 % en peso de nalbufina después de aproximadamente 12 horas a aproximadamente 12 horas. En aún otras realizaciones, la formulación de liberación sostenida tiene una disolución *in vitro* de aproximadamente 80 % a aproximadamente 100 % en peso de nalbufina después de aproximadamente 12 horas a aproximadamente 24 horas. En algunas realizaciones, la formulación de liberación sostenida tiene una disolución *in vitro* de aproximadamente 80 % a aproximadamente 100 % en peso después de aproximadamente 8 horas a aproximadamente 12 horas. En aún otras realizaciones, la formulación de liberación sostenida tiene una disolución *in vitro* de aproximadamente 15 % a aproximadamente 75 % en peso de nalbufina después de aproximadamente 1 hora. En aún realizaciones adicionales, la formulación de liberación sostenida tiene una disolución *in vitro* de aproximadamente 50 % en peso de nalbufina después de aproximadamente 1 hora. En algunas realizaciones, la formulación de liberación sostenida tiene una disolución *in vitro* de aproximadamente 50 % a aproximadamente 100 % en peso de nalbufina después de aproximadamente 1 hora y aproximadamente 75 % a aproximadamente 100 % en peso de nalbufina

- después de aproximadamente 6 horas a aproximadamente 8 horas. En algunas realizaciones, la formulación de liberación sostenida tiene una disolución *in vitro* de aproximadamente 50 % después de aproximadamente 1 hora y aproximadamente 75 % a aproximadamente 100 % en peso de nalbufina después de aproximadamente 8 horas a aproximadamente 12 horas. En algunas realizaciones, la formulación de liberación sostenida tiene una disolución *in vitro* de aproximadamente 50 % después de aproximadamente 1 hora y aproximadamente 75 % a aproximadamente 100 % en peso de nalbufina después de aproximadamente 12 horas a aproximadamente 24 horas. En algunas realizaciones, la formulación de liberación sostenida tiene una disolución *in vitro* de aproximadamente 50 % en peso después de aproximadamente 1 hora y aproximadamente 80 % a aproximadamente 100 % en peso de nalbufina después de aproximadamente 12 horas.
- En los casos en los que el comprimido es una forma de dosificación multicapa que tiene una primera capa de liberación prolongada y una segunda capa de liberación inmediata, la formulación de liberación sostenida tiene una disolución *in vitro* de aproximadamente 25 % a aproximadamente 75 % en peso de nalbufina después de aproximadamente 1 hora. En algunas realizaciones, la forma de dosificación multicapa tiene una disolución *in vitro* de aproximadamente 25 % en peso de nalbufina después de aproximadamente 1 hora. En algunas realizaciones, la forma de dosificación multicapa tiene una disolución *in vitro* de aproximadamente 50 % en peso de nalbufina después de aproximadamente 1 hora. En algunas realizaciones, la forma de dosificación multicapa tiene una disolución *in vitro* de aproximadamente 75 % a aproximadamente 100 % de nalbufina después de aproximadamente 6-8 horas. En algunas realizaciones, la forma de dosificación multicapa tiene una disolución *in vitro* de aproximadamente 75 % a aproximadamente 100 % de nalbufina después de aproximadamente 8-12 horas. En algunas realizaciones, la forma de dosificación multicapa tiene una disolución *in vitro* de aproximadamente 75 % a aproximadamente 100 % de nalbufina después de aproximadamente 12-24 horas. En algunas realizaciones, la forma de dosificación multicapa tiene una disolución *in vitro* de aproximadamente 75 % a aproximadamente 100 % de nalbufina después de aproximadamente 12 horas.
- Cuando se administra por vía oral a pacientes que tienen función renal normal o alterada (por ejemplo, reducida), las formulaciones de liberación sostenida descritas en el presente documento presentan las siguientes características *in vivo*: (a) ocurre un nivel plasmático máximo de nalbufina en aproximadamente 4 horas a aproximadamente 6 horas, por ejemplo, para sujetos con prurito urémico o insuficiencia renal, o aproximadamente 3 horas a aproximadamente 5 horas, por ejemplo, para sujetos sin insuficiencia renal después de la administración; (b) la aparición del efecto antipruriginoso de la nalbufina desde aproximadamente 30 minutos desde la administración hasta aproximadamente 6 horas desde la administración; (c) la duración del efecto antipruriginoso de la nalbufina es aproximadamente 2 a aproximadamente 24 horas; y (d) la biodisponibilidad relativa de la nalbufina es aproximadamente 0,5, aproximadamente 1, aproximadamente 1,5 o entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 1,5 en comparación con una disolución acuosa de nalbufina administrada por vía oral. El momento de aparición del efecto antipruriginoso puede depender al menos de la dosis y de la gravedad de los síntomas pruriginosos. En algunas realizaciones, la duración del efecto antipruriginoso de nalbufina es de al menos aproximadamente 8 horas. En algunas realizaciones, la duración del efecto antipruriginoso de nalbufina es de al menos aproximadamente 9 horas. En algunas realizaciones, la duración del efecto antipruriginoso de nalbufina es de al menos aproximadamente 10 horas. En algunas realizaciones, la duración del efecto antipruriginoso de nalbufina es de al menos aproximadamente 11 horas. En algunas realizaciones, la duración del efecto antipruriginoso de nalbufina es de al menos aproximadamente 12 horas. En algunas realizaciones, la duración del efecto antipruriginoso de nalbufina es de aproximadamente 6 horas, 8 horas, 10 horas, 12 horas, 15 horas o 18 horas. En algunas realizaciones, la biodisponibilidad relativa de nalbufina es aproximadamente 0,94 en comparación con una solución acuosa de nalbufina administrada por vía oral. En algunas realizaciones, la biodisponibilidad relativa de nalbufina es aproximadamente 1,35 en comparación con una solución acuosa de nalbufina administrada por vía oral.
- En algunas realizaciones, las formulaciones de nalbufina de liberación sostenida proporcionan una forma farmacéutica unitaria oral que incluye nalbufina o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma. La forma de dosificación oral proporciona un efecto antipruriginoso a lo largo de un período 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, aproximadamente 18 horas, aproximadamente 19 horas, aproximadamente 20 horas, aproximadamente 21 horas, aproximadamente 22 horas, aproximadamente 23 horas o aproximadamente 24 horas. En algunas realizaciones, la forma de dosificación oral proporciona un efecto antipruriginoso a lo largo de un período de aproximadamente 6-18 horas, aproximadamente 8-16 horas, aproximadamente 8-12 horas, aproximadamente 8 a aproximadamente 24 horas, aproximadamente 12 a aproximadamente 24 horas, aproximadamente 18 a aproximadamente 24 horas o aproximadamente 8-10 horas. La forma de dosificación oral proporciona un efecto antipruriginoso a lo largo de un período 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, aproximadamente 18 horas, aproximadamente 19 horas, aproximadamente 20 horas, aproximadamente 21 horas, aproximadamente 22 horas, aproximadamente 23 horas o aproximadamente 24 horas.
- En una realización, la forma de dosificación oral proporciona un efecto antipruriginoso además de romper el efecto del ciclo, por ejemplo, la sensación de picor no regresa después de un determinado período de tratamiento.

En algunas realizaciones, la forma de dosificación oral proporciona un nivel de nalbufina en plasma sanguíneo caracterizado por uno o más picos seguidos de una región de meseta. La región de la meseta se caracteriza por tener un nivel de nalbufina en plasma sanguíneo relativamente consistente (por ejemplo, el nivel de nalbufina en plasma sanguíneo no aumenta o disminuye consistentemente de un momento a otro). En algunas realizaciones, la región de meseta se caracteriza por tener un nivel de nalbufina en plasma sanguíneo promedio constante. La región de meseta se contrasta con la región que sigue a la región de meseta, en la que el nivel de nalbufina en plasma sanguíneo disminuye generalmente de un momento al siguiente. En algunas realizaciones, la región de meseta 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. En algunas realizaciones, la región de meseta 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 o 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 plasma sanguíneo en cada momento en la región de meseta varía de aproximadamente 75 % a aproximadamente 125 % del nivel medio en plasma sanguíneo en la región de meseta. En algunas realizaciones, el nivel de nalbufina en plasma sanguíneo en cada momento en la región de meseta varía de aproximadamente 80 % a aproximadamente 120 % del nivel medio en plasma sanguíneo en la región de meseta. En algunas realizaciones, el nivel de nalbufina en plasma sanguíneo en cada momento en la región de meseta varía de aproximadamente 85 % a aproximadamente 115 % del nivel medio en plasma sanguíneo en la región de meseta. En algunas realizaciones, el nivel de nalbufina en plasma sanguíneo en cada momento en la región de meseta varía de aproximadamente 90 % a aproximadamente 110 % del nivel medio en plasma sanguíneo en la región de meseta.

En algunas realizaciones, el nivel mínimo de nalbufina en plasma sanguíneo observado durante la región de meseta no es más de aproximadamente 25 % por debajo del nivel medio en plasma sanguíneo para todos los momentos en la región de meseta. En algunas realizaciones, el nivel mínimo de nalbufina en plasma sanguíneo observado durante la región de meseta no es más de aproximadamente 20 % por debajo del nivel medio en plasma sanguíneo en la región de meseta. En algunas realizaciones, el nivel mínimo de nalbufina en plasma sanguíneo observado durante la región de meseta no es más de aproximadamente 15 % por debajo del nivel medio en plasma sanguíneo en la región de meseta. En algunas realizaciones, el nivel de nalbufina en plasma sanguíneo durante la región de meseta varía de aproximadamente 75 % a aproximadamente 100 % del nivel medio en plasma sanguíneo en la región de meseta. En algunas realizaciones, el nivel de nalbufina en plasma sanguíneo durante la región de meseta varía de aproximadamente 80 % a aproximadamente 100 % del nivel medio en plasma sanguíneo en la región de meseta. En algunas realizaciones, el nivel de nalbufina en plasma sanguíneo durante la región de meseta varía de aproximadamente 85 % a aproximadamente 100 % del nivel medio en plasma sanguíneo en la región de meseta. En algunas realizaciones, el nivel de nalbufina en plasma sanguíneo durante la región de meseta varía de aproximadamente 80 % a aproximadamente 95 % del nivel medio en plasma sanguíneo en la región de meseta.

### Co-Terapia

Mientras que las composiciones usadas en la presente invención pueden administrarse como el único principio activo farmacéutico o único principio activo antipruriginoso en la invención descrita en el presente documento, en otras realizaciones también pueden usarse en combinación con uno o más componentes que se sabe que son terapéuticamente eficaces contra el prurito y/o complementan el efecto del componente antipruriginoso.

Por ejemplo, en algunas realizaciones, la presente invención puede emplear nalbufina o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma junto con uno o más agentes antipruriginosos. En algunas realizaciones, los compuestos adicionales combinados con el agente antipruriginoso, por ejemplo, nalbufina, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, incluyen antihistamínicos, corticosteroides antiinflamatorios, antiinfecciosos y antifúngicos tópicos, antibacterianos y antivirales, agentes citotóxicos y contrairritantes/analgésicos. Otros agentes antipruriginosos incluyen antidepresivos, vitamina D, agonistas kappa, irritantes, tales como los derivados del alquitrán de hulla y los psoralenos, antagonistas de 5-HT3, tales como ondansetrón, antagonista del receptor H2, tal como cimetidina, antagonista del receptor H1, tal como cetirizina, inmunomoduladores, tales como tacrolimus, inmunosupresores, tales como ciclosporina A, antagonistas  $\mu$ , capsaicina, cannabinoides, extractos de látex de varias especies de Croton que se encuentran en la selva amazónica (por ejemplo, zangrado<sup>®</sup>), o antagonistas Nk1, etc. En algunas realizaciones, la nalbufina o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma no se administra en combinación con un segundo agente antipruriginoso, por ejemplo, coformulado o administrado por separado.

### Dosificación

Las formulaciones empleadas en la presente invención pueden incorporar nalbufina en una formulación de liberación controlada de forma que la formulación proporcione niveles en plasma sanguíneo terapéuticamente eficaces de nalbufina para el tratamiento del prurito. Se puede seleccionar una pauta posológica para la administración de la formulación una vez al día, dos veces al día, tres veces al día, o cuatro veces al día. La frecuencia de administración

se puede seleccionar para proporcionar una concentración plasmática diana de nalbufina para proporcionar alivio eficaz de los síntomas del prurito.

- 5 En algunas realizaciones, la dosis diaria total de nalbufina, ya sea como una dosis única o como la suma de dos, tres o cuatro dosis, puede variar desde aproximadamente 15 mg al día hasta aproximadamente 480 mg al día (por ejemplo, aproximadamente 15 mg al día, aproximadamente 20 mg al día, aproximadamente 25 mg al día, aproximadamente 30 mg al día, aproximadamente 35 mg al día, aproximadamente 40 mg al día, aproximadamente 45 mg al día, aproximadamente 50 mg al día, aproximadamente 55 mg al día, aproximadamente 60 mg al día, aproximadamente 65 mg al día, aproximadamente 70 mg al día, aproximadamente 75 mg al día, aproximadamente 80 mg al día, aproximadamente 85 mg al día, aproximadamente 90 mg al día, aproximadamente 95 mg al día, aproximadamente 100 mg al día, aproximadamente 105 mg al día, aproximadamente 110 mg al día, aproximadamente 115 mg al día, aproximadamente 120 mg al día, aproximadamente 125 mg al día, aproximadamente 130 mg al día, aproximadamente 135 mg al día, aproximadamente 140 mg al día, aproximadamente 145 mg al día, aproximadamente 150 mg al día, aproximadamente 155 mg al día, aproximadamente 160 mg al día, aproximadamente 165 mg al día, aproximadamente 170 mg al día, aproximadamente 175 mg al día, aproximadamente 180 mg al día, aproximadamente 185 mg al día, aproximadamente 190 mg al día, aproximadamente 195 mg al día, aproximadamente 200 mg al día, aproximadamente 205 mg al día, aproximadamente 210 mg al día, aproximadamente 215 mg al día, aproximadamente 220 mg al día, aproximadamente 225 mg al día, aproximadamente 230 mg al día, aproximadamente 235 mg al día, aproximadamente 240 mg al día, aproximadamente 245 mg al día, aproximadamente 250 mg al día, aproximadamente 255 mg al día, aproximadamente 260 mg al día, aproximadamente 265 mg al día, aproximadamente 270 mg al día, aproximadamente 275 mg al día, aproximadamente 280 mg al día, aproximadamente 285 mg al día, aproximadamente 290 mg al día, aproximadamente 295 mg al día, aproximadamente 300 mg al día, aproximadamente 305 mg al día, aproximadamente 310 mg al día, aproximadamente 315 mg al día, aproximadamente 320 mg al día, aproximadamente 325 mg al día, aproximadamente 330 mg al día, aproximadamente 335 mg al día, aproximadamente 340 mg al día, aproximadamente 345 mg al día, aproximadamente 350 mg al día, aproximadamente 355 mg al día, aproximadamente 360 mg al día, aproximadamente 380 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 420 mg, aproximadamente 440 mg, aproximadamente 460 mg, aproximadamente 480 mg al día o cualquier otro valor o intervalo de valores intermedio).
- 30 En una realización, la dosis diaria total de nalbufina, ya sea como una dosis única o como la suma de dos, tres o cuatro dosis, es 15 mg, 30 mg, 60 mg, 120 mg, 240 mg, 360 mg, o 480 mg. Por ejemplo, la dosis diaria total de nalbufina, ya sea como una dosis única o la suma de dos dosis, es 120 mg o 240 mg para el tratamiento de prurito urémico. En otro ejemplo, la dosis diaria total de nalbufina, ya sea como una dosis única o la suma de dos dosis, es 180 mg o 360 mg para el tratamiento de un sujeto que no tiene insuficiencia renal.
- 35 En algunas realizaciones, la dosis diaria total máxima de nalbufina o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma es aproximadamente 75 mg a aproximadamente 180 mg, administrada una vez al día, por ejemplo aproximadamente 75 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 85 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 95 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 105 mg, aproximadamente 110 mg, aproximadamente 115 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 130 mg, aproximadamente 135 mg, aproximadamente 140 mg, aproximadamente 145 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 155 mg, aproximadamente 160 mg, aproximadamente 165 mg, aproximadamente 170 mg, aproximadamente 175 mg, o aproximadamente 180 mg, administrada una vez al día, que incluye todos los valores o intervalos intermedios.
- 40 En algunas realizaciones, la dosis diaria total máxima de nalbufina o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma es aproximadamente 90 mg a aproximadamente 360 mg, administrada una vez al día, por ejemplo 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, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 210 mg, aproximadamente 220 mg, aproximadamente 230 mg, aproximadamente 240 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 260 mg, aproximadamente 270 mg, aproximadamente 280 mg, aproximadamente 290 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 310 mg, aproximadamente 320 mg, aproximadamente 330 mg, aproximadamente 340 mg, aproximadamente 350 mg, en aproximadamente 360 mg, que incluye todos los valores o intervalos intermedios.
- 45 En algunas otras realizaciones, la dosis diaria total máxima de nalbufina o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma es aproximadamente 480 mg para un sujeto con insuficiencia renal o sin insuficiencia renal.
- 50 En algunas realizaciones, la pauta posológica es una dosis de dos veces al día de una formulación de liberación controlada, y la cantidad de nalbufina en la formulación de liberación controlada es desde aproximadamente 15 mg hasta aproximadamente 180 mg (por ejemplo, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 35 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 45 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 55 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 65 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 85 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 95 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 105 mg, aproximadamente 110 mg, aproximadamente 115 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 125 mg,



aproximadamente 330 mg al día, aproximadamente 335 mg al día, aproximadamente 340 mg al día, aproximadamente 345 mg al día, aproximadamente 350 mg al día, aproximadamente 355 mg al día, aproximadamente 360 mg al día, o cualquier otro valor o intervalo de valores intermedio).

