

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 857 600**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/20**

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.04.2005** E 16169413 (8)

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.12.2020** EP 3072507

54 Título: **Composiciones farmacéuticas para terapia de reemplazo con glucocorticoides**

30 Prioridad:

**22.04.2004 SE 0401031**  
**22.04.2004 US 564205 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**29.09.2021**

73 Titular/es:

**SHIRE VIROPHARMA LLC (100.0%)**  
**300 Shire Way**  
**Lexington, MA 02421, US**

72 Inventor/es:

**SKRTIC, STANKO;**  
**JOHNSSON, JÖRGEN;**  
**LENNERNÄS, HANS;**  
**HEDNER, THOMAS y**  
**JOHANNSSON, GUDMUNDUR**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

**ES 2 857 600 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

Composiciones farmacéuticas para terapia de reemplazo con glucocorticoides

5 **Campo de la invención**

La invención se refiere a la terapia de reemplazo de glucocorticoides y proporciona composiciones farmacéuticas y kits diseñados para ofrecer uno o más glucocorticoides a un sujeto en necesidad del mismo de una manera que resulta en niveles en suero de glucocorticoide que imitan esencialmente los de un sujeto sano durante un periodo de tiempo clínicamente relevante. La composición farmacéutica comprende uno o más glucocorticoides, en el que una primera parte de uno o más glucocorticoides es sustancialmente inmediatamente liberado y una segunda parte de uno o más glucocorticoides se libera durante un período prolongado de tiempo de al menos aproximadamente 8 horas, y la cantidad de uno o más glucocorticoides de la primera parte, expresada como equivalentes de hidrocortisona, está en un intervalo de aproximadamente 15 a aproximadamente 50% de los equivalentes totales de hidrocortisona. La descripción también se refiere a un kit que comprende un primer y un segundo componente, el primer componente diseñado para liberar uno o más glucocorticoides sustancialmente de inmediato y el segundo componente está diseñado para liberar uno o más glucocorticoides durante un período prolongado de tiempo de al menos 8 horas. La descripción también se refiere a una composición farmacéutica para uso en un método para tratar enfermedades que requieren tratamiento con glucocorticoides tales como en sujetos que tienen un trastorno de la deficiencia de glucocorticoides. En otro aspecto la descripción se refiere al uso de una primera y una segunda cantidad de uno o más glucocorticoides para la preparación de una composición farmacéutica o kit para el tratamiento de un trastorno de la deficiencia de glucocorticoides.

25 **Antecedentes de la invención**

Los glucocorticoides son esteroides importantes para el metabolismo intermediario, inmunológico, musculoesquelético, tejido conectivo y la función cerebral. Su importancia es claramente evidente en los pacientes que tienen deficiencia de glucocorticoides. Antes de la disponibilidad de la terapia de reemplazo, su tasa de supervivencia a un año fue inferior al 20%. La producción y secreción del glucocorticoide más importante, el cortisol, se rige por un sistema complejo y altamente eficiente, que incluye el hipotálamo, la hipófisis y las glándulas suprarrenales es decir, del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal. la secreción de cortisol se regula por el núcleo supraquiasmático del hipotálamo en un ritmo de liberación circadiano. El calendario está sincronizado con el día solar por turnos oscuridad-luz, que normalmente reflejan el patrón de sueño-vigilia habitual. Por lo tanto en personas sanas, la secreción de cortisol tiene un patrón circadiano de 24 horas, con niveles máximos en suero en la madrugada, 3-6 horas después de la aparición del sueño, y los niveles nadir en torno a la medianoche. Estresantes físicos y psicológicos también activan la secreción de cortisol. En condiciones de estrés tales como la cirugía, la fiebre, la actividad física o estrés mental, la concentración de cortisol en suero se aumenta por la liberación de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) del hipotálamo, que estimula la síntesis y la secreción de adrenocorticotropina (ACTH) en la pituitaria, lo que hace que la corteza suprarrenal responda con aumento de la producción y la secreción de cortisol. El número estimado de ráfagas de secreción de ACTH es 40 por 24 h. Aproximadamente 15 minutos después de cada ráfaga de ACTH hay un aumento de cortisol liberado a la circulación.

La deficiencia de glucocorticoides tiene una variedad de causas. La incidencia de cada trastorno individual asociado con la deficiencia de glucocorticoides es baja. Estos trastornos, sin embargo, a menudo se producen en niños y adultos jóvenes, y las personas que sufren de estas condiciones tendrá que depender de la terapia de sustitución para el resto de sus vidas. La prevalencia de estos trastornos crónicos es por lo tanto significativa. La terapia de sustitución que puede ser proporcionada hoy puede considerarse como no fisiológica en términos del perfil de concentración de plasma y el perfil de liberación de los glucocorticoides a partir de las preparaciones utilizadas.

La aparición de insuficiencia suprarrenal puede variar de una situación insidiosa a una potencialmente mortal aguda severa con déficit de sal y de agua, lo que conduce a shock y muerte si no se trata adecuadamente. Síntomas reportados frecuentemente asociados con la insuficiencia suprarrenal más insidiosos son astenia, debilidad, letargo, fatiga fácil, nerviosismo, irritabilidad, apatía, mareos, dolor de cabeza, mialgia, anorexia, pérdida de peso, náuseas, vómitos y diarrea. Una revisión reciente de Arit et al. (Lancet (2003) 361, 1881-1893), entre otras cosas describe condiciones que conducen a la insuficiencia suprarrenal. Pueden discernirse tres tipos generales de insuficiencia adrenocortical. La insuficiencia suprarrenal primaria normalmente se conoce como la enfermedad de Addison. En este trastorno, la corteza suprarrenal es afectada, lo cual significa que la función de los tres sistemas de hormona producida en la corteza suprarrenal se ve afectada. Por lo tanto, la consecuencia de la enfermedad de Addison es una producción insuficiente y la secreción de cortisol, andrógenos suprarrenales y mineralocorticoides (aldosterona).

La insuficiencia suprarrenal secundaria o central es causada principalmente por tumores en el área hipotálamo-hipofisaria. El problema y las consideraciones de tratamiento de la deficiencia de glucocorticoides

secundaria son, sin embargo, similar a los de los pacientes con insuficiencia adrenal primaria.

La insuficiencia suprarrenal terciaria es probablemente la causa más común de la deficiencia de glucocorticoides. Es un resultado de largo plazo, la terapia con glucocorticoides de alta dosis como parte del tratamiento en pacientes con enfermedades pulmonares, enfermedades autoinmunes e inflamatorias y en el tratamiento de diversos tumores malignos, lo que resulta en la supresión de la secreción endógena de glucocorticoides adrenales. insuficiencia suprarrenal terciaria puede durar desde unas pocas semanas hasta un año.

En la mayoría de los casos de terapia de reemplazo de la insuficiencia suprarrenal primaria y secundaria con glucocorticoides es un tratamiento de por vida. El objetivo de la terapia de sustitución con glucocorticoides es para imitar el perfil circadiano de cortisol sérico, responder a la creciente necesidad de cortisol durante estímulos físicos y psicológicos y obtener bienestar normal, el metabolismo y el resultado a largo plazo. Tanto durante la infancia y la edad adulta, la falta de tratamiento puede dar lugar a malestar general, hipotensión postural, la mala respuesta al estrés y trastornos electrolíticos e incluso insuficiencia suprarrenal aguda. En la infancia, una dosis de reemplazo adecuado de glucocorticoides es crucial para evitar la supresión del crecimiento y la reducción de potencial de la altura final que están asociadas con exceso de glucocorticoides. En los adultos, la sustitución de glucocorticoides excesiva puede inducir intolerancia a la glucosa, obesidad abdominal, hipertensión, catabolismo proteico y la osteoporosis.

En la actualidad, el régimen de sustitución habitual de cortisol en adultos consta de 15 a 30 mg de hidrocortisona administrada por dos o tres dosis durante un día. Glucocorticoides sintéticos, tales como dexametasona o prednisolona de una duración más larga también se utilizan en la terapia de reemplazo. Estos compuestos sintéticos son, sin embargo, más potentes que hidrocortisona. Por lo tanto su uso aumenta el riesgo de tratamiento excesivo y los efectos adversos.

La tasa de producción diaria estimada de cortisol en sujetos normales oscila entre 4-15 mg/m<sup>2</sup> por día o, según los estudios más recientes entre 9 y 11 mg/m<sup>2</sup> por día. Con el fin de describir la variación de 24 horas en los niveles de cortisol en suero adecuadamente, un estudio divide el día en cuatro fases. Fase 1 es un período de 6 horas de actividad secretora mínima de 4 h antes y 2 h después de la aparición del sueño. Fase 2 se refiere a las horas 3<sup>a</sup> a 5<sup>a</sup> de sueño cuando hay un episodio de secreción nocturna preliminar. La fase 3 es una fase secretora principal de 4 horas durante las últimas 3 horas de sueño y la primera hora después de despertar. Fase 4 es una fase de 11 horas de actividad secretora intermitente cuando hay una ligera disminución en los niveles séricos de cortisol.

En un estudio realizado por Mah et al. (Clinical Endocrinology (2004) 61, 367-375) se describe el ritmo circadiano de cortisol en suero de sujetos normales. Los niveles máximos de alrededor de 400-800 mmol/l, aproximadamente 150-300 mmol/l y aproximadamente 150 mmol/l se observan a aproximadamente 6:00, 14:00 y 21:00, respectivamente, y el nivel más bajo es en torno a medianoche. En este estudio se observa que los niveles de cortisol endógeno alcanzan sus niveles más altos dentro de los 30 minutos después de despertar. Con el fin de imitar el ritmo circadiano, Mah et al. recomiendan un régimen de tratamiento tres veces al día de hidrocortisona, la primera dosis que se toma en estado de ayuno y retrasar el desayuno 1-3 horas y las otras dos dosis tomadas 15-60 minutos antes de la comida. Un régimen de tres veces al día, también se recomienda en una revisión reciente de Czock et al. (Clin. Pharmacokinet (2005) 44, 61-98) debido a la corta vida media de hidrocortisona, prednisolona y para se prefiere un régimen de dos veces al día durante un régimen de una vez al día.

Una administración dos veces al día de hidrocortisona con dos tercios de la dosis total administrada en la mañana y el resto de la tarde (16:00-18:00), da como resultado un nivel muy bajo en suero de cortisol en la tarde (15:00-18:00) y por la noche/temprano por la mañana (3:00-8:00). En este régimen de administración, se ha encontrado que niveles de cortisol séricos máximos superan los observados en sujetos sanos. Además, los pacientes en tratamiento sustitutivo con glucocorticoides a largo plazo con más frecuencia tienen una baja densidad mineral ósea y una alteración de la tolerancia a la glucosa.

Otro problema de la necesidad de dos o tres administraciones al día en tratamiento actual es que se traduce en el incumplimiento, ya sea la falta de una dosis o la toma de la dosis en el momento inoportuno, lo que conduce a resultados similares sub-óptimos, especialmente durante largos períodos de tiempo. Los presentes inventores abordan este problema por el aspecto diario de la invención.

El documento WO 02/072033 (Penwest Pharmaceuticals Co) describe una forma de dosificación que contiene glucocorticosteroide. La forma de dosificación está diseñada para liberar el glucocorticosteroide después de un tiempo de retraso de 2-18 horas después de la administración. La forma de dosificación está destinada a ser administrada antes de dormir y para iniciar la liberación durante el sueño con el fin de proporcionar el nivel sérico requerido en el momento de despertar. Sin embargo, debido a las grandes variaciones dentro y entre individuos del tiempo de tránsito en las distintas partes del tracto gastrointestinal, se contempla que es difícil alcanzar el nivel sérico de cortisol deseado en el punto deseado en el tiempo antes de despertar.

El documento GB 1.458.676 A divulga preparaciones de corticoesteroides administrables por vía oral que se administran dos veces al día.

Por consiguiente, existe una necesidad de terapias mejoradas para el tratamiento de un trastorno de la deficiencia de glucocorticoides, que se adapta más a imitar el perfil sérico de cortisol circadiano. Con este fin, hay una necesidad de una composición farmacéutica mejorada o kit que permite un progreso más rápido de acción y un efecto más duradero en comparación con composiciones comercialmente disponibles. Además, dichos kits o composiciones pueden conducir a un mejor cumplimiento del paciente a medida que la frecuencia de la dosis puede reducirse una vez al día.

## Resumen de la invención

Una composición farmacéutica que comprende hidrocortisona, en donde una primera parte de la hidrocortisona se libera sustancialmente de manera inmediata y una segunda parte de la hidrocortisona se libera durante un periodo de tiempo prolongado de por lo menos aproximadamente 8 horas, la cantidad de hidrocortisona de la primera parte estando en un intervalo del 15 al 50% de la hidrocortisona total en la composición y determinada como la cantidad liberada 1 hora después del inicio de la prueba de la composición en una prueba de disolución in vitro de acuerdo con USP empleando el Aparato de Disolución de USP N° 2 (paleta), 50 rpm y fluido intestinal simulado con enzimas como medio de disolución, en donde por lo menos el 50% de la hidrocortisona de la primera parte se libera en el plazo de los primeros 45 minutos de la prueba de disolución, en donde la hidrocortisona de la segunda parte se embebe en una matriz de gel hidrófilo de hinchamiento de la que se libera la hidrocortisona por difusión a través de una erosión de la matriz, en donde dicha matriz comprende hidroxipropilmetilcelulosa mezclada con excipientes farmacéuticamente aceptables y formulada en comprimidos.

## Descripción detallada de la divulgación

La presente descripción proporciona tales composiciones y equipos que están diseñados para liberar una primera parte del glucocorticoide relativamente rápido con el fin de permitir un rápido progreso de acción y para lanzar una segunda parte del glucocorticoide en un farmacéuticas que contienen glucocorticoides extendido de manera con el fin de obtener un efecto prolongado y sostenido del glucocorticoide. Preferiblemente, las composiciones y los kits están diseñados para la administración diaria.

De acuerdo con ello, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende uno o más glucocorticoides, en el que una primera parte de uno o más glucocorticoides es sustancialmente liberado de inmediato y una segunda parte de uno o más glucocorticoides se libera durante un período prolongado de tiempo de al menos aproximadamente 8 horas, la cantidad de uno o más glucocorticoides de la primera parte, expresada como equivalentes de hidrocortisona, estando en un intervalo de aproximadamente 15 a aproximadamente 50% de los equivalentes totales de hidrocortisona en la composición y determina como cantidad lanzada 1 hora después del inicio de las pruebas de la composición en una prueba de disolución in vitro de acuerdo con USP empleando Aparato de Disolución USP n° 2 (paleta), 50 rpm y fluido intestinal simulado sin enzimas como medio de disolución, en el que al menos aproximadamente el 50% de los equivalentes de hidrocortisona de la primera parte se liberan dentro de los primeros 45 min del ensayo de disolución.

Una composición farmacéutica de acuerdo con la divulgación está diseñada adecuadamente como una única composición prevista para la administración oral una vez al día. Es conveniente para el paciente tomar tal composición y por lo tanto, es un aspecto preferido. Sin embargo, dentro del alcance de la presente descripción una composición de la descripción también puede ser una composición dual, es decir, que incluye dos formas farmacéuticas diferentes, por ejemplo un comprimido de liberación extendida para ser ingerida junto con una formulación farmacéutica oral de liberación inmediata de un glucocorticoide (u otras combinaciones adecuadas). Dichas composiciones duales se proporcionan normalmente en un solo paquete, tal como un kit. Por consiguiente, la descripción también proporciona un kit que comprende i) un primer componente que comprende uno o más glucocorticoides, siendo el primer componente diseñado para sustancialmente la liberación inmediata de los uno o más glucocorticoides, ii) un segundo componente que comprende uno o más glucocorticoides, el segundo componente que está diseñado para la liberación prolongada de uno o más glucocorticoides, en el que al menos aproximadamente 50% de uno o más glucocorticoides del primer componente se libera dentro de los primeros 45 min de un ensayo de disolución que emplea Aparato de Disolución USP n° 2 (paleta), 50 rpm y fluido intestinal simulado sin enzimas como medio de disolución.

También se divulga un método para tratar un sujeto que padece de un trastorno de la deficiencia de glucocorticoides, comprendiendo el método la administración al sujeto de una primera cantidad efectiva de uno o más glucocorticoides que conduce a un aumento rápido en el nivel en suero de glucocorticoides y una segunda cantidad eficaz de uno o más glucocorticoides que conduce a una concentración en suero eficaz de uno o más glucocorticoides durante un período prolongado de tiempo de al menos aproximadamente 8 horas.

La descripción se refiere a la utilización de una primera y una segunda cantidad de uno o más glucocorticoides para la preparación de una composición farmacéutica o kit como se describe en el presente documento para el tratamiento de un trastorno de la deficiencia de glucocorticoides.

En el presente contexto, el término "liberación prolongada" se pretende que incluya todos los tipos de liberación que difieren de la liberación obtenida a partir de comprimidos planos y que proporcionan una liberación durante 8 horas o más, que es un período de tiempo que es ya obtenido a partir de comprimidos planos. Por lo tanto, el término incluye la llamada "liberación controlada", "liberación modificada", "liberación sostenida", "liberación pulsada", "liberación prolongada", "liberación lenta", "liberación crono-optimizada", así como el término "liberación dependiente de pH".

De la misma manera, el término "liberación inmediata" se pretende que incluya todos los tipos de liberación que difieren de la liberación obtenida a partir de tablas de fricción y proporcionan una liberación, que es más rápida que la que se obtiene a partir de comprimidos planos.

Mediante el uso de liberación inmediata e hidrocortisona para liberación prolongada se contempla que es posible reducir el intervalo de dosis diaria necesaria para obtener un efecto terapéutico adecuado teniendo en cuenta el perfil de liberación de diferencias generales en pacientes individuales, su sensibilidad a la droga, y sus pesos corporales. Por lo tanto, para una persona adulta media, cuyo excreción endógena de cortisol está en un nivel muy bajo o cero, la dosis diaria total de hidrocortisona en el intervalo de 15-30 mg o dosis equivalentes de otros glucocorticoides se pueden administrar una vez al día con el fin de esencialmente imitar el perfil de liberación endógena. En el presente contexto, el término "esencialmente imitador" pretende denotar que el perfil de suero obtenido en un periodo de tiempo correspondiente a desde aproximadamente 0,5 a 1 a aproximadamente 6,5-7 horas después de la administración de la composición o un kit de acuerdo con la descripción sustancialmente imita o se asemeja a la forma del perfil de cortisol en suero de un sujeto sano por la mañana desde las 6 de la mañana hasta el mediodía. En el caso de que las partes primera y la segunda (o componentes en el caso de un kit) del uno o más glucocorticoides se toman de forma secuencial, se ejecuta el periodo de tiempo desde la administración de la primera parte.

La composición farmacéutica o kit de la descripción debe proporcionar la absorción de fármacos intestinal durante aproximadamente 12 a 18 horas después de la dosificación.

A continuación se da una descripción detallada de la información relativa a la composición farmacéutica.

