

**(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: <b>2005.04.21</b>	(73) Titular(es): <b>SHIRE VIOPHARMA INCORPORATED</b> <b>300 SHIRE WAY LEXINGTON MA 02421</b> US
(30) Prioridade(s): <b>2004.04.22 SE 0401031</b> <b>2004.04.22 US 564205 P</b>	(72) Inventor(es): <b>STANKO SKRTIC</b> SE <b>JÖRGEN JOHNSSON</b> SE <b>HANS LENNERNÄS</b> SE <b>GUDMUNDUR JOHANNSSON</b> SE <b>THOMAS HEDNER</b> SE
(43) Data de publicação do pedido: <b>2007.01.24</b>	(74) Mandatário: <b>MARIA SILVINA VIEIRA PEREIRA FERREIRA</b> <b>RUA CASTILHO, N.º 50, 5º - ANDAR 1269-163 LISBOA</b> PT
(45) Data e BPI da concessão: <b>2016.08.03</b> <b>195/2016</b>	

(54) Epígrafe: **COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS PARA TERAPIA DE SUBSTITUIÇÃO DE GLUCOCORTICOIDE**

(57) Resumo:

A INVENÇÃO REFERE-SE A TERAPIA DE SUBSTITUIÇÃO DE GLUCOCORTICOIDE E FORNECE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS E KITS DESENHADOS PARA ENTREGAR UM OU MAIS GLUCOCORTICOIDES A UM INDIVÍDUO QUE NECESSITA DO MESMO DE UMA FORMA QUE RESULTA EM NÍVEIS DO GLUCOCORTICOIDE NO SORO QUE ESSENCIALMENTE SIMULAM OS DE UM INDIVÍDUO SAUDÁVEL DURANTE UM PERÍODO DE TEMPO CLINICAMENTE RELEVANTE. A COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDE UM OU MAIS GLUCOCORTICOIDES, EM QUE UMA PRIMEIRA PARTE DO UM OU MAIS GLUCOCORTICOIDES É SUBSTANCIALMENTE LIBERTADA IMEDIATAMENTE E UMA SEGUNDA PARTE DO UM OU MAIS GLUCOCORTICOIDES É LIBERTADA AO LONGO DE UM PERÍODO DE TEMPO ALARGADO DE PELO MENOS 8 HORAS, E A QUANTIDADE DO UM OU MAIS GLUCOCORTICOIDES DA PRIMEIRA PARTE, EXPRESSA COMO EQUIVALENTES DE HIDROCORTISONA, ESTÁ NO INTERVALO DE CERCA DE 15 A CERCA DE 50% DO TOTAL DE EQUIVALENTES DE HIDROCORTISONA. A INVENÇÃO TAMBÉM SE REFERE A UM KIT COMPREENDENDO UM PRIMEIRO E UM SEGUNDO COMPONENTE, SENDO O PRIMEIRO COMPONENTE DESENHADO PARA LIBERTAR UM OU MAIS GLUCOCORTICOIDES SUBSTANCIALMENTE IMEDIATAMENTE E SENDO O SEGUNDO COMPONENTE DESENHADO PARA LIBERTAR UM OU MAIS GLUCOCORTICOIDES AO LONGO DE UM PERÍODO DE TEMPO ALARGADO DE PELO MENOS 8 HORAS. A INVENÇÃO TAMBÉM SE REFERE A UM MÉTODO PARA TRATAR DOENÇAS QUE NECESSITAM DE TRATAMENTO COM GLUCOCORTICOIDE TAL COMO EM INDIVÍDUOS TENDO UMA DESORDEM DE DEFICIÊNCIA DE GLUCOCORTICOIDE. NOUTRO ASPETO, A INVENÇÃO REFERE-SE AO USO DE UMA PRIMEIRA E UMA SEGUNDA QUANTIDADE DE UM OU MAIS GLUCOCORTICOIDES PARA A PREPARAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA OU KIT PARA O TRATAMENTO DE UMA DESORDEM DE DEFICIÊNCIA DE GLUCOCORTICOIDE.

## RESUMO

### **"COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS PARA TERAPIA DE SUBSTITUIÇÃO DE GLUCOCORTICOIDE"**

A invenção refere-se a terapia de substituição de glucocorticoide e fornece composições farmacêuticas e *kits* desenhados para entregar um ou mais glucocorticoides a um indivíduo que necessita do mesmo de uma forma que resulta em níveis do glucocorticoide no soro que essencialmente simulam os de um indivíduo saudável durante um período de tempo clinicamente relevante. A composição farmacêutica compreende um ou mais glucocorticoides, em que uma primeira parte do um ou mais glucocorticoides é substancialmente libertada imediatamente e uma segunda parte do um ou mais glucocorticoides é libertada ao longo de um período de tempo alargado de pelo menos 8 horas, e a quantidade do um ou mais glucocorticoides da primeira parte, expressa como equivalentes de hidrocortisona, está no intervalo de cerca de 15 a cerca de 50% do total de equivalentes de hidrocortisona. A invenção também se refere a um *kit* compreendendo um primeiro e um segundo componente, sendo o primeiro componente desenhado para libertar um ou mais glucocorticoides substancialmente imediatamente e sendo o segundo componente desenhado para libertar um ou mais glucocorticoides ao longo de um período de tempo alargado de pelo menos 8 horas. A invenção também se refere a um método para tratar doenças que necessitam de tratamento com glucocorticoide tal como em indivíduos tendo uma desordem de deficiência de glucocorticoide. Noutro aspeto, a invenção refere-se ao uso de uma primeira e uma segunda quantidade de um ou mais glucocorticoides para a preparação de uma composição farmacêutica ou *kit* para o tratamento de uma desordem de deficiência de glucocorticoide.

## DESCRIÇÃO

### "COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS PARA TERAPIA DE SUBSTITUIÇÃO DE GLUCOCORTICOIDE"

#### **Campo da invenção**

A divulgação refere-se a terapia de substituição de glucocorticoide e fornece composições farmacêuticas e kits desenhados para entregar um ou mais glucocorticoides a um indivíduo que necessita do mesmo de uma forma que resulta em níveis do glucocorticoide no soro que essencialmente simulam os de um indivíduo saudável durante um período de tempo clinicamente relevante. A composição farmacêutica compreende um ou mais glucocorticoides, em que uma primeira parte de um ou mais glucocorticoides é substancialmente libertada imediatamente e uma segunda parte de um ou mais glucocorticoides é libertada ao longo de um período de tempo alargado de pelo menos 8 horas, e a quantidade do um ou mais glucocorticoides da primeira parte, expressa como equivalentes de hidrocortisona, está no intervalo de cerca de 15 a cerca de 50% do total de equivalentes de hidrocortisona. A divulgação também se refere a um kit compreendendo um primeiro e um segundo componente, sendo o primeiro componente desenhado para libertar um ou mais glucocorticoides substancialmente imediatamente e sendo o segundo componente desenhado para libertar um ou mais glucocorticoides ao longo de um período de tempo alargado de pelo menos 8 horas. A divulgação também se refere a uma composição farmacêutica para uso num método para tratar doenças que necessitam de tratamento com glucocorticoide tal como em indivíduos tendo uma desordem de deficiência de glucocorticoide. Noutro aspeto, a divulgação refere-se ao uso de uma primeira e uma segunda quantidade de um ou mais glucocorticoides para a preparação de uma composição

farmacêutica ou *kit* para o tratamento de uma desordem de deficiência de glucocorticoide.

### **Antecedentes da invenção**

Os glucocorticoides são esteroides importantes para o metabolismo intermediário e função imune, musculoesquelética, do tecido conjuntivo e cerebral. A sua importância é plenamente evidente em doentes com deficiência de glucocorticoide. Previamente à disponibilidade da terapia de substituição, a sua taxa de sobrevivência a um ano era menos de 20%. A produção e secreção do glucocorticoide mais importante, cortisol, são governadas por um sistema complexo e altamente eficiente que inclui o hipotálamo e as glândulas pituitária e adrenal i.e. o eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal. A secreção de cortisol é regulada pelo núcleo supraquiasmático do hipotálamo num ritmo circadiano de libertação. A temporização é sincronizada com o dia solar por mudanças escuro-luz, que normalmente refletem o padrão habitual de sono-vigília. Deste modo, em pessoas saudáveis, a secreção de cortisol tem um padrão circadiano de 24 horas com picos de níveis no soro de manhã cedo, 3-6 horas após o início do sono, e níveis mais baixos por volta da meia-noite. Agentes de *stress* físico e psicológico também ativam a produção de cortisol. Sob condições de *stress* tais como cirurgia, febre, atividade física, ou *stress* mental, a concentração de cortisol no soro é aumentada pela libertação de hormona libertadora de corticotrofina (CRH) do hipotálamo, que estimula a síntese e secreção de adrenocorticotropina (ACTH) na pituitária, o que faz o córtex adrenal responder com uma produção e secreção aumentada de cortisol. O número estimado de surtos secretórios de ACTH é 40 por 24 h.

Aproximadamente 15 min após cada surto de ACTH há um surto de cortisol libertado para a circulação.

A deficiência de glucocorticoide tem uma variedade de causas. A incidência de cada desordem individual associada a deficiência de glucocorticoide é baixa. Estas desordens, no entanto, muitas vezes ocorrem em crianças e jovens adultos, e os indivíduos que sofrem de tais condições terão que depender de terapia de substituição para o resto das suas vidas. A prevalência destas desordens crônicas é assim significativa. A terapia de substituição que pode ser fornecida hoje pode ser vista como não fisiológica em termos de perfil de concentração no plasma e perfil de libertação dos glucocorticoides a partir das preparações usadas.

O aparecimento de insuficiência adrenocortical pode variar de insidioso para uma situação aguda com risco de vida com déficit severo de sal e água, que leva a choque e morte, se não tratado adequadamente. Sintomas frequentemente reportados associados a insuficiência adrenocortical mais insidiosa são astenia, fraqueza, letargia, fácil cansaço, nervosismo, irritabilidade, apatia, tontura, dor de cabeça, mialgia, anorexia, perda de peso, náusea, vômito e diarreia. Uma revisão recente de Arit et al. (Lancet (2003) 361, 1881-1893) *inter alia* descreve condições que levam a insuficiência adrenal. Três tipos gerais de insuficiência adrenocortical podem ser discernidos. A insuficiência adrenocortical primária é usualmente referida como doença de Addison. Nesta desordem, o córtex adrenal é afetado, o que significa que a função dos sistemas de três hormonas produzidos no córtex adrenal é diminuída. A consequência da doença de é assim uma insuficiente produção e secreção de cortisol, androgénios adrenais e mineralocorticoides (aldosterona).

A insuficiência adrenocortical secundária ou central é principalmente causada por tumores na área hipotalâmica-pituitária. O problema e as considerações de tratamento da deficiência de glucocorticoide secundária são, no entanto, similares àquelas em doentes com falência adrenal primária.

A insuficiência adrenal terciária é provavelmente a causa mais comum de deficiência de glucocorticoide. É o resultado de uma terapia com glucocorticoide a longo prazo e de dose elevada como parte do tratamento em doentes com doenças pulmonares, doenças autoimunes e inflamatórias e no tratamento de várias malignidades que resulta na supressão da secreção endógena de glucocorticoides adrenais. A insuficiência adrenal terciária pode durar de algumas semanas a um ano.

Na maioria dos casos de insuficiência adrenal primária e secundária, terapia de substituição com glucocorticoides é um tratamento para toda a vida. O objetivo da terapia de substituição de glucocorticoide é simular o perfil circadiano de cortisol no soro, responder à necessidade aumentada de cortisol durante estímulos físicos e psicológicos e obter um bem-estar e metabolismo normal e um resultado a longo prazo. Tanto na infância como na idade adulta, o sub-tratamento pode levar a mal-estar, hipotensão postural, má resposta ao *stress* e distúrbios de eletrólitos e até crise adrenal aguda. Na infância, uma dose de substituição apropriada de glucocorticoides é crucial para evitar a supressão do crescimento e reduzido potencial de altura final que estão associados ao excesso de glucocorticoides. Em adultos, uma substituição glucocorticoide excessiva pode induzir intolerância a glucose, obesidade abdominal, hipertensão, catabolismo de proteínas e osteoporose.

Presentemente, o regime usual de substituição para o cortisol em adultos consiste em 15-30 mg de hidrocortisona administrada em duas ou três vezes ao longo do dia. Glucocorticoides sintéticos, tais como dexametasona ou prednisolona com uma duração mais longa, são também usados em terapia de substituição. Estes compostos sintéticos são, no entanto, mais potentes que a hidrocortisona. O seu uso aumenta assim o risco de sobre tratamento e efeitos adversos.

A taxa de produção diária estimada de cortisol em indivíduos normais varia entre 4-15 mg/m<sup>2</sup> por dia ou, de acordo com estudos mais recentes entre 9 e 11 mg/2 por dia. De forma a descrever a variação em 24 horas nos níveis de cortisol no soro adequadamente, um estudo dividiu o dia em quatro fases. A fase 1 é um período de 6 horas de atividade secretória mínima 4 h antes e 2 h após o início do sono. A fase 2 refere-se da 3<sup>a</sup> à 5<sup>a</sup> hora do sono quando existe um episódio secretório noturno preliminar. A fase 3 é uma fase secretória principal de 4 horas durante as últimas 3 h de sono e a primeira hora depois de acordar. A fase 4 é uma fase de 11 horas de atividade secretória intermitente quando há um declínio lento nos níveis de cortisol no soro.

Num estudo de Mah et al. (Clinical Endocrinology (2004) 61, 367-375) o ritmo circadiano de cortisol no soro de indivíduos é descrito. Os níveis de pico de 400-800 mmol/L, cerca de 150-300 mmol/L e cerca de 150 mmol/L são observados às 6 da manhã, 2 da tarde e 9 da noite, respetivamente, e o nível mais baixo é a cerca da meia-noite. Neste estudo, é observado que os níveis de cortisol endógenos atingem os seus níveis mais elevados dentro de 30 minutos após o acordar. De forma a simular o ritmo circadiano, Mah et al. recomendam um regime de tratamento de três vezes ao dia de hidrocortisona, sendo a primeira

dose tomada num estado de jejum e atrasando o pequeno-almoço 1-3 horas e as outras duas doses tomadas 15-60 min antes da comida. Um regime de três vezes ao dia é também recomendado numa revisão recente de Czock et al. (Clin. Pharmacokinet (2005) 44, 61-98) devido ao reduzido tempo de meia vida da hidrocortisona, e para prednisolona um regime de duas vezes é preferido em vez de um regime de uma vez por dia.

Uma administração de duas vezes por dia de hidrocortisona com dois terços a dose total administrados de manhã e o remanescente à tarde (4-6 da tarde), resulta num nível de cortisol no soro muito baixo ao fim da tarde (3-6 da tarde) e noite tardia/início da manhã (3-8 da manhã). Neste regime de administração, descobriu-se que os picos dos níveis de cortisol no soro ultrapassam aqueles observados em indivíduos saudáveis. Adicionalmente, doentes em terapia de substituição de glucocorticoide de longo prazo têm mais frequentemente uma densidade de osso mineral mais reduzida e uma tolerância anormal à glucose.

Outro problema da necessidade de duas ou três administrações por dia do presente tratamento é que resulta em não cumprimento, ou perdendo uma dose ou perdendo o tempo de uma dose, o que leva a resultados sub-ótimos similares, especialmente durante períodos longos de tempo. Os presentes inventores resolvem este problema pelo aspeto da invenção de uma vez por dia.

WO 02/072033 (Penwest Pharmaceuticals Co) descreve uma forma de dosagem cronoterapêutica contendo glucocorticosteroide. A forma de dosagem é desenhada para libertar o glucocorticosteroide após um tempo de desfaseamento de 2-18 horas após a administração. A forma de dosagem destina-se a ser administrada antes de dormir e

iniciar a libertação durante o sono para fornecer o nível necessário no soro no momento do acordar. No entanto, devido a grandes variações dentro e entre indivíduos de tempo de trânsito no trato gastrointestinal, é contemplado que é difícil atingir o nível de cortisol no soro desejado num instante temporal antes de acordar.

De uma forma concordante, existe uma necessidade de terapias melhoradas para o tratamento de uma desordem de deficiência de glucocorticoide, que sejam mais adaptadas para simular o perfil circadiano de cortisol no soro. Para este fim, existe uma necessidade de uma composição farmacêutica melhorada ou *kit* que permita um início de ação mais rápido em comparação com as composições comercialmente disponíveis. Adicionalmente, tais *kits* ou composições podem levar a melhor cumprimento dos doentes, uma vez que a frequência da dose pode ser reduzida para uma vez por dia.

### **Sumário da invenção**

A invenção refere-se a uma forma de dosagem de comprimido revestido para uso num método de tratamento de um indivíduo que sofre de uma desordem de deficiência de glucocorticoide, em que a referida forma de dosagem é administrada uma vez por dia, a referida forma de dosagem compreendendo uma parte central de comprimido de libertação prolongada core e uma camada de revestimento de libertação imediata rodeando a referida parte central do comprimido, a referida parte central de libertação prolongada compreendendo hidrocortisona, a referida camada de revestimento de libertação imediata compreendendo hidrocortisona e a referida dosagem de contendo uma dose de 5 a 40 mg de hidrocortisona.

Num aspeto adicional, a invenção também se refere ao uso de uma forma de dosagem de comprimido revestido no fabrico de um medicamento for para o tratamento de um indivíduo que sofre de uma desordem de deficiência de glucocorticoide, em que a referida forma de dosagem é administrada uma vez por dia, a referida forma de dosagem compreendendo uma parte central de comprimido de libertação prolongada e uma camada de revestimento de libertação imediata rodeando a referida parte central de comprimido, a referida parte central de comprimido compreendendo hidrocortisona, a referida camada de revestimento de libertação imediata compreendendo hidrocortisona e a referida dosagem de contendo uma dose de 5 a 40 mg de hidrocortisona.

#### **Descrição detalhada da divulgação**

A presente divulgação fornece tais composições farmacêuticas e *kits* contendo glucocorticoide que são desenhadas para libertar uma primeira parte do glucocorticoide relativamente rápido de forma a permitir um rápido início de ação e para libertar uma segunda parte do glucocorticoide de uma forma prolongada de modo a obter um efeito prolongado e sustentado do glucocorticoide. Preferencialmente, as composições e *kits* são desenhados para administração uma vez ao dia.

De uma forma concordante, a presente divulgação fornece uma composição farmacêutica compreendendo um ou mais glucocorticoides, em que uma primeira parte de um ou mais glucocorticoides é substancialmente libertada imediatamente e uma segunda parte de um ou mais glucocorticoides é libertada ao longo de um período prolongado de tempo de pelo menos cerca de 8 horas, a quantidade de um ou mais glucocorticoides da primeira parte, expresso como

equivalentes de hidrocortisona, estando no intervalo de cerca de 15 a cerca de 50% do total de equivalentes de hidrocortisona na composição e determinado como a quantidade libertada 1 hora após o início do teste da composição um teste de dissolução *in vitro* de acordo com USP utilizando um aparelho de dissolução USP No. 2 (pá), 50 rpm e fluido intestinal simulado sem enzimas como meio de dissolução, em que pelo menos cerca de 50% dos equivalentes de hidrocortisona da primeira parte são libertados dentro dos primeiros 45 min do teste de dissolução.

