

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 344 062**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/517** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA MODIFICADA  
TRAS OPOSICIÓN

T5

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.01.2004 E 04704524 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea modificada tras oposición: **26.12.2012 EP 1589973**

54 Título: **Formulación y procedimientos para el tratamiento de la trombocitopenia**

30 Prioridad:

**23.01.2003 US 441765 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente modificada:  
**26.04.2013**

73 Titular/es:

**SHIRE BIOPHARMACEUTICALS HOLDINGS  
IRELAND LIMITED (100.0%)  
22 GRENVILLE STREET  
ST HELIER JE4 8PX, GB**

72 Inventor/es:

**FRANKLIN, RICHARD**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 344 062 T5

**DESCRIPCIÓN**

Formulación y procedimientos para el tratamiento de la trombocitopenia.

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a procedimientos para el tratamiento de trombocitemia. La presente invención también se refiere a formulaciones que son útiles para la reducción de recuentos de plaquetas.

**Antecedentes de la invención**

10 La trombocitemia es un trastorno crónico asociado con una producción mayor o anormal de plaquetas en sangre. Debido a que las plaquetas están implicadas en la coagulación sanguínea su producción anormal puede dar lugar a la formación inapropiada de coágulos sanguíneos o a hemorragias, con la consecuencia de verse aumentado el riesgo para el paciente de hemorragia gastrointestinal, ataque cardiaco y apoplejía se vea aumentado.

La anagrelida, un inhibidor de la fosfodiesterasa derivado de quinazolina, se describió en primer lugar como un agente anti-agregante de plaquetas en sangre, agente antihipertensivo y agente bronquiodilatador en la patente de Estados Unidos 3.932.407 expedida el 13 de Enero de 1976 y en la patente re-expedida nº Re 31.617 expedida el 26 de Junio de 1984.

15 La anagrelida se usa en la actualidad para el tratamiento de trombocitemia esencial y diversos trastornos mieloproliferativos. La anagrelida fue aprobada y admitida en 1997 para el tratamiento de trombocitemia esencial en los Estados Unidos y Canadá. En Diciembre de 1998 la FDA (Administración para Fármacos y Alimentos) de los Estados Unidos aprobó una etiqueta expandida para anagrelida; de forma específica para el tratamiento de pacientes con trombocitemia secundaria a trastornos mieloproliferativos, incluyendo policitemia vera (PV) y leucemia mielógena crónica (CML).

Los documentos WO 93/09794, US 5306709 y E.C. Storen y col., Blood, vol. 97, nº 4, páginas 863-866, 2001 divulgan el uso de anagrelida para tratamiento por vía oral o parenteral de trombocitemia.

20 La anagrelida se encuentra disponible como cápsula 0,5 mg y 1,0 mg para administración por vía oral. El evento adverso más común observado con anagrelida se refiere al efecto vasodilatador e inotrópico positivo. Estos incluyen dolor de cabeza, diarrea, palpitaciones y taquicardia.

Sería deseable por tanto tener otras formulaciones que se podrían usar para el tratamiento de trombocitemia.

**Sumario de la invención**

30 Como se establece en la patente de Estados Unidos 3.932.407 expedida el 13 de Enero de 1976 y en la patente renovada nº Re. 31.617 de 26 de Junio de 1984 se puede preparar derivado de quinazolina incluyendo anagrelida en una forma sólida para uso por vía oral y/o parenteral como agentes anti-agregantes de plaquetas en sangre y/o agentes anti-hipertensivos y/o agentes bronquiodilatadores. Sin embargo la patente no sugiere que fuese deseable evitar el primer metabolismo de paso a través del hígado con el fin de reducir alguno de los efectos secundario de la anagrelida cuando se administra por vía oral. La patente tampoco sugiere que fuese posible o deseable preparar una formulación transdérmica o usar la formulación para el tratamiento o prevención de trombocitemia.

35 Sin pretender queda ligado a teoría alguna (no es necesario un entendimiento del mecanismo para poner en práctica la presente invención, y la presente invención no se ve limitada por mecanismo particular alguno). Los solicitantes creen que ciertos efectos secundarios cardiovasculares o inotrópicos relacionados están asociados con un metabolito como una consecuencia del primer paso por el hígado. De acuerdo con esta invención los inventores han encontrado que, de forma sorprendente, algunos de estos efectos secundarios se pueden reducir evitando el metabolismo de primer paso del hígado.

Los solicitantes han descubierto que la formulación transdérmica de esta invención proporcionan efectos beneficiosos sorprendentes.

Los solicitantes han determinado que la anagrelida se puede administrar de forma efectiva por vía transdérmica.

En una realización las formulaciones de esta invención proporcionan dosificación consistente del principio activo.

45 En una realización las formulaciones de esta invención alcanzan concentración en plasma sostenida del agente farmacéuticamente activo.

En una realización las formulaciones de esta invención favorecen la aceptación por el paciente.

50 En un aspecto, la presente invención proporciona el uso de una formulación que comprende como un ingrediente activo una cantidad efectiva de anagrelida en la preparación de un medicamento para su uso en el tratamiento de trombocitemia en un huésped, en el que el modo de administración es por administración. Asimismo se divulga la

preparación de un medicamento como se describe anteriormente para la reducción de los efectos secundarios asociados con anagrelida.

**Descripción de las figuras**

- 5 La figura 1 representa los perfiles de concentración en plasma-tiempo de anagrelida y metabolito A tras aplicación de 1 mg por vía oral y tras aplicación por vía dérmica de una solución saturada durante 24 horas.
- La figura 2 representa la efectividad de exposición a anagrelida con baja cantidad continua.

**Descripción detallada de la invención**

En una realización la formulación de la presente invención comprende aquellas en las que están presentes las siguientes realizaciones, bien independientemente o bien en combinación.

- 10 La anagrelida se ha administrado a sujetos humanos como una formulación en cápsula. Tal formulación en comprimido de anagrelida se puede asociar con efectos no deseados cuando se administra a un grupo de sujetos. De forma sorprendente las formulaciones transdérmicas reivindicadas en el presente documento minimizan o eliminan tales efectos cuando mientras se mantiene una concentración en plasma consistente, deseable del agente farmacológicamente activo.
- 15 En una realización la anagrelida, anagrelida en forma de base, o una sal farmacéuticamente aceptable de anagrelida se administra por vía transdérmica.
- En una realización la anagrelida, anagrelida en forma de base, o una sal farmacéuticamente aceptable de anagrelida se encuentra en la forma de formulación de depósito.
- 20 En una realización la anagrelida, anagrelida en forma de base, o una sal farmacéuticamente aceptable de anagrelida, se encuentra en la forma de una formulación de capa única que comprende anagrelida, anagrelida en forma de base, o una sal farmacéuticamente aceptable de anagrelida y al menos un adhesivo.
- 25 En una realización la anagrelida, anagrelida en forma de base, o una sal farmacéuticamente aceptable de anagrelida se encuentra en la forma de una formulación en capa múltiple en la que al menos una capa de dicha formulación en capa múltiple comprende anagrelida, anagrelida en forma de base, o una sal farmacéuticamente aceptable de anagrelida y al menos un adhesivo.
- En una realización la anagrelida, anagrelida en forma de base, o una sal farmacéuticamente aceptable de anagrelida se encuentra en la forma de una formulación matricial.
- En una realización la anagrelida, anagrelida en forma de base, o una sal farmacéuticamente aceptable de anagrelida se administra en una cantidad de 0,01 a 20 mg/kg/día.
- 30 En una realización la anagrelida, anagrelida en forma de base, o una sal farmacéuticamente aceptable de anagrelida se administra en una dosis diaria de 0,5 a 10 mg.
- En una realización la anagrelida, anagrelida en forma de base, o una sal farmacéuticamente aceptable de anagrelida se administra en una dosis diaria de 0,5 a 3 mg.
- 35 En una realización la anagrelida, anagrelida en forma de base, o una sal farmacéuticamente aceptable de anagrelida se administra en una dosis diaria de 1 a 2 mg.
- En una realización la anagrelida, anagrelida en forma de base, o una sal farmacéuticamente aceptable de anagrelida se encuentra en la forma de una composición que comprende además al menos un potenciador de la permeación en la piel.
- 40 En una realización se proporciona un uso de acuerdo con esta invención, en el que la administración es mediante un parche transdérmico que presenta un sistema fármaco-en-adhesivo de capa única que comprende una composición que comprende anagrelida, anagrelida en forma de base, o una sal farmacéuticamente aceptable de anagrelida, cualquier excipiente opcional y al menos un adhesivo de contacto con la piel, que se combina con una película soporte única.
- 45 En una realización se proporciona un uso de acuerdo con esta invención, en el que la administración es mediante un parche transdérmico que presenta un sistema fármaco-en-fármaco multicapas en el que: (a) dicho sistema comprende al menos dos capas distintas que comprenden anagrelida, anagrelida en forma de base, o una sal farmacéuticamente aceptable de anagrelida y al menos un adhesivo, y una membrana entre dichas al menos dos capas o (b) dicho sistema comprende al menos dos capas distintas que comprenden anagrelida, anagrelida en forma de base, o una sal farmacéuticamente aceptable de anagrelida y al menos un adhesivo, y una película soporte
- 50 única.

