

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

(22) Data de pedido: 2004.01.23	(73) Titular(es): SHIRE HOLDINGS AG BUNDESSTRASSE 5 6300 ZUG CH
(30) Prioridade(s): 2003.01.23 US 441765 P	
(43) Data de publicação do pedido: 2005.11.02	(72) Inventor(es): RICHARD FRANKLIN GB
(45) Data e BPI da concessão: 2010.04.07 131/2010	(74) Mandatário: MANUEL ANTÓNIO DURÃES DA CONCEIÇÃO ROCHA AV LIBERDADE, Nº. 69 1250-148 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **FORMULAÇÃO E MÉTODOS PARA O TRATAMENTO DE TROMBOCITEMIA**

(57) Resumo:

RESUMO**"FORMULAÇÃO E MÉTODOS PARA O TRATAMENTO DE TROMBOCITEMIA"**

A presente invenção apresenta um método para o tratamento ou prevenção de trombocitemia num doente compreendendo a administração ao doente mencionado de uma quantidade eficaz de anagrelide, em forma básica ou um sal farmacologicamente aceitável de anagrelide de uma forma em que se evita o metabolismo de primeira passagem hepática.

DESCRIÇÃO

"FORMULAÇÃO E MÉTODOS PARA O TRATAMENTO DE TROMBOCITEMIA"

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a métodos para o tratamento da trombocitemia. A presente invenção refere-se também a formulações que são úteis na redução da contagem plaquetária.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

A trombocitemia é um transtorno crónico associado a uma produção aumentada ou anormal de plaquetas sanguíneas. Uma vez que as plaquetas estão envolvidas na coagulação do sangue, a sua produção anómala pode provocar a formação inapropriada de coágulos sanguíneos ou hemorragias, com o conseqüente aumento do risco para o doente de hemorragias gastrointestinais, ataque cardíaco e acidente vascular.

A anagrelide, um inibidor da fosfodiesterase derivado da quinazolina, foi descrito pela primeira vez como agente antiagregante plaquetário, anti-hipertensor e agente broncodilatador na patente norte-americana 3 932 407, publicada a 13 de Janeiro de 1976 e reimpressão No. Re.31 617 de 26 de Junho de 1984.

A anagrelide é utilizada actualmente no tratamento da trombocitemia essencial e vários outros transtornos mieloproliferativos. A anagrelide foi aprovada e lançada em 1997 para o tratamento da trombocitemia essencial nos EUA e Canadá. Em Dezembro de 1998, a FDA norte-americana aprovou e expandiu o rótulo da anagrelide, especificamente para o

tratamento de doentes com trombocitemia secundária a transtornos mieloproliferativos, incluindo policitemia vera (PV) e leucemia mielógena crónica (CML).

A WO 93/097 94, US 5 306 709 e E.C. Storen et al., Blood, vol. 97, no. 4, páginas 863 a 866, 2001 divulga a utilização de anagrelide para tratamento por via oral ou parentérica da trombocitemia.

A anagrelide encontra-se disponível em cápsulas de 0,5 mg e 1,0 mg para administração oral. O evento adverso mais comum observado com anagrelide está relacionado com o efeito vasodilatador e efeito inotrópico positivo. Estes incluem cefaleias, diarreia, palpitações e taquicardia.

Por conseguinte, seria desejável possuir outras formulações que pudessem ser empregues no tratamento ou prevenção da trombocitemia.

RESUMO DA INVENÇÃO

Como apresentado na patente norte-americana 3 932 407 publicada em 13 de Janeiro de 1976 e reimpressão de patente No. Re.31 617 de 26 de Junho de 1984, os derivados de quinazolina, incluindo anagrelide podem ser preparados em forma sólida para utilização oral e/ou parentérica como agentes antiagregante plaquetário e/ou anti-hipertensor e/ou agente broncodilatador. No entanto, a patente não sugere que seria desejável evitar o metabolismo de primeira passagem pelo fígado a fim de reduzir alguns dos efeitos secundários da anagrelide quando administrado por via oral. A patente também não sugere que seria possível ou desejável preparar uma formulação transdérmica ou utilizar a formulação para o tratamento ou prevenção da trombocitemia.

Sem desejar ficar limitado por qualquer teoria (não é necessária uma compreensão do mecanismo para por em prática a presente invenção e a presente invenção não se limita a qualquer mecanismo específico) os autores da presente invenção acreditam que alguns efeitos secundários cardiovasculares ou inotrópicos estão associados a um metabolito em resultado de uma primeira passagem pelo fígado. De acordo com a presente invenção, os autores da invenção constataram surpreendentemente que alguns destes efeitos secundários podem ser reduzidos, evitando o metabolismo de primeira passagem hepática.

Os autores da presente invenção constataram que a formulação transdérmica e implante da presente invenção proporciona surpreendentes efeitos benéficos.

Os autores da presente invenção determinaram que a anagrelide pode ser administrada por via transdérmica com eficácia.

Numa forma de realização, as formulações da presente invenção proporcionam uma dosagem consistente do ingrediente activo.

Numa forma de realização, as formulações da presente invenção alcançam uma concentração constante no plasma do agente farmacologicamente activo..

Numa forma de realização, as formulações da presente invenção encorajam a adesão do doente à terapêutica.

Por um lado, a presente invenção proporciona a utilização de uma formulação compreendendo como ingrediente activo uma quantidade eficaz de anagrelide na preparação de um medicamento destinado ao tratamento ou prevenção da trombocitemia num hospedeiro, sendo o modo de administração por implante, sublingual, absorção pré-gástrica, pessário,

supositório, administração transdérmica, spray nasal, absorção inalada ou administração tópica. Noutro aspecto, a invenção refere-se à preparação de um medicamento tal como descrito anteriormente para a redução da contagem plaquetária num doente. Noutro aspecto, a invenção refere-se à preparação de um medicamento tal como descrito anteriormente para a redução dos efeitos secundários associados à anagrelide.

Noutro aspecto, é apresentada a utilização de uma formulação de acordo com a presente invenção como agente antiplaquetário.

Ainda noutro aspecto, é apresentada uma formulação farmacêutica de acordo com a presente invenção e pelo menos um outro agente terapêutico.

DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

A figura 1 representa os perfis plasmáticos médios concentração-tempo médios de anagrelide e metabolito A após 1 mg por via oral e após aplicação dérmica de uma solução saturada durante 24 h.

A figura 2 representa a eficácia da exposição contínua de baixo-nível à anagrelide.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Numa forma de realização a formulação da presente invenção inclui aquelas em que se encontram as seguintes realizações, seja independentemente ou combinadas.

A anagrelide tem sido administrada a sujeitos humanos como formulação em cápsula. Esta formulação em comprimido de anagrelide pode estar associada a efeitos indesejados

quando administrada a um grupo de indivíduos. Surpreendentemente, as formulações transdérmicas ou em implante presentemente reivindicadas minimizam ou eliminam estes efeitos enquanto mantêm uma concentração constante, desejável no plasma do agentes farmacologicamente activo.

Numa forma de realização anagrelide, anagrelide em forma básica ou um sal farmacologicamente aceitável de anagrelide é administrada por via transdérmica.

Numa forma de realização anagrelide, anagrelide em forma básica ou um sal farmacologicamente aceitável de anagrelide encontra-se sob a forma de formulação reservatório.

Numa forma de realização anagrelide, anagrelide em forma básica ou um sal farmacologicamente aceitável de anagrelide encontra-se sob a forma de uma formulação de camada única compreendendo anagrelide, anagrelide em forma básica ou um sal farmacologicamente aceitável de anagrelide e pelo menos um adesivo.

Numa forma de realização anagrelide, anagrelide em forma básica ou um sal farmacologicamente aceitável de anagrelide encontra-se sob a forma de uma formulação de camada múltipla, compreendendo pelo menos uma camada da formulação de camada múltipla mencionada anagrelide, anagrelide em forma básica ou um sal farmacologicamente aceitável de anagrelide e pelo menos um adesivo.

Numa forma de realização anagrelide, anagrelide em forma básica ou um sal farmacologicamente aceitável de anagrelide encontra-se sob a forma de formulação de matriz.

Numa forma de realização anagrelide, anagrelide em forma básica ou um sal farmacologicamente aceitável de anagrelide é administrada por via subdérmica.

Numa forma de realização anagrelide, anagrelide em forma básica ou um sal farmacologicamente aceitável de anagrelide é administrada sob a forma de formulação de implante com matriz.

Numa forma de realização anagrelide, anagrelide em forma básica ou um sal farmacologicamente aceitável de anagrelide é administrada numa quantidade de 0,01 a 20 mg/kg/dia.

Numa forma de realização anagrelide, anagrelide em forma básica ou um sal farmacologicamente aceitável de anagrelide é administrada numa dose diária entre 0,5 e 10 mg.

Numa forma de realização anagrelide, anagrelide em forma básica ou um sal farmacologicamente aceitável de anagrelide é administrada numa dose diária entre 0,5 e 3 mg.

Numa forma de realização anagrelide, anagrelide em forma básica ou um sal farmacologicamente aceitável de anagrelide é administrada numa dose diária entre 1 e 2 mg.

Numa forma de realização anagrelide, anagrelide em forma básica ou um sal farmacologicamente aceitável de anagrelide é administrada topicamente na epiderme sob a forma de uma pomada, creme ou loção.

Numa forma de realização anagrelide, anagrelide em forma básica ou um sal farmacologicamente aceitável de anagrelide encontra-se sob a forma de uma composição que inclui ainda pelo menos um intensificador da permeação cutânea.

Numa forma de realização é apresentada uma utilização de acordo com a presente invenção, sendo a administração via um penso transdérmico com um sistema monocamada,

fármaco no adesivo, compreendendo uma composição contendo anagrelide, anagrelide em forma básica ou um sal farmacologicamente aceitável de anagrelide, quaisquer excipientes opcionais e pelo menos um adesivo de contacto cutâneo que é combinado com uma única película de suporte.