Uma composição farmacêutica de acordo com a divulgação é adequadamente desenhado como uma composição única destinada a administração oral uma vez por dia. Tal composição é conveniente para o doente tomar e é assim um aspeto preferido. No entanto, dentro do âmbito da presente divulgação, uma composição da divulgação pode também ser uma composição dual, i.e. incluindo duas formas farmacêuticas diferentes, e.g. um comprimido de libertação prolongada a ser ingerido juntamente com uma formulação farmacêutica oral de libertação imediata de um glucocorticoide (ou outras combinações adequadas). Tais composições duais são normalmente fornecidas numa única embalagem tal como um *kit*. De uma forma concordante, a divulgação também fornece um *kit* compreendendo i) um primeiro componente compreendendo um ou mais glucocorticoides, o primeiro componente sendo desenhado para libertação substancialmente imediata de um ou mais glucocorticoides, ii) um segundo componente compreendendo um ou mais glucocorticoides, o segundo componente sendo desenhado para libertação prolongada de um ou mais glucocorticoides,

em que pelo menos cerca de 50% dos um ou mais glucocorticoides do primeiro componente são libertados

dentro dos primeiros 45 min de uma teste de dissolução utilizando um aparelho de dissolução USP No.2 (pá), 50 rpm e fluido intestinal simulado sem enzimas como meio de dissolução.

A invenção refere-se a uma forma de dosagem de comprimido revestido para uso num método de tratamento de um indivíduo que sofre de uma desordem de deficiência de glucocorticoide, o método compreendendo administrar ao indivíduo uma primeira quantidade eficaz de um ou mais glucocorticoides que leva a um aumento rápido no nível de glucocorticoide no soro e uma segunda quantidade eficaz de um ou mais glucocorticoides que leva a uma concentração eficaz no soro de um ou mais glucocorticoides durante um período de tempo prolongado de pelo menos cerca de 8 horas.

A divulgação refere-se ao uso de uma primeira e uma segunda quantidade de um ou mais glucocorticoides para a preparação de uma composição farmacêutica ou *kit* como aqui descrito para o tratamento de uma desordem de deficiência de glucocorticoide.

No presente contexto, o termo "libertação prolongada" pretende incluir todos os tipos de libertação que diferem da libertação obtida por comprimidos simples e que fornecem uma libertação durante 8 horas ou mais, o que é um período de tempo mais longo do que o obtido com comprimidos simples. Assim, o termo inclui a chamada "libertação controlada", "libertação modificada", "libertação sustentada", "libertação pulsada", "libertação estendida", "libertação lenta", "libertação crono-otimizada" bem como o termo "libertação dependente do pH".

Da mesma forma, o termo "libertação imediata" pretende incluir todos os tipos de libertação que difiram da

libertação obtida com comprimidos simples e proporcionem uma libertação que é mais rápida do que aquela obtida com comprimidos simples.

Usando um ou mais glucocorticoides para libertação imediata e um ou mais glucocorticoides para libertação prolongada, é contemplado que é possível reduzir o intervalo de dosagem diária necessário para obter um efeito terapêutico adequado, tendo em consideração as diferenças de perfil geral de libertação em doentes individuais, a sua sensibilidade ao fármaco e os seus pesos corporais. Assim, em média para uma pessoa adulta, cuja excreção endógena de cortisol seja a um nível muito reduzido ou zero, a dose diária total de hidrocortisona no intervalo de 15-30 mg ou doses equivalentes de outros glucocorticoides pode ser administrada uma vez por dia, de forma a essencialmente simular o perfil de libertação endógeno. No presente contexto, o termo "essencialmente simular" pretende denotar que o perfil no soro obtido num período de tempo correspondente a de cerca de 0,5-1 a cerca de 6,5-7 horas após a administração da composição ou um *kit* de acordo com a divulgação substancialmente simula ou lembra a forma do perfil de cortisol no soro de um indivíduo saudável de manhã das 6 da manhã ao meio-dia. No caso da primeira e segunda partes (ou componentes no caso de um *kit*) de um ou mais glucocorticoides serem tomadas sequencialmente, o período de tempo corre desde a administração da primeira parte.

A composição farmacêutica ou *kit* da divulgação deverá fornecer uma absorção intestinal do fármaco durante cerca de 12-18 horas após o doseamento.

De seguida, é fornecida uma descrição detalhada da divulgação referente à composição farmacêutica. No entanto,

todos os detalhes e particularidades divulgadas sob este aspeto da divulgação aplicam-se *mutatis mutandis* aos outros aspetos da divulgação. Especialmente, deverá ser notado que a divulgação referente à primeira e/ou à segunda parte de uma composição de acordo com a divulgação também se aplica para um primeiro e segundo componente de *kit* de acordo com a divulgação.

#### *Composições farmacêuticas - primeira e segunda parte*

Como mencionado acima, a divulgação refere-se a composições farmacêuticas contendo glucocorticoide. Uma primeira parte da composição liberta o glucocorticoide relativamente rápido. Para alguns tipos de composições farmacêuticas pode ser fácil definir que parte é a parte de libertação imediata (e.g. no caso de cápsulas contendo *pellets* coloridos de forma diferente, uma cor para libertação imediata e outra para libertação prolongada ou no caso de um comprimido em camadas, em que a camada de libertação imediata está em cima da camada de libertação prolongada). Durante o fabrico da composição pode também ser relativamente fácil submeter as partes individuais (i.e. a parte de libertação imediata e a parte de libertação prolongada) e.g. a um teste de dissolução *in vitro* de forma a avaliar o comportamento de libertação. NO entanto, como uma composição final como ponto de partida, poderá na maioria dos casos ser difícil definir que parte da composição é a parte de libertação imediata que parte é a parte de libertação prolongada. De uma forma concordante, no presente contexto, a "parte de libertação imediata" de uma composição de acordo com a presente divulgação é definida como a quantidade - expressa como equivalentes de hidrocortisona - libertada 1 hora após o início do teste da composição num teste de dissolução *in vitro* de acordo com

USP utilizado um Aparelho de dissolução USP No. 2 (pá), 50 rpm e fluido intestinal simulado sem enzimas como meio de dissolução. Em contraste com composições conhecidas sem ambas as partes de libertação imediata e libertação prolongada, i) a parte de libertação imediata contém de cerca de 15 a cerca de 50% do total de equivalentes de hidrocortisona contidos na composição, ii) pelo menos cerca de 50% dos equivalentes de hidrocortisona da primeira parte são libertados dentro dos primeiros 45 min do teste de dissolução, e iii) a segunda parte liberta o glucocorticoide durante um período de tempo prolongado de pelo menos cerca de 8 horas.

O termo "equivalentes de hidrocortisona" é aqui usado para definir a quantidade em mg de um glucocorticoide específico que corresponde a 1 mg de hidrocortisona para o objetivo de terapia glucocorticoide sistémica como geralmente entendido por profissionais médicos. O termo é baseado no facto dos glucocorticoides individuais terem diferentes potências e, de forma a atingir o efeito terapêutico desejado, diferentes doses dos glucocorticoides individuais são necessárias. Doses equivalentes dos glucocorticoides podem ser calculadas com base na tabela seguinte.

<b>Glucocorticoide</b>	<b>Quantidade equivalente (mg)</b>	<b>Equivalente de hidrocortisona (1 mg do glucocorticoide corresponde à quantidade listada em mg de hidrocortisona)</b>
Acetato de cortisona	25	0,8
Hidrocortisona	20	1
Prednisolona	5	4

Prednisona	5	4
Metilprednisolona	4	5
Triamcinolone	4	5
Parametasona	2	10
Betametasona	0,75	26,66
Dexametasona	0,75	26,66
Fludrocortisona	0,05	400

De uma forma concordante, se a primeira parte da composição contém 1,5 mg de betametasona (correspondente a 40 mg de hidrocortisona) e a segunda da composição contém 40 mg hidrocortisona, a quantidade total de equivalentes de hidrocortisona na composição corresponde a 80 mg de hidrocortisona. De uma forma concordante, a primeira parte contém 50% do total de equivalentes de hidrocortisona da composição. Assumindo que a quantidade total do glucocorticoide na primeira parte é libertada dentro de 1 hora no teste de dissolução supramencionado, o requisito referente à libertação do glucocorticoide da primeira parte dentro dos primeiros 45 min é que pelo menos 25% do total de equivalentes de hidrocortisona sejam libertados.

#### *Libertação da primeira parte*

Formas de realização específicas da primeira parte da composição cumprem um ou mais dos requisitos fornecidos na tabela seguinte. Em geral, é preferido que o requisito referido dentro de 30 min após o início do teste de dissolução seja cumprido. Em formas de realização preferidas, pelo menos 70% ou pelo menos 80% dos equivalentes de hidrocortisona contidos na primeira parte são libertados dentro dos primeiros 30 min do teste de dissolução.

Tempo após o início do teste de dissolução	% equivalentes de hidrocortisona libertados (com base no conteúdo na primeira parte)
dentro de 45 min	pelo menos cerca de 50% tal como, e.g., pelo menos cerca de 60%, preferencialmente pelo menos cerca de 70%, pelo menos cerca de 80% ou pelo menos cerca de 90%
preferencialmente dentro de 30 min	pelo menos cerca de 50% tal como, e.g., pelo menos cerca de 60%, preferencialmente pelo menos cerca de 70%, pelo menos cerca de 80% ou pelo menos cerca de 90%
dentro de 20 min	pelo menos cerca de 50% tal como, e.g., pelo menos cerca de 60%, pelo menos cerca de 70%, pelo menos cerca de 80% ou pelo menos cerca de 90%
dentro de 15 min	pelo menos cerca de 50%

De forma a ser possível obter um nível no soro dos glucocorticoides relativamente elevado relativamente rápido após a administração de uma composição de acordo com a invenção, a quantidade de um ou mais glucocorticoides da parte de libertação imediata, expressa como equivalentes de hidrocortisona, é num intervalo de cerca de 15 a cerca de 50% tal como, e.g., de cerca de 20 a cerca de 40% ou de cerca de 25 a cerca de 35% do total de equivalentes de hidrocortisona na composição.

A segunda parte da composição é desenhada para libertar os

um ou mais glucocorticoides de uma forma prolongada, i.e. a libertação tem lugar durante um período de tempo de pelo menos cerca de 8 horas.

Em formas de realização específicas, a segunda parte de um ou mais glucocorticoides é libertada durante um período de tempo prolongado de pelo menos cerca de 10 horas. Dependendo da técnica de formulação específica utilizada para preparar uma composição de acordo com a divulgação, diferentes padrões de libertação podem ser conseguidos a correlação *in vivo* - *in vitro* pode diferir de uma técnica de formulação para outra. De uma forma concordante, podem existir situações em que a libertação *in vitro* dura um período de tempo muito mais longo sem alterar o comportamento *in vivo*. De uma forma concordante, em formas de realização específicas, a segunda parte de um ou mais glucocorticoides pode ser libertada durante um período de tempo prolongado de pelo menos cerca de 12 horas tal como, e.g. pelo menos cerca de 15 horas ou pelo menos cerca de 20 horas. Mais ainda, um período de tempo de 24 horas pode ser relevante no presente contexto.

A libertação mencionada acima pode ser medida *in vivo* através de um método adequado. Tais métodos estão presentemente em desenvolvimento e têm atraído muito interesse. No entanto, em geral, um método *in vitro* é preferido tal como aquele já aqui descrito.

#### *Libertação combinada*

A respeito da libertação de um ou mais glucocorticoides, formas de realização específicas da composição cumprem um ou mais dos requisitos fornecidos na tabela seguinte. Em geral, é preferido que pelo menos 80% ou pelo menos 90% dos

equivalentes de hidrocortisona contidos composição sejam libertados dentro das primeiras 24 horas do teste de dissolução. Em geral aplicam-se os requisitos descritos na tabela seguinte.

<b>Tempo após o início do teste de dissolução</b>	<b>% equivalentes hidrocortisona libertados (com base no conteúdo total na composição)</b>
dentro de 24 horas	pelo menos cerca de 80%
dentro de 22 horas	pelo menos cerca de 80%
dentro de 20 horas	pelo menos cerca de 80%
dentro de 10 horas	pelo menos cerca de 50%

No entanto, como discutido acima, existem situações em que i) a libertação da segunda parte é muito mais rápida, ii) o um ou mais glucocorticoides é libertado dentro de cerca de 15 ou 14 horas, e/ou iii) a quantidade do um ou mais glucocorticoides na primeira parte da composição é relativamente elevada. Em tais situações, um ou mais dos seguintes requisitos podem aplicar-se.

<b>Tempo após o início do teste de dissolução</b>	<b>% equivalentes hidrocortisona libertados (com base no conteúdo total na composição)</b>
dentro de 8 horas	pelo menos cerca de 50%
dentro de 6 horas	pelo menos cerca de 50%
dentro de 5 horas	pelo menos cerca de 50%

As figuras 15-18 mostram diferentes padrões que estão dentro do âmbito da presente invenção.

*Libertação da segunda parte*

A libertação da segunda parte do um ou mais glucocorticoides normalmente começa com a administração. No entanto, podem existir situações em que é obtido um certo tempo de desfasamento, e.g. se a segunda parte da composição é na forma de comprimidos revestidos entéricos ou *pellets*. Relativamente à libertação, formas de realização específicas cumprem um ou mais dos requisitos fornecidos na tabela seguinte.

<b>Tempo após o início do teste de dissolução</b>	% equivalentes de hidrocortisona libertados por hora (com base no conteúdo da segunda parte)	% equivalentes de hidrocortisona libertados por hora (com base no conteúdo total da composição)
de cerca de 1 a cerca de 8 horas	de cerca de 3 a cerca de 15% tal como, e.g., de cerca de 3 a cerca de 10%	de cerca de 1,5 a cerca de 15% tal como, e.g., de cerca de 3 a cerca de 15%
de cerca de 1 a cerca de 10 horas	de cerca de 3 a cerca de 15% tal como, e.g., de cerca de 3 a cerca de 10%	de cerca de 1,5 a cerca de 15% tal como, e.g., de cerca de 3 a cerca de 15%
de cerca de 1 a cerca de 12 horas	de cerca de 3 a cerca de 15% tal como, e.g., de cerca de 3 a cerca de 10%	de cerca de 1,5 a cerca de 15% tal como, e.g., de cerca de 3 a cerca de 15%

Numa forma de realização específica

i) de cerca de 3 a cerca de 15% dos equivalentes de hidrocortisona contidos na segunda parte são libertados por hora durante um período de tempo de 1 a cerca de 6 horas, ii) de cerca de 3 a cerca de 10% dos equivalentes de hidrocortisona contidos na segunda parte são libertados por hora durante um período de tempo de cerca de 6 a cerca de 10 horas, e

iii) de cerca de 3 a cerca de 7,5% dos equivalentes de hidrocortisona contidos na segunda parte são libertados por hora durante um período de tempo de cerca de 10 a cerca de 12 horas

após o início do teste de dissolução como aqui definido.

Relativamente à parte de libertação prolongada, em princípio, qualquer formulação farmacêutica desenhada para libertação prolongada pode ser usada. É bem conhecido que a libertação da substância ativa de algumas formulações de libertação prolongada (e.g. comprimidos de matriz) pode ser muito lenta, especialmente se a libertação é desenhada como sendo uma libertação de +- 24 horas. Em tais casos, pode ser necessário estimar a quantidade total de equivalentes de hidrocortisona na composição de forma a determinar o conteúdo da segunda parte. De uma forma concordante, a quantidade de equivalentes de hidrocortisona da segunda parte da composição pode, se relevante, ser determinada como  $(H_{total} - H_{primeira\ parte})$ , em que  $H_{total}$  é a quantidade total de equivalentes de hidrocortisona libertados dentro de 24 horas após o início do teste definido acima e  $H_{primeira\ parte}$  é a quantidade de equivalentes de hidrocortisona da primeira parte da composição determinada como aqui definido.

*Substância ativa*

No presente contexto, o termo "glucocorticoide" ou "glucocorticosteroide" pretende denotar um glucocorticoide terapêuticamente, profilaticamente e/ou diagnosticamente ativo ou um glucocorticoide que tem um efeito fisiológico. O termo pretende incluir um glucocorticoide em qualquer forma adequada tal como e.g. um sal farmacologicamente aceitável, complexo, solvato, éster, metabolitos ativos ou seus pro-fármacos de qualquer forma física tal como, e.g., na forma de cristais, forma amorfa ou polimórfica ou, se relevante, em qualquer forma estereoisomérica incluindo qualquer forma enantiomérica ou racémica, ou uma combinação de quaisquer das formas acima. O glucocorticoide pode ser um glucocorticoide sintético.

O um ou mais glucocorticoides contido numa composição de acordo com a divulgação é selecionado do grupo que consiste em hidrocortisona, cortisona, prednisolona, prednisona, metilprednisona, triamcinolona, parametasona, betametasona, dexametasona e fludrocortisona, incluindo ésteres, sais e complexos dos mesmos farmacologicamente aceitáveis.

Como indicado nas secções acima, o um ou mais glucocorticoides da primeira e da segunda parte podem ser o mesmo glucocorticoide ou uma mistura dos mesmos glucocorticoides. Normalmente, é este o caso, uma vez que é fácil, do ponto de vista do fabrico, nestes casos em que tanto a primeira como a segunda parte são partes da mesma forma de dosagem (e.g. a primeira e segunda partes estão contidas num comprimido e a primeira parte é fornecida como uma camada de revestimento ou uma camada separada num núcleo contendo a segunda parte). No entanto, nestes casos em que a primeira e segunda parte não são partes da mesma forma de dosagem (e.g. a primeira parte é um comprimido

efervescente e a segunda parte é na forma de um comprimido de libertação prolongada) ou naqueles casos em que um resultado terapêutico melhorado é esperado quando diferentes glucocorticoides são utilizados, o um ou mais glucocorticoides da primeira e da segunda parte são glucocorticoides diferentes ou uma mistura de glucocorticoides diferentes.

Uma vez que a primeira parte do glucocorticoide se destina a libertação imediata, a libertação e/ou absorção pode ter lugar logo na cavidade oral no caso de a composição ser administrada oralmente. Em tais casos, o glucocorticoide de eleição para a primeira parte pode não ser hidrocortisona (como tal) ou cortisona uma vez que estas duas substâncias ativas têm um sabor amargo. No entanto, estas substâncias podem ser utilizadas desde que seja obtido um disfarce do sabor. No parágrafo relativo a "excipientes farmacologicamente aceitáveis" o disfarce do sabor é discutido em maior detalhe. De uma forma concordante, o um ou mais glucocorticoides da primeira parte pode ter um sabor aceitável, pode ser desprovido de sabor ou o sabor pode ser eficientemente disfarçado.

Exemplos do um ou mais glucocorticoides da primeira parte (como discutido acima) são glucocorticoides sintéticos tais como, e.g., 21-succinato de hidrocortisona, prednisolona, prednisona, metilprednisona, triamcinolona, parametasona, betametasona, dexametasona e fludrocortisona incluindo ésteres, sais e seus complexos farmacologicamente aceitáveis. Um exemplo especialmente adequado é hidrocortisona ou 21-succinato de hidrocortisona ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

Relativamente à segunda parte, qualquer um dos glucocorticoides supramencionados pode ser utilizado. Numa

forma de realização específica, hidrocortisona é preferida.

#### *Vias de administração - dosagens*

A composição farmacêutica da divulgação pode ser administrada através de uma via de administração adequada. Normalmente, a via oral é preferida devido à conveniência para o doente, mas no caso da primeira e da segunda parte da composição serem formas de dosagem diferentes, a primeira da composição pode ser adequadamente desenhada para ser administrada via uma mucosa na cavidade oral, a cavidade nasal, o reto, a mucosa gastrointestinal, ou via mucosa ou epitélio pulmonar, bronquial ou respiratório.

Especialmente para um início de ação rápido especialmente administração via mucosa na cavidade oral é adequada. As figuras 19 e 20 mostram sítios ou administração mucosal oral adequada para uso. Quatro sítios bem definidos podem ser usados, nomeadamente:

administração "bucal" que inclui o termo administração "labial" e que é usado para administração de uma composição farmacêutica na mucosa entre as gengivas e o interior das bochechas

administração "sublingual" que se refere á administração de uma composição farmacêutica debaixo da língua;

administração "no palato" que se refere à administração de uma composição farmacêutica no palato mole e/ou duro; e

administração "gengival" que se refere à administração de uma composição farmacêutica na gengiva superior e/ou inferior.