- 5 En una realización se proporciona un uso de acuerdo con esta invención, en el que la administración es mediante un parche transdérmico que presenta un sistema transdérmico de depósito que comprende un compartimento de líquido que contiene una solución o suspensión de anagrelida, anagrelida en forma de base, o una sal farmacéuticamente aceptable de anagrelida, un revestimiento de liberación, y entre dicho revestimiento de liberación y dicho compartimento de líquido, una membrana semi-permeable y al menos un adhesivo.
- 10 En una realización se proporciona un uso de acuerdo con esta invención, en el que la administración es mediante un parche transdérmico que presenta un sistema de matriz que comprende una matriz semisólida que contiene una solución o suspensión de anagrelida, anagrelida en forma de base, o una sal farmacéuticamente aceptable de anagrelida, que está en contacto directo con un revestimiento de liberación y un componente de adhesión a la piel incorporado en una sobrecapa que forma una configuración concéntrica en torno a dicha matriz semisólida.
- 15 En una realización se proporciona un uso de acuerdo con esta invención, en el que la administración es mediante un parche transdérmico que contiene anagrelida, anagrelida en forma de base, o una sal farmacéuticamente aceptable de anagrelida, distribuida íntimamente en una matriz.
- 20 En una realización se proporciona un uso de acuerdo con esta invención, en el que la administración es mediante un parche transdérmico que contiene una cantidad de anagrelida, anagrelida en forma de base, o una sal farmacéuticamente aceptable de anagrelida para proporcionar una dosis diaria de 0,5 a 3 mg.
- 25 En una realización se proporciona un uso de acuerdo con esta invención, en el que la administración es mediante un parche transdérmico que contiene una composición que comprende anagrelida, anagrelida en forma de base, o una sal farmacéuticamente aceptable de anagrelida y un adhesivo acrílico.
- 30 En una realización se proporciona un uso de acuerdo con esta invención, en el que la administración es mediante un parche transdérmico que presenta un área de 5 cm<sup>2</sup> a 100 cm<sup>2</sup>.
- 35 En una realización se proporciona un uso de acuerdo con esta invención, en el que la anagrelida, anagrelida en forma de base, o una sal farmacéuticamente aceptable de anagrelida se administra durante un periodo de tiempo de 1 a 7 días.
- 40 En una realización se proporciona un uso de acuerdo con esta invención, en el que la anagrelida, anagrelida en forma de base, o una sal farmacéuticamente aceptable de anagrelida se administra durante un periodo de tiempo de 3 a 4 días.
- 45 En una realización se proporciona un uso de acuerdo con esta invención, en el que la anagrelida se administra en forma de base.
- Se divulga un procedimiento de acuerdo con esta invención que comprende:
- (a) poner en contacto dicho área de piel con una fuente de forma permeable para la piel de anagrelida, anagrelida en forma de base, o una sal farmacéuticamente aceptable de anagrelida; y
- (b) mantener dicha fuente en interrelación de transmisión de material con dicha área de piel durante un periodo de al menos 24 horas.
- 40 Se divulga la reducción de los efectos secundarios asociados a la administración por vía oral de anagrelida que comprende la administración a un paciente en necesidad del mismo de anagrelida, anagrelida en forma de base, o una sal farmacéuticamente aceptable de anagrelida de una forma con la que se evita el metabolismo de primer paso del hígado.
- 45 En un aspecto se proporciona una composición farmacéutica, no oral, que comprende anagrelida, anagrelida en forma de base, o una sal farmacéuticamente aceptable de anagrelida y al menos un potenciador de la permeación en la piel.
- 50 En un aspecto se proporciona una composición farmacéutica, no oral, que comprende anagrelida, anagrelida en forma de base, o una sal farmacéuticamente aceptable de anagrelida y al menos un adhesivo.
- En un aspecto se proporciona una composición de acuerdo con la invención en la que al menos un adhesivo es un adhesivo acrílico.
- 50 Esta divulgación proporciona un uso para el tratamiento o prevención de trombocitemia con efectos no deseados mínimos que comprenden la administración de anagrelida por vía transdérmica o subdérmica (implante).
- En una realización la trombocitemia se asocia con trastornos sanguíneos mieloproliferativos.

En una realización la trombocitemia se asocia con trombocitemia esencial (ET), leucemia mielógena crónica (CML), policitemia vera (PV), metaplasia mioide agnógena (AMM) o anemia de células falciformes (SCA).

En una realización adicional:

- 5 La trombocitemia es provocada por ET.  
 La trombocitemia es provocada por CML.  
 La trombocitemia es provocada por PV.  
 La trombocitemia es provocada por AMM.  
 La trombocitemia es provocada por SCA.

10 Las formulaciones se pueden usar para reducir el recuento de plaquetas en un huésped.

Con el término sales farmacéuticamente aceptables o pares de iones de anagrelida se entiende aquellas derivadas de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos farmacéuticamente aceptables. Ejemplos de ácidos adecuados incluyen: ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, perclórico, fumárico, maleico, fosfórico, glicólico, láctico, salicílico, succínico, tolueno-p-sulfónico, tartárico, acético, cítrico, metanosulfónico, fórmico, benzoico, malónico, naftalen-2-sulfónico y bencenosulfónico. Otros ácidos tales como oxálico, si bien no son farmacéuticamente aceptables en si mismos, pueden ser útiles como intermedios en la obtención de compuestos de la invención y sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables.

Se pueden preparar compuestos descritos en la presente solicitud mediante procedimientos bien conocidos en la técnica, véanse, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos 3.932.407, 5.801.245 y 6.388.073. Los compuestos se pueden obtener también de compañías de suministro químicas tales como Sigma.

A menos que se defina de otra forma todos los términos técnicos y científicos usados en esta invención presentan el mismo significado que entiende habitualmente un especialista en la técnica a la que pertenece esta invención. En caso de conflicto prevalecerá la presente memoria descriptiva, incluyendo las definiciones. Además los materiales, procedimientos y ejemplos son sólo a título ilustrativo y no se pretende que sean limitantes.

Se apreciará que la cantidad de un compuesto de la descripción requerida para uso en el tratamiento variará no sólo con la naturaleza de la afección para la que se requiera el tratamiento y la edad y estado del paciente sino que estará en última instancia a discreción del facultativo o veterinario encargado. No obstante por lo general una dosis adecuada estará en el intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal por día, preferiblemente en el intervalo de 0,05 a 10 mg/kg/día, lo más preferiblemente en el intervalo de 0,04 a 5 mg/kg/día.

En una realización adicional, la dosis diaria estará entre 0,5 y 15 mg al día. En una realización adicional, la dosis diaria estará entre 0,5 y 12 mg al día. En una realización adicional, la dosis diaria estará entre 0,5 y 10 mg al día. En una realización adicional, la dosis diaria estará entre 0,5 y 5 mg al día. En una realización adicional, la dosis diaria estará entre 1 y 4 mg al día. En una realización adicional, la dosis diaria estará entre 0,5 y 3 mg al día. En una realización adicional, la dosis diaria estará entre 1 y 3 mg al día. En una realización adicional, la dosis diaria estará entre 1 y 2 mg al día.

De acuerdo con un aspecto de esta invención el primer paso a través del hígado se puede evitar administrando anagrelida usando la administración por vía transdérmica.

Se pueden formular ungüentos y cremas, por ejemplo, con una base acuosa u oleosa con la adición de espesantes y/o agentes gelificantes adecuados. Se pueden formular lociones con una base acuosa u oleosa y contendrán en general también uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizantes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, o agentes colorantes. Los parches transdérmicos incluyen, pero sin limitarse a esto:

1. **Sistema de fármaco-en-adhesivo de capa única** que se caracteriza por la inclusión del fármaco directamente dentro del adhesivo de contacto con la piel. En este diseño de sistema transdérmico el adhesivo no sólo sirve para fijar el sistema a la piel, sino que también sirve como el fundamento de la formulación, que contiene el fármaco y todos los excipientes en una película soporte única.
2. **El fármaco-en-adhesivo multicapa** es similar al fármaco-en- adhesivo de capa única en lo referente a que el fármaco se incorpora directamente en el adhesivo. No obstante la multicapa comprende bien la adición de una membrana entre dos capas de fármaco-en-adhesivo distintas o bien la adición de capas de fármaco-en-adhesivo múltiples bajo una película soporte única.
3. **El diseño del sistema transdérmico de depósito** se caracteriza por la inclusión de un compartimento líquido que contiene una solución o suspensión de fármaco separada del revestimiento de liberación por una membrana semi-permeable y adhesivo. El componente adhesivo del producto responsable de la adhesión a la piel se puede incorporar como una capa continua entre la membrana y el revestimiento de liberación o en una configuración concéntrica en torno a la membrana.

