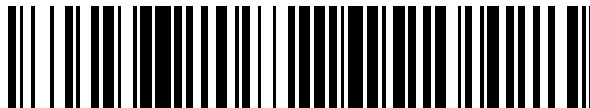


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 535 480**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.03.2011 E 11710202 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.03.2015 EP 2549983**

54 Título: **Nueva composición para el tratamiento de la trombocitemia esencial**

30 Prioridad:

25.03.2010 EP 10157772

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

12.05.2015

73 Titular/es:

**AOP ORPHAN PHARMACEUTICALS AG (100.0%)
Wilhelminenstrasse 91/II f/B 4
1160 Wien, AT**

72 Inventor/es:

**WIDMANN, RUDOLF y
STRIEDER, GEORG**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 535 480 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

Nueva composición para el tratamiento de la trombocitemia esencial

5 La presente invención se refiere a una nueva composición farmacéutica que comprende el clorhidrato de anagrelida en combinación con un polímero no dependiente del pH y un ácido soluble en agua farmacéuticamente aceptable y su uso para el tratamiento de la trombocitemia esencial.

La trombocitemia primaria es una enfermedad hematopoyética mieloproliferativa clonal o policlonal y se diagnostica en el 12% de los pacientes con trombocitosis.

10 La trombocitemia esencial (TE) es el diagnóstico en el 45% de los pacientes con trombocitosis primaria (1). Con el fin de diferenciar claramente TE de la policitemia vera (PV) y de la mielofibrosis (MF), criterios diagnósticos fueron definidos por el grupo de estudio de la policitemia vera, (2) y posteriormente refinados por las directrices para el diagnóstico de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (3, 4).

Las directrices para el diagnóstico de la OMS refinaron el criterio de diagnóstico PVSG para TE mediante la inclusión de la histopatología de la médula espinal y la densidad de fibra argirofílica (reticulina y colágeno) para diferenciar TE de las primeras etapas pre-fibróticas de la mielofibrosis idiopática (FMI) (5, 6, 7).

15 En los pacientes con trombocitosis secundaria, el número de plaquetas por encima de 1.500.000/ μ l representa un factor de riesgo independiente para eventos tromboembólicos y hemorrágicos (8). Factores de riesgo independientes adicionales son una historia de tromboembolismo o sangrado, síntomas microvasculares y edad superior a los 65 años (9, 10, 11, 12, 13). Las manifestaciones clínicas varían desde síntomas leves, tales como dolor de cabeza, mareos y trastornos visuales a complicaciones potencialmente mortales, tales como la trombosis, hemorragia y accidente cerebrovascular. El riesgo estimado de episodios trombóticos es de 6,6% por paciente y año, que se incrementa hasta el 15% por paciente y año en los pacientes mayores de 60 años (14) y es mayor en pacientes con historia previa de episodios oclusivos (10).

25 En general se acepta que los pacientes de alto riesgo deben recibir tratamiento de disminución plaquetaria. Alrededor del 50% de los pacientes presentan antecedentes de trombosis o hemorragia en el momento del diagnóstico y caen en la categoría de alto riesgo (15). Teniendo en cuenta todos los factores de riesgo independientes tales como el recuento de plaquetas por encima de 1.500.000/ μ l, edad superior a 65 años y los factores de riesgo cardiovascular más del 50% de los pacientes diagnosticados con TE requieren tratamiento. Además, los pacientes sintomáticos con valores de plaquetas por debajo de 900.000/ μ l están en riesgo de complicaciones y requieren tratamiento (16). La trombosis de grandes vasos puede ocurrir en pacientes jóvenes con nivel de plaquetas de menos de 900.000/ μ l (17).

35 Se ha demostrado que la reducción de los recuentos de plaquetas reduce el riesgo de complicaciones clínicas (18). Por lo tanto, los recuentos de plaquetas pueden servir como un marcador sustituto para las complicaciones clínicas. Existe evidencia creciente de que los pacientes jóvenes y pacientes con recuentos de plaquetas menores de 900.000/ μ l pueden beneficiarse del tratamiento al reducirse el riesgo de complicaciones clínicas y de enfermedad vascular progresiva.

40 En los últimos años dos opciones de tratamiento han sido perseguidas principalmente, hidroxiurea (HU) y alfa-interferón. Sin embargo, la hidroxiurea tiene desventajas: 1. HU no es selectiva en la reducción del número de plaquetas, y afecta a otros componentes de la sangre, 2. un número creciente de informes lista graves efectos secundarios causados por HU, incluyendo la leucemia. Esto es especialmente problemático si los pacientes jóvenes son tratados durante largos períodos de tiempo. 3. Algunos pacientes son refractarios al tratamiento con HU.

El interferón alfa requiere la administración subcutánea, tiene múltiples efectos en otras líneas de células y no es bien tolerado por muchos individuos (19).

45 La anagrelida (imidazo(2,1-b) quinazolin-2 (3H)-ona, 6,7-dicloro-1,5-dihidromonohidro-cloruro) está actualmente registrada como una opción de tratamiento de segunda línea para los pacientes con trombocitemia. Su mecanismo de acción es selectivo para los megacariocitos y plaquetas. Se puede administrar por vía oral. No se han notificado pruebas de mutagenicidad y leucemogenicidad a largo plazo. La anagrelida ha estado aprobada en los Estados Unidos desde 1997 y en Europa desde 2001. La indicación terapéutica aprobada actualmente para la anagrelida en la UE es "*para la reducción del recuento plaquetario elevado en los pacientes en riesgo de trombocitemia esencial que son intolerantes a su terapia actual o cuyos elevados recuentos de plaquetas no se reducen a un nivel aceptable con su terapia actual*"

(<http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/xagrid/Xagrid.htm>).

La anagrelida se desarrolló originalmente como un inhibidor de la agregación plaquetaria. Su modo de acción consiste en la inhibición de la actividad enzimática de la fosfodiesterasa del AMP cíclico de las plaquetas (20). Sin

embargo, esta actividad no media la reducción de las plaquetas. La actividad reductora de plaquetas selectiva se limita a los seres humanos, se produce a dosis mucho más bajas (21) y está mediada a través de la inhibición de la maduración de los megacariocitos (22, 23). La anagrelida no afecta la formación de colonias de megacariocitos y la supervivencia de las plaquetas a concentraciones terapéuticas (22). El mecanismo exacto de acción se desconoce actualmente. Sin embargo, los metabolitos de anagrelida parecen tener una fuerte actividad de descenso de las plaquetas y, por tanto, son susceptibles de contribuir a su acción (24, 25, 26).

La evidencia actual y relación beneficio-riesgo en la mayoría de los pacientes favorecen a la anagrelida como una opción de tratamiento adecuado en una población de pacientes más amplia. Esto también incluye a los pacientes en situación de riesgo menores de 60 años de edad que son reacios a iniciar el tratamiento con agentes que representan un riesgo potencial leucomogénico, tal como la hidroxiurea.

La anagrelida se metaboliza extensamente in vivo y más de cinco metabolitos pueden ser identificados en la orina mediante análisis de HPLC (27). Dos de estos metabolitos se han identificados, o sea, la biológicamente activa 3-hidroxianagrelida y el inactivo 2-amino-5,6-dicloro-3,4-dihidroquinazolona (también llamado RL 603) (26).

