

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 792 069**

51 Int. Cl.:

A61K 9/50 (2006.01)

A61K 31/573 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.02.2013 PCT/GB2013/050311**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.08.2013 WO13121184**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.02.2013 E 13709499 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.04.2020 EP 2814469**

54 Título: **Formulación de liberación controlada de hidrocortisona**

30 Prioridad:

13.02.2012 GB 201202433

16.02.2012 US 201261599704 P

20.02.2012 US 201261600958 P

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

06.11.2020

73 Titular/es:

DIURNAL LIMITED (100.0%)

Cardiff MediCentre, Heath Park, Cardiff

CF14 4UJ, GB

72 Inventor/es:

HUATAN, HIEP;

ROSS, RICHARD y

WHITAKER, MARTIN

74 Agente/Representante:

SÁNCHEZ SILVA, Jesús Eladio

ES 2 792 069 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Formulación de liberación controlada de hidrocortisona

5 Campo de la invención

La descripción se refiere a una formulación farmacéutica que comprende hidrocortisona y su uso en el tratamiento de afecciones que se beneficiarían de una liberación controlada de hidrocortisona, en afecciones particulares tales como insuficiencia suprarrenal, afecciones inflamatorias y depresión.

10

Antecedentes de la invención

En los mamíferos, el oscilador principal de los ritmos circadianos o el reloj central se encuentra en el núcleo supraquiasmático. Este oscilador maestro es responsable del ciclo de sueño-vigilia y de los ritmos hormonales (por ejemplo, cortisol y melatonina). Se reconoce que los tejidos periféricos tales como las células inmunitarias y el hígado también tienen genes reloj y su propia capacidad de oscilación molecular. Los ritmos diarios en la expresión génica, la fisiología y el comportamiento persisten en condiciones constantes y, por lo tanto, deben ser impulsados por osciladores biológicos autosuficientes llamados relojes circadianos. Los relojes circadianos solo pueden contar el tiempo de manera aproximada y el fotoperíodo debe ajustarlos todos los días para estar en armonía con el mundo exterior.

15

20

Existe el deseo de desarrollar medios de suministro de fármacos para proporcionar una liberación controlada de fármacos, en particular de acuerdo con el ritmo circadiano de un paciente. Existen una serie de afecciones que se beneficiarían de este régimen de tratamiento, por ejemplo, fallo suprarrenal, insuficiencia suprarrenal primaria, secundaria y terciaria y abstinencia de esteroides, enfermedades inflamatorias tales como artritis reumatoide y en el tratamiento de la depresión y enfermedades depresivas relacionadas, incluyendo fatiga crónica y encefalitis miálgica (ME).

25

El fallo suprarrenal se produce en aproximadamente 1/10 000 de la población. Puede deberse ya sea al fallo suprarrenal primario o al fallo suprarrenal secundario (que se produce debido al fallo de la glándula pituitaria que puede ser provocado por un tumor de la glándula pituitaria o una cirugía). En el fallo suprarrenal primario, los niveles de ACTH de la glándula pituitaria serán altos y en la insuficiencia suprarrenal secundaria, los niveles de ACTH son inapropiadamente bajos. La administración de glucocorticoides exógenos o la secreción excesiva de glucocorticoides endógenos como en el síndrome de Cushing da como resultado la supresión del eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal (HPA) y se produce en todos los niveles desde el hipotálamo, la glándula pituitaria y la glándula suprarrenal. Esto se denomina insuficiencia suprarrenal terciaria. Esto significa que después de una exposición excesiva a glucocorticoides, los pacientes tendrán niveles bajos de cortisol y padecerán una deficiencia de cortisol temporal u ocasionalmente permanente (insuficiencia suprarrenal terciaria), lo que dará como resultado fatiga, pérdida de peso y predisposición a una crisis suprarrenal.

30

35

Los glucocorticoides sintéticos potentes de acción prolongada tales como la prednisolona y la dexametasona, tienen más probabilidades de provocar supresión suprarrenal que la hidrocortisona. La hidrocortisona tiene la ventaja de una vida media corta (ca. 3 horas), es el glucocorticoide nativo, y puede proporcionarse en dosis bajas. Sin embargo, las preparaciones actuales de hidrocortisona no pueden reproducir ritmos fisiológicos de cortisol. Para maximizar la recuperación del HPA, la dosis de glucocorticoides no debe exceder el requerimiento diario normal y también permitir el inicio del ritmo normal de cortisol. Si se proporciona un glucocorticoide de liberación inmediata por la noche, entonces generalmente evitará la activación nocturna del eje HPA. La supresión del eje HPA puede producirse debido al tratamiento excesivo con glucocorticoides exógenos como en el tratamiento de trastornos inflamatorios tales como la artritis reumatoide y el asma. Del mismo modo, es bien reconocido que el síndrome de Cushing, ya sea debido a un tumor de la glándula pituitaria o ectópico que produce ACTH o un tumor suprarrenal que produce cortisol, puede provocar la supresión suprarrenal.

40

45

La inflamación es una reacción compleja del cuerpo que responde al daño de sus células y tejidos vascularizados. La inflamación puede ser aguda o crónica. Una respuesta inflamatoria aguda es una respuesta inmediata del sistema inmunitario a un agente dañino. La respuesta incluye dilatación vascular, activación de células endoteliales y de neutrófilos. Una respuesta inflamatoria aguda se resolverá o se desarrollará a inflamación crónica. La inflamación crónica es una respuesta inflamatoria de duración prolongada, semanas, meses o incluso indefinidamente, cuyo curso de tiempo prolongado es provocado por la persistencia del estímulo causante de la inflamación dentro del tejido. El proceso inflamatorio inevitablemente provoca daño tisular. La naturaleza, extensión y curso de tiempo exactos de la inflamación crónica es variable y depende del equilibrio entre el agente causal y de los intentos del cuerpo para eliminarla. Los agentes etiológicos que producen inflamación crónica incluyen, pero no se limitan a: organismos infecciosos que pueden evitar o resistir las defensas del huésped y persistir en el tejido durante un período prolongado; organismos infecciosos que no son resistentes de forma innata pero que persisten en regiones dañadas donde están protegidos de las defensas del huésped; material extraño no vivo irritante que no puede eliminarse por descomposición enzimática o fagocitosis; o donde el estímulo es un componente tisular "normal", que provoca una enfermedad autoinmunitaria.

55

60

Los glucocorticoides se usan comúnmente para el tratamiento de enfermedades inflamatorias. Un efecto secundario común es la supresión del ritmo circadiano endógeno del cortisol. La consecuencia es que los pacientes pueden necesitar adaptación durante la retirada de los glucocorticoides y durante este período de adaptación pueden tener un brote de su

65

enfermedad o padecer deficiencia temporal de cortisol que puede provocar un brote en su enfermedad. La supresión resulta de la provisión de glucocorticoides exógenos que actúan para suprimir el ritmo circadiano del cortisol. Esta supresión tiene lugar en todos los niveles del eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal. Un régimen de tratamiento alternativo es el uso de esteroides para tratar la afección inflamatoria. Un esteroide tal como la prednisolona se usa para tratar la

5 artritis reumatoide y es eficaz para reducir la inflamación. Si se usan esteroides durante períodos prolongados, sus efectos secundarios incluyen osteoporosis, adelgazamiento de la piel, aumento de peso y pérdida de masa muscular, todos característicos del síndrome de Cushing. Además, la administración de esteroides suprime la secreción circadiana endógena de cortisol por las glándulas suprarrenales y esto tiene consecuencias para el paciente que es tratado con el esteroide.

10 Es bien reconocido que la depresión está asociada con la pérdida del ritmo circadiano normal del cortisol. Del mismo modo, es bien reconocido que el síndrome de Cushing, donde un tumor da como resultado la pérdida del ritmo circadiano de cortisol, provoca depresión [por ejemplo, la pérdida del ritmo circadiano provoca la enfermedad]. Las condiciones que dan como resultado la depresión o un malestar general son bien conocidas. Estos incluyen, pero no se limitan a, depresión

15 clínica, depresión reactiva, depresión posparto, depresión que resulta como consecuencia de una cirugía extensa, fatiga crónica, encefalitis miálgica y afecciones tal como el desfase horario. Las afecciones depresivas también pueden ser inducidas por efectos externos que se imponen por sí mismos, por ejemplo, la depresión puede producirse cuando una persona está haciendo dieta en un esfuerzo por perder peso o también cuando una persona está tratando de tratar una adicción, por ejemplo, fumar o adicción a la cocaína. También hay afecciones menos graves que dan como resultado

20 malestar general, por ejemplo, los trabajadores por turnos que trabajan horas sin socializar pueden cansarse y deprimirse debido a la interrupción de su patrón de sueño normal. También se sabe que ciertos períodos del año inducen depresión, por ejemplo, Navidad y Trastorno afectivo estacional (SAD). Los efectos fisiológicos de la depresión son variados. Sin embargo, algunas características generales incluyen, hiperactividad del eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal que da como resultado niveles altos de cortisol, pérdida del ritmo circadiano de cortisol y trastornos del sueño al despertarse

25 temprano en la mañana. Los niveles altos de glucocorticoides en la noche o al momento de irse a dormir también pueden perturbar el sueño.

En los documentos WO2003/015793 y WO2010/032006 se describen formulaciones farmacéuticas de liberación retardada y sostenida que suministran glucocorticoides de manera retardada y sostenida en el control de la insuficiencia

30 suprarrenal y otras afecciones. Esta descripción se refiere al uso de formulaciones de liberación retardada que sorprendentemente también pueden usarse en el tratamiento de afecciones que se beneficiarían del suministro circadiano de glucocorticoides tal como la hidrocortisona tal como la insuficiencia suprarrenal primaria, secundaria y terciaria, enfermedades y afecciones inflamatorias y depresión y enfermedades depresivas.