Numa forma de realização é apresentada uma utilização de acordo com a presente invenção, em que a administração é efectuada através de um penso transdérmico com um sistema medicamento no adesivo de camada múltipla: (a) o sistema mencionado compreende pelo menos duas camadas distintas compreendendo anagrelide, anagrelide em forma básica ou um sal farmacologicamente aceitável de anagrelide e pelo menos um adesivo e uma membrana entre a pelo menos as duas camadas mencionadas ou (b) o sistema mencionado compreende pelo menos duas camadas distintas compreendendo anagrelide, anagrelide sob forma básica ou um sal farmacologicamente aceitável de anagrelide e pelo menos um adesivo e uma película de suporte única.

Numa forma de realização é apresentada uma utilização de acordo com a presente invenção, em que a administração é efectuada através de um penso transdérmico com um sistema de reservatório transdérmico, compreendendo um compartimento líquido contendo uma solução ou suspensão de anagrelide, anagrelide sob forma básica ou um sal farmacologicamente aceitável de anagrelide, um revestimento de libertação e entre o revestimento de libertação mencionado e o compartimento líquido mencionado, existe uma membrana semi-permeável e pelo menos um adesivo.

Numa forma de realização é apresentada uma utilização de acordo com a presente invenção, em que a administração é efectuada através de um penso transdérmico com um sistema

de matriz, compreendendo uma matriz semi-sólida contendo uma solução ou suspensão de anagrelide, anagrelide sob forma básica ou um sal farmacologicamente aceitável de anagrelide, em contacto directo com um revestimento de libertação e um componente de adesão à pele incorporado numa camada superior, que forma uma configuração concêntrica em torno da matriz semi-sólida mencionada.

Numa forma de realização é apresentada uma utilização de acordo com a presente invenção, em que a administração é efectuada através de um penso transdérmico contendo anagrelide, anagrelide sob forma básica ou um sal farmacologicamente aceitável de anagrelide intimamente distribuído na matriz.

Numa forma de realização é apresentada uma utilização de acordo com a presente invenção, em que a administração é efectuada através de um penso transdérmico contendo 1 mg a 100 mg de anagrelide, anagrelide sob forma básica ou um sal farmacologicamente aceitável de anagrelide por penso.

Numa forma de realização é apresentada uma utilização de acordo com a presente invenção, em que a administração é efectuada através de um penso transdérmico contendo uma quantidade de anagrelide, anagrelide sob forma básica ou um sal farmacologicamente aceitável de anagrelide suficiente para proporcionar uma dose diária de 0,5 a 3 mg.

Numa forma de realização é apresentada uma utilização de acordo com a presente invenção, em que a administração é efectuada através de um penso transdérmico contendo uma composição de anagrelide, anagrelide sob forma básica ou um sal farmacologicamente aceitável de anagrelide e um adesivo acrílico.

Numa forma de realização é apresentada uma utilização de acordo com a presente invenção, em que a administração é efectuada através de um penso transdérmico com uma área de 5 cm² a 100 cm².

Numa forma de realização é apresentada uma utilização de acordo com a presente invenção, em que anagrelide, anagrelide sob forma básica ou um sal farmacologicamente aceitável de anagrelide é administrada ao longo de um período de tempo de 1 a 7 dias.

Numa forma de realização é apresentada uma utilização de acordo com a presente invenção, em que anagrelide, anagrelide sob forma básica ou um sal farmacologicamente aceitável de anagrelide é administrada ao longo de um período de tempo de 3 a 4 dias.

Numa forma de realização apresenta-se uma utilização de acordo com a presente invenção em que se administra anagrelide em forma básica.

Num aspecto, é apresentado um método de acordo com a presente invenção em que o método mencionado compreende:

(b) o contacto da área de pele mencionada com uma fonte de anagrelide, anagrelide sob forma básica ou um sal farmacologicamente aceitável de anagrelide em forma com permeabilidade cutânea e

(b) manter a fonte mencionada numa relação de transmissão de material com a área de pele mencionada por um período de pelo menos 24 horas.

Num aspecto, apresenta-se um método para redução dos efeitos secundários associados à administração de anagrelide, compreendendo a administração a um doente necessitado de anagrelide, anagrelide sob forma básica ou um sal farmacologicamente aceitável de anagrelide de uma

forma em que se evita o metabolismo de primeira passagem hepática.

Num aspecto é apresentada uma composição farmacêutica não oral compreendendo anagrelide, anagrelide em forma básica ou um sal farmacêuticamente aceitável de anagrelide e pelo menos um intensificador da permeação cutânea.

Num aspecto é apresentada uma composição farmacêutica não oral compreendendo anagrelide, anagrelide em forma básica ou um sal farmacêuticamente aceitável de anagrelide e pelo menos um adesivo.

Num aspecto é apresentada uma composição de acordo com a invenção, em que pelo menos um adesivo é um adesivo acrílico.

Num aspecto é apresentado um dispositivo médico de administração transdérmica a um doente de anagrelide, anagrelide em forma básica ou um sal farmacêuticamente aceitável de anagrelide, compreendendo o dispositivo mencionado:

(a) reservatório contendo uma forma com permeabilidade cutânea de anagrelide, anagrelide sob forma básica ou um sal farmacêuticamente aceitável de anagrelide;

(b) meio para manter o reservatório mencionado numa relação de transmissão do material na pele de um doente.

Num aspecto é apresentado um dispositivo de acordo com a invenção, em que o reservatório mencionado contém ainda pelo menos um intensificador da permeabilidade cutânea.

Num aspecto, é apresentado um método de acordo com a presente invenção em que o dispositivo mencionado é aplicado numa área de pele com 5 a 100 cm².

Num aspecto é apresentado um dispositivo médico de administração transdérmica a um doente de anagrelide,

anagrelide em forma básica ou um sal farmacologicamente aceitável de anagrelide, compreendendo uma combinação de:

(a) Um reservatório contendo uma forma com permeabilidade cutânea de anagrelide, anagrelide sob forma básica ou um sal farmacologicamente aceitável de anagrelide, possuindo o reservatório mencionado uma área superficial proximal à pele, de libertação do material com 5 a 100 cm² e

(b) meio para manter o reservatório mencionado numa relação de transmissão do material na pele.

Num aspecto, é apresentado um dispositivo de acordo com a presente invenção em que o meio mencionado para manter o reservatório numa relação de transmissão do material na pele

Esta divulgação proporciona uma utilização para tratamento ou prevenção da trombocitemia com efeitos indesejados mínimos, compreendendo a administração de anagrelide por via transdérmica ou subdérmica (implante).

De acordo com outra forma de realização, a formulação de implante é uma formulação para matriz.

Numa concretização, a trombocitemia está associada a transtornos mieloproliferativos do sangue.

Numa forma de realização, a trombocitemia está associada a trombocitemia essencial (ET), leucemia mielógena crónica (CML), policitemia vera (PV), metaplasia mielóide agnógena (AMM) ou anemia falciforme (SCA).

Noutra forma de realização

A trombocitemia é provocada por ET.

A trombocitemia é provocada por CML.

A trombocitemia é provocada por PV.

A trombocitemia é provocada por AMM.

A trombocitemia é provocada por SCA.

Noutra concretização as formulações podem ser utilizadas para reduzir a contagem plaquetária num hospedeiro.

O termo "sais farmacêuticamente aceitáveis" ou "pares iónicos" de anagrelide designa os derivados de ácidos e bases farmacêuticamente aceitáveis, inorgânicos e orgânicos. Exemplos de ácidos adequados incluem o ácido clorídrico, bromídrico, sulfúrico, nítrico, perclórico, fumárico, maleico, fosfórico, glicólico, láctico salicílico, p-toluenossulfónico, tartárico, acético, cítrico, metanossulfónico, fórmico, benzóico, malónico, naftaleno-2-sulfónico e benzenossulfónico. Outros ácidos, tal como o ácido oxálico, embora não sejam farmacêuticamente aceitáveis em si podem ser úteis como intermediários para a obtenção dos compostos da invenção e respectivos sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis.

Os compostos apresentados no presente pedido de patente podem ser preparados por métodos bem conhecidos na técnica, *vide* por exemplo as patentes norte-americanas 3 932 407, 5 801 245 e 6 388 073. Os compostos podem também ser obtidos junto de empresas fornecedoras de produtos químicos, tal como Sigma.

Excepto quando definido em contrário, todos os termos técnicos e científicos utilizados têm um significado igual ao pressuposto por alguém com formação ordinária na técnica da presente invenção. Em caso de conflito, a presente especificação, incluindo definições, prevalecerá. Além disso, os materiais, métodos e exemplo são apenas ilustrativos e não se pretende que constituam limitações.

Será evidente que a quantidade de um composto da divulgação necessária para utilização no tratamento irá variar não só a natureza do estado que requer tratamento e a idade e estado do doente e dependerá em último caso da avaliação do médico assistente ou veterinário. No entanto, em geral uma dose adequada situar-se-à entre cerca de 0,01 a cerca de 20 mg/kg de peso corporal por dia, de preferência entre 0,05 a 10 mg/kg/dia, mais preferível entre 0,04 a 5 mg/kg/dia. Noutra forma de realização, a dose diária situar-se-à entre 0,5 e 15 mg diários. Noutra forma de realização, a dose diária situar-se-à entre 0,5 e 12 mg diários. Noutra forma de realização, a dose diária situar-se-à entre 0,5 e 10 mg diários. Noutra forma de realização, a dose diária situar-se-à entre 0,5 e 5 mg diários. Noutra forma de realização, a dose diária situar-se-à entre 1 e 4 mg diários. Noutra forma de realização, a dose diária situar-se-à entre 0,5 e 3 mg diários. Noutra forma de realização, a dose diária situar-se-à entre 1 e 3 mg diários. Noutra forma de realização, a dose diária situar-se-à entre 1 e 2 mg diários.

De acordo com um aspecto da presente invenção, a primeira passagem pelo fígado pode ser evitada com a administração de anagrelide recorrendo a um ou vários dos meios escolhidos de entre implantes, sublinguais, absorção pré-gástrica (tal como comprimido liofilizado), pessário, supositório, transdérmico ou tópico.