4. **El diseño del sistema de matriz** se caracteriza por la inclusión de una matriz semisólida que contiene una solución o suspensión de fármaco que está en contacto directo con el revestimiento de liberación. El componente responsable de la adhesión a la piel se incorpora en una sobrecapa y forma una configuración concéntrica en torno a la matriz semisólida.
- 5 Los parches de esta descripción son estructuras laminadas de tipo matriz o monolíticas. Tales parches transdérmicos son bien conocidos en la técnica. Estos comprenden una capa matriz del (de los) fármaco(s) mezclada con un adhesivo sensible a la presión y una capa soporte. La matriz sirve tanto como el depósito de fármaco como los medios con los que el parche se fija a la piel. Antes del uso el parche también incluirá una capa de revestimiento de liberación impermeable.
- 10 La capa soporte es impermeable al fármaco y otros componentes de la matriz y define la superficie facial superior del parche. Este se puede preparar con una capa o película única de polímero, o puede ser un laminado de una o más capas de polímero y lámina de metal. Ejemplos de polímeros adecuados para uso en la preparación de películas soporte son poli(cloruro de vinilo), poli(cloruro de vinilideno), poliolefinas tales como copolímeros de etileno-acetato de vinilo, polietileno, y polipropileno, poliuretano, y poliésteres tales como poli(tereftalato de etileno).
- 15 El adhesivo sensible a la presión de la matriz será normalmente un poliacrilato en solución, una silicona o poliisobutileno (PIB). Tales adhesivos son bien conocidos en la técnica transdérmica. Véase, por ejemplo, Handbook of Pressure Sensitive Adhesive Technology, 2ª edición (1989) Van Nostrand, Reinhold.
- Se preparan adhesivos de poliacrilato en solución sensibles a la presión mediante copolimerización de uno o más monómeros de acrilato ("acrilato" se pretende que incluya tanto acrilatos como metacrilatos), uno o más monómeros de modificación, y uno o más monómeros que contienen grupo funcional en un disolvente orgánico. Los monómeros de acrilato usados para preparar estos polímeros son normalmente acrilatos de alquilo de 4 a 17 átomos de carbono, prefiriéndose acrilato de 2-etilhexilo, acrilato de butilo y acrilato de isooctilo. Monómeros de modificación se incluyen normalmente para alterar la Tg del polímero. Tales monómeros como acetato de vinilo, acrilato de etilo y metacrilato, y metacrilato de metilo son útiles para este fin. El monómero que contiene grupo funcional proporciona sitios de reticulación. Los grupos funcionales de estos monómeros son preferiblemente carboxilo, hidroxilo o combinaciones de los mismos. Ejemplos de monómeros que proporcionan tales grupos son ácido acrílico, ácido metacrílico y monómeros que contienen hidroxilo tales como acrilato de hidroxietilo. Los adhesivos de poliacrilato están preferiblemente reticulados usando un agente reticulante para mejorar sus propiedades físicas (por ejemplo, deslizamiento y resistencia al esfuerzo de cizalla). La densidad de reticulación debería ser baja ya que el elevado grado de reticulación puede afectar a las propiedades adhesivas del copolímero de forma adversa. Se describen ejemplos de agentes reticulantes en la patente de Estados Unidos nº 5.393.529. Los adhesivos sensibles a la presión de poliacrilato en solución se encuentran comercialmente disponibles con nombres comerciales tales como GELVA. TM. y DURO-TAK. TM. de 3M.
- 20
- 25
- 30
- Los adhesivos de poliisobutileno son mezclas de alto peso molecular PIB (HMW) y bajo peso molecular PIB (LMW). Se describen tales mezclas en la técnica, por ejemplo, documento PCT/US91/02516. El peso molecular de PIB de HMW estará normalmente en el intervalo de aproximadamente 700.000 a 2.000.000 Da, mientras que los PIB de LMW variarán de forma típica entre 35.000 y 60.000. Los pesos moleculares indicados en esta invención son pesos moleculares medios ponderados. La relación de peso de PIB de HMW a PIB de LMW en el adhesivo variará normalmente entre 1:1 y 1:10. El adhesivo de PIB incluirá también normalmente un promotor de adhesividad tal como aceite de polibuteno y resinas alifáticas de bajo peso molecular y Tg elevada tales como resinas ESCOREZ.TM. disponibles en Exxon Chemical. Polímeros de poliisobutileno se encuentran comercialmente disponibles con el nombre comercial VISTANEX. TM. de Exxon Chemical.
- 35
- 40
- Los adhesivos de silicona que se pueden usar en la formación de la matriz son de forma típica polidimetilsiloxanos o polidimetildifenilsiloxanos de alto peso molecular. Se describen formulaciones de adhesivos de silicona que son útiles en parches transdérmicos en las patentes de Estados Unidos números 5.232.702, 4-906.169 y 4.951.522.
- 45
- Además del adhesivo sensible a la presión y anagrelida, la matriz contendrá de forma típica suficientes cantidades de potenciadores de la permeación para aumentar la permeabilidad de la anagrelida a través de la piel. Se describen a continuación ejemplos de potenciadores de la permeación en la piel que se pueden incluir en la matriz. La cantidad de potenciador de la permeación incluido en la matriz dependerá de cada potenciador(es) usado(s). En la mayoría de los casos el potenciador estará comprendido en el intervalo del 1 al 20 % en peso de la matriz.
- 50
- La matriz puede contener otros aditivos en función del adhesivo particular usado. Por ejemplo, se pueden incluir materiales tales como polivinilpirrolidona (PVP), que inhiben la cristalización de fármaco, agentes higroscópicos que mejoran la duración de uso, o aditivos que mejoran las propiedades físicas (por ejemplo, flujo en frío) o adhesivas (por ejemplo, pegajosidad, resistencia cohesiva) de la matriz.
- 55
- Los parches de la descripción se pueden fabricar usando procedimientos conocidos en la técnica de parches transdérmicos. El procedimiento implicará en general la formulación de la matriz (es decir, mezcla del adhesivo, fármaco(s), potenciador de la permeación y aditivos, en caso necesario), fusión de la matriz sobre la capa soporte o de revestimiento de liberación, eliminación del disolvente de la matriz y aplicación de la capa soporte/revestimiento de liberación como pueda ser el caso. Como es evidente para los especialistas en la técnica, la composición de

matriz que presenta una cantidad efectiva del fármaco dispersado en su interior se puede incorporar en diversas construcciones transdérmicas y por tanto los solicitantes no se limitan a las realizaciones ejemplificadas a continuación.

5 En una realización adicional, la anagrelida se puede administrar por vía transdérmica usando un aerosol transdérmico de dosis medida. En este sistema el paciente simplemente posiciona una unidad que comprende el agente activo contra la piel y activa el comando apropiado para pulverizar un volumen pequeño exacto de líquido que comprende el agente activo sobre un área definida de la piel. El líquido se evapora dejando un depósito resistente al agua invisible desde el cual se absorbe el fármaco en el cuerpo. Por ejemplo se puede usar la tecnología conocida como la técnica Acrux™.

10 La liberación percutánea o transdérmica de agentes farmacológicamente activos ha comenzado a ser factible en los últimos años, en gran medida debido a vehiculos que permiten la mayor permeación de dichos agentes en la superficie corporal a la que se aplican. Tales agentes que pueden ser útiles para la preparación de la formulación transdérmica de esta invención incluyen, pero no necesariamente se limitan a, dimetilsulfóxido (patente de Estados Unidos nº 3.551.554); diversas azacicloalcan-2-onas sustituidas en la posición 1 tales como azona (patentes de Estados Unidos nº 4.562.075, 4.405.616, 4.326.893 y 3.989.816); ésteres de azúcar en combinación con sulfóxido u óxidos de fosfina (patentes de Estados Unidos nº 4.130.667, 4.130.643, 4.046.886, 3.952.099, y 3.896.238); amidas de alquilo inferior (patente de Estados Unidos nº 3.472.931); ciertos sulfóxidos alifáticos (patente de Estados Unidos nº 3.903.256); una composición que contiene monooleato de glicerol, etanol y miristato de isopropilo (patente de Estados Unidos nº 4.335.115); una mezcla binaria de 1-dodecilazacicloheptan-2-ona y un compuesto seleccionado de un diol o una segunda azacicloalquil-2-ona sustituida en N (patente de Estados Unidos nº 4.557.934); y monolaurato de polietilenglicol (patente de Estados Unidos nº 4.568.343). patente de Estados Unidos nº 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 y 4.568.343.

25 Se contempla que las formulaciones transdérmicas o para implante de esta descripción serán de utilidad tanto en humanos como en animales, es decir, tendrán aplicaciones médicas y veterinarias para proporcionar mayor absorción percutánea del agente farmacéuticamente activo. Tal como se usa en esta invención, el término "percutáneo" se refiere al paso de tales agentes a través de la piel (de forma típica intacto).

30 Las formulaciones transdérmicas de la presente invención se pueden administrar usando una variedad de dispositivos que se han descrito en la técnica. Por ejemplo, tales dispositivos incluyen, pero sin limitarse a estas, las descritas en las patentes de Estados Unidos 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, y 4.292.303. Las formas de dosificación de la presente invención pueden incorporar ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables que son convencionales en la técnica. Estos incluyen, pero sin limitarse a estos, agentes gelificantes, bases en crema y unguento y similares.

35 El compuesto debería estar presente en las formas de dosificación reivindicadas en una cantidad efectiva. El término "una cantidad efectiva" debería referirse a una cantidad calculada para conseguir y mantener niveles sanguíneos que conducen al efecto beneficioso o terapéutico deseado durante el periodo de tiempo deseado. Estas cantidades variarán en función de la cantidad de agente farmacológicamente activo requerida para conseguir el efecto beneficioso o terapéutico deseado, si uno o más parches administran simultáneamente la formulación específica del parche, de la edad y estado del paciente que se va a tratar, y similares. Tales técnicas de valoración de dosificación convencionales, familiares para el especialista en la técnica, se pueden usar para determinar la cantidad de una anagrelida presente en la última forma de dosificación farmacéutica para cualquier situación específica. De forma típica una cantidad efectiva se encuentra entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 100 mg del compuesto por parche. Más preferiblemente, la cantidad efectiva se encuentra entre aproximadamente 1 mg y 40 aproximadamente 50 mg del compuesto. En una realización adicional la cantidad de anagrelida por parche se ajustará para proporcionar una dosis diaria de aproximadamente 0,5 a 2 mg al día y preferiblemente de 45 aproximadamente 1 a 2 mg al día. La cantidad efectiva puede encontrarse entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 300 mg del compuesto para la formulación en parche transdérmica. La cantidad exactamente contenida en el parche dependerá de los factores descritos así como también de los días de tratamiento previstos 50 por parche.