35 Declaraciones de la invención

De acuerdo con un aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica adaptada para administración oral que comprende: un núcleo que comprende hidrocortisona y un portador y dicho núcleo que se pone en contacto con una capa que comprende un polímero de liberación retardada en donde dicho polímero de liberación retardada consiste

40 esencialmente en una mezcla de poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo) en una relación de 1:2 y poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo) en una relación de 1:1 y está adaptado para retardar la liberación de hidrocortisona desde dicho núcleo caracterizado porque el núcleo comprende partículas de celulosa microcristalina en donde el diámetro de dichas partículas está entre 200 µm-1200 µm y es 75-85 % p/p de la composición.

45 Por lo tanto, para que un medicamento reproduzca este ritmo, cuando se toma a última hora de la noche entre aproximadamente las 20:00 a las 24:00 horas, el medicamento requeriría un retardo en la liberación de 2 a 5 horas y una liberación para proporcionar un nivel máximo entre las 06:00 a las 09:00 horas y mantendría niveles de cortisol por encima de 100 nmol/l hasta aproximadamente las 19:00 horas. Naturalmente, este medicamento podría tomarse más temprano en la noche o más tarde, dependiendo del patrón de sueño normal de los sujetos y entonces el ritmo se adelantaría o retardaría adecuadamente.

50

Se describió que el portador es una molécula hidrófila.

Se describió que la molécula hidrófila o el polímero se selecciona del grupo que consiste en: manitol, xilitol, sacarosa o

55 glucosa.

Se describió que la molécula hidrófila está en forma de una perla de azúcar.

Se describió que el portador es un polímero hidrófilo.

60 Se describió que el polímero hidrófilo es hidroxipropilmetilcelulosa o hidroxipropilcelulosa.

Alternativamente, se describió que el portador es un polímero hidrófobo o una molécula pequeña.

65 Se describió que el polímero hidrófobo es celulosa microcristalina o fosfato dicálcico.

- En una modalidad preferida de la invención dicho portador comprende partículas de celulosa microcristalina en donde el diámetro de dichas partículas está entre 200 μm a 1200 μm .
- 5 Preferentemente, el diámetro de dichas partículas es de 500 μm a 800 μm .
- En una modalidad preferida de la invención dicho portador comprende o consiste esencialmente en 75-85 % p/p de celulosa microcristalina de la composición.
- 10 Preferentemente, dicho portador comprende 80-82 % p/p de celulosa microcristalina; con la máxima preferencia aproximadamente 81 % p/p de celulosa microcristalina de la composición.
- En una modalidad preferida de la invención, la hidrocortisona está presente en o sobre el dicho portador entre una concentración de 2-10 % p/p de la composición.
- 15 Con mayor preferencia, la concentración de hidrocortisona en o sobre el dicho portador está entre una concentración de 5-8 % p/p de la composición.
- En una modalidad preferida de la invención la concentración de hidrocortisona es aproximadamente el 6 % p/p de la composición.
- 20 En una modalidad preferida de la invención la hidrocortisona está presente en dicho portador junto con un agente aglutinante tal como povidona.
- Preferentemente, la concentración de povidona está entre la concentración del 0,5-4 % p/p de la composición.
- 25 Con mayor preferencia, la concentración de povidona está entre la concentración del 1,5-3 % p/p de la composición.
- En una modalidad preferida de la invención, se proporciona povidona a una concentración de aproximadamente 1,8 % p/p de la composición.
- 30 Se describió que la capa de liberación retardada comprende un polímero de liberación retardada en donde la disolución de dicha composición está entre pH 5,5 y 7,0; preferentemente entre pH 6,0 y 6,8.
- 35 Se describió que el polímero de liberación retardada se selecciona del grupo que consiste en: polímeros acrílicos y/o poli [metil] acrílicos, succinato de acetato de celulosa o acetato de polivinilacetato.
- En una modalidad preferida, dicho polímero de liberación retardada es un derivado de ácido metacrílico; preferentemente Eudragit L100 y Eudragit S100.
- 40 En una modalidad preferida de la invención, dicho polímero de liberación retardada es Eudragit S100.
- En una modalidad alternativa preferida de la invención, dicha capa consiste esencialmente en una mezcla de Eudragit S100 y Eudragit L100.
- 45 En una modalidad preferida de la invención, la relación de Eudragit S100 y Eudragit L100 es de aproximadamente 4:1.
- En una modalidad preferida de la invención, dicho polímero de liberación retardada se proporciona entre 5-10 % p/p; preferentemente 6-8 % p/p, con la máxima preferencia aproximadamente 7 % p/p de la composición.
- 50 En una modalidad preferida de la invención, dicha capa de polímero de liberación retardada comprende un plastificante tal como sebacato de dibutilo.
- Preferentemente, el sebacato de dibutilo en dicha capa de polímero de liberación retardada está presente entre 0,5-1,0 % p/p de la composición.
- 55 Con mayor preferencia, el sebacato de dibutilo en dicha capa de polímero de liberación retardada está presente en aproximadamente el 0,7 % p/p de la composición.
- 60 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica adaptada para administración oral que comprende:
- 65 un núcleo que comprende hidrocortisona y partículas de celulosa microcristalina en donde el diámetro de dichas partículas está entre 200 μm -1200 μm ;
una capa que comprende un polímero de liberación retardada que se pone en contacto con dicho núcleo en donde dicho polímero de liberación retardada es un polímero entérico sensible al pH que es una mezcla de poli (ácido metacrílico, metacrilato de metilo) en una relación de 1:2 y poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo) en una relación

de 1:1 [4:1] y aproximadamente 6-7 % p/p de la composición, que está adaptado para retardar la liberación de hidrocortisona desde dicho núcleo.

5 En una modalidad preferida de la invención, dicha composición consiste esencialmente en un núcleo y una capa de liberación retardada como se representa en la Tabla 1.

En una modalidad preferida de la invención, dicha composición comprende 1-30 mg por dosis unitaria de hidrocortisona; preferentemente aproximadamente 5, 10, 20 o 30 mg de hidrocortisona por dosis unitaria.

10 En una modalidad preferida de la invención, dicha composición se comprime en una tableta o se llena en una cápsula externa o se moldea en una forma de dosificación apropiada que puede administrarse por vía oral.

15 Cuando se administra la preparación de hidrocortisona se administra en preparaciones farmacéuticamente aceptables. Tales preparaciones pueden contener rutinariamente diluyentes, portadores o auxiliares de procesamiento farmacéuticamente aceptables tales como sales inorgánicas, cargas de excipientes, agentes tamponantes, conservantes y portadores compatibles.

20 Tales cantidades dependerán, por supuesto, de la afección particular que se esté tratando, la gravedad de la afección, los parámetros individuales del paciente, incluida la edad, la condición física, el tamaño y el peso, la duración del tratamiento, la naturaleza de la terapia concurrente (si corresponde), y factores similares dentro del conocimiento y la experiencia del profesional de la salud. Estos factores son bien conocidos por los expertos en la técnica y pueden abordarse con no más que la experimentación de rutina. Generalmente, se prefiere que se use una dosis máxima de los componentes individuales o combinaciones de los mismos, es decir, la dosis segura más alta de acuerdo con un criterio médico cabal. La preparación de hidrocortisona usada contiene una cantidad eficaz de fármaco para producir la respuesta deseada en una unidad de peso o volumen adecuada para la administración a un paciente.

25 Las dosis de hidrocortisona administradas a un sujeto pueden elegirse de acuerdo con diferentes parámetros, en particular el estado del sujeto y también su peso. Otros factores incluyen el período deseado de tratamiento. En el caso de que una respuesta en un sujeto sea insuficiente a las dosis iniciales aplicadas, pueden emplearse dosis más altas (o dosis efectivamente más altas por una ruta de suministro diferente y más localizada) en la medida en que la tolerancia del paciente lo permita.

30 La administración de preparaciones de hidrocortisona a mamíferos que no sean humanos (por ejemplo, con fines de prueba o con fines terapéuticos veterinarios) se lleva a cabo sustancialmente en las mismas condiciones descritas anteriormente, aunque las dosificaciones variarán de acuerdo con el tamaño del animal tratado. Un sujeto, como se usa en la presente descripción, es un mamífero, preferentemente un ser humano, e incluye un primate no humano, vaca, caballo, cerdo, oveja, cabra, perro, gato o roedor.

35 Cuando se administra, la preparación de hidrocortisona se administra en cantidades farmacéuticamente aceptables y en composiciones farmacéuticamente aceptables. El término "farmacéuticamente aceptable" significa un material no tóxico que no interfiere con la efectividad de la actividad biológica de los ingredientes activos. Tales preparaciones pueden contener habitualmente sales, agentes tamponantes, conservantes, portadores compatibles y, opcionalmente, otros agentes terapéuticos. Cuando se usa en medicina, las sales deberían ser farmacéuticamente aceptables, pero las sales no farmacéuticamente aceptables pueden usarse convenientemente para preparar sales farmacéuticamente aceptables de las mismas y no están excluidas del alcance de la invención. Tales sales farmacológicamente y farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, las preparadas a partir de los siguientes ácidos: clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, maleico, acético, salicílico, cítrico, fórmico, malónico, succínico y similares. Además, las sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse como sales de metales alcalinos o alcalinotérreos, tales como sales de sodio, potasio o calcio.

