

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 393 067**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/137 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09778701 .4**

96 Fecha de presentación: **24.09.2009**

97 Número de publicación de la solicitud: **2334284**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.06.2011**

54 Título: **Cinacalcet compactado**

30 Prioridad:

25.09.2008 DE 102008048836

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

18.12.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

18.12.2012

73 Titular/es:

**RATIOPHARM GMBH (100.0%)
Graf-Arco-Strasse 3
89070 Ulm, DE**

72 Inventor/es:

**RIMKUS, KATRIN;
MUSKULUS, FRANK;
BRUECK, SANDRA y
PAETZ, JANA**

74 Agente/Representante:

GARCÍA-CABRERIZO Y DEL SANTO, Pedro

ES 2 393 067 T3

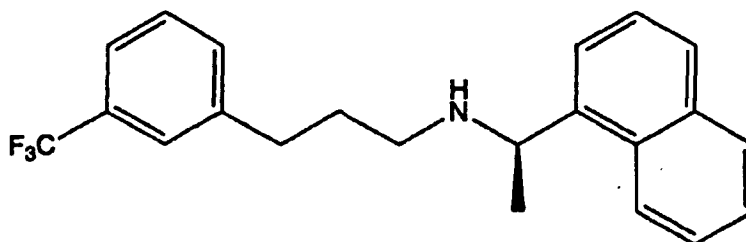
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Cinacalcet compactado

- 5 La invención se refiere a un producto intermedio, que puede obtenerse mediante compactación conjunta de (i) cinacalcet cristalino o de una sal farmacéuticamente compatible del mismo, con (ii) un agente de hidrofiliación así como a comprimidos que contienen los productos intermedios según la invención. La invención se refiere además a comprimidos de cinacalcet con distribución de tamaño de poro bimodal y a un procedimiento para la preparación de los comprimidos según la invención. Finalmente, la invención se refiere al uso de un adaptador de pH para la preparación de formulaciones de cinacalcet que pueden administrarse preferentemente independientemente de las comidas.

10 N-((1R)-1-(1-naftil)etil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propano-1-amina se conoce con el nombre DCI "cinacalcet" y presenta la siguiente fórmula estructural:



- 15 El agente calcimimético cinacalcet sirve para el tratamiento de hiperparatiroidismo secundario como consecuencia de una insuficiencia renal crónica. Además está autorizada la sustancia para el tratamiento de la hipercalcemia en pacientes con carcinoma de paratiroides.

- 20 La síntesis y la acción de cinacalcet están descritas en el documento EP 1 203 761 B1. Los pacientes con una enfermedad renal crónica contraen como consecuencia de su enfermedad subyacente con frecuencia una sobrefunción de las glándulas paratiroides (hiperparatiroidismo secundario). Los riñones insuficientes eliminan con la orina poco fosfato y forman vitamina D3 poco activa que es necesaria para el mantenimiento de un nivel en sangre de iones calcio fisiológico. Cuando se reduce el nivel de iones calcio, en las glándulas paratiroides se segrega parathormona de manera aumentada. La sobreproducción de parathormona provoca a su vez que se movilicen los iones calcio de los huesos y se vuelvan los huesos más quebradizos. Cinacalcet se une a los receptores sensibles al calcio en la superficie de las células de glándulas paratiroides. Debido a ello aumenta la sensibilidad del receptor con respecto a iones calcio extracelulares y se simula un nivel de calcio más alto en sangre que el realmente presente. Como consecuencia se reduce la secreción de la parathormona, con ello se libera poco calcio del hueso.

- 30 El documento US 2007/185211 A1 se refiere a nuevas estructuras cristalinas de clorhidrato de cinacalcet y sus solvatos, que se determinan mediante cristalografía de rayos X. Además se describe una composición farmacéutica de determinadas estructuras de clorhidrato de cinacalcet que contienen aún adicionalmente al menos un coadyuvante farmacéuticamente aceptable.

- 35 El documento WO 2008/027522 A2 describe composiciones de una forma sólida de cinacalcet en relación con un componente de soporte. El cinacalcet no se encuentra según esto en forma particulada ni en forma cristalina. Por el contrario se encuentra en forma de una disolución sólida.

- 40 Cinacalcet puede obtenerse mediante secado por pulverización también en forma amorfa, véase el documento WO 2008/000422 A1. Los principios activos en forma amorfa muestran, sin embargo, con frecuencia propiedades desventajosas en cuanto a la estabilidad en almacenamiento.

- 45 El documento WO 2008/064202 describe composiciones que contienen cinacalcet con liberación retardada. Las formas farmacéuticas con liberación retardada se usan habitualmente para aplicaciones especiales. Sin embargo, para una pluralidad de aplicaciones son deseables formas farmacéuticas con liberación inmediata.

- 50 Los comprimidos recubiertos con película comercializados actualmente son comprimidos con liberación inmediata (= *Immediate-Release Tablets*) y están descritos en el documento WO 2005/034928. Los comprimidos contienen cinacalcet en forma micronizada con una proporción de principio activo de aproximadamente el 18%. A este respecto, los comprimidos recubiertos con película deberían tomarse con o brevemente tras una comida, dado que aumenta la biodisponibilidad con la ingestión de alimentos simultánea en del 50 al 80 por ciento y sólo entonces es aceptable.

- 55 Sin embargo, algunas desventajas acompañan a la micronización de cinacalcet. En primer lugar, la micronización da como resultado un principio activo con capacidad de flujo indeseablemente baja. Además, el principio activo

micronizado ha de comprimirse difícilmente, en ocasiones se llega a una distribución irregular del principio activo dentro de la formulación farmacéutica que va a comprimirse. Mediante la fuerte ampliación de la superficie durante la micronización aumenta además la sensibilidad a la oxidación del principio activo.

5 Por tanto era objetivo de la presente invención superar la desventajas mencionadas anteriormente. El principio activo debe proporcionarse en una forma que presente una buena capacidad de flujo y permita una buena compresión. Además debe garantizarse una distribución uniforme del principio activo. Una micronización del principio activo se evitará.

10 Adicionalmente debe proporcionarse el principio activo en una forma que garantice buena solubilidad con al mismo tiempo buena estabilidad en almacenamiento. También tras un almacenamiento de 2 años (o almacenamiento de 3 meses en condiciones de estrés) debe poder conseguirse una solubilidad correspondientemente buena. Debe facilitarse una administración independientemente de las comidas. Particularmente debe obtenerse una solubilidad superior a 3 mg/ml, particularmente de 10 mg/ml. Además debe conseguirse una estabilidad en almacenamiento de 15 12 meses a 40°C y un 75% de humedad del aire. Las impurezas deben ser tras tal almacenamiento < 2% en peso, particularmente < 1% en peso. Además debe ser posible proporcionar comprimidos de cinacalcet tanto con tiempo de disgregación rápido como con dureza ventajosa.