Pomadas e cremes podem, por exemplo, ser formulados com uma base aquosa ou oleosa, com a adição de espessantes e/ou gelificantes adequados. As loções podem ser formuladas com uma base aquosa ou oleosa e conterão em geral um ou vários emulsionantes, estabilizantes, dispersantes, agentes de

suspensão, espessantes ou corantes. Os pensos transdérmicos incluem, mas não estão limitados a:

1. Sistema fármaco no adesivo monocamada é caracterizado pela inclusão do fármaco directamente no adesivo em contacto com a pele. Neste tipo de sistema transdérmico, o adesivo não só serve para fixar o sistema à pele como também serve de fundação da formulação, contendo o fármaco e todos os excipientes numa única película de suporte.

2. **Fármaco no adesivo de camada múltipla** é idêntico ao fármaco no adesivo monocamada na medida em que o fármaco é incorporado directamente no adesivo. No entanto, por ser de camada múltipla engloba a adição de uma membrana entre duas camadas fármaco no adesivo distintas ou a adição de múltiplas camadas fármaco no adesivo com uma única película de suporte.

3. **O tipo de sistema com reservatório transdérmico** caracteriza-se pela inclusão de um compartimento líquido contendo uma solução ou suspensão do fármaco separado do revestimento de libertação por uma membrana semi-permeável e adesivo. O componente adesivo do produto responsável pela aderência à pele tanto pode ser incorporado como camada contínua entre a membrana e o revestimento de libertação como numa configuração concêntrica em torno da membrana

4. **O tipo de sistema em matriz** caracteriza-se pela inclusão de uma matriz semi-sólida contendo uma solução ou suspensão do fármaco, que está em contacto directo com o revestimento de libertação. O componente responsável pela aderência à pele está incorporado numa camada superior e forma uma configuração concêntrica em torno da matriz semi-sólida.

Os pensos da presente divulgação são estruturas laminas de tipo matriz ou monolíticas. Estes pensos transdérmicos são bem conhecidos na técnica. Incluem uma camada de matriz do(s) fármaco(s) misturado com um adesivo sensível à pressão e uma camada de suporte. A matriz serve tanto de reservatório do fármaco como meio de fixação do penso à pele. Antes da utilização o penso incluirá também uma camada de revestimento de libertação impermeável.

A camada de suporte é impermeável ao fármaco e outros componentes da matriz e define a superfície superior do penso.

Pode ser constituída por uma única camada ou película de polímero ou pode ser um laminado de uma ou várias camadas de polímero e folha metálica. Exemplos de polímeros adequados para a preparação de películas de suporte são cloreto de polivinilo, cloreto de polivinilideno, poliolefinas tais como copolímeros de etileno acetato de vinilo, polietileno e polipropileno, poliuretano e poliésteres tais como tereftalato de polietileno.

O adesivo sensível à pressão da matriz será normalmente uma solução de poliacrilato, um silicone ou poliisobutileno (PIB). Estes adesivos são bem conhecidos na técnica dos pensos transdérmicos. Ver, por exemplo, *Handbook of Pressure Sensitive Adhesive Technology*, 2ª Edição (1989) Van Nostrand, Reinhold.

Os adesivos de solução de poliacrilato sensíveis à pressão podem ser preparados por copolimerização de um ou vários monómeros de acrilato ("acrilato" pressupõe a inclusão dos acrilatos e metacrilatos), um ou mais monómeros modificadores e um ou vários monómeros contendo grupos funcionais num solvente orgânico. Os monómeros

acrilato utilizados para preparar estes polímeros são normalmente acrilatos de alquilo com 4 a 17 átomos de carbono, com preferência para acrilato de 2-etil-hexilo, acrilato de butilo e acrilato de isooctilo. Os monómeros modificadores são tipicamente incluídos para alterar a Tg do polímero. Estes monómeros, tal como acetato de vinilo, acrilato de etilo e metacrilato e metacrilato de metilo são úteis para este fim. O monómero contendo um grupo funcional proporciona locais para reticulação. Os grupos funcionais destes monómeros são preferencialmente, carboxilo, hidroxilo ou combinações destes. Exemplos de monómeros que proporcionam estes grupos são monómero que contém ácido acrílico, ácido metacrílico e hidroxilo, tal como acrilato de hidroxietilo. Os adesivos de poliacrilato são preferencialmente reticulados com um agente reticulante para melhorar as respectivas propriedades físicas (por exemplo, resistência ao escoamento e ao cisalhamento). A densidade de reticulação deve ser baixa, uma vez que elevados graus de reticulação poderão afectar negativamente as propriedades adesivas do copolímero. Encontram-se exemplos de agentes reticulantes descritos na patente norte-americana nº 5,393,529. Os adesivos sensíveis à pressão de solução de poliacrilato estão comercialmente disponíveis sob as designações comerciais GELVA.TM. e DURO-TAK.TM. da 3M.

Os adesivos de poliisobuteno são misturas de PIB de elevado peso molecular (HMW) e PIB de baixo peso molecular (LMW). Estas misturas encontram-se descritas na técnica, por exemplo PCT/US91/02516. O peso molecular de PIB HMW oscilará normalmente entre cerca de 700.000 e 2.000.000 Da, enquanto o do PIB LMW oscilará tipicamente entre 35.000 e

60.000. Os pesos moleculares referidos são o peso molecular médio ponderal. A proporção de peso de PPIB HMW para PIB LMW no adesivo oscilará normalmente entre 1:1 e 1:10. O adesivo PIB incluirá também normalmente um agente colante tal como óleo de polibuteno e elevado tg, resinas alifáticas de baixo peso molecular tal como ESCOREZ™ disponíveis junto da Exxon Chemical. Os polímeros de poliisobutileno encontram-se comercialmente disponíveis com a designação comercial VISTANEX™ da Exxon Chemicals.

Os adesivos de silicone que podem ser utilizados na formação da matriz são tipicamente polidimetil siloxanos ou polidimetildifenil siloxanos de elevado peso molecular. As formulações de adesivos de silicone que são úteis nos pensos transdérmicos encontram-se descritos nas patentes norte-americanas 5 232 702, 4 906 169 e 4 951 522.

Para além do adesivo sensível à pressão e a anagrelide, a matriz irá conter tipicamente quantidades suficientes de intensificadores da permeação para aumentar a permeabilidade da anagrelide através da pele. Exemplos dos intensificadores da permeabilidade cutânea que podem ser incluídos na matriz encontram-se descritos anteriormente. A quantidade de intensificador da permeabilidade incluído na matriz irá depender do(s) intensificador(es) específico(s) utilizado. Na maior parte dos casos, o intensificador irá constituir entre 1 a 20 % em peso da matriz.

A matriz pode conter outros aditivos conforme o adesivo específico utilizado. Por exemplo, podem ser incluídos materiais tal como polivinilpirrolidona (PVP), que inibem a cristalização do fármaco, agentes higroscópicos que melhoram a duração do desgaste ou aditivos que melhora as propriedades físicas (por exemplo caudal a frio) ou

adesivas (por exemplo adesividade, resistência coesiva) da matriz.

Os pensos da divulgação podem ser fabricados utilizando os procedimentos conhecidos na técnica do penso transdérmico. O procedimento irá normalmente envolver a formulação da matriz (isto é mistura do adesivo, fármaco(s), intensificador da permeação e aditivos, se for caso disso), aplicação da matriz no suporte ou camada de revestimento de libertação, removendo o solvente da matriz e aplicando a camada de suporte/revestimento de libertação conforme o caso. Como será evidente para os peritos na especialidade, a composição da matriz com uma quantidade efectiva do fármaco nela dispersa pode ser incorporada em várias construções transdérmicas e por conseguinte, os autores da presente invenção não ficam limitados às formas de realização exemplificadas seguidamente.

Numa outra forma de realização, a anagrelide pode ser administrada por via transdérmica, utilizando um pulverizador transdérmico com dose regulada. Num sistema assim, o doente posiciona apenas uma unidade compreendendo o agente activo contra a pele e activa o comando adequado para pulverizar um pequeno volume exacto do líquido que compreende o agente activo sobre uma área definida de pele. O líquido evapora deixando um depósito resistente à água do qual o fármaco é absorvido no corpo. Por exemplo, pode ser utilizada a tecnologia conhecida por Acrux™.

A administração percutânea ou transdérmica dos agentes farmacologicamente activos tornou-se factível nos anos mais recentes principalmente devido aos veículos que permitem uma maior permeação dos agentes mencionados na superfície do corpo no qual são aplicados. Estes agentes que podem ser

úteis na preparação da formulação transdérmica da presente invenção incluem, sem constituir limitação, dimetilsulfóxido (Patente norte-americana nº 3 551 554); várias azacicloalcan-2-onas monossubstituídas, tal como azona (Patente norte-americana nº 4 562 075, 4 405 616, 4 326 893 e 3 989 816); ésteres de açúcar em combinação com sulfóxido ou óxido de fosfina (Patente norte-americana nº 4 130 667, 4 130 643, 4 046 836, 3 952 099, e 3 896 238); amidas de alquilo de cadeia curta (Patente norte-americana nº 3 472 931); certos sulfóxidos alifáticos (Patente norte-americana nº 3 903 256); uma composição contendo glicerol monooleato, etanol e miristato de isopropilo (Patente norte-americana nº 4 335 115); uma mistura binária de 1-dodecilazaciclo-heptan-2-ona e um composto seleccionado de entre um diol ou uma segunda azacicloalquil-2-ona N-substituída (Patente norte-americana nº 4 557 934) e monolaurato de polietilenoglicol (Patente norte-americana nº 4 568 343). Patentes Nos. US 3 551 554, 4 562 075, 4 405 616, 4 326 893; 3 989 816, 4 130 667, 4 130 643, 4 046 886, 3 952 099, 3 896 238, 3 472 931, 3 903 256, 4 335 115, 4 557 934, e 4 568 343.

Contempla-se a possibilidade de as formulações transdérmicas ou implante da presente divulgação poderem ser úteis para seres humanos e animais, isto é, terão aplicações no domínio médico e veterinário para proporcionar uma absorção percutânea aumentada do agente farmacologicamente activo. Tal como presentemente utilizado, o termo "percutâneo" refere-se à passagem destes agentes através da pele (tipicamente intacta).