Nos casos em que é necessário um início de ação muito rápido, a via de administração bucal é preferida para a

primeira parte da composição, i.e. através de administração de uma composição na mucosa oral entre as gengivas e o interior das bochechas e assim possibilitando que a absorção tenha lugar a partir de dois sítios, nomeadamente a mucosa gengival e a mucosa bucal.

Nesses casos em que formas de dosagem diferentes são usadas para a primeira e para segunda parte da composição, a composição final é apresentada normalmente e de uma forma vantajosa e como um *kit*.

No entanto, numa forma de realização específica da invenção, a composição farmacêutica é uma forma única de dosagem incluindo a parte de libertação imediata a parte de libertação prolongada. Tais composições são especialmente adequadas para uso num tratamento a longo prazo uma vez que a composição preferencialmente é desenhada para ser administrada uma vez ao dia. No entanto, podem existir situações (e.g. devido a atividades físicas, *stress*) em que o doente pode necessitar de uma dose suplementar de glucocorticoide. Em tais situações, uma dose separada da parte de libertação imediata que leva a um início rápido pode ser administrada ao doente.

Uma composição de acordo com a presente invenção tem como objetivo uma frequência de administração uma vez ao dia. No presente contexto, o termo "uma vez por dia" / "uma vez ao dia" pretende significar que apenas é necessário administrar a composição farmacêutica uma vez ao dia de forma a obter uma resposta terapêutica e/ou profilática adequada; no entanto, qualquer administração pode compreender a administração de mais de uma unidade de dosagem, tal como, e.g. 2-4 unidades de dosagem ou diferentes unidades de dosagem (e.g. comprimidos e filmes).

Tal como mencionado acima, uma composição farmacêutica da invenção é geralmente desenhada para ser administrada uma vez por dia para simular o ritmo circadiano do cortisol do plasma. De forma a atingir a um perfil de concentração - tempo no soro completamente fisiológico *in vivo*, tem que ser atingido um aumento significativo de níveis baixos/indetetáveis aproximadamente às 4 da manhã. Isto não é atingível com uma precisão adequada com uma formulação farmacêutica de libertação atrasada administrada ao deitar devido à grande variação dentro de e entre indivíduos no tempo do trânsito gastrointestinal (especialmente o tempo de trânsito no cólon). Assim, tal formulação com um tempo alvo para absorção ser iniciada às 4 da manhã irá resultar numa elevada variabilidade no início da absorção e alguns doentes experienciarão um pico de valor elevado no soro mais cedo na noite bem como mais tarde.

Deste modo, a presente invenção tem como objetivo fornecer ao doente com uma rápida absorção de forma a obter níveis de cortisol no soro adequados e fisiológicos o mais cedo possível no início da manhã. A presente invenção fornecerá uma rápida absorção que irá atingir concentrações de cortisol no soro clinicamente significativas (>200 nmol/L) dentro de 30 min. Isto pode ser atingido através da presente nova preparação oral de libertação imediata ou através de administração transbucal parentérica como demonstrado nos exemplos abaixo. Mais ainda, uma combinação de uma libertação imediata e uma libertação prolongada pode também ser atingida pelo uso de uma única composição tal como aqui exemplificado. De uma forma concordante, quando o um ou mais glucocorticoides é dado na composição ou *kit* de acordo com a presente divulgação, é obtido um perfil concentração - tempo que está sincronizado com os ritmos circadianos biológicos de glucocorticoide. No presente contexto os termos "sincronizar" ou "simular" são usados

para denotar situações em que o perfil de nível de glucocorticoide no soro após administração de uma composição ou *kit* de acordo com a presente divulgação tem uma forma similar àquela de um indivíduo humano normal saudável pelo menos durante um período de tempo correspondente a 0,5 a 6 horas após administração (i.e. se a composição ou *kit* for administrada às 6 da manhã, o perfil de glucocorticoide no soro do doente deverá ter essencialmente a mesma forma daquela de um indivíduo saudável, medido no período de tempo correspondente às 6.30 da manhã até ao meio-dia).

A presente monitorização da terapia de substituição de glucocorticoide com hidrocortisona é complexa e não fazível. Durante a administração b.i.d. (i.e. duas vezes ao dia) irão aparecer dois picos alternados com níveis baixos ou indetetáveis de cortisol no soro. Uma administração mais frequente irá produzir um perfil diurno mais fisiológico, mas irá continuar a ter valores de pico e de concentração mais baixa (*trough*). A relevância clínica de tais curvas não está assim propriamente estabelecida. No entanto, a administração de uma composição da invenção com uma parte de libertação imediata (IR) e uma parte de libertação prolongada (ER) produzirá um perfil que está bem estabelecido na fisiologia humana normal. Isto irá abrir a possibilidade de personalizar a dose de acordo com a necessidade de cada indivíduo, de forma a atingir um perfil no soro diurno com valores alvo, como demonstrado na tabela abaixo.

Em formas de realização preferidas, uma composição farmacêutica da presente invenção é desenhada para administração uma vez ao dia durante a manhã. Tipicamente, a composição é administrada ao acordar, i.e. das 4 da manhã ao meio-dia, das 4 da manhã às 10 da manhã, das 4 da manhã

às 9 da manhã, das 5 da manhã às 8 da manhã ou das 6 da manhã às 8 da manhã, mais tipicamente das 6 às 8 horas da manhã. A composição é também desenhada para fornecer um intervalo de 6-9 h "desprovido de glucocorticoide" significando níveis baixos ou indetetáveis de glucocorticoide no soro (correspondentes a  $<50$  nmol/L cortisol) ao fim do dia e noite.

Em geral, a dosagem dos glucocorticoides presentes numa composição de acordo com a divulgação depende *inter alia* na substância específica do fármaco, da idade e da condição do doente e da doença a ser tratada.

É também divulgado que os glucocorticoides da primeira e da segunda parte da composição farmacêutica deverão cada um incluir uma dose diária equivalente de hidrocortisona de 5-50 mg. Com o objetivo de comparação, é aqui fornecida uma tabela que descreve a dosagem equivalente em miligramas dos vários glucocorticoides. Deste modo, outras formas de glucocorticoides sintéticos em doses equivalentes podem ser usadas. Normalmente, a composição farmacêutica de acordo com a presente divulgação contém uma quantidade total de equivalentes de hidrocortisona expressa como hidrocortisona na composição de cerca de 1 a cerca de 80 mg. Em formas de realização específicas, a quantidade total de equivalentes de hidrocortisona na composição é de cerca de 1 a cerca de 75 mg tal como, e.g., de cerca de 1 a cerca de 70 mg, de cerca de 5 a cerca de 60 mg, de cerca de 5 a cerca de 50 mg, de cerca de 5 a cerca de 40 mg ou de cerca de 10 a cerca de 30 mg.

Mais especificamente, são fornecidos abaixo intervalos normais de dose diária:

Hidrocortisona	1-30 mg
----------------	---------

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

Uma composição de acordo com a invenção contendo uma dose para administração uma vez ao dia como descrita acima é desenhada para fornecer níveis no soro descritos na tabela seguinte (o intervalo estreito é o intervalo preferido, mas devido a variações individuais de nível no soro, dentro do intervalo mais alargado é também satisfatório) As concentrações no soro fornecidas abaixo são fornecidas em termos de equivalentes de hidrocortisona. No caso de ser usado outro glucocorticoide que não hidrocortisona, um perito na especialidade saberá como determinar os níveis no soro adequados (cf. as orientações fornecidas aqui anteriormente).

<b>Horas após a administração</b>	<b>Concentração no soro (nmol/L) - alargada</b>	<b>Concentração no soro (nmol/L) - estreita</b>
Dentro dos primeiros 45 min tal como, e.g. dentro dos primeiros 30 ou 20 min	200 ou mais	200 ou mais
2h	100-1000	400-700
6h	100-600	200-400
10h	50-400	100-300
14h	50-300	50-200
18h	50-100	<50

De uma forma concordante, quando o glucocorticoide é fornecido em duas partes diferentes como dose única ao mesmo tempo é obtido um perfil de concentração no plasma - tempo que está essencialmente sincronizado com os ritmos biológicos circadianos do glucocorticoide. É preferencial que o glucocorticoide seja libertado de forma a fornecer níveis no soro como mostrado abaixo:

<b>Horas após a administração</b>	<b>Concentração no soro (nmol/L)</b>
dentro de 30 min	200 ou mais
2h	400-700
6h	200-400
10h	100-300
14h	50-200
18h	<50

As preparações farmacêuticas são consideradas como uma medicação uma vez ao dia para ser administrada ao acordar, tipicamente das 6 às 8 da manhã. São assim também desenhados para fornecer um intervalo de 6-9 h desprovido de glucocorticoide com níveis no soro <50 nmol/L ao fim do dia e noite, durante os quais não é necessário administrar glucocorticoide exterior ao doente.

#### *Formas de dosagem farmacêuticas*

Como é aparente do acima descrito, uma composição de acordo com a invenção é desenhada para administração oral. No caso de ser usado um *kit* de acordo com a divulgação, o componente de libertação prolongada é adequadamente desenhado para administração oral e a parte de libertação imediata pode ser desenhada para qualquer via de administração adequada, preferencialmente via uma mucosa.

Em aspetos preferidos, uma composição ou um *kit* de acordo com a presente divulgação é desenhado para administração oral, i.e. administração por toma oral ou para a cavidade oral.

De uma forma mais adequada, uma composição farmacêutica e pelo menos o componente de libertação prolongada de um *kit* de acordo com a presente divulgação está na forma de uma forma de dosagem sólida tal como e.g. grânulos, esferas, *pellets* (agregados) e pós.

Uma composição e os componentes individuais de um *kit* de acordo com a divulgação são normalmente apresentados em formas de dosagem unitárias tais como comprimidos, cápsulas ou saquetas. Relativamente à parte ou componente de um *kit* de libertação imediata de acordo com a divulgação, pode ser apresentado(a) como forma de dosagem unitária diferentes incluindo e.g. filme fino para aplicação na mucosa oral, soluções para aplicação via um dispositivo adequado tal como, e.g., uma pulverização na mucosa oral ou nasal, um inalador ou inalador de pó para aplicação via mucosa e epitélio pulmonar, bronquial ou respiratório, supositórios ou outras composições adequadas para administração na mucosa retal ou pode ser apresentado(a) como comprimidos de libertação imediata incluindo comprimidos mastigáveis, comprimidos de chupar, comprimidos efervescentes, comprimidos orodispersíveis, pastilhas ou poderá ser apresentado(a) numa forma mais similar a um doce.

Em princípio, qualquer técnica de formulação relevante para preparar uma composição de libertação controlada oral pode ser aplicada para a parte de libertação prolongada da composição. Tais composições incluem e.g. sistemas de entrega de fármacos controlada por difusão, sistemas de

entrega de fármacos controlados por pressão osmótica, sistemas de entrega de fármacos que sofrem erosão etc. Deste modo, a composição pode estar na forma de uma forma de dosagem unitária única ou múltipla destinada a uso como tal. Da mesma forma, qualquer técnica de formulação relevante para preparar composições farmacêuticas pode ser aplicada aquando da formulação da parte de libertação imediata de uma composição ou um *kit* de acordo com a divulgação. Um perito na especialidade de técnicas de formulação farmacêutica pode encontrar orientações no livro Remington's Pharmaceutical Sciences e nos Exemplos aqui fornecidos.

Seguidamente, é fornecida uma breve revisão sobre técnicas de formulação gerais de libertação imediata e prolongada com o objetivo de obter o tipo de perfil de dissolução aqui descrito para a parte de libertação prolongada. Nas composições descritas abaixo, um perito na especialidade saberá como incorporar uma parte que origina uma libertação imediata de um ou mais glucocorticoides.

*Parte de libertação imediata de uma composição ou componente de libertação imediata de um kit de acordo com a divulgação*

A parte de libertação imediata compreende um glucocorticoide como substância ativa, normalmente juntamente com um ou mais excipientes ou transportadores farmacêuticamente aceitáveis (aqui também denotados como "transportador de libertação imediata") para fornecer uma rápida libertação/dissolução do glucocorticoide *in vitro* e, após administração da composição farmacêutica a um doente, uma rápida dissolução do glucocorticoide no local de administração tal como, e.g., na cavidade oral no trato

gastrointestinal e uma rápida absorção do glucocorticoide *in vivo*. Os um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis utilizados na parte de libertação imediata são ou inerentes ou podem contribuir para uma libertação rápida. No entanto, não são destinados, de qualquer forma, a atrasar ou retardar a libertação.

O transportador de libertação imediata compreende excipientes farmacêuticos adequados e apresenta o glucocorticoide para o meio de dissolução *in vitro* e *in vivo* de uma forma que proporciona uma dissolução rápida do glucocorticoide. A parte de libertação imediata é formulada através de técnicas conhecidas per se, tais como por exemplo:

Partículas finamente divididas/micronizadas do glucocorticoide são misturadas minuciosamente com um(ns) excipiente(s) farmacêuticamente aceitável(eis) solúvel(eis) em água tal como por exemplo lactose, manitol ou qualquer outro excipiente adequado e, opcionalmente após granulação com um líquido de granulação adequado, secagem e moagem, opcionalmente misturadas com ligante(s) adequados, desintegrante(s), lubrificante(s), agentes de aroma, corantes ou outros agentes e formadas numa parte de libertação imediata da composição. A parte de libertação imediata pode ser formada através de compressão numa camada separada de um comprimido em camadas ou como a camada exterior de um comprimido seco revestido.

Outra forma de formular a parte de libertação imediata é primeiro dispor uma solução do glucocorticoide num(ns) excipiente(s) farmacêutico(s) adequado(s) tal como por exemplo lactose, manitol ou qualquer outro(s) excipiente(s) adequado(s) e continuar como acima ou primeiro fazer uma solução sólida do glucocorticoide num excipiente adequado

tal como por exemplo polietileno glicol, um poloxâmero adequado ou qualquer outro excipiente adequado e continuar como acima.

A parte de libertação imediata pode também estar na forma de uma mistura de pó ou uma granulação de pó e ser misturada com uma parte de libertação prolongada e dispensados numa cápsula ou numa saqueta. Pode também ser formulada em pequenos *pellets* e ser misturada com *pellets* de libertação prolongada e dispensada em cápsulas. A mistura da parte de libertação imediata e *pellets* de libertação prolongada pode, após mistura com excipientes farmacologicamente aceitáveis até se obter uma mistura homogénea, ser comprimida em comprimidos.

Noutra forma de realização da invenção, a parte de libertação imediata pode ser formulada revestindo um comprimido de libertação prolongada do glucocorticoide ou *pellets* de libertação prolongada com um revestimento de rápida dissolução contendo o glucocorticoide.

Como mencionado anteriormente, a parte ou componente de libertação imediata pode também ser uma unidade de dosagem separada, tal como, e.g., uma composição muco-adesiva e.g. na forma de uma filme fino para aplicação bucal for ou e.g. para aplicação na outra mucosa oral.

Pode também estar na forma de uma forma de dosagem destinada a administração na cavidade nasal tal como, e.g., uma composição de pulverização nasal ou pode ser desenhada para administração retal tal como, e.g., uma composição retal sólida como um supositório, ou uma composição retal semi-sólida com um retiol ou uma composição retal fluida composição como uma solução retal.

Para administração na mucosa e epitélio pulmonar, bronquial ou respiratório, a composição pode estar na forma de um inalador ou um inalador de pó.

*Parte de libertação prolongada de uma composição ou componente de libertação prolongada de um kit de acordo com a divulgação*

A parte de libertação prolongada compreende um glucocorticoide como substância ativa num excipiente ou transportador farmacologicamente aceitável (aqui também denotado como "transportador de libertação prolongada") para fornecer libertação/dissolução prolongada do glucocorticoide *in vitro* e, após administração da composição farmacêutica a um doente, uma dissolução prolongada do glucocorticoide no trato gastrointestinal e uma absorção prolongada do glucocorticoide *in vivo*.

O transportador de libertação prolongada compreende excipientes farmacêuticos adequados e apresenta o glucocorticoide ao meio de dissolução *in vitro* e *in vivo* de forma que proporciona a dissolução do glucocorticoide a uma taxa adequada durante um período de tempo prolongado. A cinética da libertação pode seguir uma ordem zero, ordem um, ou uma mistura de ordem um e ordem zero. Exemplos de diferentes tecnologias de libertação prolongada são e.g. unidades únicas (e.g. comprimidos de matriz, comprimidos de matriz revestidos, comprimidos em camadas, unidades revestidas multicamada etc.) e unidades múltiplas (e.g. unidades tendo um revestimento de libertação prolongada, unidades tendo uma matriz de libertação prolongada, unidades tendo um revestimento de compressão de libertação prolongada, unidades tendo um revestimento multicamada etc.). Seguidamente, é fornecida uma descrição de técnicas

de formulação gerais de libertação prolongada aplicáveis. Nas composições descritas abaixo, um perito na especialidade saberá como incorporar uma parte de libertação imediata que origina uma libertação relativamente rápida do um ou mais glucocorticoides. Como exemplo de tal parte, pode ser incorporada numa camada de revestimento mais exterior compreendendo o glucocorticoide para libertação imediata, pode ser incorporada numa camada separada ou num comprimido de duas camadas ou multicamada ou pode ser incorporada na forma de *pellets* formulados sem agentes retardantes da libertação. A parte de libertação prolongada é formulada através de técnicas conhecidas per se, tais como por exemplo:

O glucocorticoide pode ser embebido numa matriz porosa insolúvel em água, a partir da qual o glucocorticoide é libertado por difusão através dos poros. Tais matrizes porosas podem ser feitas de material plástico insolúvel, tal como por exemplo, PVC, ácido esteárico, parafina ou outros materiais insolúveis adequados opcionalmente juntamente com excipientes adequados para a formação de poros.

O glucocorticoide pode também ser embebido numa matriz porosa insolúvel em água, a partir da qual o glucocorticoide é disponibilizado para dissolução através de erosão gradual da matriz. Tais matrizes que sofrem erosão podem ser feitas de uma gordura adequada ou de uma compactação de excipientes dificilmente solúveis ou insolúveis opcionalmente misturados com outros excipientes farmacêuticos adequados.

O glucocorticoide pode também ser embebido numa matriz de gel hidrofílico que incha, a partir da qual o glucocorticoide é libertado por difusão através de erosão

da matriz. Tais matrizes usualmente compreendem material de celulose modificada tal como por exemplo hidroxipropil metilcelulose misturada com excipientes farmacêuticos adequados e formulada em comprimidos. Como exemplos de outros excipientes adequados para matrizes de gel hidrofílico, podem ser mencionados, não sendo limitados a, vários co-polímeros de ácido metacrílico, polioxietilenos de elevado peso molecular e poloxâmeros.

O glucocorticoide pode também ser formulado numa forma sólida, tal como por exemplo, um comprimido ou um *pellet*, com propriedades de dissolução adequadas e então revestido com uma membrana de controlo da taxa de libertação, tal como por exemplo, uma membrana de controlo da taxa de difusão da substância ativa através da membrana ou através dos poros na membrana. Tais membranas podem ser feitas de, por exemplo, etil celulose ou qualquer outro excipiente formador de membrana adequado opcionalmente contendo uma substância formadora de poros solúvel em água tal como por exemplo hidroxipropil metilcelulose, açúcar, cloreto de sódio ou qualquer outra substância solúvel em água e opcionalmente plastificantes.