20 Todas las propiedades ventajosas mencionadas anteriormente deben poder conseguirse además con alta proporción de principio activo (por ejemplo con contenidos en principio activo del 20%, 30%, 40% y/o 50%). Particularmente deben poder conseguirse las propiedades mencionadas anteriormente además con alta proporción de principio activo y a la vez alta "uniformidad de contenido".

25 Los objetivos de la presente invención pudieron solucionarse mediante un producto intermedio que puede obtenerse mediante la compactación conjunta de cinacalcet y agente de hidrofiliación, así como mediante el uso del producto intermedio para la preparación de comprimidos con liberación inmediata, presentando los comprimidos particularmente una distribución de poro bimodal.

30 Por consiguiente, objeto de la invención es un producto intermedio que puede obtenerse mediante compactación conjunta de

- (i) cinacalcet cristalino o de una sal farmacéuticamente compatible del mismo, con
- (ii) un agente de hidrofiliación.

35 Básicamente, en el contexto de esta solicitud, el término "cinacalcet" comprende (i) tanto la "base libre" representada anteriormente como sales farmacéuticamente aceptables de la misma. Según esto puede tratarse de una o varias sales que pueden encontrarse también en mezcla. Por "sal" se entiende según esto que el grupo amino del cinacalcet se protonó, formándose un átomo de nitrógeno cargado positivamente que está asociado con un correspondiente contraión.

40 Preferentemente, como sales se usan sales de adición de ácido. Ciertos ejemplos de sales adecuadas son clorhidratos, carbonatos, hidrogenocarbonatos, acetatos, lactatos, butiratos, propionatos, sulfatos, metanosulfonatos, citratos, tartratos, nitratos, sulfonatos, oxalatos y/o succinatos.

45 De manera especialmente preferente se trata, en el caso de cinacalcet, en caso de la sal farmacéuticamente compatible de clorhidrato de cinacalcet. Igualmente de manera especialmente preferente se trata en caso de la sal farmacéuticamente compatible de carbonato de cinacalcet. Adicionalmente de manera especialmente preferente se trata en caso de la sal farmacéuticamente compatible de metanosulfonato de cinacalcet.

50 En caso del cinacalcet usado (i), preferentemente en caso del clorhidrato de cinacalcet usado, se trata habitualmente de material cristalino que no se micronizó. Preferentemente se usan clorhidrato de cinacalcet en forma polimorfa I. La forma polimorfa I se da a conocer por ejemplo en el documento WO 2007/62147.

55 El término "cinacalcet no micronizado" se refiere en el contexto de esta invención a cinacalcet particulado que presenta generalmente un diámetro de partícula promedio (D50) de 60 a 250 µm, preferentemente de 65 a 200 µm, más preferentemente de 70 a 125 µm, y particularmente de 75 a 110 µm.

60 La expresión "diámetro de partícula promedio" se refiere en el contexto de esta invención al valor de D50 del diámetro de partícula promedio en volumen que se determinó por medio de difracción de luz por láser. Particularmente se usó para la determinación un Mastersizer 2000 de Malvern Instruments. Todas las condiciones de medición se seleccionan tal como se describe en las páginas 9 y 10 del documento WO 2005/034928, es decir medición en húmedo, 1750 rpm, Span® 85 como agente de dispersión, evaluación según el procedimiento de Fraunhofer. El diámetro de partícula promedio que se designa también como valor de D50 de la distribución de volumen integral, se define en el contexto de esta invención como el diámetro de partícula con el que el 50% en volumen de las 65 partículas tienen un diámetro más pequeño que el diámetro que corresponde al valor de D50. Igualmente tienen entonces un 50% en volumen de las partículas un diámetro mayor que el valor de D50.

De manera análoga se define como valor de D10 el diámetro de partícula con el que un 10% en volumen de las partículas tienen un diámetro más pequeño que el diámetro que corresponde al valor de D10. Igualmente se define como valor de D90 el diámetro de partícula con el que un 90% en volumen de las partículas tienen un diámetro más pequeño que el diámetro que corresponde al valor de D90.

5

El cinacalcet no micronizado presenta además habitualmente valores de D10 de 1 a 50 μm , más preferentemente de 1 a 30 μm , y particularmente de 2 a 25 μm . Adicionalmente, el cinacalcet no micronizado presenta habitualmente valores de D90 de 200 a 800 μm , más preferentemente de 250 a 700 μm , y particularmente de 300 a 600 μm .

10

El cinacalcet cristalino se encuentra habitualmente en forma de agujas. La caracterización por medio del diámetro de partícula promedio en volumen no es, por tanto, frecuentemente bastante específico.

Se ha demostrado que una caracterización más exacta de cinacalcet que puede usarse ventajosamente, particularmente de clorhidrato de cinacalcet, puede realizarse mediante la descripción de la superficie específica.

15

En una forma de realización preferente se usa (i) cinacalcet cristalino o una sal farmacéuticamente compatible del mismo con una superficie específica de 0,01 a 12 m^2/g , más preferentemente de 0,1 bis 8 m^2/g , particularmente de 0,1 a 7 m^2/g .

20

La superficie específica se determina en el contexto de esta invención según el procedimiento de adsorción de gases, particularmente por medio del procedimiento BET.

En una forma de realización preferente, el cinacalcet usado (i), particularmente el clorhidrato de cinacalcet, presenta un contenido en agua del 0,01% al 0,20% en peso, más preferentemente del 0,02% al 0,10% en peso. El contenido en agua residual se determina según el procedimiento de Karl Fischer, usando un coulómetro a 160°C. Preferentemente se usa un coulómetro Metrohm 831 KF con una célula de titulación sin diafragma. Habitualmente se analiza una muestra de 20 mg de cinacalcet.

25

Se ha demostrado que un contenido en agua superior influiría negativamente en la capacidad de flujo y con ello, en caso de un alto contenido en principio activo (*drug load*), la uniformidad del contenido (*Content Uniformity*).

30

En caso del "agente de hidrofiliación" (ii) se trata en el contexto de esta invención generalmente de un sustancia que puede adsorber cinacalcet o sales del mismo (química o físicamente) y puede aumentar la hidrofiliación de la superficie.

35

En caso del agente de hidrofiliación (ii) puede tratarse de polímeros hidrófilos. Por esto pueden entenderse polímeros que presentan grupos hidrófilos. Ciertos ejemplos de grupos hidrófilos adecuados son hidroxilo, amino, carboxilo, sulfonato. El polímero hidrófilo que puede usarse para la preparación del producto intermedio presenta además preferentemente un peso molecular promedio en peso de 1.000 a 150.000 g/mol, más preferentemente de 2.000 a 90.000 g/mol. En el contexto de esta solicitud se determina el peso molecular promedio en peso preferentemente por medio de cromatografía de permeación en gel.