As formulações transdérmicas da presente divulgação podem ser administradas utilizando vários dispositivos que

já foram descritos na técnica. Por exemplo, os dispositivos incluem, mas sem constituir limitação o que se encontram descritos nas patentes norte-americanas nº 3,598,122, 3,598,123, 3,710,795, 3,731,683, 3,742,951, 3,814,097, 3,921,636, 3,972,995, 3,993,072, 3,993,073, 3,996,934, 4,031,894, 4,060,084, 4,069,307, 4,077,407, 4,201,211, 4,230,105, 4,292,299, e 4,292,303. As formas de dosagem da presente invenção podem incorporar determinados excipientes farmacologicamente aceitáveis que são convencionais na técnica. Estes incluem, mas sem constituir limitação, agentes gelificantes, bases para cremes e pomadas e semelhantes.

Os compostos encontrar-se-ão nas formas de dosagem reivindicadas em quantidade eficaz. O termo "uma quantidade eficaz" refere-se a uma quantidade calculada para atingir e manter os níveis no sangue que irão produzir o efeito benéfico ou terapêutico desejado no período de tempo desejado. Estas quantidades irão variar conforme a quantidade de agente farmacologicamente activo necessário para atingir o efeito benéfico ou terapêutico desejado, conforme forem utilizados um ou vários pensos em simultâneos a formulação específica do penso, a idade e condição do doente em tratamento e semelhantes. Estas técnicas de titulação da dosagem convencionais, familiares do especialista podem ser utilizadas para determinar a quantidade de uma anagrelide na forma de dosagem farmacêutica final em qualquer situação específica. Tipicamente, uma quantidade eficaz situa-se entre 1 mg e cerca de 100 mg de composto por penso. Mais preferencialmente, a quantidade eficaz situa-se entre 1 mg e cerca de 50 mg de composto. Noutra forma de realização, a

quantidade de anagrelide por penso será ajustada para proporcionar uma dose diária de cerca de 0,5 a 2 mg diários e de preferência entre cerca de 1 a 2 mg diários. A quantidade eficaz pode situar-se entre cerca de 1 mg e cerca de 300 mg de composto para a formulação de penso transdérmico. A quantidade efectivamente contida no penso irá depender dos factores descritos, bem como dos dias de tratamento proporcionados pelo penso.

O composto farmacologicamente activo é administrado por uma técnica conhecida, tal como aplicação do penso contendo o agente mencionado e formulação transdérmica numa superfície do corpo e manter a fonte mencionada na superfície do corpo mencionada numa relação de transmissão do agente e composição.

Uma das formulações transdérmicas da presente invenção utiliza etanol, água, azona e opcionalmente propilenoglicol para intensificar a permeação da anagrelide farmacologicamente. Como indicado anteriormente, a azona é conhecida por ser útil para a intensificação da permeação transdérmica e quimicamente é 1-dodecilazacilo-heptan-2-ona. Azona pode ser preparada como descrito na patente norte-americana nº 4 316 893. As formulações podem também incluir ácido oleico.

A formulação das composições apresentadas pode ser atingida por meio de métodos convencionais, tal como por simples mistura meticulosa de todos os componentes. O técnico irá observar que as composições contendo dióis diferentes do propilenoglicol e álcoois diferentes do etanol (isto é 2-propanol) poderão ser úteis em composições de anagrelide transdérmica como componente da formulação. Na medida em que esta formulação exhibe as características

das actuais composições, estas formulações são consideradas como incluídas no âmbito da presente divulgação.

A presente divulgação proporciona uma formulação de penso transdérmico compreendendo anagrelide como quantidade eficaz do composto da fórmula, entre 0,1 e 10 partes em peso de azona, entre 30 e 69,8 partes de etanol, 29 a 50 partes em peso de água, entre 0 e 30 partes em peso de propilenoglicol e 1 a 5 partes em peso de Klucel HF. Os intervalos preferidos para a formulação incluem 2 a 4 partes em peso de azona, entre 30 a 55 partes em peso de etanol, entre 0 e 20 partes em peso de propilenoglicol, entre 35 e 45 partes em peso e entre 2,5 e 3,5 partes de Klucel HF. Outra forma de realização omite propilenoglicol da formulação.

É apresentado um penso com formulação transdérmica, em que uma quantidade eficaz de anagrelide se encontra intimamente distribuída numa matriz. Uma matriz assim preferida é um adesivo sensível à pressão.

Além disso, é apresentado um penso com formulação transdérmica, compreendendo uma quantidade eficaz de anagrelide e entre cerca de 70 a 99,8 % de adesivo de acrilato. Um intervalo preferido de adesivo acrílico compreende entre cerca de 66 a cerca de 99,8 % em peso de adesivo acrílico. Um outro intervalo preferido de adesivo acrílico compreende entre cerca de 70 a cerca de 98% em peso de adesivo acrílico. Outro intervalo preferido para o adesivo de acrilato situa-se entre cerca de 80 a 98 partes em peso. O adesivo de acrilato encontra-se disponível comercialmente e pode ser adquirido, por exemplo, junto da National Starch and Chemical Corporation, Bridgewater, N.J. 08807, referência do catálogo 80-1054. O adesivo de

acrilato contém tipicamente 48 % de sólidos em 33 % de acetato de etilo/28 % de heptano/34 % de isopropanol/5 % de tolueno em peso. Um intervalo preferido para o adesivo de acrilato situa-se entre cerca de 80 a 98 partes em peso.

Adicionalmente é apresentada uma formulação de penso transdérmico compreendendo uma quantidade eficaz de anagrelide, entre 85 e 97 partes em peso de etanol e entre 2 a 14,9 partes de Klucel HF. Klucel HF é um agente gelificante disponível no comércio. Por exemplo, Klucel HF pode ser adquirido junto da Aqualon. Outros agentes gelificantes apropriados podem ser seleccionados pelo especialista. Os intervalos preferidos para a formulação são 92 a 96 partes em peso de etanol e 2,5 a 3,5 partes de Klucel HF ou outro agente gelificante apropriado. Outro intervalo preferido para estas formulações compreende entre cerca de 93 a 95 partes em peso de etanol e entre cerca de 3 a cerca de 3,5 partes de agente gelificante.

As formulações de penso transdérmico preferidas incluem, mas sem constituir limitação, uma formulação de penso compreendendo uma quantidade eficaz de anagrelide, azona, etanol, água, opcionalmente propilenoglicol e Klucel HF, anagrelide intimamente distribuída numa matriz, anagrelide e um adesivo acrílico, uma anagrelide, etanol e Klucel HF, presentemente descritos.

Numa forma de realização, o tamanho do penso transdérmico ou aplicação cutânea através de um sistema de administração oscila entre 10 cm² e cerca de 100 cm². Numa outra forma de realização, o tamanho do penso transdérmico ou aplicação cutânea através de um sistema de administração oscila entre 30 cm² e cerca de 75 cm². Numa outra forma de realização, o tamanho do penso transdérmico ou aplicação

cutânea através de um sistema de administração oscila entre 40 cm² e cerca de 60 cm². Numa outra forma de realização, o tamanho do penso transdérmico ou aplicação cutânea através de um sistema de administração oscila entre 45 cm² e cerca de 55 cm². Numa outra forma de realização, o tamanho do penso transdérmico ou aplicação cutânea através de um sistema de administração oscila entre 15 cm² e cerca de 55 cm². Numa outra forma de realização, o tamanho do penso transdérmico ou aplicação cutânea através de um sistema de administração oscila entre 20 cm² e cerca de 40 cm².

Os níveis no plasma podem ser determinados utilizando métodos de cromatografia gasosa ou cromatografia líquida (LCMS-MS), familiares dos especialistas. O especialista pode estabelecer as condições apropriadas para a análise por cromatografia gasosa.

Subentende-se que outros intensificadores adequados e substâncias benéficas ao fluxo da substância farmacológica pela pele poderão ser incluídos nas formulações desta divulgação. Intensificadores da penetração, tal como linalol, carvacrol, timol, citral, mentol ou t-anetol. Outros exemplos de intensificadores da permeação incluem, sem constituir limitação ésteres de ácidos gordos da glicerina, tal como ácido cáprico, caprílico, dodecílico, oleico; ésteres de ácido gordo de isossorbida, sucrose, polietilenoglicol; ácido caproil-lactílico ; lauret-2 ; acetato de lauret-2; benzoato de lauret-2; ácido carboxílico de lauret-3; lauret-4; ácido carboxílico de lauret-5; olet-2; oleato piroglutamato de glicerilo; oleato de glicerilo; N-lauril-sarcosina; N-miristoil-sarcosina; N-octil-2-pirrolidona; ácido lauraminopropiónico; polipropilenoglicol-4-lauret-2; lauramida de

polipropilenoglicol-4-lauret-5-dimetil; lauramida dietanolamina (DEA). Os intensificadores preferidos incluem, sem se limitarem a piroglutamato de laurilo (LP), monolaurato de glicerilo (GML), monocaprilato de glicerilo, monocaprato de glicerilo, monooleato de glicerilo (GMO) e monolaurato de sorbitano.

Noutra forma de realização a anagrelide é administrada topicamente na pele por meio de uma pulverização de dose exacta, tal como apresentada na US 6 299 900. Deste modo, nesta forma de realização é apresentado um sistema de administração de fármaco transdérmico compreendendo anagrelide, anagrelide sob forma básica ou um sal farmacologicamente aceitável de anagrelide e pelo menos um intensificador de penetração dérmica, sendo o intensificador de penetração dérmica um protector solar estérico tolerado pela pele e opcionalmente pelo menos um líquido volátil.

De acordo com outro aspecto desta divulgação, é apresentada uma utilização de uma quantidade eficaz de anagrelide, anagrelide sob forma básica ou um sal farmacologicamente aceitável de anagrelide a um doente necessitado da mesma compreendendo a aplicação na superfície dérmica do doente de um sistema de administração de fármaco transdérmico compreendendo anagrelide, anagrelide sob forma básica ou um sal farmacologicamente aceitável de anagrelide e pelo menos um intensificador de penetração dérmica, sendo o intensificador de penetração dérmica um protector solar estérico tolerado pela pele e opcionalmente pelo menos um líquido volátil.

