

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 401 769**

51 Int. Cl.:

A61K 31/135 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61P 3/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.09.2004 E 04781429 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.01.2013 EP 1663182**

54 Título: **Formulación de disolución rápida de cinacalcet HCl**

30 Prioridad:

12.09.2003 US 502219 P

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

24.04.2013

73 Titular/es:

**AMGEN INC. (100.0%)
ONE AMGEN CENTER DRIVE
THOUSAND OAKS, CA 91320-1799, US**

72 Inventor/es:

**ALVAREZ, FRANCISCO, J.;
LAWRENCE, GLEN, GARY;
LIN, HUNG-REN, H. y
JU, TZUCHI, R.**

74 Agente/Representante:

MILTENYI, Peter

ES 2 401 769 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

Formulación de disolución rápida de cinacalcet HCl

- 5 Se conocen en la técnica compuestos activos frente a receptores de calcio. Un ejemplo de un compuesto activo frente a receptores de calcio es cinacalcet HCl, que se describe, por ejemplo, en la patente estadounidense n.º 6.001.884. Tales compuestos activos frente a receptores de calcio pueden ser insolubles o moderadamente solubles en agua, particularmente en su estado no ionizado. Por ejemplo, cinacalcet tiene una solubilidad en agua menor de aproximadamente 1 µg/ml a pH neutro. La solubilidad de cinacalcet puede alcanzar aproximadamente 1,6 mg/ml cuando el pH oscila entre aproximadamente 3 y aproximadamente 5. Sin embargo, cuando el pH es aproximadamente 1, la solubilidad disminuye hasta aproximadamente 0,1 mg/ml. Una solubilidad limitada de este tipo puede reducir el número opciones de formulación y administración disponibles para estos compuestos activos frente a receptores de calcio. La solubilidad en agua limitada también puede dar como resultado baja biodisponibilidad de los compuestos.
- 10 El documento US 6.211.244 da a conocer compuestos activos frente a receptores de calcio para su uso en tratamientos medicinales. También se describen formulaciones farmacéuticas que incluyen portadores y excipientes. El documento US 6.313.146 da a conocer el uso médico de compuestos activos frente a receptores de calcio. También se enseña cómo preparar formulaciones farmacéuticas que incluyen portadores y excipientes.
- 15 Existe una necesidad de maximizar la disolución del compuesto activo frente a receptores de calcio de una forma farmacéutica y potencialmente durante la exposición *in vivo*. También existe una necesidad de mejorar la biodisponibilidad del compuesto activo frente a receptores de calcio durante la exposición *in vivo*.
- 20 Un aspecto de la presente invención proporciona una composición farmacéutica tal como sigue:
1. Una composición farmacéutica que comprende
 - (a) desde el 10% hasta el 40% en peso de cinacalcet HCl;
 - (b) desde el 45% hasta el 85% en peso de al menos un diluyente; y
 - (c) desde el 1% hasta el 5% en peso de al menos un aglutinante;
- 25 en la que el porcentaje en peso es respecto al peso total de la composición.
2. La composición según la realización 1, que comprende además desde el 1% hasta el 10% en peso de al menos un disgregante, en la que el porcentaje en peso es respecto al peso total de la composición.
 3. La composición según la realización 1, que comprende además desde el 0,05% hasta el 5% de al menos un aditivo elegido de deslizantes, lubricantes y adherentes, en la que el porcentaje en peso es respecto al peso total de la composición.
- 30
4. La composición según la realización 1, que comprende desde el 0,05% hasta el 1,5% en peso de al menos un deslizante.
 5. La composición según la realización 1, que comprende desde el 0,05% hasta el 1,5% en peso de adherente.
 6. La composición según la realización 1, que comprende además al menos un componente elegido de lubricantes y materiales de recubrimiento transparentes y con color.
- 35
7. La composición según la realización 1, en la que el cinacalcet HCl está en una forma elegida de polvos amorfos, partículas cristalinas, partículas de matriz y mezclas de cualquiera de las anteriores.
 8. La composición según la realización 1, en la que el cinacalcet HCl está en una forma elegida de partículas con forma de aguja, partículas con forma de varilla, partículas con forma de placa y mezclas de cualquiera de las anteriores.
- 40
9. La composición según la realización 8, en la que el D₅₀ de partícula de las partículas de cinacalcet HCl es menor de o igual a 50 µm.
 10. La composición según la realización 1, en la que la composición está en forma de gránulos.
 11. La composición según la realización 1, en la que la composición está en una forma elegida de comprimidos, cápsulas y polvos.
- 45
12. La composición según la realización 10, en la que los gránulos tienen un D₅₀ de gránulo medido usando un análisis granulométrico que oscila entre 50 µm y 150 µm, preferiblemente entre 80 µm y 130 µm.
 13. La composición según la realización 1, en la que el cinacalcet HCl está presente en una cantidad que oscila

entre el 15% y el 20% en peso respecto al peso total de la composición.