#### *Composiciones farmacéuticas - partes primera y segunda*

Como se mencionó anteriormente, la descripción se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen glucocorticoides. Una primera parte de la composición libera el glucocorticoide con relativa rapidez. Para algunos tipos de composiciones farmacéuticas, puede ser fácil definir qué parte es la parte de liberación inmediata (por ejemplo, en el caso de cápsulas que contienen gránulos de diferentes colores, un color para la liberación inmediata y otra para liberación prolongada o en el caso de un comprimido en capas, donde la capa de liberación inmediata está en la parte superior de la capa de liberación prolongada). Durante la fabricación de la composición también puede ser relativamente fácil someter a las partes individuales (es decir, la parte de liberación inmediata y la parte de liberación prolongada), por ejemplo, a prueba de disolución in vitro con el fin de evaluar el comportamiento de liberación. Sin embargo, con una composición final como punto de partida, puede en la mayoría de los casos ser difícil definir qué parte de la composición es la parte de liberación inmediata y cuál es la parte de liberación prolongada. En consecuencia, en el presente contexto el "parte de liberación inmediata" de una composición de acuerdo con la presente descripción se define como la cantidad - expresada como equivalentes de hidrocortisona - que se libera 1 hora después del inicio de las pruebas de la composición en una prueba de disolución in vitro de acuerdo con USP empleando Aparato de Disolución USP nº 2 (paleta), 50 rpm y fluido intestinal simulado sin enzimas como medio de disolución. En contraste con composiciones conocidas sin tanto una liberación inmediata como parte de liberación prolongada i), la parte de liberación inmediata contiene de aproximadamente 15 a aproximadamente 50% de los equivalentes totales de hidrocortisona contenidos en la composición, ii) al menos aproximadamente 50% de los equivalentes de hidrocortisona de la primera parte se liberan dentro de los primeros 45 min del ensayo de disolución, y iii) la segunda parte libera el glucocorticoide durante un período prolongado de tiempo de al menos aproximadamente 8 horas.

El término "equivalentes de hidrocortisona" se utiliza aquí para definir la cantidad en mg de un glucocorticoide específico que corresponde a 1 mg de hidrocortisona para el propósito de la terapia sistémica de glucocorticoide tal como se entiende generalmente por los profesionales médicos. El término se basa en el hecho de que los glucocorticoides individuales tienen diferentes potencias y con el fin de lograr un efecto terapéutico deseado se requieren diferentes dosis de los glucocorticoides individuales. Dosis equivalentes de los glucocorticoides pueden ser calculados en base a la siguiente tabla.

Glucocorticoide	Cantidad equivalente (mg)	Hidro cortisona equivalente (1 mg del glucocorticoide corresponde a la cantidad descrita en mg de hidrocortisona)
Acetato de cortisona	25	0,8
Hidrocortisona	20	1
Prednisolona	5	4
Prednisona	5	4
Metilprednisolona	4	5
Triamcinolona	4	5
Parametasona	2	10
Betametasona	0,75	26,66
Dexametasona	0,75	26,66
Fludrocortisona	0,05	400

Por consiguiente, si la primera parte de la composición contiene 1,5 mg de betametasona (correspondiente a 40 mg de hidrocortisona) y la segunda parte de la composición contiene 40 mg de hidrocortisona, la cantidad total de equivalentes de hidrocortisona en la composición corresponde a 80 mg de hidrocortisona. En consecuencia, la primera parte contiene

50% de los equivalentes de hidrocortisona totales de la composición. Suponiendo que la cantidad total del glucocorticoide en la primera parte se libera dentro de 1 hora en el ensayo de disolución anteriormente mencionada, el requisito con respecto a la liberación de los glucocorticoides de la primera parte dentro de la primera parte dentro de los 45 min es que al menos 25% de los equivalentes totales de hidrocortisona se liberan.

*Liberación de la primera parte*

Las realizaciones específicas de la primera parte de la composición cumplen uno o más de los requisitos que se indican en la siguiente tabla. En general, se prefiere que el requisito declarado dentro de los 30 min después de que el comienzo del ensayo de disolución se cumpla. En formas de realización preferidas, al menos 70% o al menos 80% de los equivalentes de hidrocortisona contenidos en la primera parte se liberan dentro de los primeros 30 min del ensayo de disolución.

Tiempo después del comienzo de la prueba de disolución	% equivalentes de hidrocortisona liberada (basada en el contenido de la primera parte)
dentro de 45 min	al menos aproximadamente 50%, tal como, por ejemplo, al menos aproximadamente 60%, preferiblemente al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 80% o al menos aproximadamente 90%
preferiblemente dentro de 30 min	al menos aproximadamente 50%, tal como, por ejemplo, al menos aproximadamente 60%, preferiblemente al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 80% o al menos aproximadamente 90%
dentro de 20 min	al menos aproximadamente 50%, tal como, por ejemplo, al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 80% o al menos aproximadamente 90%
dentro de 15 min	al menos aproximadamente 50%

Con el fin de ser capaz de obtener un nivel relativamente alto de suero de los glucocorticoides relativamente rápido después de la administración de una composición de acuerdo con la invención, la cantidad de uno o más glucocorticoides de la parte de liberación inmediata, expresada como equivalentes de hidrocortisona, es en un intervalo de aproximadamente 15 a aproximadamente 50%, tal como, por ejemplo, de aproximadamente 20 a aproximadamente 40% o de aproximadamente 25 a aproximadamente 35% de los equivalentes totales de hidrocortisona en la composición.

La segunda parte de la composición está diseñada para liberar uno o más glucocorticoides de forma extendida, es decir, la liberación tiene lugar durante un período de tiempo de al menos aproximadamente 8 horas.

En realizaciones específicas, la segunda parte de uno o más glucocorticoides se libera durante un período prolongado de tiempo de al menos aproximadamente 10 horas. Dependiendo de la técnica de formulación específica empleada para preparar una composición de acuerdo con la descripción, diferentes patrones de liberación pueden lograrse y correlación in vivo - in vitro puede diferir de una técnica de formulación a otra. En consecuencia, puede

haber situaciones en las que la liberación in vitro dura un período de tiempo mucho más largo sin cambiar el comportamiento in vivo. En consecuencia, en realizaciones específicas la segunda parte de uno o más glucocorticoides puede ser liberado durante un período prolongado de tiempo de al menos aproximadamente 12 horas tal como, por ejemplo, al menos aproximadamente 15 horas o al menos aproximadamente 20 horas. Por otra parte, el período más largo de tiempo como 24 horas puede ser de relevancia en el contexto actual.

La liberación mencionada anteriormente se puede medir in vivo por un método adecuado. Tales métodos están actualmente en desarrollo y han atraído mucho interés. Sin embargo, en general se prefiere un método in vitro tales como los descritos en este documento.

*Liberación combinada*

Con respecto a la liberación de uno o más glucocorticoides, las realizaciones específicas de la composición cumplen uno o más de los requisitos indicados en la siguiente tabla. En general, se prefiere que al menos 80% o al menos 90% de los equivalentes de hidrocortisona contenidos en la composición se liberan dentro de las primeras 24 horas del ensayo de disolución. En general se aplican los requisitos que se describen en la siguiente tabla.

tiempo después de la prueba de disolución	% equivalentes de hidrocortisona liberada (basada en el contenido total de la composición)
dentro de 24 horas	al menos aproximadamente 80%
dentro de 22 horas	al menos aproximadamente 80%
dentro de 20 horas	al menos aproximadamente 80%
dentro de 10 horas	al menos aproximadamente 50%

Sin embargo, como se mencionó anteriormente, hay situaciones en que i) la liberación de la segunda parte es mucho más rápida, ii) uno o más glucocorticoides se libera dentro de unas 15 o 14 horas, y/o iii) el importe de uno o más glucocorticoides en la primera parte de la composición es relativamente alta. En tales situaciones, uno o más de los siguientes requisitos pueden ser aplicables.

tiempo después de la prueba de disolución	% equivalentes de hidrocortisona liberada (basada en el contenido total de la composición)
dentro de 8 horas	al menos aproximadamente 50%
dentro de 6 horas	al menos aproximadamente 50%
dentro de 5 horas	al menos aproximadamente 50%

Las figuras 15 a 18 muestran diferentes patrones de liberación que están dentro del alcance de la presente invención.

*Liberación de la segunda parte*

La liberación de la segunda parte del uno o más glucocorticoides normalmente comienzan después de la administración. Sin embargo, puede haber situaciones en las que se obtiene un cierto tiempo de retraso, por ejemplo, si la segunda parte de la composición está en la forma de comprimidos o gránulos con recubrimiento entérico. Con respecto a la liberación, las realizaciones específicas cumplen uno o más de los requisitos que se dan en la siguiente tabla.

tiempo después de la prueba de disolución	% equivalentes de hidrocortisona liberada (basada en el contenido de la segunda parte)	% equivalentes de hidrocortisona liberados por hora (basados en el contenido total de la composición)
tiempo en torno de 1 a 8 horas	de aproximadamente 3 a aproximadamente 15%, tal como, por ejemplo, de aproximadamente 3 a aproximadamente 10%	desde aproximadamente 1,5 a aproximadamente 15%, tal como, por ejemplo, de aproximadamente 3 a aproximadamente 15%
tiempo en torno de 1 a 10 horas	de aproximadamente 3 a aproximadamente 15%, tal como, por ejemplo, de aproximadamente 3 a aproximadamente 10%	desde aproximadamente 1,5 a aproximadamente 15%, tal como, por ejemplo, de aproximadamente 3 a aproximadamente 15%
tiempo en torno de 1 a 12 horas	de aproximadamente 3 a aproximadamente 15%, tal como, por ejemplo, de aproximadamente 3 a aproximadamente 10%	desde aproximadamente 1,5 a aproximadamente 15%, tal como, por ejemplo, de aproximadamente 3 a aproximadamente 15%

En una realización específica i) de aproximadamente 3 a aproximadamente 15% de los equivalentes de hidrocortisona contenidos en la segunda parte son liberados por hora durante un periodo de tiempo de 1 a aproximadamente 6 horas, ii) de aproximadamente 3 a aproximadamente 10% de los equivalentes de hidrocortisona contenidos en la segunda parte se liberan por hora durante un periodo de tiempo de aproximadamente 6 a aproximadamente 10 horas, y iii) de aproximadamente 3 a aproximadamente 7,5% de los equivalentes de hidrocortisona contenidos en la segunda parte se liberan por hora durante un periodo de tiempo de aproximadamente 10 a aproximadamente 12 horas después del inicio de la prueba de disolución como se define aquí.

Es bien conocido que la liberación de la sustancia activa de algunas formulaciones de liberación prolongada (por ejemplo, comprimidos) de la matriz puede ser muy lenta especialmente si la liberación está diseñada como una liberación de 24+-horas. En tales casos puede ser necesario estimar la cantidad total de equivalentes de hidrocortisona en la composición con el fin de determinar el contenido de la segunda parte. De acuerdo con ello, la cantidad de equivalentes de hidrocortisona de la segunda parte de la composición puede, en su caso, determinarse como  $(H_{total} - H_{primera\ parte})$ , en el que  $H_{total}$  es la cantidad total de equivalentes de hidrocortisona liberada dentro de las 24 horas después del inicio de la prueba definida arriba y  $H_{primera\ parte}$  es la cantidad de equivalentes de hidrocortisona de la primera parte de la composición que se determina como se define aquí.

#### *Substancia activa*

En el presente contexto, el término "glucocorticoide" o "glucocorticosteroide" pretende denotar un glucocorticoide terapéutico, profiláctico y/o diagnósticamente activo o un glucocorticoide que tiene un efecto fisiológico. El término pretende incluir el glucocorticoide en cualquier forma adecuada tal como por ejemplo una sal farmacéuticamente aceptable, complejo, solvato, éster, metabolitos activos o profármaco del mismo en cualquier forma física tal como, por ejemplo, en forma de cristales, amorfos o una forma polimorfa o, si procede, en cualquier forma estereoisómera incluyendo cualquier forma enantiomérica o racémica, o una combinación de cualquiera de los anteriores. El glucocorticoide puede ser un glucocorticoide sintético.

El glucocorticoide contenido en una composición de acuerdo con la invención es hidrocortisona.

Como la primera parte del glucocorticoide está destinada para su liberación inmediata, la liberación y/o absorción puede tener lugar ya en la cavidad oral en el caso de que la composición se administra por vía oral. En tales casos, el glucocorticoide de elección para la primera parte puede no ser hidrocortisona (como tal) o la cortisona ya que estas dos sustancias activas tienen un sabor amargo. Sin embargo, estas sustancias se pueden emplear siempre que se obtenga un enmascaramiento del sabor suficiente. En el apartado relativo a "excipientes farmacéuticamente aceptables", enmascaramiento del sabor se discute en más detalle. Por consiguiente, el uno o más glucocorticoides de la primera parte pueden tener un sabor aceptable, puede ser sin sabor o el gusto puede ser eficazmente enmascarado.

El glucocorticoide de la primera parte (como se ha analizado anteriormente) es hidrocortisona.

Con respecto a la segunda parte, el glucocorticoide es hidrocortisona.

#### *Vías de administración - dosificaciones*

La composición farmacéutica de la divulgación se puede administrar por una vía de administración adecuada. Normalmente, la vía oral es preferida debido a la conveniencia para el paciente, pero en el caso de que la primera y la segunda parte de la composición son una forma de dosificación diferente, la primera parte de la composición adecuada puede ser diseñada para ser administrada a través de una mucosa en la cavidad oral, la cavidad nasal, el recto, la mucosa gastrointestinal, o vía pulmonar, bronquial o de la mucosa respiratoria y epitelios.

Especialmente para progreso muy rápido de acción, la administración especialmente a través de la mucosa de la cavidad oral es adecuada. Las figuras 19 y 20 muestran los sitios o la administración de mucosa oral adecuados para su uso. Cuatro sitios bien definidos se pueden utilizar, es decir, administración "bucal" que incluye el término de administración "labial" y se utiliza para la administración de una composición farmacéutica a una mucosa entre las encías (gingiva) y el interior de las mejillas; administración "sublingual" que se refiere a la administración de una composición farmacéutica bajo la lengua; administración "palatal" que se refiere a la administración de una composición farmacéutica para el disco y/o paladar blando; y administración "gingival" que se refiere a la administración de una composición farmacéutica para la parte de encía superior y/o inferior.

En los casos en que se requiere un progreso muy rápido de acción, se prefiere la vía de administración bucal para la primera parte de la composición, es decir, por administración de una composición a la mucosa oral entre las encías y el interior de las mejillas y permitiendo así la absorción que tendrá lugar a partir de dos sitios, a saber, la mucosa gingival y la mucosa bucal.

En los casos en que se utilizan diferentes formas de dosificación para la primera y la segunda parte de la composición, la composición final se presenta normalmente y ventajosamente como un kit.

5 Sin embargo, en una realización específica de la invención, la composición farmacéutica es una forma de dosificación que incluye tanto la parte de liberación inmediata y la parte de liberación prolongada. Tales composiciones son especialmente adecuadas para su uso en un tratamiento a largo plazo ya que la composición preferiblemente está diseñada para ser administrada una vez al día. Sin embargo, puede haber situaciones (por ejemplo, debido a la actividad física, el estrés, etc.) donde el paciente puede necesitar una dosis suplementaria de glucocorticoides. En tales situaciones, una dosis por separado de la parte de liberación inmediata que conduce a un progreso rápido se puede administrar al paciente.

15 Una composición de acuerdo con la presente invención tiene por objeto una frecuencia de administración una vez al día. En el presente contexto, el término "una vez al día"/"de una vez diariamente" pretende significar que solamente es necesario administrar la composición farmacéutica una vez al día con el fin de obtener una respuesta terapéutica y/o profiláctica adecuada; sin embargo, cualquier administración puede comprender la administración de más de una unidad de dosificación, tal como, por ejemplo, 2-4 unidades de dosificación o diferentes unidades de dosificación (por ejemplo, las comprimidos y las láminas).

20 Como se mencionó anteriormente, una composición farmacéutica de la invención está diseñada en general para ser administrada una vez al día para imitar el ritmo circadiano de cortisol en plasma. Con el fin de conseguir un perfil de tiempo de concentración en suero fisiológico completamente de cortisol in vivo, un aumento significativo de los niveles séricos bajos/indetectables de cortisol tiene que lograrse en aproximadamente 4:00 de la mañana. Esto no se puede lograr con una precisión adecuada, con una formulación farmacéutica de liberación retardada administrada a la hora de acostarse debido a la gran variación dentro de y entre los individuos en el tiempo de tránsito gastrointestinal (especialmente el tiempo de tránsito de colon). Por lo tanto, una formulación de este tipo con un tiempo objetivo para la absorción para empezar a las 4:00 de la mañana resultará en una alta variabilidad en el inicio de la absorción y algunos pacientes experimentarían alto pico de valor en el suero antes de la noche, así como más tarde.

30 Por lo tanto la presente invención tiene como objetivo proporcionar al paciente una absorción rápida a fin de obtener los niveles de cortisol en suero adecuados y fisiológicos tan pronto como sea posible por la mañana temprano. La presente invención proporcionará una absorción rápida que permitirá alcanzar concentraciones séricas clínicamente significativas de cortisol (>200 nmol/L) dentro de 30 min. Esto se puede lograr mediante la presente nueva preparación oral de liberación inmediata o por administración transbucal parenteral como se demuestra en los ejemplos a continuación. Por otra parte, una combinación de una liberación inmediata y una liberación prolongada también se puede lograr mediante el uso de una sola composición tal como se ejemplifica en el presente documento. Por consiguiente, cuando uno o más glucocorticoides se administran en una composición o kit de acuerdo con la presente descripción, se obtiene una concentración plasmática-perfil de tiempo que se sincroniza con los ritmos circadianos biológicos de glucocorticoides. En el presente contexto los términos "sincronizar" o "imitar" se usan para referirse a situaciones en las que el perfil de nivel en suero de glucocorticoides después de la administración de una composición o kit de acuerdo con la presente descripción tiene una forma similar a la de un sujeto humano normal sano, al menos, por un período de tiempo correspondiente a 0,5 a 6 horas después de la administración (es decir, si la composición o kit se administra a las 6 de la mañana, el perfil en suero de glucocorticoides del paciente debe esencialmente tener la misma forma que la de un sujeto sano medido en el periodo de tiempo correspondiente a las 6.30 de la mañana hasta el mediodía).

50 El monitoreo actual de la terapia de reemplazo de glucocorticoides con hidrocortisona es engorroso y no es factible. Durante la administración b.i.d. (es decir, dos veces al día) dos picos aparecerán con niveles bajos o indetectables de suero de cortisol en el medio. Una administración más frecuente producirá un perfil diurno más fisiológico, pero seguirá teniendo los valores máximo y mínimo. La relevancia clínica de estas curvas está, por tanto, no bien establecida. Sin embargo, la administración de una composición de la invención con una parte de liberación inmediata (IR) y una parte de liberación prolongada (ER) producirá un perfil que está bien establecido en la fisiología humana normal. Esto abrirá la posibilidad de adaptación de la dosis a las necesidades de cada individuo con el fin de conseguir un perfil de suero diurno con valores objetivo como se demuestra en la siguiente tabla.

