

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 527 854**

51 Int. Cl.:

A61K 9/22

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.12.2001 E 01998126 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.10.2014 EP 1351668**

54 Título: **Formas de dosificación farmacéutica de liberación sostenida con perfiles de disolución dependientes del pH minimizados**

30 Prioridad:

20.12.2000 US 741548

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

30.01.2015

73 Titular/es:

**SUPERNUS PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
1550 EAST GUDE DRIVE
ROCKVILLE, MD 20850, US**

72 Inventor/es:

**BURNSIDE, BETH;
CHANG, RONG-KUN y
GUO, XIAODI**

74 Agente/Representante:

GARCÍA-CABRERIZO Y DEL SANTO, Pedro

ES 2 527 854 T3

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

DESCRIPCIÓN

Formas de dosificación farmacéutica de liberación sostenida con perfiles de disolución dependientes del pH minimizados.

5 Esta invención se refiere a composiciones farmacéuticas. Más particularmente, esta invención se refiere a composiciones farmacéuticas que tienen un perfil de disolución independiente del pH o dependiente del pH minimizado. En particular, dicha composición incluye al menos un agente farmacéuticamente activo que tiene un perfil de solubilidad dependiente del pH, al menos un agente de liberación sostenida no dependiente del pH, y al menos un agente dependiente del pH que incrementa la velocidad de disolución del al menos un agente farmacéuticamente activo a un pH por encima de 5,5. El agente activo o los agentes activos tiene o tienen un perfil de solubilidad en el que el agente activo o los agentes activos es o son más solubles en un medio ácido que en un medio básico.

15 La velocidad a la que un fármaco entra en solución cuando se disuelve en un medio es proporcional a la solubilidad del fármaco en el medio. Muchos fármacos tienen diferentes solubilidades a diferentes pH. Estas diferencias de solubilidad dependientes del pH conducen a perfiles de solubilidad dependientes del pH. En general, la solubilidad dependiente del pH es una característica del producto indeseable.

Los comprimidos con matriz comprimida que contiene un fármaco básico a menudo dan un perfil de disolución más rápido en fluido gástrico simulado, que tiene un pH de aproximadamente 1,0, que en fluido intestinal simulado (pH de 6,8 a 7,4).

El documento WO 99/21551 A1 desvela una matriz para liberación controlada de fármacos altamente solubles.

20 El documento EP 0 320 097 A1 desvela formulaciones de diltiazem controladas.

El documento WO 99/66916 A1 desvela formas de dosificación que contienen apomorfina para mejorar disfunción eréctil masculina.

Es un objeto de la presente invención para proporcionar una composición farmacéutica con un perfil de disolución dependiente del pH minimizado o independiente del pH.

25 De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1.

30 Los agentes farmacéuticamente activos que son dependientes del pH y que pueden incluirse en la composición incluyen, fármacos débilmente básicos y sus sales que tienen solubilidades más elevadas a niveles de pH más bajos. Dichos fármacos incluyen clorhidrato de guanfacina, sulfato de guanadrel, reserpina, clorhidrato de anagrelida, propranolol, metoprolol, atenolol, timolol, eritromicina, clonidina, clorfeniramina, bromofeniramina, diltiazem y escopolamina. En general, el agente farmacéuticamente activo está presente en la composición en una cantidad de aproximadamente el 0,1% en peso a aproximadamente el 70% en peso, preferentemente de aproximadamente el 1% en peso a aproximadamente 40% en peso. En una realización, el al menos un agente farmacéuticamente activo es clorhidrato de guanfacina. En otra realización, el al menos un agente farmacéuticamente activo es clorhidrato de anagrelida.

35 Los agentes de liberación sostenida no dependientes del pH que pueden estar incluidos en la composición incluyen, aunque sin limitarse a, etilcelulosa, acetato de celulosa, copolímeros de acetato de vinilo/cloruro de vinilo, copolímeros de acrilato/metacrilato, óxido de polietileno, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, goma karayá, goma arábiga, goma tragacanto, goma de algarrobo, goma guar, metilcelulosa, cera de abeja, cera de carnaúba, alcohol cetílico, aceites vegetales hidrogenados y alcohol estearílico. En general, el al menos un agente de liberación sostenida no dependiente del pH está presente en la composición en una cantidad de aproximadamente el 5% en peso a aproximadamente el 50% en peso, preferentemente de aproximadamente el 10% en peso a aproximadamente el 30% en peso. Debe entenderse, sin embargo, que el alcance de la presente invención no debe estar limitado a agentes de liberación sostenida no dependientes del pH particulares cualesquiera.

40 Los agentes dependientes del pH que incrementan la velocidad de liberación del al menos un agente farmacéuticamente activo desde el comprimido a un pH por encima de 5,5 incluyen, aunque sin limitarse a, polímeros que se hinchan a un pH por encima de 5,5, y agentes entéricos, y/o agentes que incrementan la solubilidad del al menos un agente farmacéuticamente activo a un pH mayor de 5,5, manteniendo un microentorno ácido en el comprimido, por ejemplo, un ácido orgánico. El al menos un agente dependiente del pH está presente en la composición en una cantidad de aproximadamente el 0,5% en peso a aproximadamente el 40% en peso, preferentemente de aproximadamente el 1% en peso a aproximadamente el 20% en peso.

Los polímeros que se hinchan a un pH por encima de 5,5 incluyen, aunque sin limitarse a, copolímeros de ácido acrílico, alginato sódico, carragenano, ácido algínico, pectina y carboximetilcelulosa sódica.

Los agentes entéricos incluyen, aunque sin limitarse a, acetofalato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetofalato de polivinilo, copolímeros de ácido metacrílico, acetotrimelitato de celulosa, acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, succinato, goma laca y zeína.

5 Los agentes que incrementan la solubilidad del al menos un agente farmacéuticamente activo a un pH mayor de 5,5 incluyen, aunque sin limitarse a, ácidos orgánicos. Dichos ácidos orgánicos mantienen un microentorno ácido en el comprimido, e incluyen, aunque sin limitarse a, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido adípico, glucono delta-lactona y ácido málico.