- 5 En algunas realizaciones, la pauta posológica es una dosis de una vez al día, y la cantidad de nalbufina en la formulación es desde aproximadamente 15 mg hasta aproximadamente 180 mg (por ejemplo, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 35 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 45 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 55 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 65 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 85 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 95 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 105 mg, aproximadamente 110 mg, aproximadamente 115 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 130 mg, aproximadamente 135 mg, aproximadamente 140 mg, aproximadamente 145 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 155 mg, aproximadamente 160 mg, aproximadamente 165 mg, aproximadamente 170 mg, aproximadamente 175 mg, aproximadamente 180 mg, o cualquier otro valor o intervalo de valores intermedio).

En algunas realizaciones, independientemente de la pauta posológica, la formulación de liberación controlada comprende nalbufina o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma de aproximadamente 15 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 120 mg, o aproximadamente 180 mg.

En algunas realizaciones, la dosis diaria de nalbufina se puede seleccionar como se ha descrito anteriormente, ya sea una dosis de una vez al día, una dosis de dos veces al día, o una dosis de tres veces al día, y luego se aumenta progresivamente hasta que el paciente experimente un alivio satisfactorio de la afección pruriginosa. El ajuste de la dosis puede incluir administrar una dosis diaria basal, ya sea una dosis de una vez al día, una dosis de dos veces, o una dosis de tres veces al día, y, después de un periodo de observación en el valor de dosis diaria basal para determinar la eficacia de la primera dosis diaria basal y/o la gravedad de efectos secundarios, aumentar la primera dosis diaria si el sujeto no experimenta un alivio sintomático adecuado. El periodo de observación en la dosis diaria basal antes de aumentar la dosis diaria puede ser desde aproximadamente 1 día hasta aproximadamente 21 días (por ejemplo, aproximadamente 1 día, aproximadamente 2 días, aproximadamente 3 días, aproximadamente 4 días, aproximadamente 5 días, aproximadamente 6 días, aproximadamente 7 días, aproximadamente 8 días, aproximadamente 9 días, aproximadamente 10 días, aproximadamente 11 días, aproximadamente 12 días, aproximadamente 13 días, aproximadamente 14 días, aproximadamente 15 días, aproximadamente 16 días, aproximadamente 17 días, aproximadamente 18 días, aproximadamente 19 días, aproximadamente 20 días, aproximadamente 21 días). La dosis diaria se puede valorar en incrementos que varían desde aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 180 mg (por ejemplo, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 35 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 45 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 55 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 65 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 85 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 95 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 105 mg, aproximadamente 110 mg, aproximadamente 115 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 130 mg, aproximadamente 135 mg, aproximadamente 140 mg, aproximadamente 145 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 155 mg, aproximadamente 160 mg, aproximadamente 165 mg, aproximadamente 170 mg, aproximadamente 175 mg, aproximadamente 180 mg, o cualquier valor o intervalo de valores intermedio). La dosis diaria se puede ajustar en uno o más pasos. La dosis diaria se puede ajustar aumentando una dosis diaria única o cada dosis de un régimen posológico de dos veces al día. La cantidad en la que se escalona una dosis, cuando hay múltiples pasos de titulación, puede ser la misma o puede ser diferente. En algunas realizaciones, una dosis en, por ejemplo, una pauta posológica de dos veces al día o tres veces al día se puede disminuir progresivamente, mientras que la segunda correspondiente (por ejemplo, en una pauta de dos veces al día) o la segunda y tercera dosis correspondientes (por ejemplo, en una pauta de dos veces al día) se puede mantener independientemente constante o aumentar, para reducir el número total de dosis por día mientras se retiene la eficacia terapéutica.

En algunas realizaciones, la nalbufina o una sal o éster farmacéuticamente aceptable se administra una vez al día a aproximadamente 15 mg a aproximadamente 30 mg, luego dos veces al día a aproximadamente 30 mg por dosis durante aproximadamente 2 a 3 días, y luego se aumenta a dos veces al día a aproximadamente 60 mg o 120 mg por dosis, por ejemplo, para sujetos con prurito urémico o insuficiencia renal. En algunas otras realizaciones, la nalbufina o una sal o éster farmacéuticamente aceptable se administra una vez al día a aproximadamente 15-30 mg, luego dos veces al día a aproximadamente 30 mg por dosis durante aproximadamente 2 a 3 días, y luego se aumenta a dos veces al día a aproximadamente 90 mg o 180 mg por dosis, por ejemplo, para sujetos sin insuficiencia renal.

Cuando se administra disolución de HCl de nalbufina con comida, el ABC permanece relativamente invariable, mientras que los valores de Cmáx son aproximadamente 1,5 veces superiores en la situación posprandial que en ayunas. La exposición (ABC) tras los comprimidos fue comparable a la de la disolución con una biodisponibilidad relativa del 94 % en ayunas. Por otra parte, con las formulaciones de nalbufina de liberación sostenida, Cmáx fue romo (~ 50 %) y Tmáx se prolongó tanto en situación posprandial como en ayunas con respecto a la disolución de HCl de

nalbufina. Tras la administración por vía oral de una disolución acuosa, la nalbufina fue fácilmente absorbida con una mediana de  $T_{máx}$  de 0,5 - 1 h y una semivida plasmática media ( $T_{1/2}$ ) que variaba entre 6,87 y 6,99 h a través de estudios en situación posprandial.

- 5 En algunas realizaciones, la frecuencia de administración y la cantidad de dosis por administración se seleccionan para proporcionar niveles de nalbufina en plasma sanguíneo terapéuticamente eficaces para el tratamiento de prurito cuando se administra una vez al día. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, la formulación de liberación controlada, proporciona una  $C_{máx}$  de desde aproximadamente 1,0 hasta aproximadamente 120 ng/ml, por ejemplo, una  $C_{máx}$  media de aproximadamente 1,0, aproximadamente 1,1, aproximadamente 1,2, aproximadamente 1,3, aproximadamente 1,4, 10 aproximadamente 1,5, aproximadamente 1,6, aproximadamente 1,7, aproximadamente 1,8, aproximadamente 1,9, aproximadamente 2,0, aproximadamente 2,2, aproximadamente 2,4, aproximadamente 2,6, aproximadamente 2,8, aproximadamente 3,0, aproximadamente 3,2, aproximadamente 3,4, aproximadamente 3,6, aproximadamente 3,8, 15 aproximadamente 4,0, aproximadamente 4,2, aproximadamente 4,4, aproximadamente 4,6, aproximadamente 4,8, aproximadamente 5,0, aproximadamente 5,2, aproximadamente 5,4, aproximadamente 5,6, aproximadamente 5,8, aproximadamente 6,0, aproximadamente 6,2, aproximadamente 6,4, aproximadamente 6,6, aproximadamente 6,8, 20 aproximadamente 7,0, aproximadamente 7,2, aproximadamente 7,4, aproximadamente 7,6, aproximadamente 7,8, aproximadamente 8,0, aproximadamente 8,2, aproximadamente 8,4, aproximadamente 8,6, aproximadamente 8,8, aproximadamente 9,0, aproximadamente 9,2, aproximadamente 9,4, aproximadamente 9,6, aproximadamente 9,8, 25 aproximadamente 10, aproximadamente 11, aproximadamente 12, aproximadamente 13, aproximadamente 14, aproximadamente 15, aproximadamente 16, aproximadamente 17, aproximadamente 18, aproximadamente 19, aproximadamente 20, aproximadamente 21, aproximadamente 22, aproximadamente 23, aproximadamente 24, 30 aproximadamente 25, aproximadamente 26, aproximadamente 27, aproximadamente 28, aproximadamente 29, aproximadamente 30, 31, aproximadamente 32, aproximadamente 33, aproximadamente 34, aproximadamente 35, aproximadamente 36, aproximadamente 37, aproximadamente 38, aproximadamente 39, aproximadamente 40, 35 aproximadamente 41, aproximadamente 42, aproximadamente 43, aproximadamente 44, aproximadamente 45, aproximadamente 46, aproximadamente 47, aproximadamente 48, aproximadamente 49, aproximadamente 50, 40 aproximadamente 51, aproximadamente 52, aproximadamente 53, aproximadamente 54, aproximadamente 55, aproximadamente 56, 45 aproximadamente 57, aproximadamente 58, aproximadamente 59, aproximadamente 60, aproximadamente 61, 50 aproximadamente 62, aproximadamente 63, aproximadamente 64, aproximadamente 65, 55 aproximadamente 66, aproximadamente 67, aproximadamente 68, aproximadamente 69, aproximadamente 70, 60 aproximadamente 71, aproximadamente 72, aproximadamente 73, aproximadamente 74, aproximadamente 75, 65 aproximadamente 76, aproximadamente 77, aproximadamente 78, aproximadamente 79, aproximadamente 80, 70 81, aproximadamente 82, aproximadamente 83, aproximadamente 84, aproximadamente 85, aproximadamente 86, 75 aproximadamente 87, aproximadamente 88, aproximadamente 89, aproximadamente 90, aproximadamente 91, 80 aproximadamente 92, aproximadamente 93, aproximadamente 94, aproximadamente 95, aproximadamente 96, 85 aproximadamente 97, aproximadamente 98, aproximadamente 99, aproximadamente 100, aproximadamente 101, 90 95, aproximadamente 102, aproximadamente 1 a 3, aproximadamente 104, aproximadamente 105, aproximadamente 16, 95 aproximadamente 107, aproximadamente 108, aproximadamente 109, aproximadamente 110, aproximadamente 111, 100 aproximadamente 112, aproximadamente 113, aproximadamente 114, aproximadamente 115, aproximadamente 116, 105 117, aproximadamente 118, aproximadamente 119, aproximadamente 120 ng/ml, o cualquier otro valor o intervalo de valores intermedio.

En una realización, la formulación de liberación controlada proporciona una  $C_{máx}$  media de desde aproximadamente 1,9 ng/ml hasta aproximadamente 102 ng/ml. En otra realización, la formulación de liberación controlada proporciona una  $C_{máx}$  media de desde aproximadamente 30 ng/ml hasta aproximadamente 60 ng/ml. En aún otra realización, la formulación de liberación controlada proporciona una  $C_{máx}$  media de desde aproximadamente 2 ng/ml hasta aproximadamente 15 ng/ml. En aún otra realización, la formulación de liberación controlada proporciona una  $C_{máx}$  media de desde aproximadamente 5 ng/ml hasta aproximadamente 10 ng/ml. En todavía otras realizaciones, la formulación de liberación controlada proporciona una  $C_{máx}$  media de desde aproximadamente 10 ng/ml hasta 15 20 ng/ml. En todavía otras realizaciones, la formulación de liberación controlada proporciona una  $C_{máx}$  media de desde aproximadamente 20 ng/ml hasta aproximadamente 30 ng/ml. En todavía otras realizaciones, la formulación de liberación controlada proporciona una  $C_{máx}$  media de desde aproximadamente 30 ng/ml hasta 25 30 ng/ml. En todavía otras realizaciones, la formulación de liberación controlada proporciona una  $C_{máx}$  media de desde aproximadamente 50 ng/ml. En todavía otras realizaciones, la formulación de liberación controlada proporciona una  $C_{máx}$  media de desde aproximadamente 50 ng/ml hasta 35 60 ng/ml.

55 En una realización, la formulación de liberación controlada proporciona una  $C_{máx}$  media de desde aproximadamente 5 ng/ml hasta aproximadamente 85 ng/ml, por ejemplo, para sujetos con prurito urémico o insuficiencia renal o desde 60 aproximadamente 5 ng/ml hasta aproximadamente 45 ng/ml, por ejemplo, para sujetos sin insuficiencia renal. Por ejemplo, la formulación de liberación controlada proporciona una  $C_{máx}$  media de desde aproximadamente 24 ng/ml hasta 65 71 ng/ml, por ejemplo, para sujetos con prurito urémico o insuficiencia renal o desde aproximadamente 13 ng/ml hasta aproximadamente 28 ng/ml, por ejemplo, para sujetos sin insuficiencia renal.

En otras realizaciones, las presentes formulaciones proporcionan una  $C_{máx}$  media desde aproximadamente 0,088 (ng/ml)/mg hasta aproximadamente 0,245 (ng/ml)/mg (por ejemplo, aproximadamente 0,08 (ng/ml)/mg, 70 75 aproximadamente 0,09 (ng/ml)/mg, aproximadamente 0,1 (ng/ml)/mg, aproximadamente 0,11 (ng/ml)/mg, aproximadamente 0,12 (ng/ml)/mg, aproximadamente 0,13 (ng/ml)/mg, aproximadamente 0,14 (ng/ml)/mg,

aproximadamente 0,15 (ng/ml)/mg, aproximadamente 0,16 (ng/ml)/mg, aproximadamente 0,17 (ng/ml)/mg, aproximadamente 0,18 (ng/ml)/mg, aproximadamente 0,19 (ng/ml)/mg, aproximadamente 0,20 (ng/ml)/mg, aproximadamente 0,21 (ng/ml)/mg, aproximadamente 0,22 (ng/ml)/mg, aproximadamente 0,23 (ng/ml)/mg, aproximadamente 0,24 (ng/ml)/mg, o cualquier otro valor o intervalo de valores intermedio). En algunas realizaciones, las presentes formulaciones proporcionan una  $C_{\text{máx}}$  media desde aproximadamente 0,15 (ng/ml)/mg hasta aproximadamente 0,35 (ng/ml)/mg. Por ejemplo, según la presente invención, la formulación de liberación sostenida puede tener una  $C_{\text{máx}}$  media desde aproximadamente 0,2 (ng/ml)/mg hasta aproximadamente 0,3 (ng/ml)/mg.

En una realización, las presentes formulaciones proporcionan una  $C_{\text{máx}}$  media desde aproximadamente 0,2 (ng/ml)/mg hasta aproximadamente 0,6 (ng/ml)/mg, por ejemplo, para sujetos con prurito urémico o insuficiencia renal o desde aproximadamente 0,15 (ng/ml)/mg hasta aproximadamente 0,25 (ng/ml)/mg, por ejemplo, para sujetos sin insuficiencia renal. Por ejemplo, las presentes formulaciones proporcionan una  $C_{\text{máx}}$  media desde aproximadamente 0,4 (ng/ml)/mg hasta aproximadamente 0,6 (ng/ml)/mg, por ejemplo, para sujetos con prurito urémico o insuficiencia renal o desde aproximadamente 0,2 (ng/ml)/mg hasta aproximadamente 0,3 (ng/ml)/mg, por ejemplo, para sujetos sin insuficiencia renal.

En algunas realizaciones, la frecuencia de administración y cantidad de dosis por administración se seleccionan para proporcionar una  $C_{\text{mín}}$  media de desde aproximadamente 1 ng/ml hasta aproximadamente 20 ng/ml (por ejemplo, aproximadamente 1 ng/ml, aproximadamente 2 ng/ml, aproximadamente 3 ng/ml, aproximadamente 4 ng/ml, aproximadamente 5 ng/ml, aproximadamente 6 ng/ml, aproximadamente 7 ng/ml, aproximadamente 8 ng/ml, aproximadamente 9 ng/ml, aproximadamente 10 ng/ml, aproximadamente 11 ng/ml, aproximadamente 12 ng/ml, aproximadamente 13 ng/ml, aproximadamente 14 ng/ml, aproximadamente 15 ng/ml, aproximadamente 16 ng/ml, aproximadamente 17 ng/ml, aproximadamente 18 ng/ml, aproximadamente 19 ng/ml, aproximadamente 20 ng/ml, o cualquier otro valor o intervalo de valores intermedio). En ciertas realizaciones, la frecuencia de administración y cantidad de dosis por administración se seleccionan para proporcionar una  $C_{\text{mín}}$  media de desde aproximadamente 2 ng/ml hasta aproximadamente 15 ng/ml. En otras realizaciones, la frecuencia de administración y cantidad de dosis por administración se seleccionan para proporcionar una  $C_{\text{mín}}$  media de desde aproximadamente 5 ng/ml hasta aproximadamente 10 ng/ml, 10 ng/ml a aproximadamente 20 ng/ml, 20 ng/ml a aproximadamente 30 ng/ml, 30 ng/ml a aproximadamente 40 ng/ml, 40 ng/ml a aproximadamente 50 ng/ml o 50 ng/ml a aproximadamente 60 ng/ml.

En una realización, la frecuencia de administración y cantidad de dosis por administración se seleccionan para proporcionar una  $C_{\text{mín}}$  media de desde aproximadamente 2 ng/ml hasta aproximadamente 45 ng/ml, por ejemplo, para sujetos con prurito urémico o insuficiencia renal y opcionalmente una dosis antes de mediodía o desde aproximadamente 0,5 ng/ml hasta aproximadamente 25 ng/ml para sujetos sin insuficiencia renal y opcionalmente una dosis antes de mediodía. En otra realización, la frecuencia de administración y cantidad de dosis por administración se seleccionan para proporcionar una  $C_{\text{mín}}$  media de desde aproximadamente 5 ng/ml hasta aproximadamente 60 ng/ml, por ejemplo, para sujetos con prurito urémico o insuficiencia renal y opcionalmente una dosis después de mediodía o desde aproximadamente 2 ng/ml hasta aproximadamente 20 ng/ml para sujetos sin insuficiencia renal y opcionalmente una dosis después de mediodía.

