(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 813 382**

(51) Int. CI.:

A61K 9/50 (2006.01)
A61K 31/57 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.05.2014 PCT/GB2014/051442**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **20.11.2014 WO14184525**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.05.2014 E 14727028 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.07.2020 EP 2978414**

(54) Título: **Composición que comprende hidrocortisona**

(30) Prioridad:

17.05.2013 GB 201308933

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.03.2021

(73) Titular/es:

DIURNAL LIMITED (100.0%)
Cardiff Medicentre Heath Park
Cardiff, Glamorgan CF14 4UJ, GB

(72) Inventor/es:

HUATAN, HIEP;
ROSS, RICHARD;
WHITAKER, MARTIN;
POELLINGER, NORBERT y
GRAVE, ANNETTE

(74) Agente/Representante:

SÁNCHEZ SILVA, Jesús Eladio

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

Composición que comprende hidrocortisona

Campo de la invención

La invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden hidrocortisona y su uso en el tratamiento de la insuficiencia suprarrenal en un sujeto pediátrico o anciano.

Antecedentes de la invención

La insuficiencia suprarrenal ocurre en aproximadamente 1/10 000 de la población adulta y 1/16 000 de infantes. Esto puede deberse ya sea a insuficiencia suprarrenal primaria (por ejemplo, la enfermedad de Addison que ocurre comúnmente después de un daño autoinmunitario en la glándula suprarrenal) o a tuberculosis; o a insuficiencia suprarrenal secundaria que ocurre debido a una insuficiencia pituitaria que puede ser causada por un tumor pituitario o por 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 insuficiencia suprarrenal terciaria es otra causa común de insuficiencia suprarrenal y conduce a la supresión del eje pituitario-suprarrenal normal mediante la terapia con esteroides tal como la que se usa en la quimioterapia, la artritis reumatoide y el asma. Una afección adicional que resulta de la insuficiencia suprarrenal es el aldosteronismo tratable con glucocorticoides (GRA), que resulta del aumento de la secreción de la aldosterona. Por lo tanto, la insuficiencia suprarrenal es una afección relativamente común y muchos pacientes tienen que tomar una terapia de reemplazo de esteroides a largo plazo.

Es evidente que los regímenes de dosificación para el tratamiento de niños, adultos y adultos mayores variarán en dependencia de una serie de parámetros tales como la etapa de desarrollo y el estado fisiológico.

Por ejemplo, el tratamiento de niños que padecen insuficiencia suprarrenal es problemático por una serie de razones y los regímenes de tratamiento que se usan para tratar a sujetos adultos que padecen insuficiencia suprarrenal no son equivalentes cuando se aplican a los no adultos [por ejemplo, neonatos, infantes, niños pequeños y niños preadolescentes]. El tratamiento de la insuficiencia suprarrenal pediátrica tiene problemas particulares y requiere formulaciones farmacéuticas que aborden los problemas farmacocinéticos y farmacodinámicos de la dosificación de los infantes. Los procesos de las enzimas microsomales hepáticas no están completamente desarrollados en los infantes que pueden requerir regímenes alternativos de dosificación y administración de una, dos o más dosis de fármaco. En los fármacos que son eliminados por el hígado hay un aumento gradual en la tasa de eliminación del fármaco durante la infancia hasta el adulto completamente maduro que una vez más requiere un control cuidadoso de la dosis y el régimen de dosificación.

Las preparaciones actuales de hidrocortisona no pueden reemplazar adecuadamente la deficiencia de cortisol especialmente en la población pediátrica porque las formulaciones que se usan no permiten la flexibilidad de la (baja) dosis de hidrocortisona para reproducir los niveles fisiológicos de cortisol. Por ejemplo, después del diagnóstico de insuficiencia suprarrenal, usualmente al nacer, una dosis común de hidrocortisona prescrita en el Reino Unido es de 7,5 mg por día dividida en tres dosis iguales (es decir, 3 x 2,5 mg por día). Sin embargo, el comprimido de hidrocortisona más pequeño disponible actualmente en el Reino Unido y la mayor parte de Europa es de 10 mg de hidrocortisona (5 mg de hidrocortisona - Cortef® en los EE.UU.). Estos comprimidos a menudo se reducen a la mitad y/o se cortan en cuartos o se trituran y se vuelven a empaquetar para proporcionar la dosis requerida. Cuando hay disponible un comprimido de hidrocortisona de 10 mg, la dosis de 2,5 mg es usualmente la dosis más pequeña posible porque es difícil dividir con precisión un comprimido en más de cuatro cuartos. Cuando hay disponible un comprimido de hidrocortisona de 5 mg, una dosis de 1,25 mg es usualmente la dosis más pequeña posible.

En el Reino Unido, los médicos y pacientes pediátricos creen que la dosis diaria de 7,5 mg es demasiado alta para los neonatos (0-28 días de edad), infantes (1-24 meses de edad) y niños pequeños (2-6 años de edad) y que la enfermedad no se controla adecuadamente, sino que es sobre tratada. Por ejemplo, el sobretratamiento con glucocorticoides tal como la hidrocortisona significa que los niños padecen de un crecimiento muy pobre, un control de peso pobre y problemas metabólicos durante el desarrollo. Un resultado de este sobretratamiento con glucocorticoides en la primera infancia es que los niños nunca alcanzaron su potencial de altura genética completo, padecen de baja densidad ósea en la pubertad (y en la adultez) y corren el riesgo de obesidad y un perfil metabólico pobre con un aumento en los factores de riesgo cardiovascular en la vida adulta.

Para los infantes, los comprimidos triturados de hidrocortisona pueden dar lugar a inconsistencia en la dosificación ya que la pobre solubilidad del fármaco requiere el uso de métodos de suministro en suspensión que pueden conducir la dosis en homogeneidad. Los casos reportados individuales han mostrado un control pobre de la hiperplasia suprarrenal congénita ya sea con niveles excesivos de cortisol o niveles bajos de cortisol en asociación con un control pobre de andrógenos después de la administración oral de comprimidos triturados. Además, a los infantes y niños no les gusta el sabor de la hidrocortisona, lo que dificulta la administración y el cumplimiento no es confiable. Los estudios que investigan la biodisponibilidad/farmacocinética sobre la estabilidad de estos comprimidos, cuando se dividen, han

mostrado un tratamiento subóptimo lo que cuestiona la eficacia y la ética de tal práctica, particularmente en los pacientes más vulnerables de todos, neonatos e infantes.