60 En realizaciones preferidas, una composición farmacéutica de la presente invención está diseñada para la administración una vez al día por la mañana. Típicamente, la composición se administra en el momento de despertar, es decir, desde las 4 hasta el mediodía, desde las 4 hasta las 10, desde las 4 hasta las 9, desde las 5 hasta las 8 o desde las 6 hasta las 8, más típicamente desde las 6 hasta las 8 de la mañana. La composición también está diseñada para proporcionar un intervalo de 6-9 h "libre de glucocorticoides", que significa niveles bajos o indetectables de suero de glucocorticoides (correspondiente a <50 nmol/l cortisol) por la tarde y por la noche.

65 En general, la dosificación de los glucocorticoides presentes en una composición según la invención depende, entre otras cosas, de la sustancia específica de drogas, la edad y condición del paciente y de la

enfermedad a tratar.

Los glucocorticoides de la primera y la segunda parte de la composición deben incluir cada uno una dosis diaria de hidrocortisona equivalente de 5 a 50 mg. A efectos de comparación, se proporciona una tabla en el presente documento que describe la dosis equivalente de miligramos de los diversos glucocorticoides. Por lo tanto, podrían utilizarse otras formas de glucocorticoides sintéticos en dosis equivalentes. Normalmente, una composición farmacéutica de acuerdo con la presente descripción contiene una cantidad total de equivalentes de hidrocortisona expresados como la hidrocortisona en la composición de aproximadamente 1 a aproximadamente 80 mg. En realizaciones específicas, la cantidad total de equivalentes de hidrocortisona en la composición es de aproximadamente 1 a aproximadamente 75 mg tales como, por ejemplo, de aproximadamente 1 a aproximadamente 70 mg, de aproximadamente 5 a aproximadamente 60 mg, de aproximadamente 5 a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 5 a aproximadamente 40 mg o de aproximadamente 10 a aproximadamente 30 mg.

Más específicamente, los intervalos de dosis diarias normales son los siguientes

Hidrocortisona	1-30 mg
Cortisona	1-20 mg
Betametasona	1-20 mg
Prednisolon	1-10 mg
Dexametasona	0,1-2 mg
Fludrocortisona	0,05-5 mg
Prednisona	10-50 mg
Metilprednisolona	2-20 mg

Una composición de acuerdo con la invención que contiene una dosis para la administración una vez al día como se describe anteriormente está diseñada para proporcionar los niveles en suero que se describen en la siguiente tabla (el rango estrecho es el intervalo preferido, pero debido a variaciones individuales, el nivel en suero dentro de la gama más amplia también es satisfactoria). Las concentraciones séricas que se indican a continuación, se dan en términos de equivalentes de hidrocortisona. En el caso de que se utiliza otro glucocorticoide que la hidrocortisona, un experto en la técnica sabrá cómo determinar los niveles séricos adecuados (cf. la orientación dada en el presente documento anteriormente).

Horas tras la administración	Concentración de suero (nmol/L) - ancho	Concentración de suero (nmol/L) - estrecho
Dentro de los primeros 45 min tal como, p.ej., dentro de los primeros 30 o 20 min	200 o más	200 o más
2h	100-1000	400-700
6h	100-600	200-400
10 h	50-400	100-300
14 h	50-300	50-200
18 h	50-100	<50

Por consiguiente, cuando el glucocorticoide se da en dos partes diferentes como dosis única al mismo tiempo se obtiene un perfil de concentración plasmática-tiempo que esencialmente está sincronizado con los ritmos circadianos biológicas de glucocorticoide. Se prefiere que el glucocorticoide se libera de manera tal que proporcione niveles en suero como se muestra a continuación:

Horas tras la administración	Concentración de suero (nmol/L)
dentro de 30 min	200 o más
2h	400-700
6h	200-400
10 h	100-300
14 h	50-200
18 h	<50

Las preparaciones farmacéuticas se consideran como un medicamento diario a ser administradas al despertar, por lo general entre las 6 y las 8 horas de la mañana. Están por lo tanto también diseñadas para proporcionar niveles séricos de 6-9 h libres de glucocorticoides en el intervalo de <50 nmol/l a últimas horas de la tarde la noche, durante las cuales no habría que administrar glucocorticoide extraño al paciente.

*Formas de dosificación farmacéuticas*

Como se desprende de lo anterior, una composición de acuerdo con la invención está diseñada para la administración oral. En el caso de un kit de acuerdo con la invención, el componente de liberación prolongada se diseña adecuadamente para la administración oral y la parte de liberación inmediata puede ser diseñada para cualquier vía de administración adecuada, preferiblemente a través de una mucosa. En aspectos preferidos, una composición o un kit de acuerdo con la presente descripción está diseñada para la administración oral, es decir, la administración por la ingesta oral o a la cavidad oral.

Más adecuadamente, una composición farmacéutica y al menos el componente de liberación prolongada de un kit de acuerdo con la presente descripción es en forma de una forma de dosificación sólida tal como, por ejemplo, gránulos, perlas, gránulos y polvos.

Una composición y los componentes individuales de un kit de acuerdo con la invención se presenta normalmente como formas de dosificación unitaria, incluyendo comprimidos, cápsulas o bolsitas. Con respecto a la parte de liberación inmediata o componente de un kit de acuerdo con la invención puede ser presentado como una forma de dosificación diferente unidad que incluye, por ejemplo, de lámina delgada para la aplicación a la mucosa oral, soluciones para aplicación a través de un dispositivo adecuado, tal como, por ejemplo, un aerosol para la mucosa oral o nasal, un inhalador o inhalador de polvo para la aplicación a través de mucosa pulmonar, bronquial o respiratoria y epitelios, supositorios u otra composiciones adecuadas para la administración a la mucosa rectal o se puede presentar en forma de comprimidos de liberación inmediata incluso comprimidos masticables, comprimidos para chupar, comprimidos efervescentes, comprimidos fundibles, pastillas o se pueden presentar en una forma de tipo escarcha.

En principio, cualquier técnica de formulación relevante para la preparación de una composición oral de liberación controlada se puede aplicar para la parte de liberación prolongada de la composición. Tales composiciones incluyen, por ejemplo, sistemas de administración de fármacos controlada por difusión, sistemas de administración de fármacos controlada por presión osmótica, que erosionan los sistemas de administración de fármacos, etc. Por lo tanto, la composición puede estar en forma de dosificación sólo o múltiple de unidades o una forma destinada a ser utilizada como tales. De la misma manera, cualquier técnica de formulación relevante para la preparación de composiciones farmacéuticas se puede aplicar cuando la formulación de la parte de liberación inmediata de una composición o un kit de acuerdo con la descripción. Una persona experta en el arte de las técnicas farmacéuticas de formulación puede encontrar orientación en el manual Remington's Pharmaceutical Sciences y en los Ejemplos de este documento.

En lo siguiente, se da una breve reseña de las técnicas de formulación de liberación inmediata y extendida generales con el objetivo de obtener el tipo de perfil de disolución descrito en el presente documento para la parte de liberación prolongada. En las composiciones descritas abajo, un experto en la técnica sabrá cómo incorporar una parte que da lugar a una liberación inmediata de la hidrocortisona.

*Liberación inmediata de parte de una composición de acuerdo con la invención*

La parte de liberación inmediata comprende un glucocorticoide como sustancia activa normalmente junto con uno o más vehículos farmacéuticamente excipientes o vehículos (en adelante también denominados "vehículos de liberación inmediata") para proporcionar una liberación rápida/disolución del glucocorticoide in vitro y, después de la administración de composición farmacéutica aceptable a un paciente, una rápida disolución del glucocorticoide en el sitio de administración, tales como, por ejemplo, en la cavidad oral o en el tracto gastrointestinal y una rápida absorción del glucocorticoide in vivo. Uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables empleados para la parte de liberación inmediata son ya sea inherentes o pueden contribuir a una liberación rápida. Sin embargo, no están destinados a retrasar o retardar la liberación de cualquier manera.

El vehículo de liberación inmediata comprende excipientes farmacéuticos adecuados y presenta el glucocorticoide al medio de disolución in vitro e in vivo de una manera que proporciona una rápida disolución de glucocorticoides. La parte de liberación inmediata se formula mediante técnicas de por sí conocidas, tales como por ejemplo:

Partículas finamente divididas/micronizadas del glucocorticoide se mezclan a fondo con un excipiente farmacéuticamente aceptable soluble en agua tal como por ejemplo lactosa, manitol o cualquier otro excipiente adecuado y, opcionalmente después de la granulación con un líquido de granulación adecuado, secado y molido, mezclado opcionalmente con un aglomerante adecuado disgregante, lubricante, agentes aromatizantes, colores u otros agentes adecuados y formado en una parte de liberación inmediata adecuada de la composición. La parte de liberación inmediata se puede formar por compresión en una capa separada de un comprimido en capas o como la capa exterior de un comprimido recubierto seco.

Otra manera de formular la parte de liberación inmediata es disponer primero una solución del glucocorticoide en un excipiente farmacéutico adecuado, tal como por ejemplo lactosa, manitol o cualquier otro excipiente adecuado y llevar a cabo como anteriormente o primero hacer una solución sólida del glucocorticoide en

un excipiente adecuado tal como por ejemplo polietilenglicol, un poloxámero adecuado o cualquier otro excipiente adecuado y proceder como anteriormente.

5 La parte de liberación inmediata también puede estar en una forma de una mezcla en polvo o un granulado de polvo y se mezcla con una parte de liberación prolongada y se dispensa en una cápsula o una bolsita. También se puede formular en pequeñas bolitas y se mezcla con gránulos de liberación prolongada y se dispensa en cápsulas. La mezcla de la parte de liberación inmediata y gránulos de liberación prolongada pueden, después de la mezcla con excipientes farmacéuticos adecuados a una mezcla homogénea, comprimirse en comprimidos.

10 En otra realización de la invención, la parte de liberación inmediata puede formularse mediante el recubrimiento de un comprimido de liberación prolongada del glucocorticoide o comprimidos de liberación prolongada con un recubrimiento de disolución rápida que contenga el glucocorticoide.

15 Como se ha mencionado anteriormente, la parte de liberación inmediata o componente puede también ser una unidad de dosificación separada tal como, por ejemplo, una composición de mucoadhesivo, por ejemplo, en forma de una lámina delgada para la aplicación bucal o por ejemplo, para la aplicación a la otra mucosa oral.

20 También puede ser en forma de una forma de dosificación destinada a la administración a la cavidad nasal, tal como, por ejemplo, una composición de pulverización nasal o puede estar diseñada para la administración rectal, tales como, por ejemplo, una composición rectal sólida como un supositorio, o una composición rectal semi-sólida como un rectiol o una composición rectal fluida como una solución rectal.

25 Para la administración a la mucosa pulmonar, bronquial o respiratoria y epitelios la composición puede estar en forma de un inhalador o un inhalador de polvo.

*Parte de liberación prolongada de una composición de acuerdo con la invención*

30 La parte de liberación prolongada comprende un glucocorticoide como sustancia activa en un excipiente o vehículo (en lo sucesivo también denominado "vehículo de liberación prolongada") farmacéuticamente aceptables para proporcionar liberación prolongada/disolución del glucocorticoide in vitro y, después de la administración de la composición farmacéutica a un paciente, una disolución extendida del glucocorticoide en el tracto gastrointestinal y una absorción prolongada del glucocorticoide in vivo.

35 El vehículo de liberación prolongada comprende excipientes farmacéuticos adecuados y presenta el glucocorticoide al medio de disolución in vitro e in vivo de una manera que proporciona la disolución del glucocorticoide a una velocidad adecuada durante un período de tiempo prolongado. La cinética de liberación puede seguir el orden cero, primer orden o un orden mixto primero y de cero. Ejemplos de diferentes tecnologías de liberación prolongada son, por ejemplo, unidades individuales y múltiples unidades (por ejemplo, comprimidos matriciales, comprimidos de matriz recubiertos, comprimidos en capas, unidades de capas múltiples recubiertas, etc.) (por ejemplo, unidades que tienen un recubrimiento de liberación prolongada, unidades que tienen una matriz de liberación prolongada, unidades que tienen un revestimiento de compresión de liberación prolongada, unidades que tienen un revestimiento de multicapas, etc.). A continuación se da una descripción de las técnicas de formulación de liberación prolongada aplicables generales. En las composiciones descritas a continuación, un experto en la técnica sabrá cómo incorporar una parte de liberación inmediata que da lugar a una liberación relativamente rápida de los uno o más glucocorticoides. A modo de ejemplo una parte de este tipo puede ser incorporada en una capa de recubrimiento más externa que comprende el glucocorticoide para la liberación inmediata, que puede incorporarse en una capa separada en una tableta de dos o de varias capas o se puede incorporar en la forma de gránulos formulados sin agentes retardantes de liberación.

50 El glucocorticoide también puede estar incrustado en una matriz de gel hidrófilo hinchado del que el glucocorticoide se libera por difusión a través y la erosión de la matriz. Tales matrices comprenden habitualmente material de celulosa modificado tales como, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa en una mezcla con excipientes farmacéuticos adecuados y se formulan en comprimidos. Como ejemplos de otros excipientes adecuados para matrices de gel hidrófilo se puede mencionar, sin estar limitado a ellos, varios copolímeros de ácido metacrílico, polioxitilenos de alto peso molecular y poloxámeros.

55 El glucocorticoide también se puede formular en una forma sólida, tal como por ejemplo una tableta o pastilla, con propiedades de disolución adecuadas y después revestidas con una membrana de control de velocidad de liberación, tal como por ejemplo una membrana de control de velocidad de difusión de la sustancia activa a través de la membrana o a través de poros en la membrana. Tales membranas pueden, por ejemplo ser de acetato de celulosa o cualquier otro excipiente formador de membranas adecuado que contiene opcionalmente una sustancia de formación de poros soluble en agua tal como, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, azúcar, cloruro de sodio o cualquier otra sustancia soluble en agua adecuada y opcionalmente plastificantes.

60 En realizaciones específicas, una composición farmacéutica de acuerdo con la invención está en la forma de un comprimido, en el que uno o más glucocorticoides de la primera parte se proporcionan como un revestimiento.

65

En otra realización específica, uno o más de los glucocorticoides de la parte primera y la segunda se proporcionan como gránulos, perlas o polvos.

Por consiguiente, los medios de la administración pueden ser una formulación para la administración oral tanto de la parte de liberación inmediata y la parte de liberación prolongada. Por ejemplo, la composición para la administración oral puede ser un comprimido que comprende la primera parte (liberación inmediata) recubierta fuera de la segunda parte (liberación prolongada). La composición para la administración oral también puede ser una cápsula que comprende la primera parte de la composición o los componentes de un kit de acuerdo con la invención.

#### *Excipientes farmacéuticamente aceptables*

En el presente contexto se pretende que los términos "excipientes farmacéuticamente aceptables" denoten cualquier material, que sea inerte en el sentido de que sustancialmente no tiene ningún efecto terapéutico y/o profiláctico por sí. Tal excipiente puede ser añadido con el propósito de hacer posible la obtención de un producto farmacéutico, composición cosmética y/o alimenticia, que tiene propiedades técnicas aceptables.

Los ejemplos de excipientes adecuados para uso en una composición o kit de acuerdo con la invención incluyen cargas, diluyentes, disgregantes, aglutinantes, lubricantes, etc., o mezclas de los mismos. Como se utilizan las partes individuales de una composición o kit de acuerdo con la invención para diferentes propósitos (por ejemplo, liberación inmediata y prolongada), la elección de los excipientes normalmente se hace tras tomar en consideración tales usos diferentes en las consideraciones. Un experto en la técnica sabrá qué tipos de excipientes farmacéuticamente aceptables que son opciones adecuadas en función de la forma de dosificación específica de que se trate. Otros excipientes farmacéuticamente aceptables para uso adecuados son, por ejemplo, agentes acidificantes, agentes, conservantes, antioxidantes, agentes tampón, agentes quelantes, agentes colorantes, agentes complejantes, agentes emulsionantes alcalinizantes y/o agentes solubilizantes, aromas y perfumes, humectantes, agentes edulcorantes, agentes humectantes etc.

Ejemplos de rellenos adecuados, diluyentes y/o aglutinantes incluyen lactosa (por ejemplo, lactosa,  $\alpha$ -lactosa secada por pulverización,  $\beta$ -lactosa, Tabletose®, varios grados de Pharmatose®, Microtose®, o Fast-Floc®), celulosa microcristalina (varios grados de Avicel®, Elcema®, Vivacel®, Ming Tai® o Solka-Floc®), hidroxipropilcelulosa, L-hidroxipropilcelulosa (sustitución baja), metilcelulosa de hidroxipropil (HPMC) (por ejemplo, Methocel E, F y K, Metolosa SH de Shin-Etsu, Ltd, tal como, por ejemplo, los grados 4000 cps de Methocel E y Metolosa 60 SH, los grados 4000 cps de Methocel F y Metolosa 65 SH, el 4000,

15.000 y 100.000 cps grados de Methocel K, y el 4000, 15.000, 39.000 y 100.000 grados de Metolosa 90 SH), polímeros de metilcelulosa (tal como, por ejemplo, Methocel A, Methocel A4C, Methocel A15C, Methocel A4M), hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, carboximetileno, carboximetilhidroxietilcelulosa y otros derivados de celulosa, sacarosa, agarosa, sorbitol, manitol, dextrinas, maltodextrinas, almidones o almidones modificados (incluyendo almidón de patata, almidón de maíz y almidón de arroz), fosfato de calcio (por ejemplo, fosfato de calcio, fosfato ácido de calcio, hidrato de fosfato dicálcico básico), sulfato de calcio, carbonato de calcio, alginato de sodio, colágeno, etc.

Los ejemplos específicos de diluyentes son, por ejemplo carbonato de calcio, fosfato de calcio dibásico, tribásico fosfato de calcio, sulfato de calcio, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextranos, dextrina, dextrosa, fructosa, caolín, lactosa, manitol, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, sacarosa, azúcar, etc.

Entre los ejemplos específicos de disgregantes están, por ejemplo, ácido algínico o alginatos, celulosa microcristalina, celulosa hidroxipropil y otros derivados de celulosa, croscarmelosa sódica, crospovidona, polacrilina potásica, almidón glicolato sódico, almidón, almidón pregelatinizado, almidón carboximetil (por ejemplo Primogel® y Explotab®) etc.

Los ejemplos específicos de aglutinantes son, por ejemplo, acacia, ácido algínico, agar, carragenano de calcio, carboximetilcelulosa de sodio, celulosa microcristalina, dextrina, etilcelulosa, gelatina, glucosa líquida, goma guar, metilcelulosa de hidroxipropil, metilcelulosa, pectina, PEG, povidona, almidón pregelatinizado, etc.

Los deslizantes y lubricantes también pueden estar incluidos en la composición. Los ejemplos incluyen ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio u otro estearato metálico, talco, ceras y glicéridos, aceite mineral ligero, PEG, behenato de glicerilo, sílice coloidal, aceites vegetales hidrogenados, almidón de maíz, fumarato estearil de sodio, polietilenglicoles, sulfatos de alquilo, benzoato de sodio, acetato de sodio etc.