El compuesto farmacológicamente activo se administra mediante técnicas conocidas tales como aplicación del parche que contiene dicho agente y formulación transdérmica en una superficie corporal y mantenimiento de dicha fuente sobre dicha superficie corporal en relación de transmisión de agente y composición.

55 Una de las formulaciones transdérmicas de esta invención usa etanol, agua, azona, y de forma opcional propilenglicol para potenciar la permeación de la anagrelida farmacológica. Como se indicó anteriormente, la azona es conocida por ser útil para la mejora de la permeación transdérmica y es químicamente 1-dodecilazacicloheptan-2-ona. La azona se puede preparar como se describe en la patente de Estados Unidos nº 4.316.893. Las formulaciones pueden incluir también ácido oleico.

La formulación de las composiciones descritas se puede conseguir mediante procedimientos convencionales, como mediante la mezcla simple de todo los componentes por completo. El especialista apreciará que composiciones que contienen dioles distintos de propilenglicol y alcoholes distintos de etanol (es decir, 2-propanol) pueden ser útiles en composiciones de anagrelida transdérmicas como un componente de la formulación. En la medida en la que dicha formulación muestre las características de las presentes composiciones, tales formulaciones se considera que se encuentran dentro del alcance de la presente invención.

La presente invención proporciona una formulación en parche transdérmica que comprende anagrelida como una cantidad efectiva de compuesto de fórmula, de 0,1 a 10 partes en peso azona, de 30 a 69,8 partes de etanol, de 29 a 50 partes en peso de agua, de 0 a 30 partes en peso de propilenglicol, y de 1 a 5 partes en peso de Klucel HF. Klucel HF es una marca comercial y en lo sucesivo nos referiremos a ella como Klucel HF. Intervalos preferidos para la formulación incluyen de 2 a 4 partes en peso de azona, de 30 a 55 partes en peso de etanol, de 0 a 20 partes en peso de propilenglicol, de 35 a 45 partes de agua, y de 2,5 a 3,5 partes de Klucel HF. Otra realización adicional es omitir propilenglicol en la formulación.

Se proporciona un parche de formulación transdérmico en la que una cantidad efectiva de anagrelida está íntimamente distribuida en una matriz. Una matriz preferida de este tipo es un adhesivo sensible a la presión.

Además se proporciona una formulación en parche transdérmico que comprende una cantidad efectiva de anagrelida y de aproximadamente el 70 al 99,8 % de adhesivo de acrilato. Un intervalo preferido de adhesivo acrílico comprende de aproximadamente el 66 a aproximadamente el 99,8 % en peso de adhesivo acrílico. Un intervalo preferido adicional de adhesivo acrílico comprende de aproximadamente el 70 a aproximadamente el 98 % en peso de adhesivo acrílico. Otro intervalo preferido de adhesivo de acrilato es de aproximadamente 80 a 98 partes en peso. El adhesivo de acrilato se encuentra comercialmente disponible y se puede adquirir, por ejemplo, en National Starch and Chemical Corporation, Bridgewater, N. J. 08807, número de catálogo 80- 1054. El adhesivo de acrilato contiene de forma típica 48 % en sólidos en acetato de etilo al 33 %/heptano al 28 %/isopropanol al 34 %/tolueno al 5 % en peso. Un intervalo preferido para el adhesivo de acrilato es de aproximadamente 80 a 98 partes en peso.

Adicionalmente se proporciona una formulación en parche transdérmico que comprende una cantidad efectiva de anagrelida, de 85 a 97 partes en peso de etanol y de 2 a 14,9 partes de Klucel HF. El Klucel HF es un agente gelificante comercialmente disponible. Por ejemplo se puede adquirir Klucel HF en Aqualon. Se pueden seleccionar otros agentes gelificantes apropiados por parte del especialista en la técnica. Intervalos preferidos para la formulación son de 92 a 96 partes en peso de etanol y de 2,5 a 3,5 partes de Klucel HF u otro agente gelificante apropiado. Otro intervalo preferido para tales formulaciones comprende de aproximadamente 93 a aproximadamente 95 partes en peso de etanol y de aproximadamente 3 a aproximadamente 3,5 partes de agente gelificante.

Formulaciones en parche transdérmico preferidas incluyen, pero sin limitarse a estas, una formulación en parche que comprende una cantidad efectiva de anagrelida, azona, etanol, agua, opcionalmente propilenglicol y Klucel HF; anagrelida íntimamente distribuida en una matriz; anagrelida y un adhesivo acrílico; una anagrelida, etanol y Klucel HF; descritos en esta invención.

En una realización, el tamaño del parche transdérmico o aplicación a la piel mediante un sistema de liberación es de aproximadamente 10 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 100 cm<sup>2</sup>. En una realización adicional, el tamaño del parche transdérmico o aplicación a la piel mediante un sistema de liberación es de aproximadamente 30 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 75 cm<sup>2</sup>. En una realización adicional, el tamaño del parche transdérmico o aplicación a la piel mediante un sistema de liberación es de aproximadamente 40 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 60 cm<sup>2</sup>. En una realización adicional, el tamaño del parche transdérmico o aplicación a la piel mediante un sistema de liberación es de aproximadamente 45 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 55 cm<sup>2</sup>. En una realización adicional, el tamaño del parche transdérmico o aplicación a la piel mediante un sistema de liberación es de aproximadamente 15 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 55 cm<sup>2</sup>. En una realización adicional, el tamaño del parche transdérmico o aplicación a la piel mediante un sistema de liberación es de aproximadamente 20 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 40 cm<sup>2</sup>.

Se pueden determinar niveles en plasma usando procedimientos de cromatografía de gases o de cromatografía líquida (CLEM-EM) familiares para los especialistas en la técnica. El especialista puede establecer las condiciones apropiadas para los análisis por cromatografía de gases.

Se debería entender que se pueden incluir preferiblemente en las formulaciones de la descripción otros potenciadores adecuados y sustancias beneficiosas para el flujo a la piel de la sustancia fármaco. Tales potenciadores de la penetración son aquellos como linalool, carvacrol, timol, citral, mentol y t-anetol. Ejemplos adicionales de potenciadores de la permeación incluyen, pero sin limitarse a estos, ésteres de ácido graso y glicerina, tales como ácidos cáprico, caprílico, dodecílico, oleico; ésteres de ácido graso de isosorbida, sacarosa, polietilenglicol; ácido caproilactílico; laureth-2; acetato de laureth-2; benzoato de laureth-2; ácido laureth-3 carboxílico; laureth-4; ácido laureth-5 carboxílico; oleth-2; piroglutamato oleato de glicidilo; oleato de glicerilo; N-laurilsarcosina; N-miristoilsarcosina; N-octil-2-pirrolidona; ácido lauraminopropiónico; polipropilenglicol-4-laureth-2; polipropilenglicol-4-laureth-5 dimetilauramida; lauramidietanolamina (DEA). Potenciadores preferidos incluyen, pero sin limitarse a estos, piroglutamato de laurilo (LP), monolaurato de glicerilo (GML), monocaprilato de glicerilo, monocaprato de glicerilo, monooleato de glicerilo (GMO) y monolaurato de sorbitán.

Se divulga un sistema de liberación de fármaco por vía transdérmica que comprende anagrelida, anagrelida en forma de base, o una sal farmacéuticamente aceptable de anagrelida, y al menos un potenciador de la penetración dérmica, en el que el potenciador de penetración dérmica es una crema solar de éster tolerado por la piel seguro y de forma opcional al menos un líquido volátil.

5 De acuerdo con otro aspecto de esta descripción se proporciona un uso de una cantidad efectiva de anagrelida, anagrelida en forma de base, o una sal farmacéuticamente aceptable de anagrelida a un paciente en necesidad de la misma que comprende aplicación a una superficie dérmica del paciente de un sistema de liberación de fármaco por vía transdérmica que comprende anagrelida, anagrelida en forma de base, o una sal farmacéuticamente aceptable de anagrelida, y al menos un potenciador de la penetración dérmica, en el que el potenciador de la penetración dérmica es una crema solar de éster tolerado por la piel, y de forma opcional al menos un líquido volátil.

De acuerdo con otro aspecto de esta descripción, se proporciona un sistema de liberación de fármaco no oclusivo, percutáneo o transdérmico que comprende

- (i) una cantidad efectiva de anagrelida, anagrelida en forma de base o una sal farmacéuticamente aceptable de anagrelida;
- 15 (ii) al menos un potenciador de la penetración dérmica no volátil; y
- (iii) al menos un líquido volátil;

en el que el potenciador de la penetración dérmica se adapta para transportar anagrelida, anagrelida en forma de base, o una sal farmacéuticamente aceptable de anagrelida a través de una superficie dérmica cuando el líquido volátil se evapora, para formar un depósito o reserva de una mezcla que comprende el potenciador de la penetración y la anagrelida dentro de la superficie. El potenciador de la penetración dérmica es de baja toxicidad de modo que es tolerado por la superficie dérmica.