Los problemas comunes en el suministro de hidrocortisona de acuerdo con los niveles requeridos para el crecimiento normal y saludable en los niños son que: (a) las formulaciones de comprimidos disponibles actualmente no permiten una titulación precisa, a bajas dosis de hidrocortisona, (b) tales formulaciones de comprimidos cuando se trituran para facilitar el suministro en suspensión padecen de una pobre homogeneidad de la dosis y sólo tienen una vida útil limitada (menos de 1 mes a 4 grados centígrados) lo que hace necesario el almacenamiento refrigerado y complica adicionalmente el uso final. Además, si un sujeto que recibe el medicamento puede probar el ingrediente activo tras la ingestión puede negarse a cumplir con el régimen de dosificación prescrito. Esto es particularmente grave en pacientes pediátricos y ancianos que pueden tener problemas para tragar comprimidos o cápsulas. Esto también es un problema si se requieren dosificaciones múltiples durante el día.

Ahora se reconoce cada vez más que todos los pacientes con insuficiencia suprarrenal reciben un exceso de glucocorticoides debido a la capacidad limitada de titular la dosis. Este exceso de glucocorticoides se asocia con un aumento en tasa de mortalidad en pacientes con insuficiencia suprarrenal. En adultos el tratamiento óptimo requiere al menos tres veces la dosificación diaria con una dosis relacionada con el peso. Las dosis diarias totales varían entre 10 y 30 mg, pero como se requiere una dosis mayor en la mañana, las formulaciones de dosificación actuales no permiten una titulación adecuada, lo que pone a los pacientes en riesgo de recibir un tratamiento ya sea excesivo o insuficiente en diferentes momentos del día.

En nuestra solicitud PCT [documento WO2013/072707], se describen formulaciones de hidrocortisona que son de liberación sustancialmente inmediata, son apetecibles y útiles en el tratamiento de la insuficiencia suprarrenal en pacientes pediátricos. La presente descripción se refiere a una formulación adicional no descrita en el documento WO2013/072707 y que tiene propiedades mejoradas. También se describen regímenes que demuestran un mejor control de la enfermedad en sujetos pediátricos o ancianos, una mayor satisfacción y un perfil de efectos secundarios reducido.

Declaraciones de la invención

Se describe una composición farmacéutica adaptada para la administración oral que comprende: un portador de micropartículas que comprende una cantidad efectiva de hidrocortisona y un agente aglutinante y en contacto con dicho portador de micropartículas una capa de polímero de sellado en donde la capa de polímero de sellado separa el portador de micropartículas y la capa de polímero de enmascaramiento del sabor.

De acuerdo con un aspecto de la invención se proporciona una composición farmacéutica adaptada para la administración oral que comprende:

i) un portador que consiste esencialmente en partículas de celulosa microcristalina de 80-81 % p/p de la composición en donde dichas partículas tienen un diámetro de 350-500 mm;
ii) una capa de fármaco que consiste esencialmente en una cantidad eficiente de hidrocortisona de 0,64-0,66 % p/p de la composición e hidroxipropilmetilcelulosa de 0,64-0,66 % p/p de la composición en contacto con el portador;
iii) una capa de sellado que consiste esencialmente en hidroxipropilmetilcelulosa de 14-16 % p/p de la composición y estearato de magnesio de 1,0-2,0 % p/p de la composición en contacto con dicha capa de fármaco; y
iv) una capa de enmascaramiento de sabor que consiste esencialmente en hidroxipropilmetilcelulosa de 0,14-0,16 % p/p de la composición, etilcelulosa de 0,58-0,62 % p/p de la composición y estearato de magnesio de 0,20-0,25 % p/p de la composición en contacto con dicha capa de sellado.

Un sujeto pediátrico incluye neonatos (0-28 días de edad), infantes (1-24 meses de edad), niños pequeños (2-6 años de edad) y preadolescentes [7-14 años de edad]. Un sujeto anciano incluye a los mayores de aproximadamente 60 años de edad.

En una modalidad preferida de la invención una cantidad efectiva de hidrocortisona está entre aproximadamente 0,25 mg p/p y 30 mg p/p de hidrocortisona por unidad de dosis.

Preferentemente dicha cantidad efectiva es aproximadamente 0,25 mg p/p, 0,5 mg p/p, 1,0 mg p/p, 2,0 mg p/p, 5,0 mg p/p, 10 mg p/p, 20 mg p/p o 30 mg p/p/ por unidad de dosis.

Preferentemente, el diámetro de dichas partículas se selecciona del grupo que consiste en: 350 µm, 375 µm, 400 µm, 425 µm, 450 µm, 475 µm o 500 µm.

Se describe que el agente aglutinante está entre 0,60-0,70 % p/p de la composición, preferentemente aproximadamente 0,67 % p/p. Se describe que el agente aglutinante es hidroxipropilmetilcelulosa.

Se describe la capa de sellado que comprende hidroxipropilmetilcelulosa.

Se describe que la capa de sellado es de 15-25 % p/p de la composición.

Preferentemente, dicha capa de sellado es: 15 % p/p o 16 % p/p de la composición.

Preferentemente, la capa de sellado es aproximadamente 15 % p/p de la composición.

El enmascaramiento del sabor o la potenciación del sabor del medicamento es conocido en la técnica y típicamente implican el uso de moléculas/polímeros para enmascarar el sabor del ingrediente activo o disfrazar el sabor al añadir el medicamento a una comida o bebida con sabor. Se pueden seleccionar ejemplos de moléculas de enmascaramiento del sabor del Manual de Excipientes [2010] que son compatibles con el uso en la población pediátrica y representan el conocimiento general común. Alternativamente o además enmascarar el sabor del ingrediente activo podría incluir el uso de bebidas o alimentos con sabor, por ejemplo, al combinar la formulación con una bebida enriquecida con azúcar, por ejemplo, jugo de fruta, agua saborizada o cordial, alimentos semisólidos tales como salsas, por ejemplo, salsa de manzana, extractos vegetales, por ejemplo, Marmite®, productos lácteos como yogures, crema fresca, crema. Cuando se administra a neonatos, infantes y niños pequeños la composición se administra al abrir la cápsula y añadir la composición directamente en un vehículo acuoso o semiacuoso como una suspensión. La combinación de la composición y el vehículo se puede administrar mediante una cuchara dosificadora (desechable/reutilizable), por una cuchara precargada, por una jeringa, por un gotero, por una pajita o por un método específico de dosis.