Recientes estudios preclínicos y clínicos de los aspectos farmacológicos de la anagrelida plantean importantes interrogantes en cuanto a su modo de acción y perfil de seguridad (26, 28, 29, 30, 31). Se ha sugerido que al menos un metabolito ya identificado, a saber, la 3-hidroxianagrelida, contribuye a las principales acciones farmacológicas in vivo, que son la reducción de las plaquetas y la actividad inhibidora sobre la fosfodiesterasa (PDE) 3, mientras que RL 603 carece de estas actividades (24). La anagrelida se convierte rápidamente en 3-hidroxianagrelida que alcanza niveles plasmáticos máximos aproximadamente 45 minutos más tarde en comparación con el fármaco original. Es muy probable que ambos compuestos contribuyan a la actividad farmacológica in vivo. Tanto anagrelida como 3-hidroxianagrelida se eliminan rápidamente de la sangre, y no hay evidencia de acumulación. Se tarda días o semanas hasta que se alcanza un control óptimo de las plaquetas (29, 30). Por lo tanto es poco probable que la reducción de plaquetas esté mediada por una actividad farmacológica directa. El objetivo molecular que media el efecto reductor de plaquetas de larga duración en los megacariocitos es actualmente desconocido, pero puede incluir el que la modulación de la función de c-MPL resulte en la afinidad alterada de la trombopoyetina (28). Esta hipótesis está apoyada por el hallazgo de que se tarda de 4 a 7 días después de la suspensión de anagrelida para que las plaquetas vuelvan a los valores de antes de la terapia.

Por el contrario, PDE 3 dependiente de AMPc ha sido identificada como la diana molecular que media los efectos agudos de anagrelida en el sistema cardiovascular y en la agregación plaquetaria (20). Dolor de cabeza, mareos y palpitations representan eventos adversos frecuentes que ocurren en cerca de 15 a 44% de los pacientes durante las primeras semanas de tratamiento y probablemente estén mediados por los ligeros efectos cardiovasculares y cerebrales de anagrelida a dosis terapéuticas. La mejora de estos efectos secundarios dentro de 2 a 3 semanas es consistente con el desarrollo de taquifilaxia (29), que también se ha observado con otros inhibidores de PDE 3 (32). Sin embargo, la tasa y la gravedad de efectos secundarios cardiovasculares como la hipotensión aumenta con el escalado de la dosis por encima de 5 mg, lo que sugiere una correlación con los niveles en plasma de anagrelida o, más importante, de 3-hidroxianagrelida (29). Casos de insuficiencia cardíaca de alto gasto reversible han sido reportados en pacientes tratados con anagrelida (33, 34). Un riesgo de fallo cardíaco después de un tratamiento prolongado también se observó en los pacientes tratados con milrinona, otro inhibidor de la PDE 3 inotrópico positivo (35). Sin embargo, la 3-hidroxianagrelida es considerablemente más potente que la anagrelida como un inhibidor de PDE 3 (26). Puede presentarse la hipótesis de que 3-hidroxianagrelida media principalmente los efectos secundarios cardiovasculares en pacientes tratados con anagrelida. En particular, los eventos adversos cardiovasculares desagradables tales como palpitations, mareos o dolor de cabeza pueden ser causados principalmente por 3-hidroxianagrelida. Estos son molestos para los pacientes, especialmente al inicio del tratamiento y pueden estar relacionados con una tasa de interrupción informada de hasta un 28% (29, 30).

Se ha informado sobre diferencias en los eventos adversos cuando se utilizan diferentes formulaciones de anagrelida, y se informó que la tasa de pacientes que interrumpieron anagrelida estuvo en el intervalo de 8 a 28% (29, 30, 31). Diferentes propiedades farmacocinéticas pueden ser correlacionadas con las diferencias farmacodinámicas con respecto a la tolerabilidad y la reducción de plaquetas. Una tasa de absorción retardada de anagrelida se asociará con un pico reducido y niveles plasmáticos totales de anagrelida reducidos, así como niveles significativamente menores de 3-hidroxianagrelida. Como consecuencia, se esperará que se produzca una tasa marcadamente inferior de efectos secundarios agudos dependientes de PDE 3.

Los documentos de patente de Estados Unidos US 6.287.599 y US 2004/0062800 describen composiciones farmacéuticas con liberación sostenida y perfiles de disolución dependientes de pH reducidos. Entre otros se describen comprimidos que contienen anagrelida en donde hay 2,44 mg/comprimido de anagrelida HCl, recubiertos de Eudragit, un revestimiento gástrico bien conocido.

El documento de patente internacional WO2005/112917A1 describe composiciones que contienen fármacos inhibidores selectivos de citoquinas para el tratamiento de enfermedades mieloproliferativas, en donde la anagrelida está presente como segundo agente activo.

El documento de patente de Estados Unidos US2007/104782A1 y documento de patente internacional WO2007/016350A2 describen formulaciones de comprimidos de liberación independiente del pH con propiedades mecánicas mejoradas que contienen un copolímero de ácido metacrílico.

5 Los documentos de patente de Estados Unidos US2005/0249814A1 y US2005/0008704A1 describen formulaciones que comprenden un compuesto con al menos un resto de ácido carboxílico que tiene una disolución rápida al entrar en contacto con disolventes fisiológicos.

El documento de patente de Estados Unidos US2004/0028729A1 describe una preparación farmacéutica para la liberación modificada que comprende una pluralidad de núcleos no esféricos de forma irregular. La anagrelida se describe como en combinación con otros aditivos junto con Eudragit.

10 Es un objeto de la presente invención hacer disponibles nuevas composiciones de anagrelida con propiedades de liberación sostenida independiente del pH, que se pueden utilizar para la prevención y el tratamiento de los síntomas relacionados con trastornos mieloproliferativos crónicos, tales como la trombocitemia esencial, pero que carecen de algunos de los bien conocidos efectos secundarios del tratamiento con anagrelida atribuibles a su principal metabolito, 3-hidroxianagrelida.

15 El objeto se consigue mediante la provisión de las realizaciones de la presente solicitud.

La invención se refiere a nuevas formulaciones de anagrelida que resultan en una liberación no inmediata del ingrediente activo de la anagrelida.

20 Se ha demostrado que una composición farmacéutica libre de recubrimiento gástrico que comprende anagrelida HCl, un polímero no dependiente del pH y un ácido soluble en agua farmacéuticamente aceptable tiene características de liberación sostenida y continua cuando se administra a un paciente.

Específicamente, la anagrelida HCl está en la forma de partículas en donde al menos el 90% de dichas partículas son menores de 10 µm de diámetro.

25 Según una realización de la invención, anagrelida HCl está en una cantidad de entre 0,5 y 5 mg, preferentemente entre 1 y 3,5 mg, preferentemente entre 2 y 3 mg, preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 2,3 mg. En concreto, la anagrelida puede tener un tamaño medio de partícula de aproximadamente 5 µm.

El polímero no dependiente del pH está contenido de 1,5 a 2,5 veces el agente farmacéuticamente activo (p/p).

En la composición, el polímero no dependiente del pH se selecciona de entre el grupo de poliacrilácidos, derivados de celulosa o poliacrilamidas, y preferiblemente es Carbopol™.

30 El poliacrilácido dentro de la composición de la invención puede estar comprendido en una cantidad de entre 1 y 10 mg, preferiblemente entre 2,5 y 5 mg, preferentemente entre 3 y 4 mg.

35 La composición farmacéutica de la invención puede comprender además un ácido soluble en agua farmacéuticamente aceptable que se puede seleccionar de, pero no se limita a, el grupo de ácido adípico, ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido málico, ácido succínico, ácido tartárico o una mezcla de los mismos, que, según una realización específica, puede estar presente en una cantidad de entre 5 y 40 mg, preferiblemente entre 10 y 20 mg, preferiblemente entre 15 y 19 mg.

Además, la composición de la invención puede comprender celulosa microcristalina, específicamente en una cantidad de entre 10 y 150 mg, preferiblemente entre 25 y 100 mg, preferiblemente entre 70 y 80 mg. Sorprendentemente, la composición ha demostrado tener una liberación in vitro de al menos 45% después de 8 horas sin tener ningún revestimiento gástrico.

40 En una realización alternativa, se proporciona una composición que contiene anagrelida HCl, un poliacrilácido, ácido cítrico, celulosa microcristalina y estearato de magnesio. Preferiblemente, la composición está en la forma de un comprimido.

Según una realización adicional de la invención, la composición se puede utilizar para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la trombocitemia esencial.

45 Figuras:

Figura 1: curva de disolución de anagrelida sostenida.