40

Se prefiere que los polímeros usados como agente de hidrofiliación no muestren esencialmente ninguna acción emulsionante. Es decir, el agente de hidrofiliación usado no debería presentar preferentemente ninguna combinación de grupos hidrófilos e hidrófobos (particularmente grupos ácido graso hidrófobos). Además se prefiere que el producto intermedio según la invención no contenga polímeros que presenten un peso molecular promedio en peso superior a 150.000 g/mol. Tales polímeros influyen por regla general en las propiedades de disolución de manera indeseada.

45

Si el polímero usado como agente de hidrofiliación se disuelve en agua en una cantidad del 2% en peso, entonces la disolución resultante muestra preferentemente una viscosidad de 0,1 a 8 mPa/s, más preferentemente de 0,5 a 7 mPa/s, particularmente de 1 a 6 mPa/s, medida a 25°C y determinada según la Farmacopea Europea, 6ª edición, capítulo 2.2.10.

50

Además, el agente de hidrofiliación (ii) comprende también compuestos sólidos, no poliméricos que presentan preferentemente grupos laterales polares.

55

El producto intermedio según la invención puede comprender por ejemplo los siguientes polímeros hidrófilos como agente de hidrofiliación: polisacáridos, tales como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa (CMC, particularmente sales de sodio y calcio), etilcelulosa, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, etilhidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa (HPC); polivinilpirrolidona, poli(alcohol vinílico), polímeros del ácido acrílico y sus sales, poli(acrilamida), polimetacrilatos, copolímeros de vinilpirrolidona-acetato de vinilo (por ejemplo Kollidon VA64, BASF), polialquilenglicoles, tales como polipropilenglicol o preferentemente polietilenglicol, copolímeros de bloque de polietilenglicol, particularmente copolímeros de bloque de polietilenglicol y polipropilenglicol (Pluronic®, BASF) así como mezclas de los polímeros mencionados.

65

5 Como agente de hidrofiliación (ii) se usan de manera especialmente preferente polivinilpirrolidona, preferentemente con un peso molecular promedio en peso de 10.000 a 60.000 g/mol, particularmente de 12.000 a 40.000 g/mol, copolímeros de vinilpirrolidona y acetato de vinilo, particularmente con un peso molecular promedio en peso de 40.000 a 70.000 g/mol y/o polietilenglicol, particularmente con un peso molecular promedio en peso de 2.000 a 10.000 g/mol.

10 Como agente de hidrofiliación (ii) se usan de manera especialmente preferente copolímeros de bloque de polietilenglicol y polipropilenglicol, es decir polímeros de bloque de polioxietileno-polioxipropileno. Éstos presentan preferentemente un peso molecular promedio en peso de 1.000 a 20.000 g/mol, más preferentemente de 1.500 a 12.500 g/mol, particularmente de 5.000 a 10.000 g/mol. Estos polímeros de bloque pueden obtenerse preferentemente mediante condensación de óxido de propileno con propilenglicol y condensación posterior del polímero producido con óxido de etileno. Es decir, la proporción de óxido de etileno se encuentra preferentemente como "bloque terminal". Preferentemente, los polímeros de bloque presentan una proporción en peso de óxido de propileno con respecto a óxido de etileno de 50 : 50 a 95 : 5, más preferentemente de 70 : 30 a 90 : 10. Los polímeros de bloque presentan preferentemente una viscosidad a 25°C de 200 a 2000 mPas, más preferentemente de 500 a 1500 mPas, particularmente de 800 a 1200 mPas.

20 En el contexto de esta invención pueden usarse también mezclas de los agentes de hidrofiliación mencionados anteriormente. En una forma de realización posible se usa por ejemplo una mezcla de polivinilpirrolidona y polímeros de bloque de polioxietileno-polioxipropileno.

25 En una forma de realización preferente, el producto intermedio según la invención contiene cinacalcet o una sal farmacéuticamente compatible del mismo, preferentemente en forma no micronizada, y agente de hidrofiliación, ascendiendo la proporción en peso de principio activo (i) con respecto a agente de hidrofiliación (ii) a de 5 : 1 a 1 : 5, más preferentemente de 3 : 1 a 1 : 3, aún más preferentemente de 2 : 1 a 1 : 2, particularmente de manera aproximada a 1 : 1.

30 Se prefiere que el tipo y la cantidad del agente de hidrofiliación se seleccionen de modo que al menos un 50% de la superficie de las partículas de producto intermedio resultantes esté cubierta con agente de hidrofiliación, más preferentemente al menos un 60% de la superficie, de manera especialmente preferentemente al menos un 80% de la superficie, particularmente al menos un 95% de la superficie.

35 En el contexto de esta invención es especialmente preferente que cinacalcet (i) y el agente de hidrofiliación (ii) se compacten conjuntamente.

La compactación puede realizarse en dispositivos de compactación habituales. Preferentemente se realiza la compactación en una compactadora de rodillos. La fuerza del rodillo asciende habitualmente a de 5 a 70 kN/cm, preferentemente de 10 a 60 kN/cm, más preferentemente de 15 a 50 kN/cm, particularmente de 15 a 25 kN/cm.

40 Las condiciones de compactación se seleccionan habitualmente de modo que el producto intermedio según la invención se encuentra en forma de material compactado (darta), ascendiendo la densidad del producto intermedio a de 0,8 a 1,3 g/cm³, preferentemente de 0,9 a 1,20 g/cm³, particularmente de 1,01 a 1,15 g/cm³.

45 La expresión "densidad" se refiere según esto preferentemente a la "densidad pura" (es decir no a la densidad aparente o densidad de masa apisonada). La densidad pura puede determinarse con un picnómetro de gas. Preferentemente se trata en caso del picnómetro de gas de un picnómetro de helio, particularmente se usa el aparato picnómetro de helio AccuPyc 1340 del fabricante Micromeritics, Alemania.

50 El producto intermedio según la invención se usa para la preparación de un comprimido, preferentemente para un comprimido con liberación inmediata (conocido en inglés como "*Immediate-Release Tablet*").

Por tanto, objeto de la invención es un comprimido con liberación inmediata, que contiene

55 (α) producto intermedio según la invención y
(β) coadyuvantes farmacéuticos.

60 Según esto se trata de coadyuvantes (β) conocidos por el experto, particularmente aquéllos que se describen en la Farmacopea Europea. Ciertos ejemplos de coadyuvantes usados (β) son disgregantes, agentes de separación, cargas, aditivos para la mejora de la capacidad de flujo de polvo, agentes deslizantes, agentes humectantes, formadores de gel y/o lubricantes.