Se describe la capa de polímero de enmascaramiento del sabor que es una combinación de hidroxipropilmetilcelulosa y etilcelulosa.

Se describe la capa de polímero de enmascaramiento del sabor que se proporciona entre 0,5 % -1,5 % p/p de la composición.

Preferentemente, la capa de polímero de enmascaramiento del sabor se proporciona aproximadamente al 1 % p/p de la composición.

Se describen hidroxipropilmetilcelulosa que se proporciona aproximadamente al 0,2 % p/p y etilcelulosa que se proporciona aproximadamente al 0,8 % p/p de la composición.

En una modalidad alternativa preferida de la invención la relación de etilcelulosa a hidroxipropilmetilcelulosa es 4:1 en la capa de enmascaramiento del sabor.

En una modalidad preferida de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende:

i) un portador que consiste esencialmente en partículas de celulosa microcristalina al 80 % p/p de la composición en donde dichas partículas tienen un diámetro de 350-500 mm;
ii) una capa de fármaco que consiste esencialmente en hidrocortisona al 0,64 % p/p de la composición e hidroxipropilmetilcelulosa al 0,64 % p/p de la composición en contacto con dicho portador;
iii) una capa de sellado que consiste esencialmente en hidroxipropilmetilcelulosa al 14 % p/p de la composición y estearato de magnesio al 1,0 % p/p de la composición en contacto con dicha capa de fármaco; y
iv) una capa de enmascaramiento del sabor que consiste esencialmente en hidroxipropilmetilcelulosa al 0,14 % p/p de la composición, etilcelulosa al 0,58 % p/p de la composición y estearato de magnesio al 0,20 % p/p de la composición en contacto con dicha capa de sellado.

En una modalidad preferida de la invención dicha composición comprende:

i) un portador que consiste en partículas de celulosa microcristalina al 81 % p/p de la composición;
ii) una capa de fármaco que consiste en hidrocortisona al 0,66 % p/p de la composición e hidroxipropilmetilcelulosa al 0,66 % p/p de la composición en contacto con dicho portador;
iii) una capa de sellado que consiste en hidroxipropilmetilcelulosa al 15 % p/p de la composición y estearato de magnesio al 1,5 % p/p de la composición en contacto con dicha capa de fármaco; y
iv) una capa de enmascaramiento del sabor que consiste en hidroxipropilmetilcelulosa al 0,15 % p/p de la composición, etilcelulosa al 0,61 % p/p de la composición y estearato de magnesio al 0,23 % p/p de la composición en contacto con dicha capa de sellado.

Se describe la composición que está adaptada para la liberación sustancialmente inmediata de hidrocortisona.

Se describe hidrocortisona que no se libera sustancialmente antes de aproximadamente 5 minutos en condiciones acuosas en la boca.

Se describe hidrocortisona que se libera después de tragar.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona una composición de acuerdo con la invención para el uso en el tratamiento de la insuficiencia suprarrenal en un sujeto.

Preferentemente la insuficiencia suprarrenal es causada por una afección seleccionada del grupo que consiste en: insuficiencia suprarrenal primaria o secundaria o terciaria, hiperplasia suprarrenal congénita, hiperplasia suprarrenal congénita de inicio tardío, insuficiencia ovárica poliquística, aldosteronismo tratable con glucocorticoides (GRA).

En una modalidad preferida de la invención la insuficiencia suprarrenal es causada por hiperplasia suprarrenal congénita.

Las composiciones adecuadas para la administración oral pueden presentarse como unidades discretas, tales como cápsulas, comprimidos, mini comprimidos, píldoras, cada una de las cuales contiene una cantidad predeterminada del ingrediente activo.

En una modalidad preferida de la invención dicha composición es un comprimido o cápsula; preferentemente una cápsula.

Otras composiciones incluyen suspensiones en líquidos acuosos o líquidos no acuosos. Las formas de dosificación líquidas para la administración oral incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes que se usan comúnmente en la técnica, tales como agua u otros solventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitano y mezclas de los mismos. Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, saborizantes y aromatizantes. Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión tales como alcoholes de isoestearil etoxilados, ésteres de polioxietilen sorbitol y sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar, y tragacanto y mezclas de los mismos.

Cuando se administra la preparación de hidrocortisona se administra en preparaciones farmacéuticamente aceptables. Tales preparaciones pueden contener habitualmente concentraciones farmacéuticamente aceptables de sal, agentes tamponantes, conservantes y portadores compatibles.

Tales cantidades dependerán, por supuesto, de la afección particular a tratar, la gravedad de la afección, los parámetros individuales del paciente que incluyen la edad, la condición física, el tamaño y el peso, la duración del tratamiento, la naturaleza de la terapia concurrente (si la hay), y factores similares dentro del conocimiento y la experiencia del profesional de la salud. Estos factores son bien conocidos por los que tienen una habilidad ordinaria 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 que se usa contiene una cantidad efectiva del fármaco para producir la respuesta deseada en una unidad de peso o volumen adecuada para la administración a un paciente.

Las dosis de hidrocortisona administradas a un sujeto pueden elegirse de acuerdo con diferentes parámetros, en particular el estado del sujeto, su área de superficie corporal, 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 mediante una ruta de suministro diferente y más localizada) en la medida en que la tolerancia del paciente lo permita.

La administración de las preparaciones de hidrocortisona a otros mamíferos que no sean humanos (por ejemplo, con fines de prueba o con fines terapéuticos veterinarios), se lleva a cabo sustancialmente bajo las mismas condiciones descritas anteriormente, aunque las dosis variarán de acuerdo con el tamaño del animal tratado. El tratamiento con esteroides se usa en animales tanto por cualquier causa de insuficiencia suprarrenal como además por cualquier causa de inflamación, enfermedad articular, y cáncer. 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.

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. También, las sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse como sales de metales alcalinos o alcalinotérreos, tales como sales de sodio, potasio o calcio.

Las preparaciones de hidrocortisona pueden combinarse si se desea con un portador farmacéuticamente aceptable. El término "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 que 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.