Em formas de realização específicas, uma composição farmacêutica de acordo com a invenção é na forma de um comprimido, em que o um ou mais glucocorticoides da primeira parte é fornecido como um revestimento. Noutra forma de realização específica, os um ou mais glucocorticoides da primeira e da segunda parte são fornecidos como *pellets*, grânulos, esferas ou pós.

De uma forma concordante, os meios de administração podem ser uma formulação para administração oral de ambas as partes para libertação imediata e para libertação prolongada. Por exemplo, uma composição para administração

oral pode ser um comprimido compreendendo a primeira parte (libertação imediata) revestida por fora da segunda parte (libertação prolongada). A composição para administração oral pode também ser uma cápsula compreendendo a primeira parte da composição ou componentes de um *kit* de acordo com a divulgação.

#### *Excipientes farmacologicamente aceitáveis*

No presente contexto, os termos "excipientes farmacologicamente aceitáveis" pretendem denotar qualquer material, que é inerte, no sentido em que substancialmente não tem qualquer efeito terapêutico e/ou profilático per se. Tal excipiente pode ser adicionado com o objetivo de tornar possível obter uma composição farmacêutica, cosmética e/ou alimentar, que tenha propriedades técnicas aceitáveis.

Exemplos de excipientes adequados para uso numa composição ou *kit* de acordo com a divulgação incluem agentes de enchimento, diluentes, desintegrantes, ligantes, lubrificantes etc. ou misturas dos mesmos. Como partes individuais de uma composição ou *kit* de acordo com a divulgação são usadas para diferentes objetivos (e.g. libertação imediata e prolongada), a escolha dos excipientes é normalmente feita tendo em consideração os diferentes usos. Um perito na especialidade saberá quais os tipos de excipientes farmacologicamente aceitáveis que são escolhas adequadas dependendo da forma de dosagem específica em questão. Outros excipientes farmacologicamente aceitáveis para uso adequado são e.g. agentes acidificantes, agentes alcalinizantes, conservantes, antioxidantes, agentes tamponizantes, agentes quelantes, agentes corantes, agentes complexantes, agentes

emulsionantes e/ou solubilizantes, aromas e perfumes, humidificantes, agentes adoçantes, agentes molhantes etc.

Exemplos de agentes de enchimento adequados, diluentes e/ou ligantes incluem lactose (e.g. lactose seca por pulverização,  $\alpha$ -lactose,  $\beta$ -lactose, Comprimidoose®, vários graus de Pharmatose®, Microtose® ou Fast-Floc®), celulose microcristalina (vários graus de Avicel®, Elcema®, Vivacel®, Ming Tai® ou Solka-Floc®), hidroxipropilcelulose, L-hidroxipropilcelulose (com reduzida substituição), hidroxipropil metilcelulose (HPMC) (e.g. Methocel E, F e K, Metolose SH de Shin-Etsu, Ltd, tal como, e.g. os graus 4 000 cps de Methocel E e Metolose 60 SH, os graus 4 000 cps de Methocel F e Metolose 65 SH, os graus 4 000, 15 000 e 100 000 cps de Methocel K; e os graus 4 000, 15 000, 39 000 e 100 000 de Metolose 90 SH), polímeros de metilcelulose (tais como, e.g., Methocel A, Methocel A4C, Methocel A15C, Methocel A4M), hidroxietilcelulose, carboximetilcelulose sódica, carboximetileno, carboximetilhidroxietilcelulose e outros derivados de celulose, sacarose, agarose, sorbitol, manitol, dextrinas, maltodextrinas, amidos ou amidos modificados (incluindo amido de batata, amido de milho e amido de arroz), fosfato de cálcio (e.g. fosfato de cálcio básico, hidrogenofosfato de cálcio, hidrato de fosfato de dicálcio), sulfato de cálcio, carbonato de cálcio, alginato de sódio, colagénio etc.

Exemplos específicos de diluentes são e.g. carbonato de cálcio, fosfato de cálcio dibásico, fosfato de cálcio tribásico, sulfato de cálcio, celulose microcristalina, celulose em pó, dextrans, dextrina, dextrose, frutose, caulina, lactose, manitol, sorbitol, amido, amido pré gelatinizado, sacarose, açúcar etc.

Exemplos específicos de desintegrantes são e.g. ácido

algínico ou alginatos, celulose microcristalina, hidroxipropil celulose e outros derivados de celulose, croscarmelose sódica, crospovidona, polacrilina potássica, glicolato de amido sódico, amido, amido pré-gelatinizado, amido carboximetilo (e.g. Primogel® e Explotab®) etc.

Exemplos específicos de ligantes são e.g. acácia, ácido algínico, agar, carragenina de cálcio, carboximetilcelulose sódica, celulose microcristalina, dextrina, etilcelulose, gelatina, glucose líquida, goma de guar, hidroxipropil metilcelulose, metilcelulose, pectina, PEG, povidona, amido pré-gelatinizado etc.

Agentes de deslizamento e lubrificantes podem também ser incluídos na composição. Exemplos incluem ácido esteárico, estereato de magnésio, estereato de cálcio ou outro estereato metálico, talco, ceras e glicéridos, óleo mineral leve, PEG, beenato de glicerilo, sílica coloidal, óleos vegetais hidrogenados, amido de milho, fumarato sódico de estearilo, polietileno glicóis, sulfatos de alquila, benzoato de sódio, acetato de sódio etc.

Outros excipientes que podem ser incluídos numa composição ou forma de dosagem sólida da invenção são e.g. agentes aromatizantes, agentes corantes, agentes de disfarce do sabor, agentes de ajuste do pH, agentes tamponizantes, conservantes, agentes estabilizadores, anti-oxidantes, agentes molhantes, agentes de ajuste da humidade, agentes de superfície ativa, agentes de suspensão, agentes promotores da absorção, agentes para libertação modificada, etc.

A composição ou componentes de *kit* de acordo com a divulgação podem também ser revestidos com um revestimento de filme, um revestimento entérico, um revestimento de

libertação modificada, um revestimento protetor, um revestimento anti-adesivo etc.

A composição de acordo com a invenção (ou parte da mesma) pode também ser revestida, de forma a obter propriedades adequadas e.g. relativamente à libertação prolongada do um ou mais glucocorticoides. O revestimento pode também ser aplicado como um filme prontamente solúvel contendo o um ou mais glucocorticoides para libertação imediata. O revestimento pode também ser aplicado de forma a disfarçar qualquer sabor inadequado do um ou mais glucocorticoides. O revestimento pode ser aplicado em formas de dosagens de unidade única (e.g. comprimidos, cápsulas) ou pode ser aplicado numa forma de dosagem de polidepósito ou nas suas unidades individuais.

Materiais de revestimento adequados são e.g. metilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, hidroxipropilcelulose, polímeros acrílicos, etilcelulose, acetato ftalato de celulose, acetato ftalato polivinílico, ftalato de hidroxipropil metilcelulose, polivinilálcool, carboximetilcelulose sódica, acetato de celulose, acetato ftalato de celulose, gelatina, co-polímero de ácido metacrílico, polietilenoglicol, goma-laca, sacarose, dióxido de titânio, cera de carnauba, cera microcristalina, monostearato de glicerilo, zeína.

Plastificantes e outros ingredientes podem ser adicionados no material de revestimento. Pode também ser adicionada a mesma ou diferente substância ativa no material de revestimento.

#### *Disfarce do sabor*

Em geral, é difícil, na maioria dos casos, preparar uma

formulação para administração na mucosa oral ou nasal com segurança e estabilidade satisfatórias a partir de um fármaco com propriedades irritantes ou capaz de formar agregados moleculares, embora dependa do tipo de fármaco usado. No caso da hidrocortisona, a base tem um sabor distintivamente amargo e o saber de uma formulação tem que ser disfarçado de forma a ser aplicável em uso repetido.

O agente de disfarce do sabor pode ser um mentol, uma hortelã-pimenta, uma vanilina, ou um composto à base de terpeno. Adicionalmente, o agente de disfarce de sabor pode ser um adoçante artificial, e.g. sorbitol, xilitol ou aspartame. O disfarce do sabor pode também ser conseguido através de microencapsulamento do glucocorticoide em partículas. Isto é por exemplo conseguido com compostos à base de lecitina. O agente de disfarce de sabor é cuidadosamente misturado com o fármaco ativo de forma a estar presente tanto à superfície como dentro da formulação de administração. O disfarce do sabor pode também ser conseguido pela formação de complexos de inclusão com ciclodextrinas.

Exemplos típicos de compostos de ciclodextrinas são alfa-ciclodextrina, beta-ciclodextrina, gama-ciclodextrina, hidroxipropil beta-ciclodextrina, dimetil beta-ciclodextrina, maltosil beta-ciclodextrina e sulfato de beta-ciclodextrina. Particularmente preferidos são alfa-ciclodextrina, beta-ciclodextrina e gama-ciclodextrina. Estes compostos de ciclodextrina podem ser usados sozinhos ou em combinação.

A quantidade de composto de ciclodextrina a ser usado pode variar com a sua solubilidade e a concentração de hidrocortisona. É, no entanto, desejável que a quantidade de composto de ciclodextrina seja 0,5 a 4,0 moles,

preferencialmente 2,0 a 4,0 moles, tantas como as moles de hidrocortisona.

#### *Aspeto do método*

Uma composição farmacêutica ou um *kit* de acordo com a divulgação é adequado para uso no tratamento de um indivíduo tal como um mamífero, incluindo um humano, que sofre de uma desordem de deficiência de glucocorticoide.

Desordens de deficiência de glucocorticoide a serem tratadas de acordo com a invenção podem ser uma insuficiência adrenal primária, secundária, ou terciária. Qualquer outra condição médica, para a qual seja indicada a administração crónica de glucocorticoide, pode também ser tratada de acordo com a invenção tal como, e.g., doenças inflamatórias sistémicas, bem como doença inflamatória do intestino, artrite reumatoide, bem como outras doenças reumatóides sistémicas.

A invenção refere-se a uma forma de dosagem de comprimido revestido para uso num método de tratamento de um indivíduo que sofre de uma desordem de deficiência de glucocorticoide de acordo com a reivindicação 1. Também divulgado é um método que compreende administrar ao indivíduo uma primeira quantidade eficaz de um ou mais glucocorticoides que leva a um aumento rápido no nível do soro do glucocorticoide uma segunda quantidade eficaz de um ou mais glucocorticoides que leva a uma concentração efetiva no soro do um ou mais glucocorticoides durante um período de tempo prolongado de pelo menos cerca de 8 horas.

A primeira e a segunda quantidades eficazes do um ou mais glucocorticoides podem ser administradas substancialmente em simultâneo (i.e. dentro de um período de tempo de no

máximo 10 min, preferencialmente dentro de 5 min) ou sequencialmente (com um intervalo de tempo de cerca de 10 min a cerca de 1 hora).

Pela administração da primeira e da segunda quantidades de e um ou mais glucocorticoides, são obtidos os seguintes níveis no soro (expressos como hidrocortisona):

dentro de 45 min preferencialmente dentro de 30 min ou dentro de 20 min após administração na primeira quantidade eficaz de um ou mais glucocorticoides, o nível no soro é de pelo menos cerca de 200 nmol/L,

cerca de 2 horas após administração na primeira quantidade eficaz de um ou mais glucocorticoides o nível no soro é de num intervalo de cerca de 200 a cerca de 1000 nmol/L preferencialmente num intervalo de cerca de 400 a cerca de 700 nmol/L,

cerca de 6 horas após administração na primeira quantidade eficaz de um ou mais glucocorticoides o nível no soro é de num intervalo de cerca de 200 a cerca de 600 nmol/L, preferencialmente num intervalo de cerca de 200 a cerca de 400 nmol/L,

cerca de 10 horas após administração na primeira quantidade eficaz de um ou mais glucocorticoides o nível no soro é de num intervalo de cerca de 50 a cerca de 400 nmol, preferencialmente num intervalo de cerca de 100 a cerca de 300 nmol/L,

cerca de 14 horas após administração na primeira quantidade eficaz de um ou mais glucocorticoides o nível no soro é de no máximo cerca de 300 nmol/L, preferencialmente no máximo cerca de 200 nmol/L tal como num intervalo de cerca de 50 a cerca de 200 nmol/L,

cerca de 18 horas após administração na primeira quantidade eficaz de um ou mais glucocorticoides o nível no soro é de inferior a cerca de 100 nmol/L, preferencialmente inferior a cerca de 50 nmol/L.

De forma a obter um perfil no soro que - pelo menos durante períodos de tempo específicos tal como, e.g., durante a manhã - simule o de um indivíduo saudável, tal como um humano, a primeira e segunda quantidades eficazes do um ou mais glucocorticoides são administradas ao acordar, durante a manhã, entre cerca das 4 da manhã e meio-dia tal como, e.g., entre as 5 da manhã e meio-dia, entre 6 da manhã e 10 da manhã, entre 6 da manhã e 9 da manhã, entre 6 da manhã e 8 da manhã.

O nível no soro obtido após administração da primeira e da segunda quantidades do um ou mais glucocorticoides simula, num período de tempo correspondente de cerca de 0,5-1 a cerca de 6,5-7 horas após administração da primeira quantidade eficaz do um ou mais glucocorticoides, o nível de cortisol no soro de um indivíduo saudável durante a manhã das 6 da manhã ao meio-dia e, normalmente, é obtido um nível no soro substancialmente desprovido de glucocorticoide de 3 horas num período de tempo de cerca das 10 a noite a cerca das 6 da manhã.

A primeira e segunda quantidades eficazes são administradas na forma de uma composição farmacêutica ou *kit* como aqui definido. Normalmente, a primeira e segunda quantidades deverão ser administradas ao indivíduo de manhã, no estado de jejum (i.e. sem ingestão de alimentos pelo menos 4 horas antes da administração e pelo menos 0,5-1 horas após a administração e, se uma composição de um componente do *kit* estiver na forma de um comprimido, é recomendado tomar a composição juntamente com água, tal como, e.g., 50-300 mL de água ou cerca de 200 mL.

*Uso de uma composição ou um kit de acordo com a divulgação*

Noutro aspeto separado, a divulgação refere-se ao uso de

uma primeira e segunda quantidades de um ou mais glucocorticoides para preparação de uma composição farmacêutica ou *kit* como aqui definido, antes do tratamento de uma desordem de deficiência de glucocorticoide e para proporcionar um nível no soro como aqui definido.

### **Legendas das figuras**

A Figura 1 mostra os resultados do Exemplo 6. Perfil do plasma *in vivo*. Comprimido de libertação prolongada, 7 mm de diâmetro, força de compressão média, 20 mg de hidrocortisona, administração oral. O indivíduo tem a secreção endógena de glucocorticoide suprimida através de glucocorticoides sintéticos.

A Figura 2 mostra os resultados do Exemplo 6. Perfil de dissolução do comprimido IR-ER.

A Figura 3 mostra os resultados do Exemplo 11. Perfil do plasma *in vivo*. Comprimido de libertação prolongada, 7 mm de diâmetro, força de compressão média, 20 mg de hidrocortisona, administração oral e filme de camada fina muco-adesivo 10 mg hidrocortisona, administração bucal. O indivíduo tem a secreção endógena de glucocorticoide suprimida através de glucocorticoides sintéticos.

A Figura 4 mostra os resultados do Exemplo 12. Perfil do plasma *in vivo*. Comprimido de libertação prolongada, 7 mm de diâmetro, força de compressão média, 20 mg hidrocortisona, administração oral e solução de 10 mg de hidrocortisona em 200 mL de água, administração oral. O indivíduo tem a secreção endógena de glucocorticoide suprimida através de glucocorticoides sintéticos.

A Figura 5 mostra os resultados do Exemplo 18. Perfil concentração-tempo do cortisol do plasma após administração de uma dose única da composição A.

A Figura 6 mostra os resultados do Exemplo 18. Perfil concentração-tempo do cortisol do plasma após administração de uma dose única da composição B.

A Figura 7 mostra os resultados do Exemplo 18. Perfil concentração-tempo do cortisol do plasma após administração de uma dose única da composição C.

A Figura 8 mostra os resultados do Exemplo 19. Perfil concentração-tempo do cortisol do plasma após administração de uma dose única do filme A. Sem filme de camada fina muco-adesivo, 6 cm<sup>2</sup>, 10 mg de hidrocortisona, administração bucal. O indivíduo tem a secreção endógena de glucocorticoide suprimida através de glucocorticoides sintéticos.

A Figura 9 mostra os resultados do Exemplo 19. Perfil concentração-tempo do cortisol do plasma após administração de uma dose única de filme B. Sem filme de camada fina muco-adesivo, 6 cm<sup>2</sup>, 11,2 mg de acetato de hidrocortisona, administração bucal. O indivíduo tem a secreção endógena de glucocorticoide suprimida através de glucocorticoides sintéticos.

A Figura 10 mostra os resultados do Exemplo 20. Perfil concentração-tempo do cortisol do plasma após administração de uma dose única de composição A. Filme de camada fina muco-adesivo, 10 mg de hidrocortisona, administração bucal. O indivíduo tem a secreção endógena de glucocorticoide suprimida através de glucocorticoides sintéticos.

A Figura 11 mostra os resultados do Exemplo 20. Perfil concentração-tempo do cortisol do plasma após administração de uma dose única de composição A. Filme de camada fina muco-adesivo, 10 mg hidrocortisona, administração bucal. O indivíduo tem a secreção endógena de glucocorticoide suprimida através de glucocorticoides sintéticos.

A Figura 12 mostra os resultados do Exemplo 21. Perfil concentração-tempo do cortisol do plasma após administração de uma dose única da composição C. Comprimido de libertação rápida muco-adesivo, 10 mg de hidrocortisona, administração bucal. O indivíduo tem a secreção endógena de glucocorticoide suprimida através de glucocorticoides sintéticos.

A Figura 13 mostra os resultados do Exemplo 22; curvas de dissolução da composição C do Exemplo 21.

A Figura 14 mostra os resultados do Exemplo 22; curvas de dissolução da composição A do Exemplo 20.

A Figura 15 mostra uma libertação alvo *in vitro* de hidrocortisona (HC) a partir de um produto combinado IR/ER. parte IR: 30% da dose total; parte ER: 70% da dose total; parte IR: liberta >90% dentro de 20 minutos, alvo: 100% o mais rápido possível (dentro de 15 minutos); parte ER: 90% com taxa constante durante 14-16 horas (neste exemplo, 15 horas). Os restantes 10% serão libertados a uma taxa mais reduzida. É mostrada a libertação cumulativa.

A Figura 16 mostra a mesma libertação do que a da Fig. 15, no entanto aqui fornecida como a taxa de libertação (% libertação por hora).

A Figura 17 mostra uma libertação alvo *in vitro* de hidrocortisona (HC) de um produto combinado IR/ER com 15% IR e 85% ER; parte IR: 15% da dose total com 50% libertados em 40 minutos. O remanescente é libertado dentro de 75 minutos; parte ER rápida: 85% da dose total, dos quais 90% são libertados durante 10 horas (o remanescente a uma taxa mais reduzida); parte ER lenta: 85% da dose total, dos quais 90% são libertados durante 24 horas (o remanescente a uma taxa mais reduzida).

A Figura 18 mostra uma libertação alvo *in vitro* de hidrocortisona (HC) a partir de um produto combinado IR/ER. parte IR: 50% da dose total; parte ER: 50% da dose total; parte IR: 50% da dose total, com 50% libertados em 40 minutos. O remanescente é libertado dentro de 75 minutos; parte ER rápida: 50% da dose total, dos quais 90% são libertados durante 10 horas (o remanescente a uma taxa mais reduzida); parte ER lenta: 50% da dose total, dos quais 90% são libertados durante 24 horas (o remanescente a uma taxa mais reduzida).