40 Las preparaciones de hidrocortisona pueden combinarse, si se desea, con un portador farmacéuticamente aceptable. La expresión "portador farmacéuticamente aceptable" como se usa en la presente descripción significa una o más cargas sólidas o líquidas, diluyentes o sustancias encapsulantes compatibles que son adecuados para la administración en un ser humano y que son típicamente inertes. El término "portador" denota un ingrediente orgánico o inorgánico, natural o sintético, con el cual se combina el ingrediente activo para facilitar la aplicación. Los componentes de las composiciones farmacéuticas también pueden mezclarse con hidrocortisona, y entre sí, de tal manera que no haya interacción que perjudique sustancialmente la eficacia farmacéutica deseada.

45 La matriz central multiparticulada se combina con excipientes farmacéuticamente aceptables, que pueden incluir: (a) cargas tales como lactosa, manitosa, fosfato dicálcico, celulosa microcristalina, almidón, almidón pregelatinizado, (b) aglutinantes tales como hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, acetato de polivinilo, (c) potenciadores del flujo de polvo tal como dióxido de silicio coloidal (d) lubricantes tales como estearato de magnesio, estearilfumarato de sodio (e) desintegrantes tales como glicolato de almidón sódico y polivinilpirrolidona y (f) agentes antiadherentes tal como talco.

50 La preparación de hidrocortisona puede contener agentes mejoradores de la solubilidad y tamponantes adecuados. La preparación de hidrocortisona también puede contener, opcionalmente, conservantes compatibles o agentes

estabilizantes químicos y físicos conocidos por los expertos en la técnica.

De acuerdo con otro aspecto de la invención se proporciona una composición farmacéutica de acuerdo con la invención para su uso en el tratamiento de la disfunción suprarrenal. Preferentemente, la disfunción suprarrenal es provocada por una afección seleccionada del grupo que consiste en: fallo suprarrenal primario o secundario o terciario, hiperplasia suprarrenal congénita, hiperplasia suprarrenal congénita de inicio tardío, insuficiencia ovárica poliquística, aldosteronismo remediable con glucocorticoides (GRA).

En una modalidad preferida de la invención dicha afección es insuficiencia suprarrenal terciaria.

La insuficiencia suprarrenal terciaria es la insuficiencia suprarrenal como resultado de un tratamiento previo con esteroides o del síndrome de Cushing. Para la insuficiencia suprarrenal terciaria, el régimen de tratamiento puede ser para la insuficiencia suprarrenal tradicional, pero al mismo tiempo puede existir un deseo de no adaptar al sujeto a los esteroides e intentar una recuperación del acceso suprarrenal pituitario, por ejemplo, la abstinencia de esteroides. En esta situación, el régimen de tratamiento sería proporcionar una formulación de liberación retardada de acuerdo con la invención por la noche para reproducir la secreción nocturna de cortisol y disminuir gradualmente la dosis para permitir la recuperación del acceso suprarrenal pituitario. Este tipo de régimen podría aplicarse a diferentes indicaciones, por ejemplo, pacientes que tuvieron altas dosis de esteroides durante algún tiempo por enfermedad inflamatoria tal como la artritis reumatoide o en terapia contra el cáncer. Típicamente, el régimen de tratamiento permitiría la recuperación de la insuficiencia suprarrenal terciaria o la supresión parcial del acceso suprarrenal pituitario.

En una modalidad preferida de la invención, la disfunción suprarrenal es provocada por disfunción suprarrenal congénita.

En una modalidad preferida de la invención dicha composición se administra entre las 20:00 horas y las 24:00 horas; preferentemente se administra una segunda composición entre las 06:00 horas y las 10:00 horas.

Se describe un método para tratar la insuficiencia suprarrenal en un sujeto que es deficiente en la secreción suprarrenal de cortisol o que tiene aldosteronismo remediable con glucocorticoides (GRA), dicho método comprende o consiste en:

- i) administrar una primera composición de acuerdo con la invención entre las 20:00 horas y las 24:00 horas; y
- ii) administrar una segunda composición de acuerdo con la invención entre las 06:00 horas y las 10:00 horas en donde la combinación de las composiciones primera y segunda reproducen el ritmo circadiano normal de la secreción de cortisol, controlando de este modo la insuficiencia suprarrenal de manera fisiológica.

Se describe un régimen de tratamiento para tratar la insuficiencia suprarrenal o el aldosteronismo remediado con glucocorticoides que comprende o consiste en proporcionar una primera composición de acuerdo con la invención a un sujeto que padece de insuficiencia suprarrenal y administrar dicha primera composición entre las 20:00 horas y las 24:00 horas; y proporcionar una segunda composición de acuerdo con la invención y administrar a dicho mismo sujeto entre las 06:00 horas y las 10:00 horas para su uso en el control de la insuficiencia suprarrenal.

Se describe un método o uso de la invención, dichas composiciones primera y segunda comprenden 1-60 mg de hidrocortisona; preferentemente aproximadamente 5-40 mg de hidrocortisona; preferentemente proporcionando dos tercios en la noche y un tercio en la mañana, por ejemplo 50 - 70 % en la noche y 30 - 50 % en la mañana.

Se describe que la insuficiencia suprarrenal es provocada por una afección seleccionada del grupo que consiste en: fallo suprarrenal primario o secundario o terciario, hiperplasia suprarrenal congénita, hiperplasia suprarrenal congénita de inicio tardío, insuficiencia ovárica poliquística o enfermedad de Addison.

De acuerdo con otro aspecto de la invención se proporciona una composición farmacéutica de acuerdo con la invención para su uso en el tratamiento de enfermedades o afecciones inflamatorias.

Preferentemente, la enfermedad o afección inflamatoria es el resultado de una enfermedad autoinmunitaria.

Hay una gran variedad de enfermedades que exhiben un componente inflamatorio crónico. Estas incluyen, pero no se limitan a: enfermedades inflamatorias de las articulaciones (por ejemplo, artritis reumatoide, polimialgia reumática (PMR), osteoartritis, poliartritis y gota), enfermedades inflamatorias crónicas del tejido conectivo (por ejemplo, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, síndrome de Sjorgen, poli y dermatomiositis, vasculitis, enfermedad mixta del tejido conectivo (MCTD), tendinitis, sinovitis, endocarditis bacteriana, osteomielitis y psoriasis); enfermedades pulmonares inflamatorias crónicas (por ejemplo, asma, enfermedad respiratoria crónica, neumonía, alveolitis fibrosante, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), bronquiectasias, enfisema, silicosis y otras neumoconiosis y tuberculosis); enfermedades inflamatorias crónicas del intestino y del tracto gastrointestinal (por ejemplo, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn); enfermedades inflamatorias neurales crónicas (por ejemplo, polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, esclerosis múltiple, síndrome de Guillan-Barre y miastenia gravis); otras enfermedades inflamatorias (por ejemplo, mastitis, laminitis, laringitis, colecistitis crónica, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad inflamatoria de las mamas); inflamación crónica provocada por un cuerpo extraño implantado en una herida; e incluye enfermedades renales inflamatorias crónicas que incluyen glomerulonefritis

- 5 creciente, nefritis lúpica, glomerulonefritis asociada a ANCA, glomerulonefritis necrotizante focal y segmentaria, nefropatía por IgA, glomerulonefritis membranoproliferativa, crioglobulinemia y nefritis tubulointersticial. La nefropatía diabética también puede tener un componente inflamatorio crónico y las respuestas inflamatorias crónicas están implicadas en el rechazo de los órganos trasplantados. Es evidente que muchas enfermedades tienen un componente inflamatorio, muchas de las cuales son enfermedades autoinmunitarias.
- En una modalidad preferida de la invención dicha enfermedad inflamatoria es artritis reumatoide o polimialgia reumática.
- 10 En una modalidad alternativa de la invención dicha enfermedad inflamatoria es la enfermedad inflamatoria intestinal.
- En una modalidad preferida de la invención dicha enfermedad inflamatoria intestinal se selecciona del grupo que consiste en: enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, colitis colágena, colitis linfocítica, colitis isquémica, colitis por derivación, colitis de Behcet.
- 15 En una modalidad preferida de la invención dicha enfermedad inflamatoria intestinal es la enfermedad de Crohn.
- En una modalidad preferida adicional de la invención dicha enfermedad inflamatoria intestinal es colitis ulcerosa.
- 20 En una modalidad preferida de la invención dicha composición se administra antes del sueño, por ejemplo, entre las 20:00 horas y las 24:00 horas.
- Se describe un método para tratar una enfermedad o afección inflamatoria en un sujeto que padece dicha enfermedad o afección, que comprende o consiste en administrar una cantidad eficaz de al menos una composición de acuerdo con la invención antes del sueño en donde dicha(s) composición(ciones) no suprime(n) el ritmo circadiano normal de la secreción de cortisol y controla(n) dicha enfermedad o afección inflamatoria.
- 25 Se describe que la enfermedad es artritis reumatoide.
- Se describe que la enfermedad es enfermedad inflamatoria intestinal.
- 30 Preferentemente, la enfermedad inflamatoria intestinal es la enfermedad de Crohn o la colitis ulcerosa.
- En un uso preferido de la invención, dichas composiciones primera y segunda comprenden 1-60 mg de hidrocortisona; preferentemente aproximadamente 5-40 mg de hidrocortisona; con mayor preferencia 20-30 mg de hidrocortisona.
- 35 En un uso preferido de la invención, dicha composición de acuerdo con la invención se proporciona una vez por noche.
- De acuerdo con otro aspecto de la invención se proporciona una composición farmacéutica de acuerdo con la invención en donde dicha composición proporciona una liberación retardada de hidrocortisona para restablecer y reintegrar el ritmo circadiano de cortisol en el tratamiento de la depresión o afecciones asociadas a la depresión.
- 40 Las enfermedades o afecciones que se beneficiarían del arrastre de la secreción de cortisol incluyen, pero no se limitan a, depresión, trastorno del sueño, fatiga, alimentación anormal, adicción, ansiedad, respuesta inmunitaria, inflamación, artritis, asma, desfase horario.
- 45 En una modalidad preferida de la invención, dicho uso es el tratamiento de la depresión o una afección que produce depresión o afección similar.
- 50 En una modalidad preferida de la invención, la depresión es depresión clínica.
- En una modalidad preferida adicional de la invención, la depresión es depresión reactiva.
- En una modalidad aún más preferida de la invención, la depresión es depresión postnatal.
- 55 En una modalidad preferida adicional de la invención, dicha afección o malestar se selecciona del siguiente grupo: síndrome de fatiga crónica; encefalitis miálgica; desfase horario; trabajo por turnos, depresión resultante de una persona con sobrepeso; depresión resultante de la dieta; depresión resultante del tratamiento de la adicción al cigarrillo; depresión resultante del tratamiento de la adicción al alcohol; depresión resultante del tratamiento de la drogadicción (por ejemplo, cocaína, heroína); el tratamiento del trastorno afectivo estacional o una afección similar.
- 60 En una modalidad preferida adicional de la invención, dicha afección resulta de la administración de un fármaco antipsicótico.
- 65 En una modalidad preferida de la invención, dicho fármaco antipsicótico se selecciona del grupo que consiste en: clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina o sertindol. De acuerdo con un aspecto de la invención, se proporciona un proceso para la fabricación de una formulación de hidrocortisona de liberación retardada que comprende las siguientes