Figura 2: niveles plasmáticos típicos en comparación con la formulación de liberación inmediata. Medias geométricas de concentración de anagrelida en plasma - PAC (µg/l) frente a curvas del tiempo después de una dosis oral única de 2 mg de anagrelida a 28 sujetos.

Figura 3: 3OH anagrelida formulación de liberación inmediata versus la formulación de liberación sostenida.

Figura 4: 2 Amino 5,6-dicloro-3,4-dihidroquinazolina formulación de liberación inmediata versus la formulación de liberación sostenida

Descripción detallada de la invención

5 La invención proporciona una composición farmacéutica con propiedades de liberación sostenida libre de revestimiento gástrico y que comprende el clorhidrato de anagrelida en combinación con un polímero que tiene propiedades de hinchamiento independientes del pH y un ácido farmacéuticamente aceptable y soluble en agua.

10 Se demostró con la invención que, aunque la forma de administración de la composición no está cubierta por ningún revestimiento gástrico, el agente activo anagrelida HCl dependiente del pH no es liberado de inmediato, sino que muestra una liberación no inmediata (liberación sostenida). Los términos liberación "sostenida" y liberación "no inmediata" y liberación "controlada" se utilizan indistintamente en la presente solicitud.

15 El término "libre de recubrimiento gástrico" tal como se usa según la presente invención significa que no hay ningún recubrimiento en la superficie de la composición que proteja dicha composición de los ácidos o condiciones ácidas tal como están presentes en el tracto gástrico o entérico. Muchos ingredientes activos requieren una capa de sellado protector que aumenta su estabilidad y mejora sus propiedades mecánicas. Ejemplos de agentes de recubrimiento gástrico bien conocidos son, por ejemplo Eudragit™, que es un nombre comercial para el ácido poli(metacrílico), acrilato de etilo, alginato de sodio, y carboximetilcelulosa de sodio.

20 Las formulaciones estándares de anagrelida HCl son comprimidos con recubrimientos gástricos o cápsulas para evitar la disolución rápida y completa en la zona gástrica lo que puede conducir a un aumento no deseado de metabolitos y por lo tanto puede resultar en efectos secundarios no deseados del medicamento.

25 Sorprendentemente, se encontró por los inventores que la preparación de la invención aunque puede evitar la presencia de recubrimiento gástrico en la superficie de los comprimidos o cápsulas, aún muestra la disolución sostenida debido a su composición específica que comprende un polímero no dependiente del pH y un ácido soluble en agua farmacéuticamente aceptable. Además, la formulación de la invención muestra una liberación no inmediata, pero constante, de anagrelida no sólo en las secciones gastroentéricas de condiciones altamente ácidas sino que también muestra la liberación y la adsorción de anagrelida en las secciones gastroentéricas de condiciones menos ácidas o condiciones neutras o básicas, por ejemplo a un pH mayor de 5,5. La liberación de anagrelida HCl de la composición de la invención no es dependiente del pH, es decir, no se realiza sólo a un $\text{pH} \leq 4$ y ≥ 9 , sino también a un pH entre pH 4 y 9 proporcionando así solubilidad dentro de toda la gama de condiciones de pH fisiológicas del tracto gastrointestinal.

30 Los términos polímero "independiente del pH" o polímero "no dependiente del pH" según la realización significan que la dispersión coloidal de dicho polímero no es dependiente del pH, es decir, se dispersa no sólo bajo condiciones de pH alto y bajo, específicamente a un $\text{pH} \leq 4$ y ≥ 9 , sino que también entre pH 4 y 9.

35 Cualquier polímero no dependiente del pH conocido en la preparación de composiciones farmacéuticas se puede usar para la invención. Específicamente, el polímero no dependiente del pH según la invención puede ser un polímero libre de residuos poli(acril)ácidos. En concreto, dichos polímeros pueden ser poli(acril)ácidos, derivados de celulosa o poli(acril)amidas. Más específicamente, los polímeros se seleccionan del grupo de Polyacrylacid 971P (Carbopol™) o hidroxietilcelulosa.

40 Se prefieren los polímeros no encapsulados como por ejemplo Carbopol™. Los polímeros y la hidroxietilcelulosa se hinchan cuando se hidratan y forman dispersiones coloidales.

45 La relación entre anagrelida HCl y el polímero es importante debido a su efecto sobre las propiedades de liberación de la composición. Es importante establecer una relación en peso de polímero y agente en donde las propiedades de liberación de anagrelida HCl se mantengan, pero no se inhiban completamente. Según la invención, la cantidad de polímero no dependiente del pH es aproximadamente de 1,5 a 2,5 veces el agente farmacéuticamente activo (p/p).

Como ejemplo, los inventores han demostrado que un exceso de 10 veces el polímero en comparación con anagrelida HCl, conduce a una fuerte inhibición de la liberación de anagrelida, lo que conduce a una velocidad de liberación de anagrelida de sólo aproximadamente 30% después de 16 horas.

50 Específicamente, el polímero no dependiente del pH, específicamente un poli(acril)ácido puede estar presente en la composición en una cantidad de entre 1 y 10 mg, preferiblemente entre 2,5 y 5 mg, preferentemente entre 3 y 4 mg.

Según una realización específica de la invención, la cantidad de poli(acril)ácido es $\geq 1,5$ y $\leq 2,5$ veces con respecto al agente farmacéuticamente activo (p/p).

Debido a la presencia de un ácido soluble en agua en la composición farmacéutica de la invención se mantiene un microambiente ácido dentro de la formulación.

5 El ácido farmacéuticamente aceptable y soluble en agua puede aumentar la velocidad de disolución y puede por ejemplo ser seleccionado entre el grupo del ácido adípico, ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido málico, ácido succínico, ácido tartárico o una mezcla de los mismos. Preferiblemente es el ácido cítrico.

El ácido soluble en agua puede estar presente en una cantidad que mantenga el microambiente ácido dentro de la preparación, por ejemplo, puede estar presente en la composición en una cantidad de entre 5 y 40 mg, preferiblemente entre 10 y 20 mg, preferiblemente entre 15 y 19 mg .

10 La anagrelida está contenida como clorhidrato de anagrelida en una cantidad de entre 0,5 y 5 mg, preferentemente entre 1 y 3,5 mg, preferentemente entre 2 y 3 mg, preferiblemente en una cantidad de alrededor de 2,3 mg.

Los términos anagrelida, anagrelida en partículas y anagrelida HCl son términos utilizados para el compuesto activo imidazo (2,1-b) quinazolin-2 (3H)-ona,6,7-dicloro-1,5-dihidromonohidro-cloruro según la presente invención.

La anagrelida HCl según la presente invención puede estar presente en forma de anagrelida micronizada que tiene un tamaño de partícula de menos de 15 μm , preferiblemente menos de 10 μm .

15 Preferiblemente, el clorhidrato de anagrelida de la composición de la invención está presente en forma de partículas en las que al menos el 90% de dichas partículas de anagrelida tienen menos de 10 μm de diámetro.

El uso de pequeñas partículas de anagrelida de menos de 15 μm , específicamente menos de 10 μm es específicamente ventajoso para preparaciones farmacéuticas ya que de esta manera se proporciona una distribución muy homogénea y/o la liberación consistente del ingrediente activo anagrelida cuando se administra.

20 Según una realización específica de la invención, el tamaño medio de partícula de la anagrelida en la preparación es de aproximadamente 5 μm .

El término "tamaño medio de partícula de aproximadamente 5 μm " se define según la invención como que al menos el 50% de las partículas son menores de 5 μm de diámetro y al menos el 90% son menores de 10 μm de diámetro.

25 La micronización se conoce en la técnica como el proceso de reducción del diámetro medio de las partículas de un material sólido. Según la invención la "micronización" se lleva a cabo mediante técnicas conocidas, por ejemplo, por el método de expansión rápida de soluciones supercríticas, el método de anti-disolvente supercrítico y el método de partículas de soluciones saturadas de gas.