Esta divulgación se refiere a un procedimiento de administración de una cantidad efectiva de anagrelida, anagrelida en forma de base, o una sal farmacéuticamente aceptable de anagrelida a un paciente en necesidad del mismo que comprende aplicar a una superficie dérmica del paciente un sistema de liberación de fármaco transdérmico que comprende:

- (i) una cantidad efectiva de anagrelida, anagrelida en forma de base o una sal farmacéuticamente aceptable de anagrelida;
- (ii) al menos un potenciador de la penetración dérmica no volátil; y
- (iii) al menos un líquido volátil;

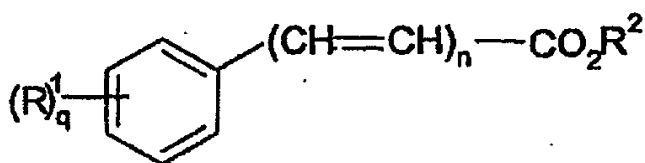
30 en el que el potenciador de la penetración dérmica se adapta para transportar anagrelida, anagrelida en forma de base, o una sal farmacéuticamente aceptable de anagrelida a través de una superficie dérmica cuando el líquido volátil se evapora, para formar un depósito o reserva de una mezcla que comprende el potenciador de la penetración y la anagrelida dentro de la superficie.

En un aspecto se proporciona un uso de acuerdo con esta invención en el que la administración es mediante el sistema de liberación de fármaco por vía transdérmica en un área de 5 cm<sup>2</sup> a 10 cm<sup>2</sup>.

Como se describe en el documento US 6.299.900, el sistema de liberación de fármaco no oclusivo está preferiblemente no supersaturado respecto al ingrediente activo, en este caso anagrelida, anagrelida en forma de base, o una sal farmacéuticamente aceptable de anagrelida. Cuando el líquido volátil se evapora la composición no volátil resultante se conduce rápidamente a la superficie dérmica. Aunque es posible que cuando el líquido volátil se evapora, el potenciador de la penetración dérmica no volátil comience a supersaturarse respecto a la anagrelida, se prefiere sin embargo que no tenga lugar supersaturación alguna antes que tenga lugar el transporte de la composición no volátil resultante a través de la superficie epidérmica.

Preferiblemente tras aplicación del sistema de liberación de fármaco por vía transdérmica no oclusivo, el componente volátil se evapora y la zona implicada de la piel comienza a secarse al tacto, preferiblemente dentro de 10 minutos, más preferiblemente dentro de 3 minutos, lo más preferiblemente dentro de 1 minuto.

De nuevo, como se describe en el documento US 6.299.900, potenciadores de la penetración dérmica preferidos incluyen ésteres de fórmula (I):



en la que

R<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, haluro, hidroxilo o NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>;  
 R<sup>2</sup> es un alquilo de cadena larga;  
 R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son cada uno independientemente cada uno hidrógeno, o alquilo inferior, o  
 R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 ó 6  
 5 miembros;  
 n es 0 ó 1; y  
 q es 1 ó 2.

Ésteres preferidos de fórmula (I) incluyen para-aminobenzoato de alquilo de cadena larga, dimetil-para-aminobenzoato de alquilo de cadena larga, cinamato de alquilo de cadena larga, metoxicinamato de alquilo de cadena larga o salicilato de alquilo de cadena larga, por ejemplo, dimetil-para-aminobenzoato de octilo, para-  
 10 metoxicinamato de octilo, salicilato de octilo o salicilato de isoamilo.

Además de los potenciadores de la penetración dérmica de fórmula (I) se pueden usar potenciadores de la penetración dérmica conocidos en el sistema de liberación de fármaco por vía transdérmica no oclusivo de la presente invención.

15 Líquidos volátiles preferidos de la presente descripción incluyen disolventes que toleran la piel seguros tales como etanol e isopropanol. Un propelente de aerosol, tal como dimetiléter, puede constituir un líquido volátil para el fin de la presente descripción.

En una realización adicional se proporciona una combinación útil para el tratamiento o prevención de trombocitemia en la que la formulación transdérmica de la presente invención comprende además anagrelida y al menos un agente terapéutico adicional seleccionado de hidroxurea, P<sup>32</sup>, busulfán, aspirina, clopidogrel, dipiridamol, ticlopidina e interferona- $\alpha$ .  
 20

Las combinaciones indicadas anteriormente pueden estar presentes de forma conveniente para uso en la forma de una formulación farmacéutica y por tanto formulaciones farmacéuticas que comprenden una combinación como se definió anteriormente junto con un vehículo farmacéuticamente aceptables constituyen un aspecto adicional de la descripción.  
 25

Los componentes individuales de tales combinaciones se pueden administrar bien secuencialmente o simultáneamente en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas.

30 Cuando se usa el compuesto en combinación con un segundo agente terapéutico, la dosis de cada compuesto puede ser la misma que o diferir de aquella cuando el compuesto se usa sólo. Se apreciarán fácilmente dosis apropiadas por parte de los especialistas en la técnica.

La relación entre los compuestos de la presente invención y el segundo agente terapéutico se apreciará fácilmente por parte de los especialistas en la técnica. Por ejemplo, se puede usar de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:50 de compuestos de la descripción:segundo agente terapéutico. En una realización adicional, se puede usar de aproximadamente 1: 1 a aproximadamente 1: 30 de compuestos de la descripción:segundo agente terapéutico. En una realización adicional, se puede usar de aproximadamente 1 : 1 a aproximadamente 1 : 20 de compuestos de la descripción:segundo agente terapéutico. En una realización adicional, se puede usar de aproximadamente 1: 1 a aproximadamente 1: 15 de compuestos de la descripción:segundo agente terapéutico. En una realización adicional, se puede usar de aproximadamente 1: 1 a aproximadamente 1: 10 de compuestos de la descripción:segundo agente terapéutico. En una realización adicional, se puede usar de aproximadamente 1: 1 a aproximadamente 1: 5 de compuestos de la descripción:segundo agente terapéutico. En una realización adicional, se puede usar de aproximadamente 1 : 1 a aproximadamente 1: 3 de compuestos de la descripción:segundo agente terapéutico. Si se añade un agente terapéutico adicional las relaciones se ajustarán consecuentemente.  
 35  
 40

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar diversas realizaciones de la presente invención y no deberían considerarse como limitantes del alcance.

#### 45 **EJEMPLO 1**

##### **Base libre para formulación transdérmica**

Se disuelve una muestra de 0,5 g de anagrelida en una cantidad adecuada de etanol (puro). Se añaden una muestra de 0,75 g de azona y una alícuota de 5,0 g de propilenglicol a la mezcla de etanol con agitación. Se añade una muestra de 10 g de agua a la mezcla. Finalmente se añade 0,75 g de Klucel a la mezcla y se agita hasta que se dispersa el Klucel. Se deja reposar la mezcla durante 24 horas. Se dispensa una muestra de 2,0 g de la formulación preparada como se describe en esta invención mediante jeringuilla en un sistema adhesivo transdérmico de tipo depósito.  
 50

#### **EJEMPLO 2**

##### **Formulación transdérmica sin polietilenglicol**

5 Se disuelve una muestra de 0,5 g de anagrelida en una cantidad adecuada de etanol (puro). Se añade una muestra de 0,79 g de azona a la mezcla de etanol con agitación. Se añade una muestra de 11,29 g de agua a la mezcla. Finalmente se añade 0,79 g de Klucel a la mezcla y se agita hasta que se dispersa el Klucel. Se deja reposar la mezcla durante 24 horas. Se dispensa una muestra de 2,0 g de la formulación preparada como se describe en esta invención mediante jeringuilla en un sistema adhesivo transdérmico de tipo depósito.

### **EJEMPLO 3**

#### **Anagrelida transdérmica en adhesivo acrílico**

10 Se disuelve una muestra de 600 mg de anagrelida en 41,6 g de adhesivo acrílico sensible a la presión (número de catálogo 80-1054, National Starch and Chemical Corporation, Bridgewater, N. J. 08807). Se agita la mezcla durante 2 horas en un molino de tres rodillos. Se recubre la mezcla en la longitud de un revestimiento de liberación de 3 ml de espesor usando un recubridor de cuchillo provisto de una ranura de 20 ml. La ranura de 20 ml proporciona un recubrimiento de 20 ml de espesor efectivo de la formulación en el revestimiento de liberación. Se deja secar al aire la muestra durante 24 horas. Se lamina la muestra en soporte de poliéster.

### **EJEMPLO 4**

#### **Anagrelida transdérmica en gel**

15 Se disuelve una muestra de 1,0 g de anagrelida en una cantidad adecuada de etanol (puro). Luego se añade una muestra de 1,5 g de agente gelificante Klucel a la solución y se agita hasta que se dispersa. Se deja reposar el gel durante 24 horas. Se dispensa una muestra de 2,0 g de la formulación preparada como tal mediante jeringuilla en un sistema adhesivo transdérmico de tipo depósito.

### **EJEMPLO 5**

Duro-Tak 87-2287 es una solución de adhesivo de poliácrlato disponible en National Starch and Chemical Co. Su composición monomérica es: acetato de vinilo, acrilato de 2-etilhexilo, acrilato de hidroxietilo, y metacrilato de glicidilo. Este no contiene agente reticulante. Se encuentra disponible como una solución de sólidos al 50 % en acetato de etilo.