etapas:

- 5 i) formar una suspensión que comprende hidrocortisona y un agente aglutinante en un vehículo acuoso;
- ii) proporcionar un portador microparticulado que comprende partículas de celulosa microcristalina en donde el diámetro de dichas partículas está entre 200 μm - 1200 μm y es el 75-85 % p/p de la composición;
- iii) aplicar la suspensión de hidrocortisona al portador microparticulado para recubrir dicho portador;
- iv) secar el portador microparticulado recubierto con hidrocortisona;
- 10 v) proporcionar una solución coloidal que comprende un polímero de liberación retardada en donde dicho polímero de liberación retardada consiste esencialmente en una mezcla de poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo) en una relación de 1:2 y poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo) en una relación de 1:1, un solvente o una mezcla de solventes, un agente antiadherente/de flujo y un plastificante;
- vi) aplicar la solución formada en (v) al portador microparticulado seco en vii); y opcionalmente
- vii) encapsular la formulación terminada en forma de dosificación unitaria.

15 En un método preferido de la invención, el agente aglutinante incluye providona.

En un método preferido de la invención, el portador microparticulado es celulosa microcristalina o perlas de azúcar.

20 En el método preferido de la invención, dicha mezcla de polímeros de liberación retardada comprende una mezcla de Eudragit S100 y Eudragit L100.

Preferentemente, la mezcla de Eudragit S100 y Eudragit L100 está en una relación de aproximadamente 4:1.

25 En un método preferido de la invención, dicho plastificante es sebacato de dibutilo.

En un método preferido de la invención, la solución de hidrocortisona y del agente aglutinante se aplica como una pulverización.

30 En un método preferido del proceso de la invención, la solución de polímero de liberación retardada se aplica como una pulverización.

Se describe una formulación farmacéutica fabricada por un proceso de acuerdo con la invención.

35 Se describe que la hidrocortisona se proporciona a una concentración final de entre el 2-10 % p/p o 5-8 % p/p o aproximadamente el 6 % p/p de la composición formada por el proceso.

40 A lo largo de la descripción y las reivindicaciones de esta especificación, las palabras "comprenden" y "contienen" y variaciones de las palabras, por ejemplo "que comprende" y "comprende", significa "que incluye pero no se limita a", y no está destinado a (y no) excluye otros restos, aditivos, componentes, números enteros o etapas.

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones de esta descripción, el singular abarca el plural a menos que el contexto requiera lo contrario. En particular, cuando se usa el artículo indefinido, debe entenderse que la descripción contempla la pluralidad y la singularidad, a menos que el contexto requiera lo contrario.

45 Debe entenderse que las características, los números enteros, las características, los compuestos, los restos o grupos químicos descritos junto con un aspecto, modalidad o ejemplo particular de la invención son aplicables a cualquier otro aspecto, modalidad o ejemplo descrito en la presente descripción, a menos que sea incompatible con ellos.

50 Ahora se describirá una modalidad de la invención solo a modo de ejemplo y con referencia a las siguientes figuras:

Figura 1: ilustra el análisis del perfil circadiano de 24 horas en voluntarios sanos;

55 Figura 2A: ilustra el perfil de disolución *in vitro* de una formulación de hidrocortisona de liberación retardada y sostenida [DIURF-001] en comparación con la Figura 2B que ilustra una formulación de hidrocortisona de liberación retardada [DIURF-006];

Figura 3: ilustra una comparación farmacocinética de una formulación de hidrocortisona de liberación retardada y sostenida con una formulación de hidrocortisona de liberación retardada; y

60 La Figura 4 es un perfil de hidrocortisona retardada en comparación con el perfil circadiano normal para ilustrar la reproducción de la liberación circadiana de cortisol mediante el uso de una formulación de liberación retardada de hidrocortisona.

65 Figura 5: Gráficos de la concentración plasmática media de hidrocortisona frente al tiempo para Chronocort® administrado en dosis únicas de 5 mg, 10 mg y 20 mg por la noche (23:00 horas)

Figura 6: Gráficos de la concentración plasmática media de hidrocortisona frente al tiempo para Chronocort® administrado en una dosis acumulada de 30 mg, administrada como 20 mg por la noche (23:00 horas) y 10 mg por la mañana (7:00 horas). Se hace una comparación con los datos normativos publicados para cortisol (Debono y otros, 2009) y la tableta de liberación inmediata de hidrocortisona (del estudio DIUR-001).

Figura 7: Comparación de la exposición de hidrocortisona de la formulación de Chronocort®, con respecto al área bajo la curva (AUC_{0-t}) en el intervalo de dosis de 5 mg a 30 mg.

Definiciones

"Liberación controlada" es el perfil de liberación del fármaco suministrado por una forma de dosificación, generalmente a través de orden cero o primer orden, con el objetivo de mantener un nivel de fármaco en el torrente sanguíneo que es invariable con el tiempo durante el intervalo de dosificación.

"Liberación retardada" es el perfil de liberación del fármaco suministrado por una forma de dosificación que se caracteriza por un período inicial de ausencia completa de liberación del fármaco o muy baja liberación del fármaco, típicamente menor o igual al 10 % de la dosis total en la forma de dosificación, antes de la fase principal de liberación del fármaco.

"Liberación sostenida" es el perfil de liberación del fármaco suministrado por una forma de dosificación, generalmente a través de primer orden o pseudo primer orden, con el objetivo de mantener la duración de la liberación de manera que la frecuencia de dosificación sea menor o igual a la mitad que la lograda con una forma de dosificación de liberación inmediata.

"Polímero entérico" es un homopolímero o copolímero o mezclas de los mismos que tienen una solubilidad dependiente del pH en medios acuosos caracterizados generalmente por una baja solubilidad acuosa en condiciones ácidas (pH 1-4) y una mayor solubilidad acuosa en condiciones débilmente ácidas y superiores (pH>5). El propósito es proteger la dosificación de la liberación mediada por la disolución del polímero en el ambiente gástrico ácido del intestino.

"Eudragit L100" es una mezcla definida de polimetacrilatos [número CAS: 2506-15-1] con la composición química: poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo) en una relación de 1:1.

"Eudragit S100" es una mezcla definida de polimetacrilatos [número CAS: 25086-15-1] con la composición química: poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo) en una relación de 1:2.

Materiales y métodos

Método de fabricación

El proceso de fabricación para la formulación DIURF-001 implica las etapas 1-4

El proceso de fabricación para la formulación DIURF-006 implica solo las etapas 1, 3 y 4.

Etapas 1 del proceso: Descripción de la preparación de Cellets® recubiertas con hidrocortisona

- Pesar los materiales requeridos en las cantidades relevantes.
- Añadir la Povidona al agua y mezclar mediante el uso de un agitador superior durante aproximadamente 5 minutos.
- A la solución de Povidona añadir la hidrocortisona y homogeneizar mediante el uso de un homogeneizador apropiado. Mezclar hasta que quede homogéneo (aproximadamente 30 minutos).

Retirar el homogeneizador y reemplazarlo con un agitador aéreo. Comprobar que la suspensión se mezcle durante todo el proceso de pulverización.

- Configurar el Secador de lecho fluido (ejemplo: Glatt GPCG3) con el accesorio Wurster y la cesta de retención.
- Colocar las Cellets® en el secador de lecho fluido y fluidificar hasta que se alcance una temperatura del producto superior a 20 °C.

Ajustar el accesorio Wurster a una altura de 25 mm mientras las Cellets® se fluidifican.

- Pulverizar sobre la solución API mediante el uso de los siguientes parámetros:-

Aire de atomización = ~ 1,8 bar

Agitador de filtro = 15 segundos cada 30 segundos

Temperatura del aire de entrada=40 °C

Volumen de aire de entrada = 60 m³/seg

Velocidad de la bomba= ~ 15 g/min (durante los primeros 30 minutos), ~ 18 g/min a partir de entonces.