La matriz del núcleo de multipartículas se combina con excipientes farmacéuticamente aceptables, que pueden incluir: (a) cargas tales como lactosa, manosa, fosfato dicálcico, celulosa microcristalina, almidón, almidón pregelatinizado, (b) aglutinantes tales como hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, acetato de polivinilo, (c) potenciadores del flujo de polvo tal como dióxido de silicio coloidal (d) lubricantes tales como estearato de magnesio, estearil fumarato de sodio (e) desintegrantes tales como almidón glicolato de sodio y polivinilpirrolidona y (f) agentes antiadherentes tal como talco (g) agentes de enmascaramiento del sabor tales como sacarosa, acetato de celulosa, butirato de celulosa, acetato de polivinilo, alcohol de polivinilo, polimetacrilatos.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona un régimen de tratamiento para el control de la insuficiencia suprarrenal en un sujeto que comprende: administrar una cantidad efectiva de una composición de acuerdo con la invención a un sujeto que necesita tratamiento para la insuficiencia suprarrenal al menos una vez al día.

En un método preferido de la invención dicha composición se administra de tres a cuatro veces al día a intervalos de aproximadamente seis horas.

Definiciones

"Agente aglutinante": es una sustancia que se usa para causar la adhesión de partículas de polvo en granulaciones de comprimidos tales como: ácido algínico, carboximetilcelulosa, azúcar comprimible de sodio, gelatina de etilcelulosa, glucosa líquida, metilcelulosa, povidona, almidón pregelatinizado.

"Portador de micropartículas": se define como una dispersión de partículas o partículas sólidas con un tamaño en el intervalo de 1-1000 µm en el que el fármaco deseado se disuelve, se atrapa, se encapsula o se une a una matriz de micropartículas.

"Recubrimiento de polímero de sellado": proporciona una barrera contra la humedad y una superficie de comprimido dura para prevenir efectos de abrasión.
Los materiales de recubrimiento incluyen azúcar, ceras, goma laca, derivados de celulosa, gelatina, ácidos orgánicos, polímeros de aminoalquil arilo o compuestos de polivinilestireno.

"Liberación inmediata": una forma de dosificación que está destinada a liberar el(los) ingrediente(s) activo(s) en la administración o después de un breve retraso sin efecto de liberación potenciada, retardada o prolongada.

Durante 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.

Durante la descripción y las reivindicaciones de esta especificación, 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 especificación contempla la pluralidad y la singularidad, a menos que el contexto requiera lo contrario.

Debe entenderse que las propiedades, 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.

Ahora se describirá una modalidad de la invención solo mediante ejemplo y con referencia a las siguientes figuras, materiales y métodos:
La Figura 1 ilustra la proporcionalidad de la dosis de hidrocortisona administrada a sujetos adultos suprimidos con dexametasona;
La Figura 2 demuestra que la dosis es directamente proporcional al área bajo la concentración plasmática. R^2= 0,9972; y
La Figura 3 demuestra que la dosis es directamente proporcional a la $C_{máx}$. R^2= 0,9966.

Materiales y métodos

Metodología de disolución

La prueba de disolución de multipartículas de hidrocortisona de liberación inmediata se realizó mediante el uso del equipo USP Apparatus II (paletas), con un total de 900 mL de medio de disolución, que implica dos cambios de medio secuenciales subsecuentes, y una velocidad de paleta de 75 rpm. La disolución se realizó inicialmente en 700 mL de fluido gástrico simulado (USP, pH 1,2) durante 2 horas.

Ensayo de hidrocortisona

La concentración de hidrocortisona en las multipartículas y la liberada durante la evaluación de la 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 tasa de flujo de 1,5 mL/minuto. La detección es mediante UV a una longitud de onda de 254 nm.

Régimen de dosificación para pacientes pediátricos

En infantes, la hidrocortisona usualmente se administra en una dosis de 12 a 18 mg/m2 de área de superficie corporal por día. En la fase temprana del tratamiento, los infantes pueden requerir hasta 25 mg/m2/día de hidrocortisona para reducir las hormonas suprarrenales marcadamente elevadas. Este intervalo de dosis excede la tasa de secreción diaria de cortisol de infantes y niños normales, que se estima que sea de 7 a 9 mg/m2 de área de superficie corporal en neonatos y de 6 a 7 mg/m2 de área de superficie corporal en niños y adolescentes. El tratamiento usualmente se divide en tres o cuatro dosis. En un infante prematuro se puede usar 0,25 mg cuatro veces diarias administrado cada seis horas. En un neonato de tamaño normal se puede ver de 0,5 mg a 1,0 mg tres o cuatro veces diarias (cada 6 horas). Para infantes y niños hasta seis años de edad la dosificación sería entre 1,0 y 2,0 mg tres veces diarias con la primera dosis administrada al despertar la segunda al mediodía y la tercera en la noche; usualmente se administra una dosis mayor en la mañana. Lo mismo es válido para los adolescentes, pero la dosis diaria total aumentaría de acuerdo con el área de superficie corporal entre 5 y 20 mg. En el régimen de dosificación sería mejor administrar tres veces diarias como se ilustra en la tabla 1.

Peso del paciente (kg)	Dosis total de hidrocortisona por día (mg)	Primera dosis de hidrocortisona por la mañana (mg)	Segunda dosis de hidrocortisona al mediodía (mg)	Tercera dosis de hidrocortisona en la noche (mg)
50-54	10,0	5,0	2,5	2,5
55-74	15,0	7,5	5,0	2,5
75-84	17,5	10,0	7,5	2,5
85-94	20,0	10,0	7,5	2,5
95-114	22,5	12,5	7,5	2,5
115-120	25,0	15,0	7,5	2,5

Tabla 2

Componentes			%
0795 / 2012	Cellets 350		81,18
(capa de droga)	Hidrocortisona Micro.		0,66
	Pharmacoat® 603		0,66
0804 / 2012			
(capa de sellado)	Pharmacoat® 606		15,00
	Mg-estearato		1,50
0044 / 2013			

(continuación)

Componentes			%
(máscara de sabor)	Pharmacoat® 603		0,15
	Ethocel estándar 10		0,61
	Mg-estearato		0,23

Tabla 3

Lote / Tiempo (minutos)	**0084; 0,5 mg; 20 % SC, EC/HPMC: 80/20 - 1 % nivel de recubrimiento**	**0085; 5 mg; 20 % SC, EC/HPMC: 80/20 - 1 % nivel de recubrimiento**
0	0,00	0,00
15	79,64	77,52
30	87,88	86,71
45	90,74	90,62
60	92,22	92,13
120	92,08	94,44

Régimen de dosificación en sujetos adultos

Para estudiar los niveles de cortisol en sujetos adultos sanos fue necesario suprimir los niveles de cortisol endógeno mediante el uso del glucocorticoide sintético dexametasona. La dexametasona reduce la liberación de ACTH de la glándula pituitaria lo que conduce a una producción de cortisol suprimida de las glándulas suprarrenales. Se recogieron muestras de ACTH antes de la dosificación del IMP para confirmar que la producción de ACTH se había suprimido. Dado que la administración de dexametasona tuvo lugar en un único período de 14 h en cada uno de los 5 períodos de tratamiento (separados por al menos 7 días), se consideró que este régimen no continuo no conduciría a un riesgo de supresión suprarrenal y la dosis total de dexametasona fue menor que la que se usa en la práctica clínica en las pruebas de secreción de cortisol.