25 Se preparan muestras de Duro-Tak 87-2287,0, reticulante de acetilacetato de aluminio al 26 %, anagrelida al 6 % y varios potenciadores de permeación, cada sistema comprende respectivamente uno de: piroglutamato de laurilo (9 % en peso), monocaprilato de glicerol (10 % en peso), o monocaprato de glicerol (5 % en peso). Estas mezclas se curan y se funden como una capa de 100 micrómetros de espesor (húmeda) en un soporte de poliéster 1022 de 3M y se seca.

### **EJEMPLO 6**

30 Silicone 4202 es un adhesivo de poldimetilsiloxano de Dow Corning. Este se mezcla con anagrelida, PVP al 7 % (K30 de BASF; disuelto en n-propanol) y diversos potenciadores, cada sistema comprende respectivamente uno de: piroglutamato de laurilo (9 % en peso), monocaprilato de glicerol (10 % en peso), y monocaprato de glicerol (5 % en peso). Estas mezclas se funden como una capa (húmeda) de 100 micrómetros de espesor en un soporte de poliéster 1022 de 3M y se secan.

### **EJEMPLO 7**

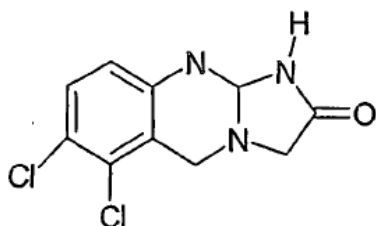
40 Se preparan soluciones de PIB disolviendo VISTANEX L100, Vistanex LM-MS-LC, y polibuteno (Indopol H 1900) en hexano. Se preparan suspensiones de PVP-CLM, anagrelida y diversos potenciadores en etanol/acetato de etilo. Los potenciadores comprenden uno o más de los siguientes; tioglicerol (2-4 % en peso), ácido oleico (4 % en peso), laurato de metilo (10-15 % en peso) y monolaurato de propilenglicol (10 % en peso). Se añade la solución de PIB a las suspensiones de fármaco y se mezclan completamente las mezclas resultantes. Se funden las mezclas como una capa (húmeda) de 10 ml de espesor sobre los revestimientos de liberación y se secan a 70° C durante minutos. Se lamina soporte Saranex 2015 en el subensamblaje.

### **EJEMPLO 8 Comparación entre el modo de administración por vía oral, intravenosa y transdérmica de anagrelida en el cerdo enano**

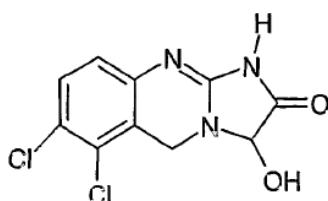
45 Se midieron los niveles en plasma de anagrelida y metabolito A en un estudio en cerdo enano tras administración de anagrelida por vía oral, intravenosa y transdérmica.

Las estructuras químicas de anagrelida y metabolito A se muestran a continuación:

Anagrelida:



Metabolito A



5 Se evaluó la biodisponibilidad comparativa de anagrelida tras administración por vía oral de 1 mg o la aplicación dérmica de una solución saturada en aproximadamente 45 cm<sup>2</sup> de área superficial del soporte en tres cerdo enanos. Se administraron cápsulas de AgrylinR convencionales 2 x 0,5 mg) por vía oral a animales en ayunas, mientras que la formulación dérmica era una solución saturada del fármaco en ácido oleico al 5 % (en v/v) en propilenglicol.

10 Se determinaron concentraciones en plasma de anagrelida y sus metabolitos mediante un ensayo de CL-EM/EM validado. Se calcularon parámetros farmacocinéticos mediante procedimientos no compartimentales usando WinNonlin.

15 El fármaco administrado por cualquier ruta dio lugar a exposición comparable para anagrelida si bien los perfiles de concentración-tiempo eran marcadamente diferentes. La tasa de absorción fue inferior y la concentración en plasma máxima inferior (50 %) tras aplicación dérmica, y en contraste adicional con la vía oral no había sólo una reducción limitada en concentraciones (50 %) tras el pico antes del arrastre de dosis residual a 24 horas. La rápida reducción en concentraciones tras el aclarado confirmó la conclusión de que la absorción tópica continuaba en todo el periodo de aplicación.

Se estimó que el flujo dérmico medio es de 197 ng/cm<sup>2</sup>/h.

Esta tabla resume el estudio y los resultados.

20 **Estudios en el cerdo enano (n = 3)**

Ruta/dosis/formulación	Cmax (ng/ml) de anagrelida	Cmax (ng/ml) de metabolito A	AUC (ngh/ml) de anagrelida	AUC (ngh/ml) de metabolito A
Oral 1 mg/cápsula	1,45	0,75	10,3	6,8
1 mg por vía intravenosa/propilenglicol	87,1	2,79	50,7	7,1
OA al 5 % por vía dérmica en PG	0,69	0,27	10,8	4,1

Los resultados también se ilustran en la figura 1.

**EJEMPLO 9 actividad de PDEIII de metabolito A**

25 La inhibición de PDE III, que está presente in miocardio, provoca un aumento tanto en la fuerza como en la tasa de contractabilidad cardiaca. Estos son efectos secundarios no deseables para un agente de reducción del nivel de plaquetas.

La actividad de PDE III tanto de anagrelida como de metabolito A se evaluó mediante procedimientos convencionales. El metabolito A es 40 veces más potente que anagrelida.

**EJEMPLO 10 Estudios farmacocinéticos en anagrelida**

Estudios PK clínicos limitados previos han demostrado que tras administración por vía oral de anagrelida hay un potencial de exposición significativo para el metabolito A cardioactivo potente. Aunque este compuesto contribuye sin duda a la acción reductora de plaquetas terapéutica de la anagrelida, con la que es equipolente, es unas 40 veces más potente que un agente cardiovascular. Un estudio con un total de 38 voluntarios macho saludables proporciona evidencia de la extensión de la exposición a este metabolito como se muestra en la siguiente tabla.

Resumen de parámetros farmacocinéticos medios de anagrelida en voluntarios después de una dosis única del fármaco

Compuesto	Parámetros farmacocinéticos medios $\pm$ RSD (%)				
	Dosis / N	AUC <sub>0-in</sub> $\pm$ PSD (%) (ng·h/ml)	C <sub>max</sub> $\pm$ RSD (%) (ng/ml)	T <sub>max</sub> $\pm$ RSD (%) (horas)	T <sub>1/2</sub> $\pm$ RSD (%) (horas)
Anagrelida	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

Adicionalmente los datos en pacientes que sufren de enfermedad mieloproliferativa han mostrado en estado estacionario incluso mayor exposición relativa a este metabolito comparado con el fármaco padre que presenta la relación de AUC de metabolito a fármaco próxima a 3:1. Esto se muestra en la tabla siguiente:

Resumen de parámetros farmacocinéticos medios de BSH24426 en pacientes tras dosis múltiple del fármaco

Compuesto	Parámetros farmacocinéticos medios $\pm$ RE				
	N	*AUC <sub>0-t</sub> $\pm$ RE (ng·h/ml)	C <sub>max</sub> $\pm$ RE (ng/ml)	T <sub>max</sub> $\pm$ RE (horas)	T <sub>1/2</sub> $\pm$ RE (horas)
Anagrelida	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 en el intervalo de dosificación					

**EJEMPLO 11 estudios cardiovasculares en metabolito A**

Estudios *in vitro* previos ya han demostrado la potencia comparativamente mayor de metabolito A (40 veces) respecto a anagrelida como un inhibidor de PDEIII. Se llevó a cabo un estudio en un gran grupo de perros comparando metabolito A con la milrinona inotrópica de referencia convencional. Se han usado un total de 12 animales en este estudio que ha demostrado que el metabolito A es cualitativamente como la milrinona en lo referente al efecto en el sistema cardiovascular pero muy considerablemente más potente. Las conclusiones esenciales de este trabajo son como sigue:

- Metabolito A y milrinona provocan un aumento dependiente de la dosis en el **ritmo cardíaco**; el aumento máximo medio en el grupo de metabolito A fue de aproximadamente 66 b.p.m. y el de milrinona de aproximadamente 76.
- Metabolito A y milrinona producen una reducción dependiente de la dosis en **presión sanguínea media**, con una reducción máxima de aproximadamente 30 mm de Hg, si bien el metabolito A era 10 veces más potente que milrinona.
- Metabolito A aumentaba **(+) dP/dt max** (una medida de la contractilidad) que se sostenía bien y era en gran medida dependiente de la dosis; la milrinona provoca aumentos inmediatos dependientes de la dosis en **(+) dP/dt max**, pero no eran bien sostenidos. La situación con **(+) dP/dt40** era muy similar.
- Ninguno de los compuestos presentaba un efecto profundo en **flujos sanguíneos femorales, carótida o renales**, es decir, el flujo sanguíneo a estos lechos vasculares era ampliamente sostenido a pesar de la caída en la presión sanguínea, lo que implica un aumento en comportamiento vascular en estos lechos.

Estos efectos cardiovasculares son aquellos que se esperan de un inhibidor de PDE III y son coherentes con el perfil de evento adverso visto en algunos pacientes tratados con anagrelida y soportan la creencia de que este metabolito

es incluso responsable de estos efectos adversos observados. Por tanto la reducción de la proporción de este metabolito por administración transdérmica se espera que reduzca de forma significativa el perfil de efecto secundario del fármaco.