En ciertas realizaciones, la frecuencia de administración y cantidad de dosis de formulación de liberación controlada proporciona una  $\text{ABC}_{(0-\infty)}$  de nalbufina de desde aproximadamente 30 ng•h/ml hasta aproximadamente 950 ng•h/ml, por ejemplo aproximadamente 30, aproximadamente 31, aproximadamente 32, aproximadamente 33, aproximadamente 34, aproximadamente 35, aproximadamente 36, aproximadamente 37, aproximadamente 38, aproximadamente 39, aproximadamente 40, aproximadamente 45, aproximadamente 50, aproximadamente 55, aproximadamente 60, aproximadamente 65, 70, 75 aproximadamente 80, 85, aproximadamente 90, aproximadamente 95, aproximadamente 100, aproximadamente 105, aproximadamente 110, aproximadamente 115, aproximadamente 120, aproximadamente 125, aproximadamente 130, aproximadamente 135, aproximadamente 140, aproximadamente 145, aproximadamente 150, aproximadamente 155, aproximadamente 160, 165, aproximadamente 170, aproximadamente 175, aproximadamente 180, aproximadamente 185, aproximadamente 190, aproximadamente 195, aproximadamente 200, aproximadamente 205, aproximadamente 210, aproximadamente 215, aproximadamente 220, aproximadamente 225, aproximadamente 230, aproximadamente 235, aproximadamente 240, aproximadamente 245, aproximadamente 250 aproximadamente 255, aproximadamente 260, aproximadamente 265, aproximadamente 270, aproximadamente 275, aproximadamente 280, aproximadamente 285, aproximadamente 290, aproximadamente 295, aproximadamente 300, aproximadamente 305, aproximadamente 310, aproximadamente 315, aproximadamente 320, aproximadamente 325, aproximadamente 330, aproximadamente 335, aproximadamente 340, aproximadamente 345, aproximadamente 350, aproximadamente 355, aproximadamente 360, aproximadamente 365, aproximadamente 370, aproximadamente 375, aproximadamente 380, aproximadamente 385, aproximadamente 390, aproximadamente 395, aproximadamente 400, aproximadamente 405, aproximadamente 410, aproximadamente 415, aproximadamente 420, aproximadamente 425, aproximadamente 430, aproximadamente 435, aproximadamente 440, aproximadamente 445, aproximadamente 450, aproximadamente 455, aproximadamente 460, aproximadamente 465, aproximadamente 470, aproximadamente 475, aproximadamente 480, aproximadamente 485, aproximadamente 490, aproximadamente 495, aproximadamente 500, aproximadamente 505, aproximadamente 510, aproximadamente 515, aproximadamente 520, aproximadamente 525, aproximadamente 530, aproximadamente 535, aproximadamente 540, aproximadamente 545, aproximadamente 550, aproximadamente 555, aproximadamente 560, aproximadamente 565, aproximadamente 570, 575, aproximadamente 580, 585, aproximadamente 590, aproximadamente 595, aproximadamente 600,

aproximadamente 605, aproximadamente 610, aproximadamente 615, aproximadamente 620, aproximadamente 625, aproximadamente 630, aproximadamente 635, aproximadamente 640 aproximadamente 645, aproximadamente 650, aproximadamente 655, aproximadamente 670, aproximadamente 675, aproximadamente 680, aproximadamente 685, aproximadamente 690, aproximadamente 695, aproximadamente 700, aproximadamente 705, aproximadamente 710, 5 aproximadamente 715, aproximadamente 720, aproximadamente 725, aproximadamente 730, aproximadamente 735, aproximadamente 740, aproximadamente 745, aproximadamente 750, aproximadamente 755, aproximadamente 760, aproximadamente 765, aproximadamente 770, aproximadamente 775, aproximadamente 780, aproximadamente 785, aproximadamente 790, aproximadamente 795, aproximadamente 800, aproximadamente 805, aproximadamente 810, aproximadamente 815, aproximadamente 820, aproximadamente 825, aproximadamente 830, aproximadamente 835, 10 aproximadamente 840, aproximadamente 845, aproximadamente 850, aproximadamente 855, aproximadamente 860, aproximadamente 865, aproximadamente 870, aproximadamente 875, aproximadamente 880, aproximadamente 885, aproximadamente 890, aproximadamente 895, aproximadamente 900, aproximadamente 905, aproximadamente 910, aproximadamente 915, aproximadamente 920, aproximadamente 925, aproximadamente 930, aproximadamente 935, 15 aproximadamente 940, aproximadamente 945, aproximadamente 950 ng•h/ml, o cualquier otro valor o intervalo de valores intermedio.

En una realización, la frecuencia de administración y cantidad de dosis de la formulación de liberación controlada proporciona una  $ABC_{(0-\infty)}$  de nalbufina de desde aproximadamente 37 ng•h/ml hasta aproximadamente 910 ng•h/ml. En otra realización, la formulación de liberación controlada proporciona un  $ABC_{(0-\infty)}$  de nalbufina de desde 20 aproximadamente 200 ng•h/ml hasta aproximadamente 500 ng•h/ml. En otra realización, la formulación de liberación controlada proporciona un  $ABC_{(0-\infty)}$  de nalbufina de desde aproximadamente 70 ng•h/ml hasta aproximadamente 210 ng•h/ml. En aún otra realización, la formulación de liberación controlada proporciona un  $ABC_{(0-\infty)}$  de nalbufina de desde aproximadamente 50 ng/ml hasta aproximadamente 800 ng•h/ml. En todavía otra realización, la formulación de liberación controlada proporciona un  $ABC_{(0-\infty)}$  de nalbufina de desde aproximadamente 60 ng•h/ml hasta 25 aproximadamente 720 ng•h/ml. En todavía otra realización, la formulación de liberación controlada proporciona un  $ABC_{(0-\infty)}$  de nalbufina de desde aproximadamente 60 ng•h/ml hasta aproximadamente 80 ng•h/ml.

En algunas realizaciones, la frecuencia de administración y cantidad de dosis de formulación de liberación controlada proporciona un  $ABC_{(0-\infty)}$  de nalbufina de desde aproximadamente 142 ng•h/ml hasta aproximadamente 2640 ng•h/ml, por ejemplo, para sujetos con prurito urémico o insuficiencia renal o desde aproximadamente 49 ng•h/ml hasta 30 aproximadamente 600 ng•h/ml, por ejemplo, para sujetos sin insuficiencia renal.

En otras realizaciones, las presentes formulaciones proporcionan un  $ABC_{(0-\infty)}$  de nalbufina desde aproximadamente 35 1,392 (ng•h/ml)/mg hasta aproximadamente 3,43 (ng•h/ml)/mg (por ejemplo, aproximadamente 1,4 (ng•h/ml), aproximadamente 1,5 (ng•h/ml), aproximadamente 1,6 (ng•h/ml), aproximadamente 1,7 (ng•h/ml), aproximadamente 1,8 (ng•h/ml), aproximadamente 1,9 (ng•h/ml), aproximadamente 2,0 (ng•h/ml), aproximadamente 2,1 (ng•h/ml), aproximadamente 2,2 (ng•h/ml), aproximadamente 2,3 (ng•h/ml), aproximadamente 2,4 (ng•h/ml), aproximadamente 2,5 (ng•h/ml), aproximadamente 2,6 (ng•h/ml), aproximadamente 2,7 (ng•h/ml), aproximadamente 2,8 (ng•h/ml), aproximadamente 2,9 (ng•h/ml), aproximadamente 3,0 (ng•h/ml), aproximadamente 3,1 (ng•h/ml), aproximadamente 40 3,2 (ng•h/ml), aproximadamente 3,3 (ng•h/ml), aproximadamente 3,4 (ng•h/ml), o cualquier otro valor o intervalo de valores intermedio).

En algunas realizaciones, las presentes formulaciones proporcionan un  $ABC_{(0-\infty)}$  de nalbufina desde aproximadamente 45 20 (ng•h/ml)/mg hasta aproximadamente 500 (ng•h/ml)/mg. En algunas otras realizaciones, las presentes formulaciones proporcionan un  $ABC_{(0-\infty)}$  de nalbufina desde aproximadamente 30 (ng•h/ml)/mg hasta aproximadamente 450 (ng•h/ml)/mg. En aún algunas otras realizaciones, las presentes formulaciones proporcionan un  $ABC_{(0-\infty)}$  de nalbufina desde aproximadamente 30 (ng•h/ml)/mg hasta aproximadamente 150 (ng•h/ml)/mg.

En algunas otras realizaciones, la frecuencia de administración y cantidad de dosis de formulación de liberación 50 controlada proporciona a  $ABC_{\text{tau}}$  de nalbufina de desde aproximadamente 40 ng•h/ml hasta aproximadamente 800 ng•h/ml (50 ng•h/ml, 60 ng•h/ml, 70 ng•h/ml, 80 ng•h/ml, 90 ng•h/ml, 100 ng•h/ml, 120 ng•h/ml, 140 ng•h/ml, 160 ng•h/ml, 180 ng•h/ml, 200 ng•h/ml, 300 ng•h/ml, 400 ng•h/ml, 500 ng•h/ml, 600 ng•h/ml, 700 ng•h/ml, 750 ng•h/ml, o cualquier otro valor o intervalo de valores intermedio), por ejemplo, para sujetos con prurito urémico o insuficiencia renal o desde aproximadamente 30 ng•h/ml hasta aproximadamente 360 ng•h/ml (40 ng•h/ml, 50 ng•h/ml, 60 ng•h/ml, 55 70 ng•h/ml, 80 ng•h/ml, 90 ng•h/ml, 100 ng•h/ml, 120 ng•h/ml, 140 ng•h/ml, 160 ng•h/ml, 180 ng•h/ml, 200 ng•h/ml, 220 ng•h/ml, 240 ng•h/ml, 260 ng•h/ml, 280 ng•h/ml, 300 ng•h/ml, 320 ng•h/ml, 360 ng•h/ml, o cualquier otro valor o intervalo de valores intermedio), por ejemplo, para sujetos sin insuficiencia renal.

En aún algunas otras realizaciones, la frecuencia de administración y cantidad de dosis de formulación de liberación 60 controlada proporciona una  $C_{\text{máx}}$  media de aproximadamente 1,5 ng/ml y  $ABC_{(0-\infty)}$  de aproximadamente 20 h.ng/ml a 30 mg BID, por ejemplo, para sujetos con prurito urémico o insuficiencia renal. En aún algunas otras realizaciones, la frecuencia de administración y cantidad de dosis de formulación de liberación controlada proporciona una  $C_{\text{máx}}$  media de aproximadamente 120 ng/ml y  $ABC_{(0-\infty)}$  de aproximadamente 2000 h.ng/ml a 120 mg BID, por ejemplo, para sujetos con prurito urémico o insuficiencia renal. En aún algunas otras realizaciones, la frecuencia de administración y cantidad 65 de dosis de formulación de liberación controlada proporciona una  $C_{\text{máx}}$  media de aproximadamente 195 ng/ml y  $ABC_{(0-\infty)}$  de aproximadamente 4100 h.ng/ml a 180 mg BID, por ejemplo, para sujetos con prurito urémico o insuficiencia

renal. En aún algunas otras realizaciones, la frecuencia de administración y cantidad de dosis de formulación de liberación controlada proporciona un  $C_{\text{máx}}$  media de aproximadamente 60 ng/ml y  $\text{ABC}_{(0-\text{inf})}$  de aproximadamente 1600 h.ng/ml a 240 mg BID, por ejemplo, para sujetos con prurito urémico o insuficiencia renal.

- 5 En algunas realizaciones, la frecuencia de administración y cantidad de dosis de formulación de liberación controlada proporciona una  $C_{\text{máx}}$  media de aproximadamente 1,5 ng/ml y  $\text{ABC}_{(0-\text{inf})}$  de aproximadamente 20 h.ng/ml a 30 mg BID, por ejemplo, para sujetos sin insuficiencia renal. En algunas otras realizaciones, la frecuencia de administración y cantidad de dosis de formulación de liberación controlada proporciona una  $C_{\text{máx}}$  media de aproximadamente 22 ng/ml y  $\text{ABC}_{(0-\text{inf})}$  de aproximadamente 300 h.ng/ml a 60 mg BID, por ejemplo, para sujetos sin insuficiencia renal. En algunas 10 realizaciones, la frecuencia de administración y cantidad de dosis de formulación de liberación controlada proporciona una  $C_{\text{máx}}$  media de aproximadamente 60 ng/ml y  $\text{ABC}_{(0-\text{inf})}$  de aproximadamente 700 h.ng/ml a 180 mg BID, por ejemplo, para sujetos sin insuficiencia renal.
- 15 En ciertas realizaciones, la presente invención puede comprender además la administración de una dosis de rescate que comprende nalbufina para proporcionar un gran alivio del prurito. La dosis de rescate puede comprender nalbufina en una cantidad de desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 60 mg (por ejemplo, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 4 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 35 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 45 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 55 mg, aproximadamente 60 mg, o cualquier otro valor o intervalo de 20 valores intermedio). En algunas realizaciones, la dosis de rescate comprende desde aproximadamente 3 mg hasta aproximadamente 30 mg de nalbufina. En otras realizaciones, la dosis de rescate comprende desde aproximadamente 3 mg hasta aproximadamente 45 mg de nalbufina. La dosis de rescate se puede administrar por vía parenteral, por vía oral en una formulación de liberación inmediata. O como una forma farmacéutica yugal, sublingual, intranasal o rectal. En algunas realizaciones, la dosis de rescate es un comprimido, cápsula, una disolución, una pastilla para chupar, o un suppositorio. En otras realizaciones, la dosis de rescate se puede administrar mediante un comprimido bicapa que incluye una dosis de rescate de nalbufina en una capa de liberación inmediata, y el comprimido comprende además una dosis de nalbufina en una capa de liberación prolongada.
- 25 30 En algunas realizaciones, la presente invención puede emplear una pauta posológica de dos veces al día, y la primera dosis diaria es inferior a la segunda dosis diaria. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la segunda dosis diaria es desde aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 180 mg superior a la primera dosis diaria (por ejemplo, aproximadamente 5 mg mayor, aproximadamente 10 mg mayor, aproximadamente 15 mg mayor, aproximadamente 20 mg mayor, aproximadamente 25 mg mayor, aproximadamente 30 mg mayor, aproximadamente 35 mg mayor, aproximadamente 40 mg mayor, aproximadamente 45 mg mayor, aproximadamente 50 mg mayor, aproximadamente 55 mg mayor, aproximadamente 60 mg mayor, aproximadamente 65 mg mayor, aproximadamente 70 mg mayor, aproximadamente 75 mg mayor, aproximadamente 80 mg mayor, aproximadamente 85 mg mayor, aproximadamente 90 mg mayor, aproximadamente 95 mg mayor, aproximadamente 100 mg mayor, aproximadamente 105 mg mayor, aproximadamente 110 mg mayor, aproximadamente 115 mg mayor, aproximadamente 120 mg mayor, aproximadamente 125 mg mayor, aproximadamente 130 mg mayor, aproximadamente 135 mg mayor, aproximadamente 140 mg mayor, aproximadamente 145 mg mayor, aproximadamente 150 mg mayor, aproximadamente 155 mg mayor, aproximadamente 160 mg mayor, aproximadamente 165 mg mayor, aproximadamente 170 mg mayor, aproximadamente 175 mg mayor, aproximadamente 180 mg mayor, o cualquier otro valor o intervalo de valores intermedio).
- 35 40 45 En algunas realizaciones, la segunda dosis diaria de nalbufina se puede seleccionar como se ha descrito anteriormente, y entonces se aumenta progresivamente hasta que el paciente experimente un alivio satisfactorio de la afección pruriginosa. El ajuste de la dosis puede incluir administrar una segunda dosis diaria basal, luego, después de un periodo de observación al valor de la segunda dosis diaria basal, determinar la eficacia y/o la intensidad de los efectos secundarios, de la segunda dosis diaria basal, aumentando la segunda dosis diaria si el sujeto no experimenta un alivio sintomático adecuado. El periodo de observación en la segunda dosis diaria basal antes de aumentar la segunda dosis diaria puede ser desde aproximadamente 1 día hasta aproximadamente 21 días (por ejemplo, aproximadamente 1 día, aproximadamente 2 días, aproximadamente 3 días, aproximadamente 4 días, aproximadamente 5 días, aproximadamente 6 días, aproximadamente 7 días, aproximadamente 8 días, aproximadamente 9 días, aproximadamente 10 días, aproximadamente 11 días, aproximadamente 12 días, aproximadamente 13 días, aproximadamente 14 días, aproximadamente 15 días, aproximadamente 16 días, aproximadamente 17 días, aproximadamente 18 días, aproximadamente 19 días, aproximadamente 20 días, aproximadamente 21 días). La segunda dosis diaria se pueden valorar en incrementos que varían desde aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 180 mg (por ejemplo, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 35 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 45 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 55 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 65 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 85 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 95 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 105 mg, aproximadamente 110 mg, aproximadamente 115 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 130 mg, aproximadamente 135 mg, aproximadamente 140 mg, aproximadamente 145 mg, aproximadamente 150 mg,

aproximadamente 155 mg, aproximadamente 160 mg, aproximadamente 165 mg, aproximadamente 170 mg, aproximadamente 175 mg, aproximadamente 180 mg, o cualquier valor o intervalo de valores intermedio). La segunda dosis diaria se puede ajustar en una o más etapas. La cantidad en la que se escalona una dosis, cuando hay múltiples pasos de titulación, puede ser la misma o puede ser diferente.

5 En algunas realizaciones, la presente invención puede emplear una pauta posológica de dos veces al día, y la primera dosis diaria es mayor que la segunda dosis diaria. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la primera dosis diaria es desde aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 180 mg superior a la segunda dosis diaria (por ejemplo, aproximadamente 5 mg mayor, aproximadamente 10 mg mayor, aproximadamente 15 mg mayor, aproximadamente 20 mg mayor, aproximadamente 25 mg mayor, aproximadamente 30 mg mayor, aproximadamente 35 mg mayor, aproximadamente 40 mg mayor, aproximadamente 45 mg mayor, aproximadamente 50 mg mayor, aproximadamente 55 mg mayor, aproximadamente 60 mg mayor, aproximadamente 65 mg mayor, aproximadamente 70 mg mayor, aproximadamente 75 mg mayor, aproximadamente 80 mg mayor, aproximadamente 85 mg mayor, aproximadamente 90 mg mayor, aproximadamente 95 mg mayor, aproximadamente 100 mg mayor, aproximadamente 105 mg mayor, aproximadamente 110 mg mayor, aproximadamente 115 mg mayor, aproximadamente 120 mg mayor, aproximadamente 125 mg mayor, aproximadamente 130 mg mayor, aproximadamente 135 mg mayor, aproximadamente 140 mg mayor, aproximadamente 145 mg mayor, aproximadamente 150 mg mayor, aproximadamente 155 mg mayor, aproximadamente 160 mg mayor, aproximadamente 165 mg mayor, aproximadamente 170 mg mayor, aproximadamente 175 mg mayor, aproximadamente 180 mg mayor, o cualquier otro valor o intervalo de valores intermedio).