Otros excipientes que pueden incluirse en una composición o forma de dosificación sólida de la invención son, por ejemplo, agentes aromatizantes, agentes colorantes, agentes enmascaradores del sabor, agentes de ajuste del pH, agentes buffer, conservantes, agentes estabilizantes, antioxidantes, agentes humectantes, agentes de humedad de ajuste, agentes tensioactivos, agentes de suspensión, agentes potenciadores de absorción, agentes

para liberación modificada, etc.

La composición de acuerdo con la invención también se puede revestir con un recubrimiento de lámina, un recubrimiento entérico, un recubrimiento de liberación modificada, una capa protectora, un revestimiento anti-adhesivo etc.

Una composición de acuerdo con la invención (o parte del mismo) también se puede recubrir con el fin de obtener las propiedades adecuadas, por ejemplo, con respecto a la liberación prolongada de uno o más glucocorticoides. El recubrimiento también se puede aplicar como una lámina fácilmente soluble que contiene uno o más glucocorticoides para liberación inmediata. El recubrimiento también se puede aplicar con el fin de enmascarar cualquier sabor inadecuado de los uno o más glucocorticoides. El recubrimiento se puede aplicar en formas de dosificación de una sola unidad (por ejemplo, comprimidos, cápsulas) o puede ser aplicado en una forma de dosificación polydepot o en sus unidades individuales.

Materiales de revestimiento adecuados son, por ejemplo, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polímeros acrílicos, etilcelulosa, ftalato de acetato de celulosa, ftalato de acetato de polivinilo, ftalato de metilcelulosa de hidroxipropil, alcohol polivinílico, carboximetilcelulosa de sodio, acetato de celulosa, acetato ftalato de celulosa, gelatina, copolímero de ácido metacrílico, polietilenglicol, goma laca, sacarosa, dióxido de titanio, cera de carnauba, cera microcristalina, monoestearato de glicerilo, zeína.

Los plastificantes y otros ingredientes se pueden añadir en el material de revestimiento. La misma o diferente sustancia activa también se puede añadir en el material de revestimiento.

#### *Enmascaramiento del sabor*

En general, es difícil en la mayoría de los casos preparar una formulación para la mucosa oral o la administración nasal con seguridad satisfactoria y estabilidad de un fármaco que tiene propiedades irritantes o capaces de formar agregados moleculares, aunque depende del tipo de fármaco utilizado. En el caso de la hidrocortisona, la base tiene un sabor amargo distintivo y una formulación que tiene que ser de sabor enmascarado con el fin de ser aplicable para un uso repetido.

El agente de enmascaramiento del sabor puede ser un mentol, un caramelo de menta, un vainillina, o un compuesto a base de terpeno. Además, el agente de enmascaramiento del sabor puede ser un edulcorante artificial, por ejemplo, sorbitol, xilitol o aspartame. El enmascaramiento del sabor se puede conseguir también mediante microencapsulación del glucocorticoide como partículas. Esto se logra, por ejemplo, con compuestos a base de lecitina. El agente de enmascaramiento de sabor se mezcla cuidadosamente con el fármaco activo con el fin de estar presente tanto en la superficie y dentro de la formulación de la administración. El enmascaramiento del sabor se puede conseguir también mediante la formación de complejos de inclusión con ciclodextrinas.

Ejemplos típicos del compuesto de ciclodextrina son alfa.-ciclodextrina, beta.-ciclodextrina, gamma.-ciclodextrina, hidroxipropilo .beta.-ciclodextrina, dimetil beta.-ciclodextrina, maltosil beta.-ciclodextrina y sulfato de beta.-ciclodextrina. Particularmente preferidos son alfa.-ciclodextrina, beta.-ciclodextrina y gamma.-ciclodextrina. Estos compuestos de ciclodextrina se pueden utilizar solos o en combinación.

La cantidad de compuesto de ciclodextrina a utilizar puede variar con su solubilidad y la concentración de hidrocortisona. Sin embargo, es deseable que la cantidad de compuesto de ciclodextrina sea de 0,5 a 4,0 moles, preferiblemente de 2,0 a 4,0 moles, tanto como el mol de hidrocortisona.

#### *Aspecto del método*

Una composición farmacéutica o un kit de acuerdo con la invención es adecuado para uso en el tratamiento de un sujeto tal como un mamífero incluyendo un ser humano que padece un trastorno de la deficiencia de glucocorticoides.

Trastornos por deficiencia de glucocorticoides, a ser tratados de acuerdo con la invención puede ser una insuficiencia suprarrenal primaria, secundaria, o terciaria. Cualquier otra condición médica, en la que se indica la administración de glucocorticoides crónica, también se puede tratar de acuerdo con la invención, tales como, por ejemplo, enfermedades inflamatorias sistémicas como la enfermedad inflamatoria del intestino, artritis reumatoide, así como otras enfermedades reumatoides sistémicas.

En un aspecto separado, la divulgación se refiere a un método para tratar un sujeto que padece de un trastorno de deficiencia de glucocorticoides, el método comprende administrar al sujeto una primera cantidad efectiva de hidrocortisona que lleva a un aumento rápido en el nivel en suero de glucocorticoides y una segunda cantidad eficaz de hidrocortisona que lleva a una concentración en suero eficaz de la hidrocortisona durante un período prolongado de tiempo de al menos aproximadamente 8 horas.

La cantidad efectiva primera y la segunda de la hidrocortisona puede administrarse sustancialmente de forma simultánea (es decir, dentro de un período de tiempo de como máximo 10 min, preferiblemente dentro de 5 min) o secuencialmente (con un lapso de tiempo de aproximadamente 10 min a alrededor de 1 hora).

5 Por administración de las cantidades primera y segunda de uno o más glucocorticoides, se obtienen los siguientes niveles séricos (expresados como hidrocortisona):  
dentro de 45 min, preferiblemente dentro de 30 min o dentro de 20 min después de la administración de la primera cantidad efectiva de uno o más de los glucocorticoides el nivel en suero es al menos aproximadamente 200 nmol/l, aproximadamente 2 horas después de la administración de la primera cantidad efectiva de uno o más de los glucocorticoides el nivel sérico está en un intervalo de aproximadamente 200 a aproximadamente 1000 nmol/l, preferiblemente en un intervalo de aproximadamente 400 a aproximadamente 700 nmol/l, aproximadamente 6 horas después de la administración de la primera cantidad efectiva de uno o más de los glucocorticoides el nivel sérico está en un intervalo de aproximadamente 200 a aproximadamente 600 nmol/l., preferiblemente en un intervalo de aproximadamente 200 a aproximadamente 400 nmol/l, aproximadamente 10 horas después de la administración de la primera cantidad efectiva de uno o más de los glucocorticoides el nivel sérico está en un intervalo de aproximadamente 50 a aproximadamente 400 nmol, preferiblemente en un intervalo de aproximadamente 100 a aproximadamente 300 nmol/l, aproximadamente 14 horas después de la administración de la primera cantidad efectiva de uno o más de los glucocorticoides el nivel en suero es en más de aproximadamente 300 nmol/l, preferiblemente en más de aproximadamente 200 nmol/l, tal como en un intervalo de aproximadamente 50 a aproximadamente 200 nmol/l, alrededor de 18 horas después de la administración de la primera cantidad efectiva de uno o más de los glucocorticoides el nivel en suero es menor de aproximadamente 100 nmol/l, preferiblemente menos de aproximadamente 50 nmol/l.

25 Con el fin de obtener un perfil de suero que - al menos durante períodos específicos de tiempo, tales como, por ejemplo, por la mañana- imita el de un sujeto sano tal como un humano, la cantidad eficaz primera y segunda de uno o más glucocorticoides se administran al despertar por la mañana entre las 4 de la mañana y el mediodía, como, por ejemplo, entre las 5:00 y el mediodía, 6:00-10:00, 6:00-9:00, 6:00-8:00.

30 El nivel de suero obtenido después de la administración de la cantidad primera y la segunda de la hidrocortisona imita en un período de tiempo correspondiente a desde aproximadamente 0,5 a 1 a aproximadamente 6,5-7 horas después de la administración de la primera cantidad eficaz de uno o más glucocorticoides el nivel sérico de cortisol de un sujeto sano por la mañana desde las 6:00 hasta el mediodía, y por lo general un nivel en suero sustancialmente por glucocorticoides libre de 3 horas se obtiene a diario en un periodo de tiempo de alrededor de 22:00 a las 6:00.

35 Las cantidades eficaces primera y la segunda se administran en forma de una composición farmacéutica o kit como se define aquí. Normalmente, las cantidades primera y la segunda deben administrarse al sujeto por la mañana en un estado de ayuno (es decir, sin la ingesta de alimentos por lo menos 4 horas antes de la administración y al menos 0,5 a 1 hora después de la administración y, si la composición de un componente del kit está en forma de un comprimido, se recomienda tomar la composición junto con el agua tal como, por ejemplo, 50-300 ml de agua o aproximadamente 200 ml.

45 *Uso de una composición o un kit de acuerdo con la descripción*

En otro aspecto separado, la descripción se refiere a la utilización de una primera y una segunda cantidad de uno o más glucocorticoides para la preparación de una composición farmacéutica o kit como se define aquí anteriormente el tratamiento de un trastorno de la deficiencia de glucocorticoides y para proporcionar un suero nivel como se define aquí.

## 50 **Leyendas de las figuras**

Figura 1 muestra los resultados del ejemplo 6. Perfil de plasma in vivo. Comprimidos de liberación prolongada, 7 mm de diámetro, fuerza de compresión media, 20 mg de hidrocortisona, administración oral. El sujeto tiene la secreción de glucocorticoides endógena suprimida por glucocorticoides sintéticos.

Figura 2 muestra los resultados del ejemplo 6. Perfil de disolución de la tableta IR-ER

60 Figura 3 muestra los resultados del Ejemplo 11. En el perfil de plasma vivo. comprimidos de liberación prolongada, 7 mm de diámetro, fuerza de compresión media, 20 mg de hidrocortisona, la administración oral y la lámina de capa fina mucoadhesiva 10 mg hidrocortisona, la administración bucal. El sujeto tiene la secreción de glucocorticoides endógena suprimida por glucocorticoides sintéticos.

65 Figura 4 muestra los resultados del Ejemplo 12. En el perfil de plasma in vivo. tableta de liberación prolongada, mm de diámetro 7, fuerza de compresión mediana, 20 mg de hidrocortisona, la administración oral y una solución

de 10 mg de hidrocortisona en 200 ml de agua, la administración oral. El sujeto tiene la secreción endógena de glucocorticoides suprimida por glucocorticoides sintéticos

5 Figura 5 muestra los resultados del Ejemplo 18. El perfil de concentración plasmática de cortisol después de una sola administración de una dosis de la composición A

Figura 6 muestra los resultados del Ejemplo 18. El perfil de concentración plasmática de cortisol después de una sola administración de una dosis de la composición B

10 Figura 7 muestra los resultados del Ejemplo 18. El perfil de concentración plasmática de cortisol después de una sola administración de una dosis de la composición C

15 Figura 8 muestra los resultados del Ejemplo 19. El perfil de concentración plasmática de cortisol después de una sola administración de una dosis de la lámina A. Lámina de capa fina no mucoadhesiva, 6 cm<sup>2</sup>, 10 mg de hidrocortisona, la administración bucal. El sujeto tiene la secreción de glucocorticoides endógena suprimido por glucocorticoides sintéticos.

20 Figura 9 muestra los resultados del Ejemplo 19. El perfil de concentración plasmática de cortisol después de una sola administración de una dosis de la lámina B. Lámina de capa fina no mucoadhesiva, 6 cm<sup>2</sup>, 11,2 mg de acetato de hidrocortisona, administración bucal. El sujeto tiene la secreción de glucocorticoides endógena suprimida por glucocorticoides sintéticos.

25 Figura 10 muestra los resultados del Ejemplo 20. El perfil de concentración plasmática de cortisol después de una sola administración de una dosis de la composición A. Lámina de capa fina mucoadhesiva, 10 mg de hidrocortisona, la administración bucal. El sujeto tiene la secreción de glucocorticoides endógena suprimida por glucocorticoides sintéticos

30 Figura 11 muestra los resultados del Ejemplo 20. El perfil de concentración plasmática de cortisol después de una sola administración de una dosis de la composición A. Lámina de capa fina mucoadhesiva, 10 mg de hidrocortisona, la administración bucal. El sujeto tiene la secreción de glucocorticoides endógena suprimida por glucocorticoides sintéticos

35 Figura 12 muestra los resultados del Ejemplo 21. El perfil de concentración plasmática de cortisol después de una sola administración de una dosis de composición C. mucoadhesivo comprimido de liberación rápida, 10 mg de hidrocortisona, la administración bucal. El sujeto tiene la secreción de glucocorticoides endógena suprimida por glucocorticoides sintéticos

Figura 13 muestra los resultados del Ejemplo 22; curvas de disolución de la composición C del Ejemplo 21

40 Figura 14 muestra los resultados del Ejemplo 22; curvas de disolución de la composición A del Ejemplo 20

45 Figura 15 muestra un objetivo de la liberación in vitro de hidrocortisona (HC) de un producto IR/ER combinado. Parte IR: 30% de la dosis total; parte ER: 70% de la dosis total; parte IR: prensa > 90% dentro de los 20 minutos, Objetivo: 100% lo más rápido posible (dentro de los 15 minutos); parte ER: 90% con una tasa constante durante 14-16 horas (en este ejemplo 15 horas). El 10% restante se libera a una velocidad más baja. La liberación acumulada se muestra.

50 Figura 16 muestra la misma liberación como en la Fig. 15, pero aquí se da como la velocidad de liberación (% liberado por hora)

55 Figura 17 muestra una liberación in vitro objetivo de la hidrocortisona (HC) de un IR 15% y ER 85% producto IR/ER combinado; parte IR: 15% de la dosis total con un 50% liberado en 40 minutos. El resto se libera dentro de 75 minutos; ER parte rápida: el 85% de la dosis total de los cuales el 90% se libera durante 10 horas (el resto a una velocidad más baja); ER parte lenta: el 85% de la dosis total de la cual el 90% se libera durante las 24 horas (el resto a una velocidad más baja)

60 Figura 18 muestra un objetivo de la liberación in vitro de hidrocortisona (HC) de un producto IR/ER combinado; parte IR: 50% de la dosis total; parte ER: 50% de la dosis total; parte IR: 50% de la dosis total con 50% liberado en 40 minutos. El resto se libera dentro de 75 minutos; ER parte rápida: el 50% de la dosis total de los cuales el 90% se libera durante 10 horas (el resto a una velocidad más baja); ER parte lenta: el 50% de la dosis total de los cuales el 90% se libera durante las 24 horas (el resto a una velocidad más baja)

Figuras 19 y 20 son ilustraciones de diferentes sitios de administración dentro de la cavidad oral

65 La invención se ilustra adicionalmente en los siguientes ejemplos no limitativos.

**Materiales**

Los materiales utilizados en los siguientes ejemplos eran

	<i>Nombre comercial</i>	<i>Chemical substance</i>	<i>Fabricante</i>
5	Acetona	USP/NF	
	Betametasona	USP/NF	
10	Fosfato de calcio	USP/NF	
	Carboximetilcelulosa	USP/NF	
	Glutamato de quitosano	USP/NF	
	Crospovidona	USP/NF	
15	Etilcelulosa	USP/NF	
	Hidrocortisona	Ph. Eur., Qual. D	Aventis, Suiza (por Apoteksbolaget)
	Acetato de hidrocortisona	USP/NF	
20	Hidrocortisona 21-sodio de hemisuccinato	Ph. Eur	Aventis, Suiza (por Apoteksbolaget)
	2-OH-propilo- $\beta$ -ciclodextrina		
	Hidroxipropilmetilcelulosa	USP/NF	
	Lactosa	USP/NF	
	Anhidra lactosa	USP/NF	
25	Levomentol	USP/NF	
	Estearato de magnesio	Estearato de magnesio	Kissei, Japón
	Mentol	USP/NF	
30	Metocel E5	Hidroxipropilo- celulosa de metilo	Dow Chemicals, EE.UU (por Colorcon)
	Methocel® KV 100 LV	USP/NF	Dow Chemicals, EE.UU (por Colorcon)
	Celulosa de microcristalina, Avicel® PH-102	USP/NF	FMC Corporation
35	Polvo de parafina	USP/NF	
	PEG 300	USP/NF	
	PEG 6000	Glicol de polietileno	Svenska Hoechst AB
	PEG 400	Glicol de polietileno	Fluka, Suiza
40	Prednisolona	USP/NF	
	Polyox WSR 301	Óxido de polietileno	Dow Chemicals, EE.UU
	Dióxido de silicio, coloidal	USP/NF	
	Silicato de sodio aluminio	USP/NF	
	Fosfato de sodio dihidrógeno	NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> ·2 H <sub>2</sub> O	
45	Fumarato de estearil de sodio	USP/NF	
	Sorbitol	USP/NF	
	Starch 1500®, Colorcon Reino Unido	Almidón pre-gelatinizada	Colorcon Reino Unido
50	Azúcar	USP/NF	
	Semillas de azúcar/almidón	USP/NF	
	Talco	USP/NF	
	Citrato de trietilo	USP/NF	
55	Xylitab 300 Xylisorb 300		Xyrofin Kotka, Finlandia (Danisco Sweeteners Ltd, Reino Unido)
	Xilitol	USP/NF	Roquette, Francia

**Métodos**

Los experimentos in vivo registrados aquí se llevaron a cabo en voluntarios sanos. A las 18:00 y 23:00 del día antes de la administración de la composición de ensayo, la secreción de cortisol endógena fue suprimida por la administración oral de 2 mg de betametasona.

La composición de ensayo se administró a voluntarios sanos. Los voluntarios estaban en estado de ayuno y no se les permitió tomar cualquier alimento hasta el mediodía. En el caso que se administra una tableta, se ingiere

junto con 200 ml de agua. La composición de ensayo se administra a las 8:00-10:00 del día siguiente a la supresión de la secreción endógena de glucocorticoides.

**Ejemplos**

5

**Ejemplo de referencia 1**

**Tableta de matriz porosa de soltar el glucocorticoide por difusión**

10 El siguiente ejemplo se refiere a una matriz porosa de la que el glucocorticoide se libera por difusión. La matriz está recubierta con una lámina que contiene un glucocorticoide fácilmente soluble en agua para su liberación inmediata.

15	Hidrocortisona	20 g
	Lactosa	30 g
	Polvo de parafina	20 g
	Silicato de aluminio de sodio	20 g

20

se mezclaron en seco y se granula con una solución de etanol al 5% de acetato de celulosa

La masa húmeda se fuerza a través de un tamiz, se seca, se muele y se mezcla con

25

Fosfato de calcio 40 g

y finalmente con

30

Estearato de magnesio 3 g

La mezcla se comprime en comprimidos que contienen 20 mg de hidrocortisona usando 7 mm troqueles cóncavos redondos. El peso aproximado del comprimido es 140 mg.