30 Opcionalmente, la composición farmacéutica de la invención puede contener también agentes de adición de volumen. Los agentes de adición de volumen incluyen, pero no se limitan a la celulosa microcristalina, xilitol, manitol, estearato de magnesio, acetato de etilo, almidones, lactosa, sacarosa, sulfato de calcio, dextrosa, sorbitol, y celulosa en polvo, específicamente en una cantidad de entre 0,01 y 5 mg, preferentemente entre 0,1 y 2,5 mg, preferentemente entre 0,25 y 1 mg.

Específicamente, el estearato de magnesio puede estar presente en la composición en una cantidad de entre 0,01 y 5 mg, preferiblemente entre 0,1 y 2,5 mg, preferentemente entre 0,25 y 1 mg.

35 Agentes disgregantes también pueden estar contenidos en la composición de la invención. Dichos agentes incluyen, pero no se limitan a la celulosa microcristalina, almidones, glicolato de almidón de sodio, croscarmelosa de sodio, y crospovidona.

40 Específicamente, la composición contiene celulosa microcristalina. La celulosa microcristalina puede estar contenida en una cantidad de entre 10 y 150 mg, preferiblemente en una cantidad entre 25 y 100 mg, preferiblemente en una cantidad entre 70 y 80 mg.

La composición de la presente invención puede incluir además, pero no se limita a otras sustancias como antiadherentes, deslizantes, lubricantes y agentes aglutinantes.

Según una realización específica de la invención, la composición comprende anagrelida HCl, un poliacrilácido, ácido cítrico, celulosa microcristalina y al menos un agente de adición de volumen y opcionalmente agua purificada.

45 Alternativamente, la composición puede comprender anagrelida HCl, un poliacrilácido, celulosa microcristalina, agua purificada, un ácido soluble en agua seleccionado entre el ácido adípico, ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido málico, ácido succínico, ácido tartárico o una mezcla de los mismos, y opcionalmente estearato de magnesio.

Según una realización específica, la composición farmacéutica comprende anagrelida HCl, un poliacrilácido, ácido cítrico, celulosa microcristalina, agua purificada y estearato de magnesio.

5 Más específicamente, la composición farmacéutica comprende anagrelida HCl, un poliacrilácido, ácido cítrico, celulosa microcristalina, agua purificada y estearato de magnesio, en donde la anagrelida HCl está en forma de partículas en donde al menos el 90% de dichas partículas tienen menos de 10 µm de diámetro.

Más específicamente, se proporciona una composición en donde

10 HCl anagrelida está comprendido en una cantidad de entre 0,5 y 5 mg, preferentemente entre 1 y 3,5 mg, preferentemente entre 2 y 3 mg, preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 2,3 mg; en donde opcionalmente en donde anagrelida HCl está en forma de partículas en las que al menos el 90% de dichas partículas tiene menos de 10 µm de diámetro

y un poliacrilácido está presente en una cantidad de entre 1 y 10 mg, preferiblemente entre 2,5 y 5 mg, preferentemente entre 3 y 4 mg y siempre que la cantidad de poliacrilácido sea de 1,5 a 2,5 veces la de anagrelida, y

el ácido cítrico está presente en una cantidad de entre 5 y 40 mg, preferiblemente entre 10 y 20 mg, preferiblemente entre 15 y 19 mg y

15 el estearato de magnesio está presente en una cantidad de entre 0,01 y 5 mg, preferiblemente entre 0,1 y 2,5 mg, preferentemente entre 0,25 y 1 mg y

la celulosa microcristalina está presente en una cantidad de entre 10 y 150 mg, preferiblemente en una cantidad entre 25 y 100 mg, preferiblemente en una cantidad entre 70 y 80 mg.

20 Más específicamente, la composición farmacéutica comprende anagrelida HCl en una cantidad de entre 2 y 3 mg, un poliacrilácido en una cantidad entre 3 y 4 mg, ácido cítrico en una cantidad entre 15 y 19 mg, celulosa microcristalina en una cantidad entre 70 y 80 mg, agua purificada y estearato de magnesio en una cantidad entre 0,25 y 1 mg.

25 Se ha mostrado que la composición de la invención muestra características ventajosas en vista de las propiedades de liberación sostenida y constante del agente activo. Las composiciones que contienen anagrelida HCl tal como se utilizan actualmente son medicamentos de liberación inmediata en donde más del 90% de anagrelida se libera in vitro dentro de los primeros diez minutos. La nueva formulación de anagrelida, por el contrario, libera solo aproximadamente del 14-20% de anagrelida durante la primera hora in vitro, y se tarda hasta 16 horas para la liberación de hasta aproximadamente el 90% in vitro.

30 Según la presente invención, los términos de liberación "no inmediata" o "sostenida" significan que se necesitan al menos 15 minutos para que hasta alrededor de 85% del agente activo se libere o se disuelva. La velocidad de disolución se realiza según la monografía de la Farmacopea Europea 2.9. 3.

Prueba de disolución para formas sólidas de dosificación, capítulo "Formas de dosificación sólidas de liberación retardada", método A. La velocidad de disolución se define según la tabla 2.9.3.2 de la misma monografía con:

0,1 M HCl:

de 15-35% después de 2 horas

35 los niveles L1, L2 o L3 deben cumplirse

Tampón de fosfato. pH 6,8:

de 30-50% después de 8 horas (tiempo total)

los niveles L1, L2 o L3 deben cumplirse

40 Específicamente, la composición farmacéutica según la invención da lugar a concentraciones máximas en plasma de al menos 0,2 µg/l, preferiblemente al menos 0,5 µg/l, preferiblemente al menos 0,75 µg/l después de 6 horas en condiciones de ayuno y concentraciones máximas en plasma de 0,75 µg/l, preferiblemente 1,5 µg/l, preferiblemente 2,43 µg/l en condiciones de alimentación tras la administración oral in vivo.

La composición de la invención se puede administrar por vía oral, por ejemplo en forma de comprimidos o cápsulas. Según la presente realización, los comprimidos son una forma farmacéutica específica para la administración oral.

45 En concreto, en vista de una mejor tolerabilidad y reducción de efectos secundarios negativos, así como las necesidades de tratamiento a largo plazo, se prefiere tener un medicamento que sea de liberación sostenida lo que produce un suministro retrasado pero más constante de anagrelida. Específicamente, cuando se utiliza la

composición farmacéutica de la invención, la anagrelida se puede medir en el plasma como pico en plasma aproximadamente después de 30 minutos, preferiblemente después de 4 horas, más preferiblemente después de 6 horas después de que la composición se administra al paciente.

5 Más específicamente, la composición según la invención tiene una liberación sostenida in vitro de al menos 45% después de 8 horas.

10 En concreto, en vista de una mejor tolerabilidad y reducción de efectos secundarios negativos atribuibles a 3-hidroxianagrelida se prefiere tener un medicamento que sea de liberación sostenida lo que produce un suministro retardado de anagrelida y por lo tanto niveles pico en plasma inferiores de 3-hidroxianagrelida. Con la composición de la invención se puede proporcionar una reducción de niveles pico en plasma de 3-hidroxianagrelida de al menos 2,5%, preferiblemente de al menos 5%, más preferiblemente de al menos 10% en comparación con formulaciones de anagrelida de liberación inmediata

La composición según la invención que contiene anagrelida HCl muestra además mejor tolerabilidad debido al hecho de que la concentración en plasma de anagrelida HCl es baja debido a las características de liberación sostenida del medicamento de la invención que evita la acumulación no deseada del metabolito 3-hidroxianagrelida.

15 Debido a las propiedades de liberación novedosas de las composiciones de la invención son específicamente útiles para el tratamiento de primera línea de la trombocitemia esencial, aunque se pueden utilizar como tratamiento de segunda línea. La composición de la invención se prefiere específicamente en el tratamiento de pacientes recién diagnosticados, ya que los eventos cardiovasculares adversos desagradables tales como palpitaciones, mareos o dolor de cabeza suelen ocurrir durante las primeras semanas de tratamiento y pueden dar lugar a la interrupción temprana del tratamiento con anagrelida o a la disminución de la conformidad del paciente.