De acordo com outro aspecto da presente divulgação, é apresentado um sistema de administração de fármaco não oclusivo, percutâneo ou transdérmico compreendendo

(i) Uma quantidade eficaz de anagrelide, anagrelide em forma básica ou um sal farmacologicamente aceitável de anagrelide;

(ii) pelo menos um intensificador de penetração dérmica não volátil e

(iii) pelo menos um líquido volátil;

em que o intensificador de penetração dérmico é adaptado para transportar anagrelide, anagrelide sob forma básica ou um sal farmacologicamente aceitável de anagrelide através da superfície dérmica quando o líquido volátil evapora para formar um reservatório ou depósito de uma mistura compreendendo o intensificador de penetração e a anagrelide no interior da superfície. O intensificador de penetração dérmica é de baixa toxicidade, de forma que é tolerado pela superfície dérmica.

Além disso, um outro aspecto desta divulgação proporciona um método de administração de uma quantidade eficaz de anagrelide, anagrelide sob forma básica ou um sal farmacologicamente aceitável de anagrelide a um doente necessitado da mesma, compreendendo a aplicação na superfície dérmica do doente de um sistema de administração de fármaco transdérmico compreendendo

(i) Uma quantidade eficaz de anagrelide, anagrelide em forma básica ou um sal farmacologicamente aceitável de anagrelide;

(ii) pelo menos um intensificador de penetração dérmica não volátil e

(iii) pelo menos um líquido volátil;

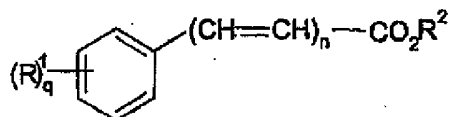
em que o intensificador de penetração dérmico é adaptado para transportar anagrelide, anagrelide sob forma básica ou um sal farmacologicamente aceitável de anagrelide através da superfície dérmica quando o líquido volátil evapora para formar um reservatório ou depósito de uma mistura compreendendo o intensificador de penetração e a anagrelide no interior da superfície.

Num aspecto é apresentada uma utilização de acordo com a presente invenção, em que a administração é efectuada através de um sistema de administração de fármaco transdérmico com uma área de 5 cm² a 100 cm².

Como descrito na US 6,299,900 o sistema não-oclusivo de administração de fármaco não é preferivelmente supersaturado relativamente ao ingrediente activo, neste caso anagrelide, anagrelide sob forma básica ou um sal farmacologicamente aceitável de anagrelide. À medida que o líquido volátil evapora, a composição não-volátil resultante é rapidamente impulsionada para a superfície dérmica. Enquanto é possível que, à medida que o líquido volátil evapora, o intensificador da penetração dérmica não-volátil se torne supersaturado no que respeita à anagrelide, prefere-se, porém, que não ocorra qualquer supersaturação antes do transporte das composições não-voláteis resultantes através da superfície epidérmica.

De preferência, após a aplicação seguinte do sistema de administração de fármaco transdérmico não-oclusivo, o componente volátil evapora e a área de pele relevante fica seca ao toque, de preferência no espaço de 10 minutos, mais preferencialmente no espaço de 3 minutos, mais preferido no espaço de 1 minuto.

De novo, tal como descrito na US 6 299 900, os intensificadores de penetração dérmica preferidos incluem os ésteres da fórmula (I):



em que

R^1 é hidrogénio, alquilo de cadeia curta, alcoxilo de cadeia curta, haleto, hidroxilo ou NR^3R^4 ;

R^2 é um alquilo de cadeia longa;

R^3 e R^4 são cada um independentemente do outro, hidrogénio ou alquilo de cadeia curta ou

R^3 e R^4 conjuntamente com o átomo de azoto ao qual estão ligados formam um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros;

n é 0 ou 1 e

q é 1 ou 2.

Os ésteres preferidos da fórmula (I) incluem para-aminobenzoato alquilo de cadeia longa, dimetilpara-aminobenzoato alquilo de cadeia longa, cinamato alquilo de cadeia longa, metoxicinamato alquilo de cadeia longa ou salicilato alquilo de cadeia longa, por exemplo dimetilpara-aminobenzoato de octilo, para-metoxicinamato de octilo, salicilato de octilo ou salicilato de isoamilo.

Para além dos intensificadores de penetração dérmica da fórmula (I), podem ser empregues intensificadores de penetração dérmica no sistema de administração de fármaco transdérmico não-oclusivo da presente divulgação.

Os líquidos voláteis preferidos da presente divulgação incluem solventes inofensivos tolerados pela pele, tal como

etanol e isopropanol. Um propelente aerossol, tal como éter dimetílico, pode constituir um líquido volátil para os fins da presente divulgação.

Noutra concretização, é apresentada uma combinação útil para o tratamento ou prevenção da trombocitemia em que a formulação transdérmica da presente invenção inclui ainda anagrelide, hidroxíureia, P32, busulfano, aspirina, clopidogrel, dipiradamole, ticlopidina e interferão α .

As combinações referidas anteriormente podem ser adequadamente apresentadas para utilização sob a forma de uma formulação farmacêutica e, assim, as formulações farmacêuticas compreendendo uma combinação como anteriormente definida, em conjunto com um veículo farmacêuticamente aceitável compreendem assim mais um aspecto da divulgação.

Os componentes individuais destas combinações podem ser administrados seja sequencialmente seja simultaneamente em formulações farmacêuticas separadas ou combinadas.

Quando o composto é utilizado em combinação com um segundo agente terapêutico, a dose de cada composto tanto pode ser a mesma como diferente daquela que é utilizada quando o composto é empregue isoladamente. Os especialistas na técnica terão imediatamente noção das doses apropriadas.

A proporção entre os compostos da presente invenção e o segundo agente terapêutico será imediatamente apreciada pelos peritos na especialidade. Por exemplo, pode-se utilizar cerca de 1:1 a cerca de 1:50 de compostos da divulgação:segundo agente terapêutico. Noutra forma de realização, pode-se utilizar cerca de 1:1 a cerca de 1:30 de compostos da divulgação:segundo agente terapêutico. Noutra forma de realização, pode-se utilizar cerca de 1:1 a

cerca de 1:20 de compostos da divulgação:segundo agente terapêutico. Noutra forma de realização, pode-se utilizar cerca de 1:1 a cerca de 1:15 de compostos da divulgação:segundo agente terapêutico. Noutra forma de realização, pode-se utilizar cerca de 1:1 a cerca de 1:10 de compostos da divulgação:segundo agente terapêutico. Noutra forma de realização, pode-se utilizar cerca de 1:1 a cerca de 1:5 de compostos da divulgação:segundo agente terapêutico. Noutra forma de realização, pode-se utilizar cerca de 1:1 a cerca de 1:3 de compostos da divulgação:segundo agente terapêutico. Se for adicionado mais um agente terapêutico as proporções serão ajustadas em conformidade.

Os exemplos seguintes são apresentados para ilustrar a várias concretizações da presente invenção mas não devem ser encarados como limitadores do âmbito.

EXEMPLO 1

Formulação transdérmica base livre

Uma amostra de 0,5 g de anagrelide é dissolvida numa quantidade adequada de etanol (100 %). Uma amostra de 0,75 g de azona e uma aliquota de 5,0 g de propilenoglicol são adicionadas à mistura de etanol com agitação. Uma amostra de 10 g de água é adicionada à mistura. Finalmente, adiciona-se 0,75 g de Klucel à mistura e agita-se até o Klucel estar disperso. A mistura é deixada repousar durante 24 horas. Uma amostra de 2,0 g da formulação preparada como descrito é dispensada por seringa para dentro de um sistema adesivo transdérmico de tipo reservatório.

EXEMPLO 2

Formulação transdérmica sem polietilenoglicol

Uma amostra de 0,5 g de anagrelide é dissolvida numa quantidade adequada de etanol (100 %). Uma amostra de 0,79 g de azona é adicionada à mistura de etanol com agitação. Uma amostra de 11,29 g de água é adicionada à mistura. Finalmente, adiciona-se 0,79 g de Klucel à mistura e agita-se até o Klucel estar disperso. A mistura é deixada repousar durante 24 horas. Uma amostra de 2,0 g da formulação preparada como descrito é dispensada por seringa para dentro de um sistema adesivo transdérmico de tipo reservatório.

EXEMPLO 3**Anagrelide transdérmica em adesivo acrílico**

Uma amostra de 600 mg de anagrelide é dissolvida em 41,6 g de adesivo acrílico sensível à pressão (referência do catálogo 80-1054, National Starch and Chemical Corporation, Bridgewater, N.J. 08807). A mistura é agitada durante 2 horas num moinho de três rolos. A mistura é aplicada no sentido do comprimento de um revestimento de libertação com 3 mil de espessura, utilizando uma máquina de revestimento proporcionando um intervalo de 20 mil. O intervalo de 20 mil proporciona um revestimento com 20 mil de espessura eficaz da formulação no revestimento de libertação. A amostra é deixada secar ao ar durante 24 horas. A amostra é laminada em suporte de poliéster.

EXEMPLO 4**Anagrelide transdérmica em gel**

Uma amostra de 1,0 g de anagrelide é dissolvida numa quantidade adequada de etanol (100 %). Depois adiciona-se

uma amostra de 1,5 g de agente gelificante Klucel à solução e agita-se até ficar disperso. O gel é deixado repousar durante 24 horas. Uma amostra de 2,0 g da formulação preparada como descrito é dispensada por seringa para dentro de um sistema adesivo transdérmico de tipo reservatório.

EXEMPLO 5

Duro-Tak 87-2287 é uma solução de adesivo poliacrilato disponibilizado pela National Starch and Chemical Co. A sua composição monomérica é: Acetato de vinilo, acrilato de 2-etil-hexilo, acrilato de hidroxietilo e metacrilato de glicidilo. Contém um agente reticulante. Está disponível como solução de sólidos a 50% em acetato de etilo.