35

Los comprimidos se recubren con una suspensión acuosa que contiene

40	Hidrocortisona 21-sodio de hemisuccinato	10%
	Hidroxipropilmetilcelulosa	3%
	Talco	10%

hasta que el recubrimiento en cada comprimido contenga 6,7 mg de hidrocortisona 21- sodio de hemisuccinato.

45

**Ejemplo de Referencia 2**

**Tableta recubierta de una lámina insoluble en agua que contiene una sustancia formadora de poros**

50 El siguiente ejemplo se refiere a una tableta que está recubierta con una lámina insoluble en agua que contiene una sustancia formadora de poros. La tableta se recubre de una lámina soluble en agua que contiene la parte del glucocorticoide para su liberación inmediata.

55	Hidrocortisona 21-sodio de hemisuccinato	20 g
	Calcio de fosfato	75 g
	Talco	5 g
	Estearato de magnesio	2 g

60 se mezclan en seco y se comprimen en comprimidos que contienen 20,1 mg de sodio de hemisuccinato hidrocortisona 21, usando 6 mm troqueles cóncavos redondos con bordes biselados. Peso aproximado del comprimido 103 mg.

Los comprimidos se recubren con una suspensión en acetona de

65	Etilcelulosa	5%
	Azúcar micronizado a un tamaño de partícula <10 µm	10%

hasta que cada tableta lleve un recubrimiento de aproximadamente 40 mg.

5 Los comprimidos se recubren adicionalmente con una suspensión de agua que contiene

	Hidrocortisona 21-sodio de hemisuccinato	10%
	Metilcelulosa de hidroxipropil, 6 cps	3%
10	Talco	10%

hasta que el revestimiento exterior en cada comprimido contenga 6,7 mg de hidrocortisona 21-sodio de hemisuccinato.

15 **Ejemplo 3**

**Comprimido de matriz hidrófila**

20 Este ejemplo se refiere a un comprimido de matriz de gel hidrófilo que es seco recubierto con un recubrimiento que contiene la parte del glucocorticoide para la liberación inmediata.

	Hidrocortisona	20 g
	Aluminio silicato de sodio	15 g
25	Hidroxiopropilmetilcelulosa, 60 cps	80 g

se mezclan y se granulan con etanol. La masa húmeda se fuerza a través de un tamiz, se seca y se muele. Se añade a la mezcla seca

30	Talco	5 g
	Estearato de magnesio	2 g

35 Después de mezclarse durante aproximadamente 2 minutos, la mezcla se comprime en comprimidos de liberación prolongada utilizando troqueles planos redondos de 7 mm. Cada comprimido contiene 20 mg de hidrocortisona y tiene un peso aproximado de tableta de 117 mg.

	Hidrocortisona	10 g
	Lactosa	40 g
40	Hidroxiopropilmetilcelulosa, 6 cps	5 g

se mezclan en seco y después se granulan con agua. La masa húmeda se fuerza a través de un tamiz, se seca y se muele. Se añade a la masa seca

45	Polivinilpirrolidona reticulada	5g
	Después de mezclarse	
50	Estearato de magnesio	1 g

y se continúa la mezcla durante otros 2 minutos.

55 Comprimidos recubiertas en seco se hacen mediante la compresión de aproximadamente 61 mg de la masa de comprimido por encima y alrededor de cada tableta de liberación prolongada utilizando una máquina de formación de comprimidos Manesty DryCota™ equipado con 9 mm troqueles cóncavos redondos. La capa revestida a prensa contiene 10 mg de hidrocortisona.

**Ejemplo de Referencia 4**

60 **Cápsulas que contienen una mezcla de gránulos (gránulos IR) para liberación inmediata prolongada (gránulos ER)**

	<i>Gránulos de ER</i>	
	Semillas de azúcar/almidón, diámetro de 0,25 a 0,35 mm	1 kg

se recubren primero en un lecho fluidizado equipado con una columna Wurster con una solución de etanol/acetona 40/60 de

5	Celulosa de etilo 10 cps	5%
	Citrato de trietilo	0,4%

a un espesor de recubrimiento de aproximadamente 3 µm

10 y después se recubrió adicionalmente con una solución de etanol/acetona 40/60 de

	Hidrocortisona	5%
	Hidroxipropil metilcelulosa 6 cps	1%

15 a un aumento de peso de aproximadamente 25%.

Usando el mismo equipo, los gránulos se recubren adicionalmente con una mezcla de solución etanol/acetona 40/60 de

20	Etilo celulosa 10 cps	5%
	Metilcelulosa de hidroxipropil 6 cps	1,5%
	Citrato de trietilo	0,3%

25 a un espesor de recubrimiento de 20 µm.

Gránulos de IR

Semillas de azúcar/almidón, diámetro de 0,25 a 0,35 mm 1 kg

30 se recubren en un lecho fluidizado equipado con una columna Wurster con una suspensión de agua que contiene

35	Hidrocortisona 21-sodio de hemisuccinato	10%
	Metilcelulosa de hidroxipropil, 6 cps	3%
	Talco	10%

a un aumento de peso de aproximadamente 75%.

40 Una cantidad de gránulos de ER que contienen 20 mg de hidrocortisona (aproximadamente 140 mg) y una cantidad de gránulos de IR que contienen 13,4 mg de sodio de hidrocortisona 21-hemisuccinato (aproximadamente 70 mg) se introducen en cápsulas de gelatina dura de tamaño nº 2 en una máquina de llenado de cápsulas de dos estaciones.

45 **Ejemplo de Referencia 5**

**Comprimidos de dos capas**

50 Este ejemplo se refiere a un comprimido de dos capas que comprende un comprimido de matriz de gel hidrófilo para liberación prolongada en la que se comprime una capa adicional que contiene la parte del glucocorticoide para la liberación inmediata.

	Hidrocortisona	20 g
	Silicato de aluminio de sodio	15 g
55	Hidroxipropilmetilcelulosa, 60 cps	80 g

se granula con etanol. La masa húmeda se fuerza a través de un tamiz, se seca y se muele.

60	Se añade a la mezcla seca	
	Talco	5 g
	Estearato de magnesio	2 g

## ES 2 857 600 T3

Después de mezclarse durante aproximadamente 2 minutos, la mezcla está a una fuerza de compresión baja comprimido en comprimidos de aproximadamente 117 mg usando troqueles planos redondos 8 mm en la primera estación de una máquina de formación de comprimidos de dos estaciones. Cada comprimido contiene 20 mg de hidrocortisona.

5		10 g	
	Hidrocortisona		
	Lactosa	40 g	
	Hidroxipropilmetilcelulosa, 6 cps	5 g	

se mezclan en seco y después se granulan con agua. La masa húmeda se fuerza a través de un tamiz, se seca y se muele.

Se añaden a la masa seca

15		5 g	
	Polivinilpirrolidona reticulada		

Después se añade la mezcla

20		1 g	
	Estearato de magnesio		

y se continúa la mezcla durante otros 2 minutos.

Comprimidos de dos capas se hacen rellenando aproximadamente 61 mg (que contiene 10 mg de hidrocortisona) de la masa de la tableta en la parte superior de las comprimidos comprimidas ligeramente más arriba en la segunda estación de la máquina de formación de comprimidos.

### 30 Ejemplo 6

#### *Comprimidos ER*

		Mg por tableta
35	Hidrocortisona	20
	Methocel® KV 100 LV	64
	Celulosa microcristalina, Avicel® PH-102	98
	Almidón 1500®, Colorcon REINO UNIDO	16
	Dióxido de silicio, coloidal	1
40	Estearato de magnesio	1

Todos los materiales, con a excepción del estearato de magnesio, se mezclaron en seco hasta homogeneidad. Se añadió estearato de magnesio y la mezcla se continuó durante otros dos minutos. La mezcla en polvo se comprimió en comprimidos de 200 mg usando 8 mm troqueles cóncavos redondos. Los comprimidos tenían una altura media tableta de 4,25 mm y una resistencia a la compresión media de 10,8 kp. El contenido medio de hidrocortisona era 19,3 mg por tableta.

Los comprimidos se analizaron con respecto a la velocidad de disolución usando disolución USP Aparato nº 2, paleta, con 500 ml de fluido intestinal simulado sin enzimas y una velocidad de agitación de 50 rpm. Se retiraron muestras a diferentes tiempos y se analizaron para la hidrocortisona por HPLC. Los resultados medios de las tres pastillas analizadas individualmente fueron:

Tiempo	1 h	3 h	5 h	7 h	9 h	11 h	13 h	15 h
% disuelto	7	24	41	58	70	83	90	95

Los comprimidos de liberación prolongada se ensayaron en voluntarios humanos. La Figura 1 muestra los resultados obtenidos.

En un lecho fluidizado equipado con una columna Wurster los comprimidos ER se recubren con una suspensión acuosa que contiene

65		2%	
	Hidrocortisona		
	Hidroxipropilmetilcelulosa	0,7%	
	Talco	2%	

hasta que el recubrimiento en cada comprimido contenga 7 mg de hidrocortisona.

El recubrimiento se disuelve rápidamente y la disolución es completa en 15 minutos. La disolución acumulativa de hidrocortisona de los comprimidos recubiertos se muestra en la Figura 2.

**Ejemplo de Referencia 7**

**Kit que contiene un comprimido de liberación inmediata (IR) y una tableta de liberación prolongada (ER)**

Comprimidos IR para uso oral o sublingual:

	Mg por comprimido
Betametasona	0,4
Xylitab®300a	40
Lactosa anhidra USP/NF	5
Celulosa de microcristalina USP/NF	10
Crospovidona USP/NF	4
Fumarato de estearil de sodio	1
Agua	qs

<sup>a</sup> Xilitol de compresión directa en Danisco Sweeteners Ltd REINO UNIDO

Lactosa de mezcla en seco y celulosa microcristalina. Disuelve betametasona en una pequeña cantidad de agua y disemina la solución sobre la mezcla de polvo. Mezclar y secar.

Añadir Xylitab y crospovidona y mezclar en seco hasta que la mezcla sea homogénea.

Añadir fumarato de estearil de sodio y continuar mezclando durante otros 2 minutos.

Comprimir la mezcla para comprimidos en una prensa de comprimidos utilizando troqueles cóncavos redondos 6 mm.

Comprimidos ER:

	Mg por comprimido
Betametasona	0,8
Methocel K100 Premium LV CR <sup>b</sup>	65
Celulosa de microcristalina USP/NF	70
Dióxido de silicio coloidal	1
Estearato de magnesio	1

<sup>b</sup> Dow Chemical Company

Mezclar todos los materiales, excepto el estearato de magnesio, hasta homogeneidad en un mezclador adecuado. A continuación, añadir el estearato de magnesio y mezclar durante otros 2 minutos. Comprimir en comprimidos en una prensa de comprimidos equipada con 7,5 mm de troqueles cóncavos redondos.

Empaqueta una tableta IR y un comprimido de ER en un paquete diseñado de forma adecuada para obtener un kit.

**Ejemplo de Referencia 8**

**Kit que contiene una lámina de liberación inmediata (IR) y una liberación prolongada (ER) de tableta**

Las láminas delgadas para la administración a la cavidad oral:

	% en peso
Prednisolona	0,75
PEG 400 USP/NF	2
Methocel E5, Dow Chemical	4
Xilitol, Raquette France	1
Agua	hasta 100

Methocel se añadió a aproximadamente 90% de la cantidad total de agua destilada y se agitó con un agitador magnético hasta Methocel se disolvió completamente. PEG 400 se añadió bajo agitación continua, seguido

de xilitol y prednisolona. Se añadió agua al peso final y se continuó la agitación durante cuatro horas.

330 fll de la solución se pipeteó en ampollas de PVC de diámetro de fondo plano de 16 mm. Las soluciones se dejaron secar a temperatura ambiente durante la noche y los paquetes de ampolla se sellaron con papel de aluminio lacado termosellable.

Comprimidos ER:

		Mg por comprimido
10	Prednisolona	1,5
	Methocel K100 LV premium CR <sup>b</sup>	65
	Celulosa de microcristalina USP/NF	70
15	Dióxido de silicio coloidal	1
	Estearato de magnesio	1
	<sup>b</sup> Dow Chemical Company	

Mezcla todos los materiales, excepto el estearato de magnesio, hasta homogeneidad en un mezclador adecuado. A continuación, añadir el estearato de magnesio y mezclar durante otros 2 minutos. Comprimir en comprimidos en una prensa de comprimidos equipada con 7,5 mm de troqueles cóncavos redondos.

Empaqueta una ampolla de lámina IR y un comprimido ER para obtener un kit diseñado adecuadamente.

**Ejemplo de Referencia 9**

**Kit que contiene una solución oral de liberación inmediata (IR) y el comprimido de liberación prolongada (ER):**

Solución oral:

Acetato de prednisolona	0,9 mg
Sorbitol	60 mg
Mentol	1,2 mg
Agua esterilizada	5 ml

Fabricar una solución y se envasa en una bolsita impermeable a la humedad foliada de aluminio.

Empaqueta un sobre y una tableta ER para obtener un kit diseñado adecuadamente.

**Ejemplo de Referencia 10**

**Kit que contiene un aerosol sublingual de liberación inmediata (IR) y un comprimido de una liberación (ER)**

Aerosol sublingual de hidrocortisona:

	mg/ml
Acetato de hidrocortisona	10
Carboximetilcelulosa	0,8(0,08%)
2-OH-propilo-β-ciclodextrina	40
PEG 300	5
Mentol	0,3
Sorbitol	12
Levomentol	2,0
NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> ·2H <sub>2</sub> O	2
Agua	qs

Se disuelve el acetato de hidrocortisona en una pequeña cantidad de agua. Mezclar con 2-OH-propilo-β-ciclodextrina, dejar reposar durante 1 hora. Añadir carboximetilcelulosa y mezclar. Añadir PEG 300, mentol, sorbitol, levomentol y NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·2 H<sub>2</sub>O. Añadir agua hasta el volumen final. Distribuir en un envase de laca que ofrece 0,58 ml por dosis (5 mg de hidrocortisona).

Comprimidos de hidrocortisona ER

Mg por comprimido

5	Hidrocortisona	10
	Methocel® KV 100 LV	64
	Celulosa demicrocristalina, Avicel® PH-102	98
	Almidón 1500®, Colorcon REINO UNIDO	16
	Dióxido de silicio, coloidal	1
10	Estearato de magnesio	1

Mezclar en seco todos los materiales, excepto el estearato de magnesio, hasta homogeneidad. Añadir estearato de magnesio y continuar mezclando otros dos minutos. Se comprime la mezcla en polvo en comprimidos de 200 mg usando 8 mm troqueles cóncavos redondos.

15

Dispensar el Aerosol sublingual y comprimidos ER en kit diseñado adecuadamente.

**Ejemplo de Referencia 11**

**20 Kit que contiene una lámina de liberación inmediata y una tableta de liberación prolongada**

Un kit se proporciona que contiene i) una lámina de liberación inmediata que contiene 10 mg de hidrocortisona y preparado como se describe en el ejemplo 20 la composición A y ii) una tableta de liberación prolongada que contiene 20 mg de hidrocortisona y preparado de acuerdo con el Ejemplo 6. El componente i) es administrado por vía oral y el componente ii), es decir, el comprimido es ingerido junto con 200 ml de agua. Los dos componentes se toman simultáneamente. Los resultados se muestran en la Figura 3.

25

**Ejemplo de Referencia 12**

**30 Kit que contiene una solución oral de hidrocortisona para la liberación inmediata y una tableta de liberación prolongada**

Una solución oral se prepara disolviendo 10 mg de hidrocortisona en 200 ml de agua y el comprimido de liberación prolongada corresponde a la del Ejemplo 6. Se dan las dos composiciones a voluntarios humanos de manera simultánea y los resultados se muestran en la Figura 4.

35

En los siguientes ejemplos se describen composiciones de liberación inmediata. Cada una de las composiciones ejemplificadas se pueden utilizar como un componente de liberación inmediata en un kit de acuerdo con la descripción. El componente de liberación prolongada puede ser cualquier composición adecuada que contiene glucocorticoides liberando el glucocorticoide tal como se define en el presente documento.

40

**Ejemplo de Referencia 13**

**45 Comprimido de liberación inmediata de betametasona para la administración por vía oral o bucal**

45

		Mg por comprimido
	Betametasona	0,4
	Xylitab®300 <sup>a)</sup>	45
50	Celulosa microcristalina NF	10
	Crospovidona NF	4
	Agua	cs
	Fumarato de estearil de sodio NF	1

55

a) Xilitol de compresión directa de Danisco Sweeteners Ltd, Reino Unido

Se disuelve betametasona en una pequeña cantidad de agua.

60

Dispersar la solución sobre la celulosa de microcristalina. Mezclar y secar.

Añadir Xylitab y crospovidona y mezcla en seco en un mezclador adecuado hasta que se consigue una mezcla homogénea.

65

A continuación, añadir fumarato de estearil de sodio y continuar mezclando otros dos minutos.

Se comprime la mezcla en polvo en una prensa de comprimidos adecuada utilizando 6 mm troqueles cóncavos redondos.

**Ejemplo de referencia 14**

5

**Aerosol sublingual de betametasona**

		mg/ml
10	Betametasona	0,4
	Carboximetilcelulosa	0,8 (0,08%)
	PEG 300	5
	Mentol	0,3
	Sorbitol	12
15	Levomentol	2,0
	NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> /2 H <sub>2</sub> O	2
	Agua	qs

20 Se disuelve betametasona en una pequeña cantidad de agua. Añadir carboximetilcelulosa y mezclar. Añadir PEG 300, los menthol, sorbitol, levomentol y NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>\*2 H<sub>2</sub>O. Añadir agua hasta el volumen final.

**Ejemplo de referencia 15**

25

**Aerosol sublingual de betametasona**

		mg/ml
	Betametasona	0,4
	Glutamato de quitosano	10
	Mentol	0,1
30	Levomentol	1,5
	NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> *2 H <sub>2</sub> O	2
	Agua	qs

35 Se disuelve betametasona en una pequeña cantidad de agua. Añadir glutamato de quitosano y mezclar. Filtrar a través de filtro de membrana de 0,2 mm. Añadir mentol, levomentol y NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>\*2 H<sub>2</sub>O. Añadir agua hasta el volumen final.

**Ejemplo de referencia 16**

40

**Aerosol sublingual de hidrocortisona**

		mg/ml
	Acetato de hidrocortisona	10
	Carboximetilcelulosa	0,8 (0,08%)
45	2-OH-propilo-β-ciclodextrina	40
	PEG 300	5
	Mentol	0,3
	Sorbitol	12
50	Levomentol	2,0
	NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> *2 H <sub>2</sub> O	2
	Agua	qs

55 Se disuelve la hidrocortisona en una pequeña cantidad de agua. Mezclar con 2-OH-propilo-β-ciclodextrina, dejar reposar durante 1 hora. Añadir carboximetilcelulosa y mezclar. Añadir PEG 300, mentol, sorbitol, levomentol y NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>\*2 H<sub>2</sub>O. Añadir agua hasta el volumen final.