A Figuras 19 e 20 são ilustrações de diferentes locais de administração dentro da cavidade oral.

A divulgação é adicionalmente ilustrada nos seguintes exemplos não limitantes.

## Materiais

Os materiais usados nos exemplos seguintes foram:

<b>Nome comercial</b>	<b>Substância química</b>	<b>Fabricante</b>
Acetona	USP/NF	
Betametasona	USP/NF	
Fosfato de cálcio	USP/NF	
Carboximetilcelulose	USP/NF	
Glutamato de quitosano	USP/NF	
Crospovidona	USP/NF	
Etilcelulose	USP/NF	
Hidrocortisona	Ph. Eur., Qual. D	Aventis, Suíça (Apoteksbolaget)
Acetato de Hidrocortisona	USP/NF	
21-hemisuccinato sódico de acetato de hidrocortisona	Ph. Eur	Aventis, Suíça (Apoteksbolaget)
2-OH-propil- $\beta$ -ciclodextrina		
Hidroxipropilmetilcelulose	USP/NF	
Lactose	USP/NF	
Lactose anidra	USP/NF	
Levomentol	USP/NF	
Estereato de magnésio	Estereato de magnésio	Kissei, Japan
Mentol	USP/NF	
Methocel E5	Hidroxipro pil-metil celulose	Dow Chemicals, EUA (Colorcon)
Methocel® KV 100 LV	USP/NF	Dow Chemicals, EUA (Colorcon)
Celulose microcristalina,	USP/NF	FMC Corporation

Avicel® PH-102		
Pó de parafina	USP/NF	
PEG 300	USP/NF	
PEG 6000	Polietilen oglicol	Svenska Hoechst AB
PEG 400	Polietilen oglicol	Fluka, Suíça
Prednisolona	USP/NF	
Poliox WSR 301	Óxido de polietilen o	Dow Chemicals, EUA
Dióxido de silício, coloidal	USP/NF	
Silicato de sódio alumínio	USP/NF	
Dihidrogenofosfato de sódio	$\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2$ $\text{H}_2\text{O}$	
Fumarato sódico de estearilo	USP /NF	
Sorbitol	USP/NF	
Amido 1500®, Colorcon UK	Amido pré- gelanitini zado	Colorcon UK
Açúcar	USP/NF	
Açúcar/ sementes de amido	USP/NF	
Talco	USP/NF	
Citrato de trietilo	USP/NF	
Xilitab 300 Xilisorb 300		Xyrofin Kotka, Finlândia (Danisco Sweeteners Ltd, UK)
Xilitol	USP/NF	Roquette, França

## Métodos

As experiências *in vivo* aqui reportadas foram realizadas em voluntários saudáveis. Às 6 da manhã e 11 da noite no dia antes administração da composição de teste, a secreção endógena de cortisol foi suprimida através de administração oral de 2 mg de betametasona.

A composição de teste foi administrada a voluntários saudáveis. Os voluntários estavam no estado de jejum e não foram autorizados a ingerir quaisquer alimentos até ao meio dia. No caso de ser administrado um comprimido, é ingerido juntamente com 200 mL de água. A composição de teste é administrada entre as 8 e 10 da manhã no dia seguinte à supressão da secreção endógena de glucocorticoide.

## Exemplos

### Exemplo de referência 1

*Comprimido de matriz porosa libertando o glucocorticoide através de difusão*

[0115] O exemplo seguinte refere-se a uma matriz porosa a partir da qual o glucocorticoide é libertado por difusão. A matriz é revestida por uma filme contendo um glucocorticoide prontamente solúvel em água para libertação imediata.

Hidrocortisona	20 g
Lactose	30 g
Pó de parafina	20 g
Silicato de sódio alumínio	20 g

é misturado a seco e granulado com uma solução de etanol a 5% de etil celulose.

A massa húmida é forçada através de uma peneira, seca, moída e misturada com

Fosfato de cálcio                      40 g

e finalmente com

Estereato de magnésio              3 g.

A mistura é comprimida em comprimidos contendo 20 mg de hidrocortisona usando punções côncavas redondas de 7 mm. Peso aproximado do comprimido 140 mg.

Os comprimidos são revestidos com uma suspensão de água contendo

21-hemisuccinato sódico de hidrocortisona	10%
Hidroxipropil metilcelulose	3%
Talco	10%

até o revestimento de cada comprimido conter 6,7 mg de 21-hemisuccinato sódico de hidrocortisona.

#### Exemplo de Referência 2

*Comprimido revestido com uma filme insolúvel em água contendo uma substância formadora de poro*

O exemplo seguinte refere-se a um comprimido que é revestido com uma filme insolúvel em água contendo uma substância formadora de poro. O comprimido é adicionalmente revestido com uma filme solúvel em água contendo a parte do glucocorticoide para libertação imediata.

21-hemisuccinato sódico de hidrocortisona      20 g

Fosfato de cálcio	75 g
Talco	5 g
Estereato de magnésio	2 g

são misturados a seco e comprimidos em comprimidos de 20,1 mg de 21-hemisuccinato sódico de hidrocortisona usando punções côncavas redondas de 6 mm com arestas biseladas. Peso aproximado do comprimido 103 mg.

Os comprimidos são revestidos com uma suspensão de acetona de

Etil celulose	5%
Açúcar micronizado até um tamanho de partícula <10 µm	10%

até cada comprimido carregar um revestimento de cerca de 40 mg.

Os comprimidos são adicionalmente revestidos com uma suspensão de água contendo

21-hemisuccinato sódico de hidrocortisona	10 %
Hidroxipropil metilcelulose, 6 cps	3 %
Talco	10%

até a camada mais exterior em cada comprimido conter 6,7 mg de 21-hemisuccinato sódico de hidrocortisona.

### Exemplo 3

#### *Comprimido de matriz hidrofílico*

Este exemplo refere-se a um comprimido de matriz de gel hidrofílico que é revestido a seco com um revestimento contendo a parte do glucocorticoide para libertação imediata.

Hidrocortisona 20 g

Silicato de sódio alumínio 15 g

Hidroxipropil metilcelulose, 60 cps 80 g

são misturados e granulados com etanol. A massa húmida é forçada através de uma peneira, seca e moída. À mistura seca é adicionado

Talco 5g

Estereato de magnésio 2g

Após mistura durante cerca de 2 minutos, a mistura é comprimida em comprimidos de libertação prolongada usando punções planas redondas de 7 mm. Cada comprimido contém 20 mg de hidrocortisona e tem um peso aproximado de comprimido de 117 mg.

Hidrocortisona 10g

Lactose 40g

Hidroxipropil metilcelulose, 6 cps 5g

são misturadas a seco e então granuladas com água. A massa húmida é forçada através de uma peneira, seca e moída. À massa seca é adicionada

Polivinilpirolidona reticulada 5 g.

Após mistura, é adicionado

Estereato de magnésio 1 g

e a mistura continua durante 2 minutos adicionais.

Comprimidos revestidos secos são fabricados comprimindo 61 mg da massa de comprimido em cima em torno de cada comprimido de libertação prolongada usando uma máquina de fabrico de comprimidos Manesty DryCota™ equipada com punções côncavas redondas de 9 mm. A camada revestida a prensa contém 10 mg de hidrocortisona.

Exemplo de Referência 4

*Cápsulas contendo uma mistura de pellets para liberação imediata (pellets IR) e prolongada (pellets ER)*

*Pellets ER*

Açúcar/sementes de amido, diâmetro 0,25-0,35 mm 1 kg  
são primeiramente revestidas num leito fluidizado equipado com uma coluna Wurster com uma solução de etanol/acetona 40/60 de

Etil celulose 10 cps 5%

Citrato de trietilo 0,4%

até uma espessura de revestimento de cerca de 3 µm

e são adicionalmente revestidas com uma solução de etanol/acetona 40/60 de

Hidrocortisona 5 %

Hidroxipropil metilcelulose 6 cps 1 %

até um ganho de peso de aproximadamente 25 %.

Usando o mesmo equipamento, os *pellets* são adicionalmente revestidos com uma solução de etanol/acetona 40/60 de

Etil celulose 10 cps 5%

Hidroxipropil metilcelulose 6 cps 1,5%

Citrato de trietilo 0,3%

até uma espessura de revestimento de 20 µm.

*Pellets IR*

Açúcar/sementes de amido, diâmetro 0,25-0,35 mm 1 kg

São revestidos num leito fluidizado equipado com uma coluna Wurster com uma suspensão de água contendo

21-hemisuccinato sódico de hidrocortisona	10 %
Hidroxipropil metilcelulose, 6 cps	3 %
Talco	10 %

até um ganho de peso de aproximadamente 75 %.

Uma quantidade de *pellets* ER contendo 20 mg de hidrocortisona (aproximadamente 140 mg) e uma quantidade de *pellets* IR contendo 13,4 mg de 21-hemisuccinato sódico de hidrocortisona (aproximadamente 70 mg) são introduzidas em cápsulas de gelatina duras de tamanho No. 2 numa máquina de enchimento de cápsulas de duas estações.

#### Exemplo de Referência 5

##### *Comprimidos de duas camadas*

Este exemplo refere-se a um comprimido de duas camadas compreendendo um comprimido de matriz de gel hidrofílico para libertação prolongada, no qual uma camada adicional é comprimida contendo a parte do glucocorticoide para libertação imediata.

Hidrocortisona	20 g
Silicato de sódio alumínio	15 g
Hidroxipropil metilcelulose, 60 cps	80 g

é granulado com etanol. A massa húmida é forçada através de uma peneira, seca e moída.

À mistura seca, é adicionado

Talco	5 g
Estereato de magnésio	2 g

Após mistura durante cerca de 2 minutos, a mistura é comprimida a uma força de compressão reduzida em comprimidos de cerca de 117 mg usando punções planas redondas de 8 mm na primeira estação da máquina de fabrico de comprimidos de duas estações. Cada comprimido contém 20 mg de hidrocortisona.

Hidrocortisona	10 g
Lactose	40 g
Hidroxipropil metilcelulose, 6 cps	5 g

são misturados a seco e granulados com água. A massa húmida é forçada através de uma peneira, seca e moída.

À massa seca é adicionada

Polivinilpirolidona reticulada	5 g
--------------------------------	-----

Após a mistura, é adicionado

Estereato de magnésio 1 g

e a mistura continua durante 2 minutos adicionais.

Comprimidos de duas camadas são fabricados enchendo 61 mg (contendo 10 mg de hidrocortisona) da massa de comprimido em cima dos comprimidos fracamente comprimidos em cima na segunda estação da máquina de produção de comprimidos.

#### Exemplo 6

##### *Comprimidos ER*

	Mg por comprimido
Hidrocortisona	20
Methocel® KV 100 LV	64
Celulose microcristalina, Avicel® PH-102	98
Amido 1500®, Colorcon UK	16

Dióxido de silício, coloidal	1
Estereato de magnésio	1

Todos os materiais, à exceção do estereato de magnésio, foram misturados a seco até ficarem homogêneos. Estereato de magnésio foi adicionado e continuou-se a mistura durante dois minutos adicionais. A mistura de pó foi comprimida em comprimidos de 200 mg usando punções côncavas redondas de 8 mm. Os comprimidos tinham uma altura média de comprimido de 4,25 mm e uma força de esmagamento de 10,8 kp. O conteúdo médio de hidrocortisona foi de 19,3 mg por comprimido.

Os comprimidos foram analisados a respeito da taxa de dissolução usando um aparelho de dissolução USP No 2, pá, com 500 mL de fluido intestinal simulado sem enzimas e uma taxa de agitação de 50 rpm. As amostras foram recolhidas a tempos diferentes analisadas quanto à hidrocortisona através de HPLC. Os resultados médios para os três comprimidos analisados individualmente foram:

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

Os comprimidos de libertação prolongada foram testados em voluntários humanos. A Figura 1 mostra os resultados obtidos.

Num leito fluidizado equipado com uma coluna Wurster, os comprimidos ER são revestidos com uma suspensão de água contendo

Hidrocortisona	2%
Hidroxipropil metilcelulose	0,7%
Talco	2%

até o revestimento em cada comprimido conter 7 mg de hidrocortisona.

O revestimento é de dissolução rápida e a dissolução está completa dentro de 15 minutos.

A dissociação cumulativa de hidrocortisona dos comprimidos revestidos é mostrada na Figura 2.

#### Exemplo de Referência 7

*Kit contendo um comprimido de libertação imediata (IR) e um comprimido de libertação prolongada (ER)*

Comprimidos IR para uso oral ou sublingual:

	Mg por comprimido
Betametasona	0,4
Xilitab®300 <sup>a</sup>	40
Lactose anidra USP/NF	5
Celulose microcristalina USP/NF	10
Crospovidona USP/NF	4
Fumarato sódico de estearilo	1
Água	qs

<sup>a</sup> compressão direta de Xilitol de Danisco Sweeteners Ltd UK

Mistura-se a seco lactose e celulose microcristalina. Dissolve-se betametasona numa pequena quantidade de água e dispersa-se a solução sobre a mistura de pó. Mistura-se e seca-se. Adiciona-se Xilitab e crospovidona e mistura-se a seco até a mistura estar homogênea. Adiciona-se fumarato sódico de estearilo e continua-se a mistura durante 2

minutos adicionais. Comprime-se a mistura em comprimidos numa prensa de comprimido usando punções côncavas redondas de 6 mm.

Comprimidos ER:

	Mg por comprimido
Betametasona	0,8
Methocel K100 Premium LV CR <sup>b</sup>	65
Celulose microcristalina USP/NF	70
Dióxido de silício coloidal	1
Estereato de magnésio	1

<sup>b</sup> Dow Chemical Company

Misturam-se todos os materiais, à exceção do estereato de magnésio, até ficar homogêneo num misturador adequado. Em seguida, adiciona-se estereato de magnésio e mistura-se durante 2 minutos adicionais. Comprime-se em comprimidos numa prensa de comprimido equipada com punções côncavas redondas de 7,5 mm.

Embala-se um comprimido IR e um comprimido ER numa embalagem adequadamente desenhada para obter um *kit*.

#### Exemplo de Referência 8

*Kit contendo uma filme de libertação imediata (IR) e um comprimido de libertação prolongada (ER)*

Filmes finos para administração na cavidade oral:

	% em peso
Prednisolona	0,75
PEG 400 USP/NF	2

Methocel E5, Dow Chemical	4
Xilitol, Raquette France	1
Água	até 100

Foi adicionado Methocel até aproximadamente 90% da quantidade total de água destilada e agitada com um agitador magnético até o Methocel estar completamente dissolvido. PEG 400 foi adicionado sob agitação contínua, seguido de xilitol e prednisolona. Água foi adicionada até ao peso final e a agitação foi continuada durante quatro horas.

330 fll da solução foram pipetados em blisters (embalagens alveolares) de PVC de fundo plano de 16 mm de diâmetro. Permitiu-se que as soluções secassem à temperatura ambiente durante a noite e os pacotes de blisters foram selados com folha de alumínio lacada de selagem por calor

Comprimidos ER:

	Mg por comprimido
Prednisolona	1,5
Methocel K100 Premium LV CR <sup>b</sup>	65
Celulose microcristalina USP/NF	70
Dióxido de silício coloidal	1
Estereato de magnésio	1

<sup>b</sup>Dow Chemical Company

Misturam-se todos os materiais, com exceção do estereato de magnésio, até ficarem homogêneos, num agitador adequado. Em seguida, adiciona-se estereato de magnésio e e mistura-se durante 2 minutos adicionais. Comprime-se em comprimidos numa prensa de comprimido equipada com punções côncavas redondas de 7,5 mm.

Empacota-se um blister de filme IR e um comprimido ER para obter um *kit* desenhado de forma adequada.

Exemplo de Referência 9

*Kit contendo uma solução oral de liberação imediata (IR) e um comprimido para liberação prolongada (ER)*

Solução oral:

Acetato de Prednisolona	0,9 mg
Sorbitol	60 mg
Mentol	1,2 mg
Água estéril	5 mL

Faz-se uma solução e enche-se uma saqueta justa e húmida revestida internamente com alumínio.

Embala-se uma saqueta e um comprimido ER para obter um *kit* adequadamente desenhado.

Exemplo de Referência 10

*Kit contendo um spray de liberação imediata (IR) sublingual e um comprimido de liberação prolongada (ER)*

Spray sublingual de hidrocortisona:

	Mg/mL
Acetato de Hidrocortisona	10
Carboximetilcelulose	0,8 (0,08%)
2-OH-propil- $\beta$ -ciclodextrina	40

PEG 300	5
Mentol	0,3
Sorbitol	12
Levomentol	2,0
NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> · 2 H <sub>2</sub> O	2
Água	qs

Dissolve-se acetato de hidrocortisona numa pequena quantidade de água. Mistura-se com 2-OH-propil-β-ciclodextrina, e deixa-se repousar durante uma 1 hora. Adiciona-se carboximetilcelulose e mistura-se. Adiciona-se PEG 300, mentol, sorbitol, levomentol e NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> · 2 H<sub>2</sub>O. Adiciona-se água até ao volume final. Dispensa-se numa embalagem para pulverização (spray) que entrega 0,58 mL por dose (5 mg de hidrocortisona).

#### Comprimidos ER de Hidrocortisona

	Mg por comprimido
Hidrocortisona	10
Methocel® KV 100 LV	64
Celulose microcristalina, Avicel® PH-102	98
Amido 1500®, Colorcon UK	16
Dióxido de silício, coloidal	1
Estereato de magnésio	1

Misturam-se todos os materiais a seco, exceto o estereato de magnésio, até ficar homogéneo. Adiciona-se estereato de magnésio e continua-se a mistura durante dois minutos adicionais. Comprime-se a mistura em pó em comprimidos de 200 mg usando punções côncavas redondas de 8 mm.

Dispensa-se o spray sublingual e comprimidos ER comprimidos num(ns) *kit(s)* adequadamente desenhado(s).

Exemplo de Referência 11

*Kit contendo uma filme de libertação imediata e um comprimido de libertação prolongada*

É fornecido um *kit* contendo i) uma filme de libertação imediata contendo 10 mg de hidrocortisona e preparado como descrito na composição A do exemplo 20 e ii) um comprimido de libertação prolongada contendo 20 mg de hidrocortisona e preparado de acordo com o Exemplo 6. O componente i) é administrado bucalmente e o componente ii), i.e. o comprimido é ingerido juntamente com 200 mL de água. Os dois componentes são tomados simultaneamente. Os resultados são apresentados na Figura 3.

Exemplo de Referência 12

*Kit contendo uma solução oral de hidrocortisona para libertação imediata e um comprimido de libertação prolongada*

Uma solução oral é preparada dissolvendo 10 mg de hidrocortisona em 200 mL de água e o comprimido de libertação prolongada corresponde àquele do Exemplo 6. As duas composições são administradas a voluntários humanos e os resultados são apresentados na Figura 4.

Seguidamente são descritos exemplos de composições de libertação imediata. Cada uma das composições exemplificadas pode ser usada como componente de libertação imediata num *kit* de acordo com a divulgação. O componente de libertação prolongada pode ser uma composição qualquer

contendo glucocorticoide que liberta o glucocorticoide de uma forma prolongada como aqui definido.

Exemplo de Referência 13

*Comprimido IR de Betametasona IR para administração perioral ou bucal*

Betametasona	0,4
Xilitab®300 <sup>a)</sup>	45
Celulose microcristalina NF	10
Crospovidona NF	4
Água	qs
Fumarato sódico de estearilo NF	1

<sup>a)</sup>Compressão direta de xilitol da Danisco Sweeteners Ltd, UK

Dissolve-se betametasona numa pequena quantidade de água. Dispersa-se a solução sobre a celulose microcristalina. Mistura-se e seca-se.

Adiciona-se Xilitab e crospovidona e mistura-se a seco num misturador adequado até ser atingida uma mistura homogênea.