20 En algunas realizaciones, la primera dosis diaria de nalbufina se puede seleccionar como se ha descrito anteriormente, y entonces se aumenta progresivamente hasta que el paciente experimente un alivio satisfactorio de la afección pruriginosa. El ajuste de la dosis puede incluir administrar una primera dosis diaria basal, luego, después de un periodo de observación al valor de la primera dosis diaria basal, determinar la eficacia de la primera dosis diaria basal y/o la intensidad de los efectos secundarios, aumentando la primera dosis diaria si el sujeto no experimenta un alivio sintomático adecuado. El periodo de observación en la primera dosis diaria basal antes de aumentar la primera dosis diaria puede ser desde aproximadamente 1 día hasta aproximadamente 21 días (por ejemplo, aproximadamente 1 día, aproximadamente 2 días, aproximadamente 3 días, aproximadamente 4 días, aproximadamente 5 días, aproximadamente 6 días, aproximadamente 7 días, aproximadamente 8 días, aproximadamente 9 días, aproximadamente 10 días, aproximadamente 11 días, aproximadamente 12 días, aproximadamente 13 días, aproximadamente 14 días, aproximadamente 15 días, aproximadamente 16 días, aproximadamente 17 días, aproximadamente 18 días, aproximadamente 19 días, aproximadamente 20 días, aproximadamente 21 días). La primera dosis diaria puede ser desde aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 180 mg (por ejemplo, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 35 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 45 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 55 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 65 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 85 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 95 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 105 mg, aproximadamente 110 mg, aproximadamente 115 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 130 mg, aproximadamente 135 mg, aproximadamente 140 mg, aproximadamente 145 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 155 mg, aproximadamente 160 mg, aproximadamente 165 mg, aproximadamente 170 mg, aproximadamente 175 mg, aproximadamente 180 mg, o cualquier valor o intervalo de valores intermedio).

45 La dosis de ajuste puede estar en incrementos que varían desde aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 180 mg (por ejemplo, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 35 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 45 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 55 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 65 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 85 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 95 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 105 mg, aproximadamente 110 mg, aproximadamente 115 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 130 mg, aproximadamente 135 mg, aproximadamente 140 mg, aproximadamente 145 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 155 mg, aproximadamente 160 mg, aproximadamente 165 mg, aproximadamente 170 mg, aproximadamente 175 mg, aproximadamente 180 mg, o cualquier valor o intervalo de valores intermedio). La primera dosis diaria se puede ajustar en una o más etapas. La cantidad en la que se escalona una dosis, cuando hay múltiples pasos de titulación, puede ser la misma o puede ser diferente.

60 Por consiguiente, la dosis diaria total en una pauta posológica de una vez al día con una dosis de ajuste, que incluye dosis basal y una o más dosis de ajuste, puede ser desde aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 180 mg (por ejemplo, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 35 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 45 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 55 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 65 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 85 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 95 mg, aproximadamente 100 mg,

aproximadamente 105 mg, aproximadamente 110 mg, aproximadamente 115 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 130 mg, aproximadamente 135 mg, aproximadamente 140 mg, aproximadamente 145 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 155 mg, aproximadamente 160 mg, aproximadamente 165 mg, aproximadamente 170 mg, aproximadamente 175 mg, aproximadamente 180 mg, o cualquier valor o intervalo de valores intermedio).

En una realización, la dosis inicial es aproximadamente 15 mg a aproximadamente 30 mg una vez al día durante un día o dos, luego aproximadamente 30 mg dos veces al día durante 2 a 3 días y luego aumentar a aproximadamente 60 mg o 120 mg dos veces al día, por ejemplo, para sujetos con prurito urémico o insuficiencia renal o aproximadamente 90 mg o 180 mg dos veces al día, por ejemplo, para sujetos sin insuficiencia renal.

En una realización, la presente invención puede incluir tratar prurito en un paciente humano, que comprende (a) administrar por vía oral a un paciente humano que padece prurito una pauta posológica inicial de nalbufina en una formulación de liberación controlada que contiene aproximadamente 15 mg, 30 mg o 60 mg de nalbufina una vez al día o dos veces al día; (b) determinar la eficacia de la pauta posológica de nalbufina en el tratamiento del prurito del paciente después de al menos aproximadamente 1, 2 o 3 días de tratamiento; y (c) ajustar la dosis y/o intervalo de dosis de la formulación de nalbufina oral de liberación controlada basándose en la información obtenida en la etapa (b) para proporcionar eficacia mejorada del tratamiento del prurito de dicho paciente.

En otras realizaciones, la dosis inicial es aproximadamente 15 mg, 30 mg, o 60 mg una vez al día o dos veces al día y se obtiene una dosis eficaz mediante valoración, por ejemplo, basándose en un programa predeterminado, por ejemplo, un incremento de aproximadamente 15 mg, 30 mg o 60 mg después de aproximadamente 2 o 3 días o basado en un programa diseñado por el médico que trata al paciente.

En algunas otras realizaciones, la dosis diaria máxima es aproximadamente 75 mg, 150 mg, 180 mg o 240 mg una vez al día, o 240 mg, 360 mg, 480 mg, 600 mg o 720 mg dos veces al día. En una realización, la dosis diaria máxima es aproximadamente 240 mg una vez al día o 480 mg dos veces al día, por ejemplo, para sujetos con o sin insuficiencia renal.

En algunas realizaciones, la eficacia de una pauta posológica se puede determinar por evaluación mediante una prueba de la Escala analógica visual (VAS) de prurito. En una realización, la eficacia de una pauta posológica se puede determinar por evaluación mediante una Escala de clasificación numérica (NRS). En aún algunas otras realizaciones, la eficacia de una pauta posológica se puede determinar por evaluación mediante una Escala de clasificación numérica (NRS) en asociación con un Estudio de resultados médicos (MOS), Escala del sueño picor-MOS, Escala de ansiedad y depresión hospitalaria (HADS), Escala de intensidad de la enfermedad evaluada por el paciente o Skindex-10 o una combinación de las mismas. En otra realización adicional, la eficacia de una pauta posológica se puede determinar por evaluación mediante una NRS independientemente o en asociación con la Evaluación global de paciente (PGA) mediante ItchApp, vPGA, Índice de calidad de vida de dermatología (DLQI), Índice de beneficio del paciente (PBI), Escala del sueño MOS, o HADS o una combinación de los mismos. En todavía otra realización más, la eficacia de una pauta posológica se puede determinar por evaluación mediante una NRS independientemente o en asociación con la Puntuación de actividad de prurigo (PAS), rascado nocturno usando actigrafía, densidad de fibra nerviosa y densidad MOR/KOR.

En otras realizaciones, la determinación de la eficacia de la dosis de nalbufina puede incluir la evaluación de los síntomas del prurito del paciente usando un instrumento seleccionado del grupo que consiste en la prueba de la Escala analógica visual (VAS) del prurito, inventario breve del picor, Skindex-10, picor-MOS del sueño, índice de depresión de Beck y Clasificación de la gravedad de la enfermedad de prurito de pacientes.

En algunas realizaciones, un sujeto, por ejemplo, un paciente humano o animal, se pueden tratar inicialmente con una pauta posológica de dos veces al día, y luego después de ajustar la primera dosis diaria, la segunda dosis diaria, o ambas, llegar a una dosis diaria total eficaz para tratar los síntomas del prurito del paciente, la pauta posológica se puede cambiar a una dosis de una vez al día. Cada dosis de la administración de dos veces al día se puede ajustar más como se describe anteriormente en este documento para proporcionar una dosis de nalbufina de una vez al día terapéuticamente eficaz. Por lo tanto, en algunas realizaciones, la pauta posológica es una dosis de dos veces al día, y cada una de la primera y segunda dosis se pueden valorar para lograr el máximo efecto terapéutico y/o la mínima intensidad de efectos secundarios. Por consiguiente, en algunas realizaciones, cada una de la primera y segunda dosis en una pauta posológica de dos veces al día puede ser desde aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 240 mg (por ejemplo, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 35 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 45 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 55 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 65 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 85 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 95 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 105 mg, aproximadamente 110 mg, aproximadamente 115 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 130 mg, aproximadamente 135 mg, aproximadamente 140 mg, aproximadamente 145 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 155 mg, aproximadamente 160 mg, aproximadamente 165 mg, aproximadamente 170 mg, aproximadamente 175 mg, aproximadamente 180 mg,

aproximadamente 190 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 210 mg, aproximadamente 220 mg, aproximadamente 230 mg, aproximadamente 240 mg o cualquier otro valor o intervalo de valores intermedio).

En algunas realizaciones, cada una de la primera y segunda dosis diarias en una pauta posológica de dos veces al día puede ajustarse independientemente en una cantidad de desde aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 240 mg (por ejemplo, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 35 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 45 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 55 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 65 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 85 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 95 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 105 mg, aproximadamente 110 mg, aproximadamente 115 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 130 mg, aproximadamente 135 mg, aproximadamente 140 mg, aproximadamente 145 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 155 mg, aproximadamente 160 mg, aproximadamente 165 mg, aproximadamente 170 mg, aproximadamente 175 mg, aproximadamente 180 mg, aproximadamente 190 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 210 mg, aproximadamente 220 mg, aproximadamente 230 mg, aproximadamente 240 mg o cualquier otro valor o intervalo de valores intermedio). La primera y segunda dosis en una pauta posológica de dos veces al día puede ajustarse independientemente en una o más etapas. La cantidad en la que se escalona una dosis, cuando hay múltiples pasos de titulación, puede ser la misma o puede ser diferente.

Por consiguiente, la dosis diaria total en una pauta posológica de dos veces al día, que incluye dosis basal para cada administración y una o más dosis de ajuste para cada administración independientemente, puede ser desde aproximadamente 5 mg al día hasta aproximadamente 480 mg al día (por ejemplo, aproximadamente 15 mg al día, aproximadamente 20 mg al día, aproximadamente 25 mg al día, aproximadamente 30 mg al día, aproximadamente 35 mg al día, aproximadamente 40 mg al día, aproximadamente 45 mg al día, aproximadamente 50 mg al día, aproximadamente 55 mg al día, aproximadamente 60 mg al día, aproximadamente 65 mg al día, aproximadamente 70 mg al día, aproximadamente 75 mg al día, aproximadamente 80 mg al día, aproximadamente 85 mg al día, aproximadamente 90 mg al día, aproximadamente 95 mg al día, aproximadamente 100 mg al día, aproximadamente 105 mg al día, aproximadamente 110 mg al día, aproximadamente 115 mg al día, aproximadamente 120 mg al día, aproximadamente 125 mg al día, aproximadamente 130 mg al día, aproximadamente 135 mg al día, aproximadamente 140 mg al día, aproximadamente 145 mg al día, aproximadamente 150 mg al día, aproximadamente 155 mg al día, aproximadamente 160 mg al día, aproximadamente 165 mg al día, aproximadamente 170 mg al día, aproximadamente 175 mg al día, aproximadamente 180 mg al día, aproximadamente 190 mg al día, aproximadamente 200 mg al día, aproximadamente 210 mg al día, aproximadamente 220 mg al día, aproximadamente 230 mg al día, aproximadamente 240 mg al día o cualquier otro valor o intervalo de valores intermedio). La primera y segunda dosis en una pauta posológica de dos veces al día puede ajustarse independientemente en una o más etapas. La cantidad en la que se escalona una dosis, cuando hay múltiples pasos de titulación, puede ser la misma o puede ser diferente.

En algunas realizaciones, la presente invención puede emplear una pauta posológica de tres veces al día, y la primera dosis diaria es inferior a la segunda y tercera dosis diarias. Por ejemplo, en algunas realizaciones, cada una de la segunda y tercera dosis diarias puede ser independientemente desde aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 240 mg superior a la primera dosis diaria (por ejemplo, aproximadamente 5 mg mayor, aproximadamente 10 mg mayor, aproximadamente 15 mg mayor, aproximadamente 20 mg mayor, aproximadamente 25 mg mayor, aproximadamente 30 mg mayor, aproximadamente 35 mg mayor, aproximadamente 40 mg mayor, aproximadamente 45 mg mayor, aproximadamente 50 mg mayor, aproximadamente 55 mg mayor, aproximadamente 60 mg mayor, aproximadamente 65 mg mayor, aproximadamente 70 mg mayor, aproximadamente 75 mg mayor, aproximadamente 80 mg mayor, aproximadamente 85 mg mayor, aproximadamente 90 mg mayor, aproximadamente 95 mg mayor, aproximadamente 100 mg mayor, aproximadamente 105 mg mayor, aproximadamente 110 mg mayor, aproximadamente 115 mg mayor, aproximadamente 120 mg mayor, aproximadamente 125 mg mayor, aproximadamente 130 mg mayor, aproximadamente 135 mg mayor, aproximadamente 140 mg mayor, aproximadamente 145 mg mayor, aproximadamente 150 mg mayor, aproximadamente 155 mg mayor, aproximadamente 160 mg mayor, aproximadamente 165 mg mayor, aproximadamente 170 mg mayor, aproximadamente 175 mg mayor, aproximadamente 180 mg mayor, 190 mg, 200 mg, 210 mg, 220 mg, 230 mg, 240 mg o cualquier otro valor o intervalo de valores intermedio).

En algunas realizaciones, cada una de la primera, segunda y tercera dosis en una pauta posológica de nalbufina de tres veces al día se puede seleccionar como se ha descrito anteriormente, y entonces se aumenta progresivamente hasta que el paciente experimente un alivio satisfactorio de la afección pruriginosa. El ajuste de la dosis puede incluir

administrar una dosis basal, luego, después de un periodo de observación al valor de la dosis basal, determinar la eficacia y/o la intensidad de los efectos secundarios, de la dosis basal, aumentando la dosis si el sujeto no experimenta un alivio sintomático adecuado. El periodo de observación en el nivel basal para cualquiera de la primera, segunda y tercera dosis puede ser independientemente desde aproximadamente 1 día hasta aproximadamente 21 días (por ejemplo, aproximadamente 1 día, aproximadamente 2 días, aproximadamente 3 días, aproximadamente 4 días, aproximadamente 5 días, aproximadamente 6 días, aproximadamente 7 días, aproximadamente 8 días, aproximadamente 9 días, aproximadamente 10 días, aproximadamente 11 días, aproximadamente 12 días, aproximadamente 13 días, aproximadamente 14 días, aproximadamente 15 días, aproximadamente 16 días, aproximadamente 17 días, aproximadamente 18 días, aproximadamente 19 días, aproximadamente 20 días, aproximadamente 21 días). La dosis (por ejemplo, una cualquiera de tres dosis en una pauta posológica de tres veces al día) se puede valorar en incrementos que varían desde aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 180 mg (por ejemplo, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 35 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 45 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 55 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 65 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 85 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 95 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 105 mg, aproximadamente 110 mg, aproximadamente 115 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 130 mg, aproximadamente 135 mg, aproximadamente 140 mg, aproximadamente 145 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 155 mg, aproximadamente 160 mg, aproximadamente 165 mg, aproximadamente 170 mg, aproximadamente 175 mg, aproximadamente 180 mg, o cualquier valor o intervalo de valores intermedio). La segunda dosis diaria se puede ajustar en una o más etapas. La cantidad en la que se escalona una dosis, cuando hay múltiples pasos de titulación, puede ser la misma o puede ser diferente.

En otras realizaciones, la presente invención puede emplear una pauta posológica de tres veces al día, y la primera dosis diaria es mayor que la segunda y tercera dosis diarias. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la primera dosis diaria es desde aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 240 mg superior a la segunda y la tercera dosis diarias (por ejemplo, aproximadamente 5 mg mayor, aproximadamente 10 mg mayor, aproximadamente 15 mg mayor, aproximadamente 20 mg mayor, aproximadamente 25 mg mayor, aproximadamente 30 mg mayor, aproximadamente 35 mg mayor, aproximadamente 40 mg mayor, aproximadamente 45 mg mayor, aproximadamente 50 mg mayor, aproximadamente 55 mg mayor, aproximadamente 60 mg mayor, aproximadamente 65 mg mayor, aproximadamente 70 mg mayor, aproximadamente 75 mg mayor, aproximadamente 80 mg mayor, aproximadamente 85 mg mayor, aproximadamente 90 mg mayor, aproximadamente 95 mg mayor, aproximadamente 100 mg mayor, aproximadamente 105 mg mayor, aproximadamente 110 mg mayor, aproximadamente 115 mg mayor, aproximadamente 120 mg mayor, aproximadamente 125 mg mayor, aproximadamente 130 mg mayor, aproximadamente 135 mg mayor, aproximadamente 140 mg mayor, aproximadamente 145 mg mayor, aproximadamente 150 mg mayor, aproximadamente 155 mg mayor, aproximadamente 160 mg mayor, aproximadamente 165 mg mayor, aproximadamente 170 mg mayor, aproximadamente 175 mg mayor, aproximadamente 180 mg mayor, aproximadamente 185 mg mayor, aproximadamente 190 mg mayor, aproximadamente 195 mg mayor, aproximadamente 200 mg mayor, aproximadamente 205 mg mayor, aproximadamente 210 mg mayor, aproximadamente 215 mg mayor, aproximadamente 220 mg mayor, aproximadamente 225 mg mayor, aproximadamente 230 mg mayor, aproximadamente 235 mg mayor, aproximadamente 240 mg mayor, o cualquier otro valor o intervalo de valores intermedio).