**Ejemplo de referencia 17**

60

**Aerosol sublingual de hidrocortisona**

		mg/ml
5	Acetato de hidrocortisona	10
	Glutamato de quitosán	10
	2-OH-propyl-β-ciclodextrina	40
	Mentol	0,1
	Levomentol	1,5
10	NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> *2 H <sub>2</sub> O	2
	Agua	cs

Se disuelve la hidrocortisona en una pequeña cantidad de agua. Mezclar con 2-OH-propilo-β-ciclodextrina, dejar reposar durante 1 hora. Añadir glutamato de quitosano y mezclar. Filtrar a través de filtro de membrana de 0,2 mm. Añadir mentol, levomentol y NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>\*2 H<sub>2</sub>O. Añadir agua hasta el volumen final.

**Ejemplo de Referencia 18**

**Lámina de capa fina de hidrocortisona**

	Composición A:	
		% w/w
25	Hidrocortisona	3%
	Na-alginato PH157	2%
	Agua	95%
	Composición B:	
30	Acetato de hidrocortisona	3,4%
	Na-alginato PH157	2%
	Agua	94,6%
	Composición C:	
35	Hidrocortisona	3%
	Metolosa 60SH-50	2%
	Agua	195%

Se hicieron las láminas como se describe en los siguientes:

1. Las cantidades de polímero, glucocorticoides y H<sub>2</sub>O se pesaron.
2. El glucocorticoide se añadió al agua durante la agitación.
3. La formulación se mantuvo en agitación hasta que se obtuvo una suspensión.
4. El polímero se añade a la suspensión.
5. La formulación se mantuvo en agitación hasta que se obtuvo un gel uniforme (mínimo 2H).
6. Gel 0,5 g se pesó en ampollas vacías y se colocó en un recinto de calentamiento (de secado: 25°C durante 22 h).

Tabla. En disolución in vitro (cesta giratoria 100 rpm, tampón de fosfato pH=7,0, una unidad por 500 ml de medio) después de 1, 3, 5, 10 y 15 min como un porcentaje de 10 mg de hidrocortisona. Las unidades con 10 mg de hidrocortisona en polímeros de alginato de sodio (Na-ALG), hipromelosa (HPMC) y aprox. 7 mg/unidad. Dos unidades se pusieron de prueba con Na-ALG y HPMC. El valor medio se tabula. Los resultados en la siguiente tabla reflejan el orden de rango con respecto a viscosidad, es decir, HPMC tiene la viscosidad más baja y Na-ALG la más alta.

Composición	Polímero	1 min,%	3 min,%	5 min,%	10 min,%	15 min,%
A	Na-alg	15	25	38	65	84
B	Na-alg	15	25	38	65	84
C	HPMC	18	48	67	88	92

En perfiles en plasma in vivo en seres humanos, N=1 por composición  
Prueba de supresión con dexametasona, el estado de ayuno, de lo contrario, como se describe en el párrafo denotado "método".

Los resultados muestran (figs. 5-7) que no parece que el uso de acetato de hidrocortisona sea adecuado para una composición de liberación inmediata. Esto se investigó adicionalmente en el siguiente ejemplo.

## 5 Ejemplo de Referencia 19

### Láminas de liberación inmediata no mucoadhesiva

10 Dos láminas se prepararon esencialmente de modo similar al Ejemplo 20 - composición A. La lámina A contiene 10 mg de hidrocortisona y la lámina B contiene 11,2 mg de acetato de hidrocortisona. Los resultados de las pruebas in vivo después de la administración bucal se muestran en las figuras 8 y 9. Los resultados muestran que, incluso si las láminas no son bioadhesivas, se obtiene un rápido inicio de la absorción en la circulación sistémica después de la administración de una sola dosis de la lámina A. Por el contrario, los resultados obtenidos con la lámina que contiene acetato de hidrocortisona indican que este compuesto no parece ser adecuado cuando se requiere un rápido inicio de la absorción en la circulación sistémica del glucocorticoide.

## 15 Ejemplo de Referencia 20

### Láminas de capa fina para la liberación inmediata o liberación prolongada

20 Los lotes de láminas de glucocorticoides se prepararon a partir de las siguientes composiciones A y B:

Composición de liberación rápida A:	Composición	% en peso
	PEG 400	2,0
	Hidrocortisona	3,0
	Methocel E5	4,0
	Xilitol	1,0
	Agua	90

30 Composición de liberación lenta B:

Componente	% en peso
PEG 400	1,3
Hidrocortisona	3,0
Methocel E5	5,7
Agua	90

35 A agua destilada (18 ml) en 50 ml matraz de vidrio de fondo redondo provisto de un agitador magnético se añadió Methocel ES. Después de que el Methocel se había disuelto completamente, PEG 400 se añadió bajo agitación continua, seguido de xilitol (composición A únicamente) y hidrocortisona. La agitación se continuó durante 4 h.

45 En ampollas PVC de fondo plano (Inpack A8, Lund, Suecia) de 16 mm de diámetro se pipetearon (Finnpipette; automático) 330 µl de la solución A o B en cada cubeta de ampolla. Las soluciones se dejaron secar a temperatura ambiente durante la noche. El siguiente día 10 láminas se retiraron para el análisis de la dosis. Cada lámina se disolvió en 100 ml de agua/etanol (95%) 9:1 (en peso). Las soluciones se analizaron por espectroscopía UV a 242 nm. Se encontraron contenidos medios de 10,19 mg y 9,83 mg de hidrocortisona por ampolla (SD 0,29 y 0,14, respectivamente) para las composiciones A y B, respectivamente.

50 Las composiciones de hidrocortisona se probaron en dos sujetos humanos después de la administración labial. Los sujetos tenían su secreción endógena de glucocorticoides suprimida por glucocorticoides sintéticos. La concentración plasmática de cortisol se controló durante 360 min después de la administración labial, y los perfiles de tiempo de concentración en suero de estos dos sujetos diferentes se muestran en las Figs. 10 y 11.

55 Se ve claramente que la velocidad y grado de absorción de la mucosa de la hidrocortisona es alta y la aparición de cortisol en el suero es rápida, ya que la primera concentración en plasma medida se alcanzó ya a 10-15 min.

60 Estos datos farmacocinéticos en suero ilustran que una formulación de la divulgación de los resultados de la administración mucosa oral en una alta tasa y grado de absorción de la mucosa del fármaco activo, a pesar de que un pequeño volumen de líquido está disponible para la disolución en el sitio de

administración y absorción en esta vía de administración de fármacos.

### Ejemplo de Referencia 21

#### 5 Comprimidos de glucocorticoides para la liberación inmediata o extendida

Comprimidos de glucocorticoides fueron fabricados por compresión directa de los componentes pulverulentos se mezclan en seco a las siguientes composiciones C y D:

10	<i>Composición de liberación rápida C:</i>	<i>Componente</i>	<i>Por lotes</i>
		PEG 6000	8,7 g
		Hidrocortisona	2,5 g
15		Xylitab 300	8,7 g
		Estearato de mg	0,16 g
20	<i>Composición de liberación rápida D:</i>	<i>Componente</i>	<i>Por lotes</i>
		PEG 6000	6,94 g
		Hidrocortisona	2,5 g
		Xylisorb	6,94 g
25		Polyox WSR 301	3,46 g
		Estearato de Mg	0,16 g

Tamaño de lote 100 comprimidos

30 Se tamizaron los componentes pulverulentos (tamaño de malla 0,7 mm) y se mezclan en seco agitando a mano en una pequeña lata durante cinco minutos. La homogeneidad de la mezcla se analizó mediante el mismo método que se utiliza para el análisis de los comprimidos. La fabricación de comprimidos fue llevada a cabo con una máquina de fabricación de comprimidos DIAF usando un punzón circular plano 7 mm de diámetro (con una puntuación de división). La dosis de hidrocortisona en 10 comprimidos fue evaluada por el mismo método que el utilizado para las láminas. El contenido de medios de hidrocortisona 9,53 mg y 9,72 mg por comprimido (SD 0,15 y 0,14, respectivamente) se encontraron para las composiciones C y D, respectivamente.

40 Espesor de comprimido (10 comprimidos): 1,72 a 1,76 mm (C); 1.79-1.84 mm (D).  
Friabilidad (20 comprimidos): 0,6% (C); 0,4% (D).  
Dureza de comprimidos (10 comprimidos): 23,7 N (C); 22.9 N (D).

Las composiciones se ensayaron después de la administración oral a dos sujetos humanos (fig.12).

45 La velocidad de absorción de la sustancia activa en la circulación sistémica a partir de las formas de dosificación sólidas de Ejemplo 21 era algo más lenta que la de las composiciones del Ejemplo 20, lo que significa que es posible ajustar la tasa de absorción de la hidrocortisona en la circulación sistémica mediante la introducción de cambios en la composición y función de la formulación farmacéutica labial.

### 50 Ejemplo de Referencia 22

#### Perfil de disolución in vitro

55 Los perfiles de disolución in vitro de la hidrocortisona a partir de formulaciones de fármaco de acuerdo con el Ejemplo 20 y 21 fueron seguidos en tiempo extra en un entorno estandarizado controlado in vitro. Se utilizó un aparato de disolución de la Farmacopea de Estados Unidos II (paletas) acoplado a dispositivos de muestreo automático y software para la adquisición de los perfiles de liberación de las formulaciones de fármacos en un entorno de pH neutro. El perfil de disolución fue adquirido a 37°C, 50 rpm de las paletas, en un total de 300 ml de agua. El muestreo se realizó a 0, 1, 3, 5, 7, 10 y 15 minutos después de la inserción de la composición farmacéutica en el ejemplo en el medio de disolución.

60 El perfil de disolución de cada formulación se controló en dos experimentos hasta 360 minutos después de la administración, y los perfiles de tiempo de disolución correspondientes se muestran en la Fig 13 y 14, respectivamente. La velocidad de liberación se da como el por ciento de la dosis a lo largo del tiempo.

65

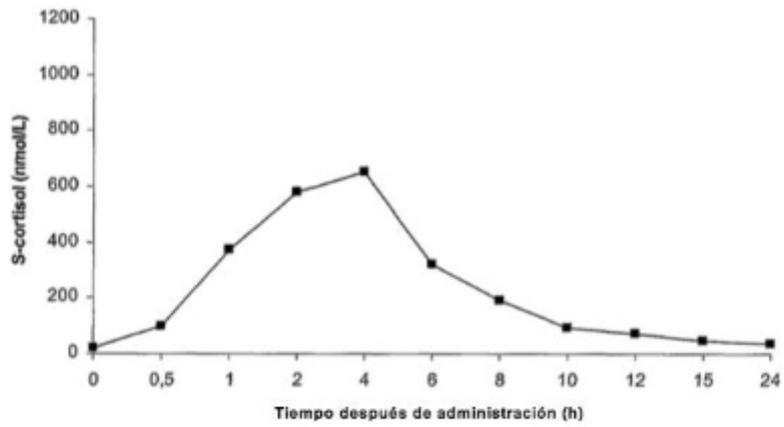
La velocidad de liberación de las formas de dosificación sólidas del Ejemplo 21 era algo más lenta (Fig. 14). Esto significa que es posible ajustar la velocidad de liberación de hidrocortisona mediante la introducción de cambios en la composición y función de la preparación farmacéutica oronasofaríngea.

## REIVINDICACIONES

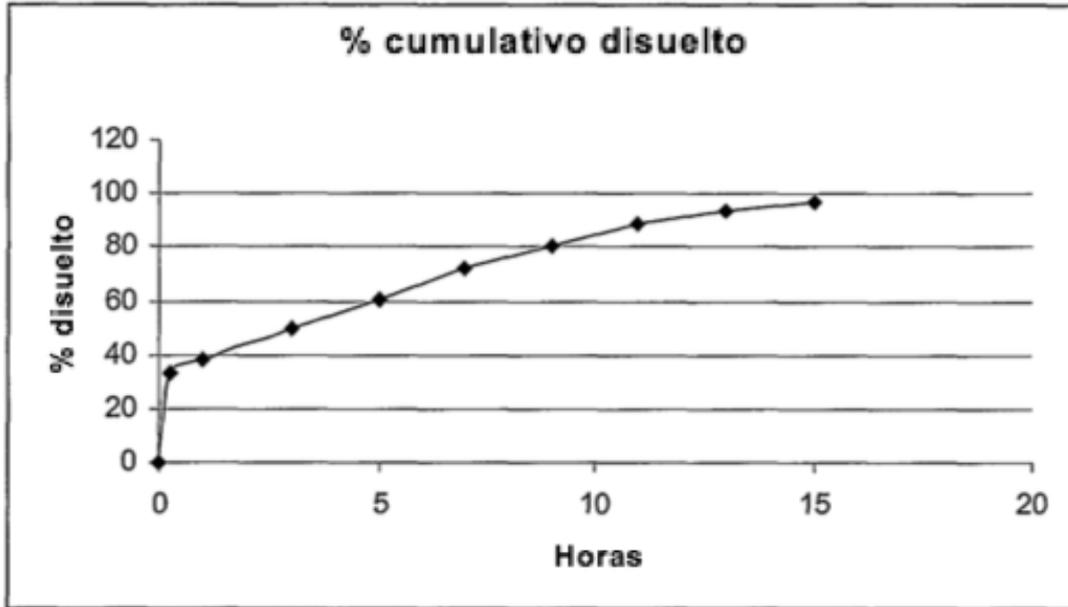
- 5 **1.** Una composición farmacéutica que comprende hidrocortisona, en donde una primera parte de la hidrocortisona se libera sustancialmente de manera inmediata y una segunda parte de la hidrocortisona se libera durante un periodo de tiempo prolongado de por lo menos aproximadamente 8 horas,
- 10 la cantidad de hidrocortisona de la primera parte estando en un intervalo del 15 al 50% de la hidrocortisona total en la composición y determinada como la cantidad liberada 1 hora después del inicio de la prueba de la composición en una prueba de disolución in vitro de acuerdo con USP empleando el Aparato de Disolución de USP N° 2 (paleta), 50 rpm y fluido intestinal simulado con enzimas como medio de disolución,
- 15 en donde por lo menos el 50% de la hidrocortisona de la primera parte se libera en el plazo de los primeros 45 minutos de la prueba de disolución, en donde la hidrocortisona de la segunda parte se embebe en una matriz de gel hidrófilo de hinchamiento de la que se libera la hidrocortisona por difusión a través de una erosión de la matriz, en donde dicha matriz comprende hidroxipropilmetilcelulosa mezclada con excipientes farmacéuticamente aceptables y formulada en comprimidos.
- 20 **2.** Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde por lo menos aproximadamente el 50% de la hidrocortisona de la primera parte se libera en el plazo de los primeros 30 minutos como, por ejemplo, en el plazo de los primeros 20 minutos o en el plazo de los primeros 15 minutos de la prueba de disolución.
- 25 **3.** Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que por lo menos aproximadamente el 60%, 70%, 80% o 90% de la hidrocortisona de la primera parte se libera en el plazo de los primeros 30 minutos, como, por ejemplo, en el plazo de los primeros 20 minutos, de la prueba de disolución.
- 30 **4.** Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la cantidad de hidrocortisona de la primera parte está en un intervalo del 20 al 40%, por ejemplo, del 25 al 35% de la hidrocortisona total en la composición.
- 35 **5.** Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la segunda parte de la hidrocortisona se libera durante un período prolongado de tiempo de por lo menos aproximadamente 10 horas, preferiblemente en la que la liberación se determina en la prueba de disolución como se define en la reivindicación 1.
- 40 **6.** Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que por lo menos el 50% de la hidrocortisona total en la composición se libera en el plazo de 10 horas, por ejemplo, en el plazo de 6 horas o en el plazo de 5 horas después del inicio de la prueba de disolución definida en la reivindicación 1.
- 45 **7.** Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que por lo menos el 80% de la hidrocortisona total en la composición se libera en el plazo de 24 horas, o en el plazo de 22 horas, o en el plazo de 20 horas después del inicio de la prueba de disolución definida en la reivindicación 1.
- 50 **8.** Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que del 3 al 15% o del 3 al 10% de la hidrocortisona contenida en la segunda parte se libera por hora durante un período de tiempo de 1 a 8 horas o de 1 a 10 horas o de 1 a 12 horas después del inicio de la prueba de disolución como se define en la reivindicación 1.
- 55 **9.** Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que
- 60 i) del 3 al 15% de la hidrocortisona contenida en la segunda parte se libera por hora durante un período de tiempo de 1 a 6 horas,
- ii) del 3 al 10% de la hidrocortisona contenida en la segunda parte se libera por hora durante un período de tiempo de 6 a 10 horas, y
- iii) del 3 al 7,5% de la hidrocortisona contenida en la segunda parte se libera por hora durante un período de tiempo de 10 a 12 horas
- después del inicio de la prueba de disolución como se define en la reivindicación 1.
- 65 **10.** Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la cantidad total de hidrocortisona en la composición es de 1 a 80 mg, o de 1 a 75 mg, como por ejemplo, de 1 a 70 mg, de 5 a 60 mg, de 5 a 50 mg, de 5 a 40 mg o de 10 a 30 mg.
- 11.** Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores diseñada para administración oral.
- 12.** Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en forma de una forma de dosificación unitaria, preferiblemente en donde la forma de dosificación unitaria es una tableta,

preferiblemente en donde la hidrocortisona de la primera parte está comprendida en un recubrimiento.

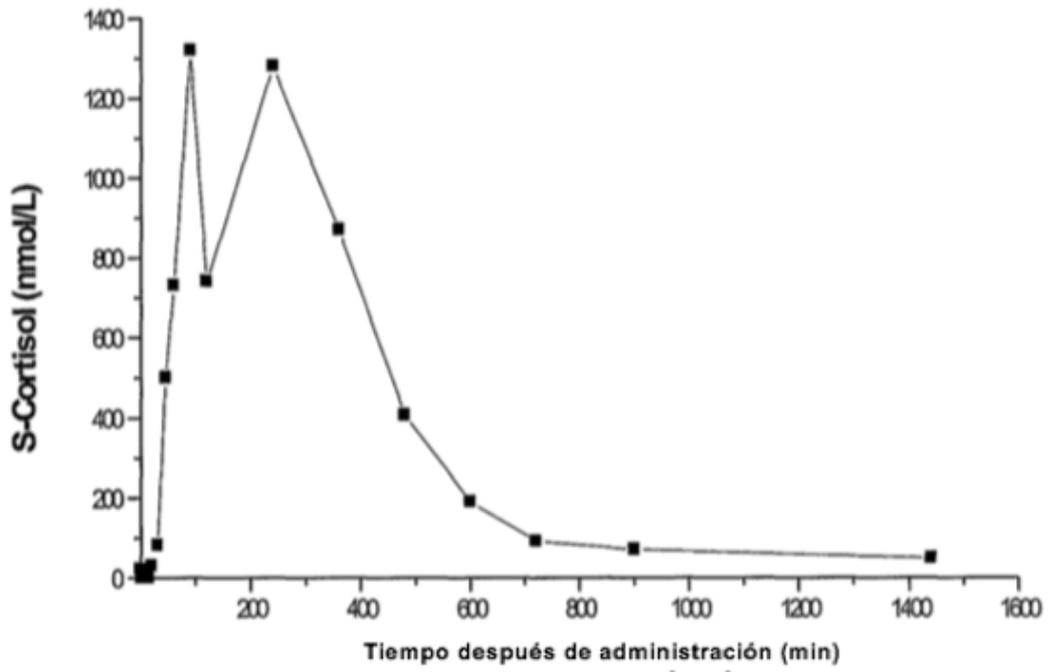
- 5 **13.** Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso en un método para tratar a un sujeto que padece de un trastorno de deficiencia de glucocorticoides, preferiblemente en donde dicha composición farmacéutica es para su administración una vez al día, preferiblemente una vez al día por la mañana.