La composición de la presente invención puede incluir además otros materiales tales como agentes de carga, agentes disgregantes, antiadherentes y reguladores de flujo, lubricantes y agentes aglutinantes.

10 Los agentes de carga incluyen, aunque sin limitarse a, celulosa microcristalina (por ejemplo, Avicel®, FMC Corp., Emcocel®, Mendell Inc.), manitol, xilitol, fosfato dicálcico (por ejemplo Emcompress, Mendell Inc.) sulfato cálcico (por ejemplo Compactrol, Mendell Inc.) almidones, lactosa, sacarosa (Dipac, Amstar, y Nutab, Ingredient Technology), dextrosa (Emdex, Mendell, Inc.), sorbitol, celulosa en polvo (Elcema, Degussa y Solka Floe, Mendell, Inc.) El agente de carga puede estar presente en la composición en una cantidad de aproximadamente el 5% en peso a
15 aproximadamente el 90% en peso, preferentemente de aproximadamente el 10% en peso a aproximadamente el 50% en peso.

20 Los agentes disgregantes que pueden estar incluidos en la composición incluyen, aunque sin limitarse a, celulosa microcristalina, almidones, crospovidona (por ejemplo Polyplasdone XL, International Specialty Products.), almidón glicolato sódico (Explotab, Mendell Inc.) y croscarmelosa sódica (por ejemplo, Ac-Di-Sol, FMC Corp.). El agente disgregante puede estar presente en la composición en una cantidad de aproximadamente el 0,5% en peso a aproximadamente el 30% en peso, preferentemente de aproximadamente el 1% en peso a aproximadamente el 15% en peso.

Los antiadherentes y reguladores de flujo que pueden emplearse en la composición incluyen, aunque sin limitarse a, talco, almidón de maíz, dióxido de silicio, lauril sulfato sódico y estearatos metálicos.

25 El antiadherente o regulador de flujo puede estar presente en la composición en una cantidad de aproximadamente el 0,2% en peso a aproximadamente el 15% en peso, preferentemente de aproximadamente el 0,5% en peso a aproximadamente el 5% en peso.

30 Los lubricantes que pueden emplearse en la composición incluyen, aunque sin limitarse a, estearato de magnesio, estearato cálcico, estearato sódico, ácido esteárico, estearil fumarato sódico, aceite de semilla de algodón hidrogenado (sterotex), talco y ceras, que incluyen, aunque sin limitarse a, cera de abeja, cera carnaúba, alcohol cetílico, estearato de glicerilo, palmitato de glicerilo, behenato de glicerilo, aceites vegetales hidrogenados y alcohol estearílico. El lubricante puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 0,2% en peso a aproximadamente el 20% en peso, preferentemente de aproximadamente el 0,5% en peso a aproximadamente el 5% en peso.

35 Los agentes aglutinantes que pueden emplearse incluyen, aunque sin limitarse a, polivinilpirrolidona, almidón, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, solución de sacarosa, solución de dextrosa, goma arábiga, goma tragacanto y goma de algarrobo. El agente aglutinante puede estar presente en la composición en una cantidad de aproximadamente el 0,2% en peso a aproximadamente el 10% en peso, preferentemente de aproximadamente el 0,5% en peso a aproximadamente el 5% en peso.

40 Las composiciones de la presente invención pueden prepararse mediante un método de compresión directa, o mediante un método de granulación húmeda. En el método de compresión directa, el al menos un agente farmacéuticamente activo y otros ingredientes son tamizados a través de una criba de acero inoxidable, tal como una criba de acero de malla 40. Los materiales tamizados se cargan a continuación en una mezcladora adecuada, y se mezclan durante 10 minutos con una barra intensificadora activada durante 3 minutos. La mezcla se comprime a
45 continuación en comprimidos en una prensa rotatoria usando el instrumental apropiado. Los comprimidos pueden estar recubiertos, si se desea.

50 En el método de granulación húmeda, el al menos un agente farmacéuticamente activo y otros ingredientes son granulados con un fluido de granulación (por ejemplo, alcohol isopropílico, alcohol etílico y agua) en un mezclador planetario, mezclador de alta cizalla o granulador de lecho fluidizado. Los agentes aglutinantes pueden estar contenidos en el fluido de granulación, o pueden estar en la mezcla seca. Los gránulos húmedos se secan en un horno o secador de lecho fluidizado, y a continuación se tamizan a través de una criba adecuada para obtener gránulos que fluyen libremente. Los gránulos resultantes se mezclaron con un lubricante y regulador de flujo adecuado, y los gránulos lubricados se comprimen en comprimidos en una prensa rotatoria usando la instrumentación apropiada. Si se desea, puede aplicarse un recubrimiento sobre los comprimidos.

55 Cuando el agente farmacéuticamente activo es clorhidrato de guanfacina, la composición puede emplearse en el tratamiento de un trastorno por déficit de atención o trastorno por déficit de atención con hiperactividad. La

composición que incluye clorhidrato de guanfacina se administra a un animal, tal como un mamífero, incluyendo primates humanos y no humanos, en una cantidad eficaz para tratar los trastornos mencionados anteriormente en el presente documento.

Las composiciones de la presente invención pueden emplearse para tratar diversas enfermedades o trastornos.

5 Cuando se administra clorhidrato de guanfacina como parte de una composición de acuerdo con la presente invención, existe una reducción del número de efectos secundarios asociados con la administración de clorhidrato de guanfacina, o una reducción de la probabilidad de efectos secundarios asociados con la administración de clorhidrato de guanfacina.

10 De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende guanfacina como agente activo, y caracterizada porque dicha composición, cuando se administra a un paciente, produce menos de los efectos secundarios habitualmente asociados con guanfacina.

En una realización, los efectos secundarios se seleccionan entre cefalea, astenia, somnolencia, mareo, taquicardia, náuseas, dolor abdominal, infección, vómitos o palpitaciones.

En una realización adicional, los efectos secundarios se seleccionan entre cefalea o astenia.