14. La composición según la realización 1, en la que el al menos un diluyente se elige de celulosa microcristalina, almidón y mezclas de los mismos.
- 5 15. La composición según la realización 14, en la que la celulosa microcristalina está presente en una cantidad que oscila entre el 40% y el 75% en peso, y el almidón está presente en una cantidad que oscila entre el 5% y el 10% en peso, respecto al peso total de la composición.
16. La composición según la realización 1, en la que el al menos un aglutinante es povidona.
17. La composición según la realización 16, en la que la povidona está presente en una cantidad que oscila entre el 1% y el 5% en peso, respecto al peso total de la composición.
- 10 18. La composición según la realización 1, en la que el al menos un disgregante es crospovidona.
19. La composición según la realización 36, en la que la crospovidona está presente de manera intergranular, de manera intragranular, o una combinación de las mismas.
20. La composición según la realización 1, en la que la composición comprende celulosa microcristalina y almidón en una razón en peso que oscila entre 1:1 y 15:1, preferiblemente en una razón en peso de 10:1.
- 15 21. La composición según la realización 11 ó 28, en la que los gránulos dentro de la composición comprenden celulosa microcristalina y almidón en una razón en peso que oscila entre 1:1 y 10:1, preferiblemente la razón en peso es 5:1.
22. La composición según la realización 1, que comprende
- (a) desde el 10% hasta el 40% en peso de cinacalcet HCl;
- 20 (b) desde el 5% hasta el 35% en peso de almidón;
- (c) desde el 40% hasta el 75% en peso de celulosa microcristalina;
- (d) desde el 1% hasta el 5% en peso de povidona; y
- (e) desde el 1% hasta el 10% en peso de crospovidona;
- en la que el porcentaje en peso es respecto al peso total de la composición.
- 25 23. La composición según la realización 22, que comprende además desde el 0,05% hasta el 1,5% en peso de dióxido de sílice coloidal respecto al peso total de la composición.
24. La composición según la realización 22, que comprende además desde el 0,05% hasta el 1,5% en peso de estearato de magnesio respecto al peso total de la composición.
- 30 25. La composición según la realización 1 ó 22, que comprende además desde el 1% hasta el 6% en peso de al menos un material de recubrimiento elegido de materiales de recubrimiento transparentes y con color respecto al peso total de la composición.
26. La composición según la realización 1, en la que el cinacalcet HCl está presente en una cantidad terapéuticamente eficaz o una cantidad de dosificación eficaz para el tratamiento de al menos uno de hiperparatiroidismo, hiperfosfonia, hipercalcemia y cantidad elevada de productos de calcio-fósforo.
- 35 27. La composición según la realización 26, en la que el hiperparatiroidismo se elige de hiperparatiroidismo primario e hiperparatiroidismo secundario.
28. La composición según la realización 1, en la que la cantidad de dosificación eficaz o la cantidad terapéuticamente eficaz de cinacalcet HCl oscila entre 1 mg y 360 mg, preferiblemente entre 5 mg y 240 mg, más preferiblemente entre 20 mg y 100 mg, o se elige de 5 mg, 15 mg, 30 mg, 50 mg, 60 mg, 75 mg, 90 mg, 120 mg, 150 mg, 180 mg, 210 mg, 240 mg, 300 mg y 360 mg.
- 40 29. Uso de una cantidad de dosificación eficaz de una composición según la realización 1, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un paciente que padece al menos una enfermedad elegida de hiperparatiroidismo, hiperfosfonia, hipercalcemia y cantidad elevada de productos de calcio-fósforo.
30. El uso según la realización 29, en el que el paciente es un ser humano.
- 45 31. El uso según la realización 29, en el que una cantidad de dosificación eficaz de la composición farmacéutica se elige de 5 mg, 15 mg, 30 mg, 50 mg, 60 mg, 75 mg, 90 mg, 120 mg, 150 mg, 180 mg, 210 mg, 240 mg, 300 mg y

360 mg.