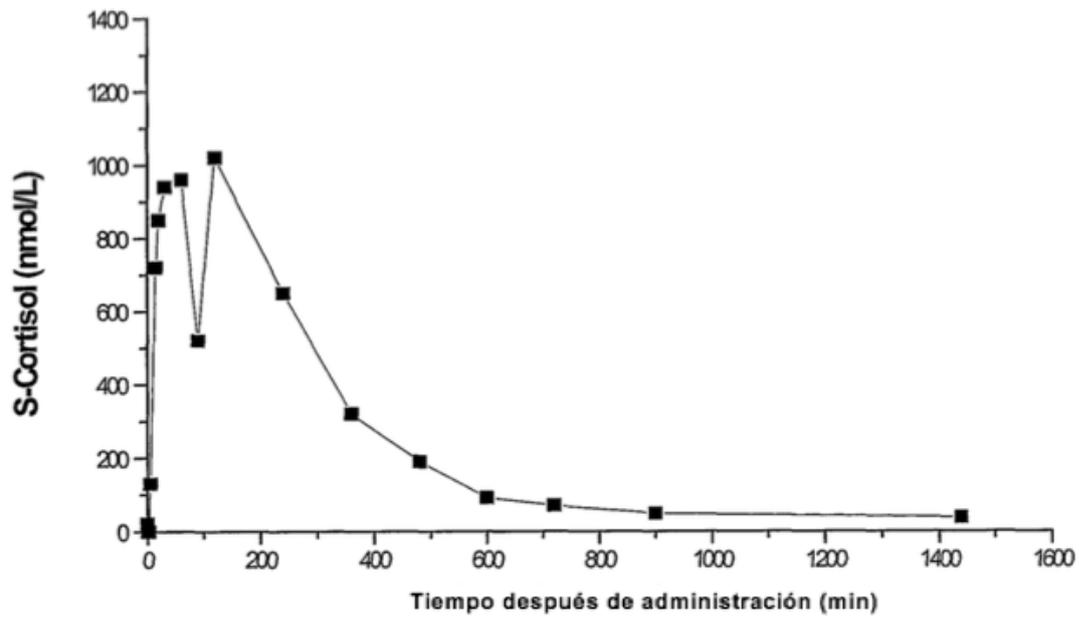
**Fig. 1**



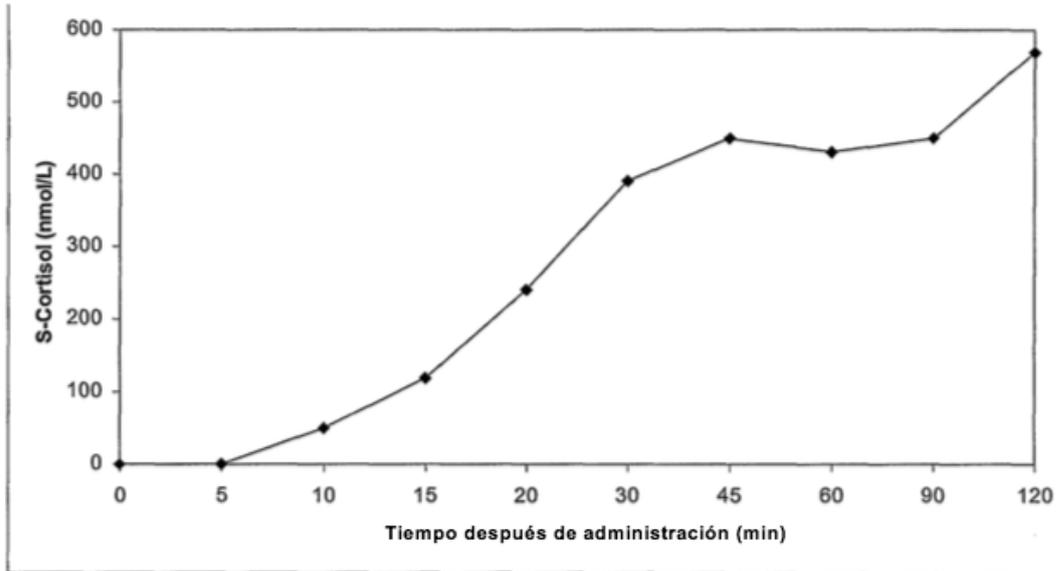
**Fig. 2**



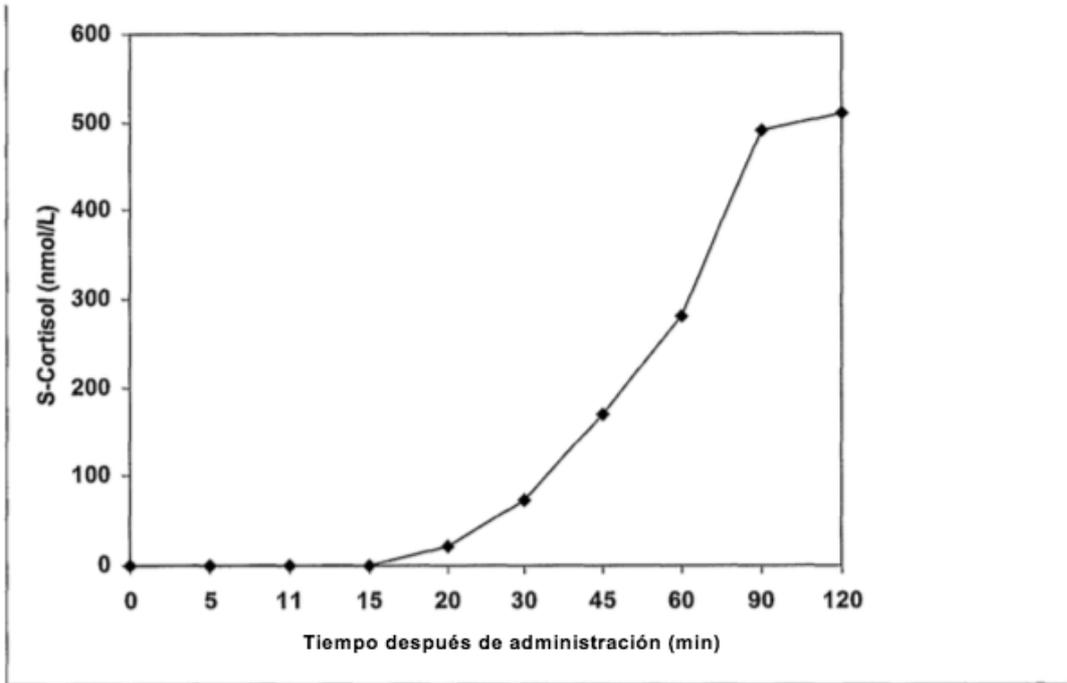
**Fig. 3**



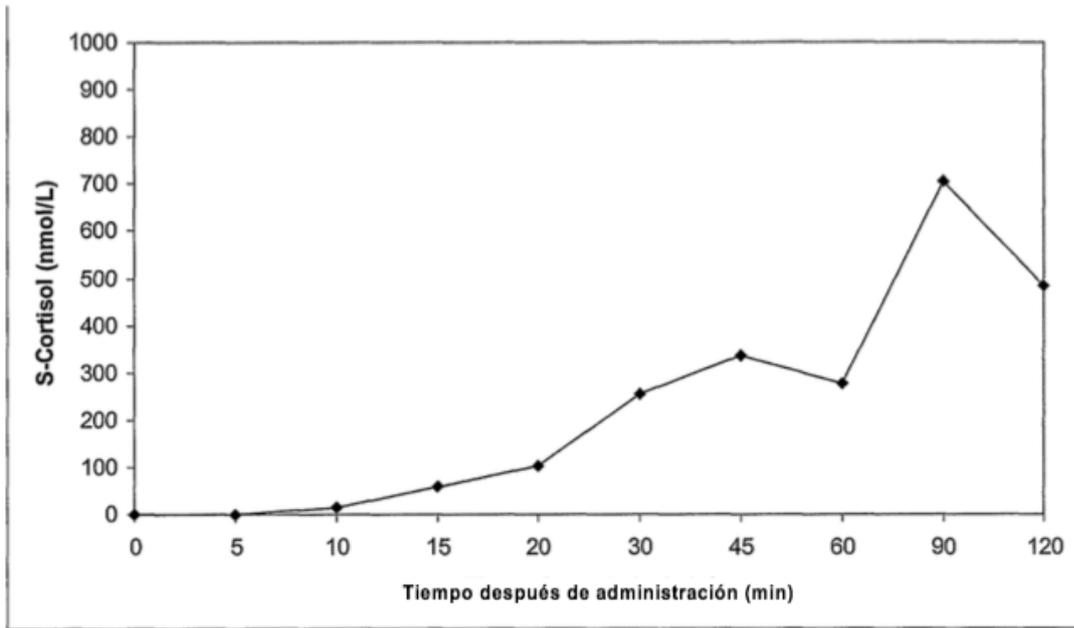
**Fig. 4**



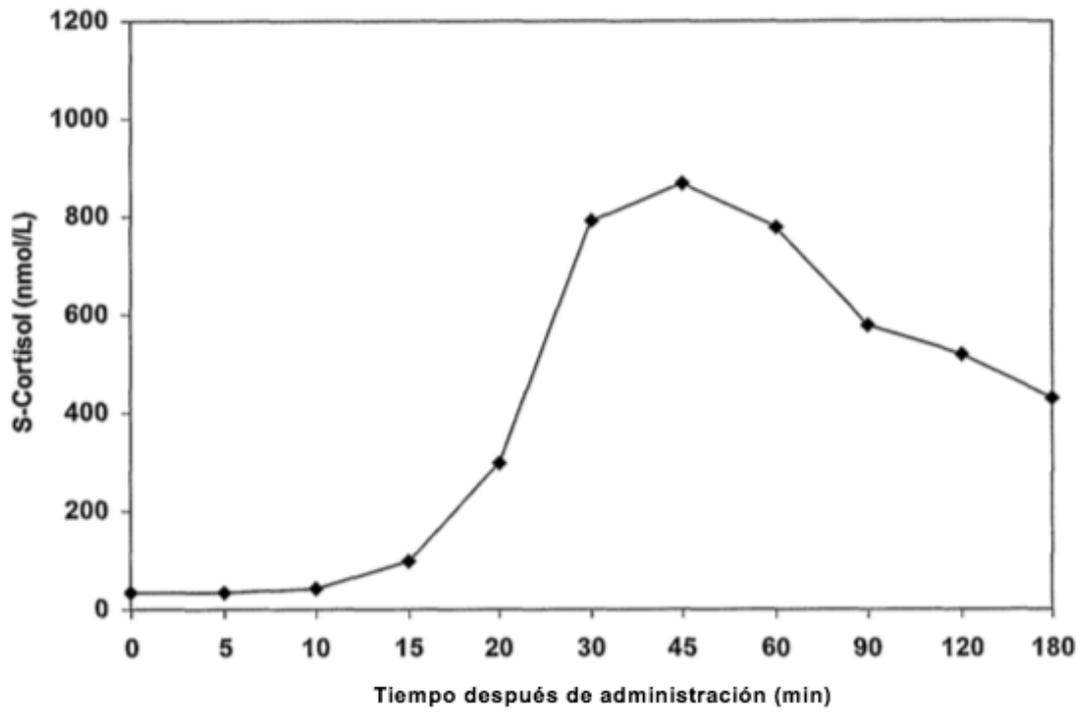
**Fig. 5**



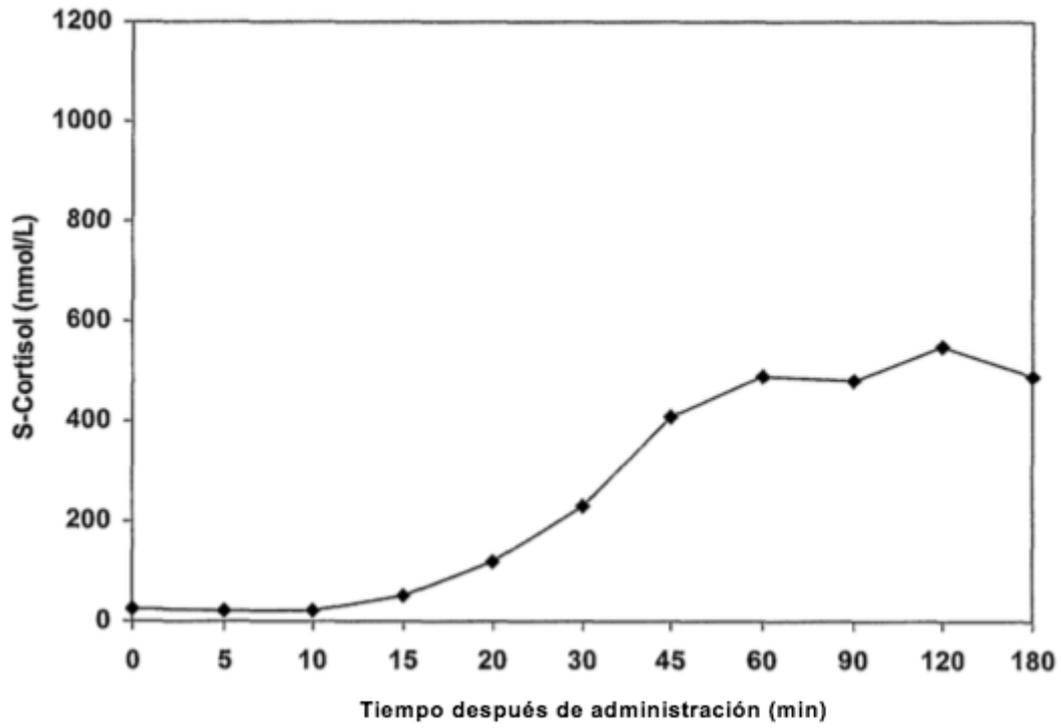
**Fig. 6**



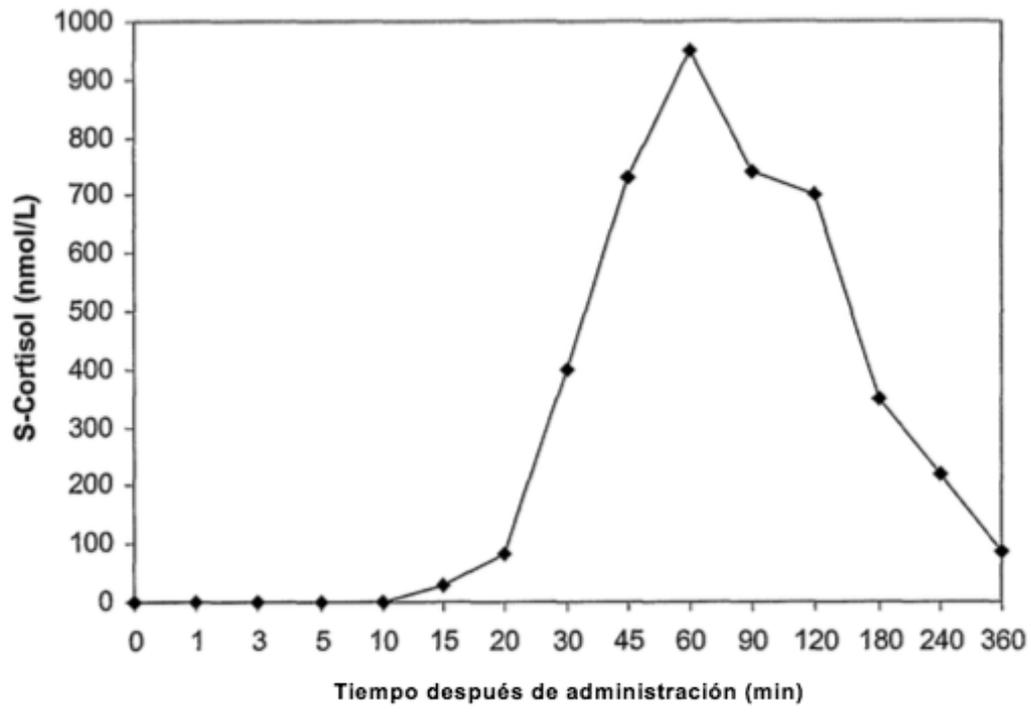
**Fig. 7**



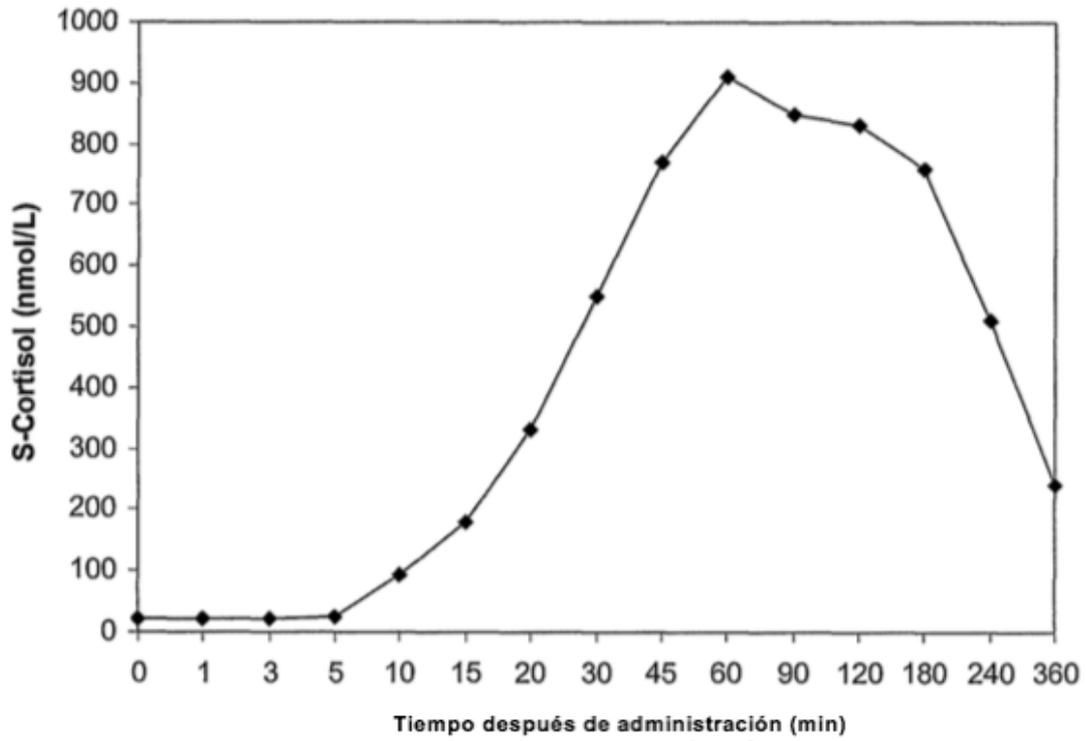
**Fig. 8**



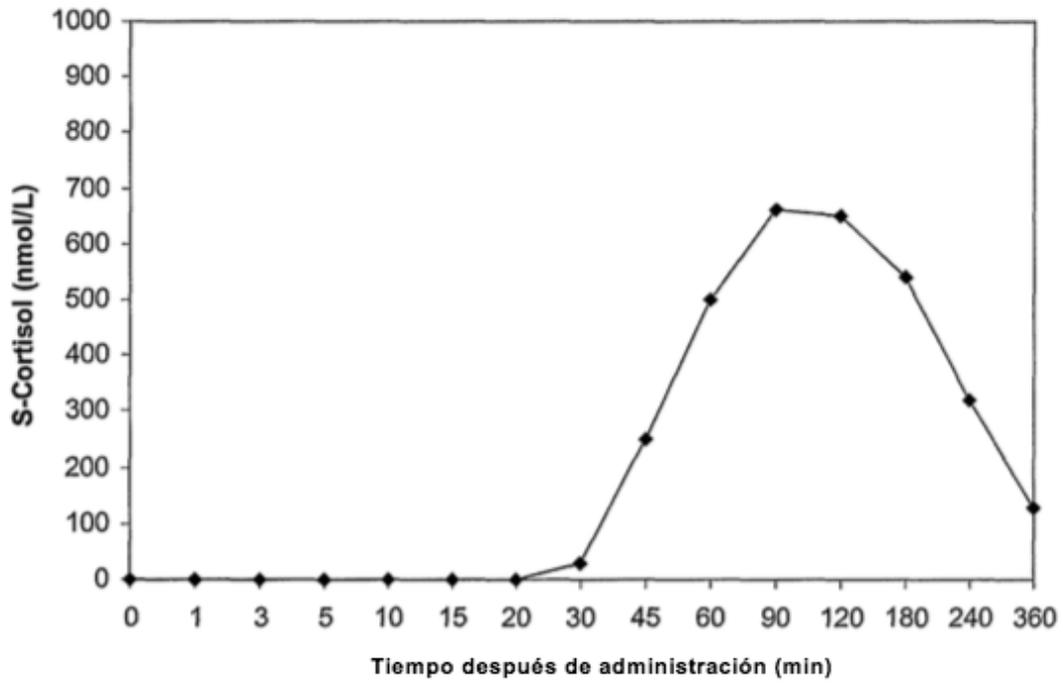