Un período de lavado de un mínimo de 7 días se consideró adecuado en base a que la vida media ($t_{1/2}$) de la hidrocortisona es de 100 minutos. Este período de lavado también se consideró suficiente para permitir que los niveles de la hormona volvieran a la normalidad.

Cada producto medicinal en investigación (IMP) se administró a cada sujeto de forma aleatoria cruzada. Cada sujeto recibió su IMP programado en la mañana del día 2 ~ a las 07,00 h (en ayunas). Los tratamientos se administraron como se muestra en la Tabla 4.

Tabla 4: Tratamientos administrados

N	IMP		
16	Hidrocortisona de liberación inmediata Hidrocortisona de liberación inmediata	0,5 mg	Gránulos de multipartículas de 1 cápsula (0,5 mg)
		2 mg	Gránulos de multipartículas de 1 cápsula (2 mg)
	Hidrocortisona de liberación inmediata	5 mg	Gránulos de multipartículas de 1 cápsula (5 mg)
	Hidrocortisona de liberación inmediata	10 mg	Gránulos de multipartículas de 2 cápsulas (5 mg)
	Hidrocortisona	10 mg	1 comprimido (10 mg)

Se abrieron las cápsulas de hidrocortisona de liberación inmediata, se vació todo el contenido (gránulos de multipartículas) en una cuchara dosificadora, se administró en la parte posterior de la lengua del sujeto y se tragó con 200 mL de agua (100 mL para tragar el tratamiento y 100 mL de enjuague). Los comprimidos de hidrocortisona se

tragaron enteros con 200 mL de agua. Cada sujeto también recibió 1 mg de dexametasona (para suprimir la producción de cortisol endógeno) aproximadamente a las 22,00 h del día 1, y aproximadamente a las 06,00 h y a las 12,00 h del día 2. Todas las dosis se administraron con 200 mL de agua.

Selección de dosis en el estudio

La hidrocortisona de liberación inmediata es una formulación desarrollada recientemente de hidrocortisona de liberación inmediata para el uso en la población pediátrica. La formulación elegida es una formulación seca de multipartículas de hidrocortisona almacenada en cápsulas donde el contenido de la cápsula (las multipartículas) puede administrarse ya sea directamente en la boca del paciente o colocarse en una cuchara (seca) y luego administrarse en la boca del paciente.

Las ventajas de esta estrategia de formulación son:

- Las multipartículas ofrecen una dosificación flexible en concentraciones de 0,5 mg, 1 mg, 2 mg y 5 mg.
- Las multipartículas se presentarán como cápsulas de diferentes colores para diferentes dosis, minimizando por lo tanto el riesgo de errores de dosificación.
- Dosificación precisa y completa – el paciente recibirá la dosis completa requerida.
- Las multipartículas tendrán una capa soluble en agua que permitirá el enmascaramiento del sabor y la disolución rápida una vez ingerido.
- Estabilidad a largo plazo (potencialmente meses / años).
- No hay problemas de compatibilidad con vehículos líquidos.

Se prevén cuatro unidades de dosificación: 0,5 mg, 1 mg, 2 mg y 5 mg. Este intervalo se ha elegido como adecuado para cubrir las necesidades de dosificación de los niños desde el nacimiento hasta < 6 años. La hidrocortisona de liberación inmediata se estudió en sujetos adultos sanos, para permitir evaluar la biodisponibilidad relativa y los parámetros PK clave de la nueva formulación, antes de la evaluación en la población pediátrica.

Una dosis de 10 mg de hidrocortisona de liberación inmediata se usó para comparar la PK de esta nueva formulación con la de la tableta de 10 mg de hidrocortisona de liberación inmediata comercializada. La hidrocortisona a una dosis de 10 mg es una dosis estándar que se usa en el ámbito clínico. Para estudiar los niveles de cortisol en sujetos adultos sanos fue necesario suprimir los niveles de cortisol endógeno mediante el uso del glucocorticoide sintético dexametasona que se comercializa. La dexametasona a una dosis de 1 mg es el extremo inferior de la dosificación estándar que se usa en el ámbito clínico.

Horario de la dosis para cada sujeto

Las dosis del IMP se administraron aproximadamente a las 07:00 h del día 2 durante cada período de tratamiento (teniendo en cuenta los intervalos de dosificación entre los sujetos).

Se administró 1 mg de dexametasona por vía oral ~ a las 22:00 h del día 1 y ~ a las 06:00 h y ~ a las 12:00 h del día 2

Se requería que los sujetos ayunaran desde ~ las 19:00 h del día 1 hasta las 08:00 h del día 2 de cada período de tratamiento.

Medición de cortisol sérico

El muestreo de sangre PK que se analizó durante el estudio se recogió el día 2 previo a la dosis (-1 h y 0,5 h) y 0 h (07,00 h), 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 4,5; 5; 5,5; 6; 6,5; 7; 7,5; 8; 9; 10; 11 y 12 horas después de la dosis.

Se recogieron muestras de sangre (2,7 mL) para la determinación de los niveles séricos de cortisol de una vena del antebrazo en tubos de recolección de sangre comunes en cada punto de tiempo, y se mantuvieron congeladas a aproximadamente -20 °C en espera del análisis. Las muestras se analizaron mediante el uso de un método validado, en el que la especificidad se comprobó contra la dexametasona coadministrada.

Se determinaron los siguientes puntos extremos PK: la concentración plasmática máxima (Cmáx); tiempo en que ocurre la Cmáx (tmáx); área bajo la curva de concentración-tiempo (AUC) hasta el momento la última concentración que se observa (AUC0-t) y se extrapola al infinito (AUC0-inf).

ACTH plasmática

Se recogieron muestras de sangre (2,7 mL) para la determinación de los niveles plasmáticos de ACTH de una vena del antebrazo en el Monovette® de ácido etilen-diamino-tetraacético (EDTA) Sarstedt K3 helado en cada punto de tiempo y se mantuvieron congeladas a -20 °C hasta el análisis. Las muestras de sangre se analizaron en los 30 días

posteriores a la toma de la muestra, mediante el uso de un método validado. Se recogieron muestras de sangre para medir los niveles de ACTH el día 2 a las 0 h (~ 07,00 h).