Em seguida, adiciona-se fumarato sódico de estearilo e continua-se a misturar durante dois minutos adicionais. Comprime-se a mistura em pó numa prensa de comprimido adequada usando punções côncavas redondas de 6 mm.

Exemplo de Referência 14

*Spray sublingual de betametasona*

	mg/mL
Betametasona	0,4
Carboximetilcelulose	0,8 (0,08%)

PEG 300	5
Mentol	0,3
Sorbitol	12
Levomentol	2,0
NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> /2 H <sub>2</sub> O	2
Água	qs

Dissolve-se betametasona numa pequena quantidade de água. Adiciona-se carboximetilcelulose e mistura-se. Adiciona-se PEG 300, mentol, sorbitol, levomentol e NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>\*2 H<sub>2</sub>O. Adiciona-se água até ao volume final.

#### Exemplo de Referência 15

##### Spray sublingual de betametasona

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

Dissolve-se betametasona numa pequena quantidade de água. Adiciona-se glutamato de quitosano e mistura-se. Filtra-se através de um filtro de membrana de 0,2µm. Adiciona-se mentol, levomentol e NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>\*2 H<sub>2</sub>O. Adiciona-se água até ao volume final.

#### Exemplo de Referência 16

##### *Spray sublingual de hidrocortisona*

Acetato de hidrocortisona	10
---------------------------	----

Carboximetilcelulose	0,8 (0,08%)
2-OH-propil- $\beta$ -ciclodextrina	40
PEG 300	5
Mentol	0,3
Sorbitol	12
Levomentol	2,0
NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> *2 H <sub>2</sub> O	2
Água	qs

Dissolve-se hidrocortisona numa pequena quantidade de água. Mistura-se com 2-OH-propil- $\beta$ -ciclodextrina, deixa-se repousar durante 1 hora. Adiciona-se carboximetilcelulose e mistura-se. Adiciona-se PEG 300, mentol, sorbitol, levomentol e NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>\*2 H<sub>2</sub>O. Adiciona-se água até ao volume final.

#### Exemplo de Referência 17

##### *Spray sublingual de hidrocortisona*

	mg/mL
Acetato de hidrocortisona	10
Glutamato de quitosano	10
2-OH-propil- $\beta$ -ciclodextrina	40
Mentol	0,1
Levomentol	1,5
NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> *2 H <sub>2</sub> O	2
Água	qs

Dissolve-se hidrocortisona numa pequena quantidade de água. Mistura-se com 2-OH-propil- $\beta$ -ciclodextrina, deixa-se repousar durante 1 hora. Adiciona-se glutamato de quitosano e mistura-se. Filtra-se através de um filtro de membrana de 0,2  $\mu$ m. Adiciona-se mentol, levomentol e NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>\*2 H<sub>2</sub>O. Adiciona-se água até ao volume final.

Exemplo de Referência 18*Filme de camada fina de hidrocortisona*

## Composição A:

	% (m/m)
Hidrocortisona	3%
Alginato-Na PH157	2%
Água	95%

## Composição B:

	% (m/m)
Acetato de hidrocortisona	3,4%
Alginato-Na PH157	2%
Água	94,6%

## Composição C:

	% (m/m)
Hidrocortisona	3%
Metolose 60SH-50	2%
Água	95%

Os filmes foram produzidos da forma seguinte:

1. Foram pesadas as quantidades de polímero, glucocorticoide e H<sub>2</sub>O.
2. O glucocorticoide foi adicionado à água com agitação.
3. A formulação foi mantida em agitação até ter sido obtida uma suspensão.
4. O polímero foi adicionado à suspensão.
5. A formulação foi mantida em agitação até ter sido obtido um gel uniforme (mínimo 2h).
6. 0,5 g de gel foram pesados em blisters vazios e colocados num armário com aquecimento (Secagem: 25°C durante 22h).

Tabela. Dissolução *in vitro* (cesto rotativo a 100 rpm, tampão fosfato pH=7,0, uma unidade por 500 mL de meio) após 1, 3, 5, 10 e 15 min como percentagem de 10 mg de hidrocortisona. As unidades com 10 mg hidrocortisona em polímeros de alginato de sódio (Alginato-Na), hipromelose (HPMC) e aprox. 7 mg/unidade. Duas unidades foram testadas com Na-alg e HPMC. O valor médio está tabelado. Os resultados na tabela seguinte refletem a ordem na classificação relativa à viscosidade, i.e. HPMC tem a viscosidade mais baixa e Alginato-Na a mais elevada.

A	Alginato-Na	15	25	38	65	84
B	Alginato-Na	15	25	38	65	84
C	HPMC	18	48	67	88	92

Perfis de plasma *in vivo* plasma em humanos, N=1 por composição

Teste de supressão de dexametasona, estado de jejum, de outro modo como descrito no parágrafo denotado como "Método".

Os resultados mostraram (figs. 5-7) que o uso de acetato de hidrocortisona aparenta não ser adequado para uma composição de libertação imediata. Isto foi adicionalmente investigado no exemplo seguinte.

#### Exemplo de Referência 19

##### *Filmes de libertação imediata não muco-adesivos*

Dois filmes foram preparados essencialmente de forma similar à do Exemplo 20 - composição A. O filme A contém 10 mg de hidrocortisona e o filme B contém 11,2 mg de acetato

de hidrocortisona. Os resultados dos testes *in vivo* após administração bucal são apresentados nas A Figuras 8 e 9. Os resultados mostram que, mesmo os filmes não sendo bioadesivos, é obtido um rápido início da absorção na circulação sistêmica após administração de uma única dose do Filme A. Em contraste, os resultados obtidos com o filme contendo acetato de hidrocortisona indicam que este composto aparenta não ser adequado quando é necessário um rápido início da absorção na circulação sistêmica do glucocorticoide.

#### Exemplo de Referência 20

*Filmes de camada fina para libertação imediata ou libertação prolongada*

Lotes de filmes de glucocorticoide foram preparados a partir das seguintes composições A e B:

Composição de libertação rápida A:

Componente	% (m/m)
PEG 400	2,0
Hidrocortisona	3,0
Methocel E5	4.0
Xilitol	1,0
Água	90

Composição de libertação lenta B:

Componente	% (m/m)
PEG 400	1,3
Hidrocortisona	3,0
Methocel E5	5,7

Água

90

A água destilada (18 mL), em frascos de vidro de fundo redondo de 50 ml fornecidos com um agitador magnético, foi adicionado Methocel ES. Após o Methocel se ter dissolvido completamente, foi adicionado PEG 400 sob agitação continuada, seguido de xilitol (somente composição A) e hidrocortisona. A agitação foi continuada durante 4 h.

Para blisters de PVC de fundo plano (Inpack A8, Lund, Suécia) de 16 mm em diâmetro, foram pipetados (Finnpipette; automática) 330 µl da solução A ou B para cada blister. Permitiu-se que as soluções secassem á temperatura ambiente durante a noite. No dia seguinte, 10 filmes foram removidos para análise de dose. Cada filme foi dissolvido em 100 mL de água/etanol (95%) 9:1 (m/m). As soluções foram analisadas através de espectroscopia UV a 242 nm. Foram determinados conteúdos médios de 10,19 mg e 9,83 mg de hidrocortisona por blister (SD 0,29 e 0,14, respetivamente) para as Composições A e B, respetivamente.

As composições de hidrocortisona foram testadas em dois indivíduos humanos após administração labial. Os indivíduos tinham a sua secreção endógena de glucocorticoide suprimida por glucocorticoides sintéticos. A concentração de cortisol no plasma foi monitorizada durante 360 min após a administração labial, e os perfis de concentração no soro - tempo destes dois indivíduos diferentes são apresentadas nas Figs. 10 e 11.

É claramente observável que a taxa e extensão da absorção mucosal de hidrocortisona é elevada e o aparecimento de cortisol no soro é rápido, dado que a primeira concentração medida no plasma foi atingida logo aos 10-15 min.

Estes dados farmacocinéticos do soro ilustram que uma formulação da divulgação para administração na mucosa oral resulta numa elevada taxa e extensão da absorção mucosal do fármaco ativo, mesmo que esteja disponível um reduzido volume de fluido para dissolução no local de administração e absorção nesta via de entrega de fármaco.

#### Exemplo de Referência 21

*Comprimidos de glucocorticoide para libertação imediata ou libertação prolongada*

Comprimidos de glucocorticoide foram fabricados através de compressão direta dos componentes em pó misturados a seco para as seguintes composições C e D:

Composição de libertação rápida C:

Componente	Por lote
PEG 6000	8,7 g
Hidrocortisona	2,5 g
Xilitab 300	8,7 g
Estearato Mg	0,16 g

Composição de libertação lenta D:

Componente	Por lote
PEG 6000	6,94 g
Hidrocortisona	2,5 g
Xilisorb	6,94 g
Poliox WSR 301	3,46 g
Estearato Mg	0,16 g

Tamanho do lote 100 comprimidos

Os componentes em pó foram peneirados (tamanho da rede 0,7 mm) e misturados a seco agitando à mão numa lata pequena durante cinco min. A homogeneidade da mistura foi analisada através do mesmo método usado para a análise dos comprimidos. A produção dos comprimidos foi realizada com uma máquina de produção de comprimidos DIAF usando uma punção circular plana de 7 mm de diâmetro (com divisão de pontuação). A dose de hidrocortisona em 10 comprimidos foi analisada através do mesmo método usado para os filmes. Foram determinados conteúdos de 9,53 mg e 9,72 mg de hidrocortisona por comprimido (SD 0,15 e 0,14, respetivamente) para as composições C e D, respetivamente.

Espessura dos comprimidos (10 comprimidos): 1,72-1,76 mm (C); 1,79-1,84 mm (D).

Friabilidade (20 comprimidos): 0,6% (C); 0,4% (D).

Dureza dos comprimidos (10 comprimidos): 23,7 N (C); 22,9 N (D).

As composições foram testadas após administração oral a dois indivíduos humanos (fig. 12).

A taxa de absorção da substância ativa para a circulação sistémica a partir de formas de dosagem sólidas do Exemplo 21 foi um pouco mais lenta que a das composições do Exemplo 20, o que significa que é possível ajustar a taxa de absorção de hidrocortisona na circulação sistémica introduzindo alterações na composição e função da formulação farmacêutica labial.

## Exemplo de Referência 22

### *Perfil de dissolução in vitro*

Os perfis de dissolução *in vitro* de hidrocortisona a partir de formulações de fármacos de acordo com o Exemplo 20 e 21 foram seguidos ao longo do tempo num ambiente *in vitro* controlado. Um aparelho de dissolução da Farmacopeia dos Estados Unidos II (de pás) acoplado a dispositivos de amostragem automática e software foi usado para se adquirir perfis de libertação das formulações de fármaco num ambiente a pH neutro. O perfil de dissolução adquirido a 37 °C, 50 rpm das pás, num total de 300 mL de água. A amostragem foi realizada a 0, 1, 3, 5, 7, 10 e 15 minutos após a introdução da composição farmacêutica no exemplo no meio de dissolução.

O perfil de dissolução de cada formulação foi monitorizado em duas experiências até 360 min após a administração, e os perfis de tempo de dissolução correspondentes são mostrados nas Fig 13 e 14, respetivamente. A taxa de libertação é dada como a percentagem da dose ao longo do tempo.

A taxa de libertação a partir das formas de dosagem do Exemplo 21 foi um pouco mais lenta (Fig. 14). Isto significa que é possível ajustar a taxa de libertação de hidrocortisona introduzindo alterações na composição e função da preparação farmacêutica oronasofaríngeal.

Lisboa, 27 de setembro de 2016

## REIVINDICAÇÕES

1. Forma de dosagem de comprimido revestido para uso num método de tratamento de um indivíduo que sofre de uma desordem de deficiência de glucocorticoide, em que a referida forma de dosagem é administrada uma vez ao dia, a referida forma de dosagem caracterizada por compreender:
  - (a) um núcleo de comprimido de libertação prolongada e um revestimento de libertação imediata envolvendo esse núcleo de comprimido;
  - (b) o referido núcleo de libertação prolongada compreendendo hidrocortisona;
  - (c) o referido revestimento de libertação imediata compreendendo hidrocortisona;
  - (d) a referida forma de dosagem contendo uma dose de 5 a 40 mg de hidrocortisona.
  
2. Comprimido revestido para uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a quantidade de hidrocortisona presente no revestimento de libertação imediata estar no intervalo de 15% a 50% da quantidade total de hidrocortisona presente na forma de dosagem.
  
3. Comprimido revestido para uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 2, caracterizado por conter de 10 a 30 mg de hidrocortisona.
  
4. Comprimido revestido para uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 2, caracterizado por conter 5 mg de hidrocortisona.

5. Comprimido revestido para uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado por ser administrado uma vez ao dia, de manhã.
6. Comprimido revestido para uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado por a desordem de deficiência de glucocorticoide ser insuficiência adrenocortical.
7. Uso de uma forma de dosagem de comprimido revestido no fabrico de um medicamento para o tratamento de um indivíduo que sofre de uma desordem de deficiência de glucocorticoide, caracterizado por a referida forma de dosagem ser administrada uma vez ao dia, a forma de dosagem compreendendo:
  - (a) um núcleo de comprimido de libertação prolongada e um revestimento de libertação imediata envolvendo esse núcleo de comprimido;
  - (b) o referido núcleo de libertação prolongada compreendendo hidrocortisona;
  - (c) o referido revestimento de libertação imediata compreendendo hidrocortisona;
  - (d) a referida forma de dosagem contendo uma dose de 5 a 40 mg de hidrocortisona.
8. Uso de acordo com a reivindicação 7, caracterizado por a quantidade de hidrocortisona presente no revestimento de libertação imediata estar no intervalo de 15% a 50% da quantidade total de hidrocortisona presente na forma de dosagem.
9. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 7 a 8, caracterizado por o referido comprimido conter de 10 a 30 mg de hidrocortisona.

10. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 7 a 8, caracterizado por o referido comprimido conter 5 mg de hidrocortisona.
11. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 7 a 10, caracterizado por o referido comprimido ser administrado uma vez ao dia, de manhã.
12. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 7 a 11, caracterizado por a desordem de deficiência de glucocorticoide ser insuficiência adrenocortical.

