

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2001.12.20	(73) Titular(es): SUPERMUS PHARMACEUTICALS, INC. 1550 EAST GUDE DRIVE ROCKVILLE, MD 20850 US
(30) Prioridade(s): 2000.12.20 US 741548	
(43) Data de publicação do pedido: 2003.10.15	(72) Inventor(es):
(45) Data e BPI da concessão: 2014.10.15 008/2015	(74) Mandatário: ANTÓNIO INFANTE DA CÂMARA TRIGUEIROS DE ARAGÃO RUA DO PATROCÍNIO, Nº 94 1399-019 LISBOA PT

(54) Epigrafe: **FORMAS DE DOSAGEM FARMACÊUTICA DE LIBERTAÇÃO SUSTIDA COM PERFIS DE DISSOLUÇÃO DEPENDENTES DE PH MINIMIZADO**

(57) Resumo:
COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO, PELO MENOS, UM AGENTE FARMACEUTICAMENTE ACTIVO QUE É DEPENDENTE DE PH, PELO MENOS, UM AGENTE DE LIBERTAÇÃO SUSTIDA NÃO DEPENDENTE DE PH E, PELO MENOS, UM AGENTE DEPENDENTE DE PH QUE AUMENTA A TAXA DE DISSOLUÇÃO DO, PELO MENOS UM, AGENTE FARMACEUTICAMENTE ACTIVO A UM PH EM EXCESSO DE 5,5. ESSAS COMPOSIÇÕES POSSUEM PERFIS DE DISSOLUÇÃO DEPENDENTES DE PH MINIMIZADO OU PERFIS DE DISSOLUÇÃO INDEPENDENTES DE PH.

RESUMO

"FORMAS DE DOSAGEM FARMACÊUTICA DE LIBERTAÇÃO SUSTIDA COM PERFIS DE DISSOLUÇÃO DEPENDENTES DE PH MINIMIZADO"

Composição farmacêutica compreendendo, pelo menos, um agente farmacologicamente activo que é dependente de pH, pelo menos, um agente de libertação sustentada não dependente de pH e, pelo menos, um agente dependente de pH que aumenta a taxa de dissolução do, pelo menos um, agente farmacologicamente activo a um pH em excesso de 5,5. Essas composições possuem perfis de dissolução dependentes de pH minimizado ou perfis de dissolução independentes de pH.

DESCRIÇÃO

"FORMAS DE DOSAGEM FARMACÊUTICA DE LIBERTAÇÃO SUSTIDA COM PERFIS DE DISSOLUÇÃO DEPENDENTES DE PH MINIMIZADO"

Esta invenção refere-se a composições farmacêuticas. Mais particularmente, esta invenção refere-se a composições farmacêuticas possuindo um perfil de dissolução independente de pH ou um dependente de pH minimizado. Em particular, essa composição inclui, pelo menos, um agente farmacologicamente activo que possui um perfil de solubilidade dependente de pH, pelo menos, um agente de libertação sustentada não dependente de pH e, pelo menos, um agente dependente de pH que aumenta a taxa de dissolução do, pelo menos um, agente farmacologicamente activo a um pH em excesso de 5,5. O(s) agente(s) activo(s) possui(possuem) um perfil de solubilidade em que o(s) agente(s) activo(s) é(são) mais solúveis num meio ácido do que num meio básico.

A taxa à qual um fármaco entra em solução quando é dissolvido num meio é proporcional à solubilidade do fármaco no meio. Muitos fármacos possuem diferentes solubilidades a diferentes pH. Estas diferenças de solubilidade dependentes de pH levam a perfis de dissolução dependentes de pH. Em geral, a dissolução dependente do pH é uma característica de produto indesejável.

Os comprimidos de matriz comprimida contendo um fármaco básico, muitas vezes, produzem um perfil de dissolução mais

rápido em fluido gástrico simulado, possuindo um pH de cerca de 1,0, do que em fluido intestinal simulado (pH 6,8 a 7,4).

O documento WO 99/21551 A1 divulga uma matriz para distribuição controlada de fármacos altamente solúveis.

O documento EP 0 320097 A1 divulga formulações de diltiazem controladas.

O documento WO 99/66916 A1 divulga formas de dosagem contendo apomorfina para melhorar a disfunção eréctil masculina.

É um objectivo da presente invenção proporcionar uma composição farmacêutica com um perfil de dissolução independente de pH ou um dependente de pH minimizado.

De acordo com um aspecto da presente invenção, é proporcionada uma composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1.

Os agentes farmacologicamente activos que são dependentes de pH e que estão incluídos na composição incluem fármacos fracamente básicos e os seus sais que possuem solubilidades superiores a níveis de pH inferiores. Esses fármacos incluem cloridrato de guanfacina, sulfato de guanadrel, reserpina, cloridrato de anagrelida, propranolol, metoprolol, atenolol, timolol, eritromicina, clonidina, clorfeniramina, bromofeniramina, diltiazem e escopolamina. Em geral, o agente farmacologicamente activo está presente na composição numa quantidade de cerca de 0,1% em peso a cerca de 70% em peso, de um modo preferido, de cerca de 1% em peso a cerca de 40% em peso. Numa forma de realização, o, pelo menos um, agente

farmaceuticamente activo é cloridrato de guanfacina. Noutra forma de realização, o, pelo menos um, agente farmaceuticamente activo é cloridrato de anagrelida.

Os agentes de libertação sustida não dependentes de pH que podem ser incluídos na composição incluem, mas não estão limitados a, etilcelulose, acetato de celulose, copolímeros de acetato de vinilo/cloreto de vinilo, copolímeros de acrilato/metacrilato, óxido de polietileno, hidroxipropilmetilcelulose, hidroxietilcelulose, hidroxipropilcelulose, goma de caraia, goma de acácia, goma de tragacanto, goma de alfarroba, goma de guar, metilcelulose, cera de abelha, cera de carnauba, álcool cetílico, óleos vegetais hidrogenados e álcool estearílico. Em geral, o, pelo menos um, agente de libertação sustida não dependente de pH está presente na composição numa quantidade de cerca de 5% em peso a cerca de 50% em peso, de um modo preferido, de cerca de 10% em peso a cerca de 30% em peso. Deve entender-se, no entanto, que o âmbito da presente invenção não é para ser limitado a quaisquer agentes de libertação sustida não dependentes de pH particulares.

Os agentes dependentes de pH que aumentam a taxa de libertação do, pelo menos um, agente farmaceuticamente activo do comprimido a um pH em excesso de 5,5 incluem, mas não estão limitados a, polímeros que dilatam a um pH em excesso de 5,5 e agente entéricos, e/ou agentes que aumentam a solubilidade do, pelo menos um, agente farmaceuticamente activo a um pH superior a 5,5, mantendo um microambiente ácido no comprimido, e. g., um ácido orgânico. O, pelo menos um, agente dependente de pH está presente na composição numa quantidade de cerca de 0,5% em peso a cerca de 40% em peso, de um modo preferido, de cerca de 1% em peso a cerca de 20% em peso.