20 Alternativamente, la composición de la invención también puede ser administrada a pacientes que son intolerantes a su terapia actual o cuyos recuentos de plaquetas elevados no se reducen a un nivel aceptable con su terapia actual.

25 La dosis inicial recomendada es de 2 mg/día durante 1 semana, y la dosis se ajusta semanalmente hasta que se logra un control óptimo de las plaquetas. Por lo general, se consigue una reducción de los recuentos de plaquetas a una dosis de 1 a 3 mg/día.

30 La dosis deseada de anagrelida HCl se puede presentar convenientemente en una dosis única o como una dosis dividida en intervalos de tiempo apropiados. En concreto, la anagrelida HCl que contiene la composición se puede administrar varias veces al día hasta que la dosis para conseguir la reducción del número de plaquetas se logra, específicamente se administra por la mañana y por la noche. Es esencial para la nueva formulación la administración de la dosis en "condiciones de alimentación" (después del desayuno o la cena) ya que la tasa de resorción se incrementa después de la ingesta de alimentos.

35 Los ejemplos descritos en el presente documento son ilustrativos de la presente invención y no se pretende que sean limitaciones de la misma. Se han descrito diferentes realizaciones de la presente invención según la presente invención. Muchas modificaciones y variaciones se pueden hacer a las técnicas aquí descritas e ilustradas sin apartarse del alcance de la invención. En consecuencia, debe entenderse que los ejemplos son sólo ilustrativos y no son limitantes del alcance de la invención.

Ejemplos:

Ejemplo 1:

Estudio de disolución in vitro:

40 El análisis se realizó según la Farmacopea Europea (método 2.9.3, (36)) "prueba de disolución para formas de dosificación sólidas" por medio del método de la paleta, lo que requiere que la forma de dosificación sólida se coloque en el aparato que contiene un medio apropiado (500 ml) a 37 +/- 0,5° C y una velocidad de operación definida para la paleta.

La formulación de anagrelida HCl se compuso de la siguiente forma:

45 2,2 mg anagrelida HCl
un poliacrílico
ácido cítrico
celulosa microcristalina
agua purificada

estearato de magnesio.

Condiciones de disolución:

Instrumento: Sotax AT7 smart o aparato equivalente

Temperatura $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$

5 Aparato: Paleta 75 rpm

Medio: HCl 750 ml 0,1 mol/l; ajuste con tampón para la fase 2 después de 2 horas

Filtro: Whatman GF/D (fibra de vidrio $2,7\ \mu\text{m}$ o equivalente)

Muestreo: las muestra se toman después de 2 horas, 4 horas y 8 horas (volumen de la muestra de 1 ml del colector de la fracción, el volumen recogido se reemplaza).

10 Procedimiento de disolución:

Fase 1 (HCl 0,1 mol/l):

Transferir 750 ml de HCl 0,1 mol/l a cada uno de los matraces de disolución y calentar a $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Se añade un comprimido de anagrelida y la disolución se inicia a 75 rpm. Las muestras (1 ml) se toman automáticamente de cada matraz después de 2 horas y el volumen retirado se sustituye con 1 ml de HCl 0,1 mol/l.

15 Fase 2 (ajuste con tampón a pH 6,8):

Después del muestreo de las 2 horas el tampón se ajusta. De modo que, se añaden 200 ml de fosfato de sodio 0,25 moles/l atemperados a 37°C y 50 ml de dodecil sulfato de sodio a cada matraz de disolución. El pH se ajusta a $\text{pH } 6,8 \pm 0,05$ con HCl 2 moles/l o NaOH 2 moles/l. El ensayo de disolución no se interrumpe mediante este procedimiento. Las muestras (1 ml) se toman automáticamente de cada matraz después de 4 y 8 horas después del inicio de la fase 1 y el volumen retirado se sustituye con 1 ml de HCl 0,1 moles/l.

Condiciones de HPLC para la disolución:

Columna de HPLC: LiChrospher MZ-60-RP-select-B $5\ \mu\text{m}$, 250 x 4,6 mm

Longitud de onda del detector: 254 nm (16); Ref 450 nm (80)

Velocidad de flujo: 1,75 ml/min

25 Temperatura de la columna: 30°C

Temperatura de la muestra: 20°C

Volumen de inyección: 20 μl

Fase móvil: 30% de acetonitrilo : 70% de tampón fosfato pH 3,0 (isocrática)

30 Los resultados se muestran en la Figura 1. La constante de disolución de la formulación de anagrelida según la invención se muestra a un pH 6,8.

Ejemplo 2: Estudio farmacocinético:

Se realizó un estudio farmacocinético para comparar la biodisponibilidad de la formulación presente (C) y la nueva formulación (A, B) de anagrelida en una dosis única de dos periodos, en un estudio cruzado doble ciego (período de lavado de 7 días) a una dosis de 2 mg (por vía oral administrada en una dosis). Los voluntarios fueron 28 hombres sanos y mujeres en ayunas con los criterios de inclusión y exclusión según lo recomendado por las pautas respectivas (37). Se llevó a cabo un examen clínico y de laboratorio, se tomaron los signos vitales y se realizó un examen físico. El tamaño de la muestra estimada de al menos 28 sujetos dio una potencia de $> 0,8$ a un CV $< 0,235$ para el intervalo de bioequivalencia del 80-120%. Un código aleatorio fue generado por el bioestadístico según el cual se asignó a los voluntarios el nuevo tratamiento y la formulación actual, en orden aleatorio. El cumplimiento del tratamiento fue asegurado por procedimientos de calidad garantizada. Los puntos de tiempo para la recolección de sangre para el tratamiento A (tratamiento con la composición anagrelida HCl de liberación sostenida según la invención en condiciones de ayuno); B (tratamiento con la composición de anagrelida HCl de liberación sostenida según la invención en condiciones de alimentación) fueron antes de la dosificación (a 0 horas), y 0,5 horas, 1 hora, 1 hora 20, 1,5 horas, 2,0 horas, 2,5 horas, 3,5 horas 4,0 horas, 4,50 horas, 5,0 horas, 6,0 horas, 7,0 horas, 8,0 horas, 9,0 horas, 10,0 horas, 11 horas, 12,0 horas, 18,0 horas y 24 horas después de la administración del fármaco. Para el

tratamiento C (composición de anagrelida de liberación inmediata según el estado de la técnica) la frecuencia de muestreo de sangre fue: 0,33 horas, 0,67 horas, 1,0 horas, 1,33 horas, 1,67 horas, 2,0 horas, 2,5 horas, 3,0 horas, 3,5 horas, 4,0 horas, 5,0 horas, 6,0 horas, 8,0 horas, 12,0 horas y 24 horas después de la administración del fármaco. Las muestras de sangre se centrifugaron inmediatamente durante 10 minutos a 3000 rpm a +4° C. Los eventos adversos fueron registrados por personal de investigación clínica que ignoraba el tratamiento. El plan estadístico definió que todos los parámetros primarios, es decir, los parámetros farmacocinéticos fueran presentados con un IC del 90%, y para todos los parámetros adicionales se utilizó estadística descriptiva. Los parámetros farmacocinéticos (AUC 0-∞, Cmax, tmax, y t1/2) se calcularon con Kinética 2000® Versión 4.2 (Innaphase Clinical Information Engineering, Filadelfia, PA, EE.UU.). El análisis estadístico para la bioequivalencia de las dos formulaciones se realizó por análisis de varianza (ANOVA) en los valores de los parámetros de destino con el fin de estimar el error residual y por lo tanto construir intervalos de confianza incluyendo la evaluación de la presencia de efectos de periodo o de secuencia. Se utilizaron los siguientes programas: para el análisis estadístico SAS® versión 8.1 (SAS® Institute, Cary, NC, EE.UU.), para la prueba de distribución de la normalidad de los datos de los parámetros farmacocinéticos calculados SAS® PROC INSIGHT (Test de distribución), por ANOVA los cálculos de los datos de parámetros farmacocinéticos SAS® PROC GLM (General Linear Models) o PROC MIXED (modelos mixtos) y para los análisis no paramétricos de tmax la EQUIV-Test® (Statistical Solutions, Broadway, MA, EE.UU.). La bioequivalencia se evaluó según las directrices actuales con límites predeterminados de 80 a 125% para los índices de confianza CI de la prueba/fármacos de referencia para Cmax y AUC 0-∞ en una potencia del 80% (37). El número de eventos adversos totales se analizó mediante la prueba t de Student pareada. (Tabla 1).