La proporción de principio activo con respecto a coadyuvantes se selecciona preferentemente de modo que las formulaciones resultantes contienen

65 del 5% al 60% en peso, más preferentemente del 20% al 45% en peso, de cinacalcet cristalino no micronizado y

del 40% al 95% en peso, más preferentemente del 55% al 80% en peso, de coadyuvantes farmacéuticamente compatibles.

5 Con estos datos se calcula la cantidad de agente de hidrofiliación que se usó para la preparación del producto intermedio según la invención como coadyuvante. Es decir, la cantidad de principio activo se refiere a la cantidad de cinacalcet no micronizado que está contenido en la formulación acabada.

10 En una forma de realización preferente, el comprimido según la invención contiene del 1% al 40% en peso, del 5% al 35% en peso, más preferentemente del 10% al 30% en peso, de manera especialmente preferentemente del 15% al 25% en peso de disgregante, con respecto al peso total de la formulación. Como disgregante se designan generalmente sustancias que aceleran la disgregación de una forma farmacéutica, particularmente de un comprimido, tras la incorporación a agua. Ciertos disgregantes adecuados son por ejemplo disgregantes orgánicos tales como carragenanos, croscarmelosa, carboximetilalmidón de sodio, polisacáridos de soja y crospovidona. Como alternativa pueden usarse disgregantes alcalinos. Por disgregantes alcalinos han de entenderse disgregantes que
15 generan, en disolución en agua, un valor de pH- superior a 7,0.

De manera especialmente preferente se usa crospovidona y/o croscarmelosa como disgregante, particularmente en las cantidades mencionadas anteriormente.

20 En una forma de realización preferente, el comprimido según la invención contiene un (o varios) adaptador de pH. Generalmente son adecuados ácidos o sustancias tampón como adaptador de pH.

25 Como ácidos se usan habitualmente ácidos orgánicos con un valor de pKs de 2 a 6, preferentemente de 3 a 5, que presentan un solubilidad en agua de > 1 g/250 ml a 20°C, preferentemente de > 1g/160 ml a 25°C. Ciertos ejemplos son ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido málico, ácido glutámico, ácido aspártico y mezclas de los mismos.

30 Por sustancias tampón se entienden mezclas de sustancia cuyo valor de pH en disoluciones acuosas son esencialmente insensibles frente a cantidades bajas de adición de ácido o de base. Para ello son adecuadas preferentemente mezclas equimolares de ácidos débiles y sus sales alcalinas. De manera análoga vale para las bases. Ciertas sustancias tampón adecuadas son por ejemplo un tampón acetato, tampón citrato o un tampón fosfato. En caso del tampón acetato se trata preferentemente de una mezcla de CH₃COOH y CH₃COOM. En caso del tampón fosfato se trata preferentemente de una mezcla de H₂PO₄M y HPO₄M₂. M es un metal alcalino, preferentemente sodio. El tampón acetato se prefiere especialmente.
35

Los adaptadores de pH se seleccionan habitualmente de modo que pueda ajustarse un valor de pH de 3,5 a 5,5, preferentemente de 4 a 5. El tampón acetato se prefiere especialmente como adaptador de pH.

40 El comprimido según la invención contiene en esta forma de realización habitualmente del 0,1% al 15% en peso de adaptador de pH, preferentemente del 0,5% al 10% en peso, más preferentemente del 1% al 8% en peso, con respecto al peso total del comprimido.

45 El uso de un adaptador de pH contribuye particularmente a que el comprimido según la invención pueda administrarse independientemente de las comidas. Además, el uso del adaptador de pH conduce a la mejora de la solubilidad. Los inventores de la presente solicitud han encontrado además que este efecto puede producirse también independientemente de una compactación.

50 Por tanto, objeto de la invención es una forma farmacéutica oral que contiene cinacalcet y un adaptador de pH. El adaptador de pH es preferentemente adecuado para ajustar un valor de pH de 3,5 a 5,5, preferentemente de 4 a 5. La administración se realiza particularmente independientemente de las comidas. Por el término "administración independientemente de las comidas" ha de entenderse que el paciente puede tomar el fármaco en las comidas, pero no debe tomarla obligatoriamente en las comidas.

55 Igualmente es objeto de la invención el uso de un adaptador de pH que es adecuado para ajustar un valor de pH de 3,5 a 5,5, preferentemente de 4 a 5, para la preparación de una formulación farmacéutica que contiene cinacalcet como principio activo.

60 En caso de la forma farmacéutica oral se trata por ejemplo de cápsulas, polvo o granulado para el relleno de bolsitas o comprimidos. Se prefieren comprimidos.

Para estas formas farmacéuticas orales según la invención y el uso según la invención se usan las realizaciones anteriores con respecto a los adaptadores de pH.

65 El comprimido según la invención contiene preferentemente cargas. Por cargas han de entenderse generalmente sustancias que sirven para la formación del cuerpo de comprimido en comprimidos con bajas cantidades de principio activo (por ejemplo inferior al 70% en peso). Es decir, las cargas generan mediante "dilución" de los principios

activos una masa de preparación de comprimidos suficiente. Por tanto, las cargas sirven habitualmente para obtener un tamaño de comprimido adecuado.

5 Ciertos ejemplos de cargas preferentes son lactosa, derivados de lactosa, almidón, derivados de almidón, almidón tratado, quitina, celulosa y derivados de la misma, fosfato de calcio, sacarosa, carbonato de calcio, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, maltodextrina, sulfato de calcio, dextratos, dextrina, dextrosa, aceite vegetal hidrogenado, caolín, cloruro de sodio y/o cloruro de potasio. Igualmente puede usarse Prosolv[®] (celulosa microcristalina modificada con SiO₂, Rettenmayer & Söhne, Alemania).

10 Igualmente pueden usarse como cargas alcoholes de azúcar y/o disacáridos tales como manitol, sorbitol, xilitol, isomalt, glucosa, fructosa, maltosa y mezclas de los mismos. El término alcoholes de azúcar comprende en este caso también monosacáridos.

15 Las cargas se usan habitualmente en una cantidad del 1% al 80% en peso, más preferentemente del 30% al 60% en peso, particularmente del 20% al 40% en peso, con respecto al peso total de la formulación.

20 El comprimido según la invención puede contener además aditivos para la mejora de la capacidad de flujo de polvo. Un ejemplo de un aditivo para la mejora de la capacidad de flujo de polvo es dióxido de silicio disperso, por ejemplo conocido con el nombre comercial Aerosil[®]. Preferentemente se usa dióxido de silicio con una superficie específica de 50 a 400 m²/g, determinada según la adsorción de gases según la Farmacopea Europea, 6^a edición 2.9.26.