Métodos estadísticos:

Las medias de las curvas de concentración de cortisol sérico-tiempo se ajustaron para excluir los perfiles de tratamiento individual de los sujetos donde el cortisol previo a la dosis demuestra una supresión inadecuada.

Ejemplo 1

Con el objetivo de determinar si la hidrocortisona de liberación inmediata es bioequivalente con hidrocortisona se administraron dosis equivalentes de 10 mg a los sujetos como se describe en los materiales y métodos. Como se muestra en la Tabla 5, 10 mg de hidrocortisona de liberación inmediata se consideró bioequivalente a la formulación de hidrocortisona de referencia. El $t_{máx}$ y el t1/2 también fueron similares entre 10 mg de hidrocortisona de liberación inmediata y la hidrocortisona de referencia, con una mediana de $t_{máx}$ de 0,75 h y 1,0 h respectivamente (p=0,4772) a tiempos medios similares ($t_{1/2}$ de 1,34 h y 1,31 h, respectivamente) lo que indica que no hay diferencias en la tasa de absorción y $t_{1/2}$.

Tabla 5. Resumen del análisis estadístico de bioequivalencia entre 10 mg de hidrocortisona de liberación inmediata ® y 10 mg de hidrocortisona utilizando datos ajustados

	hidrocortisona de liberación inmediata 10 mg (n=14)	**Hidrocortisona 10 mg (n=14)**	**hidrocortisona de liberación inmediata 10 mg frente a hidrocortisona 10 mg**
$C_{máx}$ (nmol/L)	565,97	597,59	94,71 (83,51 - 107,40)
AUC_{0-t} (h*nmol/L)	1595,91	1575,82	101,27 (95,78 - 107,09)
AUC_{0-inf} (h* nmol/L)	1601,89	1585,48	101,03 (95,45 - 106,94)
	Mediana		Diferencia de la mediana (C. I. 95 %) (valor-p[a])
$t_{máx}$ (h)	0,75	1,00	0,00 (-0,50 – 0,25) (0,4772)

Los resultados obtenidos mediante el uso de un ANOVA de efectos mixtos con efectos fijos del período de estudio, secuencia y tratamiento y un efecto aleatorio del sujeto (secuencia) (excl. $t_{máx}$). Los resultados de $t_{máx}$ obtenidos mediante el uso del método de Campbell y Gardner y la [a] prueba de Wilcoxon para muestras relacionadas.

Ejemplo 2

La proporcionalidad de la dosis de la hidrocortisona de liberación inmediata se probó mediante la administración de diferentes concentraciones de hidrocortisona de liberación inmediata y la determinación de los valores PK y los niveles séricos de ACTH. Como se muestra en la Tabla 6 y se ilustra gráficamente en la Figura 1, cuando se probaron las cuatro dosis de hidrocortisona de liberación inmediata para la proporcionalidad de dosis, se mostró que en el intervalo de dosis de 0,5 mg - 10 mg la $C_{máx}$, el AUC_{0-t} y el AUC_{0-inf} aumentan de forma lineal (Tabla 1, Figura 1). De forma similar, los niveles séricos de ACTH disminuyen en el tiempo en una escala lineal.

Tabla 3: valores PK para la hidrocortisona de liberación inmediata administrada a diferentes concentraciones

	Hidrocortisona de liberación inmediata 0,5 mg (n=15)	**Hidrocortisona de liberación inmediata 2 mg (n=15)**	**Hidrocortisona de liberación inmediata 5 mg (n=15)**	**Hidrocortisona de liberación inmediata 10 mg (n=14)**	**Pendiente**	**95% C.I. para la pendiente**
	Proporcionalidad de dosis					
$C_{máx}$ (nmol/L)	90,09	243,02	418,31	599,30	0,637	0,600 – 0,675
AUC_{0-t} (h*nmol/L)	316,97	639,81	1111,03	1776,70	0,571	0,552 – 0,590
AUC_{0-inf} (h*nmol/L)	505,71	785,45	1213,24	1871,21	0,428	0,392 – 0,464

Los resultados para la $C_{máx}$ y el AUC obtenidos mediante el uso de un ANOVA en datos transformados logarítmicamente con un efecto fijo de dosis transformada logarítmicamente y un efecto aleatorio del sujeto.

Ejemplo 3

Con el objetivo de determinar los parámetros farmacocinéticos tales como el aclaramiento o la biodisponibilidad se determinó el área bajo la curva de tiempo de concentración plasmática (AUC) y la $C_{máx}$ en el tiempo. Como se muestra en la Figura 2 y 3 el AUC y la $C_{máx}$ respectivamente son directamente proporcionales a la dosis (R^2=0,9972 y R^2=0,9966) después de que los valores se ajustaran para la unión a proteínas.

Los gránulos de micropartículas de hidrocortisona de liberación inmediata fueron seguros, bien tolerados y de sabor neutro cuando se administraron a los voluntarios humanos.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica adaptada para administración oral que comprende:

i) un portador que consiste esencialmente en partículas de celulosa microcristalina de 80-81 % p/p de la composición en donde dichas partículas tienen un diámetro de 350-500 µm;
ii) una capa de fármaco que consiste esencialmente en una cantidad efectiva de hidrocortisona de 0,64-0,66 % p/p de la composición e hidroxipropilmetilcelulosa al 0,64-0,66 % p/p de la composición en contacto con el portador;
iii) una capa de sellado que consiste esencialmente en hidroxipropilmetilcelulosa al 14-16 % p/p de la composición y estearato de magnesio al 1,0-2,0 % p/p de la composición en contacto con dicha capa de fármaco; y
iv) una capa de enmascaramiento del sabor que consiste esencialmente en hidroxipropilmetilcelulosa al 0,14-0,16 % p/p de la composición, etilcelulosa al 0,58-0,62 % p/p de la composición y estearato de magnesio al 0,20-0,25 % p/p de la composición en contacto con dicha capa de sellado.

2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1 en donde dicha cantidad efectiva de hidrocortisona está entre aproximadamente 0,25 mg y 30 mg de hidrocortisona por unidad de dosis.