El compuesto activo frente a receptores de calcio es cinacalcet HCl (es decir N-(1)-(R)-(1-naftil)etil-3-[3-trifluorometil]fenil-1-aminopropano HCl). El cinacalcet HCl puede estar en diversas formas tales como polvos amorfos, polvos cristalinos y mezclas de los mismos. Por ejemplo, los polvos cristalinos pueden estar en formas que incluyen morfología de polimorfos, pseudopolimorfos, hábitos cristalinos, formas micromeríticas y partículas.

La cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto activo frente a receptores de calcio en las composiciones dadas a conocer en el presente documento oscila entre 1 mg y 360 mg, por ejemplo entre 5 mg y 240 mg o entre 20 mg y 100 mg. Tal como se usa en el presente documento, la "cantidad terapéuticamente eficaz" es una cantidad que cambia de una manera deseada al menos uno del nivel de calcio, el nivel de fósforo, el nivel de PTH y la cantidad de productos de calcio-fósforo en un sujeto. En algunas realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz de cinacalcet HCl en la composición dada a conocer en el presente documento puede elegirse de 5 mg, 15 mg, 30 mg, 50 mg, 60 mg, 75 mg, 90 mg, 120 mg, 150 mg, 180 mg, 210 mg, 240 mg, 300 mg o 360 mg.

Aunque puede ser posible administrar un compuesto de la invención solo, el compuesto administrado normalmente estará presente como un principio activo en una composición farmacéutica. Por tanto, una composición farmacéutica de la invención puede comprender una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto activo frente a receptores de calcio o una cantidad de dosificación eficaz del compuesto activo frente a receptores de calcio.

Tal como se usa en el presente documento, una "cantidad de dosificación eficaz" es una cantidad que proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz del al menos un compuesto activo frente a receptores de calcio cuando se proporciona como una dosis única, en dosis múltiples o como una dosis parcial. Por tanto, una cantidad de dosificación eficaz del al menos un compuesto activo frente a receptores de calcio de la invención incluye una cantidad menor de, igual a o mayor de una cantidad eficaz del compuesto; por ejemplo, una composición farmacéutica en la que se requieren dos o más unidades de dosificación, tales como en comprimidos, cápsulas y similares, para administrar una cantidad eficaz del compuesto, o alternativamente, una composición farmacéutica multidosis, tal como polvos, líquidos y similares, en la que se administra una cantidad eficaz del al menos un compuesto activo frente a receptores de calcio administrando una parte de la composición.

Alternativamente, puede administrarse una composición farmacéutica en la que se requieren dos o más dosificaciones unitarias, tales como en comprimidos, cápsulas y similares, para administrar una cantidad eficaz del al menos un compuesto activo frente a receptores de calcio en menos de una cantidad eficaz durante uno o más periodos de tiempo (es decir una administración una vez al día y una administración dos veces al día), por ejemplo para establecer la dosis eficaz para un sujeto individual, para desensibilizar a un sujeto individual frente a efectos secundarios potenciales, para permitir la disminución o el reajuste de la dosificación eficaz de uno o más de otros productos terapéuticos administrados a un sujeto individual, y/o similares.

La cantidad de dosificación eficaz de la composición farmacéutica dada a conocer en el presente documento oscila entre 1 mg y 360 mg de una forma farmacéutica unitaria, por ejemplo 5 mg, 15 mg, 30 mg, 50 mg, 60 mg, 75 mg, 90 mg, 120 mg, 150 mg, 180 mg, 210 mg, 240 mg, 300 mg, 360 mg de una forma farmacéutica unitaria.

Las composiciones dadas a conocer en el presente documento comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de cinacalcet HCl para el tratamiento de hiperparatiroidismo, tal como hiperparatiroidismo primario e hiperparatiroidismo secundario, hiperfosfonia, hipercalcemia y cantidad elevada de productos de calcio-fósforo. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, el cinacalcet HCl puede estar presente en una cantidad que oscila entre el 10% y el 40%, entre el 10% y el 30% o entre el 15% y el 20% en peso respecto al peso total de la composición.

Las composiciones de la invención pueden contener uno o más principios activos además del compuesto activo frente a receptores de calcio. El principio activo adicional puede ser otro compuesto activo frente a receptores de calcio, o puede ser un principio activo que tiene una actividad terapéutica diferente. Ejemplos de tales principios activos adicionales incluyen, por ejemplo, vitaminas y sus análogos, tales como vitamina D y análogos de la misma, antibióticos y agentes cardiovasculares.