Los aditivos para la mejora de la capacidad de flujo de polvo se usan habitualmente en una cantidad del 0,1% al 5% en peso, por ejemplo del 1,5% al 4% en peso, con respecto al peso total de la formulación.

25 Además pueden usarse lubricantes. Los lubricantes sirven generalmente para la reducción del rozamiento por deslizamiento. Particularmente debe reducirse el rozamiento por deslizamiento que existe en la preparación de comprimidos por un lado entre el troquel que se mueve arriba y abajo en la perforación de matriz y la pared de matriz así como por otro lado entre el alma de comprimidos y la pared de matriz. Por ejemplo ácido esteárico, ácido adipico, estearilfumarato de sodio (Pruv[®]) y/o estearato de magnesio.

30 Los lubricantes se usan habitualmente en una cantidad del 0,1% al 5% en peso, preferentemente del 1,0% al 3% en peso, con respecto al peso total de la formulación.

35 Adicionalmente pueden usarse agentes de separación. Por agentes de separación se entienden habitualmente sustancias que reducen la aglomeración en el lecho de núcleo. Ciertos ejemplos son talco, gel de sílice, polietilenglicol (preferentemente con peso molecular promedio en peso de 2.000 a 10.000 g/mol) y/o monoestearato de glicerol.

40 Se encuentra en la naturaleza de coadyuvantes farmacéuticos que éstos ejercen parcialmente varias funciones en una formulación farmacéutica. En el contexto de esta invención vale para la delimitación inequívoca, por tanto, preferentemente la ficción de que una sustancia que se usa como un determinado coadyuvante no se usa al mismo tiempo también como otro coadyuvante farmacéutico. Por ejemplo no se usa sorbitol (siempre que se use como carga) tampoco adicionalmente como agente de hidrofiliación. Igualmente no se usa por ejemplo celulosa microcristalina (siempre que use como agente de hidrofiliación) tampoco adicionalmente como disgregante (aunque la celulosa microcristalina muestra también una cierta acción de disgregación).

45 En una forma de realización preferente, el comprimido según la invención contiene (con respecto al peso total del núcleo del comprimido) los siguientes componentes:

50 del 15% al 40% en peso de cinacalcet
del 15% al 35% en peso de agente de hidrofiliación
del 15% al 40% en peso de carga
del 15% al 35% en peso de disgregante y
del 1% al 4% en peso de lubricante.

55 En una forma de realización preferente alternativa, el comprimido según la invención contiene (con respecto al peso total del núcleo del comprimido) los siguientes componentes: más del 40% al 60% en peso de cinacalcet

60 del 15% al 35% en peso de agente de hidrofiliación
del 0% al 10% en peso de carga
del 15% al 35% en peso de disgregante y
del 1% al 4% en peso de lubricante.

65 Los comprimidos según la invención no contienen preferentemente polímeros que conduzcan a una liberación retardada. Particularmente se prefiere que los comprimidos según la invención no contengan polímeros que presenten un peso molecular superior a 150.000 g/mol.

Además, objeto de la invención es un procedimiento para la preparación de los comprimidos según la invención, que comprende las etapas

- 5 (a) mezclar (i) cinacalcet cristalino o sus sales farmacéuticamente compatibles, con (ii) un agente de hidrofiliación así como eventualmente otros coadyuvantes farmacéuticos;
 (b) compactar para obtener una darta;
 (c) granular la darta;
 (d) comprimir los granulados resultantes para obtener comprimidos, eventualmente con la adición de otros coadyuvantes farmacéuticos; y
 10 (e) eventualmente recubrir con película los comprimidos.

Básicamente se usan todas las explicaciones que se mencionaron anteriormente con respecto a las formas de realización preferentes del producto intermedio según la invención, también en el procedimiento según la invención.

- 15 En una forma de realización preferente se mezclan en la etapa (a) del procedimiento según la invención (i) cinacalcet cristalino o sus sales farmacéuticamente compatibles con (ii) un agente de hidrofiliación así como eventualmente otros coadyuvantes farmacéuticos (β) (descritos anteriormente).

20 Tal como se mencionó anteriormente, el agente de hidrofiliación no contiene preferentemente ningún polímero con un peso molecular promedio en peso superior a 150.000 g/mol. Lo mismo vale para los coadyuvantes farmacéuticos que se añaden en la etapa (a) (y/o también en la etapa (d)) del procedimiento según la invención.

25 El mezclado puede realizarse en mezcladoras habituales. Como alternativa puede realizarse el mezclado de principios activos y coadyuvantes también tras la etapa de granulación (c).

30 Como alternativa es igualmente posible que el producto intermedio según la invención se mezcle con una parte de los coadyuvantes (por ejemplo del 50% al 95%) antes de la compactación (b), y que la parte que queda de los coadyuvantes se añade tras la etapa de granulación (c). En el caso de la compactación múltiple debería realizarse el mezclado de los coadyuvantes preferentemente antes de la primera etapa de compactación, entre varias etapas de compactación o tras la última etapa de granulación.

En una forma de realización preferente se mezclan en la etapa (a)

- 35 el 100% del cinacalcet usado
 el 100% del agente de hidrofiliación usado
 eventualmente del 20% al 70% de la carga usada y
 eventualmente del 30% al 70% del disgregante usado y
 eventualmente del 10% al 40% del lubricante usado.

40 Las cantidades opcionales que quedan de carga, disgregante y lubricante se añaden a continuación en la etapa (d).

45 En la etapa (b) del procedimiento según la invención se compacta la mezcla de la etapa (1) para obtener el producto intermedio según la invención. Según esto se prefiere que se trate de una compactación por secado (es decir, la compactación se realiza preferentemente en ausencia de disolventes, particularmente en ausencia de disolventes orgánicos).

Las condiciones de compactación en la etapa (b) se seleccionan preferentemente de modo que la darta presenta una densidad de 0,8 a 1,3 g/cm³, preferentemente de 0,9 a 1,20 g/cm³, particularmente de 1,01 a 1,15 g/cm³.

50 La expresión "densidad" se refiere según esto preferentemente a la "densidad pura" y se determina tal como se describió anteriormente.

La compactación se realiza preferentemente en una granuladora de rodillos.

55 Habitualmente, la fuerza del rodillo asciende a de 5 a 70 kN/cm, preferentemente de 10 a 60 kN/cm, más preferentemente de 15 a 50 kN/cm, particularmente de 15 a 25 kN/cm.

60 La anchura de la ranura de la granuladora de rodillos asciende por ejemplo a de 0,8 a 5 mm, preferentemente de 1 a 4 mm, más preferentemente de 1,5 a 3 mm, particularmente de 1,8 a 2,8 mm.