[Uso: cesta de retención de 400 µm para la operación anterior]

- Determinar el punto final por la cantidad de suspensión pulverizada sobre el lote en peso.

Una vez finalizado el proceso de pulverización, las Cellets® recubiertas con hidrocortisona se mantienen fluidizadas durante 30 minutos para permitir que se sequen lo suficiente.

ES 2 792 069 T3

- Tamizar las Cellets® recubiertas con hidrocortisona a través de un tamiz de 1,4 mm, esto eliminará cualquier aglomerado.

Etapa 2 del proceso: Descripción del recubrimiento de liberación sostenida

5

- Pesarse los materiales requeridos en las cantidades relevantes.
- Mezclar el isopropanol, la acetona, Eudragit RL100/RS100 mediante el uso de un agitador aéreo a una velocidad suficiente para crear un vórtice pero sin desbordamiento. Mezclar hasta obtener una solución.
- Añadir el sebacato de dibutilo, el agua purificada y el talco a la solución y continuar mezclando durante todo el proceso de recubrimiento para mantener el talco suspendido.
- Configurar el secador de lecho fluido con el accesorio Wurster y la cesta de retención.
- Colocar las Cellets® recubiertas con hidrocortisona (del proceso de la Unidad 1) en el secador de lecho fluido y fluidificarlos hasta que se alcance una temperatura del producto entre 20 °C y 25 °C.
- Ajustar el accesorio Wurster a una altura de 25 mm mientras las Cellets® recubiertas con hidrocortisona se fluidifican.

15

- Pulverizar sobre la suspensión de polímero mediante el uso de los siguientes parámetros: -

Aire de atomización = ~ 1,8 bar

Agitador de filtro = 15 segundos cada 30 segundos

Temperatura del aire de entrada = 25 °C

Volumen de aire de entrada = 60 m³/seg

Velocidad de la bomba = ~ 15 g/min (durante los primeros 30 minutos), ~ 18 g/min a partir de entonces.

20

[Uso: cesta de retención de 400 µm para la operación anterior]

25

- Determinar el punto final por la cantidad de suspensión pulverizada sobre el lote en peso.
- Una vez alcanzado el punto final, detener la pulverización de la suspensión y retirar las Cellets® recubiertas con hidrocortisona de liberación sostenida del secador de lecho fluido.
- Tamizar las Cellets® recubiertas con hidrocortisona de liberación sostenida a través de un tamiz de 1,4 mm, esto eliminará cualquier aglomerado.
- Añadir aproximadamente 1 % en peso de talco a las Cellets® recubiertas con hidrocortisona de liberación sostenida para reducir la posibilidad de que se pegue.

30

Etapa 3 del proceso: Descripción del recubrimiento entérico (liberación retardada)

35

- Pesarse los materiales requeridos en las cantidades relevantes.
- Mezclar el isopropanol, la acetona, Eudragit S100 y L100 mediante el uso de un agitador aéreo a una velocidad suficiente para crear un vórtice pero sin desbordamiento. Mezclar hasta obtener una solución.
- Añadir el sebacato de dibutilo, agua y talco a la solución y continuar mezclando durante todo el proceso de recubrimiento para mantener el talco suspendido.
- Configurar el secador de lecho fluido con el accesorio Wurster y la cesta de retención.
- Colocar las Cellets® recubiertas con hidrocortisona de liberación sostenida en el secador de lecho fluido y fluidificarlos hasta que se alcance una temperatura del producto entre 20 °C y 25 °C.
- Ajustar el accesorio Wurster a una altura de 25 mm mientras las Cellets® recubiertas con hidrocortisona de liberación prolongada se fluidifican.

45

- Pulverizar sobre la suspensión de polímero mediante el uso de los siguientes parámetros: -

Aire de atomización = ~ 1,8 bar

Agitador de filtro = 15 segundos cada 30 segundos

Temperatura del aire de entrada = 25 °C

Volumen de aire de entrada = 60 m³/seg

Velocidad de la bomba = ~ 15 g/min (durante los primeros 30 minutos), ~ 18 g/min a partir de entonces.

50

[Uso: canasta de retención de 400 mm para la operación anterior]

55

- Determinar el punto final por la cantidad de suspensión pulverizada sobre el lote en peso.
- Una vez que se haya alcanzado el punto final, detener la pulverización de la suspensión y retirar las Cellets® recubiertas con hidrocortisona de liberación sostenida y retardada del secador de lecho fluido.
- Tamizar las Cellets® recubiertas con hidrocortisona de liberación retardada y sostenida a través de un tamiz de 1,4 mm, esto eliminará cualquier aglomerado.
- Añadir aproximadamente 1 % en peso de talco a las Cellets® recubiertas con hidrocortisona de liberación retardada y sostenida para reducir la posibilidad de que se pegue.

60

Etapa 4 del proceso: Descripción de la encapsulación, el envasado a granel y el etiquetado

65

- Configurar la máquina de encapsulación.
- Llenar la tolva con las Cellets® recubiertas con hidrocortisona de liberación retardada y sostenida (del proceso de la

Unidad 3).

- Llenar el soporte de la cápsula con cubiertas de cápsulas vacías de tamaño 00.

Configurar la máquina para llenar con el peso de llenado requerido.

5

Metodología de disolución

La prueba de disolución de las multipartículas de liberación controlada de hidrocortisona se llevó a cabo mediante el uso del aparato USP I (cestas), con un total de 900 ml de medios de disolución, que implican dos cambios de medios secuenciales posteriores, y una velocidad de cesta de 100 rpm. La disolución se realizó inicialmente en 700 ml de fluido gástrico simulado (USP, pH 1,2) durante 2 horas, seguido de una disolución adicional en 850 ml de medio ajustado a pH 6,0 (mediante la adición de 150 ml precalentados de tampón de orto fosfato trisódico dodecahidratado 0,18 M) durante 1 hora, y después la disolución en 900 ml de medio se ajustó a pH 7,2 (mediante la adición de 50 ml precalentados de tampón de orto fosfato trisódico dodecahidratado 0,23 M).

10

15

Ensayo de hidrocortisona

La concentración de hidrocortisona en las multipartículas y la liberada durante la evaluación de disolución se determinó mediante el uso del siguiente método. La solución de hidrocortisona se diluyó en la solución de fase móvil que comprende tetrahidrofurano/agua (20:80 v/v). La solución resultante se introdujo en un HPLC, configurado con una columna Phenomenex Luna C18(2), 5 µm, 150 mm x 4,6 mm, equilibrada a 45 °C. Las muestras se procesaron mediante el uso de condiciones isocráticas empleando tetrahidrofurano/agua (20:80 v/v) como la fase móvil a una velocidad de flujo de 1,5 mL/minuto. La detección es por UV a una longitud de onda de 254 nm.

20

25

Ejemplo 1

La secreción circadiana de cortisol en sujetos humanos se analizó en voluntarios sanos. La medición del cortisol se realizó por espectrometría de masas acoplada a cromatografía líquida (LC-MS). Se calculó la media geométrica (línea negra) de los niveles de cortisol; ver la Figura 1. La línea gris superior es el 90^{mo} percentil para la media geométrica y la línea gris inferior es el 10^{mo} percentil para la media geométrica. Se obtuvieron muestras a intervalos de 20 minutos. Los perfiles de cortisol de 24 horas en 28 voluntarios sanos se midieron mediante el uso de un espectrómetro de masas Waters Xevo con sistema Acquity uPLC (límite de cuantificación 0,01 µg/dl o 0,3 nmol/l, y desviación estándar relativa <15 % a bajos niveles y <10 % a medios y altos niveles de cortisol). El ritmo circadiano de la secreción de cortisol se muestra claramente con un nivel máximo entre las 06:00 a las 09:00 horas con un mantenimiento de los niveles de cortisol por encima de 100 nmol/l hasta aproximadamente las 19:00 horas; ver la Figura 1.

30

35

Ejemplo 2

La Figura 2 ilustra la disolución *in vitro* de una formulación de hidrocortisona de liberación retardada y sostenida con una formulación de liberación retardada. La Figura 2A muestra un período de retardo aproximado de 3 horas antes del inicio de la liberación del fármaco seguido de una fase de liberación sostenida del fármaco de 8 a 10 horas. Por el contrario, en la Figura 2B, el perfil de disolución *in vitro* de una formulación de hidrocortisona de liberación retardada muestra un período de retardo similar de 3 horas antes del inicio de la liberación del fármaco, seguido de una liberación inmediata de la hidrocortisona.