Síntomas	Incidencia después de A	Incidencia después de B	Incidencia después de C	Incidencia total
Dolor de cabeza	4	8	9	21
Mareos	1	3	5	9
Palpitaciones	0	1	8	9
Vómitos	0	0	1	1
Extrasístoles	0	0	1	1
elevación de ALT	0	1	0	1
Taquicardia	0	0	1	1
Elevación de ALT, AST y bilirrubina	0	0	1	1
Escalofríos	0	0	1	1
Hematoma	1	0	0	1
Total	6	13	27	46

Hay una tendencia aparente hacia el aumento de la incidencia total de eventos adversos en el intervalo de los tratamientos A, B, C, que también se puede observar en los eventos adversos más frecuentes conocidos con anagrelida tales como dolor de cabeza y palpitaciones.

Cuando los niveles plasmáticos de anagrelida se compararon en 24 voluntarios después de la ingestión de la formulación nueva o la actual de anagrelida, se hicieron evidentes diferentes perfiles para ambas formulaciones de fármacos.

Los resultados de los niveles plasmáticos del compuesto principal, anagrelida, también se correlacionan fuertemente con sus dos metabolitos principales 3-OH-anagrelida y 2-amino-5,6 dicloro 3,4 dihidroquinazolina. Los niveles en plasma después de los tratamiento A y B (en ayunas y con alimentación con la formulación de liberación sostenida) de 3-OH-anagrelida muestran niveles considerablemente más bajos, con Cmax para 3-OH anagrelida de 1,71 µg/l y 5,26 µg/l, respectivamente, en comparación con el tratamiento C con la formulación de liberación inmediata con una

C_{max} media de 18,89 µg/l. Se observaron resultados similares con respecto a 2-amino-5,6-dicloro-3,4 - dihidroquinazolina con los niveles de 0,80 µg/l y 1,90, respectivamente, para la formulación de liberación sostenida y 4,3 µg/l. Además el efecto de los alimentos está también significativamente presente en los niveles de metabolitos en la formulación sostenida. Dado que para la formulación de liberación sostenida aparentemente no hay acumulación de metabolitos, que son los principales responsables de los efectos adversos del fármaco. Este efecto sobre los niveles plasmáticos de los principales metabolitos de anagrelida ha sido ya demostrado en estudios de preformulación y comparación de la formulación de liberación sostenida con la forma de liberación inmediata. Una visión general representativa de la diferencia en los niveles plasmáticos de metabolitos entre la formulación de liberación inmediata y la sostenida se muestra en las figuras 3 y 4.

Los niveles plasmáticos típicos en comparación con la formulación de liberación inmediata se muestran en la figura 2
 Forma A: formulación de liberación sostenida (condiciones de ayunas), Forma B: formulación de liberación sostenida (condiciones de alimentación), forma C: formulación de liberación inmediata.

BIBLIOGRAFÍA:

1. GRIESSHAMMER, M., BANGERTER, M., SAUER, T., WENNAUER, R., BERGMANN, L., HEIMPEL, H. (1999). Aetiology and clinical significance of thrombocytosis: analysis of 732 patients with an elevated platelet count. *Journal of Internal Medicine* 245, 295-300
2. MURPHY, S., PETERSON, P., ILAND, H., LASZLO, J. (1997). Experience of the Polycythemia Vera Study Group with essential thrombocythemia: a final report on diagnostic criteria, survival, and leukemic transition by treatment. *Semin Hematol* 34, 29-39.
3. IMBERT, M., PIERRE, R., THIELE, J., VARDIMAN, J. W., BRUNNING, R. D., FLANDRIN, G. (2001). *Essential thrombocythemia* (Lyon: IARC Press).
4. TEFFERI A, THIELE J, ORAZI A, KVASNICKA HM, BARBUI et al. Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis. Recommendations from an ad hoc international panel. *Blood*. 2007;110: 1092-1097.
5. THIELE, J., AND KVASNICKA, H. M. (2003). Chronic myeloproliferative disorders with thrombocythemia: a comparative study of two classification systems (PVSG, WHO) on 839 patients. *Ann Hematol* 82, 148-152. Epub 2003 Feb 22.
6. THIELE, J., KVASNICKA, H. M., FISCHER, R. (1999). Histochemistry and morphometry on bone marrow biopsies in chronic myeloproliferative disorders - aids to diagnosis and classification. *Ann Hematol* 78, 495-506.
7. THIELE, J., KVASNICKA, H. M., ZANKOVICH, R., DIEHL, V. (2000). Relevance of bone marrow features in the differential diagnosis between essential thrombocythemia and early stage idiopathic myelofibrosis. *Haematologica* 85, 1126-1134.
8. SCHAFER, A. I. (2004). Thrombocytosis. *N Engl J Med* 350, 1211-1219.
9. BARBUI, T., BAROSI, G., GROSSI, A., GUGLIOTTA, L., LIBERATO, L. N., MARCHETTI, M., MAZZUCCONI, M. G., RODEGHIERO, F., TURA, S. (2004). Practice guidelines for the therapy of essential thrombocythemia. A statement from the Italian Society of Hematology, the Italian Society of Experimental Hematology and the Italian Group for Bone Marrow Transplantation. *Haematologica* 89, 215-232.
10. BARBUI, T., FINAZZI, G., DUPUY, E., KILADJIAN, J. J., AND BRIERE, J. (1996). Treatment strategies in essential thrombocythemia. A critical appraisal of various experiences in different centers. *Leuk Lymphoma* 22 Suppl 1:149-60.
11. CORTELAZZO, S., FINAZZI, G., RUGGERI, M., VESTRI, O., GALLI, M., RODEGHIERO, F., BARBUI, T. (1995). Hydroxyurea for Patients with Essential Thrombocythemia and a High Risk of Thrombosis. *N Engl J Med* 332, 1132.
12. CORTELAZZO, S., VIERO, P., FINAZZI, G., D'EMILIO, A., RODEGHIERO, F., BARBUI, T. (1990). Incidence and risk factors for thrombotic complications in a historical cohort of 100 patients with essential thrombocythemia. *J Clin Oncol* 8, 556.
13. HARRISON, C. N. (2002). Current trends in essential thrombocythaemia. *British Journal of Haematology* 117, 796-808.
14. LENGFELDER, E., HOCHHAUS, A., KRONAWITTER, U., HOCH, D., QUEISSER, W., JAHN-EDER, M., BURKHARDT, R., REITER, A., ANSARI, H., HEHLMANN, R. (1998). Should a platelet limit of 600x10⁹/l be used as a