15 Cuando el agente farmacéuticamente activo es anagrelida, la composición puede emplearse en el tratamiento de diversos trastornos sanguíneos, incluyendo, aunque sin limitarse a, trastornos sanguíneos mieloproliferativos o TSM, tales como, por ejemplo, trombocitemia esencial, o TE, leucemia mielógena crónica, o LMC, policitemia vera, o PV, y metaplasia mielocitoide agnógena, o MMA. La composición que incluye anagrelida puede administrarse a un animal, tal como un mamífero, incluyendo primates humanos y no humanos, en una cantidad eficaz para tratar dichos trastornos.

20 El agente activo anagrelida puede administrarse a un paciente en una cantidad de aproximadamente 0,01 mg a 15 mg, preferentemente de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 10 mg, más preferentemente de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 5 mg y de la forma más preferente de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 2 mg. En un régimen de tratamiento, la anagrelida puede administrarse a un paciente en una cantidad de 0,5 mg cuatro veces al día, o 1 mg dos veces al día, durante al menos una semana. Cuando se administra anagrelida como parte de una composición de acuerdo con la presente invención, existe una reducción del número de efectos secundarios asociados con la administración de anagrelida, o una reducción de la probabilidad de efectos secundarios asociados con la administración de anagrelida.

25 De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende anagrelida como agente activo, y caracterizada porque dicha composición, cuando se administra a un paciente, produce menos de los efectos secundarios habitualmente asociados con anagrelida.

30 En una realización, los efectos secundarios se seleccionan entre cefalea, astenia, somnolencia, mareo, taquicardia, náuseas, dolor abdominal, infección, vómitos o palpitaciones.

En una realización adicional, los efectos secundarios se seleccionan entre cefalea o astenia.

35 La invención se describirá a continuación con respecto a los siguientes ejemplos; sin embargo, no se pretende que el alcance de la presente esté limitado a ellos.

Ejemplo 1

40 Se prepararon formulaciones de acuerdo con la presente invención, así como formulaciones de control, de acuerdo con la compresión directa descrita anteriormente en el presente documento. De acuerdo con dicho método, guanfacina HCl y otros ingredientes se tamizaron a través de una criba de acero de malla 40. Los materiales tamizados se cargaron a continuación en una mezcladora Blendmaster (Patterson-Kelley Co.), y se mezclaron durante 10 minutos con una barra intensificadora activada durante 3 minutos. Las mezclas se comprimen a continuación en comprimidos en una prensa de comprimidos rotatoria (Stokes-Merrill Corp., Modelo 512) usando el instrumental apropiado. Las formulaciones se dan en la tabla 1 a continuación

Tabla 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
Guantfacina HCl	0,57	1,14	0,57	1,14	0,57	1,14	0,57	1,14	0,57	1,14	0,57	1,14
Lactosa	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 celulosa	--	--	50,00	100,00	--	--	--	--	--	--	--	--
Alginato sódico	--	--	--	--	20,00	40,00	--	--	--	--	--	--
Carragenano	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	19,91	39,82
Carbopol 974P	--	--	--	--	--	--	--	--	10,00	20,00	--	--
Acido fumárico	--	--	--	--	--	--	5,00	10,00	--	--	--	--
Eudragit L100-55	--	--	--	--	--	--	--	--	5,00	10,00	--	--
EDTA	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Compritrol	--	--	9,43	18,86	9,43	18,63	9,43	18,63	9,43	18,63	0,50	1,00
Acido estearírico	2,00	4,00	--	--	--	--	--	--	--	--	9,37	18,74

* 1 = composición en % en peso
**2 = composición en mg por comprimido

Nota:

- PD0052-22A y PD0052-25B no contienen materiales iónicos en las formulaciones. Estas dos formulaciones sirven como control.
- ProSolv es un nombre comercial para celulosa microcristalina silicificada y es comercializado por Penwest Corp.
- Polyox es un nombre comercial para óxido de (poli)etileno y es comercializado por Union Carbide.
- Carbopol es un nombre comercial para copolímero de ácido acrílico y es comercializado por BF Goodrich.
- Ethocel FP es un nombre comercial para una categoría de etilcelulosa en polvo fino y es comercializado por Dow Chemical.
- Eudragit L100-55 es un nombre comercial para ácido (poli)metacrílico y acrilato de etilo y es comercializado por Rohm GmbH.
- Compritrol es un nombre comercial para behenato de glicerilo y es comercializado por Gattefosse.

Los datos de disolución se determinaron de la siguiente manera:

5 Un probador de disolución Vankel (VanKel Industries, Edison, N.J.) se usó para todos los estudios de disolución. El aparato se calibró de acuerdo con la USP23. La disolución en ácido clorhídrico 0,1 N (pH 1,2) o tampón fosfato a pH 6,8 se puso a prueba usando el método de la paleta (Aparato II de la USP), empleando 500 ml de medio de disolución a una temperatura de 37°C y una velocidad de agitación de 50 rpm. Muestras en momentos específicos se retiraron y se filtraron a través de un filtro de 35 µm. Las muestras filtradas se mantuvieron en tubos de ensayo de vidrio con tapón de rosca hasta el análisis. Un sistema de HPLC compuesto por un muestreador automático y una bomba y un detector UV se usó para el análisis de las muestras. 50 µl de las muestras de disolución se inyectaron directamente en la columna de HPLC C18 usando una mezcla de acetonitrilo y tampón de acetato (20:80) como fase móvil.

10

Los datos de disolución se dan en la tabla 2 a continuación.

TABLA 2

Tiempo (hora)	Datos de disolución para comprimidos de liberación sostenida de quamfacina											
	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	2,0±0,0	1,0±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±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±6,4
12,00	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 = porcentaje disuelto usando un medio de disolución a pH 1,2
 **2= porcentaje disuelto usando un medio de disolución a pH 6,8
 Nota: Los datos representan el porcentaje medio disuelto + la desviación estándar de tres repeticiones.

Los resultados anteriores muestran que las composiciones de la presente invención tienen perfiles de disolución mejorados en comparación con las composiciones de control.