Lisboa, 27 de setembro de 2016

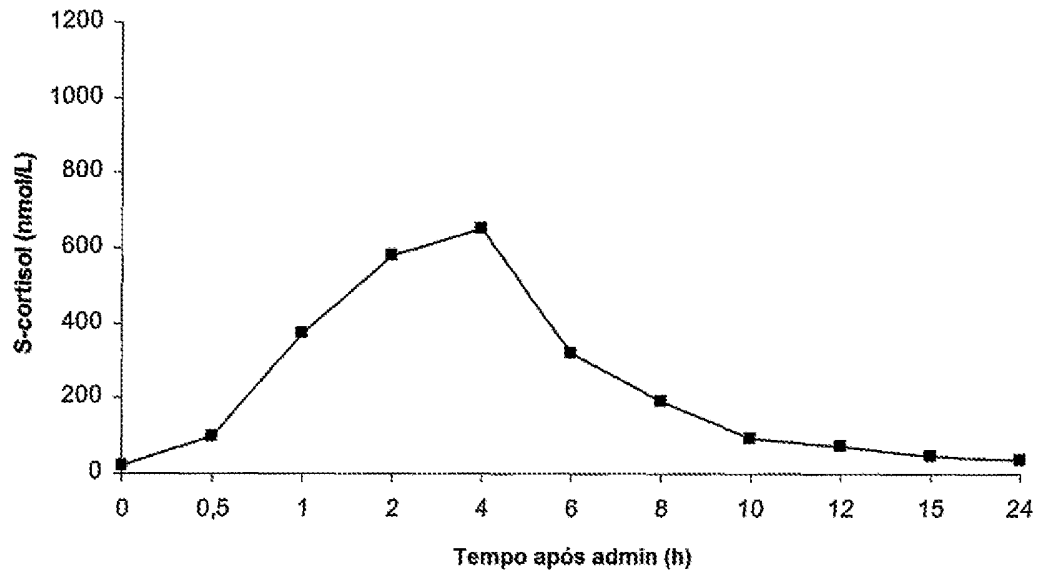


Figura 1

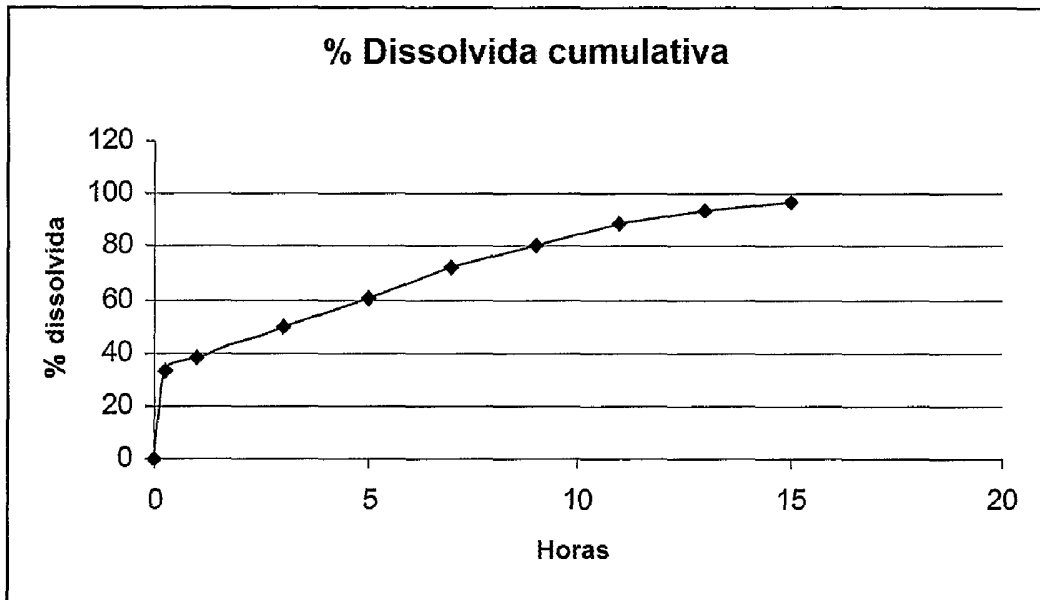


Figura 2

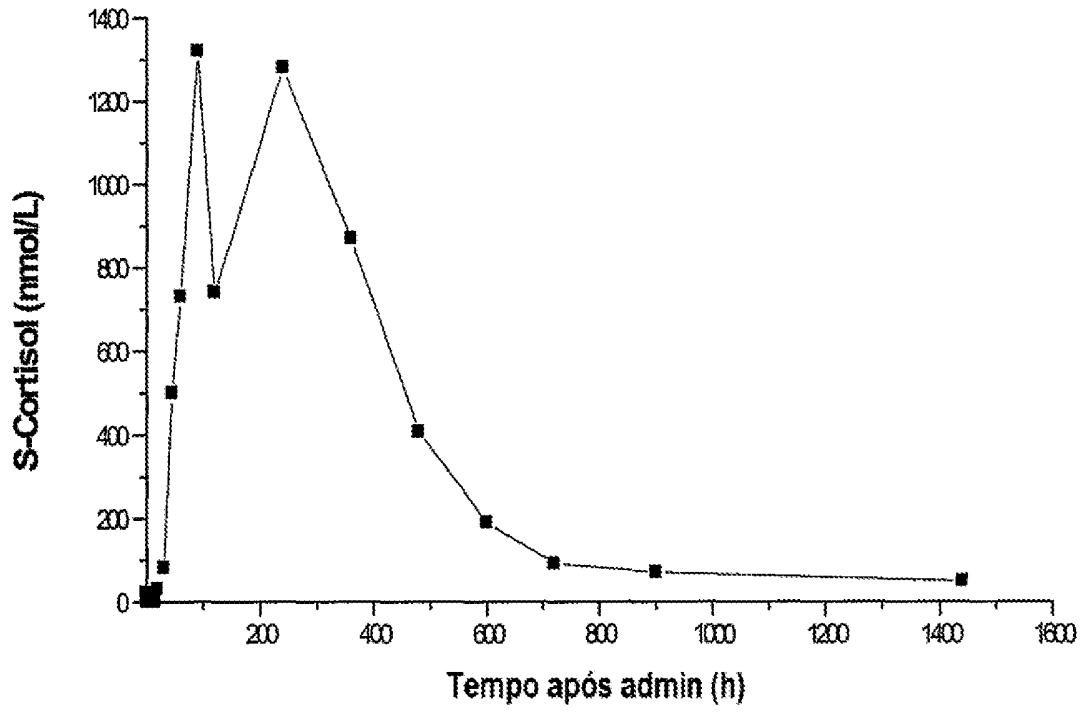


Figura 3

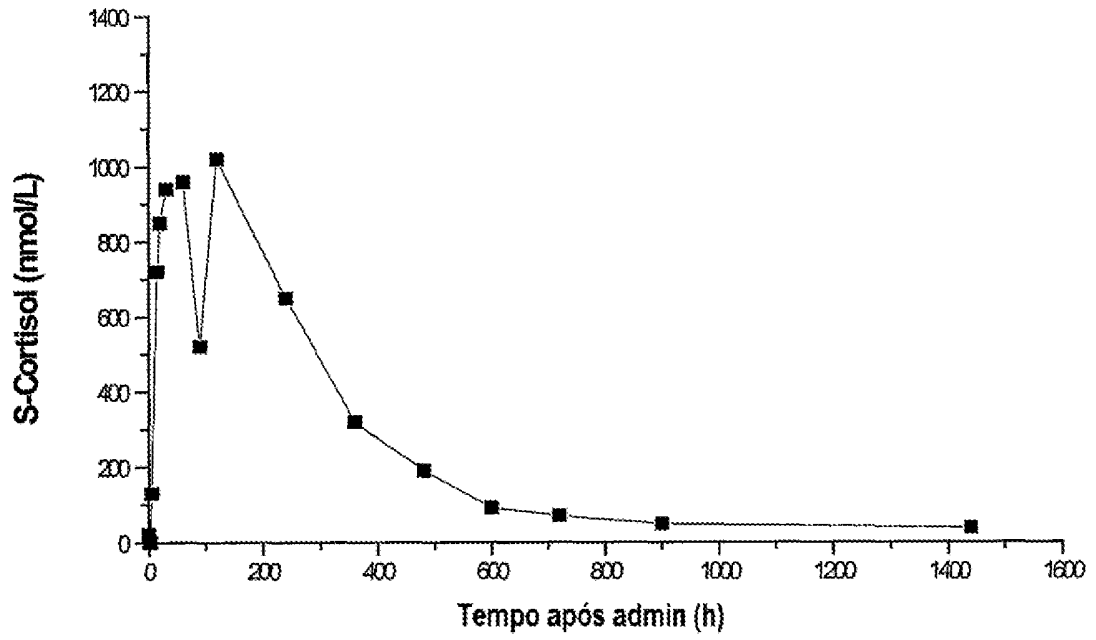


Figura 4

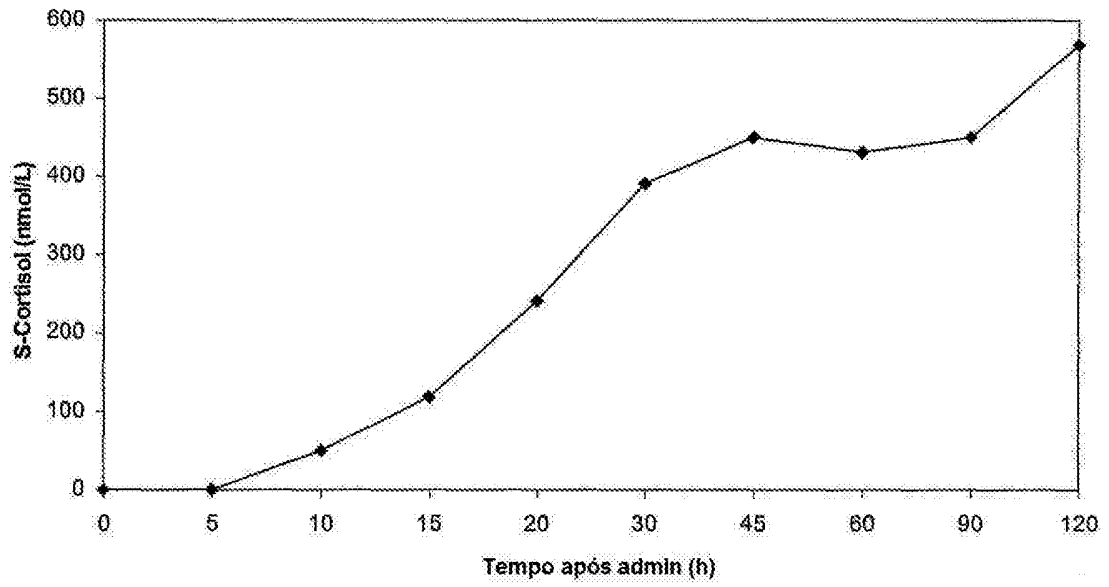


Figura 5

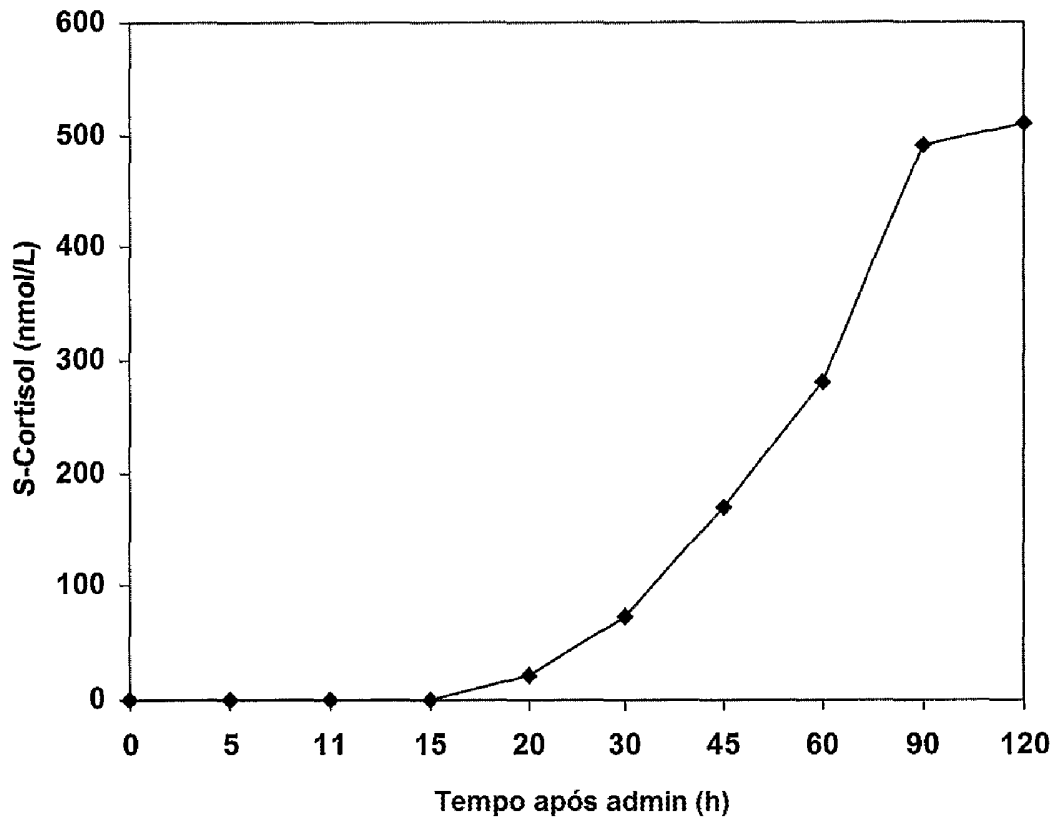


Figura 6

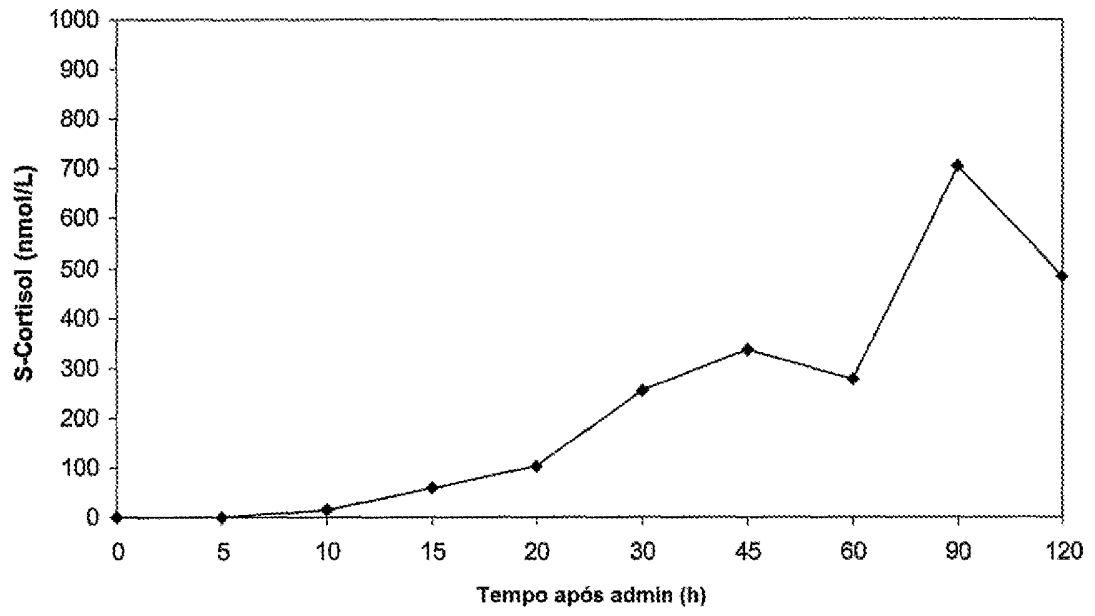


Figura 7

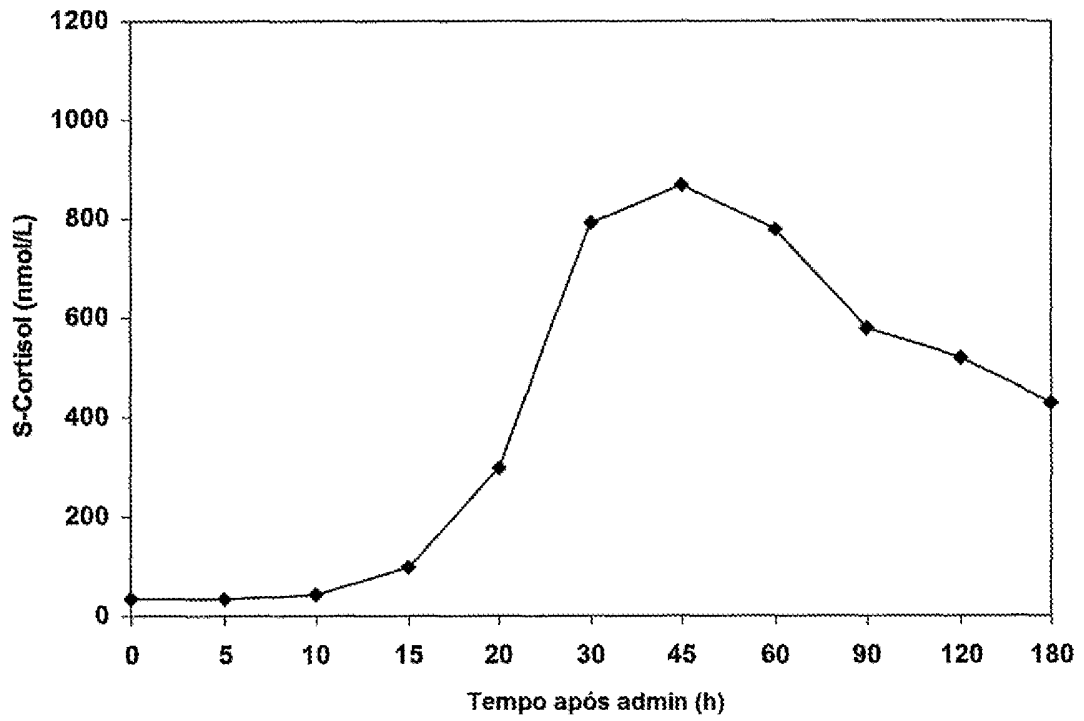


Figura 8

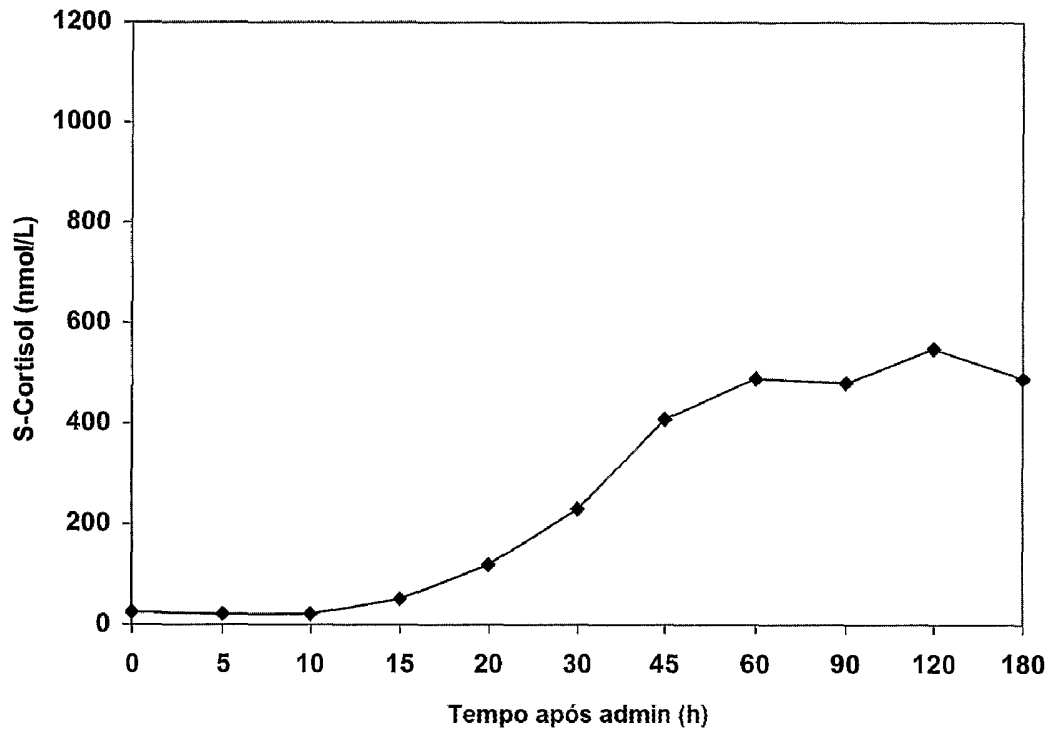


Figura 9

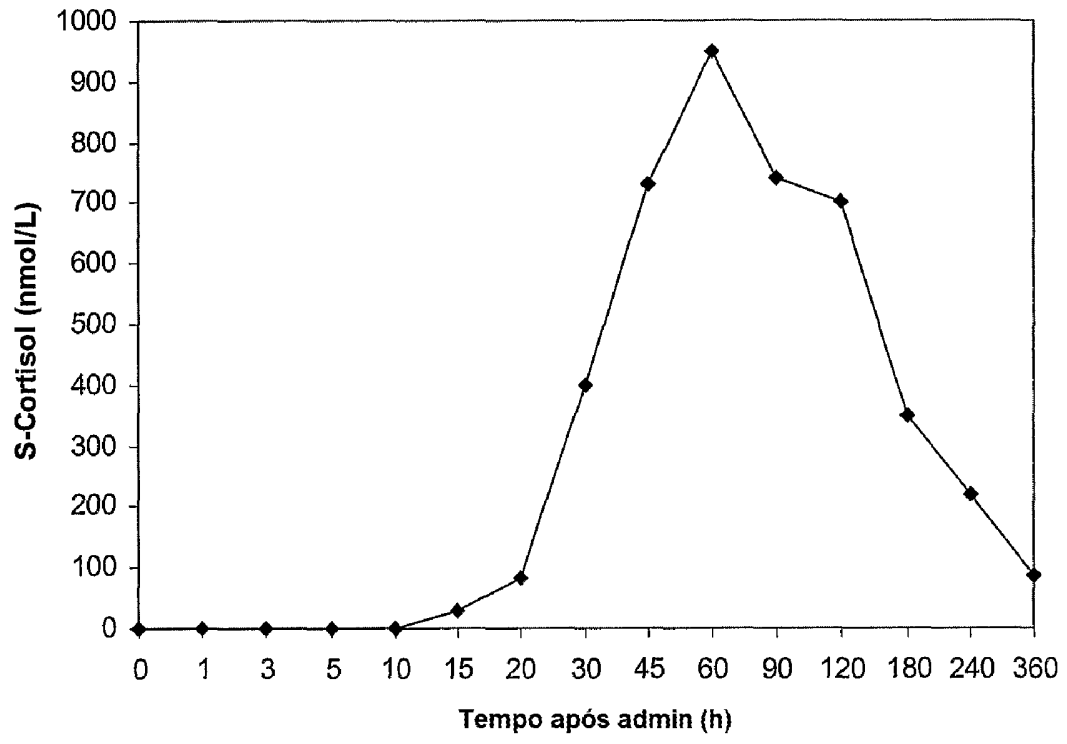