Os polímeros que dilatam a um pH em excesso de 5,5 incluem, mas não estão limitados a, copolímeros de ácido acrílico, alginato de sódio, carragenina, ácido algínico, pectina e carboximetilcelulose sódica.

Os agentes entéricos incluem, mas não estão limitados a, ftalato de acetato de celulose, ftalato de hidroxipropilmetilcelulose, ftalato de acetato polivinílico, copolímeros de ácido metacrílico, trimelitato de acetato de celulose, acetato de hidroxipropilmetilcelulose, succinato, goma-laca e zeína.

Os agentes que aumentam a solubilidade do, pelo menos um, agente farmacologicamente activo a um pH superior a 5,5 incluem, mas não estão limitados a, ácidos orgânicos. Esses ácidos orgânicos mantêm um microambiente ácido no comprimido e incluem, mas não estão limitados a, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido adípico, glucono delta-lactona e ácido málico.

A composição da presente invenção pode ainda incluir outros materiais, tais como agentes de espessamento, agentes desintegrantes, anti-aderentes e deslizantes, lubrificantes e agentes ligantes.

Os agentes de espessamento incluem, mas não estão limitados a, celulose microcristalina (e. g., Avicel[®], FMC Corp., Emcocel[®], Mendell Inc.), manitol, xilitol, fosfato dicálcico (e. g., Emcompress, Mendell Inc.) sulfato de cálcio (e. g., Compactrol, Mendell Inc.) amidos, lactose, sacarose (Dipac, Amstar e Nutab, Ingredient Technology), dextrose (Emdex, Mendell, Inc.),

sorbitol, pó de celulose (Elcema, Degussa e Solka Floc, Mendell, Inc.) O agente de espessamento pode estar presente na composição numa quantidade de cerca de 5% em peso a cerca de 90% em peso, de um modo preferido, de cerca de 10% em peso a cerca de 50% em peso.

Os agentes desintegrantes que podem estar incluídos na composição incluem, mas não estão limitados a, celulose microcristalina, amidos, crospovidona (e. g., Polyplasdone XL, International Specialty Products.), glicolato de amido sódico (Explotab, Mendell Inc.) e croscarmelose sódica (e. g., Ac-Di-Sol, FMC Corp.). O agente desintegrante pode estar presente na composição numa quantidade de cerca de 0,5% em peso a cerca de 30% em peso, de um modo preferido, de cerca de 1% em peso a cerca de 15% em peso.

Os anti-aderentes e deslizantes que podem ser empregues na composição incluem, mas não estão limitados a, talco, amido de milho, dióxido de silicone, laurilssulfato de sódio e estearatos metálicos.

O anti-aderente ou deslizante pode estar presente na composição numa quantidade de cerca de 0,2% em peso a cerca de 15% em peso, de um modo preferido, de cerca de 0,5% em peso a cerca de 5% em peso.

Os lubrificantes que podem ser empregues na composição incluem, mas não estão limitados a, estearato de magnésio, estearato de cálcio, estearato de sódio, ácido esteárico, estearil fumarato de sódio, óleo de semente de algodão hidrogenado (sterotex), talco e ceras, incluindo mas não limitadas a, cera de abelha, cera de carnuba, álcool cetílico,

estearato de glicerilo, palmitato de glicerilo, behenato de glicerilo, óleos vegetais hidrogenados e álcool estearílico. O lubrificante pode estar presente numa quantidade de cerca de 0,2% em peso a cerca de 20% em peso, de um modo preferido, de cerca de 0,5% em peso a cerca de 5% em peso.

Os agentes ligantes que podem ser empregues incluem, mas não estão limitados a, polivinilpirrolidona, amido, metilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, carboximetilcelulose, solução de sacarose, solução de dextrose, acácia, tragacanto e goma de alfarroba. O agente ligante pode estar presente na composição numa quantidade de cerca de 0,2% em peso a cerca de 10% em peso, de um modo preferido, de cerca de 0,5% em peso a cerca de 5% em peso.

As composições da presente invenção podem ser feitas por um método de compressão directa ou por um método de granulação húmida. No método de compressão directa, o, pelo menos um, agente farmacologicamente activo e outros ingredientes são crivados através de um crivo de aço inoxidável, tal como um crivo de aço de malha 40. Os materiais crivados são depois carregados para um misturador adequado e misturados durante 10 minutos com uma barra intensificadora ligada durante 3 minutos. A mistura é então comprimida em comprimidos numa prensa rotativa utilizando ferramentas apropriadas. Os comprimidos comprimidos podem ser revestidos, se desejado.

No método de granulação húmida, o, pelo menos um, agente farmacologicamente activo e outros ingredientes são granulados com um fluido de granulação (e. g., álcool isopropílico, álcool etílico e água) num misturador planetário, misturador de elevado cisalhamento ou granulador de leite fluidizado. Os agentes

ligantes podem estar contidos no fluido de granulação ou podem estar na mistura seca. Os grânulos húmidos são secos num forno ou secador de leito fluidizado e, depois, crivados através de um crivo adequado para obter grânulos de queda livre. Os grânulos resultantes foram misturados com um lubrificante e deslizante adequados e os grânulos lubrificados são comprimidos em comprimidos numa prensa rotativa utilizando ferramentas apropriadas. Se desejado, pode ser aplicado um revestimento sobre os comprimidos comprimidos.

Quando o agente farmacologicamente activo é cloridrato de guanfacina, a composição pode ser empregue no tratamento de um distúrbio de défice de atenção ou défice de atenção com distúrbio de hiperactividade. A composição incluindo cloridrato de guanfacina é administrada a um animal, tal como um mamífero, incluindo primatas humanos e não humanos, numa quantidade eficaz para tratar os distúrbios acima mencionados.

As composições da presente invenção podem ser empregues para tratar uma variedade de doenças ou distúrbios.

Quando é administrado cloridrato de guanfacina como parte de uma composição de acordo com a presente invenção, existe uma redução no número de efeitos secundários associados com a administração de cloridrato de guanfacina ou uma redução na probabilidade de efeitos secundários associados com a administração de cloridrato de guanfacina.

De acordo com um outro aspecto da presente invenção, é proporcionada uma composição farmacêutica compreendendo guanfacina como agente activo e caracterizada por a referida

composição quando administrada a um doente produzir menos dos efeitos secundários normalmente associados com guanfacina.

Numa forma de realização, os efeitos secundários são escolhidos de Dor de cabeça, Astenia, Sonolência, Vertigens, Taquicardia, Náuseas, Dor Abdominal, Infecção, Vômitos ou Palpitações.

Numa forma de realização adicional, os efeitos secundários são escolhidos de Dor de cabeça ou Astenia.