São preparadas misturas de Duro-Tak 87-2287, 0,26 % de reticulante de acetilacetato de alumínio, 6 % de anagrelide e vários intensificadores de permeação, compreendendo cada sistema, respectivamente, um de entre: Piroglutamato de laurilo (9 % em peso), monocaprilato de glicerol (10 % em peso) ou monocaprato de glicerol (5 % em peso). Estas misturas são curadas e vertidas numa camada de 100 micrones de espessura (húmido) sobre um suporte de poliéster 1022 da 3M e secas.

EXEMPLO 6

Silicone 4202 é um adesivo de polidimetilsiloxano da Dow Coming. É misturado com anagrelide, 7 % PVP (K30 da BASF; dissolvido em n-propanol) e vários intensificadores compreendendo cada sistema respectivamente um de: Piroglutamato de laurilo (9 % em peso), monocaprilato de glicerol (10 % em peso) ou monocaprato de glicerol (5 % em

peso). Estas misturas vertidas numa camada de 100 micrones de espessura (húmido) sobre um suporte de poliéster 1022 da 3M e secas.

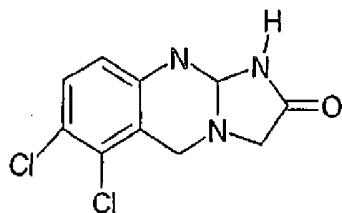
EXEMPLO 7

Soluções PIB são preparadas por meio de dissolução de VISTANEX L100, Vistanex LM-MS-LC, e polibuteno (Indopol H1900) em hexano. São preparadas suspensões de PVP-CLM, anagrelide e vários intensificadores em etanol/acetato de etilo. Os intensificadores compreendem um ou vários dos seguintes, tioglicerol (2 a 4 % em peso), ácido oleico (4 % em peso), laurato de metilo (10 a 15 % em peso) e monolaurato de propilenoglicol. A solução PIB foi adicionada às suspensões de fármaco e as misturas resultantes foram meticulosamente misturadas. Estas misturas vertidas numa camada de 10 mil de espessura (húmido) sobre suportes de libertação e secas a 70 °C por min. Laminou-se suporte de Saranex 2015 para o subconjunto.

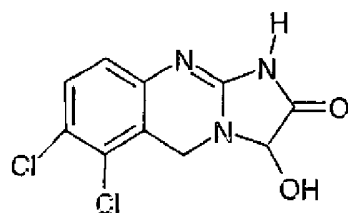
EXEMPLO 8 Comparação entre o modo de administração oral, intravenoso e transdérmico da anagrelide no porco chinês.

Os níveis de anagrelide e metabolito A no plasma foram medidos num estudo com porcos chineses na sequência de administração oral, intravenosa e transdérmica de anagrelide.

As estruturas químicas da anagrelide e Metabolito A são apresentadas em seguida: Anagrelide:



Metabolito A



A biodisponibilidade comparativa de anagrelide na sequência da administração oral de 1 mg ou a aplicação dérmica de uma solução saturada em ~ 45 cm² de área superficial das costas foi avaliada em três porcos chineses. Foram administradas cápsulas (2x0,5 mg) de AgrylinR padrão por via oral a animais em jejum, enquanto a formulação dérmica era uma solução saturada do fármaco em 5 % (v/v) de ácido oleico em propilenoglicol.

As concentrações no plasma de anagrelide e respectivos metabolitos foram determinadas por um teste LC-MS/MS validado. Os parâmetros farmacocinéticos foram calculados por métodos não-compartimentais, utilizando WinNonlin.

O fármaco administrado por qualquer uma das vias teve como resultado uma exposição comprável à anagrelide embora os perfis de concentração-tempo tenham sido marcadamente diferentes. A velocidade de absorção foi mais lenta e a concentração máxima no plasma inferior (50 %) na sequência da aplicação dérmica e, continuando o contraste com a via oral houve apenas um declínio limitado nas concentrações

(50 %) póstico antes da eliminação da dose residual em 24h. O rápido declínio das concentrações após a eliminação confirmou a conclusão de que a absorção tópica prosseguir ao longo do período de aplicação.

O fluxo dérmico médio foi estimado como sendo 197 ng/cm²/h.

Este quadro resume o estudo e resultados

Estudos em porcos chineses (n=3)

Via/dose/formulação	C _{max}	C _{max}	AUC	AUC
	(ng/ml)	(ng/ml)	(ng.h/ml)	(ng.h/ml)
	Anagrelide	Metabolito A	Anagrelide	Metabolito A
Oral 1 mg/cápsula	1,45	0,75	10,3	6,8
Intravenosa 1mg/propilenoglicol	87,1	2,79	50,7	7,1
Dérmica 5 % OA em PG	0,69	0,27	10,8	4,1

Os resultados encontram-se igualmente apresentados na figura 1.

EXEMPLO 9 Actividade PDEIII do metabolito A

A inibição da PDE III, a qual está presente no miocárdio, causa um aumento tanto na força como na taxa de contractibilidade cardíaca. Estes são os efeitos secundários indesejáveis para um agente de redução de plaquetas. A actividade PDE III tanto do anagrelide como do metabolito A foi avaliada por métodos padrão. O Metabolito A é 40X mais potente que o anagrelide.

EXEMPLO 10 Estudos farmacocinéticos sobre o anagrelide

Estudos clínicos PK limitados anteriores mostraram que após administração oral de anagrelide existe um potencial

para exposição significativa ao metabolito A cardiactivo potente. Enquanto este composto contribui sem dúvida para a acção terapêutica antiplaquetária da anagrelide, com o qual é equipotente, é cerca de 40 vezes mais potente como um agente cardiovascular. Um estudo num total de 38 voluntários masculinos saudáveis fornece provas da extensão da exposição a este metabolito conforme apresentado na tabela seguinte:

Sumário dos parâmetros farmacocinéticos médios do anagrelide em voluntários após uma dose única do fármaco

Composto	Parâmetros farmacocinéticos médios \pm RSD (%)				
	Dose/N	AUC _{0-1n} \pm PSD (%) (ng·h/mL)	C _{max} \pm RSD (%) (ng/mL)	T _{max} \pm RSD (%) (horas)	t _{1/2} \pm RSD (%) (horas)
Anagrelide	1 mg (38)	11,1 \pm 37,6	4,99 \pm 74,4	1,3 \pm 53,8	1,5 \pm 49,8
Metabolito A	1 mg (38)	18,0 \pm 35,6	5,47 \pm 56,9	1,28 \pm 58,1	2,5 \pm 28,7

Além disso, os dados em doentes que sofrem de doença mieloproliferativa apresentaram de forma constante que ocorre uma exposição ainda maior a este metabolito comparativamente ao fármaco progenitor, estando a proporção de metabolito para AUC do fármaco próxima de 3:1. Isto é apresentado no quadro seguinte:

Sumário dos parâmetros farmacocinéticos médios de BCH24426 em doentes após doses múltiplas do fármaco

Composto	Parâmetros farmacocinéticos médios \pm RE				
	N	*AUC _{0-t} \pm RE (ng·h/mL)	C _{max} \pm RE (ng/mL)	T _{max} \pm RE (horas)	t _{1/2} \pm RE (horas)
Anagrelide	18	18,64 (5,28)	5,31 (1,33)	2,00 (0,32)	2,89 (0,73)
Metabolito A	18	48,89 (17,90)	7,61 (1,63)	2,25 (0,28)	4,27 (0,56)
*AUC em comparação com o intervalo de dosagem					

EXEMPLO 11 Estudos cardiovasculares sobre o Metabolito

A

Estudos in vitro anteriores já demonstraram a comparativamente maior potência do metabolito A (40 vezes) relativamente à anagralide como um inibidor de PDEIII. Foi conduzido um estudo num grupo maior de cães comparando o metabolito A com milrinone inotrópico de referência padrão. Foram usados um total de 12 animais neste estudo o qual mostrou que o metabolito A é igual quantitativamente a milrinone nos seus efeitos no sistema cardiovascular mas consideravelmente muito mais potente. As conclusões essenciais destas áreas de trabalho são as seguintes:

- O Metabolito A e o milrinone causam um aumento dependente da dose no ritmo cardíaco; o aumento máximo médio no grupo do Metabolito A foi -66 b.p.m. e o do milrinone foi -76.
- O Metabolito A e o milrinone produzem uma redução dependente da dose na pressão sanguínea média, com uma redução máxima de cerca de 30 mmHg, apesar do Metabolito A ter sido 10 x mais potente do que o milrinone.

O Metabolito A aumentou (+)dP/dt max (uma medida de contractilidade) o qual foi bem sustentado e em grande

parte dependente da dose. O milrinone causa aumentos dependentes da dose na $(+)dP/dt$ max, mas eles não foram bem sustentados. A imagem com $(+)dP/dt_{40}$ foi amplamente semelhante.

- Nenhum dos compostos teve um efeito profundo nos fluxos sanguíneos femoral, carotídeo ou renal isto é o fluxo sanguíneo para estes leitos vasculares foi amplamente sustentada apesar do queda na pressão sanguínea, implicando um aumento na condutância vascular nestes leitos.

Estes efeitos cardiovasculares são aqueles a serem esperados de um inibidor PDEIII e são consistentes com o perfil de evento adverso observado em alguns doentes tratados com anagrelide e apoiam a crença de que este metabolito é realmente responsável por aqueles efeitos secundários observados. Assim espera-se que a redução da proporção deste metabolito por administração transdérmica reduza significativamente o perfil de efeitos secundários deste fármaco.

EXEMPLO 11 Estudos não clínicos adicionais para avaliar a eficácia da exposição continuada de baixo nível ao anagrelide

Estudos anteriores nos porcos chineses mostraram que a aplicação transdérmica de anagrelide leva a exposições mais baixas mas sustentadas ao fármaco e a uma proporção mais reduzida do metabolito comparativamente à administração oral a qual é potencialmente benéfica na minimização de efeitos CVS do próprio fármaco. No entanto era necessária confirmação de que a resposta terapêutica, isto é a redução de plaquetas, não seria afectada de maneira adversa.