**EJEMPLO 11 Estudios no clínicos adicionales para valorar la efectividad de exposición de bajo nivel continua a anagrelida**

Estudios previos en el cerdo enano han demostrado que la aplicación transdérmica de anagrelida conduce a exposición reducida pero sostenida al fármaco y proporción muy reducida del metabolito en comparación con la administración por vía oral que es potencialmente beneficiosa en la minimización de los efectos de CVS del propio fármaco. Sin embargo se requirió confirmación de que la respuesta terapéutica, es decir, reducción de plaquetas, no se vería afectada de forma adversa.

Con el fin de confirmar que la exposición a niveles continuos menores - en contraste con los picos y valles mayores en plasma regular asociados a administración oral - eran aún efectivos en la reducción de plaquetas en sangre. Se ha calculado que la velocidad de flujo máxima probable a través de la piel humana podría dar lugar a un Cav de -3 a 4 ng/ml. Por tanto era importante demostrar que a este nivel se podría conseguir reducción adecuada en formación de megacariocitos.

Con el fin de imitar una liberación transdérmica de anagrelida en cultivo, se trataron células CD34<sup>+</sup> que se han expandido durante 4 días en presencia de 40 ng/ml de trombopoietina durante 8 días más mediante exposición continua a una concentración de 4 ng/ml de anagrelida (aprox. 13 nM). Se cultivaron células para análisis después de 4 u 8 días de la iniciación del tratamiento con fármaco (cultivos de 8 días y de 12 días, respectivamente). Como se muestra en la figura 2 en cultivos de 8 días no se pudo detectar efecto de anagrelida alguno. Por el contrario en cultivos de 12 días el tratamiento con anagrelida provocó una reducción estadísticamente significativa en el número de megacariocitos (77 ± 5 % de control, p= 0,038, n =3). De forma similar, en cultivos en paralelo, una dosis única de 40 ng/ml de anagrelida (-133 nM) no mostró efecto en cultivos de 8 días pero provocó una inhibición significativa en cultivos de 12 días (68 ± 4 % en caso del control, p= 0,015, n=3).

Estos resultados confirman la probable efectividad de exposición de nivel bajo continuo en hombre (hasta justo 4 ng/ml) en la reducción de la producción de megacariocitos y con ello en la cantidad de plaquetas.

**Ejemplo 12 Estudios de permeación de anagrelida de soluciones saturadas del fármaco en diferentes formulaciones a través de la epidermis humana**

**PROCEDIMIENTOS**

**FORMULACIONES:**

Se prepararon soluciones saturadas de anagrelida en:

1. 5 % de alcohol laurílico en miristato de isopropilo (LA en IPM)
2. 2 % de ácido oleico en propilenglicol (OA en PG)
3. 0,5 % de ácido oleico en propilenglicol
4. 5 % de monooleato de glicerilo en miristato de isopropilo (GMO en IPM)
5. 5 % de laurato de glicerilo en miristato de isopropilo (GLA en IPM)
6. Formulación 1:

➤ Labrasol	53,5 %
➤ Plurol Oleique	13,4 %
➤ Labrafac Lipophile	15 %
➤ Propilenglicol	18 %

7. Formulación 2:

➤ Labrafil M 1944CS	13,2 %
➤ Labrafac Lipophile	31,8 %
➤ Labrasol	32,5 %
➤ Flurol oleique	13,5 %
➤ Agua	9,0 %

8. Transcutol

9. Miristato de isopropilo (IPM)

10. Triacetina

11. 5 % de ácido oleico (OA) en propilenglicol (PG)

12. Dimetilsulfóxido:propilenglicol 70:30 (v/v)

**Validación del procedimiento analítico**

5 Se estableció un procedimiento analítico que usa HPLC con detección UV para anagrelida. Se generaron curvas de calibración de seis puntos en el intervalo de 0,2 a 2 µg/ml para cada experimento analítico y se confirmó la precisión en cada caso con la preparación de al menos 7 inyecciones de réplicas del mayor patrón. Los detalles del equipo y procedimientos usados se dan a continuación.

**Equipo de HPLC**

**Columna:** columna empaquetada ODS 5 µm de fase inversa de Apex (250 x 4,6 mm)

**Bomba:** Thermo Separation Products Spectra Series P100

**Tomamuestras automático:** Thermo Separation Products Spectra SERIES AS100

10 **Detector:** Thermo Separation Products Spectra SERIES UV100

**Integrador:** Thermo Separation Products ChromJet

**Condiciones cromatográficas**

Fase móvil: acetonitrilo – fosfato 0,025 M (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>) (50:50)

La fase móvil se desgasificó mediante un filtro Millipore antes del uso.

15 Temperatura de la columna: ambiente

Caudal: 0,5 ml por minuto

Volumen de inyección: 20 µl

Longitud de onda: 255 nm

Tiempo de retención: aprox. 6,8 minutos

20 Peachímetro: Electronics Instruments Limited (Kent) modelo número 7065.

**Preparación de soluciones patrón para calibración**

25 Se usó una solución madre que contiene 10 mg de anagrelida en 500 ml de acetonitrilo:agua (60:40) para generar los patrones de calibración. La temperatura se aumentó hasta aproximadamente 50 °C para asegurar la disolución completa. Se prepararon diluciones a partir de la solución madre dando concentraciones en el intervalo de 0,2-2 µg/ml. Se analizaron los patrones usando el procedimiento de HPLC citado anteriormente. Se obtuvo un coeficiente de correlación de 0,9991.

Se estableció la fiabilidad del sistema de HPLC antes de cada experimento analizando la misma concentración de fármaco siete veces. De forma típica se obtuvo un coeficiente de variación de aproximadamente 0,7 %.

**Preparación de la epidermis humana**

30 Se preparó epidermis humana con la técnica de separación por calor (A. M. Kligman y E Christophers, Preparation of isolated sheets of human stratum corneum. Arch Dermatol., vol. 88, 70-73 (1963). Se calentó agua a 60° C en una placa caliente y se sumergió la piel en el agua a esta temperatura durante 1 minuto. Se retiró luego la piel del agua y se peló cuidadosamente la epidermis usando pinzas romas. Se tuvo cuidado en no provocar agujeros en este proceso. Se dispuso el tejido de la epidermis sobre una estrato córneo con papel de filtro. Se conservaron luego las muestras en el refrigerador.

35

**Celdas de difusión**

40 Se usaron celdas de difusión de vidrio horizontales de tipo Franz. Se termostató el medio receptor a 37° C, para representar la temperatura corporal. Habrá un gradiente de temperatura a través de la membrana y se aplica la solución, esto debería simular las condiciones "en uso". En estas condiciones la temperatura de la superficie de la piel fue de 32° C.

45 Se descongelaron las muestras de piel durante la noche antes del uso. Se cortaron las membranas de epidermis al tamaño y se dispusieron entre las dos mitades de las celdas. Se usó grasa a alto vacío para sellar los dos compartimentos. Se sujetó la celda con abrazaderas usando una sujeción metálica. El brazo receptor se cerró usando tapas de vidrio evitando la evaporación. Se ocluyó el compartimento donador evitando cualquier evaporación de la solución donadora.

Se introdujo en primer lugar el medio receptor y se equilibró durante 1 h. Se aplicó 1 ml de la solución saturada con fármaco en exceso en el compartimento donador. Se usó fármaco en exceso para asegurar que no hubiese agotamiento del fármaco durante el curso del experimento. Se registró el tiempo de partida como el tiempo al que se aplicaron las soluciones.

- 5 En los puntos de muestreo (12, 24, 30, 36 y 48 horas), se retiraron 200 µl de la fase receptora de cada celda de difusión para análisis de la anagrelida y se reemplazó por un equivalente de la solución de fase receptora fresca pre-termostatizada a 37° C.

Para cada solución se ensayaron seis réplicas. Se examinó también un control (sin formulación alguna aplicada en el compartimento donador).

## 10 **Resultados**

Se encontró que la anagrelida era permeable, en una extensión limitada, desde todas las soluciones. La permeación a las 24 horas se encontró que era la mayor para anagrelida en etanol (0,9 µg/cm<sup>2</sup>) seguida del fármaco en propilenglicol (0,5 µg/cm<sup>2</sup>) y luego en glicerol (0,04 µg/cm<sup>2</sup>).