Ejemplo 2

5 Formulaciones de acuerdo con la presente invención, así como formulaciones de control, se prepararon de acuerdo con el método de compresión directa descrito anteriormente en el presente documento. De acuerdo con dicho método, guanfacina HCl y otros ingredientes se tamizaron a través de una criba de acero de malla 40.

10 Los materiales tamizados se cargaron a continuación en una mezcladora Blendmaster (Patterson-Kelley Co.), y se mezclaron durante 10 minutos con una barra intensificadora activada durante 3 minutos. Las mezclas se comprimen a continuación en comprimidos en una prensa de comprimidos rotatoria (Stokes-Merrill Corp., Modelo 512) usando el instrumental apropiado. Las formulaciones se dan en la tabla 3 a continuación.

Tabla 3. Porcentaje en peso de componentes en Comprimidos MR de guanfacina, 1 mg, números de lote 2015.00.001, 2016.00.001 y 2018.00.001

Componente	2015.00.001 (%)	2016.00.001 (%)	2018.00.001 (%)
Guanfacina HCl, USP	0,57	0,57	0,57
Hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel K4M Premium CR), USP/NF	10,00	15,00	5,00
Copolímero de ácido metacrílico (Eudragit L 100-55), USP/NF	25,00	-	-
Copolímero de metacrilato de amonio (Eudragit RSPO), USP/NF	-	25,00	22,50
Celulosa microcristalina silicificada (Prosolv HD 90)	25,00	20,00	34,43
Mezcla granulada de Lactosa monohidratada povidona crospovidona (Ludipress)	24,43	24,43	20,00
Ácido fumárico, USP/NF	5,00	10,00	5,00
Behenato de glicerilo (Comiprol 888 ATO), USP/NF	10,00	5,00	12,50
Total	100,00	100,00	100,00

Ejemplo 3

15 Se determinó la solubilidad de anagrelida HCl en solución acuosa en el intervalo de pH de 1 a 11,4 a 25°C. El perfil de solubilidad-pH de anagrelida HCl se muestra en la figura 1. Por debajo de pH 3, la solubilidad se incrementaba a medida que el pH disminuía, lo cual es coherente con la formación de una forma protonada más soluble. A pH 0,96 la solubilidad era de 236 mcg/ml. Por encima de pH 4, la solubilidad era independiente del pH y permanecía constante (aproximadamente 1,2 mcg/ml) hasta pH 8. Por encima de pH 8, la solubilidad se incrementaba al incrementarse el pH, lo que se debe a la ionización de la fracción de quinazolina. La solubilidad a pH 11,4 era de 992 mcg/ml.

20 Las formulaciones I a IV se formularon de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, excepto que anagrelida HCl ha sustituido a guanfacina HCl.

Las formulaciones se dan en la tabla 4 a continuación.

Tabla 4

Ingredientes	Formulación I		Formulación II		Formulación III		Formulación IV	
	mg/Comprimido	%	mg/Comprimido	%	mg/Comprimido	%	mg/Comprimido	%
Anagrelida HCl	2,44 (2,0 base)	1,22	2,44 (2,0 base)	1,22	2,44 (2,0 base)	1,22	2,44 (2,0 base)	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 L 100-55	20,00	10,00	30,00	15,00	24,00	12,00	20,00	10,00
Ethocel Std. 100 FP					30,00	15,00		

ES 2 527 854 T3

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
Nº de formulación	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 es un fosfato cálcico dibásico comercializado por Fuji Chemical Industry Co., Ltd.

5 Un probador de disolución Vankel (VanKel Industries, Edison, N.J.) se usó para todos los estudios de disolución. El aparato se calibró de acuerdo con USP 23. La disolución en ácido clorhídrico 0,1 N (pH 1,1) con Tween 80 al 0,1% o tampón fosfato a pH 6,8 con Tween 80 al 0,1% se puso a prueba usando el método de la paleta (Aparato II de la USP), empleando 900 ml de medio de disolución a una temperatura de 37°C y una velocidad de agitación de 100 rpm. Muestras en momentos específicos se retiraron y se filtraron a través de un filtro de 70 µm. Las muestras filtradas se mantuvieron en tubos de ensayo de vidrio con tapón de rosca hasta el análisis. Un sistema de HPLC compuesto por un muestreador automático y una bomba y un detector UV se usó para el análisis de las muestras. 10 20 µl de las muestras de disolución se inyectaron directamente en la columna de HPLC C18 usando una mezcla de acetonitrilo y tampón de acetato de amonio (36:64) como fase móvil.

Los datos de disolución se dan en la tabla 5 a continuación.

Tabla 5

Datos de disolución para comprimidos de liberación sostenida de anagrelida								
Tiempo (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=porcentaje disuelto usando un medio de disolución a pH 1,1 con Tween 80 al 0,1%.
 **2=porcentaje disuelto usando un medio de disolución a pH 6,8 con Tween 80 al 0,1%.
 Nota: Los datos representan el porcentaje medio disuelto ± la desviación estándar de tres repeticiones.

Ejemplo 4

15 Las formulaciones V, VI y VII, que son modificaciones de la formulación IV del ejemplo 2, incluyen los siguientes componentes tal como se muestra en la tabla 6 a continuación.

Tabla 6.

Componente	Formulación V		Formulación VI		Formulación VII	
	mg/comprimido	%	mg/comprimido	%	mg/comprimido	%
Anagrelida HCl, Monohidratado*	0,63	0,315	1,26	0,630	1,88	0,940
Óxido de polietileno, malla 60, NF (Polyox™ WSR N80)	40,00	20,000	40,00	20,000	40,00	20,000
Fosfato cálcico dibásico, anhidro, USP (Fujicalin SG)	39,21	19,605	37,18	18,590	38,58	19,280
Celulosa microcristalina de alta densidad silicificada (Prosolv HD 90), USP	80,00	40,000	80,00	40,000	80,00	40,000
Copolímero de ácido metacrílico, NF (Eudragit L 100-55)	20,00	100,000	20,00	100,000	20,00	100,000

ES 2 527 854 T3

Behenato de glicerilo, (Compritol ATO)	de NF 888	17,56	8,780	17,56	8,780	17,56	8,780
Polvo de estearato de magnesio, (no bovino)	de NF	2,00	1,000	2,00	1,000	2,00	1,000
PB-1763 verde		0,60	0,300	-	-	-	-
PB-1855 púrpura		-	-	2,00	1,000	-	-
Total		200,0	100,0	200,0	100,0	200,0	100,0

* incluye el 3% de sobrecarga para pérdida del material durante el procesamiento.