El dispositivo de compactación usado presenta preferentemente un dispositivo de refrigeración. Particularmente se refrigera de manera que la temperatura del material compactado no sobrepase de 55°C.

65 En la etapa (c) del procedimiento según la invención se granula la darta. La granulación puede realizarse con procedimientos conocidos en el estado de la técnica.

En una forma de realización preferente se seleccionan las condiciones de granulación de modo que las partículas resultantes (granulados) presenten un tamaño de partícula promedio en volumen (valor de D50) de 75 a 600 μm , más preferentemente de 120 a 500 μm , aún más preferentemente de 150 a 400 μm , particularmente de 200 a 350 μm . El tamaño de partícula promedio en volumen se determina (tal como se describió anteriormente) por medio de difracción por láser (usando un Mastersizer 2000 de Malvern Instruments). En una forma de realización alternativa se seleccionan las condiciones de granulación de modo que las partículas resultantes (granulados) presenten un tamaño de partícula promedio en peso (valor de D50) de 75 a 600 μm , más preferentemente de 120 a 500 μm , aún más preferentemente de 150 a 400 μm , particularmente de 200 a 350 μm . El tamaño de partícula promedio en peso se determina por medio de análisis granulométrico (usando un Retsch® AS 2000, amplitud 1,5 s, intervalo 10 min., peso inicial de muestras 15,8 g).

En una forma de realización preferente, la granulación se realiza en un molino de tamiz. En este caso, la abertura de malla del tejido metálico asciende habitualmente a de 0,1 a 5 mm, preferentemente de 0,5 a 3 mm, más preferentemente de 0,75 a 2 mm, particularmente de 0,8 a 1,8 mm.

Por ejemplo se usa para la granulación un Comil® U5 (Quadro Engineering, EE.UU.).

Adicionalmente se seleccionan las condiciones de granulación preferentemente de modo que los granulados resultantes presenten una densidad aparente de 0,3 a 0,85 g/ml, más preferentemente de 0,4 a 0,8 g/ml, particularmente de 0,5 a 0,7 g/ml. El factor de Hausner se encuentra habitualmente en el intervalo de 1,02 a 1,3, más preferentemente de 1,03 a 1,25 y particularmente de 1,04 a 1,15. Por "factor de Hausner" se entiende según esto la proporción de la densidad de masa apisonada con respecto a la densidad aparente. La determinación de la densidad aparente y la densidad de masa apisonada se realiza según USP 24, prueba 616 "Bulk Density and Tapped Density".

Eventualmente, los productos intermedios según la invención pueden presentar una superficie no suficientemente rugosa, de modo que la etapa de compactación descrita anteriormente (ii) se dificulta. Por tanto puede repetirse, según en cada caso el estado de la superficie, la etapa de compactación (b) y la etapa de granulación (c) en caso necesario.

En una forma de realización preferente se adapta, por tanto, el procedimiento según la invención de manera que se realiza una compactación múltiple, reciclándose el granulado resultante de la etapa (c) una vez o varias veces a la compactación (b).

Preferentemente se recicla el granulado de la etapa (c) de 1 a 5 veces, particularmente de 2 a 3 veces.

En la etapa (d) del procedimiento según la invención se comprimen los granulados obtenidos en la etapa (c) para obtener comprimidos, es decir se realiza una compresión para obtener comprimidos. La compresión puede realizarse con máquinas de preparación de comprimidos conocidas en el estado de la técnica tales como prensas excéntricas o prensas rotativas. En el caso de las prensas rotativas se aplica habitualmente un esfuerzo de compresión de 2 a 40 kN, preferentemente de 2,5 a 35 kN. Por ejemplo se usa la prensa Fette® 102i (Fette GmbH, Alemania). En el caso de prensas excéntricas se aplica habitualmente un esfuerzo de compresión de 1 a 20 kN, preferentemente de 2,5 a 10 kN. Por ejemplo se usa la Korsch® EK0.

La etapa de procedimiento (d) se realiza preferentemente en ausencia de disolventes, particularmente disolventes orgánicos, es decir como compresión en seco.

En la etapa (d) del procedimiento según la invención pueden añadirse a los granulados de la etapa (c) coadyuvantes farmacéuticos (β). Según esto se remite a las explicaciones mencionadas anteriormente con respecto a coadyuvantes adecuados.

No sólo es objeto de la invención el procedimiento según la invención, sino también los comprimidos preparados con este procedimiento. Se halló que los comprimidos preparados con este procedimiento presentan preferentemente una distribución de tamaño de poro bimodal.

Este comprimido según la invención se produce cuando el granulado de la etapa de procedimiento (c) se comprime. Este material comprimido está compuesto por sólido y poros. La estructura del poro puede caracterizarse en más detalle mediante la determinación de la distribución de tamaño de poro.

La distribución de tamaño de poro se determinó por medio de porosimetría de mercurio. Las mediciones por porosimetría de mercurio se realizaron con el porosímetro "Poresizer" de la empresa Micromeritics, Norcross, EE.UU. Los tamaños de poro se calcularon según esto suponiendo una tensión superficial del mercurio de 485 mN/m. A partir del volumen de poro acumulativo se calculó la distribución de tamaño de poro como distribución total o proporción de las fracciones de poro en porcentaje. El diámetro de poro promedio (4V/A) se determinó a partir del volumen de intrusión del mercurio específico total ($V_{\text{ges, int}}$) y la superficie de poro total ($A_{\text{ges, por}}$) según la siguiente

ecuación.

$$4V/A = \frac{4 \cdot V_{ges_{im}} \text{ [ml/g]}}{A_{ges_{por}} \text{ [m}^2\text{/g]}}$$

5 Por "distribución de tamaño de poro bimodal" se entiende que la distribución de tamaño de poro presenta dos máximos.

Preferentemente, un máximo de la distribución de tamaño de poro se encuentra en un tamaño de poro de 0,01 a 0,4 μm , más preferentemente en de 0,05 a 0,3 μm , particularmente en de 0,1 a 0,2 μm . Un segundo máximo se encuentra preferentemente en un tamaño de poro de 0,4 a 5 μm , más preferentemente de 0,5 a 2 μm , particularmente de 0,6 a 1,2 μm .

10 Particularmente se prefiere un comprimido que por un lado presente la distribución de tamaño de poro explicada anteriormente y por otro lado contenga el adaptador de pH explicado anteriormente. Estos comprimidos son adecuados particularmente para la administración independientemente de las comidas.

15 En caso de los comprimidos preparados mediante el procedimiento según la invención puede tratarse de comprimidos que se tragan sin masticar (no recubiertos con película o preferentemente recubiertos con película). Igualmente puede tratarse de comprimidos masticables o de comprimidos dispersables. Por "comprimido dispersable" se entiende según esto un comprimido para la preparación de una suspensión acuosa para tomar.