40

45

Ejemplo 3

En la Figura 3 se ilustra una comparación farmacocinética *in vivo* en voluntarios humanos sanos (n=6) de 30 mg de formulación de hidrocortisona de liberación retardada sola en comparación con 30 mg de una formulación de hidrocortisona retardada-sostenida. El análisis se realizó mediante LC-MS y se realizó una comparación con el perfil de cortisol circadiano normal que ya se muestra en la figura 1. La comparación se ilustra a continuación:

50

Normales:

- AUC / Biodisponibilidad = 4697 nM.hr
- C_{máx} = 451,5 nMol/l
- T_{máx} = 07:52

55

Formulación de liberación retardada:

- AUC / Biodisponibilidad de retardo = 4595 nm.hr (98 % en comparación con los normales)
- C_{máx} = 507,0 nMol/l
- T_{máx} = 08:00

60

65

Formulación de liberación retardada-sostenida:

- AUC / Biodisponibilidad = 1628 nM.hr (35 % en comparación con las normales)
 - C_{máx} = 159 nMol/l
- T_{máx} = 05:00

5 La formulación de hidrocortisona de liberación retardada tiene una C_{máx} mayor, un T_{máx} posterior y un AUC mayor que la formulación de liberación retardada y sostenida. Estos resultados son inesperados en base a los datos de disolución *in vitro* mostrados en las Figuras 2A y 2B y en la técnica anterior que enseña la provisión de una formulación de liberación retardada y sostenida para proporcionar formulaciones de hidrocortisona con el perfil de liberación requerido para reproducir el ritmo circadiano de secreción de cortisol. Se predeciría que una formulación solo retardada generaría una

10 C_{máx} anterior y un perfil de absorción no sostenido en comparación con una formulación de liberación retardada y sostenida. Sin embargo, *in vivo*, en seres humanos, la formulación solo de liberación retardada tiene un T_{máx} posterior, una absorción más sostenida y un AUC mayor que la formulación de liberación retardada-sostenida y replica el perfil normal de cortisol durante la noche. Esto se representa gráficamente en la Figura 4, que muestra la media geométrica y los 10^{mo} y 90^{mo} percentil de los niveles de cortisol para una formulación de retardo de 30 mg superpuesta a los niveles

15 normales de cortisol que se muestran de nuevo como media geométrica y 10^{mo} y 90^{mo} percentil.

Ejemplo 4

20 Se realizó un estudio cruzado abierto, aleatorizado, de dosis única, en 28 voluntarios sanos para caracterizar la farmacocinética de Chronocort® (Formulación DIURF-006) para demostrar la cercanía del ajuste al ritmo circadiano fisiológico del cortisol. Se examinaron voluntarios sanos y se inscribieron en el estudio. Los principales criterios de inclusión fueron sujetos masculinos sanos entre las edades de 18 y 60 años, que no trabajaban por turnos y que no tenían infecciones sistémicas clínicamente significativas y/o antecedentes de alergia/sensibilidad a la hidrocortisona/dexametasona. Cada sujeto recibió Chronocort® (Formulación DIURF-006) en cuatro ocasiones separadas

25 por un período de lavado de una semana. En cada ocasión, la dosis de Chronocort® administrada fue una de las siguientes: 5 mg, 10 mg o 20 mg (proporcionada a las 23:00 horas) o 30 mg (proporcionada como 20 mg a las 23:00 horas y 10 mg a las 7:00 horas del día siguiente). Antes de cada administración de Chronocort®, a cada sujeto se le administró dexametasona (1 mg a intervalos de aproximadamente 4-6 horas) para suprimir la liberación endógena de cortisol. El muestreo farmacocinético se realizó en puntos de tiempo definidos durante un curso de 24 horas después de cada

30 dosificación de Chronocort®.

La concentración plasmática de hidrocortisona se determinó mediante el uso de un ensayo de espectrometría de masas acoplado a cromatografía líquida de alta presión (LC-MS) validado. El análisis de los parámetros farmacocinéticos se realizó mediante el uso de WinNonlin Professional (versión 5.2.1). La comparación del perfil farmacocinético de Chronocort® se realizó en relación con la tableta de liberación inmediata de hidrocortisona (datos históricos internos del estudio DIUR-001) y el perfil de cortisol normativo de referencia de individuos sanos (publicado por Debono y otros, 2009).

35

En la Figura 5 se muestran los perfiles farmacocinéticos de Chronocort® administrado en dosis únicas de 5 mg, 10 mg y 20 mg (a las 23:00 horas). Todos los perfiles muestran un período característico de liberación retardada para las 2-4 horas

40 iniciales posteriores a la dosificación, seguido de un aumento gradual de la concentración plasmática que alcanza una concentración máxima (C_{máx}) típicamente alrededor de las 7 horas posteriores a la dosificación.

El perfil farmacocinético de Chronocort® administrado en una dosis acumulada de 30 mg (20 mg a las 23:00 horas y 10 mg a las 7:00 horas) se muestra en la Figura 6. La cercanía del ajuste al perfil normativo circadiano del cortisol en individuos sanos se compara en el mismo gráfico. El perfil farmacocinético de referencia para la tableta de liberación inmediata de hidrocortisona también está representado para ilustrar la notable mejora en la cercanía del ajuste de Chronocort® al perfil normativo de cortisol en comparación con la formulación convencional de liberación inmediata de hidrocortisona.

45

50 La Figura 7 muestra la proporcionalidad de la exposición de hidrocortisona de Chronocort® a diferentes dosis. Puede observarse que entre el intervalo de dosis de 5 mg a 30 mg, la exposición de hidrocortisona de la formulación de Chronocort® es esencialmente lineal.

Tabla 1 Formulación de liberación retardada [DIURF-006] Formulación de cápsula de liberación modificada de hidrocortisona, dosis fuertes: 5 mg, 10 mg, 20 mg y 30 mg

DIURF-006			Cantidad (mg/cápsula)				Cantidad (% p/p)
Ingrediente	Grado	Función	Cápsula de 5 mg	Cápsula de 10 mg	Cápsula de 20 mg	Cápsula de 30 mg	
Esferas de celulosa microcristalina (Cellest® 500)	Especificación de Ph.Eur./USP y del proveedor	Núcleo inerte	66,76	133,51	267,01	400,52	81,36

60

65

ES 2 792 069 T3

5	Hidrocortisona USP Micronizada EP	Ph. Eur./USP	Agente activo	5,00	10,00	20,00	30,00	6,09
10	Agua para inyección	Ph. Eur./USP	Solvente de recubrimiento	(93,63)	(187,25)	(374,49)	(561,74)	-
15	Povidona (Kollidon 25)	Ph. Eur.	Aglutinante	1,51	3,01	6,02	9,03	1,83

Capa de liberación retardada

20	Alcohol isopropanol	BP	Solvente de recubrimiento	(46,46)	(92,92)	(185,83)	(278,75)	-
25	Acetona	BP	Solvente de recubrimiento	(30,97)	(61,95)	(123,89)	(185,84)	-
30	Agua para inyección	Ph. Eur./USP	Solvente de recubrimiento	(3,10)	(6,20)	(12,39)	(18,59)	-
35	Eudragit S100	Ph. Eur./NF	Polímero de recubrimiento	4,40	8,81	17,61	26,42	5,37
40	Eudragit L100	Ph. Eur./NF	Polímero de recubrimiento	1,10	2,20	4,40	6,60	1,34
45	Talco ¹	BP/NF	Agente antiadherente	2,74	5,49	10,97	16,46	3,34
50	Sebacato de dibutilo	NF	Plastificante	0,55	1,09	2,18	3,27	0,67
55	Talco ²	BP/NF	Agente antiadherente	(0,82)	(1,64)	(3,28)	(4,92)	-
60	Total			82,06	164,11	328,19	492,30	100,0

() - Eliminado durante el procesamiento, no aparece en el producto final, la cantidad requerida se muestra entre paréntesis

¹ Talco incluido en la formulación del recubrimiento como agente antiadherente

² Talco incluido extragranularmente como agente antiadherente y se elimina en el proceso de fabricación

Tabla 2

Formulación de liberación retardada y sostenida [DIURF-001] Formulación de cápsula de liberación modificada de hidrocortisona, concentraciones de dosis: 5 mg, 10 mg y 20 mg

Ingrediente	Grado	Función	Cantidad (mg/cápsula)			Cantidad (% p/p)
			Cápsula de 5 mg	Cápsula de 10 mg	Cápsula de 20 mg	
Esferas de celulosa microcristalina (Cellets® 500)	Especificación de Ph.Eur./USP y del proveedor	Núcleo inerte	66,67	133,34	266,68	56,06
Hidrocortisona USP Micronizada EP	Ph. Eur./USP	Agente activo	5,00	10,00	20,00	4,20
Agua para inyección	Ph. Eur./USP	Solvente de recubrimiento	(93,50)	(187,00)	(374,00)	-
Povidona (Kollidon 25)	Ph. Eur.	Aglutinante	1,50	3,00	6,00	1,26

ES 2 792 069 T3

Capa de liberación sostenida

5	Alcohol isopropanol	BP	Solvente recubrimiento de	(96,03)	(192,06)	(384,12)	-
	Acetona	BP	Solvente recubrimiento de	(64,02)	(128,04)	(256,08)	-
	Agua para inyección	Ph.Eur. /USP	Solvente recubrimiento de	(6,40)	(12,80)	(25,60)	-
10	Eudragit RS100	Ph. Eur./NF	Polímero recubrimiento de	4,57	9,14	18,28	3,84
	Eudragit RL100	Ph. Eur./NF	Polímero recubrimiento de	6,86	13,72	27,44	5,77
15	Talco ¹	BP/NF	Agente antiadherente	5,72	11,44	22,88	4,81
	Sebacato de dibutilo	NF	Plastificante	1,14	2,28	4,56	0,96
	Talco ²	BP/NF	Agente antiadherente	(1,19)	(2,38)	(4,76)	-

20 Capa de liberación retardada

25	Alcohol isopropanol	BP	Solvente recubrimiento de	(102,94)	(205,88)	(411,75)	-
	Acetona	BP	Solvente recubrimiento de	(68,63)	(137,26)	(274,52)	-
	Agua para inyección	Ph. Eur./USP	Solvente recubrimiento de	(6,86)	(13,72)	(27,44)	-
30	Eudragit S100	Ph. Eur./NF	Polímero recubrimiento de	13,73	27,46	54,92	11,55
	Eudragit L100	Ph. Eur./NF	Polímero recubrimiento de	3,43	6,86	13,72	2,88
35	Talco ¹	BP/NF	Agente antiadherente	8,58	17,16	34,32	7,22
	Sebacato de dibutilo	NF	Plastificante	1,72	3,44	6,88	1,45
	Talco ²	BP/NF	Agente antiadherente	(1-19)	(2,38)	(4,76)	-
40	Total			118,92	237,84	475,68	100,0