De modo a confirmar que exposições de nível contínuo inferior - em contraste com os picos mais altos de plasma regulares e através de administração oral associada - ainda eram eficazes na redução de plaquetas sanguíneas. Foi calculado que a taxa de fluxo provável máxima através da pele humana podia dar azo a uma Cav de ~3-4ng/ml. Era portanto importante demonstrar que a este nível era possível conseguir redução adequada na formação megacariocítica.

De modo a simular uma entrega transdérmica de anagrelide em cultura, as células CD34+ que tinham sido expandidas durante 4 dias na presença de 40 ng/ml de trombopoietina foram tratados durante 8 dias adicionais por exposição continuada a uma concentração de 4 ng/ml de anagrelide (~13 nM). As células foram colhidas para análise após 4 a 8 dias após o início do tratamento com o fármaco (culturas do dia 8 e dia 12, respectivamente). Conforme apresentado na Figura 2 nas culturas do dia 8, não foi detectado nenhum efeito do anagrelide. Em contraste nas culturas do dia 12 o tratamento com anagrelide causou uma redução estatística significativa no número de megacariócitos (77 ± 5 % de controlo, $p= 0,038$, $n=3$). De maneira semelhante, em culturas paralelas, a dose única de 40 ng/ml de anagrelide (~133 nM) não apresentou nenhum efeito nas culturas do dia 8 mas causaram uma inibição significativa nas culturas do dia 12 (68 ± 4 % se controlo, $p= 0,015$, $n=3$).

Estes resultados confirmam a eficácia provável da exposição de baixo nível continuada no homem (até cerca de 4ng/ml) na redução da produção de megacariócitos e consequentemente no número de plaquetas.

Exemplo 12 Estudos de permeação do anagrelide a partir de soluções saturadas do fármaco em formulações diferentes através da epiderme humana.

MÉTODOS

FORMULAÇÕES:

Foram preparadas soluções saturadas de anagrelide em:

1. 5% álcool laurílico em miristato de isopropilo (LA em IPM)
2. 2 % de ácido oleico em propilenoglicol (OA em PG)
3. 0,5% de ácido oleico em propilenoglicol
4. 5% de monooleato de glicerilo em miristato de isopropilo (GMO em IPM)
5. 5% de laurato de glicerilo em miristato de isopropilo (GLA em IPM)
6. Formulação 1:
 - Labrasol 53,5 %
 - Plurol Oleico 13,4%
 - Labrafac Lipófilo 15 %
 - Propilenoglicol 18%
7. Formulação 2:
 - Labrafil M 1944CS 13,2%
 - Labrafac Lipófilo 31,8 %
 - Labrasol 32,5 %
 - Flurool Oleico 13,5%
 - Água 9,0
8. Transcutol
9. Miristato de isopropilo (IPM)
10. Triacetina
11. 5% de ácido oleico em propilenoglicol (PG)
12. 70:30 (v/v) de dimetilsulfóxido: propilenoglicol

Método de validação analítico

Foi estabelecido um método analítico usando HPLC com detecção UV para o anagrelide. Foram geradas curvas de calibração de 6 pontos sobre o intervalo de 0,2-2 µg/ml para cada execução analítica e a precisão foi confirmada em cada ocasião fazendo pelo menos 7 injeções réplicas do padrão mais elevado. Dão-se seguidamente detalhes do equipamento e métodos usados.

Equipamento HPLC

Coluna: coluna carregada de 5 µm ODS de fase inversa Apex (250 x 4,6 mm)

Bomba: Thermo Separation Products Spectra Series P100

Amostrador automático: Thermo Separation Products Spectra SERIES AS100

Detector: Thermo Separation Products SpectraSERIES UV100

Integrador: Thermo Separation Products ChromJet

Condições de cromatografia:

Fase móvel: Acetonitrilo - 0,025M de fosfato (KH₂PO₄) (50:50)

A fase móvel foi desgaseificada por um filtro Millipore antes da utilização.

Temperatura da coluna: Ambiente

Caudal: 0,5 mL por minuto

Volume de injeção: 20 µL

Comprimento de onda: 255nm

Tempo de retenção: ~6.8 minutos

Medidor do pH: Electronics Instruments Limited (Kent) Modelo n°. 7065.

Preparação de soluções padrão de calibração

Foi utilizada uma solução mãe contendo 10 mg de anagrelide em 500 ml de acetonitrilo:água (60:40) para gerar os padrões de calibração. A temperatura foi aumentada até cerca de 50 °C para garantir dissolução completa. As diluições foram realizadas a partir da solução mãe para se obter concentrações entre 0,2 a 2 µg/mL. Os padrões foram analisados com o procedimento HPLC mencionado anteriormente. Obteve-se um coeficiente de correlação de 0,9991.

A fiabilidade do sistema HPLC foi estabelecida antes de cada execução mediante análise da mesma concentração do fármaco sete vezes. Obteve-se tipicamente um coeficiente de correlação de cerca de 0,7 %.

Preparação da epiderme humana

A epiderme humana foi preparada pela técnica de separação por calor (A.M. Kligman e E Christophers, *Preparation of isolated sheets of human stratum corneum*, Arch Dermatol., vol. 88, 70-73 (1963). Aqueceu-se água a 60 °C numa placa eléctrica e a pele foi imersa na água a esta temperatura durante 1 minuto. A pele foi depois removida da água e a epiderme foi cuidadosamente retirada com pinças rombas. Teve-se o cuidado de não abrir quaisquer buracos neste processo. O tecido epidérmico foi colocado sobre papel de filtro com o *stratum corneum* para cima. As amostras foram depois colocada em congelador.

Células de difusão

Foram utilizadas células de difusão de vidro horizontais de tipo Franz. O meio receptor foi mantido a 37 °C com termóstato para representar a temperatura do corpo. Existirá um gradiente térmico através da membrana e solução aplicada, mas este deverá simular as condições "em uso".

Nestas condições a temperatura da superfície da pele era 32 °C.

As amostras de pele foram descongeladas de um dia para o outro antes da utilização. As membranas da epiderme foram cortadas ao tamanho certo e foram colocadas entre as duas metades das células. Foi utilizada gordura de alto vácuo para selar os dois compartimentos. A célula foi mantida unida com um suporte de metal. O braço receptor foi fechado utilizando protecções de vidro para prevenir a evaporação. O compartimento dador foi tapado para prevenir qualquer evaporação da solução dadora.

O meio receptor foi introduzido primeiro e equilibrado durante 1 hora. Aplicou-se um 1 mL de solução saturada com fármaco excedentário no compartimento dador. O fármaco excedentário foi utilizado para garantir que não há esgotamento do fármaco durante a experiência. O momento de início foi registado como sendo o momento de aplicação das soluções.

A pontos de amostragem definidos (12, 24, 30, 36 e 48 horas) removeu-se 200 µL da fase receptora de cada célula de difusão para análise da anagrelide e substituiu-se por um equivalente de solução de fase receptora fresca, pré-aquecida a 37 °C.

Para cada solução foram testadas seis réplicas. Foi também examinado um controlo (sem qualquer formulação aplicada no compartimento dador).

RESULTADOS

Constatou-se que a anagrelide permeia até certo ponto de todas as soluções. Constatou-se que a permeação a 24 h foi a mais elevada para anagrelide em etanol (0,9 µ/cm²)

seguido pelo fármaco em propilenoglicol ($0,5 \mu\text{g}/\text{cm}^2$) e depois em glicerol ($0,04 \mu\text{g}/\text{cm}^2$).

Constatou-se que a anagrelide permeia até certo ponto de todas as soluções. Constatou-se que a permeação a 24 h foi a mais elevada para anagrelide em 2% OA em PG ($8,9 \mu\text{g}/\text{cm}^2$), 5% GMO em IPM ($5,7 \mu\text{g}/\text{cm}^2$) e 5 % GLA em IPM ($5,2 \mu\text{g}/\text{cm}^2$). A permeação do "padrão de ouro" sugerido, anagrelide em 70:30 DMSO:PG foi semelhante às taxas de permeação mais elevadas atingidas ($8,4 \mu\text{g}/\text{cm}^2$). Os resultados são apresentados no seguinte quadro:

Anagrelide permeada a 24 horas de diferentes soluções		
solvente	Quant permeada ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	SD
Glicerol	004	003
etanol	09	05
GP	05	04
IPM	15	07
Transcutol	00	0
Triacetina	00	0
5 % OA em PG	44	1
2 % OA em PG	89	15
0,5% OA em PG	05	03
5% GMO em IPM	57	
5% GLA em IPM	52	11 05
5% LA em IPM	05	02
Formulação 1:	21	04
Formulação 2:	15	06
70:30 DMSO:PG	84	3

Constatou-se que a anagrelide permeia até certo ponto de todas as soluções. Constatou-se que a quantidade permeada a 24 h foi a mais elevada para anagrelide em 5% OA em PG (4,4 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$) seguido pelo fármaco em IPM (1,5 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$) e depois em glicerol (0,04 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$). Os resultados são apresentados no seguinte quadro:

Quantidade de solvente permeado a 24 h ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	SD	
Glicerol	004	003
Etanol	09	05
GP	054	04
IPM	15	07
Transcutol	0	0
Triacetina	0	0
5 % OA em PG	44	1

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

Esta lista das referências citadas pelo requerente serve apenas para conveniência do leitor. Não faz parte do documento da patente europeia. Apesar da compilação cuidadosa das referências, os erros ou as omissões não podem ser excluídos e o IEP rejeita toda a responsabilidade a este respeito.