En algunas realizaciones, cada una de la primera, segunda y tercera dosis en una pauta posológica de tres veces al día se puede seleccionar como se ha descrito anteriormente, y entonces se aumenta progresivamente hasta que el paciente experimente un alivio satisfactorio de la afección pruriginosa. El ajuste de la dosis puede incluir administrar una dosis basal, luego, después de un periodo de observación al valor de la dosis basal, determinar la eficacia de la dosis basal y/o la intensidad de los efectos secundarios, aumentando la dosis si el sujeto no experimenta un alivio sintomático adecuado. La dosis basal puede ser desde aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 240 mg (por ejemplo, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 35 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 45 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 55 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 65 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 85 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 95 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 105 mg, aproximadamente 110 mg, aproximadamente 115 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 130 mg, aproximadamente 135 mg, aproximadamente 140 mg, aproximadamente 145 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 155 mg, aproximadamente 160 mg, aproximadamente 165 mg, aproximadamente 170 mg, aproximadamente 175 mg, aproximadamente 180 mg, aproximadamente 185 mg, aproximadamente 190 mg, aproximadamente 195 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 205 mg, aproximadamente 210 mg, aproximadamente 215 mg, aproximadamente 220 mg, aproximadamente 225 mg, aproximadamente 230 mg, aproximadamente 235 mg, aproximadamente 240 mg o cualquier otro valor o intervalo de valores intermedio).

La dosis de ajuste puede estar en incrementos que varían desde aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 240 mg (por ejemplo, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 35 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 45 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 55 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 65 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 85 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 95 mg, aproximadamente 100 mg,

aproximadamente 105 mg, aproximadamente 110 mg, aproximadamente 115 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 130 mg, aproximadamente 135 mg, aproximadamente 140 mg, aproximadamente 145 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 155 mg, aproximadamente 160 mg, aproximadamente 165 mg, aproximadamente 170 mg, aproximadamente 175 mg, aproximadamente 180 mg, aproximadamente 190 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 210 mg, aproximadamente 220 mg, aproximadamente 230 mg, aproximadamente 240 mg, o cualquier otro valor o intervalo de valores intermedio). Cada una de la primera, segunda y tercera dosis se puede valorar en una o más etapas. La cantidad en la que se escalona una dosis, cuando hay múltiples pasos de titulación, puede ser la misma o puede ser diferente. Por consiguiente, la dosis diaria total en una pauta posológica de tres veces al día con una dosis de ajuste, que incluye dosis basales y una o más dosis de ajuste, puede ser desde aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 480 mg (por ejemplo, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 35 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 45 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 55 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 65 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 85 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 95 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 105 mg, aproximadamente 110 mg, aproximadamente 115 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 130 mg, aproximadamente 135 mg, aproximadamente 140 mg, aproximadamente 145 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 155 mg, aproximadamente 160 mg, aproximadamente 165 mg, aproximadamente 170 mg, aproximadamente 175 mg, aproximadamente 180 mg, aproximadamente 210 mg, aproximadamente 240 mg, aproximadamente 270 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 330 mg, aproximadamente 360 mg, aproximadamente 390 mg, aproximadamente 420 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 480 mg, o cualquier otro valor o intervalo de valores intermedio).

Por consiguiente, la dosis diaria total en una pauta posológica de tres veces al día, que incluye dosis basal para cada administración y una o más dosis de ajuste para cada administración independientemente, puede ser desde aproximadamente 5 mg al día hasta aproximadamente 480 mg al día (por ejemplo, aproximadamente 15 mg al día, aproximadamente 20 mg al día, aproximadamente 25 mg al día, aproximadamente 30 mg al día, aproximadamente 35 mg al día, aproximadamente 40 mg al día, aproximadamente 45 mg al día, aproximadamente 50 mg al día, aproximadamente 55 mg al día, aproximadamente 60 mg al día, aproximadamente 65 mg al día, aproximadamente 70 mg al día, aproximadamente 75 mg al día, aproximadamente 80 mg al día, aproximadamente 85 mg al día, aproximadamente 90 mg al día, aproximadamente 95 mg al día, aproximadamente 100 mg al día, aproximadamente 105 mg al día, aproximadamente 110 mg al día, aproximadamente 115 mg al día, aproximadamente 120 mg al día, aproximadamente 125 mg al día, aproximadamente 130 mg al día, aproximadamente 135 mg al día, aproximadamente 140 mg al día, aproximadamente 145 mg al día, aproximadamente 150 mg al día, aproximadamente 155 mg al día, aproximadamente 160 mg al día, aproximadamente 165 mg al día, aproximadamente 170 mg al día, aproximadamente 175 mg al día, aproximadamente 180 mg al día, aproximadamente 210 mg al día, aproximadamente 240 mg al día, aproximadamente 270 mg al día, aproximadamente 300 mg al día, aproximadamente 330 mg al día, aproximadamente 360 mg al día, aproximadamente 390 mg al día, aproximadamente 420 mg al día, aproximadamente 450 mg al día, aproximadamente 480 mg al día, o cualquier otro valor o intervalo de valores intermedio).

En algunas realizaciones, un sujeto, por ejemplo, un paciente humano o animal, se pueden tratar inicialmente con una pauta posológica de tres veces al día, y luego después de ajustar la primera dosis diaria, la segunda dosis diaria, y/o la tercera diaria para llegar a una dosis diaria total eficaz para tratar los síntomas del prurito del paciente, la pauta posológica se puede cambiar a una dosis de dos veces al día o de una vez al día. Cada dosis de la administración de tres veces al día se puede ajustar más como se describe anteriormente en este documento para llegar a una dosis de nalbufina de una vez al día terapéuticamente eficaz.

En otra realización más, la segunda dosis en una pauta posológica de tres veces al día puede ser superior a la primera y tercera dosis. En otras realizaciones más, la tercera dosis diaria puede ser superior a cada una de la primera y segunda dosis. Además, como se ha descrito anteriormente, cada una de la primera, segunda y tercera dosis en una pauta de tres veces al día se puede valorar independientemente de las otras dos dosis, para llegar a una pauta posológica terapéuticamente eficaz.

En algunas realizaciones, la dosis única diaria se puede administrar por la tarde o antes de ir a la cama. En otras realizaciones, la dosis única diaria se puede administrar por la mañana. En algunas realizaciones, la dosis única diaria se puede administrar alrededor del mediodía (por ejemplo, desde aproximadamente 11 am hasta aproximadamente 1 pm). En las pautas posológicas de dos veces al día, las dos dosis se pueden administrar por la mañana y por la tarde.

En una pauta posológica de tres veces al día, las tres dosis se pueden administrar con una dosis administrada por la mañana, una dosis administrada al mediodía y una dosis administrada por la tarde.

5 En algunas realizaciones, la presente invención puede incluir tratar prurito en un sujeto, por ejemplo, un paciente humano o animal, que comprende administrar a un sujeto, por ejemplo, un paciente humano o animal que padece prurito, una cantidad eficaz de una medicación que consiste en un compuesto farmacéutico que es un antagonista de los receptores  $\mu$ -opioides y un compuesto farmacéutico que es un agonista de los receptores  $\alpha$ -opioides, o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos. En ciertas realizaciones, el compuesto farmacéutico que es un antagonista de receptores  $\mu$ -opioides y el compuesto farmacéutico que es un agonista de los receptores  $\kappa$ -opioides es el mismo. En algunas realizaciones, el compuesto es nalbufina o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma.

10 15 En ciertas realizaciones, el agente antipruriginoso es nalbufina, y los metabolitos incluyen glucurónidos (lo más probablemente en los anillos de fenol y ciclohexano), dos metabolitos de nalbufina hidroxilados (en el anillo de ciclobutano) y tres cetonas (hidroxilación del anillo de ciclobutano, seguido por oxidación en un carbonilo). En algunas realizaciones, los metabolitos de nalbufina incluyen nornalbufina, 6-cetonalbufina y 3-glucurónido de nalbufina. En algunas otras realizaciones, los metabolitos de nalbufina incluyen nalbufina triple hidroxilada, nalbufina mono-hidroxilada o nalbufina mono-glucuronidada o una combinación de las mismas. En determinadas realizaciones, el uno o más metabolitos del agente anti-prurito no tienen actividad anti-prurito detectable. En otras realizaciones, uno o más de los metabolitos del agente anti-prurito exhiben actividad anti-prurito.

20 25 30 En realizaciones en las que uno o más metabolitos del agente anti-prurito exhiben actividad anti-prurito, el régimen de dosificación del agente anti-prurito puede ajustarse y/o titularse como se describe anteriormente en esta memoria dependiendo de la tasa de aclaramiento del uno o más metabolitos que exhiben actividad antipruriginosa. Dicho ajuste de dosis y/o titulación de la dosis del agente antipruriginoso se puede realizar para evitar la acumulación del agente antipruriginoso y/o de uno o más metabolitos, que también pueden exhibir actividad antipruriginosa, para evitar efectos de toxicidad. en un paciente tratado con el presente agente antipruriginoso. Un ajuste de dosis de este tipo y/o titulación de la dosis del agente antipruriginoso se puede realizar para evitar la acumulación del agente antipruriginoso y/o de uno o más metabolitos, que también pueden exhibir actividad antipruriginosa, para evitar efectos de toxicidad en un paciente tratado con el presente agente antipruriginoso.

35 40 45 En algunas realizaciones, el agente anti-prurito se metaboliza completamente (por ejemplo, aproximadamente el 100 % se metaboliza). En otras realizaciones, el agente anti-prurito no se metaboliza completamente (por ejemplo, se metaboliza menos de aproximadamente el 100 %). Por ejemplo, en algunas realizaciones, el agente anti-prurito se metaboliza aproximadamente 100 %, se metaboliza aproximadamente 95 %, se metaboliza aproximadamente 90 %, se metaboliza aproximadamente 85 %, se metaboliza aproximadamente 80 %, se metaboliza aproximadamente 75 %, se metaboliza aproximadamente 70 %, se metaboliza aproximadamente 65 %, se metaboliza aproximadamente 60 %, se metaboliza aproximadamente 55 %, se metaboliza aproximadamente 50 %, se metaboliza aproximadamente 45 %, se metaboliza aproximadamente 40 %, se metaboliza aproximadamente 35 %, se metaboliza aproximadamente 25 %, se metaboliza aproximadamente 20 %, se metaboliza aproximadamente 15 %, se metaboliza aproximadamente 10 %, se metaboliza aproximadamente 5 %, se metaboliza aproximadamente 1 % o se metaboliza aproximadamente 0 %. En ciertas realizaciones, la cantidad de agente antipruriginoso dializable se puede medir o monitorizar por el nivel de acumulación, por ejemplo, nivel en plasma sanguíneo del agente antipruriginoso o uno o más de sus metabolitos.

50 55 60 En algunas realizaciones, la presente invención puede comprender además monitorizar la concentración plasmática de un agente antipruriginoso, o uno o más metabolitos del mismo. Dicha monitorización se puede realizar mediante la medición de la concentración del agente antipruriginoso, o uno o más metabolitos del mismo, en la sangre de un paciente mediante un análisis de sangre rutinario. Dicho análisis se puede realizar en intervalos adecuados para determinar la concentración plasmática en sangre pico del agente antipruriginoso, o uno o más metabolitos del mismo. El ajuste de dosis como se describe anteriormente en este documento también se puede realizar mediante un análisis de sangre (además de las medidas cualitativas descritas anteriormente en este documento para determinar niveles terapéuticos de alivio de prurito) para mantener niveles seguros del agente antipruriginoso, o uno o más metabolitos del mismo. Una vez se ha establecido una tasa de depuración del agente antipruriginoso, o uno o más metabolitos del mismo, se puede seleccionar una pauta posológica apropiada para proporcionar intervalos diana de  $C_{\text{máx}}$  y  $ABC(0-\infty)$  como se describe en el presente documento anteriormente.

Según algunas realizaciones de la presente invención, la administración de nalbufina o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma según la presente invención proporciona un efecto terapéutico estadísticamente significativo. En una realización, el efecto terapéutico estadísticamente significativo se determina basándose en uno o más patrones o criterios proporcionados por una o más agencias reguladoras en los Estados Unidos, por ejemplo, FDA u otros países. En otras realizaciones, el efecto terapéutico estadísticamente significativo se determina basándose en los resultados obtenidos de la configuración del ensayo clínico autorizado por una agencia reguladora y/o procedimiento.

65 En algunas realizaciones, el efecto terapéutico estadísticamente significativo se determina basándose en una población de pacientes de al menos 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000 o 2000. En algunas

realizaciones, el efecto terapéutico estadísticamente significativo se determina en base a los datos obtenidos de un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego realizado. En algunas realizaciones, el efecto terapéutico estadísticamente significativo se determina basándose en datos con un valor de p menor que o igual a aproximadamente 0,05, 0,04, 0,03, 0,02 o 0,01. En algunas realizaciones, el efecto terapéutico estadísticamente significativo se determina basándose en datos con un intervalo de confianza mayor que o igual al 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 %. En algunas

realizaciones, el efecto terapéutico estadísticamente significativo se determina con la autorización del ensayo clínico de fase III, por ejemplo, por la FDA en los EE. UU.

En alguna realización, el efecto terapéutico estadísticamente significativo se determina por un ensayo clínico aleatorizado con doble ocultación de una población de pacientes de al menos 300 o 350; tratados con nalbufina o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo y opcionalmente en combinación con el tratamiento habitual. En alguna realización, el efecto terapéutico estadísticamente significativo se determina por un ensayo clínico aleatorizado de una población de pacientes de al menos 300 o 350 y usando NRS como parámetro de eficacia primaria y opcionalmente en combinación con cualquier otro criterio aceptado comúnmente para la evaluación del prurito.

En general, el análisis estadístico puede incluir cualquier método adecuado permitido por una agencia reguladora, por ejemplo, la FDA en EE.UU. o Europa o cualquier otro país. En algunas realizaciones, el análisis estadístico incluye análisis no estratificado, análisis de rango logarítmico, por ejemplo, de Kaplan-Meier, Jacobson-Truax, Gulliken-Lord-Novick, Edwards-Nunnally, Hageman-Arrindel y Modelado Lineal Jerárquico (HLM, por sus siglas en inglés) y análisis de regresión Cox.

Los siguientes ejemplos no limitantes ilustran diversos aspectos de la presente invención

#### EJEMPLOS

##### Ejemplos 1 a 3

Se prepararon tres sistemas de suministro de liberación sostenida por mezcla en seco de goma xantana, goma de algarrobo, sulfato de calcio dihidratado y manitol en una mezclador/granulador de alta velocidad durante 3 minutos.

Mientras estaban en funcionamiento las cortadoras/impulsores, se pulverizó agua a la mezcla mezclada en seco y se granuló durante otros 6 minutos. A continuación, se detuvo el proceso de granulación y se raspó el mezclador/recipiente de granulación. Mientras estaban en funcionamiento las cortadoras/impulsores, la granulación se mezcló durante un minuto más. Después de que la granulación se comprobara para su consistencia, mientras estaban en funcionamiento las cortadoras/impulsores, se añadió agua adicional a la granulación y se granuló durante 3,5 minutos adicionales. A continuación, la granulación se secó hasta LOD (pérdida por desecación) de menos de aproximadamente el 4 % en peso. A continuación, la granulación se molvió usando un tamiz n.º 1521-0033. Las cantidades relativas de los ingredientes se enumeran en la Tabla 1.

TABLA 1

Excipiente del sistema de administración de liberación sostenida	Ejemplo 1 %	Ejemplo 2 %	Ejemplo 3 %
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 inyectables, USP <sup>1</sup>	-	-	-
Total	100,0	100,0	100,0

<sup>1</sup> Se elimina el agua estéril para inyectables, USP, durante el procesamiento

##### Ejemplos 4 a 7

Se preparó una serie de comprimidos que contenía diferentes cantidades de goma usando el sistema de administración de liberación sostenida del Ejemplo 3. Las cantidades relativas de ingredientes por comprimido se enumeran en la Tabla 2.

TABLA 2

Componente	Ej. 4 mg	Ej. 5 mg	Ej. 6 mg	Ej. 7 mg
HCl de nalbufina, USP	60	60	60	60

Componente	Ej. 4 mg	Ej. 5 mg	Ej. 6 mg	Ej. 7 mg
Sistema de administración de liberación sostenida	60 <sup>1</sup>	120 <sup>1</sup>	180 <sup>1</sup>	90 <sup>1</sup>
Estearato de magnesio, NF	0,5	1,8	1,2	0,75
Peso total	120,5	181,8	241,2	150,75
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

<sup>1</sup> Sistema de liberación sostenida del Ejemplo 3

Los comprimidos se prepararon mezclando nalbufina con el sistema de administración de liberación sostenida en un mezclador. El estearato de magnesio se pasó a través de un tamiz de cribado de n.º 30 de malla y a continuación se mezcló con la mezcla seca que contenía nalbufina y el sistema de administración de liberación sostenida. Esta mezcla lubricada se comprimió usando la herramienta como se especifica en la Tabla 2 para preparar comprimidos del peso total indicado.

Los comprimidos de los Ejemplos 4-7 se probaron para el % de tasa de liberación in vitro según el Capítulo general de liberación de fármaco por procedimientos USP <711> Disolución, usando un aparato USP tipo III/250 ml. La prueba se realizó a pH 6,8, 37 °C/15 dpm (inmersiones por minuto) en tampón fosfato de amonio 100 mM. Los resultados se muestran en la Tabla 3.

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
Resto	4,3	6,9	16,3	6,0
% de recuperación	102,4	98,8	97,3	99,9

Se preparó una serie de comprimidos que contienen diferentes cantidades de goma y diferentes sistemas de administración de liberación sostenida usando los sistemas de administración de liberación sostenida de los Ejemplos 1 y 2. Las cantidades relativas de ingredientes por comprimido se enumeran en la Tabla 4.