Quando o agente farmacologicamente activo é anagrelida, a composição pode ser empregue no tratamento de uma variedade de distúrbios sanguíneos, incluindo, mas não limitados a, distúrbios sanguíneos mieloproliferativos ou MBD, tais como, por exemplo, trombocitémia essencial ou ET, leucemia mielogénea crónica ou CML, policitemia vera ou PV e metaplasia mielóide agnógena ou AMM. A composição incluindo anagrelida pode ser administrada a um animal, tal como um mamífero, incluindo primatas humanos e não humanos, numa quantidade eficaz para tratar esses distúrbios.

O agente activo anagrelida pode ser administrado a um doente numa quantidade de cerca de 0,01 mg a 15 mg, de um modo preferido, de cerca de 0,1 mg a cerca de 10 mg, de um modo mais preferido, de cerca de 0,1 mg a cerca de 5 mg e, de um modo muito preferido, de cerca de 0,5 mg a cerca de 2 mg. Num regime de tratamento, a anagrelida pode ser administrada a um doente numa quantidade de 0,5 mg quatro vezes por dia ou 1 mg duas vezes por dia, durante, pelo menos, uma semana. Quando a anagrelida é administrada como parte de uma composição de acordo com a presente invenção, existe uma redução no número de efeitos

secundários associados com a administração de anagrelida ou uma redução da probabilidade de efeitos secundários associados com a administração de anagrelida.

De acordo com um aspecto adicional da presente invenção é proporcionada uma composição farmacêutica compreendendo anagrelida como agente activo e caracterizada por a referida composição quando administrada a um doente produzir menos dos efeitos secundários normalmente associados com anagrelida.

Numa forma de realização, os efeitos secundários são escolhidos de Dor de cabeça, Astenia, Sonolência, Vertigens, Taquicardia, Náuseas, Dor Abdominal, Infecção, Vómitos ou Palpitações.

Numa forma de realização adicional, os efeitos secundários são escolhidos de Dor de cabeça ou Astenia.

A invenção será agora descrita em relação aos seguintes exemplos; no entanto, o âmbito da presente invenção não pretende ser limitado desse modo.

Exemplo 1

As formulações de acordo com a presente invenção, assim como as formulações de controlo, foram preparadas de acordo com a compressão directa aqui acima descrita. De acordo com esse método, o HCl de guanfacina e outros ingredientes foram crivados através de um crivo de aço de malha 40. Os materiais crivados foram depois carregados para um misturador Blendmaster (Patterson-Kelley Co.) e misturados durante 10 minutos com uma

barra intensificadora ligada durante 3 minutos. As misturas foram então comprimidas em comprimidos numa prensa de comprimidos rotativa (Stokes-Merrill Corp., Model 512) utilizando ferramentas apropriadas.

As formulações são dadas na Tabela 1 abaixo.

Tabela 1

Ingrediente	PD0052-22A		PD0052-25B		PD0052-28B		PD0052-32B		PD0052-32D		PD0052-39A	
	1*	2**	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
HCl de guanfacina	0,57	1,14	0,57	1,14	0,57	1,14	0,57	1,14	0,57	1,14	0,57	1,14
Lactose	37,43	74,86 --	--	--	--	--	45,00	90,00	65,00	130,0 --	--	--
ProSolv	20,00	40,00	--	--	30,00	60,00	--	--	--	--	29,82	59,64
Polyox WSR	40,00	80,00	40,00	80,00	--	--	40,00	80,00	10,00	20,00		
Ethocel FP	--	--	--	--	40,00	80,00	--	--	--	--	39,82	79,64
Acetato de celulose	--	--	50,00	100,00	--	--	--	--	--	--	--	--
Alginato de sódio	--	--	--	--	20,00	40,00	--	--	--	--	--	--
Carragenina	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	19,91	39,82
Carbopol 974P	--	--	--	--	--	--	--	--	10,00	20,00	--	--
Ácido fumárico	--	--	--	--	--	--	5,00	10,00	--	--	--	--
Eudragit L100-55	--	--	--	--	--	--	--	--	5,00	10,00	--	--
EDTA	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	0,50	1,00
Comprimido	--	--	9,43	18,86	9,43	18,63	9,43	18,63	9,43	18,63	9,37	18,74
Ácido esteárico	2,00	4,00	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

*1 = composição em % em peso

**2 = composição em mg por comprimido

Nota:

- PD0052-22A e PD0052-22B não contêm materiais iônicos nas formulações. Estas duas formulações servem como controlo.

- Prosolv é um nome comercial para celulose microcristalina silicificada e comercializado por Penwest Corp.
- Polyox é um nome comercial para poli(óxido de etileno) e comercializado por Union Carbide.
- Carbopol é um nome comercial para copolímero de ácido acrílico e comercializado por BF Goodrich.
- Ethocel FP é um nome comercial para pó fino de etilcelulose graduado e comercializado por Dow Chemical.
- Eudragit L100-55 é um nome comercial para poli(ácido metacrílico, acrilato de etilo) e comercializado por Rohm GmbH.
- Compritol é um nome comercial para behenato de glicerilo e comercializado por Gattefosse.

Os dados de dissolução foram determinados como se segue:

Utilizou-se um dispositivo de teste de dissolução Vankel (VanKel Industries, Edison, N.J.) para todos os estudos de dissolução. O aparelho foi calibrado de acordo com USP23. A dissolução em ácido clorídrico 0,1 N (pH 1,2) ou tampão fosfato de pH 6,8 foi testada utilizando o método de pá (Aparelho USP II), empregando 500 mL de meio de dissolução a uma temperatura de 37 °C e uma taxa de agitação de 50 rpm. Foram removidas amostras em momentos específicos e filtradas através de um filtro de 35 µm. As amostras filtradas foram mantidas em tubos de ensaio de vidro com tampa de rosca até análise. Foi utilizado um sistema de HPLC constituído por um auto-amostrador e uma bomba e um detector UV para análise de amostras. Injectaram-se 50 µL das amostras de dissolução directamente na coluna C18 de HPLC utilizando uma mistura de tampão acetonitrilo e acetato (20:80) como fase móvel.

Os dados de dissolução são dados na Tabela 2 abaixo.