**Fig. 9**



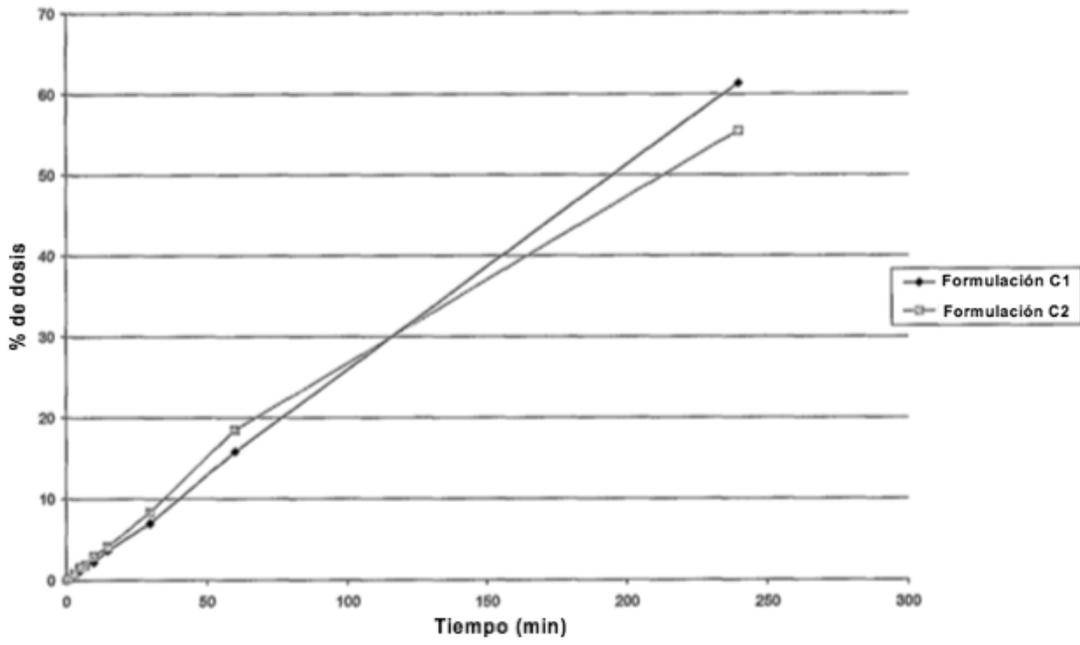
**Fig. 10**



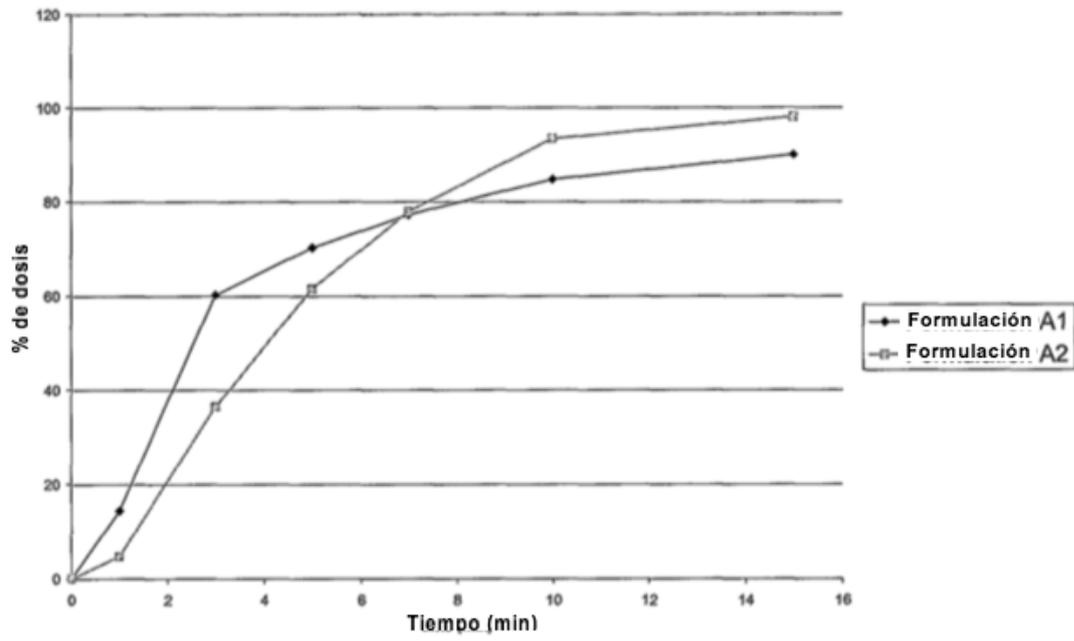
**Fig. 11**



**Fig. 12**



**Fig. 13**



**Fig. 14**

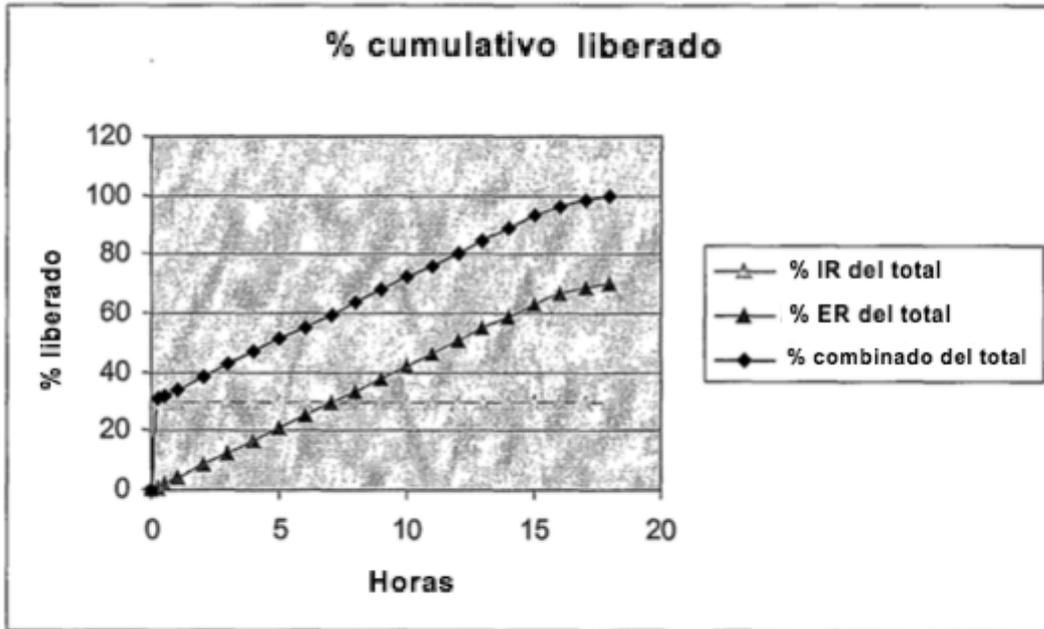
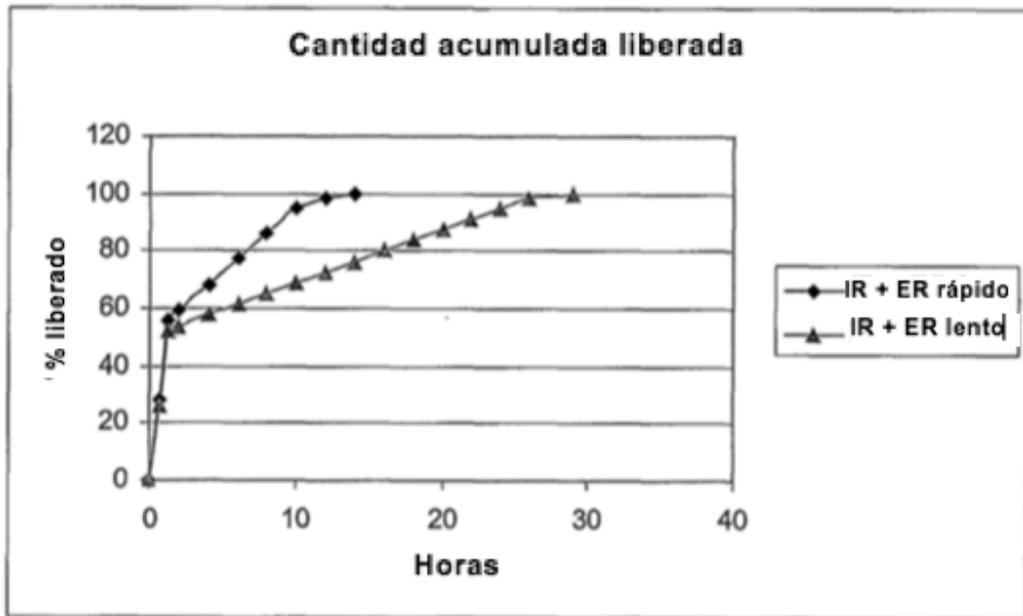


Fig. 15



**Fig. 16**



**Fig. 17**

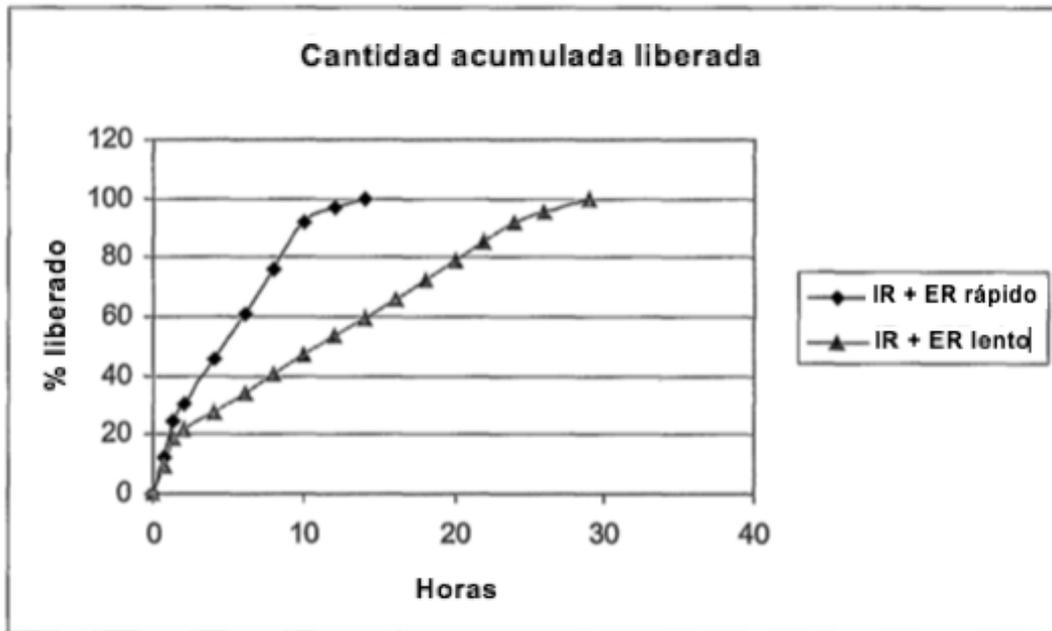
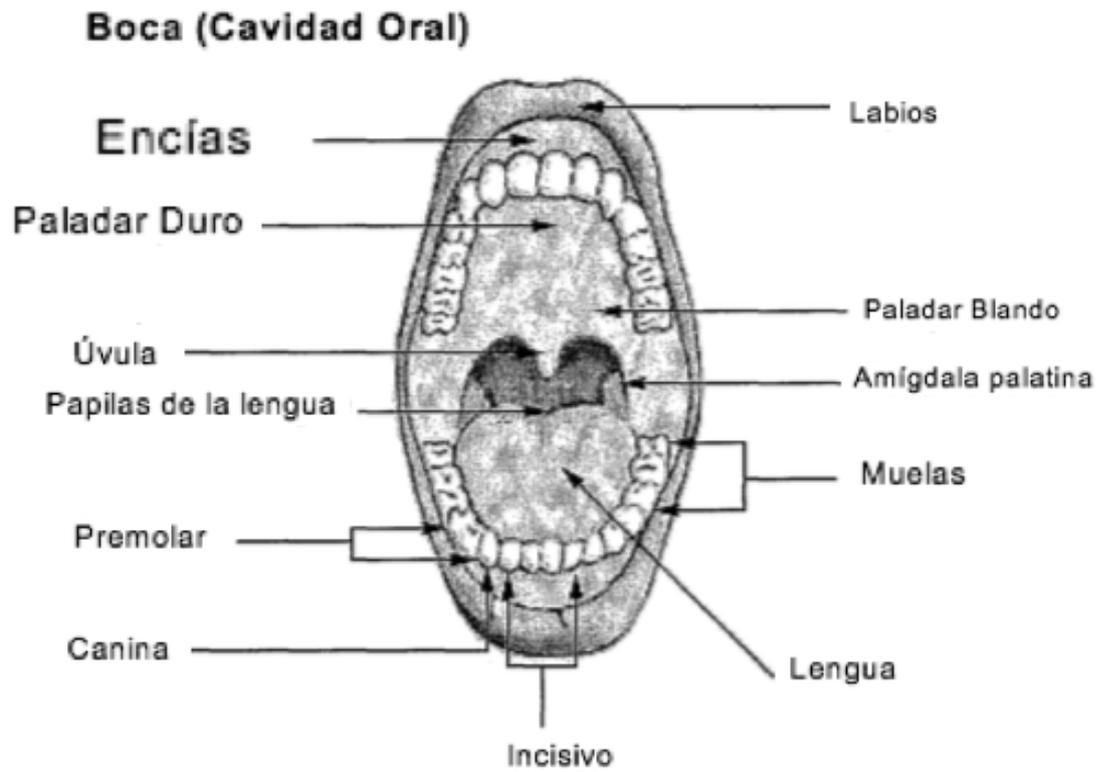
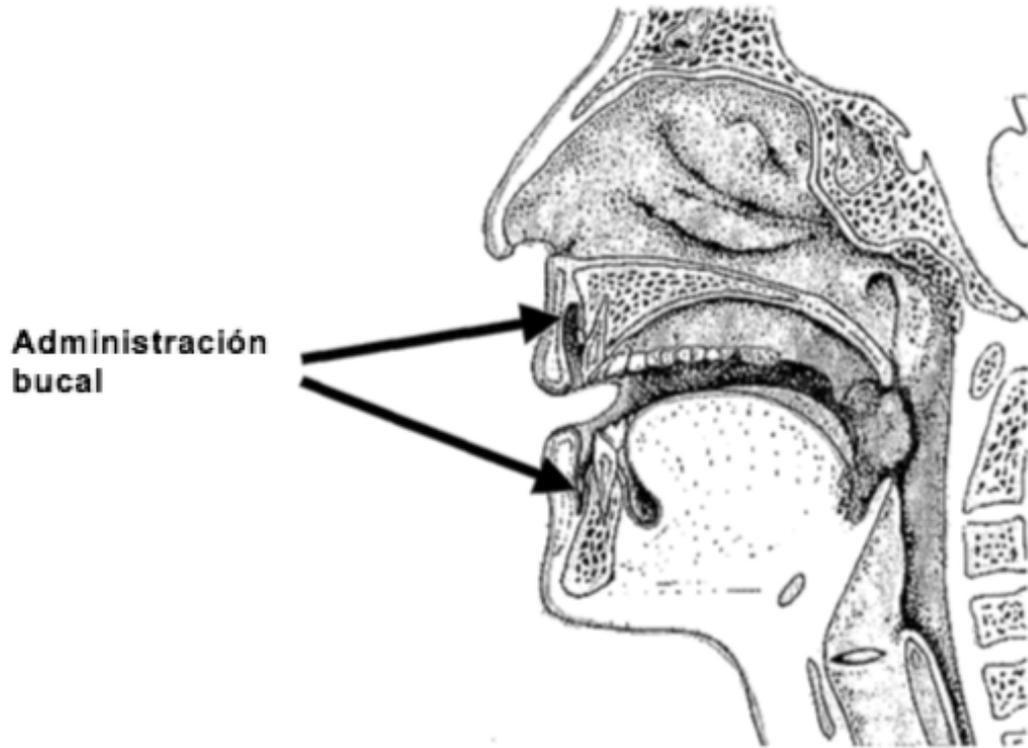


Fig. 18



**Fig. 19**



**Fig. 20**