3. La composición de acuerdo con la reivindicación 2 en donde dicha cantidad efectiva de hidrocortisona es aproximadamente 0,25 mg, 0,50 mg, 1,00 mg, 2,00 mg, 5,00 mg, 10,00 mg, 20,00 mg o 30,00 mg de hidrocortisona por unidad de dosis.

4. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en donde dicho portador comprende partículas de celulosa microcristalina en donde el diámetro de dichas partículas se selecciona del grupo que consiste en: 350 µm, 375 µm, 400 µm, 425 µm, 450 µm, 475 µm y 500 µm.

5. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en donde la capa de sellado es el 15 % p/p o 16 % p/p de la composición.

6. La composición de acuerdo con la reivindicación 5 en donde la capa de sellado es aproximadamente el 15 % p/p de la composición.

7. La composición de acuerdo con la reivindicación 5 en donde dicha capa de sellado comprende aproximadamente el 15 % p/p de hidroxipropilmetilcelulosa y aproximadamente el 1,5 % p/p de estearato de magnesio de la composición.

8. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 que comprende:

i) un portador que consiste esencialmente en partículas de celulosa microcristalina al 80 % p/p de la composición en donde dichas partículas tienen un diámetro de 350-500 µm;
ii) una capa de fármaco que consiste esencialmente en hidrocortisona al 0,64 % p/p de la composición e hidroxipropilmetilcelulosa al 0,64 % p/p de la composición en contacto con dicho portador;
iii) una capa de sellado que consiste esencialmente en hidroxipropilmetilcelulosa al 14 % p/p de la composición y estearato de magnesio al 1,0 % p/p de la composición en contacto con dicha capa de fármaco; y
iv) una capa de enmascaramiento del sabor que consiste esencialmente en hidroxipropilmetilcelulosa al 0,14 % p/p de la composición, etilcelulosa al 0,58 % p/p de la composición y estearato de magnesio al 0,20 % p/p de la composición en contacto con dicha capa de sellado.

9. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 en donde dicha composición comprende:

i) un portador que consiste en partículas de celulosa microcristalina al 81 % p/p de la composición;
ii) una capa de fármaco que consiste en hidrocortisona al 0,66 % p/p de la composición e hidroxipropilmetilcelulosa al 0,66 % p/p de la composición en contacto con dicho portador;
iii) una capa de sellado que consiste en hidroxipropilmetilcelulosa al 15 % p/p de la composición y estearato de magnesio al 1,5 % p/p de la composición en contacto con dicha capa de fármaco; y
iv) una capa de enmascaramiento del sabor que consiste en hidroxipropilmetilcelulosa al 0,15 % p/p de la composición, etilcelulosa al 0,61 % p/p de la composición y estearato de magnesio al 0,23 % p/p de la composición en contacto con dicha capa de sellado.

10. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para el uso en el tratamiento de la insuficiencia suprarrenal en un sujeto.

11. La composición de acuerdo con el uso de la reivindicación 10 en donde la insuficiencia suprarrenal es causada por una afección seleccionada del grupo que consiste en: insuficiencia suprarrenal primaria o secundaria o terciaria, hiperplasia suprarrenal congénita, hiperplasia suprarrenal congénita de inicio tardío, insuficiencia ovárica poliquística, aldosteronismo tratable con glucocorticoides (GRA).

12. La composición de acuerdo con el uso de la reivindicación 11 en donde la insuficiencia suprarrenal es causada por la hiperplasia suprarrenal congénita.

13. La composición de acuerdo con el uso de cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12 en donde el sujeto es un paciente pediátrico.

14. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para el uso en el control de la insuficiencia suprarrenal en un sujeto pediátrico que comprende administrar una cantidad efectiva de la composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 a un sujeto que necesita tratamiento para la insuficiencia suprarrenal al menos una vez al día.

Figura 1

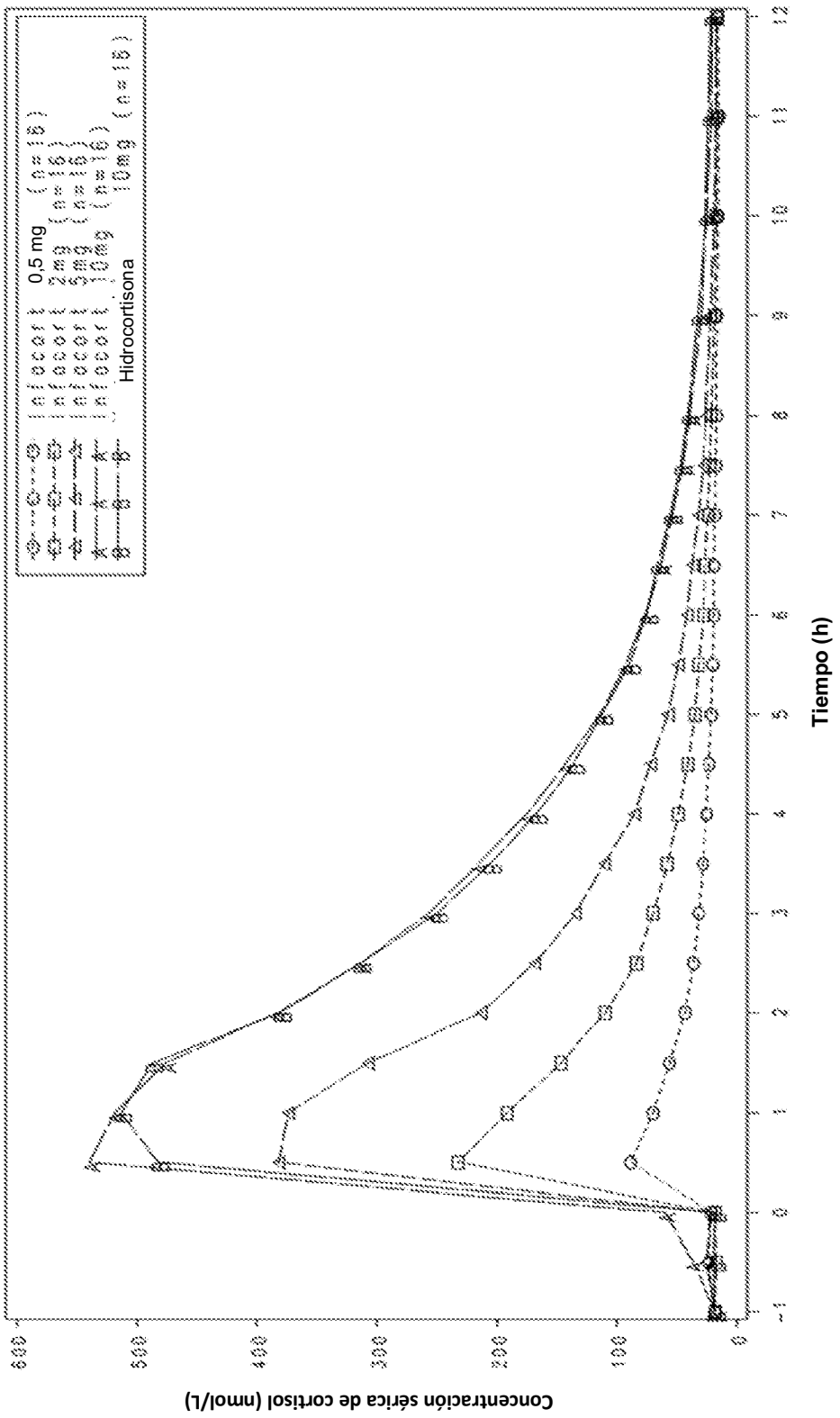
Infacort 0,5 mg (n=16)
Infacort 2mg (n=16)
Infacort 5mg (n=16)
Infacort 10mg (n=16)
Hidrocortisona 10mg (n=16)
Concentración sérica de cortisol (nmol/L)
Tiempo (h)
600
500
400
300
200
100
0
-1
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12