TABELA 2

Dados de Dissolução para Comprimidos de Liberação Sustentada de Guanfacina

Tempo (hora)	PD0052-22A		PD0052-25B		PD0052-28B		PD0052-32B		PD0052-32D		PD0052-39A	
	1*	2**	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
0,5	14,0± 0,6	7,0± 1,2	13,0 ± 1,5	5,0 ± 0,6	8,4 ± 2,1	10,0 ± 0,6	19,0 ± 1,2	12,0 ± 0,0	31,0 ± 1,2	11,0 ± 1,0	14,0 ± 0,6	10,0 ± 1,0
1,0	24,0 ± 1,0	12,0 ± 1,0	27,0 ± 2,0	7,0 ± 1,0	41,0 ± 1,7	20,0 ± 1,0	31,0 ± 2,6	20,0 ± 0,6	48,0 ± 1,2	19,0 ± 0,6	25,0 ± 1,0	18,0 ± 2,0
2,0	44,0 ± 0,6	19,0 ± 1,5	48,0 ± 2,5	11,0 ± 0,6	64,0 ± 2,5	36,0 ± 2,5	50,0 ± 4,2	35,0 + 0,6	80,0 ± 5,6	31,0 ± 1,2	42,0 ± 1,0	31,0 + 4,0
3,0	59,0 ± 0,6	26,0 ± 1,5	63,0 ± 1,7	14,0 ± 0,6	77,0 ± 2,6	49,0 ± 3,6	65,0 ± 6,1	49,0 + 1,0	96,0 ± 5,0	46,0 ± 0,6	56,0 ± 2,6	46,0 ± 4,4
4,0	71,0 ± 6,0	31,0 ± 2,9	74,0 ± 1,5	16,0 ± 0,6	86,0 ± 3,2	59,0 ± 3,2	77,0 ± 5,5	61,0 ± 1,0	104 ± 3,5	56,0 ± 0,6	69,0 ± 3,0	56,0 ± 5,8
6,0	90,0 ± 2,0	39,0 + 2,5	86,0 ± 1,7	19,0 ± 0,0	97,0 ± 3,5	71,0 ± 5,0	99,0 ± 4,4	87,0 ± 2,5	111 ± 4,0	74,0 ± 1,2	90,0 ± 2,6	72,0 ± 6,2
8,0	99,0 ± 1,7	46,0 ± 2,5	93,0 ± 2,1	21,0 ± 1,0	108 ± 3,8	80,0 ± 5,5	102 ± 1,2	97,0 ± 1,5	112 +4,0	89,0 ± 2,3	102 ± 2,3	83,0 ± 6,4
12,0	105,0 ± 1,5	61,0 ± 4,7	100,0 ± 1,2	25,0 ± 1,0	113 ± 3,6	91,0 ± 6,0	103 ± 2,3	98,0 ± 1,0	113 ± 3,8	107 ± 2,9	112 ± 0,6	96,0 ± 4,2

*1 = percentagem dissolvida utilizando um meio de dissolução de pH 1,2

**2 = percentagem dissolvida utilizando um meio de dissolução de pH 6,8

Nota: Os dados representam a percentagem média dissolvida ± desvio padrão dos três replicados.

Os resultados acima mostram que as composições da presente invenção possuem perfis de dissolução melhorados quando comparados com as composições de controlo.

Exemplo 2

As formulações de acordo com a presente invenção, assim como as formulações de controlo, foram preparadas de acordo com o método de compressão directa aqui acima descrito. De acordo com esse método, o HCl de guanfacina e outros ingredientes foram crivados através de um crivo de aço de malha 40. Os materiais crivados foram depois carregados para um misturador Blendmaster (Patterson-Kelley Co.) e misturados durante 10 minutos com uma barra intensificadora ligada durante 3 minutos. As misturas foram então comprimidas em comprimidos numa prensa de comprimidos rotativa (Stokes-Merrill Corp., Model 512) utilizando ferramentas apropriadas.

As formulações são dadas na Tabela 3 abaixo.

Tabela 3. Percentagem em peso de Componentes em Comprimidos MR de Guanfacina, 1 mg, Números de Lote 2015.00.001, 2016.00.001 e 2018.00.001

Componente	2015.00.001 (%)	2016.00.001 (%)	2018.00.001 (%)
HCl de Guanfacina, USP	0,57	0,57	0,57
Hidroxiopropilmetilcelulose (Methocel K4M Premium CR), USP/NF	10,00	15,00	5,00
Copolímero de Ácido Metacrílico (Eudragit L100-55), USP/NF	25,00	-	-
Copolímero de Metacrilato de Amónio (Eudragit RSPO), USP/NF	-	25,00	22,50

(Continuação)

Componente	2015.00.001 (%)	2016.00.001 (%)	2018.00.001 (%)
Celulose Microcristalina Silicificada (Prosolv HD 90)	25,00	20,00	34,43
Lactose Mono-hidratada, Povidona, Mistura Granulada de Crospovidona (Ludipress)	24,43	24,43	20,00
Ácido Fumárico, USP/NF	5,00	10,00	5,00
Behenato de Glicerilo (Compritol 888 ATO), USP/NF	10,00	5,00	12,50
Total	100,00	100,00	100,00

Exemplo 3

Determinou-se a solubilidade de HCl de anagrelida em soluções aquosas na gama de pH de 1 a 11,4 a 25°C. O perfil de solubilidade-pH de HCl de anagrelida é mostrado na Figura 1. Abaixo de pH 3, a solubilidade aumentou à medida que o pH diminuiu o que é consistente com a formação de uma forma protonada mais solúvel. A pH 0,96, a solubilidade foi 236 mcg/mL. Acima de pH 4, a solubilidade foi independente de pH e permaneceu constante (ca. 1,2 mcg/mL) até pH 8. Acima de pH 8, a solubilidade aumentou com o aumento de pH o que se deve à ionização da porção de quinazolina. A solubilidade a pH 11,4 foi 992 mcg/mL.

As formulações I a IV foram formuladas de acordo com o processo descrito no Exemplo 1, com exceção do HCl de anagrelida ter sido substituído por HCl de guanfacina.

As formulações são dadas na Tabela 4 abaixo.

Tabela 4

Ingredientes	Formulação I		Formulação II		Formulação III		Formulação IV	
	mg/ Comprimido	%	mg/ Comprimido	%	mg/ Comprimido	%	mg/ Comprimido	%
HCl de Anagrelida	2,44 (base 2,0)	1,22						
Polyox WSR 301	30,00	15,00	50,00	25,00				
Prosolv HD 90	60,00	30,00	60,00	30,00	66,00	33,00	80,00	40,00
Fujicalin SG *	60,00	30,00	30,00	15,00	60,00	30,00	40,00	20,00
Eudragit L100-55	20,00	10,00	30,00	15,00	24,00	12,00	20,00	10,00
Ethocel Std. 100 FP					30,00	15,00		
Ácido Fumárico	10,00	5,00	10,00	5,00				
Compritol 888 ATO	17,56	8,78	17,56	8,78	17,56	8,78	17,56	8,78
Polyox WSR N80							40,00	20,00
Formulação Nº	PD0073-55A		PD0073-57A		PD0073-64A		PD0073-78A	
Total	200,00	100,00	200,00	100,00	200,00	100,00	200,00	100,00

* Fujicalin SG é um fosfato de cálcio dibásico vendido por Fuji Chemical Industry Co. Ltd.