Las formulaciones V, VI y VII se prepararon y se procesaron en comprimidos de acuerdo con el siguiente procedimiento:

Mezclado

- 5 1. Pesar todos los ingredientes (Prosolv HD90 se divide en 3 partes).
2. Colocar los ingredientes en el orden enumerado a continuación en la mezcladora en V equipada con una barra intensificadora:
 - a. Prosolv HD90 parte N° 1
 - b. Anagrelida HCl monohidratado
 - 10 c. PB-1763 verde para la formulación V; PB-1855 púrpura para la potencia de la formulación VI; sin color para la formulación VII
 - d. Prosolv HD90 parte N°2
3. Mezclar durante 4 minutos en una mezcladora en V con la barra intensificadora desactivada. Activar la barra intensificadora y mezclar durante 2 minutos. Desactivar la barra intensificadora y mezclar durante 4 minutos.
- 15 4. Hacer pasar a la mezcla a través de una criba de malla 30 usando un molino Comil en el ajuste de velocidad baja.
5. Hacer pasar a Prosolv HD90 parte N°3 a través del mismo molino Comil usando la criba de malla 30 y velocidad baja.
- 20 6. Colocar los ingredientes en la mezcladora en V más grande equipada con una barra intensificadora en el siguiente orden:
 - a. Prosolv HD90 molido procedente de la etapa 5
 - b. Polyox WSR N80, malla 60
 - c. Mezcla molida procedente de la etapa 4
 - d. Eudragit L100-55
 - 25 e. Fujicalin SG
7. Mezclar estos ingredientes durante 4 minutos con la barra intensificadora desactivada. Activar la barra intensificadora y mezclar durante 2 minutos. Desactivar la barra intensificadora, añadir Compritol 888 ATO y mezclar durante 4 minutos.
8. Descargar esta mezcla desde la mezcladora en V en un recipiente adecuado.
- 30 9. Hacer pasar al estearato de magnesio a través de una criba de malla 30 y recogerlo en una bolsa de polietileno.
10. Hacer pasar a la mezcla procedente de la etapa 8 a través de una criba de malla 30 usando un molino Comil en el ajuste de velocidad baja y recogerla en una bolsa de polietileno.
- 35 11. Transferir la mezcla molida procedente de la etapa 10 y el estearato de magnesio procedente de la etapa 9 en la mezcladora en V usada en la etapa 7 y mezclar durante 5 minutos con la barra intensificadora desactivada.
12. Descargar la mezcla procedente de la etapa 11 en una bolsa de polietileno.

Formación de comprimidos

1. Cargar la mezcla en la tolva de la prensa de comprimidos.
2. Ajustar el peso de los comprimidos a 200 mg y la dureza de los comprimidos apropiada.
3. Comprimir la mezcla en comprimidos usando instrumental en forma de comprimido oblongo.
- 5 4. Tomar muestras de comprimidos según se requiera por los procedimientos operativos estandarizados departamentales para garantizar la calidad del producto y para completar cualesquiera protocolos de proceso del proceso de formación de comprimidos.
5. Hacer pasar a los comprimidos a través de un despolvador apropiado.
6. Recoger los comprimidos en un recipiente adecuado con revestimiento doble de bolsas de polietileno limpias.

10 **Ejemplo 5**

Se prepararon las formulaciones 1, 2 y 3, que tenían los siguientes componentes en las siguientes cantidades, tal como se muestra en la tabla 7 a continuación.

TABLA 7

Componente	Cantidad, % en peso		
	Formulación 1	Formulación 2	Formulación 3
Anagrelida HCl, Monohidratado*	0,61	0,61	0,61
Óxido de polietileno, (Polyox™ WSR 301)	15,00	--	25,00
Óxido de polietileno, malla 60, NF (Polyox™ WSR N80)	--	20,00	--
Fosfato cálcico dibásico, anhidro, USP (Fujicalin SG)	30,61	20,61	30,61
Celulosa microcristalina de alta densidad silicificada (Prosolv HD 90), USP	30,00	40,00	15,00
Copolímero de ácido metacrílico, NF (Eudragit L 100-55)	10,00	10,00	15,00
Ácido fumárico	5,00	--	5,00
Behenato, NF (Compritol 888 ATO)	8,78	8,78	8,78
Total	100,0	100,0	100,0

- 15 El propósito de este ejemplo era evaluar la biodisponibilidad de las tres formulaciones de comprimido de liberación prolongada de anagrelida HCl, Formulación 1, Formulación 2, Formulación 3, en comparación con una formulación de anagrelida HCl de liberación inmediata (Agyrin®, N° de lote RPA 0002A), después de una dosis de 1 mg, y determinar la seguridad y tolerabilidad de las formulaciones de liberación prolongada en voluntarios sanos.

- 20 Se evaluaron el grado de absorción de cada fármaco (AUC_{0-t}) la concentración máxima de fármaco en plasma ($C_{máx}$), y el momento de la concentración máxima ($T_{máx}$).

Las concentraciones plasmáticas medias para anagrelida después de la administración una única dosis de 1 mg de Agyrin®, o las formulaciones de liberación prolongada de anagrelida HCl 1, 2 ó 3, se dan en la figura 2.

Los parámetros farmacocinéticos correspondientes para cada formulación se dan en la tabla 8 a continuación.