Figura 2

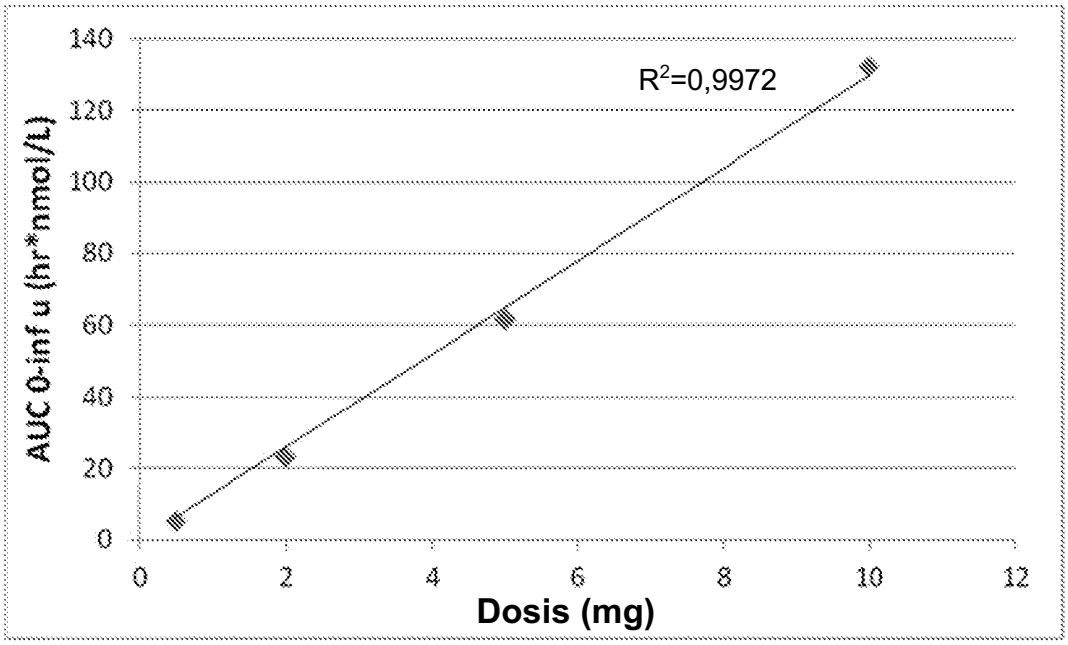
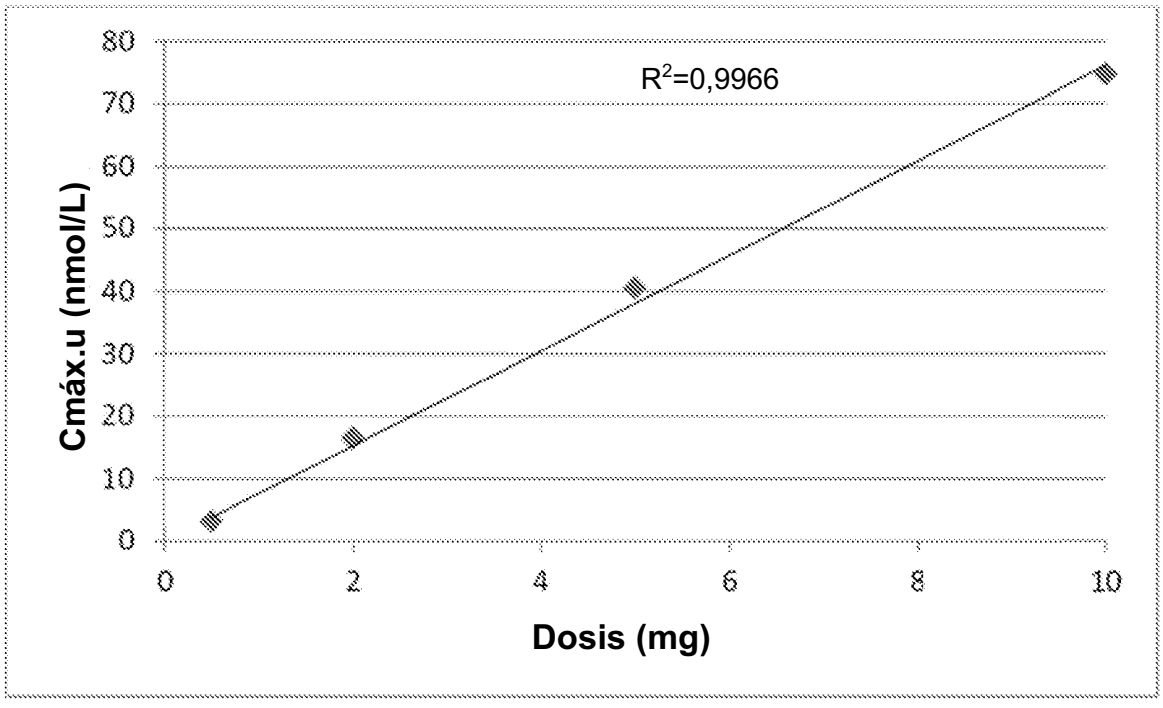
Figura 3