Utilizou-se um dispositivo de teste de dissolução Vankel (VanKel Industries, Edison, N.J.) para todos os estudos de dissolução. O aparelho foi calibrado de acordo com USP23. A dissolução em ácido clorídrico 0,1 N (pH 1,1) com Tween 80 a 0,1% ou tampão fosfato de pH 6,8 com Tween 80 a 0,1% foi testada utilizando o método de pá (Aparelho USP II), empregando 900 mL

de meio de dissolução a uma temperatura de 37 °C e uma taxa de agitação de 100 rpm. Foram removidas amostras em momentos específicos e filtradas através de um filtro de 70 µm. As amostras filtradas foram mantidas em tubos de ensaio de vidro com tampa de rosca até análise. Foi utilizado um sistema de HPLC constituído por um auto-amostrador e uma bomba e um detector UV para análise de amostras. Injectaram-se 20 µL das amostras de dissolução directamente na coluna C18 de HPLC utilizando uma mistura de tampão acetonitrilo e acetato de amónio (36:64) como fase móvel.

Os dados de dissolução são dados na Tabela 5 abaixo.

Tabela 5

Dados de Dissolução para Comprimidos de Libertação Sustida de Anagrelida

Tempo (hora)	PD0073-55A		PD0073-57A		PD0073-64A		PD0073-78A	
	1*	2**	1	2	1	2	1	2
0,5	N/A	4,0± 0,6	6,0± 0,0	2,0± 0,0	27,0± 2,1	5,0± 1,0	16,0± 0,6	12,0± 1,2
1,0	13,0± 0,6	6,0± 0,0	9,0± 0,6	3,0± 0,0	39,0± 3,1	11,0± 2,9	27,0± 1,5	30,0± 1,0
2,0	21,0± 0,6	10,0± 0,6	15,0± 0,6	7,0± 0,0	52,0± 4,5	31,0± 3,2	43,0± 3,6	56,0± 1,7
4,0	40,0± 2,5	22,0± 1,2	30,0± 2,3	16,0± 0,6	69,0± 5,3	58,0± 3,5	55,0± 4,4	72,0± 1,2
8,0	72,0± 5,0	57,0± 7,4	57,0± 2,0	39,0± 1,0	85,0± 2,6	73,0± 2,6	67± 5,5	78,0± 0,6
12,0	95,0± 2,9	77,0± 5,3	77,0± 2,1	62,0± 3,6	88,0± 1,0	79,0± 2,1	83± 3,6	82,0± 0,0

*1 = percentagem dissolvida utilizando um meio de dissolução de pH 1,1 com Tween 80 a 0,1%

**2 = percentagem dissolvida utilizando um meio de dissolução de pH 6,8 com Tween 80 a 0,1%

Nota: Os dados representam a percentagem média dissolvida \pm desvio padrão dos três replicados.

Exemplo 4

As Formulações V, VI e VII, que são modificações da Formulação IV do Exemplo 2, incluem os seguintes componentes como mostrado na Tabela 6 abaixo.

Tabela 6.

Componente	Formulação V		Formulação VI		Formulação VII	
	mg/ Comprimido	%	mg/ Comprimido	%	mg/ Comprimido	%
HCl de Anagrelida, Mono-hidratado *	0,63	0,315	1,26	0,630	1,88	0,940
Óxido de Polietileno, Malha 60, NF (Polyox TM WSR N80)	40,00	20,000	40,00	20,000	40,00	20,000
Fosfato de Cálcio Dibásico, Anidro, USP (Fujicalin SG)	39,21	19,605	37,18	18,590	38,56	19,280
Celulose Microcristalina de Elevada Densidade Silicificada (Prosolv HD 90), USP	80,00	40,000	80,00	40,000	80,00	40,000
Copolímero de Ácido Metacrílico, NF (Eudragit L100-55)	20,00	10,000	20,00	10,000	20,00	10,000
Behenato de Glicerilo, NF (Compritol 888 ATO)	17,56	8,780	17,56	8,780	17,56	8,780
Pó de Estearato de Magnésio, NF (Não Bovino)	2,00	1,000	2,00	1,000	2,00	1,00
Verde PB-1763	0,60	0,300	-	-	-	-
Roxo PB-1855	-	-	2,00	1,000	-	-
Total	200,0	100,0	200,0	100,0	200,0	100,0

* inclui 3% de sobrecarga para perda de material durante o processamento

As Formulações V, VI e VII foram preparadas e processada em comprimidos de acordo com o seguinte processo:

Mistura

1. Pesar todos os ingredientes (Prosolv HD90 é dividido em 3 porções).
2. Colocar os ingredientes na ordem listada abaixo no misturador em V equipado com uma barra intensificadora:
 - a. porção nº 1 de Prosolv HD90
 - b. HCl de Anagrelida Mono-hidratado
 - c. Verde PB-1763 para a Formulação V; Roxo PB-1855 para resistência da Formulação VI; nenhuma cor para a Formulação VII
 - d. porção nº 2 de Prosolv HD90
3. Misturar durante 4 minutos num misturador em V com a barra intensificadora desligada. Ligar a barra intensificadora e misturar durante 2 minutos. Desligar a barra intensificadora e misturar durante 4 minutos.
4. Passar a mistura através de um crivo de malha 30 utilizando um Comil à configuração de baixa velocidade.
5. Passar a porção nº 3 de Prosolv HD90 através do mesmo Comil utilizando o crivo de malha 30 e baixa velocidade.
6. Colocar os ingredientes no misturador em V maior equipado com uma barra intensificadora na seguinte ordem:
 - a. Prosolv HD90 moído do Passo 5
 - b. Polyox WSR N80, malha 60

- c. Mistura moída do Passo 4
- d. Eudragit L100-55
- e. Fujicalin SG

7. Misturar estes ingredientes durante 4 minutos com a barra intensificadora desligada. Ligar a barra intensificadora e misturar durante 2 minutos. Desligar a barra intensificadora, adicionar Compritol 888 ATO e misturar durante 4 minutos.
8. Descarregar esta mistura do misturador em V para um recipiente adequado.
9. Passar o Estearato de Magnésio através de um crivo de malha 30 e recolhê-lo num saco de polietileno.
10. Passar a mistura do passo 8 através de um crivo de malha 30 utilizando um Comil na configuração de mais baixa velocidade e recolhê-la num saco de polietileno.
11. Transferir a mistura moída do passo 10 e o Estearato de Magnésio do passo 9 para o misturador em V utilizado no passo 7 e misturar durante 5 minutos com a barra intensificadora desligada.
12. Descarregar a mistura do passo 11 para um saco de polietileno.

Formação de comprimidos

1. Carregar a mistura no funil de carga da prensa de comprimidos.
2. Ajustar o peso do comprimido a 200 mg e a dureza do comprimido apropriada.
3. Comprimir a mistura em comprimidos utilizando ferramentas em forma de cápsula.
4. Tomar as amostras de comprimido como requerido pelos SOP departamentais para garantir a qualidade do produto e completar quaisquer protocolos de processo do processo de formação de comprimidos.
5. Correr os comprimidos através de um desempoeirador apropriado.
6. Recolher os comprimidos comprimidos num recipiente adequado duplamente revestido com sacos de polietileno limpos.