Tabla 8 Parámetros farmacocinéticos medios para anagrelida

Tratamiento	AUC_{0-inf} (ng.h/ml)	AUC_{0-t} (ng.h/ml)	$C_{máx}$ (ng/ml)	$T_{máx}$ (h)	$T_{anchura\ 1/2C_{máx}}$ (h)
Formulación 1	9,24*	8,47*	1,15*	3,41*	5,06
Formulación 2	10,32*	9,10*	1,01*	3,17*	5,99
Formulación 3	9,41*	8,48*	1,17*	3,46*	4,30
Agyrin®	14,89	14,46	5,67	1,25	2,17
Bioequivalencia					

Formulación 1: relación de prueba respecto a referencia	0,62	0,58	0,21	
90% IC	0,49-0,76	0,46-0,73	0,17-0,27	
Formulación 2: relación de prueba respecto a referencia	0,59	0,53	0,17	
90% IC	0,47-0,74	0,42-0,67	0,14-0,22	
Formulación 3: relación de prueba respecto a referencia	0,66	0,64	0,25	
90% IC	0,52	0,50-0,81	0,20-0,32	
* p<0,05 en comparación con Agrylin® mediante el test de Dunett				

5 Las tres formulaciones experimentales mostraban características de liberación prolongada para la administración del fármaco. El grado de absorción de anagrelida a partir de las formulaciones experimentales con respecto a Agrylin® de liberación inmediata (relación de prueba respecto a referencia) era del 58%, 53% y 64% para las formulaciones 1, 2 y 3, respectivamente.

10 Una medición del grado de retardo en la liberación del ingrediente farmacéutico activo de las formulaciones experimentales era el tiempo hasta alcanzar valores de concentración máxima ($T_{m\acute{a}x}$) observados para anagrelida. Los valores de $T_{m\acute{a}x}$ eran aproximadamente 2 horas después de los observados para Agrylin®, demostrando un retardo de aproximadamente 2,6 veces en el tiempo hasta alcanzar la $C_{m\acute{a}x}$ para las tres formulaciones de liberación prolongada en comparación con el Agrylin® de liberación inmediata. Además, el periodo de tiempo en el que la concentración plasmática de anagrelida permanecía por encima de $\frac{1}{2}C_{m\acute{a}x}$ ($T_{anchura} \frac{1}{2}C_{m\acute{a}x}$) era aproximadamente de dos a tres veces mayor para las formulaciones de liberación prolongada que la formulación de liberación inmediata, demostrando buenas características de liberación prolongada.

15 No se notificaron acontecimientos adversos graves. Un sujeto abandonó debido a un acontecimiento adverso (resfriado) considerado no relacionado con el fármaco del estudio. Se produjeron un total de 46 acontecimientos adversos (AA) experimentados por once (11) sujetos. Los acontecimientos notificados más frecuentemente (>5%), incluían astenia, cefalea, somnolencia y mareo, y no era inesperados. Estos acontecimientos han sido notificados frecuentemente por la población general de pacientes diana que reciben Agrylin® para el tratamiento de trombocitemia secundaria a todos los trastornos mieloproliferativos. Los AA surgidos durante el tratamiento se resumen en la tabla 9.

Tabla 9 AA surgidos durante el tratamiento

Término preferido (Costart)	Recuento	% (n=12)
Astenia	12	26,1
Cefalea	9	19,6
Somnolencia	6	13,0
Mareo	5	10,9
Taquicardia	2	4,3
Infección	2	4,3
Náuseas	2	4,3
Vómitos	2	4,3
Dolor abd.	1	2,2
Palpitaciones	1	2,2
Dolor	1	2,2
Hemorragia	1	2,2
Alteración de la voz	1	2,2
Sed	1	2,2
Total	46	100,0

25 Los datos indicarían que los acontecimientos adversos (AA) observados en sujetos después de la administración de dosis con la formulación de liberación prolongada no eran tan prevalentes como los AA observados después de la formulación de liberación inmediata (Agrylin®). Más del 50% de los AA notificados se observaron después de la administración de Agrylin®. El número de acontecimientos adversos después de la administración de las nuevas formulaciones de liberación prolongada era de 8/46 (17%) para la formulación 1, 9/46 (20%) para la formulación 2, y 4/46 (9%) para la formulación 3 en comparación con 25/46 (54%) para la Agrylin® comercializada. La incidencia de sujetos que notifican acontecimientos adversos para las nuevas formulaciones de liberación prolongada (4/12 (33%), 6/12 (50%) y 2/12 (17%) para las formulaciones 1, 2 y 3, respectivamente) también eran sustancialmente más baja

30 que la incidencia observada en el grupo de Agrylin® (10/12 (83%)). El número y el porcentaje de sujetos que

notifican acontecimientos adversos se presentan en la tabla 10.

Tabla 10 Acontecimientos adversos surgidos durante el tratamiento por grupo de tratamiento

Tratamiento farmacológico	Término preferido (Costar)	Nº de sujetos que lo notifican	% de sujetos que lo notifican	Nº de AA notificados
Formulación 1 (n=12)	Astenia	3	25,0	3
	Náuseas	1	8,3	1
	Dolor	1	8,3	1
	Somnolencia	1	8,3	1
	Sed	1	8,3	1
	Vómitos	1	8,3	1
Formulación 2 (n=12)	Astenia	3	25,0	3
	Mareo	2	16,7	2
	Cefalea	2	16,7	2
	Somnolencia	1	8,3	1
	Hemorragia	1	8,3	1
Formulación 3 (n=12)	Astenia	1	9,3	1
	Cefalea	1	9,3	1
	Infección	1	9,3	1
	Alteración de la voz	1	9,3	1
Agrylin®	Cefalea	6	50,0	6
	Astenia	5	41,7	5
	Somnolencia	3	25,0	3
	Mareo	3	25,0	3
	Taquicardia	2	16,7	2
	Náuseas	1	8,3	1
	Dolor abdominal	1	8,3	1
	Infección	1	8,3	1
	Vómitos	1	8,3	1
	Palpitaciones	1	8,3	1
Total (n=12)				46

5 Con respecto a descubrimientos de laboratorio clínico y examen físico, se observaron incrementos estadísticamente significativos ($p < 0,01$) del pulso en comparación con el valor de referencia con Agrylin® a las 2, 4 y 24 horas después de la dosis. Se observaron incrementos significativos a las 24 horas después de la dosis para las formulaciones 1 y 3. Solamente Agrylin® mostraba un cambio estadísticamente significativo respecto al valor de referencia para la presión sanguínea (es decir a las 24 horas después de la dosis para presión sanguínea diastólica).