() - Eliminado durante el procesamiento, no aparece en el producto final, la cantidad requerida se muestra entre paréntesis

¹ Talco incluido en la formulación del recubrimiento como agente antiadherente

45 ² Talco incluido extragranularmente como agente antiadherente y se elimina en el proceso de fabricación

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica adaptada para administración oral que comprende: un núcleo que comprende hidrocortisona y un portador y dicho núcleo que se pone en contacto con una capa que comprende un polímero de liberación retardada en donde dicho polímero de liberación retardada consiste esencialmente en una mezcla de poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo) en una relación de 1:2 y poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo) en una relación de 1:1 y está adaptado para retardar la liberación de hidrocortisona desde dicho núcleo caracterizado porque el núcleo comprende partículas de celulosa microcristalina en donde el diámetro de dichas partículas está entre 200 μm -1200 μm y es el 75-85 % p/p de la composición.
2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1 en donde el diámetro de dichas partículas de celulosa microcristalina está entre 500 μm a 800 μm .
3. La composición de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 en donde la hidrocortisona está presente en dicho núcleo entre la concentración del 2-10 % p/p de la composición.
4. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en donde la hidrocortisona está presente en dicho núcleo junto con un agente aglutinante.
5. La composición de acuerdo con la reivindicación 4 en donde el agente aglutinante es povidona y la concentración de povidona está entre el 0,5-4,0 % p/p de la composición.
6. La composición de acuerdo con las reivindicaciones 1-5 en donde la relación de poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo) en una relación de 1:2 y poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo) en una relación de 1:1 es de aproximadamente 4:1.
7. La composición de acuerdo con la reivindicación 6 en donde dicho(s) polímero(s) entérico(s) se proporciona(n) entre el 5-10 % p/p de la composición.
8. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en donde la capa de polímero entérico comprende un plastificante.
9. La composición de acuerdo con la reivindicación 8 en donde dicho plastificante es sebacato de dibutilo.
10. La composición de acuerdo con la reivindicación 9 en donde la concentración de sebacato de dibutilo en dicha capa de polímero de liberación retardada está entre la concentración del 0,5-1,0 % p/p de la composición.
11. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para el uso en el tratamiento de la disfunción suprarrenal.
12. La composición farmacéutica para el uso de acuerdo con la reivindicación 11 en donde la disfunción suprarrenal es provocada por la hiperplasia suprarrenal congénita.
13. La composición farmacéutica para el uso de acuerdo con la reivindicación 11 en donde la disfunción suprarrenal es provocada por la hiperplasia suprarrenal congénita de inicio tardío.
14. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para el uso en el tratamiento de enfermedades o afecciones inflamatorias.
15. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en donde dicha composición proporciona una liberación retardada de hidrocortisona para restablecer y reintegrar el ritmo circadiano de cortisol en el tratamiento de la depresión o afecciones asociadas a la depresión.
16. Un proceso para la fabricación de una formulación de hidrocortisona de liberación retardada de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende las siguientes etapas:
 - i) formar una suspensión que comprende hidrocortisona y un agente aglutinante en un vehículo acuoso;
 - ii) proporcionar un portador microparticulado que comprende partículas de celulosa microcristalina en donde el diámetro de dichas partículas está entre 200 μm -1200 μm y es el 75-85 % p/p de la composición;
 - iii) aplicar la suspensión de hidrocortisona al portador microparticulado para recubrir dicho portador;
 - iv) secar el portador microparticulado recubierto con hidrocortisona;
 - v) proporcionar una solución coloidal que comprende un polímero de liberación retardada en donde dicho polímero de liberación retardada consiste esencialmente en una mezcla de poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo) en una relación de 1:2 y poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo) en una relación de 1:1, un solvente o mezcla de solventes, un agente antiadherente/ de flujo y un plastificante;

- vi) aplicar la solución formada en (v) al portador microparticulado seco en iv); y opcionalmente
- vii) encapsular la formulación terminada en forma de dosificación unitaria.