Exemplo 5

Prepararam-se as formulações 1, 2 e 3 que possuíam os seguintes componentes nas seguintes quantidades, como mostrado na Tabela 7 abaixo.

TABELA 7

Componente	Quantidade, % em peso		Formulação 3
	Formulação 1	Formulação 2	
HCl de Anagrelida, Mono-hidratado *	0,61	0,61	0,61
Óxido de Polietileno, (Polyox [™] WSR 301)	15,00	--	25,00
Óxido de Polietileno, Malha 60, NF (Polyox [™] WSR N80)	--	20,00	--
Fosfato de Cálcio Dibásico, Anidro, USP (Fujicalin SG)	30,61	20,61	30,61
Celulose Microcristalina de Elevada Densidade Silicificada (Prosolv HD 90), USP	30,00	40,00	15,00
Copolímero de Ácido Metacrílico, NF (Eudragit L100-55)	10,00	10,00	15,00
Ácido Fumárico	5,00	--	5,00
Behenato de Glicerilo, NF (Compritol 888 ATO)	8,78	8,78	8,78
Total	100,0	100,0	100,0

A finalidade deste exemplo foi avaliar a biodisponibilidade de três formulações de comprimido de libertação prolongada de HCl de anagrelida Formulação 1 Formulação 2, Formulação 3, comparativamente a uma formulação de HCl de anagrelida de libertação imediata (Agylin[®], Lote N^o RPA 0002A), seguindo uma dose de 1 mg e determinar a segurança e tolerabilidade das formulações de libertação prolongada em voluntários saudáveis.

A extensão de absorção de cada fármaco (AUC_{0-t}), a concentração máxima de fármaco no plasma (C_{max}) e o tempo da concentração máxima (T_{max}) foram avaliados.

As concentrações plasmáticas médias para anagrelida seguindo administração de uma dose única de 1 mg de Agylin[®] ou as Formulações de libertação prolongada 1, 2, ou 3 de HCl de anagrelida são dadas na Figura 2.

Os parâmetros farmacocinéticos correspondentes para cada formulação são dados na Tabela 8 abaixo.

Tabela 8 Parâmetros Farmacocinéticos Médios para Anagrelida

Tratamento	AUC _{0-inf} (ng.h/mL)	AUC _{0-t} (ng.h/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	T _{amp} ^{1/2} C _{max} (h)
Formulação 1	9,24*	8,47*	1,15*	3,41*	5,06
Formulação 2	10,32*	9,10*	1,01*	3,17*	5,99
Formulação 3	9,41*	8,48*	1,17*	3,46*	4,30
Agrylin®	14,89	14,46	5,67	1,25	2,17
Bioequivalência					
Formulação 1: Razão de teste a ref.	0,61	0,58	0,21		
90% CI	0,49-0,76	0,46-0,73	0,17-0,27		
Formulação 2: Razão de teste a ref.	0,59	0,53	0,17		
90% CI	0,47-0,74	0,42-0,67	0,14-0,22		
Formulação 3: Razão de teste a ref.	0,66	0,64	0,25		
90% CI	0,52	0,50-0,81	0,20-0,32		

* p < 0,05 comparado com Agrylin® pelo teste de Dunnett

Todas as três formulações experimentais apresentaram características de liberação prolongada para distribuição de fármaco. A extensão de absorção de anagrelida a partir das formulações experimentais em relação a Agrylin® de liberação imediata (razão de teste-a-referência) foi 58%, 53% e 64% para as Formulações 1, 2 e 3, respectivamente.

Uma medição da extensão de atraso na liberação de ingrediente farmacêutico activo das formulações experimentais foi o tempo para atingir os valores de concentração máxima (T_{max}) observados para anagrelida. Os valores de T_{max} foram, aproximadamente, 2 horas depois do observado para Agrylin®, demonstrando um atraso de cerca de 2,6 vezes em tempo para atingir C_{max} para as três formulações de liberação prolongada comparada ao Agrylin® de liberação imediata. Além disso, o intervalo de tempo ao qual a concentração plasmática de

anagrelida permaneceu acima de $\frac{1}{2}C_{max}$ ($T_{amp} \frac{1}{2}C_{max}$) foi, aproximadamente, duas a três vezes superior para as formulações de libertação prolongada do que a formulação de libertação imediata, demonstrando boas características de libertação prolongada.

Não foram reportados efeitos adversos. Um indivíduo descontinuado devido a um efeito adverso (resfriado) considerado não relacionado com o fármaco em estudo. Existiram um total de 46 efeitos adversos (AE) experimentados por onze (11) indivíduos. Os efeitos mais frequentemente reportados (>5%), incluíram astenia, dor de cabeça, sonolência e vertigens e não foram imprevistos. Estes efeitos tinham sido frequentemente reportados pela população doente alvo em grande recepção de Agrylin® para o tratamento de trombocitemia secundária para todos os distúrbios mieloproliferativos. Os AE emergentes do tratamento estão resumidos na Tabela 9.

Tabela 9 AE Emergente de Tratamento

Termo Preferido (Costart)	Contagem	% (n=12)
Astenia	12	26,1
Dor de cabeça	9	19,6
Sonolência	6	13,0
Vertigens	5	10,9
Taquicardia	2	4,3
Infecção	2	4,3
Náuseas	2	4,3
Vômitos	2	4,3
Dor Abd.	1	2,2

(Continuação)

Termo Preferido (Costart)	Contagem	% (n=12)
Palpitações	1	2,2
Dor	1	2,2
Tossicar	1	2,2
Alteração vocal	1	2,2
Sede	1	2,2
Total	46	100,0

Os dados indicariam que efeitos adversos (AE) observados em indivíduos seguindo dosagem com a formulação de libertação prolongada não foram tão prevalentes como AE observados seguindo a formulação de libertação imediata (Agylin®). Mais de 50% dos AE reportados foram observados seguindo a administração de Agylin®. O número de efeitos adversos seguindo administração das novas formulações de libertação prolongada foram 8/46 (17%) para a Formulação 1, 9/46 (20%) para a Formulação 2 e 4/46 (9%) para a Formulação 3 comparado a 25/46 (54%) para o Agylin® comercializado. A incidência de indivíduos reportando efeitos adversos para as novas formulações de libertação prolongada (4/12 (33%), 6/12 (50%) e 2/12 (17%) para as Formulações 1, 2 e 3, respectivamente) também foram substancialmente inferiores do que a incidência observada no grupo de Agylin® (10/12 (83%)). O número e a percentagem de indivíduos reportando efeitos adversos são apresentados na Tabela 10.