10

REIVINDICACIONES

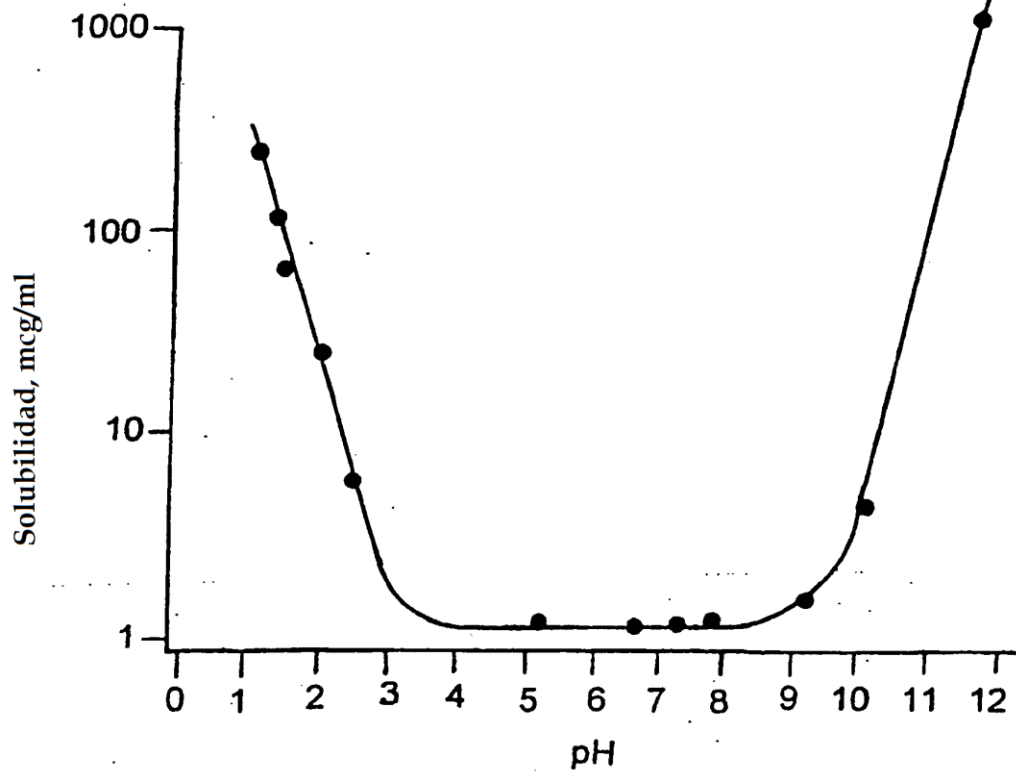
1. Una composición farmacéutica de liberación sostenida, en forma de un comprimido, que comprende una mezcla de: (a) al menos un agente farmacéuticamente activo que tiene una solubilidad dependiente del pH; (b) al menos un agente de liberación sostenida no dependiente del pH; (c) al menos un agente dependiente del pH que incrementa la velocidad de disolución del al menos un agente farmacéuticamente activo a un pH por encima de 5,5 que incluye al menos un ácido orgánico que mantiene un microentorno ácido en el comprimido, en la que dicho al menos un agente dependiente del pH incluye al menos un agente entérico y en la que dicho al menos un agente farmacéuticamente activo se selecciona entre el grupo constituido por guanfacina, anagrelida, monosulfato de guanetidina, sulfato de guanadrel, reserpina, propanolol, metoprolol, atenolol, timolol, eritromicina, clonidina, clorfeniramina, bromofeniramina, diltiazem y escopolamina.
2. La composición de la reivindicación 1, en la que dicho al menos un agente farmacéuticamente activo es guanfacina.
3. La composición de la reivindicación 1, en la que dicho al menos un agente farmacéuticamente activo es clorhidrato de guanfacina.
4. La composición de la reivindicación 1, en la que dicho al menos un agente farmacéuticamente activo es anagrelida.
5. La composición de la reivindicación 1, en la que dicho al menos un agente farmacéuticamente activo es clorhidrato de anagrelida.
6. La composición de la reivindicación 1, en la que dicho agente de liberación sostenida no dependiente del pH se selecciona entre el grupo constituido por etilcelulosa, acetato de celulosa, copolímeros de acetato de vinilo/cloruro de vinilo, copolímeros de acrilato/metacrilato, óxido de polietileno, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, goma karayá, goma arábiga, goma tragacanto, goma de algarrobo, goma guar, metilcelulosa, cera de abeja, cera de carnaúba, alcohol cetílico, aceites vegetales hidrogenados y alcohol estearílico.
7. La composición de la reivindicación 1, en la que dicho al menos un agente entérico se selecciona entre el grupo constituido por acetofalato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetofalato de polivinilo, copolímeros de ácido metacrílico, acetotrimelitato de celulosa, acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, succinato, goma laca y zeína.
8. La composición de la reivindicación 1, en la que dicho ácido orgánico está presente en la composición en una cantidad del 0,5% en peso al 40% en peso.
9. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicho ácido orgánico se selecciona entre el grupo constituido por ácido cítrico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido adípico, glucono delta-lactona y ácido málico.
10. La composición de la reivindicación 1, en la que dicho agente dependiente del pH que incrementa la velocidad de liberación del al menos un agente farmacéuticamente activo del comprimido a un pH por encima de 5,5 es un agente que mantiene un microentorno ácido en la composición.
11. La composición de la reivindicación 9, en la que dicho ácido orgánico es ácido fumárico.
12. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además un agente aglutinante.
13. La composición de la reivindicación 12, en la que dicho agente aglutinante se selecciona entre el grupo constituido por polivinilpirrolidona, almidón, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, solución de sacarosa, solución de dextrosa, goma arábiga, goma tragacanto y goma de algarrobo.
14. La composición de la reivindicación 13, en la que dicho aglutinantes es hidroxipropilmetilcelulosa.
15. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicho agente farmacéuticamente activo está presente en la composición en una cantidad del 0,1% en peso al 70% en peso.
16. La composición de la reivindicación 15, en la que dicho agente farmacéuticamente activo está presente en la composición en una cantidad del 1% en peso al 40% en peso.
17. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicho agente de liberación sostenida no dependiente del pH está presente en la composición en una cantidad del 5% en peso al 50% en peso.