- diagnostic criterion in essential thrombocythaemia? An analysis of the natural course including early stages. *British Journal of Haematology* 100, 15-23.
- 5 15. HARRISON, C. N., GALE, R. E., MACHIN, S. J., LINCH, D. C. (1999). A Large Proportion of Patients With a Diagnosis of Essential Thrombocythemia Do Not Have a Clonal Disorder and May Be at Lower Risk of Thrombotic Complications. *Blood* 93, 417.
16. MILLARD, F. E., HUNTER, C. S., ANDERSON, M., EDELMAN, M. J., KOSTY, M. P., LUIKEN, G. A., MARINO, G. G. (1990). Clinical manifestations of essential thrombocythemia in young adults. *Am J Hematol* 33, 27-31.
17. JOHNSON, M., GERNSHEIMER, T., JOHANSEN, K. (1995). Essential thrombocytosis: underemphasized cause of large- vessel thrombosis. *J Vase Surg* 22, 443-447; discussion 448-449.
- 10 18. LAHUERTA-PALACIOS, J. J., BORNSTEIN, R., FERNANDEZ-DEBORA, F. J., GUTIERREZ-RIVAS, E., ORTIZ, M. C, LARREGLA, S., CALANDRE, L., MONTERO-CASTILLO, J. (1988). Controlled and uncontrolled thrombocytosis. Its clinical role in essential thrombocythemia. *Cancer* 61, 1207-1212.
19. LENGFELDER, E., GRIESSHAMMER, M., HEHLMANN, R. (1996). Interferon-alpha in the treatment of essential thrombocythemia. *Leuk Lymphoma* 22 *Suppl* 1:135-42.
- 15 20. GILLESPIE, E. (1988). Anagrelide: a potent and selective inhibitor of platelet cyclic AMP phosphodiesterase enzyme activity. *Biochem Pharmacol* 37, 2866-2868.
21. SPENCER, C. M., BROGDEN, R. N. (1994). Anagrelide. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in the treatment of thrombocythaemia. *Drugs* 47, 809-822.
- 20 22. MAZUR, E., ROSMARIN, A., SOHL, P., NEWTON, J., NARENDRAN, A. (1992). Analysis of the mechanism of anagrelide-induced thrombocytopenia in humans. *Blood* 79, 1931.
23. TEFFERI, A., SILVERSTEIN, M. N., PETITT, R. M., MESA, R. A., SOLBERG, L. A. J. (1997). Anagrelide as a new platelet-lowering agent in essential thrombocythemia: mechanism of action, efficacy, toxicity, current indications. *Semin Thromb Hemost* 23, 379-383.
- 25 24. ERUSALIMSKY, J. D., HONG, Y., FRANKLIN, R. (2002). Is the platelet lowering activity of anagrelide mediated by its major metabolite 2-amino-5,6-dichloro-3,4-dihydroquinazoline (RL603)? *Exp Hematol* 30, 625-626; author reply 626-627.
25. LANE, W. J., HATTORI, K., DIAS, S., PEERSCHKE, E. I., MOORE, M. A., BLANSET, D. L., LANG, P. C, PETRONE, M., RAFII, S. (2001). Anagrelide metabolite induces thrombocytopenia in mice by inhibiting megakaryocyte maturation without inducing platelet aggregation. *Exp Hematol* 29, 1417-1424.
- 30 26. WANG, G., FRANKLIN, R., HONG, Y., ERUSALIMSKY, J. D. (2005). Comparison of the biological activities of anagrelide and its major metabolites in haematopoietic cell cultures. *Br J Pharmacol*.
27. GAVER RC, DEEB G, PITTMANI KA, SMYTH RD. Disposition of anagrelide, an inhibitor of platelet aggregation. *Clin Pharmacol Ther*. 1981 ;29:381 - 6
- 35 28. McCARTY JM, MELONE PD, SIMANIS JP, KANAMORI D, DESSYPRIS EN, WARSHAMANA, GREENE GS. A preliminary investigation into the action of anagrelide: thrombopoietin-c-Mpl receptor interactions. *Exp Hematol*. 2006 34:87-96
29. STEURER M, GASTL G, JEDRZEJCZAK WW, PYTLIK R, LIN W, SCHLOGL E et al. Anagrelide for thrombocytosis in myeloproliferative disorders: a prospective study to assess efficacy and adverse event profile. *Cancer*. 2004; 101:2239 - 46
- 40 30. BIRGEGARD G, BJORKHOLM M, KUTTI J, LARFARS G, LOFVENBERG E, MARKEVAN B et al. Adverse effects and benefits of two years of anagrelide treatment for thrombocythemia in chronic myeloproliferative disorders. *Haematologica*. 2004;89:520- 7.
- 45 31. HARRISON CN, CAMPBELL PJ, BUCK G, WHEATLEY K, EAST CL, BAREFORD D et al. United Kingdom Medical Research Council Primary Thrombocythemia 1 Study. Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. *N Engl J Med*. 2005;353:33 - 45
32. BEAVO JA. cGMP inhibition of heart phosphodiesterase: is it clinically relevant? *J Clin Invest*. 1995;95:445
33. JAMES CW. Anagrelide- induced cardiomyopathy. *Pharmacotherapy*. 2000;20: 1224-7

34. ENGEL PJ, JOHNSON H, BAUGHAM RP, RICHARDS AI High-output heart failure associated with anagrelide therapy for essential thrombocytosis. *Ann Intern Med.* 2005;143:311-3

5 35. PACKER M, CARVER JR, RODEHEFFER RJ, IVANHOE RJ, DiBIANCO R, ZELDIS SM et al. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group. *N Engl J Med.* 1991; 325: 1468-75

36. European Pharmacopea, 6th edition, 2008, Capítulo 2.9.3, 267, Aparato 2

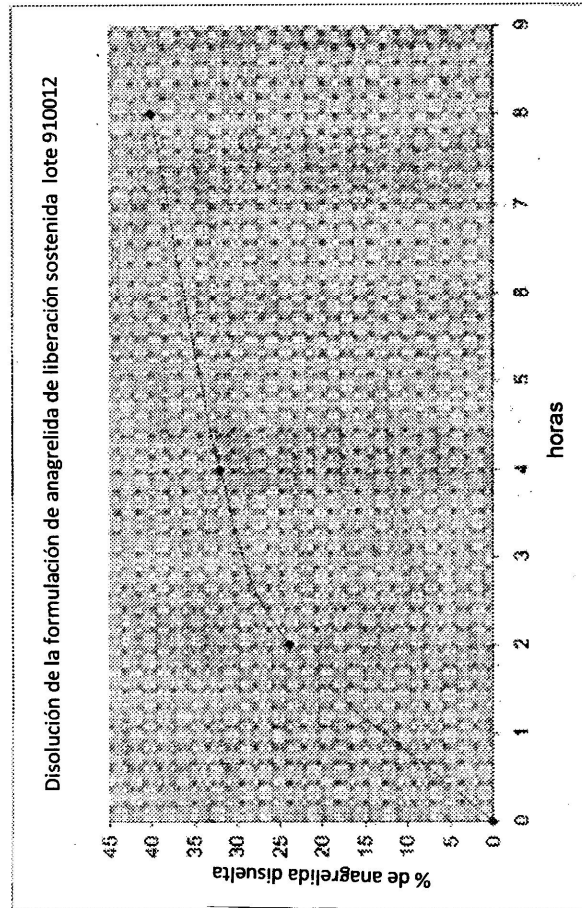
37. Note for Guidance for the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98 (July 2001),

<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ewp/140198en.pdf>

10

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica libre de revestimiento gástrico que comprende anagrelida HCl, un polímero no dependiente del pH y un ácido soluble en agua farmacéuticamente aceptable, en donde el polímero no dependiente del pH se selecciona del grupo de poliacrilácidos, derivados de celulosa o poliacrilamidas, preferiblemente es Carbopol™ y en donde la cantidad de polímero no dependiente del pH es de 1,5 a 2,5 veces la de anagrelida (p/p).
2. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, en donde la anagrelida HCl está en la forma de partículas en donde al menos el 90% de dichas partículas son menores de 10 µm de diámetro.
- 10 3. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1 o 2, que comprende anagrelida HCl en una cantidad de entre 0,5 y 5 mg, preferentemente entre 1 y 3,5 mg, preferentemente entre 2 y 3 mg, preferiblemente en una cantidad de 2,3 mg.
4. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el poliacrilácido está presente en una cantidad de entre 1 y 10 mg, preferiblemente entre 2,5 y 5 mg, preferiblemente entre 3 y 4 mg.
- 15 5. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el ácido soluble en agua farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo de ácido adípico, ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido málico, ácido succínico, ácido tartárico o mezclas de los mismos.
- 20 6. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el ácido soluble en agua está presente en una cantidad de entre 5 y 40 mg, preferiblemente entre 10 y 20 mg, preferentemente entre 15 y 19 mg.
7. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la anagrelida tiene un tamaño medio de partícula de aproximadamente 5 µm.
8. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende celulosa microcristalina.
- 25 9. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde la celulosa microcristalina está presente en una cantidad de entre 10 y 150 mg, preferiblemente entre 25 y 100 mg, preferiblemente entre 70 y 80 mg.
10. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que tiene una liberación in- vitro de al menos 45% después de 8 horas
- 30 11. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que comprende anagrelida HCl, un poliacrilácido, ácido cítrico, celulosa microcristalina y estearato de magnesio.
12. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que está en la forma de un comprimido.
- 35 13. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para uso en el tratamiento de la trombocitemia esencial.