20 En el caso de comprimidos que se tragan sin masticar, se prefiere que éstos se recubran con una capa de película en la etapa (e) del procedimiento según la invención. Las proporciones mencionadas anteriormente de principio activo con respecto a coadyuvante se refieren sin embargo a los comprimidos no lacados.

25 Para el recubrimiento con película se usan preferentemente sustancias macromoleculares, por ejemplo celulosas modificadas, polimetacrilatos, polivinilpirrolidona, poli(acetato-ftalato de vinilo), zeína y/o goma laca.

30 Preferentemente se usa HPMC, particularmente HPMC con un peso molecular promedio en peso de 10.000 a 150.000 g/mol y/o un grado de sustitución promedio de grupos $-\text{OCH}_3$ de 1,2 a 2,0.

El espesor de capa del recubrimiento asciende preferentemente a de 2 a 100 μm .

35 Las condiciones de preparación de comprimidos se seleccionan preferentemente de modo que los comprimidos resultantes presenten una proporción de altura de comprimido con respecto al peso de 0,005 a 0,3 mm/mg, de manera especialmente preferente de 0,05 a 0,2 mm/mg.

40 Además, los comprimidos resultantes presentan preferentemente una dureza de 70 a 200 N, de manera especialmente preferente de 100 a 150 N, particularmente cuando el peso del comprimido asciende a más de 200 mg. Siempre que el peso del comprimido ascienda a 200 mg o inferior, los comprimidos resultantes presentan preferentemente una dureza de 30 bis 100 N, de manera especialmente preferente de 50 a 70 N. La dureza se determina según la Farmacopea Europea 6.0, sección 2.9.8.

45 Además, los comprimidos resultantes muestran preferentemente una friabilidad inferior al 3%, de manera especialmente preferente inferior al 1%, particularmente inferior a 0,8. La friabilidad se determina según la Farmacopea Europea 6.0, sección 2.9.7.

50 Finalmente, los comprimidos según la invención presentan habitualmente una "uniformidad de contenido" del 95% al 105% del contenido promedio, preferentemente del 98% al 102%, particularmente del 99% al 101% del contenido promedio. La "uniformidad de contenido" se determina según la Farmacopea Europea 6.0, sección 2.9.6.

55 El perfil de liberación de los comprimidos según la invención presenta según el procedimiento USP (Paddle, 900 ml de HCl 0,1 N, pH 1,2, 37°C, 75 rpm) tras 10 minutos habitualmente un contenido liberado de al menos el 30%, preferentemente al menos el 50%, particularmente al menos el 70%.

Los datos anteriores con respecto a la dureza, friabilidad, uniformidad de contenido y perfil de liberación se refieren según esto preferentemente a los comprimidos no recubiertos con película.

60 Como alternativa a la compresión para obtener comprimidos pueden tratarse los granulados resultantes en la etapa (c) del procedimiento según la invención también (eventualmente añadiendo otros coadyuvantes farmacéuticos) para obtener una forma farmacéutica particulada, por ejemplo mediante relleno de cápsulas o bolsitas.

En una forma de realización preferente se usa para ello disgregante en una cantidad del 10% al 30% en peso, con respecto al peso total de la forma farmacéutica oral. En otra forma de realización preferente se usa para ello un polímero de bloque de polioxietileno-polioxipropileno como agente de hidrofiliación, particularmente tal como se describió anteriormente. En otra forma de realización preferente, el contenido en cinacalcet asciende a del 20% al 60% en peso, particularmente del 40% al 60% en peso.

La invención se ilustrará mediante los siguientes ejemplos.

Ejemplos

Ejemplo 1

Se usó la siguiente formulación:

Núcleo:

clorhidrato de cinacalcet (D50 101 µm, contenido en agua del 0,06%)	33,06 mg
polivinilpirrolidona (Pm 30.000)	10 mg
PEG 6000	15 mg
Prosolv® (carga)	50 mg
ácido tartárico	60 mg
estearato de magnesio	1,8 mg
crospovidona	4 mg

Película:

HPMC (Pm 100.000)	1,5 mg
dióxido de titanio	0,4 mg
colorante	0,1 mg

Se compactó clorhidrato de cinacalcet con polivinilpirrolidona y PEG 6000 junto con el 70% en peso de Prosolv® y crospovidona para obtener una darta (= producto intermedio) en una compactadora de rodillos. A continuación se tamizó la darta con un tamiz (Comil U5, 1,0 mm). A continuación se mezcló el granulado resultante con los coadyuvantes de núcleo restantes (Turbula 10B) y se comprimió para obtener comprimidos (Fette 102i). A continuación se realizó el recubrimiento con película del núcleo de comprimido.

Ejemplo 2

Se usó la siguiente formulación:

Núcleo:

clorhidrato de cinacalcet (D50 101 µm),	33,0 mg
polímero de bloque de polioxietileno-polioxipropileno (Pm aproximadamente 8350)	30,0 mg
sorbitol (carga)	38,0 mg
estearilfumarato de sodio	4,00 mg
crospovidona	40,0 mg

Película:

Opadry® AMB	6,40 mg
-------------	---------

El procedimiento de preparación comprendía las siguientes etapas:

- se mezclaron previamente HCl de cinacalcet, polímero de bloque de polioxietileno-polioxipropileno, 20 mg de crospovidona, 20 mg de sorbitol y 1,5 mg de estearilfumarato de sodio en un Turbula® TBD 10 (mezcladora de caída libre) durante 5 min.,
- se tamizó la mezcla previa (abertura de malla de 0,315 mm) y se mezcló durante otros 10 min.,
- se prensó conjuntamente por medio de una Korsch® EKO (prensa excéntrica, 18 kN, 20 mm biplanar) y se granuló por medio de tamices (abertura de malla de 0,6 mm),
- el granulado se mezcló junto con la crospovidona y sorbitol residual durante 10 min.,
- se añadió estearilfumarato de sodio mediante tamices (abertura de malla de 0,3 mm) y se mezcló durante otros 5 min.,
- se comprimió la mezcla obtenida para obtener comprimidos (9,7 x 5 r 3,6; 4,5 kN; 50 N), y
- se recubrieron los comprimidos con una disolución de Opadry® AMB.

Los comprimidos resultantes mostraron propiedades de solubilidad ventajosas que permanecieron tras el almacenamiento durante tres meses (a 40°C, un 75% de humedad del aire), véase el ejemplo 4.