TABLA 4

Componente	Ej. 8 mg	Ej. 9 mg	Ej. 10 mg
HCl de nalbufina, USP	60	60	60
Sistema de administración de liberación sostenida	225 <sup>2</sup>	150 <sup>3</sup>	100 <sup>3</sup>
Estearato de magnesio	1,43	1,1	0,8
Peso total	286,4	211,1	160,8
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

<sup>2</sup> Sistema de administración de liberación sostenida del Ejemplo 1

<sup>3</sup> Sistema de administración de liberación sostenida del Ejemplo 2

Los comprimidos se prepararon mezclando en primer lugar la nalbufina con el sistema de administración de liberación sostenida en un mezclador para el Ejemplo 8 y en un granulador de alto cizallamiento para el Ejemplo 9 y 10. Para los Ejemplos 9 y 10, la mezcla se granuló a continuación con agua hasta que se logró una granulación homogénea, seguido de secado en un secador de lecho fluidizado durante 30 minutos a 70° C. Los gránulos secados se pasaron a continuación a través de un Fitzmill a 2500 rpm usando un tamiz de 1521-0050. Se pasó el estearato de magnesio a través de un tamiz de cribado de malla n.º 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 usando la herramienta como se especifica en la Tabla 4 para preparar comprimidos del peso total indicado.

Los comprimidos de los Ejemplos 8-10 se probaron para el % de tasa de liberación in vitro según el Capítulo general de liberación de fármaco por procedimientos USP <711> Disolución, usando un aparato USP tipo III/250 ml. La prueba se realizó en cambio de pH, a 37 °C/15 dpm. El cambio de pH fue como sigue: pH 1,2 durante la primera hora, pH 4,5 durante la segunda hora, y pH 6,8 después de la segunda hora y durante la duración de la prueba. Los resultados se muestran en la Tabla 5.

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
Resto	0,1	0,1	0,8
% de recuperación	82,2	92,4	100,9

#### Ejemplos 11 a 16

Para determinar el efecto de la cantidad de goma en combinación con celulosa microcristalina (Emococel 90M), se prepararon seis lotes de comprimidos usando el sistema de administración de liberación sostenida del Ejemplo 3. El intervalo de Activo: Las relaciones de gomas usadas en los Ejemplos 11-16 variaron entre 1:0,25 y 1:0,5. Las composiciones de los comprimidos se muestran en la Tabla 6.

TABLA 6

Ingrediente	Ej. 11 mg/comprimido	Ej. 12 mg/comprimido	Ej. 13 mg/comprimido	Ej. 14 mg/comprimido	Ej. 15 mg/comprimido	Ej. 16 mg/comprimido
Sistema de administración de liberación sostenida	30 <sup>4</sup>	60 <sup>4</sup>	60 <sup>4</sup>	30 <sup>4</sup>	60 <sup>4</sup>	60 <sup>4</sup>
HCl de nalbufina	60	60	60	60	60	60
Celulosa microcristalina	30	30	60	60	120	-
Esterato 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
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

<sup>4</sup> Sistema de administración de liberación sostenida del Ejemplo 3

Se prepararon los comprimidos de los Ejemplo 11-15 tamizando en primer lugar el estearato de magnesio a través de un tamiz de cribado de n.º 30 de malla. A continuación, se mezcla la nalbufina con el sistema de administración de liberación sostenida, y estearato de magnesio en un mezclador durante 5 minutos. La mezcla lubricada se comprimió usando la herramienta como se especifica en la Tabla 6 para preparar comprimidos del peso total indicado.

- 5 Los comprimidos del Ejemplo 16 se prepararon mezclando la nalbufina en un granulador de alto cizallamiento con el sistema de administración de liberación sostenida. A continuación, la mezcla se granuló con agua hasta que se logró una granulación homogénea. A continuación, la granulación se seca en un secador de lecho fluidizado durante 40 minutos a 70 °C. Los gránulos secados se pasaron a continuación a través de un Fitzmill a 2500 rpm usando un tamiz de 1521-0050. Se pasó el estearato de magnesio a través de un tamiz de cribado de malla n.º 430 y a continuación se mezcló con los gránulos molidos durante 5 minutos. La mezcla lubricada se comprimió usando la herramienta como se especifica en la Tabla 6 para preparar comprimidos del peso total indicado.
- 10 15 Los comprimidos de los Ejemplos 11-16 se probaron para el % de tasa de liberación *in vitro* según el Capítulo general de liberación de fármaco por procedimientos USP <711> Disolución, usando un aparato USP tipo III/250 ml. La prueba se realizó en cambio de pH, a 37 °C/15 dpm, como se describe anteriormente para los Ejemplos 8-10. Los resultados se muestran en la Tabla 7.

20 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
Resto	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**

- 25 30 Se prepararon dos lotes de comprimidos bicapa usando el sistema de administración de liberación sostenida del Ejemplo 2 (Ejemplos 17 y 18). En los comprimidos bicapa, la primera capa de los comprimidos se formuló para proporcionar una liberación sostenida relativamente lenta; la segunda capa se formuló para proporcionar la liberación relativamente rápida (inmediata). Se compararon los perfiles de disolución *in vitro* de los comprimidos bicapa con el perfil de disolución de los comprimidos monocapa que se formularon para proporcionar una liberación sostenida (Ejemplo 9). Las composiciones de los comprimidos se muestran en la Tabla 8.

TABLA 8

Ingrediente	Ejemplo 17 mg/comprimido	Ejemplo 18 mg/comprimido	Ejemplo 9 mg/comprimido
Capa de liberación prolongada (ER)			
Sistema de administración de liberación sostenida	112,5 <sup>5</sup>	112,9 <sup>5</sup>	150
Nalbufina HCl	45	45	60
Esterato de magnesio	0,8	0,8	1,1
Peso de ER	158,3	158,3	211,1
Capa de liberación inmediata (IR)			
Sistema de administración de liberación sostenida	6,05		N/A
Nalbufina HCl	15,0		N/A

Ingrediente	Ejemplo 17 mg/comprimido	Ejemplo 18 mg/comprimido	Ejemplo 9 mg/comprimido
Celulosa microcristalina, NF (Emcocel 90 M)	35,7		N/A
Croscarmelosa sódica, NF (Primellose®)	3,0		N/A
Esterato de magnesio, NF	0,3		N/A
Peso de IR	60,0		N/A
Peso total	218,3	218,3	211,1
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

<sup>5</sup> Sistema de administración de liberación sostenida del Ejemplo 2

Para la capa de liberación prolongada, la nalbufina se mezcló con el sistema de administración de liberación sostenida en un granulador de alto cizallamiento durante 3 minutos. La mezcla se granuló con agua hasta que se logró una granulación homogénea; a continuación, la masa húmeda se secó en un secador de lecho fluidizado durante 20

5 minutos a 70 °C. Los gránulos secados se pasaron a continuación a través de un Fitzmill a 2500 rpm usando un tamiz de 1521-0050. Para la capa de liberación inmediata, la nalbufina se mezcló con el sistema de administración de liberación sostenida , la celulosa microcristalina (Emcocel® 90M) y la croscarmelosa sódica, NF (Primellose®) en un mezclador en V durante 10 minutos. El estearato de magnesio se pasó a través de un tamiz de cribado de n.º 30 de malla. Los gránulos molidos de la capa de liberación lenta se mezclaron con el estearato de magnesio tamizado en un mezclador en V durante 5 minutos y la mezcla en seco de la capa de liberación inmediata se mezcló con el estearato de magnesio tamizado en un mezclador en V durante 5 minutos, por separado. A continuación se comprimieron esta mezcla lubricada de la capa de liberación prolongada y la capa de liberación inmediata dando comprimidos bicapa usando la herramienta especificada en la Tabla 8, para preparar los comprimidos del peso total indicado.

15 Los comprimidos de los Ejemplos 17-18 se probaron para el % de tasa de liberación *in vitro* según el Capítulo general de la USP de liberación de fármaco por procedimientos USP <711> Disolución, usando un aparato USP tipo III/250 ml. La prueba se realizó en cambio de pH como se describió anteriormente para los Ejemplos 8-10, a 37 °C/15 dpm, como se describe anteriormente para los Ejemplos 8-10. Los resultados se muestran en la Tabla 9. Para fines de comparación de los perfiles de disolución de los comprimidos bicapa con un comprimido monocapa, los datos de disolución para el Ejemplo 9 también se muestran en la Tabla 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	18,0
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	94,0	93,9 -	92,3
Resto	0,0	0	0,1
% de recuperación	94,1	93,9	92,4

25 **Ejemplos 19 y 20**

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

TABLA 10

Componente	Cantidad mg/comprimido (%)	
Ingrediente	Ejemplos 19(F-2)	Ejemplos 20(F-1)
Capa de liberación prolongada (ER)		
Excipiente de liberación sostenida (30 %)	112,5 <sup>6</sup>	150,0 <sup>6</sup>
Nalbufina HCl	45,0	60,0
Estearato de magnesio, NF	0,8	1,10
Agua estéril para inyectables, USP*	•	•
mg/peso de comprimido (parte de ER)	158,3	211,1
Capa de liberación inmediata (IR)		
Nalbufina HCl	15,0	
Celulosa microcristalina, NF	41,7	
Croscarmelosa sódica, NF	3,0	
Estearato de magnesio, NF	0,3	
mg/peso de comprimido (parte de IR)	60,0	
Peso total (mg/comprimido)	218,3	211,1
Tipo de comprimido	Bicapa (ER/IR)	Monocapa (ER)
Relación entre activo y goma	1:0,75	1:0,75
Tamaño de la herramienta	0,3125	0,3125
Dureza	~11 Kp	~11 Kp

\* Se elimina el agua estéril para inyectables, USP, durante el proceso

<sup>6</sup> Sistema de administración de liberación sostenida del Ejemplo 2

- Para la capa de liberación prolongada del Ejemplo 19 y 20, la nalbufina se mezcló con el sistema de administración de liberación sostenida en un granulador de alto cizallamiento (mezclador Diosna-Pharma Mixer 1/6 de 6 litros) durante 5 minutos con la velocidad del impulsor a 300 rpm y el cortador apagado. Después de parar el mezclador, el recipiente se raspó y se sacó la muestra para LOD. Aunque el impulsor y el cortador están funcionando a 300 rpm, la mezcla se granuló con agua durante 2 minutos. Después de parar el mezclador, se raspó el recipiente. Aunque el impulsor está funcionando a 500 rpm y la velocidad del cortador a 300 rpm, la granulación continuación mezclando durante 1 minuto adicional. Al final de la mezcla, se raspó el recipiente. Aunque el impulsor y el cortador están funcionando a 300 rpm, se añadió agua (aproximadamente 50,0 g) y se granuló durante 2 minutos en el Ejemplo 19 y durante 1 minuto en el Ejemplo 20. Para lograr gránulos homogéneos, la granulación se mezcló durante 3 minutos adicionales en el Ejemplo 19 y 1 minuto en el Ejemplo 20, mientras que el impulsor y el mezclador funcionaron a 500 y 300 rpm, respectivamente. A continuación, la masa húmeda secó en un secador de lecho fluidizado Uni-Glatt durante 30 minutos a 70 °C. Los gránulos secados se pasaron a continuación a través de un Fitzmill, cuchillas hacia adelante, con la velocidad de 2200-2700 rpm usando un tamiz de 1521-0033. El estearato de magnesio se pasó a través de un tamiz de cribado de n.º 30 de malla. 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 un mezclador en V con una carcasa de acero inoxidable de 3,8 litros (4 cuartos) durante 5 minutos.
- Para el Ejemplo 20, la mezcla lubricada de la capa de liberación prolongada se comprimió en comprimidos monocapa con la prensa de comprimidos Piccola usando la herramienta especificada en la Tabla 11, para preparar los comprimidos del peso total indicado.
- En la parte de capa de liberación inmediata del Ejemplo 19, la nalbufina se mezcló con la celulosa microcristalina (Emcocel 90M) en una P-K Blend Master V-Blender durante 5 minutos. A la mezcla, se añadió croscarmelosa sódica, NF (Primellose®) y se mezcló durante 5 minutos. El estearato de magnesio se pasó a través de un tamiz de cribado de n.º 30 de malla. Los gránulos molidos de la parte de capa de liberación prolongada del Ejemplo 19 se mezclaron con el estearato de magnesio tamizado en un mezclador en V con una carcasa de acero inoxidable de 3,8 litros (4 cuartos) durante 5 minutos y la mezcla en seco de la parte de capa de liberación inmediata se mezcló con el estearato de magnesio tamizado en un mezclador en V con una carcasa de acero inoxidable de 3,8 litros (4 cuartos) durante 5 minutos, por separado. A continuación se comprimieron esta mezcla lubricada de la parte de capa de liberación prolongada y la capa de liberación inmediata dando comprimidos bicapa con la prensa de comprimidos Piccola usando la herramienta especificada en la Tabla 10, para preparar los comprimidos del peso total indicado.

Los comprimidos de los Ejemplos 19-20 se probaron para el % de tasa de liberación *in vitro* según el Capítulo general de la USP de liberación de fármaco por procedimientos USP <711> Disolución, usando un aparato USP tipo III/250 ml. La prueba se realizó a pH 6,8 a 37 °C/15 dpm. Los resultados se muestran en la Tabla 11.

5

TABLA 11

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

10 Estos datos demuestran que la tasa de disolución de la formulación bicapa (ER/IR) (Ejemplo 19(F-2)) fue de aproximadamente el 21 % y el 16 % más rápida que la tasa de la formulación monocapa (ER) (Ejemplo 20(F-1)) en el momento de tiempo de 1 y 4 horas, respectivamente.

#### Estudio clínico

15 Se realizó un estudio de fase I, de etiqueta abierta, con cinco brazos de tratamiento, de dosis única, en condiciones en ayunas y los datos farmacocinéticos se obtuvieron con las siguientes formulaciones: a) el sistema de liberación sostenida-sistema bicapa de 60 mg de nalbufina (IR/ER) (Ejemplo 19 (F-2)), b) el sistema de liberación sostenida-comprimido monocapa de 60 mg de nalbufina (ER) (Ejemplo 20(F-1)), c) dos comprimidos del sistema monocapa de 60 mg (ER, dosis total de 120 mg), d) tres comprimidos del comprimido monocapa de 60 mg (ER, dosis total de 180 mg) y e) una dosis de nalbufina de disolución oral de 60 mg de liberación inmediata (control). Se incluyeron inicialmente once voluntarios sanos, completando seis sujetos los cinco tratamientos. Los datos farmacocinéticos se resumen a continuación tanto como resultados de media aritmética como de geométrica. La concentración de nalbufina en el nivel plasmático medio ("plasma") para cada momento de tiempo se muestra en la Tabla 16. En la FIG. 1 se muestra un gráfico logarítmico de la concentración plasmática media de nalbufina frente al tiempo para cada formulación.

25

TABLA 12

Parámetros farmacocinéticos				
Valores medios aritméticos				
Formulación	Cmáx ng/ml	• Tmáx. (h)	ABC(0-t) (ng • h/ml)	ABC(0-∞) (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	154,63	170,75
180 mg (F-1)	15,59	8,0	200,63	213,22
60 mg oral	13,75	1,0	61,85	68,50
Disolución (IR)				
• Mediana de los valores de Tmáx informados				

TABLA 13

Biodisponibilidad relativa (basada en los valores medios aritméticos normalizados a la dosis)			
	Relación de Cmáx	Relación de ABC(0-t)	Relación de ABC (0-∞)
60 mg (F-2)/ER	0,62	1,23	1,22
60 mg (F-1)/ER	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

5

Parámetros farmacocinéticos			
Valores medios geométricos			
Formulación	Cmáx ng/ml	ABC(0-t) (ng • h/ml)	ABC(0-∞) (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
60 mg oral	12,48	56,29	63,14
Disolución (IR)			

TABLA 15

Biodisponibilidad relativa			
(basada en los valores medios aritméticos normalizados a la dosis)			
	Relación de Cmáx	Relación de ABC(0-t)	Relación de ABC (0-∞)
60 mg (F-2)/ER	0,62	1,22	1,23
60 mg (F-1)/ER	0,50	1,24	1,36
120 mg (F-1)/ER	0,49	1,25	1,26
180 mg (F-1)/ER	0,37	1,04	1,00

10 TABLA 16

Momento de tiempo (h)	Concentración plasmática de nalbufina				
	Concentración (ng/ml)				
	60 mg IR	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

<u>Concentración plasmática de nalbufina</u>					
Momento de tiempo (h)	Concentración (ng/ml)				
	60 mg IR	60 mg (F-1)	60 mg (F-2)	120 mg (F-1)	180 mg (F1)
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	NT*	0,57	0,54	0,94	0,98
48	NT	NT	NT	NT	0,75
• No probado					

En general, las formulaciones F-1 (Ejemplo 20) y F-2 (Ejemplo 19) tuvieron ABC (0-t y 0-∞) más altas y valores de C<sub>máx</sub> más bajos (para tanto valores medios aritméticos como geométricos) en comparación con la disolución oral de liberación inmediata. Estas diferencias fueron moderadas para ABC (0-t y 0-∞) y de moderadas a significativas para C<sub>máx</sub> y se basaron en las comparaciones normalizadas a la dosis de las formulaciones F-1 y F-2 con la disolución oral de liberación inmediata. Se observaron diferencias mínimas en ABC (0-t y 0-∞) entre las formulaciones F-1 y F-2 a una dosis comparativa de 60 mg.

Estos datos demuestran que la biodisponibilidad oral de las formulaciones de nalbufina de liberación sostenida fue mayor que la de la formulación de control de liberación inmediata. Específicamente, la disponibilidad oral de la formulación F-2 fue el 23 % superior a la de disolución oral de liberación inmediata, basándose en los valores medios geométricos para el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo. Similarmente, la biodisponibilidad oral de la formulación F-1 fue el 36 % superior a la de disolución oral de liberación inmediata, basándose en los valores medios geométricos para el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo.