Tabela 10 Efeitos Adversos Emergentes do Tratamento por Grupo de Tratamento

Tratamento de Fármaco	Termo Preferido (Costart)	Nº, Indivíduos que reportaram	% de Indivíduos que reportaram	Nº, AE Reportados
Formulação 1 (n=12)	Astenia	3	25,0	3
	Náuseas	1	8,3	1
	Dor	1	8,3	1
	Sonolência	1	8,3	1
	Sede	1	8,3	1
	Vômitos	1	8,3	1
Formulação 2 (n=12)	Astenia	3	25,0	3
	Tonturas	2	16,7	2
	Sonolência	1	8,3	1
	Dor de cabeça	2	10,7	2
	Tossicar	1	8,3	1
Formulação 3 (n=11)	Astenia	1	9,3	1
	Dor de cabeça	1	9,3	1
	Infecção	1	9,3	1
	Alteração vocal	1	9,3	1
Agrylin® (n=12)	Dor de cabeça	6	50,0	6
	Astenia	5	41,7	5
	Sonolência	3	25,0	4
	Tonturas	3	25,0	3
	Taquicardia	2	16,7	2
	Náuseas	1	8,3	1
	Dor Abdominal	1	8,3	1
	Infecção	1	8,3	1
	Vômitos	1	8,3	1
	Palpitações	1	8,3	1
Total (n=12)				46

Em relação às descobertas do laboratório clínico e exame físico, foram observados aumentos estatisticamente significativos ($p < 0,01$) no pulso comparativamente com a linha de base com Agrylin® a 2, 4 e 24 horas após dose. Os aumentos significativos foram observados a 24 horas após dose para as Formulações 1 e 3. Apenas Agrylin® mostrou uma alteração estatisticamente significativa a partir da linha de base para a

pressão sanguínea (*i. e.* a 24 horas após dose para pressão sanguínea diastólica).

Lisboa, 6 de Janeiro de 2015

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica de libertação sustida, numa forma de um comprimido compreendendo uma mistura de: (a) pelo menos, um agente farmacologicamente activo que possui uma solubilidade dependente de pH; (b) pelo menos, um agente de libertação sustida não dependente de pH; (c) pelo menos, um agente dependente de pH que aumenta a taxa de libertação do referido, pelo menos um, agente farmacologicamente activo do comprimido a um pH em excesso de 5,5 que inclui, pelo menos, um ácido orgânico, mantendo um microambiente ácido no comprimido, em que o referido, pelo menos um, agente dependente de pH inclui, pelo menos, um agente entérico e em que o referido, pelo menos um, agente farmacologicamente activo é seleccionado do grupo consistindo em guanfacina, anagrelida, monossulfato de guanetidina, sulfato de guanadrel, reserpina, propranolol, metoprolol, atenolol, timolol, eritromicina, clonidina, clorfeniramina, bromofeniramina, diltiazem e escopolamina.
2. Composição da Reivindicação 1 em que o referido, pelo menos um, agente farmacologicamente activo é guanfacina.
3. Composição da Reivindicação 1 em que o referido, pelo menos um, agente farmacologicamente activo é cloridrato de guanfacina.
4. Composição da Reivindicação 1 em que o referido, pelo menos um, agente farmacologicamente activo é anagrelida.

5. Composição da Reivindicação 1 em que o referido, pelo menos um, agente farmacêuticamente activo é cloridrato de anagrelida.
6. Composição da Reivindicação 1 em que o referido agente de libertação sustida não dependente de pH é seleccionado do grupo consistindo em etilcelulose, acetato de celulose, copolímeros de acetato de vinilo/cloreto de vinilo, copolímeros de acrilato/metacrilato, óxido de polietileno, hidroxipropilmetilcelulose, hidroxietilcelulose, hidroxipropilcelulose, goma de caraia, goma de acácia, goma de tragacanto, goma de alfarroba, goma de guar, metilcelulose, cera de abelha, cera de carnauba, álcool cetílico, óleos vegetais hidrogenados e álcool estearílico.
7. Composição da Reivindicação 1 em que o referido, pelo menos um, agente entérico é seleccionado do grupo consistindo em ftalato de acetato de celulose, ftalato de hidroxipropilmetilcelulose, ftalato de acetato polivinílico, copolímeros de ácido metacrílico, trimelitato de acetato de celulose, acetato de hidroxipropilmetilcelulose, succinato, goma-laca e zeína.
8. Composição da reivindicação 1, em que o referido ácido orgânico está presente na composição numa quantidade de 0,5% em peso a 40% em peso.
9. Composição de qualquer uma das Reivindicações anteriores em que o referido ácido orgânico é seleccionado do grupo consistindo em ácido cítrico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido adípico, glucono delta lactona e ácido málico.

10. Composição da reivindicação 1 em que o referido agente dependente de pH que aumenta a taxa de libertação do, pelo menos um, agente farmacologicamente activo do comprimido a um pH em excesso de 5,5 é um agente que mantém um microambiente ácido na composição.
11. Composição da reivindicação 9 em que o referido ácido orgânico é ácido fumárico.
12. Composição de qualquer uma das reivindicações anteriores compreendendo ainda um agente ligante.
13. Composição da reivindicação 12 em que o referido agente ligante é seleccionado do grupo consistindo em polivinilpirrolidona, amido, metilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, carboximetilcelulose, solução de sacarose, solução de dextrose, goma de acácia, tragacanto e alfarroba.
14. Composição da reivindicação 13 em que o referido ligante é hidroxipropilmetilcelulose.
15. Composição de qualquer uma das reivindicações anteriores em que o referido agente farmacologicamente activo está presente na composição numa quantidade de 0,1% em peso a 70% em peso.
16. Composição da reivindicação 15 em que o referido agente farmacologicamente activo está presente na composição numa quantidade de 1% em peso a 40% em peso.

17. Composição de qualquer uma das reivindicações anteriores em que o referido agente de libertação sustida não dependente de pH está presente na composição numa quantidade de 5% em peso a 50% em peso.
18. Composição da reivindicação 17 em que o referido agente de libertação sustida não dependente de pH está presente na composição numa quantidade de 10% em peso a 30% em peso.
19. Composição da reivindicação 1 em que o referido agente dependente de pH está presente na composição numa quantidade de 0,5% em peso a 40% em peso.
20. Composição da reivindicação 19 em que o referido agente dependente de pH está presente na composição numa quantidade de 1% em peso a 20% em peso.
21. Composição da reivindicação 6 em que o referido agente de libertação sustida não dependente de pH é etilcelulose.
22. Composição da reivindicação 6 em que o referido agente de libertação sustida não dependente de pH é hidroxipropilmetilcelulose.
23. Composição da reivindicação 6 em que o referido agente de libertação sustida não dependente de pH é um copolímero de acrilato/metacrilato.
24. Composição da reivindicação 6 em que o referido agente de libertação sustida não dependente de pH é óxido de polietileno.