Figura 1

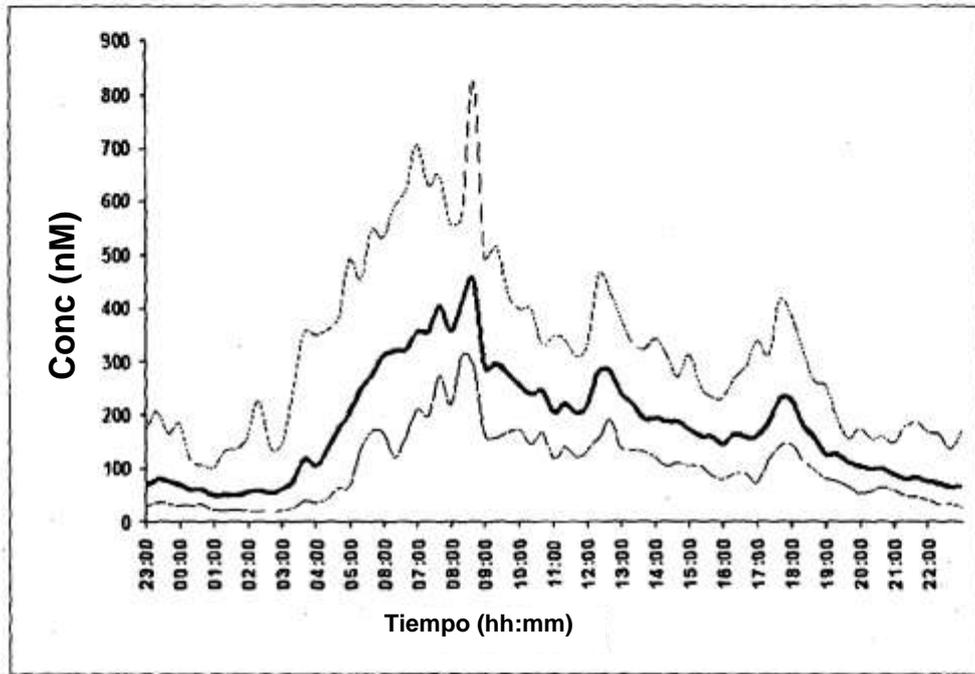


Figura 2a

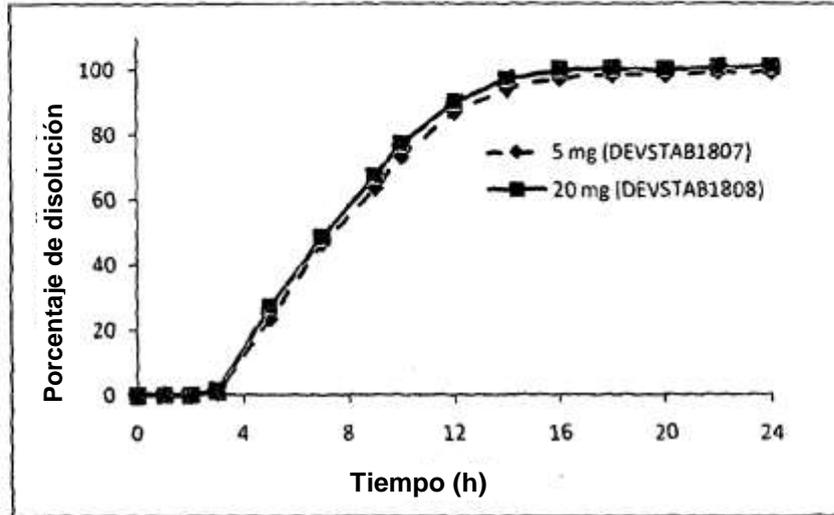


Figura 2b

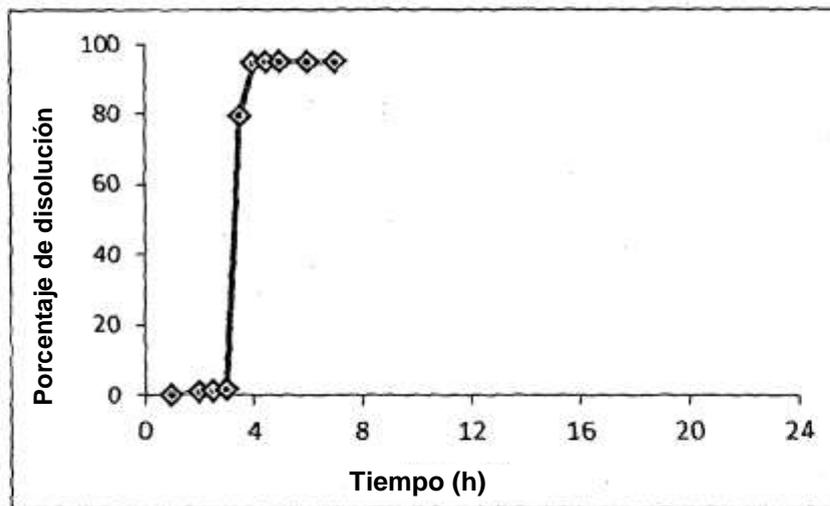


Figura 3

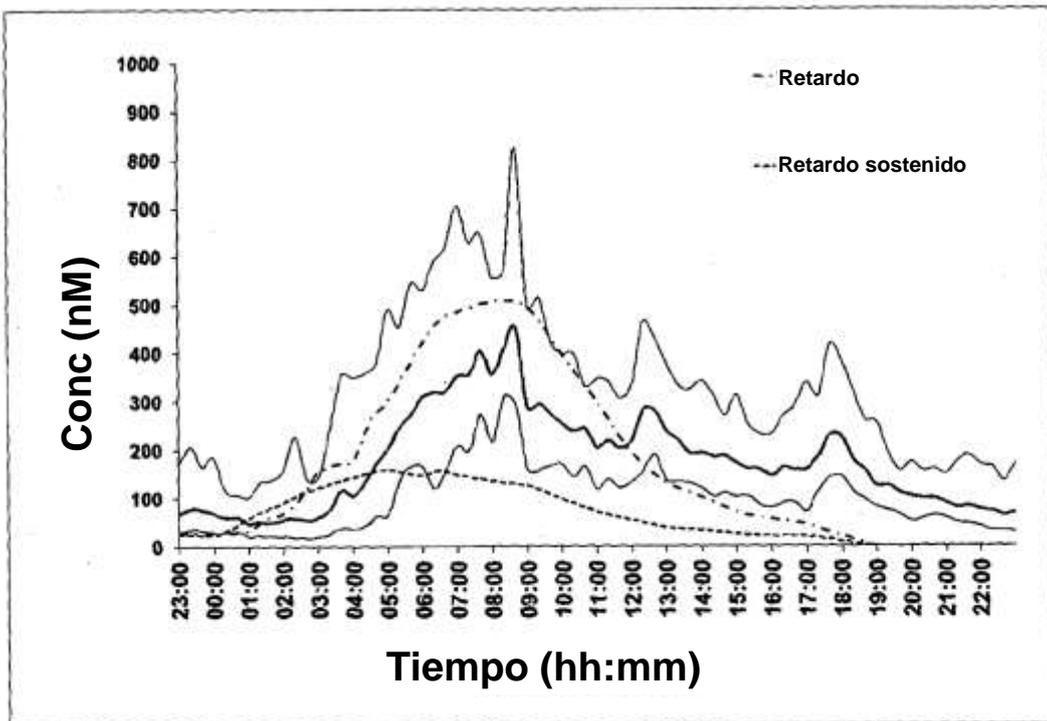


Figura 4

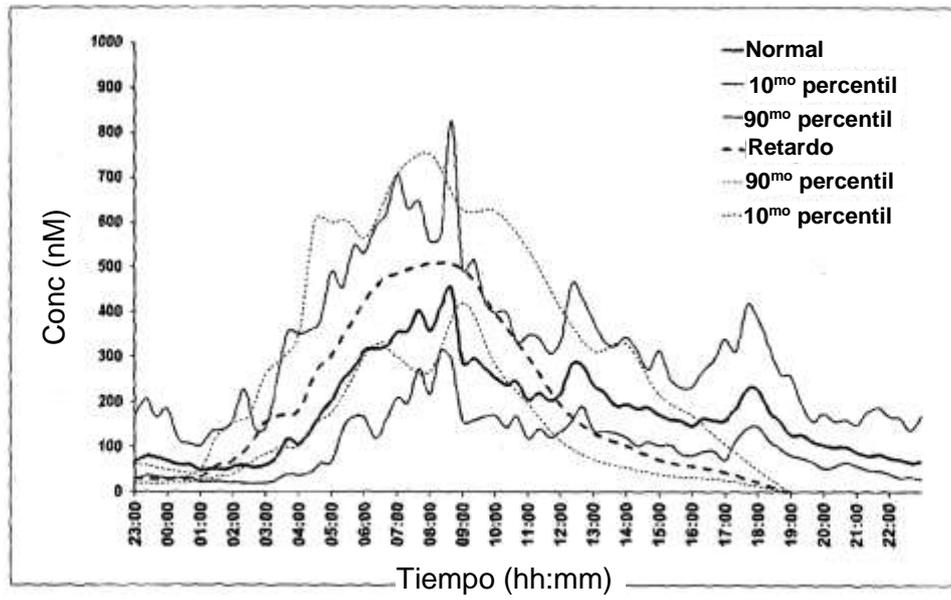


Figura 5

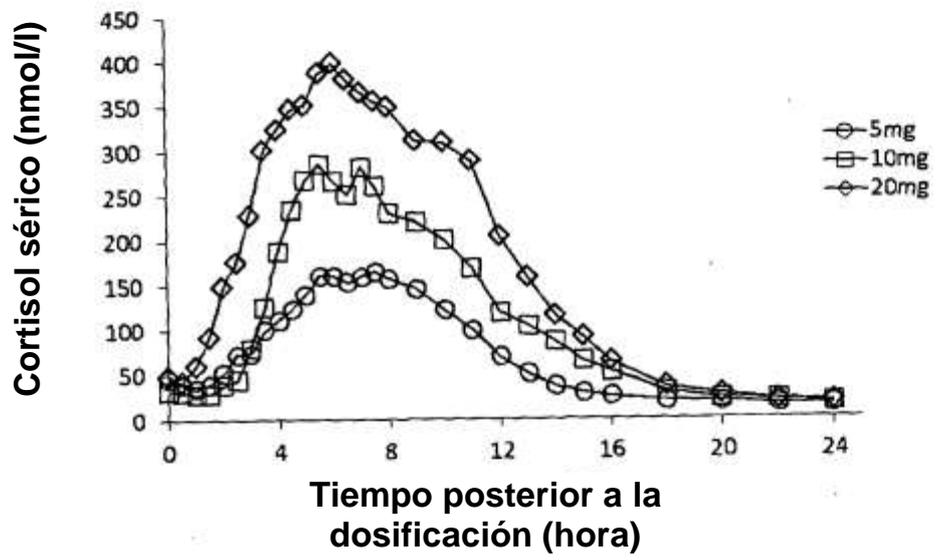


Figura 6

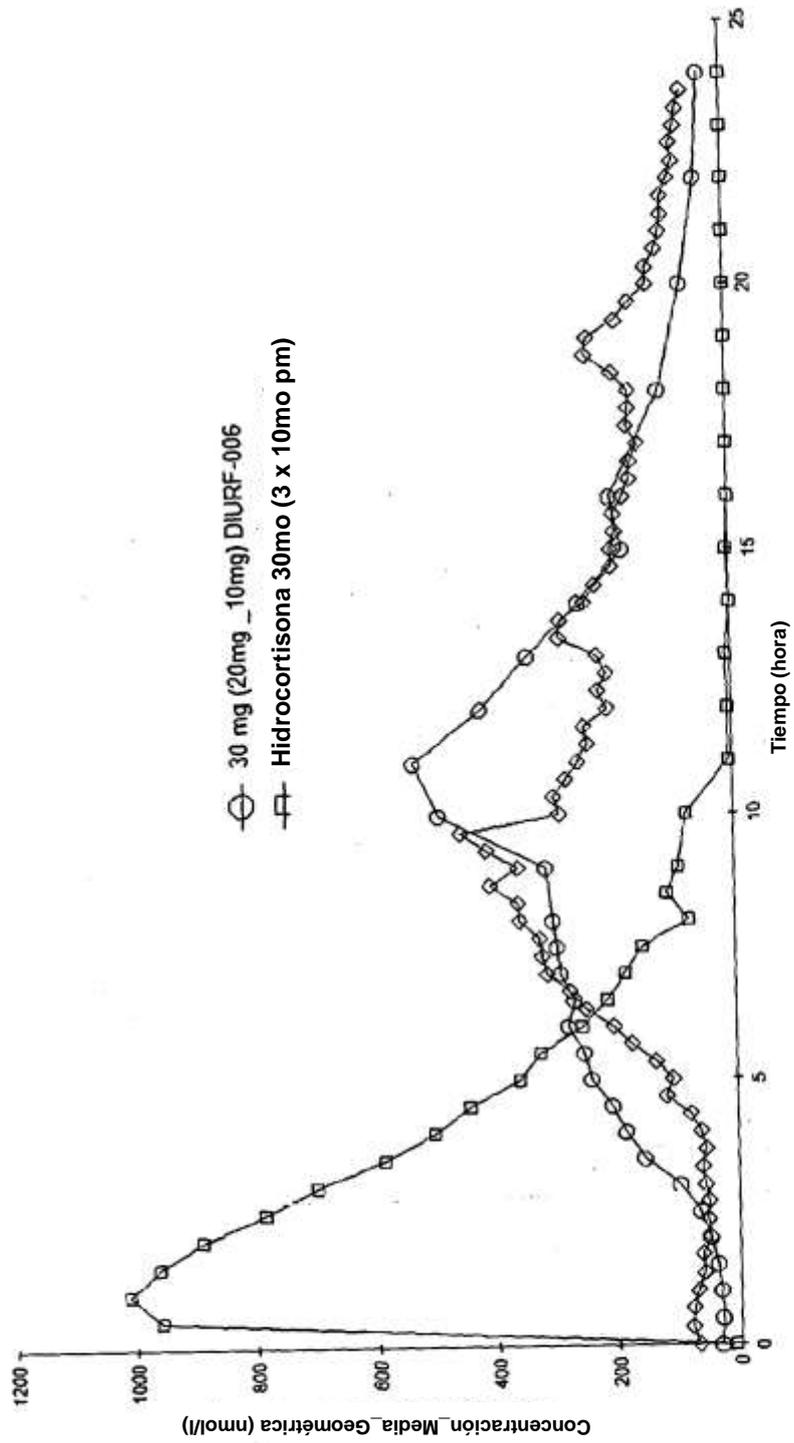


Figura 7