02

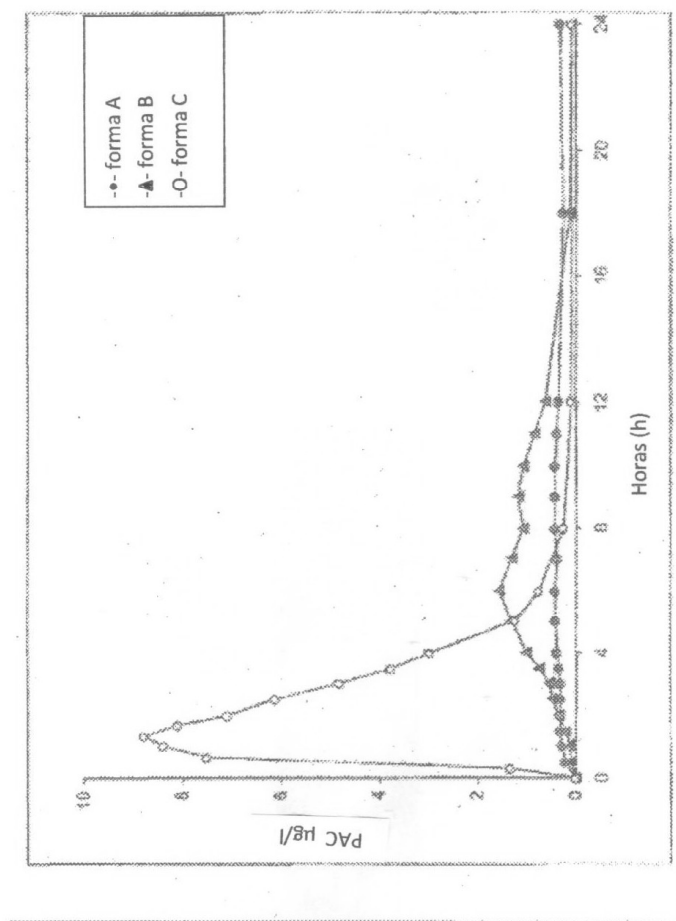


Fig. 2

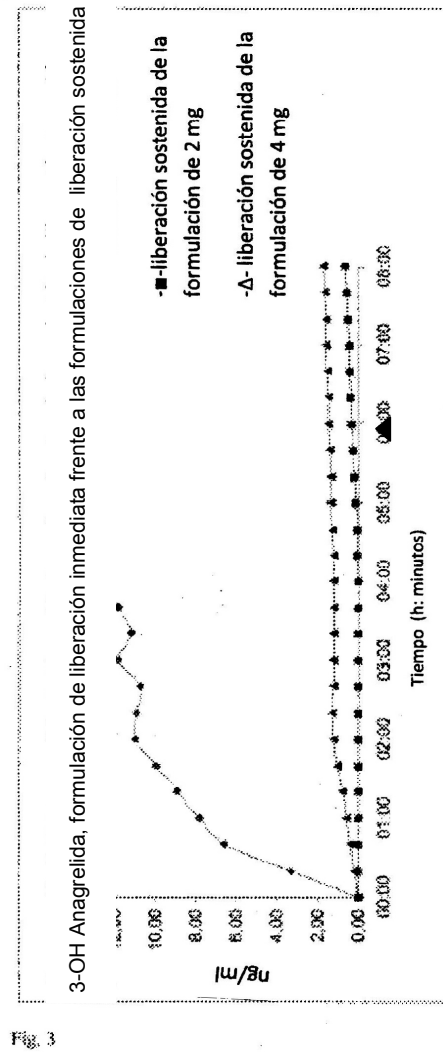


Fig. 3

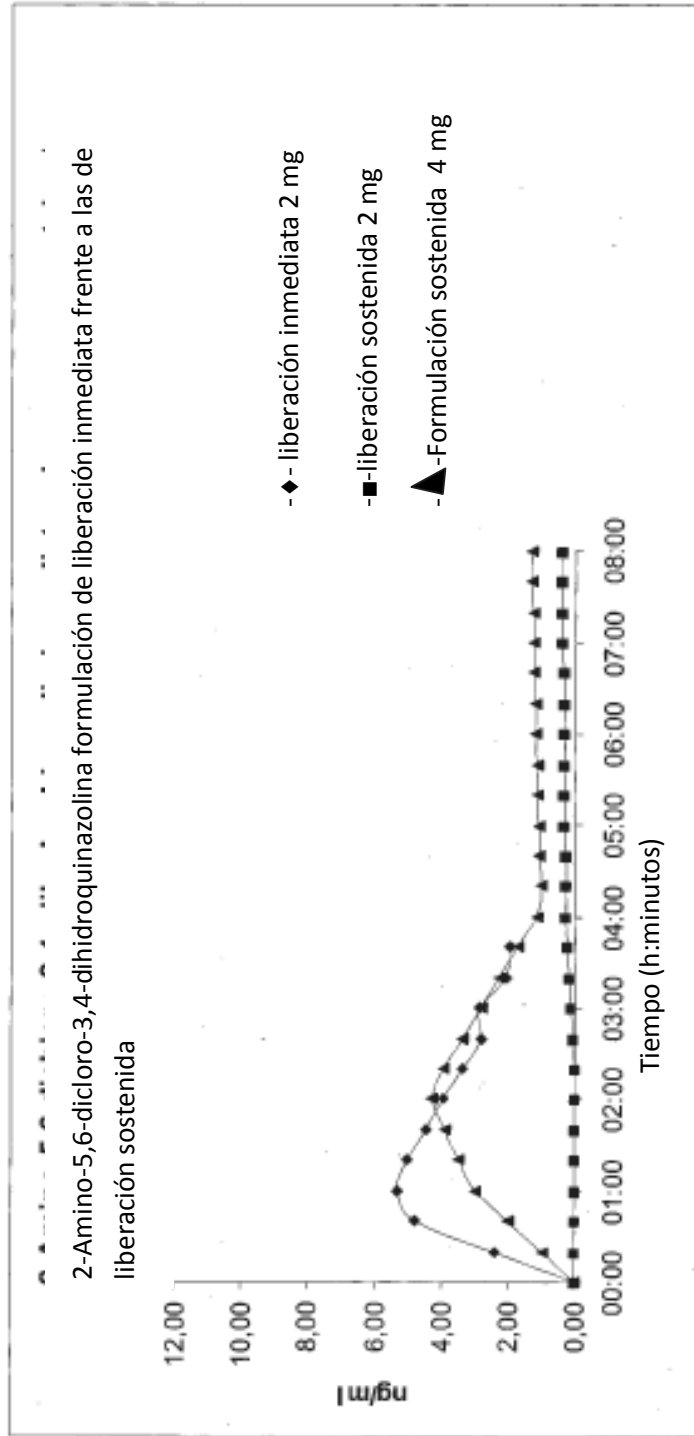


Fig. 4