Los valores de C<sub>máx</sub> para las formulaciones de liberación sostenida fueron aproximadamente del 60 % de la C<sub>máx</sub> observada con la disolución oral de liberación inmediata. Estos datos indican que el potencial de acontecimientos adversos (es decir, efectos secundarios) podrían disminuir con la formulación de liberación sostenida en comparación con las formulaciones de liberación inmediata.

La mediana de los valores de T<sub>máx</sub> informados fue 1,0, 1,5 y 3,5 horas para la disolución oral, formulaciones F-2 y F-1, respectivamente. Se observaron valores de T<sub>máx</sub> más largos para las 2 dosis más altas de la formulación F-1 (6,0 y 8,0 horas para las dosis de 120 y 180 mg, respectivamente).

Se observó linealidad de la dosis para las tres dosis de la formulación F-1 (60, 120 y 180 mg).

Como se muestra en la FIG. 1, la concentración plasmática en sangre de la nalbufina para las formulaciones de liberación prolongada aumenta rápidamente hasta uno o más picos poco después de la formulación, seguido de una región de meseta. La duración del periodo de meseta varía basándose en la concentración de dosis y el tipo de formulación, pero está generalmente en el intervalo desde aproximadamente 1,5 horas hasta aproximadamente 10 horas. Por el contrario, el nivel de plasma sanguíneo para la formulación de liberación inmediata se maximiza rápidamente seguido de una disminución inmediata en la concentración de nalbufina de un momento de tiempo a otro momento de tiempo. Después del periodo de meseta, hay una disminución en la concentración de nalbufina en plasma sanguíneo de un momento de tiempo al siguiente.

### Ejemplo 21

#### Comprimidos de liberación prolongada de 60 mg de nalbufina

Se prepararon los comprimidos de liberación prolongada de 60 mg de nalbufina del Ejemplo 21 como sigue: Se añadieron HCl de nalbufina y TIMERx M30A a un mezclador de alto cizallamiento y se mezclaron en seco a baja velocidad. A continuación se introdujo una disolución de granulación (agua para inyectables o agua purificada) al mezclador a baja velocidad. La mezcla posterior se granuló a alta velocidad y se secó en un procesador de lecho fluidizado. Los gránulos secados se molieron y se dimensionaron mediante un molino convencional. La granulación molida se transfirió a continuación a un mezclador de difusión (de tambor). Se añadió estearato de magnesio al mezclador de difusión y se mezcló. La mezcla final se comprimió utilizando una prensa de comprimidos rotativa. A continuación, los comprimidos resultantes se recubrieron con el recubrimiento no funcional usando una paila de recubrimiento convencional.

Tabla 17

Comprimido de nalbufina de liberación prolongada de 60 mg con recubrimiento no funcional	
Ingrediente	mg/comprimido
Nalbufina HCl	60,0
TIMERx M30A <sup>1</sup>	150,0
(Manitol)	(90,0)
(Goma de algarrobo)	(27,0)
(Goma xantana)	(18,0)
(Sulfato de calcio dihidratado)	(15,0)
Esterato de magnesio	1,1
Opadry II Purple	6,3
Agua para inyección o Agua purificada	CS
<b>Total:</b>	<b>217,4</b>

<sup>1</sup> Excipiente de liberación sostenida del Ejemplo 2

- 5 La formulación del Ejemplo 21 es idéntica a la formulación en comprimidos de los Ejemplos 9 y 20, excepto con la adición de un recubrimiento no funcional.

### Ejemplo 22

#### Comprimidos de liberación prolongada de 60 mg de nalbufina

- 10 Se prepararon los comprimidos de liberación prolongada de 60 mg de nalbufina del Ejemplo 22 como sigue: Se añadieron HCl de nalbufina y TIMERx M30A a un mezclador de alto cizallamiento y se mezclaron en seco a baja velocidad. A continuación se introdujo una disolución de granulación (agua para inyectables o agua purificada) al mezclador a baja velocidad. La mezcla posterior se granuló a alta velocidad y se secó en un procesador de lecho fluidizado. Los gránulos secados se molieron y se dimensionaron mediante un molino convencional. La granulación molida se transfirió a continuación a un mezclador de difusión (de tambor). Se añadió hidroxipropilcelulosa al mezclador de difusión y se mezcló. Después de eso, se añadió estearato de magnesio al mezclador de difusión y se mezcló. La mezcla final se comprimió utilizando una prensa de comprimidos rotativa. A continuación, los comprimidos resultantes se recubrieron con el recubrimiento no funcional usando una paila de recubrimiento convencional.

20

Tabla 18

Comprimido de nalbufina de liberación prolongada de 60 mg con adición de hidroxipropilcelulosa y reducción del excipiente TimeRx	
Ingrediente	mg/comprimido
Nalbufina HCl	60,0
TIMERx M30A <sup>1</sup>	120,0
(Manitol)	(72,0)
(Goma de algarrobo)	(21,6)
(Goma xantana)	(14,4)
(Sulfato de calcio dihidratado)	(12,0)
Hidroxipropilcelulosa	30,0
Esterato de magnesio	1,6
Agua para inyección o Agua purificada	CS
<b>Total:</b>	<b>211,6</b>

<sup>1</sup> Excipiente de liberación sostenida del Ejemplo 2

### Ejemplos 23-28

25

5

Se prepararon los comprimidos de nalbufina de los Ejemplo 23-28 como sigue: nalbufina HCl, manitol, goma xantana, goma de algarrobo y sulfato de calcio dihidrato se añadieron a un mezclador de alto cizallamiento y se secó la mezcla a baja velocidad. Se introdujo en el mezclador una solución granuladora (agua para inyección o agua purificada) a baja velocidad. La granulación húmeda se granuló a alta velocidad y se secó en un procesador de lecho fluido. Los gránulos secos se molieron y dimensionaron utilizando un molino convencional. El granulado molido se transfirió a un mezclador de difusión (volteo). Se añadieron hidroxipropilcelulosa y, cuando correspondía, ácido fumárico (solo formulaciones de 180 mg) al mezclador de difusión y se mezclaron. Después de eso, se añadió estearato de magnesio al mezclador de difusión y se mezcló. La mezcla final se comprimió utilizando una prensa de comprimidos rotativa.

10 Tabla 19 (Ejemplo 23)

<u>Comprimido de Nalbufina de Liberación Prolongada de 30 mg</u>	
<b>Ingrediente</b>	<b>mg/comprimido</b>
Nalbufina HCl	30,0
Manitol	108,0
Hidroxipropilcelulosa	35,0
Goma de algarrobo	32,4
Goma xantana	21,6
Sulfato de calcio dihidrato	18,0
Esterato de magnesio	1,9
Agua para inyección o Agua purificada	CS
<b>Total:</b>	<b>246,9</b>

Tabla 20 (Ejemplo 24)

<u>Comprimido de Nalbufina de Liberación Prolongada de 60 mg</u>	
<b>Ingrediente</b>	<b>mg/comprimido</b>
Nalbufina HCl	60,0
Manitol	72,0
Hidroxipropilcelulosa	30,0
Goma de algarrobo	21,6
Goma xantana	14,4
Sulfato de calcio dihidrato	12,0
Esterato de magnesio	1,6
Agua para inyección o Agua purificada	CS
<b>Total:</b>	<b>211,6</b>

15

Tabla 21 (Ejemplo 25)

<u>Comprimido de Nalbufina de Liberación Prolongada de 120 mg</u>	
<b>Ingrediente</b>	<b>mg/comprimido</b>
Nalbufina HCl	120,0
Manitol	144,0
Hidroxipropilcelulosa	60,0
Goma de algarrobo	43,2
Goma xantana	28,8
Sulfato de calcio dihidrato	24,0
Esterato de magnesio	3,2
Agua para inyección o Agua purificada	CS

<u>Comprimido de Nalbufina de Liberación Prolongada de 120 mg</u>	
<b>Ingrediente</b>	<b>mg/comprimido</b>
<b>Total:</b>	<b>423,2</b>

Tabla 22 (Ejemplo 26)

<u>Comprimido de nalbufina de liberación prolongada de 180 mg (liberación 1)</u>	
<b>Ingrediente</b>	<b>mg/comprimido</b>
Nalbufina HCl	180,0
Manitol	216,0
Hidroxipropilcelulosa	90,0
Goma de algarrobo	64,8
Goma xantana	43,2
Ácido fumárico	25,0
Sulfato de calcio dihidrato	36,0
Esterato de magnesio	5,0
Agua para inyección o Agua purificada	CS
<b>Total:</b>	<b>660,0</b>

5 Tabla 23 (Ejemplo 27)

<u>Comprimido de nalbufina de liberación prolongada de 180 mg (liberación 2)</u>	
<b>Ingrediente</b>	<b>mg/comprimido</b>
Nalbufina HCl	180,0
Manitol	162,0
Hidroxipropilcelulosa	60,0
Goma de algarrobo	48,6
Goma xantana	32,4
Ácido fumárico	25,0
Sulfato de calcio dihidrato	27,0
Esterato de magnesio	4,0
Agua para inyección o Agua purificada	CS
<b>Total:</b>	<b>539,0</b>

Tabla 24 (Ejemplo 28)

<u>Comprimido de Nalbufina de Liberación Prolongada de 15 mg</u>	
<b>Ingrediente</b>	<b>mg/comprimido</b>
Nalbufina HCl	15,0
Manitol	117,0
Hidroxipropilcelulosa	35,0
Goma de algarrobo	35,1
Goma xantana	23,4
Sulfato de calcio dihidrato	19,5
Esterato de magnesio	1,9
Agua para inyección o Agua purificada	CS

<u>Comprimido de Nalbufina de Liberación Prolongada de 15 mg</u>	
<u>Ingrediente</u>	<u>mg/comprimido</u>
<b>Total:</b>	<b>246,9</b>

**Ejemplo 29**

Se realizó un estudio de fase II, aleatorizado, con doble ocultación, de dosis única, controlado por placebo, multicéntrico y de grupos paralelos de la seguridad y eficacia de la formulación de comprimidos bicapa de nalbufina del Ejemplo 19. Los sujetos del estudio fueron aleatorizados a principio activo recibido como una dosis única de liberación prolongada de 60 mg de nalbufina o una dosis única de nalbufina de 120 mg (comprimidos de 2 x 60 mg). Las Tablas 25A-B proporcionan un resumen de los parámetros farmacocinéticos observados.

10 Tabla 25A (dosis única de 60 mg)

<u>Estadística</u>	<u>Cmáx (ng/ml)</u>	<u>Tmáx (h)</u>	<u>ABC (ng • h/ml)</u>
N	65	65	65
Media	8,1	4,5	75,2
DE	4,9	2,2	45,2
Mínimo	3,0	0,5	23,6
Mediana	6,6	6	65,3
Máximo	22,3	12	256,6
% de CV	60,4%	48,5%	60,1%
Media geométrica	6,9	3,9	64,8

Tabla 25B (dosis única de 120 mg)

<u>Estadística</u>	<u>Cmáx (ng/ml)</u>	<u>Tmáx (h)</u>	<u>ABC (ng • h/ml)</u>
N	66	66	66
Media	16,4	4,3	149,2
DE	10,6	2,7	77,0
Mínimo	4,6	0,5	33,2
Mediana	13,2	3	128,3
Máximo	77,4	12	450,2
% de CV	64,9%	63,8%	51,6%
Media geométrica	14,1	3,4	133,1

15 **Ejemplo 30**

Se realizó un estudio de fase I, aleatorizado y de dosis única, de grupos cruzados y de cuatro períodos para evaluar el efecto de la comida sobre dos formulaciones de comprimidos de liberación prolongada de nalbufina (formulación bicapa del Ejemplo 19 y formulación de liberación prolongada del Ejemplo 20) administrado por vía oral a sujetos sanos en situación posprandial y en ayunas. La dosis única total administrada a cada sujeto del estudio fue 120 mg (comprimidos de 2 x 60 mg). La Tabla 25 proporciona un resumen de los parámetros farmacocinéticos observados.

Tabla 26

Tratamiento	Estadística	C <sub>máx</sub> (ng/ml)	T <sub>máx</sub> (h)	ABC <sub>(0-última)</sub> (ng·h/ml)	ABC <sub>(0-∞)</sub> (ng·h/ml)
Fórmula del Ejemplo 20 120 mg Ayunas	N	9	9	9	9
	Media	14,1	-	170	183
	DE	6,23	-	59,7	62,9
	Mín	4,57	1,50	56,7	61,6
	Mediana	15,1	6,00	179	195
	Máx	23,6	12,00	245	256
Fórmula del Ejemplo 20 120 mg Posprandial	N	9	9	9	9
	Media	22,4	-	201	211
	DE	12,7	-	67,2	68,3
	Mín	8,77	3,00	70,2	73,9
	Mediana	21,0	6,00	219	227
	Máx	48,6	10,00	295	307
Fórmula del Ejemplo 19 120 mg Ayunas	N	9	9	9	9
	Media	18,5	-	160	170
	DE	7,40	-	55,6	54,7
	Mín	6,33	1,00	81,5	87,7
	Mediana	18,6	2,00	178	186
	Máx	28,7	6,00	239	250
Fórmula del Ejemplo 19 120 mg Posprandial	N	9	9	9	9
	Media	28,0	-	204	214
	DE	16,6	-	68,6	71,0
	Mín	11,0	2,00	98,2	111
	Mediana	24,0	6,00	227	237
	Máx	63,7	6,00	279	295

Ejemplo 31

5 Se realizó un estudio de fase I, aleatorizado y de dosis , única, de grupos cruzados y de cuatro períodos para evaluar la variabilidad intraindividual de dos formulaciones de liberación prolongada de nalbufina (formulación bicapa del Ejemplo 19 [ERF-2] y formulación de liberación prolongada del Ejemplo 20 [ERF-1]) administrado por vía oral a sujetos sanos en situación en ayunas. La dosis única total administrada a cada sujeto del estudio fue 120 mg (comprimidos de 2 x 60 mg). La Tabla 27 proporciona un resumen de los parámetros farmacocinéticos observados.

10

Tabla 27

Tratamiento	Estadística	C <sub>máx</sub> (ng/ml)	T <sub>máx</sub> (h)	ABC <sub>(0-última)</sub> (ng·h/ml)	ABC <sub>(0-∞)</sub> (ng·h/ml)
ERF-1 (A1)	N	7	7	7	7
	Media	11,3	-	139	162
	DE	7,17	-	75,0	78,8
	Mínimo	3,08	2,00	39,0	47,0
	Mediana	12,1	6,00	157	173
	Máximo	20,5	12,00	257	279
ERF-1 (A2)	N	7	7	7	6
	Media	13,4	-	152	167

Tratamiento	Estadística	C <sub>máx</sub> (ng/ml)	T <sub>máx</sub> (h)	ABC (0-última) (ng·h/ml)	ABC <sub>(0-∞)</sub> (ng·h/ml)
ERF-2 (C1)	DE	8,81	-	73,5	80,9
	Mínimo	3,70	1,50	44,7	57,3
	Mediana	12,3	6,00	128	156
	Máximo	30,2	8,00	252	263
ERF-2 (C2)	N	7	7	7	6
	Media	14,2	-	148	170
	DE	8,87	-	78,3	78,2
	Mínimo	4,41	1,50	39,7	51,5
	Mediana	8,57	6,00	123	176
	Máximo	26,6	8,00	259	265

**Ejemplo 32**

Un ensayo de fase I, aleatorizado, con ocultación única, controlado por placebo y de múltiples dosis ascendentes de comprimidos de liberación prolongada de nalbufina (del Ejemplo 21) en sujetos adultos sanos en ayunas. La Tabla 28 y 29 proporciona un resumen de los parámetros farmacocinéticos observados.

Tabla 28

Datos farmacocinéticos de administración de dosis única					
Parámetro	Estadística	60 mg Periodo 1	120 mg Periodo 2	180 mg Periodo 3	180 mg Periodo 4
C <sub>máx</sub> (ng/ml)	N	3	5	3	5
	Media	7,920	15,574	27,800	23,420
	DE	1,4722	8,4070	9,9000	10,6302
	Mín	7,360	14,900	27,800	21,600
	Mediana	6,81	5,47	17,90	10,30
	Máx	9,59	27,80	37,70	39,80
T <sub>máx</sub> (h)	N	3	5	3	5
	Media	5,67	3,60	5,67	3,00
	DE	1,155	2,074	0,577	2,000
	Mín	5,00	4,00	6,00	3,00
	Mediana	5,0	1,0	5,0	1,0
	Máx	7,0	6,0	6,0	5,0

Tabla 29

Datos farmacocinéticos de dosis múltiples						
Tratamiento	Estadística	60 mg Periodo 1	120 mg Periodo 2	180 mg Periodo 3	180 mg Periodo 4	
Cmáx, ss (ng/ml)	N	3	5	3	5	
	Media	12,10	18,76	32,17	29,58	
	DE	1,217	1,806	8,810	11,107	
	Mediana	11,50	19,00	29,10	27,40	
	Mín	11,3	15,9	25,3	18,4	
	Máx	13,5	20,6	42,1	46,7	
Tmáx, ss (h)	N	3	5	3	5	
	Media	5,00	3,40	4,33	5,60	
	DE	1,000	2,074	3,215	0,894	
	Mediana	5,00	3,00	3,00	5,00	
	Mín	4,0	1,0	2,0	5,0	
	Máx	6,0	6,0	8,0	7,0	
Cmín, ss (ng/ml)	N	3	5	3	5	
	Media	3,263	5,974	12,067	7,232	
	DE	0,7966	0,9232	1,6653	2,1101	
	Mediana	3,450	6,300	12,600	7,440	
	Mín	2,39	4,85	10,20	4,84	
	Máx	3,95	7,08	13,40	10,20	

**Ejemplo 33**

5

Un estudio de fase I, aleatorizado, de dosis única y de grupos cruzados de cinco períodos en sujetos sanos para evaluar la variabilidad intraindividual de una formulación de comprimidos de liberación prolongada de nalbufina (del Ejemplo 22). La Tabla 30 proporciona un resumen de los parámetros farmacocinéticos observados.