18. La composición de la reivindicación 17, en la que dicho agente de liberación sostenida no dependiente del pH está presente en la composición en una cantidad del 10% en peso al 30% en peso.
- 5 19. La composición de la reivindicación 1, en la que dicho agente dependiente del pH está presente en la composición en una cantidad del 0,5% en peso al 40% en peso.
20. La composición de la reivindicación 19, en la que dicho agente dependiente del pH está presente en la composición en una cantidad del 1% en peso al 20% en peso.
- 10 21. La composición de la reivindicación 6, en la que dicho agente de liberación sostenida no dependiente del pH es etilcelulosa.
22. La composición de la reivindicación 6, en la que dicho agente de liberación sostenida no dependiente del pH es hidroxipropilmetilcelulosa.
- 15 23. La composición de la reivindicación 6, en la que dicho agente de liberación sostenida no dependiente del pH es un copolímero de acrilato/metacrilato.
- 20 24. La composición de la reivindicación 6, en la que dicho agente de liberación sostenida no dependiente del pH es óxido de polietileno.
- 25 25. La composición de la reivindicación 7, en la que dicho al menos un agente entérico es un copolímero de ácido metacrílico.
- 26 26. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además un agente de carga.
27. La composición de la reivindicación 26, en la que dicho agente de carga es fosfato cálcico dibásico.
- 30 28. La composición de la reivindicación 26, en la que dicho agente de carga es celulosa microcristalina
29. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además un lubricante.
- 35 30. La composición de la reivindicación 29, en la que dicho lubricante es behenato de glicerilo.
31. La composición de la reivindicación 29, en la que dicho lubricante es estearato de magnesio.
- 40 32. Uso de una composición de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores para la fabricación de una preparación farmacéutica para tratar trastornos sanguíneos mieloproliferativos en un paciente.
33. El uso de la reivindicación 32, en el que dicho trastorno sanguíneo mieloproliferativo es trombocitemia esencial.
- 45 34. El uso de la reivindicación 32, en el que dicho trastorno sanguíneo mieloproliferativo es leucemia mielógena crónica.
35. El uso de la reivindicación 32, en el que dicho trastorno sanguíneo mieloproliferativo es policitemia vera.
- 50 36. El uso de la reivindicación 32, en el que dicho trastorno sanguíneo mieloproliferativo es metaplasia mielocitoide agnógena.
37. El uso de la reivindicación 32, en el que la cantidad del agente activo anagrelida es de 0,01 mg a 15 mg.
- 55 38. El uso de la reivindicación 37, en el que la cantidad del agente activo anagrelida es de 0,1 mg a 10 mg.
39. El uso de la reivindicación 38, en el que la cantidad del agente activo anagrelida es de 0,1 mg a 5 mg.
40. El uso de la reivindicación 39, en el que la cantidad del agente activo anagrelida es de 0,5 mg a 2 mg.
- 60 41. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, que comprende: (a) guanfacina; (b) hidroxipropilmetilcelulosa; (c) un copolímero de metacrilato de amonio; (d) celulosa microcristalina; (e) un copolímero de ácido metacrílico; (f) behenato de glicerilo; y (g) ácido fumárico, (h) lactosa monohidratada (i) povidona; y (j) mezcla granulada de crospovidona.
- 65 42. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, que comprende: (a) clorhidrato de guanfacina; (b)

hidroxipropilmetilcelulosa; (c) un copolímero de metacrilato de amonio; (d) celulosa microcristalina; (e) un copolímero de ácido metacrílico; (f) behenato de glicerilo; y (g) ácido fumárico, (h) lactosa monohidratada (i) povidona; y (j) mezcla granulada de crospovidona.

- 5 43. Uso de la composición de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1 a 31 ó 41 o 42 para la fabricación de una preparación farmacéutica para tratar un trastorno por déficit de atención o trastorno por déficit de atención con hiperactividad en un paciente.

FIG. 1



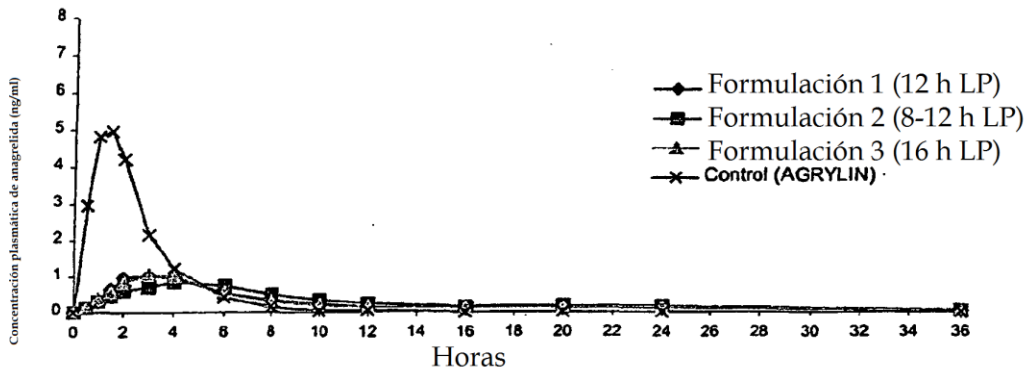


Figura 2

Concentración plasmática media de anagrelida (ng/ml) a lo largo del tiempo después de la administración oral de 1 mg de formulaciones SPD 427 o **Agrylin**® de liberación inmediata en adultos sanos en ayunas (n=12)