25. Composição da reivindicação 7 em que o referido, pelo menos um, agente entérico é um copolímero de ácido metacrílico.
26. Composição de qualquer uma das reivindicações anteriores compreende ainda um agente de espessamento.
27. Composição da reivindicação 26 em que o referido agente de espessamento é fosfato de cálcio dibásico.
28. Composição da reivindicação 26 em que o referido agente de espessamento é celulose microcristalina.
29. Composição de qualquer uma das reivindicações anteriores compreendendo ainda um lubrificante.
30. Composição da reivindicação 29 em que o referido lubrificante é behenato de glicerilo.
31. Composição da reivindicação 29 em que o referido lubrificante é estearato de magnésio.
32. Utilização de uma composição de qualquer uma das reivindicações anteriores para o fabrico de uma preparação farmacêutica para tratar distúrbios sanguíneos mieloproliferativos num doente.
33. Utilização da reivindicação 32 em que o referido distúrbio sanguíneo mieloproliferativo é trombocitémia essencial.
34. Utilização da reivindicação 32 em que o referido distúrbio sanguíneo mieloproliferativo é leucemia mielogénea crónica.

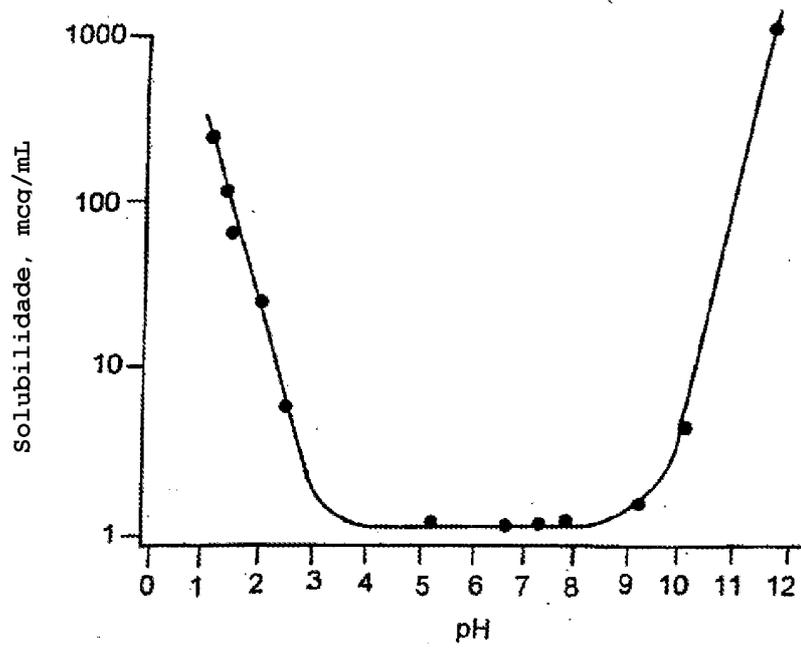
35. Utilização da reivindicação 32 em que o referido distúrbio sanguíneo mieloproliferativo é policitemia vera.
36. Utilização da reivindicação 32, em que o referido distúrbio sanguíneo mieloproliferativo é metaplasia mielóide agnogénica.
37. Utilização da reivindicação 32 em que a quantidade do agente activo anagrelida é 0,01 mg a 15 mg.
38. Utilização da reivindicação 37 em que a quantidade do agente activo anagrelida é 0,1 mg a 10 mg.
39. Utilização da reivindicação 38 em que a quantidade do agente activo anagrelida é 0,1 mg a 5 mg.
40. Utilização da reivindicação 39 em que a quantidade do agente activo anagrelida é 0,5 mg a 2 mg.
41. Composição farmacêutica da reivindicação 1 compreendendo:
(a) guanfacina; (b) Hidroxipropilmetilcelulose
(c) Copolímero de Metacrilato de Amónio (d) celulose microcristalina; (e) um copolímero de ácido metacrílico;
(f) behenato de glicerilo; e (g) Ácido Fumárico,
(h) Lactose Mono-hidratada (i) Povidona; e (j) Mistura Granulada de Crospovidona.
42. Composição farmacêutica da reivindicação 1 compreendendo:
(a) cloridrato de guanfacina; (b)
Hidroxipropilmetilcelulose (c) Copolímero de Metacrilato de Amónio (d) celulose microcristalina; (e) um copolímero de ácido metacrílico; (f) behenato de glicerilo; e (g) Ácido

Fumárico, (h) Lactose Mono-hidratada (i) Povidona; e (j) Mistura Granulada de Crospovidona.

43. Utilização da composição de qualquer uma das reivindicações 1 a 31 ou 41 ou 42 anteriores para o fabrico de uma preparação farmacêutica para tratar um distúrbio de défice de atenção ou défice de atenção com distúrbio de hiperactividade num doente.

Lisboa, 6 de Janeiro de 2015

Fig. 1



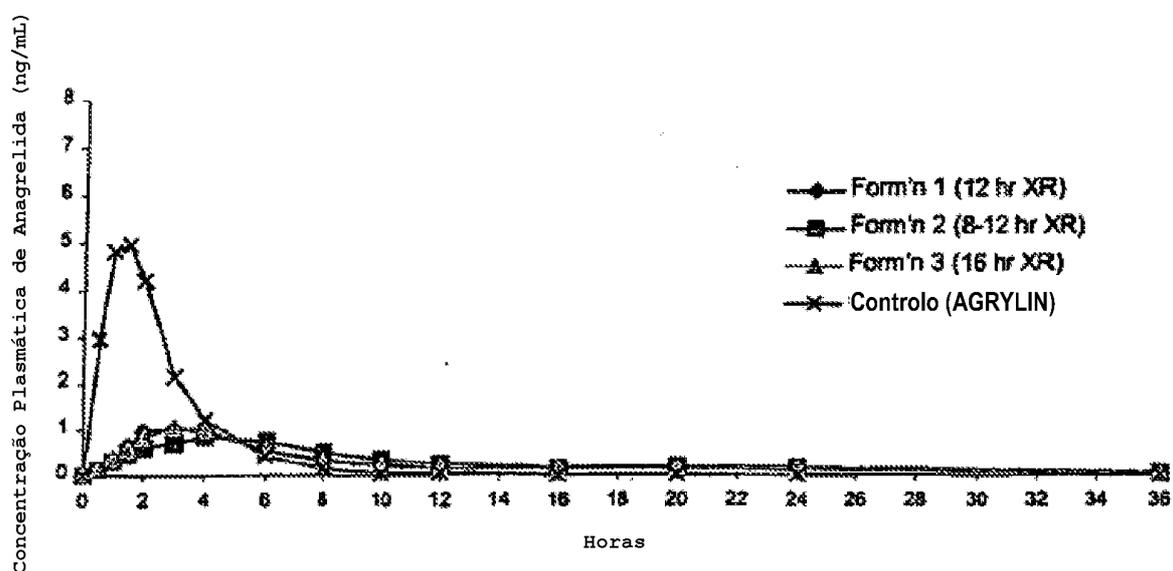


Figura 2 Concentrações Plasmáticas de Anagrelida Médias (ng/mL) ao longo do Tempo seguindo Administração Oral de 1 mg de Formulações SPD 427 ou Agrylin® de Liberação Imediata em Adultos Saudáveis, em Jejum (N=12)