10 Tabla 30

Parámetro	Estadística	Tratamiento A1	Tratamiento A2	120 mg (Ayunas) Tratamiento A	120 mg (Posprandial) Tratamiento B	Disolución oral Tratamiento C	Disolución oral Tratamiento D
Cmáx (ng/ml)	N	12	12	12	12	12	12
	Media	12,498	12,903	12,700	18,549	18,503	16,863
	DE	7,1308	5,4062	5,7697	10,6560	7,8579	6,7619
	Mediana	12,100	13,300	11,370	15,950	17,100	14,950
	Mín	4,03	3,83	3,93	5,79	8,53	8,62
	Máx	32,30	20,30	26,30	41,90	36,30	31,40
Tmáx (h)	N	12	12	12	12	12	12
	Media	5,250	5,167	5,208	4,625	0,750	2,817
	DE	3,4411	2,6572	2,3400	2,0352	0,3371	0,8055
	Mediana	3,500	6,000	5,750	6,000	0,500	1,900
	Mín	2,00	1,00	2,00	1,50	0,50	1,00
	Máx	12,00	8,00	10,00	6,00	1,50	4,00
	N	12	12	12	12	12	12

Parámetro	Estadística	Tratamiento A1	Tratamiento A2	120 mg (Ayunas) Tratamiento A	120 mg (Posprandial) Tratamiento B	Disolución oral Tratamiento C	Disolución oral Tratamiento D
ABC (0-última) (ng•h/ml)	Media	159,450	154,391	156,921	169,723	83,793	103,154
	DE	60,2859	59,9296	54,7635	70,0775	24,1551	27,2275
	Mediana	155,720	151,944	158,828	168,859	84,097	101,217
	Mín	56,97	54,32	55,65	56,76	51,24	63,89
	Máx	260,41	274,17	267,29	282,63	143,74	147,43
ABC <sub>(0-∞)</sub> (ng•h/ml)	N	8	8	8	8	8	8
	Media	160,790	161,532	161,161	170,590	85,926	103,053
	DE	61,1655	54,6973	51,8638	69,3711	13,6623	29,5312
	Mediana	152,985	166,487	167,257	162,708	90,056	96,558
	Mín	64,80	63,01	63,91	66,16	63,66	70,24
	Máx	238,44	258,27	213,18	272,16	104,20	151,97

**Ejemplo 34**

- 5 Un estudio de fase I, abierto, de dosis única y de grupos cruzados de cinco períodos para evaluar la proporcionalidad de formulaciones de comprimidos de liberación prolongada de 30, 60, 120 y 180 mg de nalbufina (de los Ejemplos 24-28). Las Tablas 31A-E proporcionan un resumen de los parámetros farmacocinéticos observados para las formulaciones de 60 mg, 120 mg y 180 mg de los Ejemplos 25, 26, 27 y 28, respectivamente.

Tabla 31<sup>a</sup>

10

Descripción del tratamiento	Parámetro	T <sub>máx</sub> (h) N=22	C <sub>máx</sub> (ng/ml) N=22	ABC <sub>última</sub> (h·ng/ml) N=22	ABC <sub>INF</sub> (h·ng/ml) N=19
Comprimido ER de 30 mg de HCl de nalbufina	Media	4,159	4,130	42,988	54,993
	DE	1,996	2,338	20,135	20,681
	Mín	1,50	1,95	21,26	27,35
	Mediana	3,00	3,82	39,99	53,13
	Máx	8,00	12,70	110,41	117,08

Tabla 31B

Descripción del tratamiento	Parámetro	T <sub>máx</sub> (h) N=24	C <sub>máx</sub> (ng/ml) N=24	ABC <sub>última</sub> (h·ng/ml) N=24	ABC <sub>INF</sub> (h·ng/ml) N=23
Comprimido ER de 60 mg de HCl de nalbufina	Media	7,417	7,750	94,496	108,798
	DE	2,962	6,034	40,001	38,737
	Mín	3,00	2,84	37,56	50,73
	Mediana	6,00	6,07	89,31	103,12
	Máx	12,00	29,90	186,60	196,41

15

Tabla 31C

Descripción del tratamiento	Parámetro	T <sub>máx</sub> (h) N=19	C <sub>máx</sub> (ng/ml) N=19	ABC <sub>última</sub> (h·ng/ml) N=19	ABC <sub>INF</sub> (h·ng/ml) N=18
Comprimido ER de 120 mg de HCl de nalbufina	Media	6,316	13,265	192,434	208,312
	DE	2,709	6,458	82,867	90,778
	Mín	1,00	6,54	81,41	105,82
	Mediana	6,00	12,80	197,01	205,96
	Máx	12,00	34,80	463,17	503,93

Tabla 31D

Descripción del tratamiento	Parámetro	T <sub>máx</sub> (h) N=15	C <sub>máx</sub> (ng/ml) N=15	ABC <sub>última</sub> (h·ng/ml) N=15	ABC <sub>INF</sub> (h·ng/ml) N=15
Comprimido ER de 180 mg de HCl de nalbufina (liberación 1)	Media	7,600	21,559	297,460	327,842
	DE	3,043	23,526	154,701	164,674
	Mín	2,00	5,89	138,35	148,67
	Mediana	6,00	16,30	274,64	288,86
	Máx	12,00	102,00	722,79	760,86

Tabla 31E

Descripción del tratamiento	Parámetro	T <sub>máx</sub> (h) N=19	C <sub>máx</sub> (ng/ml) N=19	ABC <sub>última</sub> (h·ng/ml) N=19	ABC <sub>INF</sub> (h·ng/ml) N=18
Comprimido ER de 180 mg de HCl de nalbufina (liberación 2)	Media	8,000	19,182	318,759	339,507
	DE	4,604	11,007	167,371	117,176
	Mín	1,00	8,25	151,52	156,52
	Mediana	6,00	17,60	280,56	291,71
	Máx	16,00	56,40	877,38	909,86

**10 Ejemplo 35**

El comprimido del Ejemplo 28 se probó para el % de liberación según el Capítulo general de liberación de fármaco por procedimientos USP <711> Disolución, usando un aparato USP tipo III/250 ml. La prueba se realizó a pH 6,8 y a pH 6,8, 37 °C/15 dpm (inmersiones por minuto) en tampón fosfato de amonio 100 mM. Los resultados se muestran en la Tabla 32.

TABLA 32

Tiempo de disolución (horas)	pH 4,5 (% de disolución)	pH 6,8 (% de disolución)
0	0	0
1	30	41
3	58	64
4	68	71
6	81	84
8	89	92
12	97	101

**20 Ejemplo 36**

El comprimido del Ejemplo 23 se recubrió con una cubierta no funcional y se probó en un ensayo clínico en pacientes con insuficiencia renal en hemodiálisis y en sujetos sanos con función renal normal y los datos de pK se recopilaron tras múltiples dosis crecientes ascendentes.

5 Tabla 33

<b>Comprimidos ER de HCl de nalbufina, Composición de 30 mg</b>	
<b>Componente</b>	<b>Comprimido (mg/comprimido)</b>
Nalbufina HCl	30,0
Manitol	108,0
Hidroxipropilcelulosa	35,0
Goma de algarrobo	32,4
Goma xantana	21,6
Sulfato de calcio dihidrato	18,0
Esterato de magnesio <sup>1</sup>	1,9
Opadry II blanco	7,4
Agua estéril para irrigación <sup>2</sup>	CS
	254,3

Tabla 34:

**Resumen de parámetros FC tras múltiples dosis orales ascendentes de comprimidos ER de HCl de nalbufina en pacientes en hemodiálisis (HD) y en sujetos sanos (Estudio clínico TREVI TR01)**

Parámetro	Estadística descriptiva	Pacientes con EA						Sujetos sanos					
		30 mg QD (Día 1)	30 mg BID (Día 4)	60 mg BID (Día 6)	120 mg BID (Día 9)	180 mg BID (Día 13)	240 mg BID (Día 15)	30 mg 4D (Día 1)	30 mg BID (Día 4)	60 mg BID (Día 6)	120 mg BID (Día 9)	180 mg BID (Día 13)	
ABCinf (h*ng/ml)	n	4	.	.	.	4	2	7	.	.	.	.	8
	Media	142,5	.	.	.	2835,38	1524,3	49,53	.	.	.	.	588,4
	DE	33,28	.	.	.	2038,01	121,38	30,04	.	.	.	.	214,08
	% de CV	23,4	.	.	.	77,3	8	60,7	.	.	.	.	36,4
	Mínimo	107,51	.	.	.	299,8	1438,48	17,01	.	.	.	.	211,06
	Máximo	177	.	.	.	4543,71	1610,13	84,27	.	.	.	.	886,68
ABCtau (h*ng/ml)	n	15	14	10	10	9	3	9	9	9	9	9	8
	Media	43,2	117,87	221,68	621,79	760,87	789,99	31,53	50,88	106,11	240,37	351,15	
	DE	24,97	76,41	146,04	415,94	538,28	509,88	16,93	27,54	50,49	93,68	118,21	
	% de CV	57,8	64,8	65,4	66,8	70,7	66,2	53,7	54,1	47,8	39	33,7	
	Mínimo	2,58	15,08	24,1	78,75	130,53	420,03	13,37	18,51	34,42	122,53	138,51	
	Máximo	95,79	274,33	509,9	1233,92	1689,9	1355	57,06	98,94	192,34	389,78	523,25	
Cmáx (ngAnL)	n	15	14	10	10	9	4	9	9	9	9	9	8
	Media	6,28	13,44	24,78	70,33	82,78	81,42	5,2	8,45	13,48	28	44,21	
	DE	3,38	8,31	17,38	48,81	55,81	56,9	2,78	3,58	8,43	11,48	14,54	
	% de CV	53,5	61,8	70,1	89,4	87,4	82,6	53,5	55,5	47,8	41	32,8	
	Mínimo	0,65	1,65	2,83	8	14,7	4,28	2,58	2,53	4,8	17,1	25,2	
	Máximo	12,5	29,9	62,5	155	188	140	8,3	12,9	24,1	46,8	68,8	
T1/2 (h)	n	4	.	.	.	4	2	7	.	.	.	.	8

**Resumen de parámetros FC tras múltiples dosis orales ascendentes de comprimidos ER de HCl de nalbufina en pacientes en hemodiálisis (HD) y en sujetos sanos (Estudio clínico TREVI TR01)**

Parámetro	Estadística descriptiva	Pacientes con EA						Sujetos sanos					
		30 mg QD (Día 1)	30 mg BID (Día 4)	60 mg BID (Día 6)	120 mg BID (Día 9)	180 mg BID (Día 13)	240 mg BID (Día 15)	30 mg 4D (Día 1)	30 mg BID (Día 4)	60 mg BID (Día 6)	120 mg BID (Día 9)	180 mg BID (Día 13)	
Media		10,49	.	.	.	14,23	20,32	6,81	.	.	.	8,58	
DE		2,22	.	.	.	3,24	0,41	2,79	.	.	.	2,05	
% de CV		21,1	.	.	.	22,7	2	41	.	.	.	23,8	
Mínimo		8,1	.	.	.	10,02	20,03	3,82	.	.	.	4,84	
Máximo		13,48	.	.	.	17,77	20,61	11,84	.	.	.	11,88	
Tmáx (h)	n	15	14	10	10	9	4	9	9	9	9	8	
	Mínimo	1	0	0	3	2	0	2	2	2	3	2	
	Mediana	5	4	5	6	5	8,03	3	2	3	5	4	
	Máximo	18	9	9	8	7,1	12	5	6	6	8	6	

Tabla 35:

		Mínima s (o n)	Cmín	nalbufina	concentraci ones	(ng/ml)	com o	sujet os	funci ón (clíni ca)	de estu dio de dosis	y administraci ón	día en	hemodiá	pacien tes	y
Momento de tiempo	Estadística descriptiva	30 mg	30 mg	60 mg		60 mg	120 mg	120 mg	180 mg	240 mg		30 mg	60 mg	120 mg	180 mg
		(Día 2)	(Día 3)	(Día 5)		(Día 6)	(Día 8)	(Día 10)	(Día 11)	(Día 13)		(Día 2)	(Día 5)	(Día 8)	(Día 11)
DOSIS ANTES DEL MEDIO DÍA	n	15	4	14		4	14	4	13	4		9	9	9	8
	Media	2,06	6	12,8		11,4	22,2	35,75	38,94	36,03		0,4	5,29	11,3	20,4
	DE	1,34	4,3	8,75		7,13	14,47	28,81	28,12	20,1		0,5	2,96	4,71	11,71
	% de CV	65,0	71,8	69,4	2,08	82,3	65,2	75	72,2	55,8	23,4	125	58	41,7	57,4
	mínimo		2,83			7,34	3,12	18,1	5,87			,40	1,8	3,89	8,51
	Máximo	4,86	12,1	31,2		22,1	43	75,3	94,7	65,9		1,3	9,2	17,2	42,6

ES 2 984 559 T3

	Mínimas (o Cmín)	nalbufina	concentraciones	(ng/ml) sanos	com o sujetos	función (clínica)	de estudio de dosis TR01 )	y administración	día en	hemodiáisis	pacientes	y	
				HD	Sujetos					Sanos	Sujetos		
Momento de tiempo	Estadística descriptiva	30 mg	30 mg	60 mg	60 mg	120 mg	120 mg	180 mg	240 mg	30 mg	60 mg	120 mg	180 mg
DOSIS DESPUÉS DEL MEDIO DÍA	n	15	4	14	4	14	4	12	4	9	9	9	8
	Media	5,25	5,57	11,86	10,92	26,73	21,63	50,82	41,85	2,14	5,89	11,59	18,18
	DE	2,78	2,2	8,15	5,88	17,03	8,8	37,18	22,08	1,08	2,58	4,97	6,05
	% de CV	53	38,5	68,7	53,8	63,7	30,5	73,1	52,8	49,8	43,8	42,9	33,3
	Mínimo	0,752	3,48	1,03	6,18	2,2	18,1	5,31	28,2	0,868	2,07	4,87	7,37
	Máximo	10,1	8,63	25,4	19,5	81,2	29,4	109	74,5	3,65	9,35	18,7	27,3

**REIVINDICACIONES**

- 5        1. Un agente antipruriginoso para su uso en el tratamiento de prurigo nodular, comprendiendo dicho tratamiento la administración por vía oral de una cantidad eficaz de dicho agente antipruriginoso a un sujeto en necesidad de dicho tratamiento, en donde el agente antipruriginoso es nalbufina o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 10      2. El agente antipruriginoso para su uso según la reivindicación 1, en donde el agente antipruriginoso se administra en una dosis oral inicial de desde 15 mg hasta 30 mg dos veces al día y a continuación se ajusta a una dosis eficaz.
- 15      3. El agente antipruriginoso para su uso según la reivindicación 1, en donde el agente antipruriginoso se administra en una dosis inicial de desde 15 mg hasta 30 mg una vez al día y a continuación se ajusta a una dosis eficaz.
- 20      4. El agente antipruriginoso para su uso según la reivindicación 1, en donde el agente antipruriginoso se administra en una dosis inicial de desde 15 mg hasta 30 mg dos veces al día o una vez al día durante 2-3 días y a continuación se ajusta a una dosis eficaz en un incremento de 15 mg a 30 mg.
- 25      5. El agente antipruriginoso para su uso según la reivindicación 1, en donde la dosis máxima del agente antipruriginoso es 480 mg cuando dicho agente se administra a un sujeto dos veces al día o 240 mg cuando dicho agente se administra a un sujeto una vez al día.
- 30      6. El agente antipruriginoso para su uso según la reivindicación 1, en donde el agente antipruriginoso se administra con una dosis administrada antes de mediodía o una dosis administrada después de mediodía y en donde la dosis administrada después de mediodía es más alta que la dosis administrada antes de mediodía, o viceversa.
- 35      7. El agente antipruriginoso para su uso según la reivindicación 1, en donde el agente antipruriginoso se administra a una dosis de 60 mg o 120 mg dos veces al día a un sujeto con insuficiencia renal o 90 mg o 180 mg dos veces al día a un sujeto sin una afección de insuficiencia renal.
- 40      8. El agente antipruriginoso para su uso según la reivindicación 1, en donde uno o más de los metabolitos del agente antipruriginoso no tienen actividad antipruriginosa detectable.
- 45      9. El agente antipruriginoso para su uso según la reivindicación 1, en donde el agente antipruriginoso no se administra en combinación con un segundo agente antipruriginoso.
- 50      10. El agente antipruriginoso para su uso según la reivindicación 1, en donde el agente antipruriginoso es una forma farmacéutica oral de liberación prolongada.
- 55      11. El agente antipruriginoso para su uso según la reivindicación 10, en donde el agente antipruriginoso se administra en una formulación que comprende clorhidrato de nalbufina, manitol, hidroxipropilcelulosa, goma de algarrobo, goma xantana, sulfato de calcio dihidratado y estearato de magnesio.
- 60      12. El agente antipruriginoso para su uso según la reivindicación 1, en donde el agente antipruriginoso se administra desde 60 mg hasta 180 mg dos veces al día.
- 65      13. El agente antipruriginoso para su uso según la reivindicación 1, en donde la dosis diaria total del agente antipruriginoso es 360 mg y en donde dicha dosis diaria total es la suma de dos dosis.
- 70      14. El agente antipruriginoso para su uso según la reivindicación 1, en donde el agente antipruriginoso se administra a 180 mg dos veces al día.
- 75      15. El agente antipruriginoso para su uso según la reivindicación 1, en donde la dosis diaria total del agente antipruriginoso es 360 mg y en donde dicha dosis diaria total es la suma de una dosis única, dos dosis, tres dosis o cuatro dosis.

55