Ejemplo 3

5

Se usó la siguiente formulación:

Núcleo:

10	clorhidrato de cinacalcet (D50 101 µm),	33,0 mg
	polímero de bloque de polioxietileno-polioxipropileno (Pm aproximadamente 8350)	16,5 mg
	estearilfumarato de sodio	3,00 mg
	crospovidona	17,0 mg

Película:

15

Opadry® AMB 4,0 mg

El procedimiento de preparación comprendía las siguientes etapas:

- 20
- se mezclaron HCl de cinacalcet, polímero de bloque de polioxietileno-polioxipropileno, 9 mg de crospovidona y 1 mg de estearilfumarato de sodio en un Turbula® TBD 10 (mezcladora de caída libre) durante 5 min.,
 - se tamizó la mezcla previa (abertura de malla de 0,6 mm) y se mezcló durante otros 10 min.,
 - se prensó conjuntamente por medio de una Korsch® EKO (prensa excéntrica, 18 kN, 20 mm biplanar) y se
- 25
- granuló por medio de tamices (abertura de malla de 0,6 mm),
 - el granulado se mezcló junto con la crospovidona residual durante 10 min.,
 - se añadió estearilfumarato de sodio mediante tamices (abertura de malla de 0,3 mm) y se mezcló durante otros 5 min.,
 - se comprimó la mezcla obtenida para obtener comprimidos (6 mm r 7,5, 5 kN, 50 N), y
- 30
- se recubrieron los comprimidos con una disolución de Opadry® AMB.

Los comprimidos resultantes mostraron propiedades de solubilidad ventajosas (> 80% tras 15 min., > 95% tras 30 min.) que permanecieron tras el almacenamiento durante tres meses (a 40°C, un 75% de humedad del aire).

35 Ejemplo comparativo 1

Para la comparación se prepararon comprimidos según el documento WO 2005/34928 A1 (párrafo [0057]) que contenían 30 mg de HCl de cinacalcet micronizado, por medio de granulación en húmedo. El comportamiento de solubilidad se sometió a prueba en el ejemplo 4.

40

Ejemplo 4

El comportamiento de solubilidad in vitro de comprimidos (no recubiertos con película) según el ejemplo 2 y el ejemplo de comparación 1 se sometió a prueba según USP (Paddle, 900 ml de HCl 0,1 N, pH 1,2, 37°C, 75 rpm) antes y tras el almacenamiento (40°C, un 75% de humedad del aire).

45

Ejemplo	Tiempo de reposo	Cantidad sin almacenamiento	Cantidad tras 2 semanas	Cantidad tras 4 semanas	Cantidad tras 8 semanas	Cantidad tras 12 semanas
Ejemplo 2	15	96,4	101,7	101,5	103,1	101,0
Ejemplo comparativo 1	15	83,1	86,5	84,3	83,9	83,7

La medición muestra que los comprimidos según la invención presentan un comportamiento de solubilidad muy bueno también tras el almacenamiento, pudiéndose evitar una micronización del principio activo.

50

Ejemplo 5

5 Se realizó una determinación del contenido así como una medición de la impureza por medio de procedimiento de HPLC de comprimidos según el ejemplo 2 antes y tras el almacenamiento (40°C, un 75% de humedad relativa del aire).

Parámetros de HPLC:

10 columna: X-Bridge C18 150 x 4,6 mm, 3,5 µm,
 flujo: 0,9 ml/min.
 temperatura de columna: 60°C,
 volumen de inyección: 2 µl,
 eluyente A: 25 mmol/l de KH₂PO₄* H₂O pH 3,00 ± 0,05
 15 eluyente B: acetonitrilo

gradiente de bombeo:	tiempo [min.]	%B
	0	25
	3	25
	22	65
	25	25

longitud de onda: 225 nm.
 20 disolvente de muestra: agua / acetonitrilo 50/50
 concentración de muestra: 450µg/ml

	sin almacenamiento	tras 4 semanas	tras 12 semanas
contenido	97,2	96,83	99,27
impureza total	0,03	0,06	0,08

La determinación muestra que los comprimidos según la invención presentan una estabilidad en almacenamiento muy buena.

REIVINDICACIONES

1. Producto intermedio, que puede obtenerse mediante compactación conjunta de
 - 5 (i) cinacalcet cristalino o de una sal farmacéuticamente compatible del mismo, con
 - (ii) un agente de hidrofiliación.
2. Producto intermedio según la reivindicación 1, en el que la compactación se realiza en una compactadora de rodillos y la fuerza del rodillo asciende a de 5 a 70 kN/cm, preferentemente de 10 a 50 kN/cm.

10
3. Producto intermedio según la reivindicación 1 ó 2, en el que la densidad del producto intermedio asciende a de 0,8 a 1,3 g/cm³, preferentemente de 0,9 a 1,20 g/cm³.
4. Producto intermedio según una de las reivindicaciones 1 a 3, en el que se usa cinacalcet cristalino o una sal farmacéuticamente compatible del mismo con una superficie específica de 0,01 a 8 m²/g.

15
5. Producto intermedio según una de las reivindicaciones 1 a 4, en el que como agente de hidrofiliación se usan polímeros hidrófilos con un peso molecular promedio en peso inferior a 150.000 g/mol.
6. Producto intermedio según la reivindicación 5, en el que como agente de hidrofiliación se usa polivinilpirrolidona, un copolímero de vinilpirrolidona y acetato de vinilo y/o polietilenglicol.

20
7. Producto intermedio según una de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la proporción en peso de componente (i) con respecto a componente (ii) asciende a de 1 : 5 a 5 : 1.

25
8. Comprimido con liberación inmediata, que contiene
 - (α) un producto intermedio según una de las reivindicaciones 1 a 7, y
 - (β) coadyuvantes farmacéuticos.
9. Comprimido según la reivindicación 8, **caracterizado por que** el componente (β) contiene disgregante.

30
10. Comprimido según la reivindicación 9, en el que el disgregante se encuentra en una cantidad del 10% al 30% en peso, con respecto al peso total de la formulación.
11. Comprimido según una de las reivindicaciones 8 a 10, en el que el comprimido presenta un contenido de cinacalcet del 40% al 60% en peso.

35
12. Procedimiento para la preparación de un comprimido según una de las reivindicaciones 8 a 11, que comprende las etapas

40

 - (a) mezclar (i) cinacalcet cristalino o sus sales farmacéuticamente compatibles, con (ii) un agente de hidrofiliación así como eventualmente otros coadyuvantes farmacéuticos;
 - (b) compactar para obtener una darta;
 - (c) granular la darta;
 - 45 (d) comprimir los granulados resultantes para obtener comprimidos, eventualmente con la adición de otros coadyuvantes farmacéuticos; y
 - (e) eventualmente recubrir con película los comprimidos.
13. Uso de un adaptador de pH que es adecuado para ajustar un valor de pH de 3,5 a 5,5, preferentemente de 4 a 5, para la preparación de una formulación farmacéutica que contiene cinacalcet como principio activo.

50