Documentos de patente citados na descrição:

US 3932407 A [0003] [0008] [0063]
US RE31617 E [0003] [0008]
WO 9309794 A [0005]
US 5306709 A [0005]
US 5801245 A [0063]
US 6388073 B [0063]
US 5393529 A [0070]
US 9102516 W [0071]
US 5232702 A [0072]
US 4906169 A [0072]
US 4951522 A [0072]
US 3551554 A [0077]
US 4562075 A [0077]
US 4405616 A [0077]
US 4326893 A [0077]
US 3989816 A [0077]
US 4130667 A [0077]
US 4130643 A [0077]
US 4046836 A [0077]
US 3952099 A [0077]
US 3896238 A [0077]
US 3472931 A [0077]

US 3903256 A [0077]
US 4335115 A [0077]
US 4557934 A [0077]
US 4568343 A [0077]
US 4046886 A [0077]
US 3598122 A [0079]
US 3598123 A [0079]
US 3710795 A [0079]
US 3731683 A [0079]
US 3742951 A [0079]
US 3814097 A [0079]
US 3921636 A [0079]
US 3972995 A [0079]
US 3993072 A [0079]
US 3993073 A [0079]
US 3996934 A [0079]
US 4031894 A [0079]
US 4060084 A [0079]
US 4069307 A [0079]
US 4077407 A [0079]
US 4201211 A [0079]
US 4230105 A [0079]
US 4292299 A [0079]
US 4292303 A [0079]
US 4316893 A [0082]
US 6299900 B [0092] [0097] [0099]

Literatura, não relacionada com patentes, citada na
descrição:

E.C. Storen et al. *Blood*, 2001, vol. 97 (4), 863-866
[0005]

Handbook of Pressure Sensitive Adhesive Technology. Van
Nostrand, 1989 [0069]

A.M. Kligman ; E Christophers. Preparation of isolated
sheets of human stratum corneum. Arch Dermatol., 1963, vol.
88, 70-73 [0149]

Lisboa, 2/07/2010

REIVINDICAÇÕES

1. Utilização de um agente de anagrelide na forma seleccionada de entre anagrelide, anagrelide sob forma básica ou um sal farmacêuticamente aceitável de anagrelide na preparação de um medicamento destinado ao tratamento ou prevenção de trombocitemia num indivíduo, em que o modo de administração é através de implantes, sublingual, absorção pré-gástrica, pessário, supositório, administração transdérmica, spray nasal, absorção inalada ou administração tópica.
2. Utilização de acordo com a reivindicação 1, em que o agente de anagrelide é administrado por meio de contacto de uma área cutânea com o agente anagrelide formulado com intensificadores da permeação dérmica.
3. Utilização de acordo com a reivindicação 1, em que o modo de administração é transdérmico.
4. Utilização de acordo com a reivindicação 1, em que o modo de administração é subdérmico.
5. Utilização de acordo com a reivindicação 3, em que o agente de anagrelide se encontra sob a forma de uma formulação em reservatório ou sob a forma de uma formulação em monocamada compreendendo o agente de anagrelide e pelo menos um adesivo ou sob a forma de uma formulação de camada múltipla em que pelo menos uma camada da formulação de camada múltipla compreende o

- agente de anagrelide e pelo menos um adesivo ou sob a forma de uma formulação em matriz.
6. Utilização de acordo com a reivindicação 1, em que a trombocitemia está associada a trombocitemia essencial (ET), leucemia mielógena crónica (CML), policitemia vera (PV), metaplasia mielóide agnogénica (AMM) ou anemia falciforme (SCA).
 7. Utilização de acordo com a reivindicação 1, em que o agente de anagrelide é administrado numa quantidade de 0,01 a 20 mg/kg/dia.
 8. Utilização de acordo com a reivindicação 3, em que o agente de anagrelide é administrado sob a forma de uma formulação de implante com matriz.
 9. Utilização de acordo com a reivindicação 4, em que o agente de anagrelide é administrado sob a forma de uma formulação de implante com matriz.
 10. Utilização de acordo com a reivindicação 1, em que o agente de anagrelide é administrado topicamente na epiderme sob a forma de uma pomada, creme ou loção.
 11. Utilização de acordo com a reivindicação 3, em que o agente de anagrelide se encontra sob a forma de uma composição que inclui ainda pelo menos um intensificador da permeação dérmica.

12. Utilização de acordo com a reivindicação 11, em que o pelo menos um intensificador da penetração é linalol, carvacrol, timol, citral, mentol ou t-anetol.
13. Utilização de acordo com a reivindicação 3, em que a administração é efectuada via um penso transdérmico com um sistema em monocamada de fármaco no adesivo, compreendendo uma composição contendo o agente de anagrelide, quaisquer excipientes opcionais e pelo menos um adesivo de contacto cutâneo que é combinado com uma única película de suporte;
- ou a administração é efectuada via um penso transdérmico com um sistema de camada múltipla de fármaco no adesivo em que:
- (a) o sistema inclui pelo menos duas camadas distintas compreendendo o agente de anagrelide e pelo menos um adesivo e uma membrana entre pelo menos duas camadas ou
 - (b) o sistema inclui pelo menos duas camadas distintas compreendendo o agente de anagrelide e pelo menos um adesivo e uma única película de suporte ou
- a administração é efectuada via um penso transdérmico com um sistema de reservatório transdérmico compreendendo um compartimento de líquido contendo uma solução ou suspensão do agente de anagrelide, um revestimento de libertação e entre o revestimento de libertação e o compartimento líquido uma membrana semi-permeável e pelo menos um adesivo;
- ou a administração é efectuada através de um penso transdérmico com um sistema de matriz, compreendendo uma

matriz semi-sólida contendo uma solução ou suspensão do agente de anagrelide em contacto directo com um revestimento de libertação e um componente de adesão à pele incorporado numa camada superior, que forma uma configuração concêntrica em torno da matriz semi-sólida ou a administração é efectuada através de um penso transdérmico contendo o agente de anagrelide intimamente distribuído numa matriz.

14. Utilização de acordo com a reivindicação 3, em que a administração é efectuada através de um penso transdérmico contendo 1 mg a 100 mg do agente de anagrelide por penso.
15. Utilização de acordo com a reivindicação 3, em que o penso transdérmico contém um adesivo acrílico.
16. Utilização de acordo com a reivindicação 15, em que a composição contém 66 a 99,8 % em peso de adesivo acrilato.
17. Utilização de acordo com a reivindicação 3, em que o penso transdérmico contém uma quantidade do agente de anagrelide, azona, etanol, água, opcionalmente propilenoglicol e agente gelificante.
18. Utilização de acordo com a reivindicação 17, em que a administração é por penso transdérmico compreendendo uma quantidade do agente de anagrelide, 0,1 e 10 partes em peso de azona, entre 30 e 69,8 partes de etanol, 29 a 50 partes em peso de água, entre 0 e 30 partes em peso de

propilenoglicol e 1 a 5 partes em peso de agente gelificante.

19. Utilização de acordo com a reivindicação 3, em que a administração é efectuada através de um penso transdérmico contendo agente de anagrelide, etanol e agente gelificante.

20. Utilização de acordo com a reivindicação 19, em que a administração é efectuada através de um penso transdérmico contendo uma quantidade de agente de anagrelide, 85 a 97 partes em peso de etanol e 2 a 14,9 partes de agente gelificante.

21. Utilização de acordo com a reivindicação 3, em que a administração é efectuada através de um penso transdérmico com uma área entre 5 cm² e 100 cm².

22. Utilização de um agente de anagrelide sob a forma seleccionada de entre anagrelide, anagrelide sob forma básica ou um sal farmacologicamente aceitável de anagrelide na preparação de um medicamento destinado à redução da contagem plaquetária num doente em que o modo de administração é por implantes, sublingual, absorção pré-gástrica, pessário, supositório, administração transdérmica, spray nasal, absorção inalada ou administração tópica.

23. Utilização de um agente de anagrelide sob a forma seleccionada de entre anagrelide, anagrelide sob forma básica ou um sal farmacologicamente aceitável de

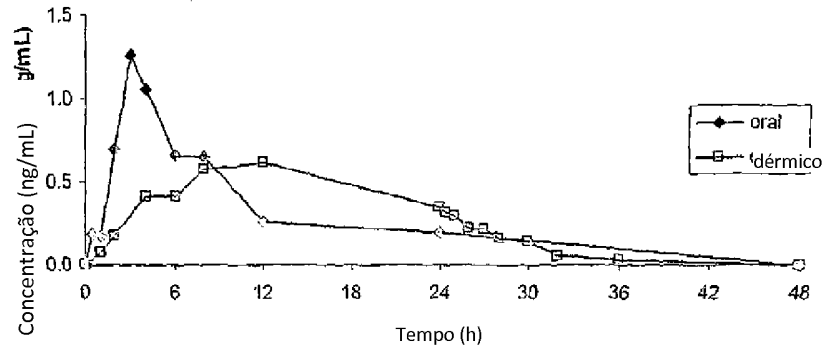
anagrelide na preparação de um medicamento destinado à redução dos efeitos secundários associados à administração oral de anagrelide, em que o modo de administração é por implantes, sublingual, absorção pré-gástrica, pessário, supositório, administração transdérmica, spray nasal, absorção inalada ou administração tópica.

Lisboa, 2/07/2010

Figura 1

Perfis plasmáticos médios de concentração-tempo de anagrelide e metabolito A após 1 mg por via oral e após aplicação dérmica de uma solução saturada durante 24 h.

Anagrelide oral vs. dérmica (n=3)



Metabolito A animal, oral vs. dérmico

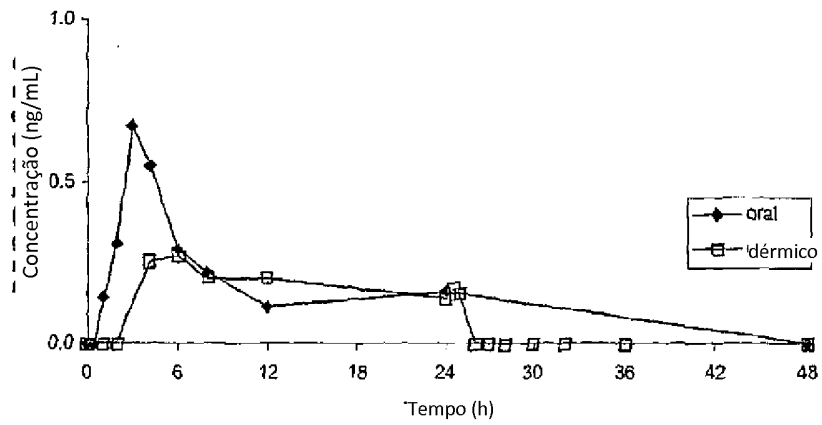


Figura 2 Eficácia da exposição contínua de baixo-nível à anagrelide.