Figura 10

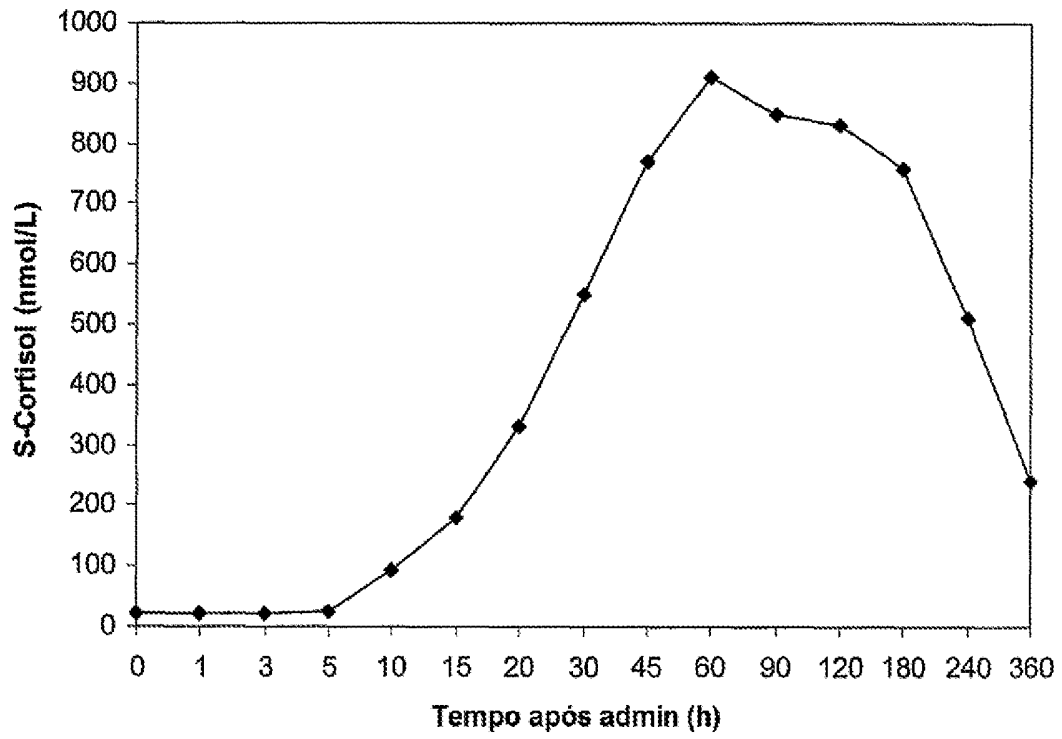


Figura 11

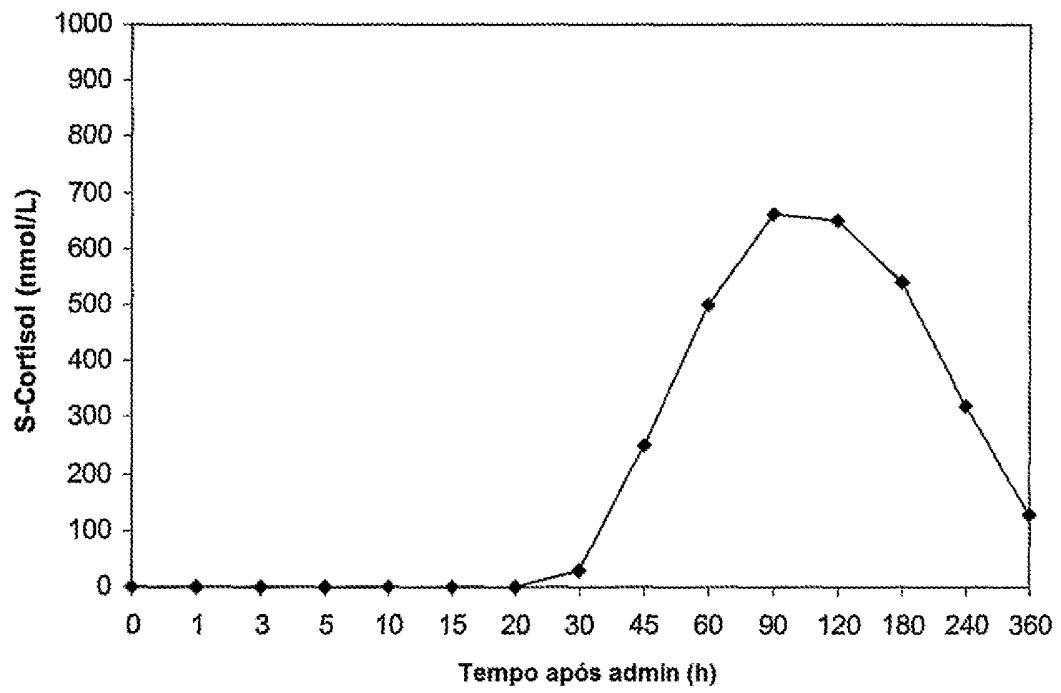


Figura 12

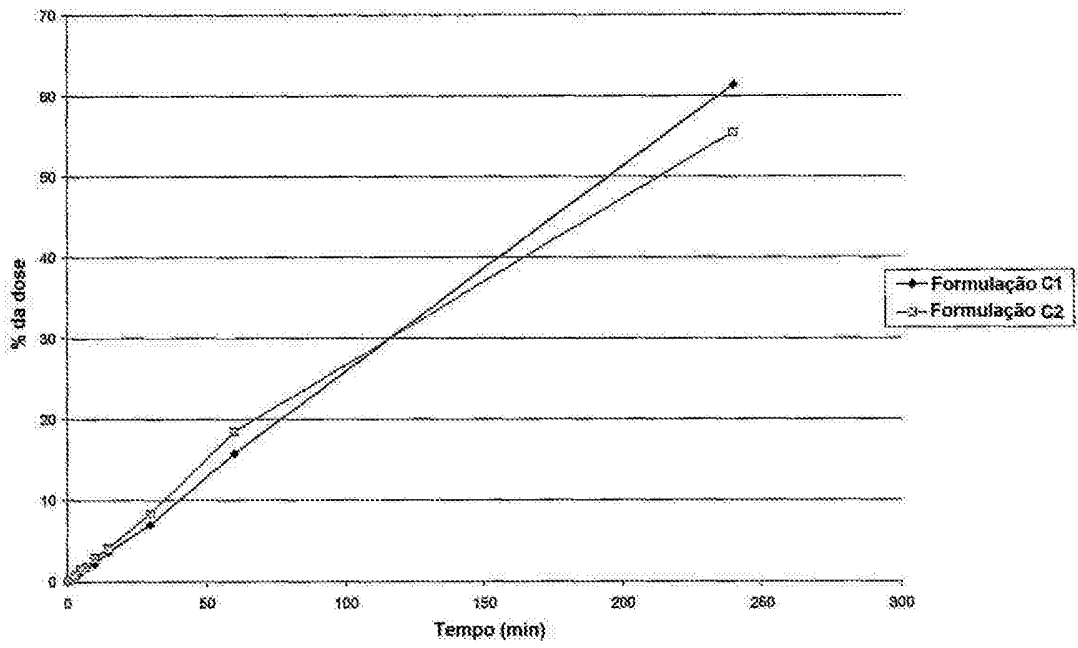


Figura 13

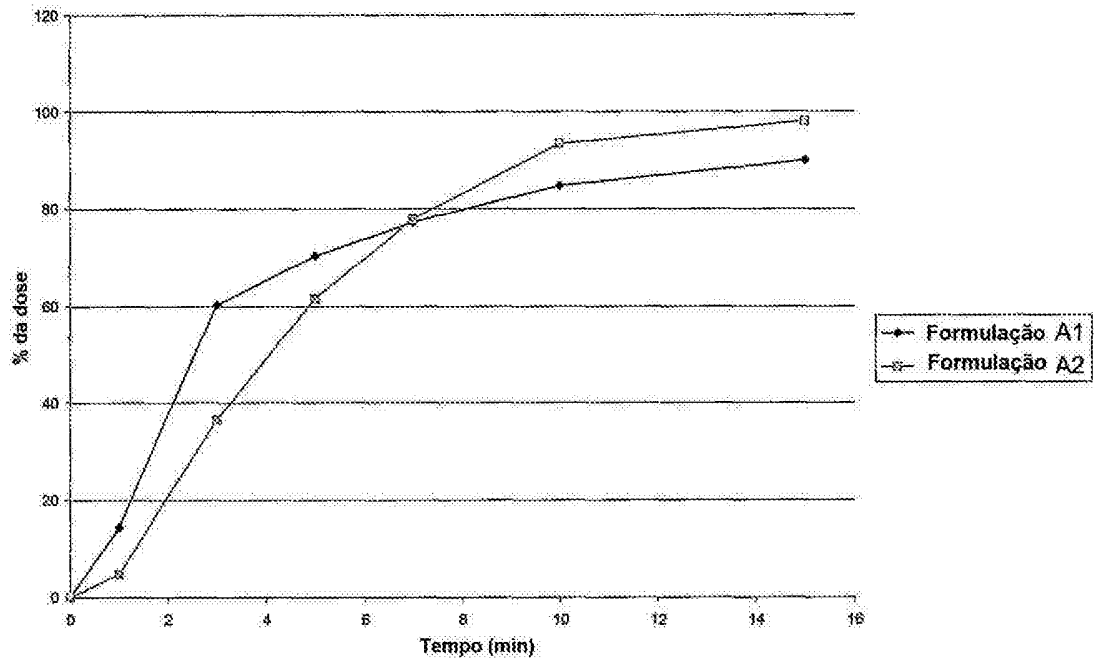


Figura 14

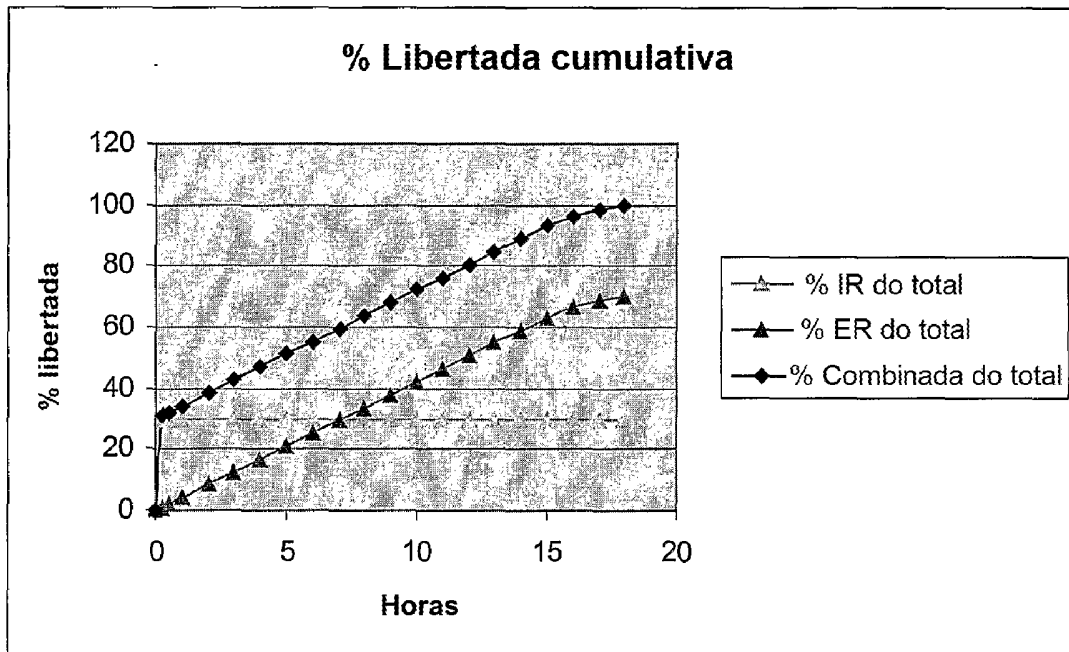


Figura 15



Figura 16

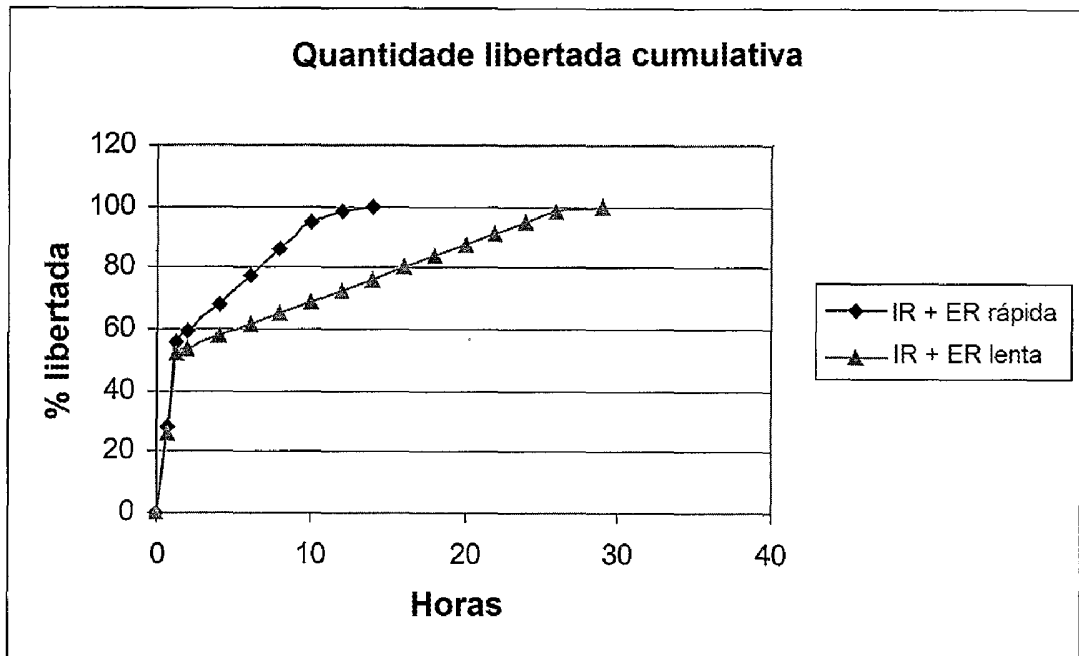


Figura 17

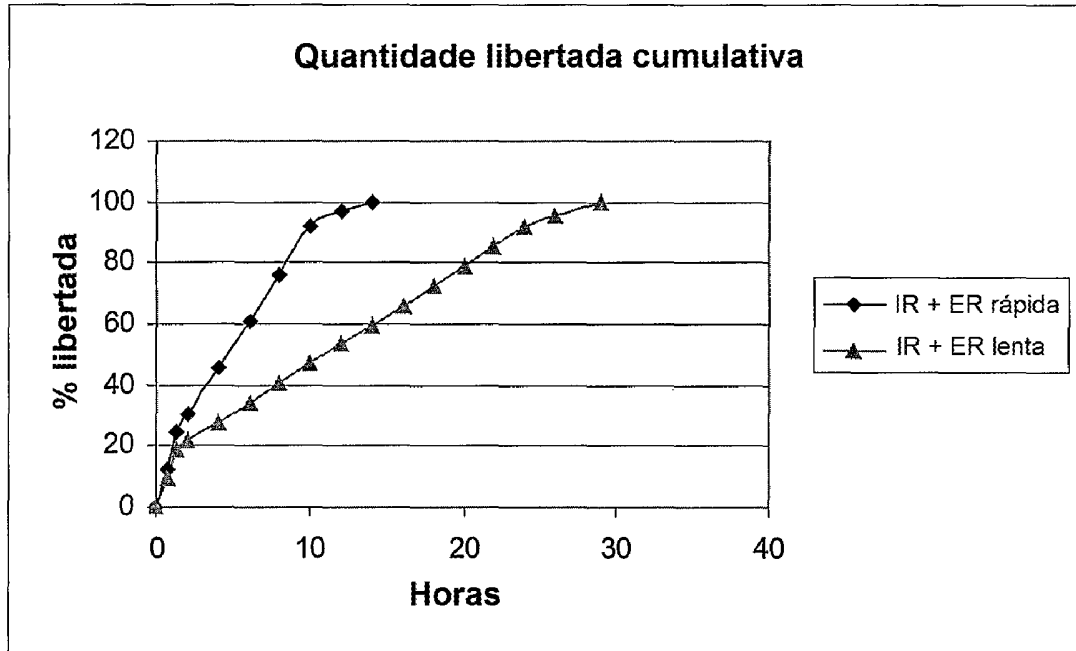


Figura 18

**Boca (cavidade oral)**

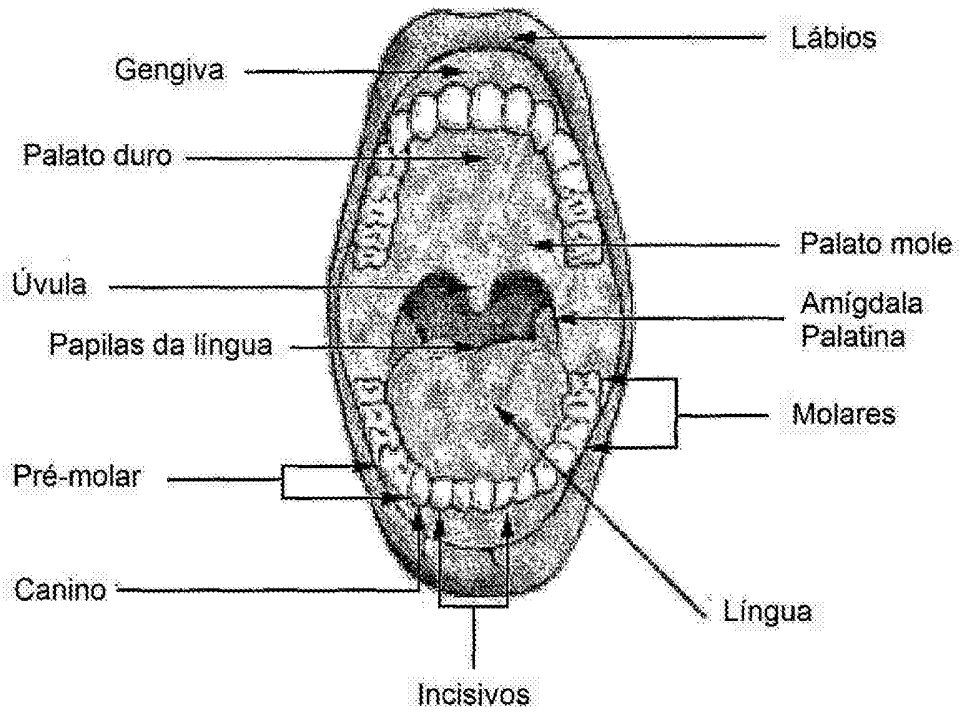


Figura 19

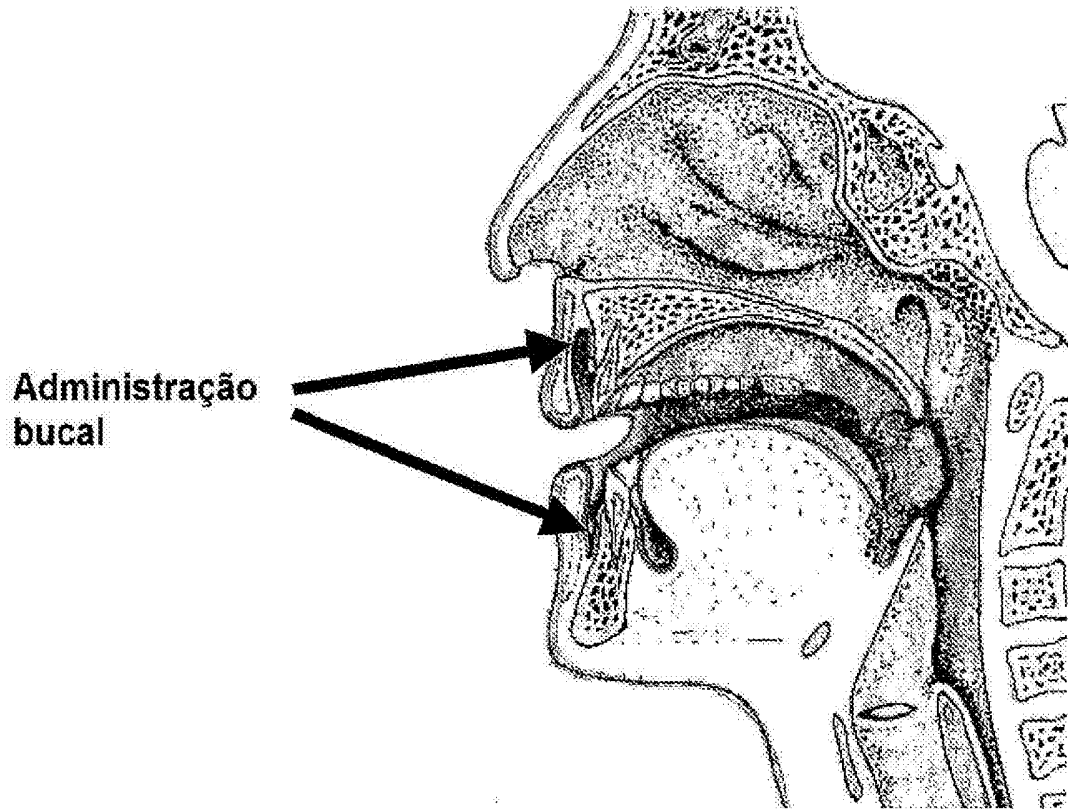


Figura 20