- 15 Se encontró que la anagrelida era permeable, en una extensión limitada, desde todas las soluciones. La permeación a las 24 horas se encontró que era la mayor para anagrelida en OA al 2 % en PG (8,9 µg/cm<sup>2</sup>), GMO al 5 % en IPM (5,7 µg/cm<sup>2</sup>) y GLA al 5 % en IPM (5,2 µg/cm<sup>2</sup>). La permeación desde el "patrón de oro" sugerido, anagrelida en DMSO:PG 70:30 era similar a las mayores tasas de permeación conseguidas (8,4 µg/cm<sup>2</sup>). Los resultados se muestran en la siguiente tabla:

<b>Anagrelida permeada a las 24 horas en diferentes soluciones</b>		
<b>Disolvente</b>	<b>Cant. permeada (µg/cm<sup>2</sup>)</b>	<b>DE</b>
Glicerol	0,04	0,03
Etanol	0,9	0,5
PG	0,5	0,4
IPM	1,5	0,7
Transcutol	0,0	0
Triacetina	0,0	0
OA al 5 % en PG	4,4	1
OA al 2 % en PG	8,9	1,5
OA al 0,5 % en PG	0,5	0,3
GMO al 5 % en IPM	5,7	
GLA al 5 % en IPM	5,2	1,1 0,5
LA al 5 % en IPM	0,5	0,2
Formulación 1	2,1	0,4
Formulación 2	1,5	0,6
DMSO:PG 70:30	8,4	3

- 20 Se encontró que la anagrelida era permeable, en una extensión limitada, desde todas las soluciones. La cantidad permeada a las 24 horas se encontró que era la mayor para anagrelida en OA al 5 % en PG (4,4 µg/cm<sup>2</sup>) seguido del fármaco en IPM (1,5 µg/cm<sup>2</sup>). Los resultados se muestran en la siguiente tabla

<b>Disolvente</b>	<b>Cantidad permeada a las 24 h (<math>\mu\text{g}/\text{cm}^2</math>)</b>	<b>DE</b>
<b>Glicerol</b>	0,04	0,03
<b>Etanol</b>	0,9	0,5
<b>PG</b>	0,54	0,4
<b>IPM</b>	1,5	0,7
<b>Transcutol</b>	0	0
<b>Triacetina</b>	0	0
<b>OA al 5 % en PG</b>	4,4	1

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Uso de un agente de anagrelida en la forma seleccionada de anagrelida, anagrelida en forma de base o una sal farmacéuticamente aceptable de anagrelida, en la preparación de un medicamento para su uso en el tratamiento de trombocitemia en un sujeto, en el que el modo de administración es mediante administración por vía transdérmica.
2. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el agente de anagrelida se administra por contacto de una zona de la piel con el agente de anagrelida formulado con un potenciador de la permeación en la piel.
- 10 3. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el agente de anagrelida está en la forma de formulación de depósito; o en la forma de una formulación de capa única que comprende el agente de anagrelida y al menos un adhesivo; o en la forma de una formulación de capa múltiple en la que al menos una capa de la formulación de capa múltiple comprende el agente de anagrelida y al menos un adhesivo; o en la forma de una formulación de matriz.
4. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la trombocitemia se asocia con trombocitemia esencial (ET), leucemia mielógena crónica (CML), policitemia vera (PV), metaplasia mielóide agnógena (AMM) o anemia de células falciformes (SCA).
- 15 5. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el agente de anagrelida se administra en una cantidad de 0,01 a 20 mg/kg/día.
6. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el agente de anagrelida está en la forma de una composición que comprende además al menos un potenciador de la permeación en la piel.
- 20 7. Uso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que al menos un potenciador de penetración es linalool, carvacrol, timol, citral, mentol o t-anetol.
8. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la administración es mediante un parche transdérmico que tiene un sistema fármaco-en-adhesivo de capa única que comprende una composición que contiene el agente de anagrelida, cualquier excipiente opcional y al menos un adhesivo de contacto con la piel, que se combina con una película soporte única;
- 25 o la administración es mediante un parche transdérmico que presenta un sistema fármaco-en-adhesivo de capa múltiple en el que:
- (a) el sistema comprende al menos dos capas distintas que comprenden el agente de anagrelida y al menos un adhesivo, y una membrana entre las al menos dos capas o
- 30 (b) el sistema comprende al menos dos capas distintas que comprenden el agente de anagrelida y al menos un adhesivo, y una película de soporte única; o
- la administración es mediante un parche transdérmico que presenta un sistema transdérmico depósito que comprende un compartimento de líquido que contiene una solución o suspensión del agente de anagrelida, un revestimiento de liberación y, entre el revestimiento de liberación y el compartimento de líquido, una membrana semi-permeable y al menos un adhesivo;
- 35 o la administración es mediante un parche transdérmico que tiene un sistema matricial que comprende una matriz semisólida que contiene una solución o suspensión del agente de anagrelida que está en contacto directo con un revestimiento de liberación, y un componente para adhesión a la piel incorporado en un sobrecapa que forma una configuración concéntrica en torno a la matriz semisólida; o la administración es mediante un parche transdérmico que contiene el agente de anagrelida íntimamente distribuido en una matriz.
- 40 9. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la administración es mediante un parche transdérmico que contiene de 1 mg a 100 mg del agente de anagrelida por parche.
10. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el parche transdérmico contiene un adhesivo acrílico.
11. Uso de acuerdo con la reivindicación 10, en el que la composición contiene del 66 al 99,8 % en peso de adhesivo de acrilato.
- 45 12. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la administración es mediante un parche transdérmico que contiene una cantidad del agente de anagrelida, azona, etanol, agua, opcionalmente propilenglicol, y agente gelificante de hidroxipropilcelulosa Klucel HF™.
- 50 13. Uso de acuerdo con la reivindicación 12, en el que la administración es mediante un parche transdérmico que contiene una cantidad del agente de anagrelida, de 0,1 a 10 partes en peso de azona, de 30 a 69,8 partes de etanol, de 29 a 50 partes en peso de agua, de 0 a 30 partes en peso de propilenglicol y de 1 a 5 partes en peso de agente gelificante de hidroxipropilcelulosa Klucel HF™.

14. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la administración es mediante un parche transdérmico que contiene el agente de anagrelida, etanol y agente gelificante de hidroxipropilcelulosa Klucel HF™.

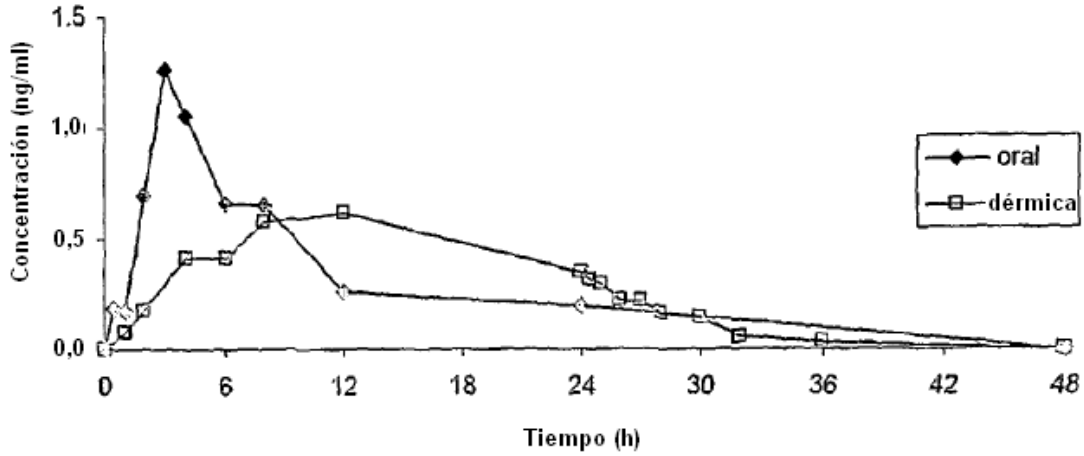
5 15. Uso de acuerdo con la reivindicación 14, en el que la administración es mediante un parche transdérmico que contiene una cantidad del agente de anagrelida, de 85 a 97 partes en peso de etanol y de 2 a 14,9 partes en peso de agente gelificante de hidroxipropilcelulosa Klucel HF™.

16. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la administración es mediante un parche transdérmico que tiene un área de 5 cm<sup>2</sup> a 100 cm<sup>2</sup>.

**Figura 1**

**Perfiles de concentración en plasma - tiempo medios de anagrelida y metabolito A después de 1 mg por vía oral y después de aplicación por vía dérmica de una solución saturada durante 24 horas**

Anagrelida por vía oral vs dérmica (n = 3)



Metabolito A animal, por vía oral vs dérmica

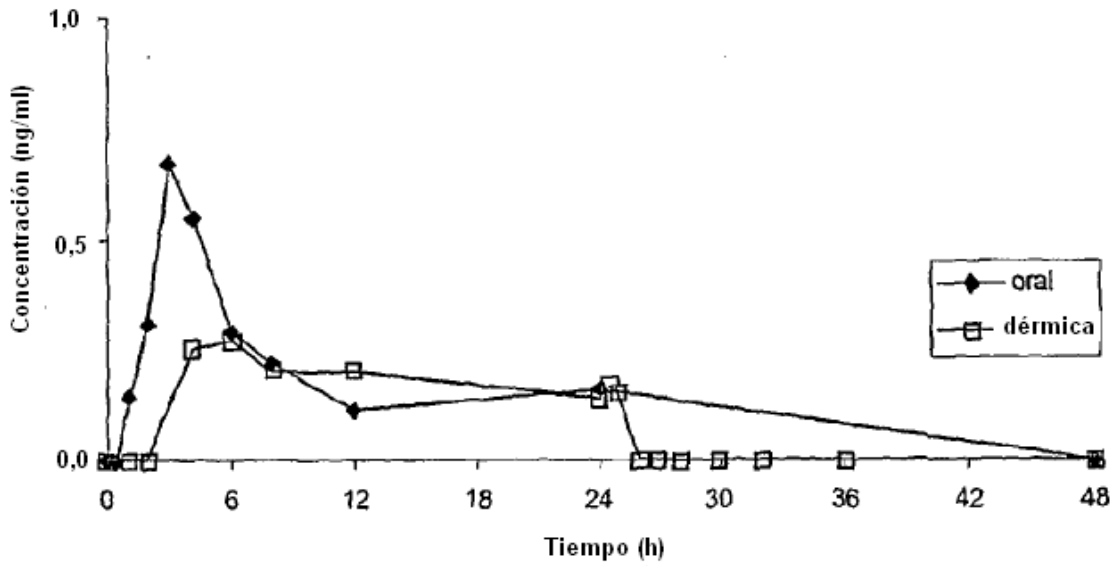


Figura 2

Efectividad de exposición de nivel bajo continua a anagrelida