El cinacalcet HCl que puede usarse en la composición está normalmente presente en forma de partículas. Estas partículas pueden tener un D_{50} de partícula de, por ejemplo, menor de o igual a 50 μm . Tal como se usa en el presente documento, el " D_{50} de partícula" es el tamaño de partícula del principio activo farmacéutico en el percentil 50 de una distribución de tamaño de partícula. Según determinadas realizaciones de la invención, el principio activo farmacéutico en la formulación tiene un D_{50} de partícula que es menor del D_{50} de gránulo de la formulación, que se comenta en detalle a continuación.

Un experto habitual en la técnica puede determinar el D_{50} de partícula de las partículas de cinacalcet HCl usando técnicas de dispersión de la luz conocidas. En una realización de la invención, el D_{50} de partícula de las partículas de cinacalcet HCl se determina usando un analizador de tamaño de partícula, tal como un analizador Mastersizer de Malvern, que usa un láser para explorar una suspensión de partículas. Las partículas difractan la luz entrante a los detectores: las partículas menores difractan la luz en ángulos mayores, mientras que las partículas mayores difractan la luz en ángulos menores. Las intensidades de luz observadas en cada detector se traducen en una distribución de tamaño de partícula basándose en el diámetro de una esfera que tiene un volumen equivalente al de

las partículas medidas.

Específicamente, la distribución del tamaño de partícula del principio activo farmacéutico, por ejemplo, cinacalcet HCl, puede determinarse según el siguiente procedimiento. Las siguientes condiciones de instrumento en un analizador del tamaño de partícula Mastersizer de Malvern se especifican en su software:

Muestra del índice de refracción	1,630
Índice de absorción	0,1
Dispersante del índice de refracción	1,375
Modelo de análisis	De uso general esférico
Sensibilidad de cálculo	Potenciada
Capturas de medición y tiempo	20.000 capturas a lo largo de 20 segundos
Capturas de fondo y tiempo	20.000 capturas a lo largo de 20 segundos
Velocidad de agitación	1750 rpm

5

Mientras se agita, se añaden aproximadamente 170 ml de una dispersión de trioleato de sorbitano aproximadamente al 0,1% (por ejemplo Span 85[®], disponible de Kishida Chemical) en hexano ("dispersante B"), a la unidad de toma de muestras y se alinea el láser para tomar una medición de fondo del dispersante B.

10

Se añade toda la suspensión que contiene el cinacalcet HCl hasta que se obtiene un intervalo de oscurecimiento adecuado que oscila entre el 10 y el 20%. Se mide la muestra después de que se haya estabilizado el valor de oscurecimiento. Tras la medición, se drena el sistema y se aclara una vez con aproximadamente 170 ml de dispersante B, se drena el dispersante B y se rellena la unidad de toma de muestras con aproximadamente 170 ml de dispersante B. Se repiten las mediciones dos veces más con diferentes fracciones separadas. La separación se lleva a cabo en muestras grandes para obtener fracciones de tamaño de partícula representativas pequeñas de 15 mg de tamaño.

15

Entonces, se calculan los valores D(v,0.1), D(v,0.5), D(v,0.9) de oscurecimiento a partir de estas mediciones. También se calculan el promedio, la desviación estándar y la desviación estándar relativa (DER) de los valores D(v,0.1), D(v,0.5), D(v,0.9). La DER (%) se calcula tal como sigue:

$$DER (\%) = \frac{100}{X} \left[\frac{\sum_{i=1}^N (X_i - \bar{X})^2}{N - 1} \right]^{\frac{1}{2}}$$

20

donde X, es una medición individual en un conjunto de N mediciones y es la media aritmética del conjunto.

25

La composición dada a conocer en el presente documento puede estar en diversas formas, por ejemplo, en forma granular. Los gránulos que pueden usarse en la presente invención pueden tener un D₅₀ de gránulo que oscila entre 50 μm y 150 μm, tal como entre 80 μm y 130 μm. Tal como se define en el presente documento, el "D₅₀ de gránulo" es el tamaño de partícula de la composición en el percentil 50 de una distribución de tamaño de partícula. Un experto habitual en la técnica puede determinar fácilmente el D₅₀ de gránulo usando técnicas de análisis granulométrico. Específicamente, el D₅₀ de gránulo se determina según el siguiente procedimiento.

30

Se añaden aproximadamente 100 g de muestra a un agitador de tamices equipado con 40 de malla, 60 de malla, 80 de malla, 100 de malla, 140 de malla, 200 de malla, 325 de malla, y la bandeja inferior. Entonces se conecta el agitador de tamices durante aproximadamente 10 minutos para separar la muestra según el tamaño de partícula. Se pesa cada tamiz para determinar la cantidad de muestra retenida en cada tamiz y en la bandeja inferior. Se normaliza el peso tamiz individual para generar la fracción de peso de tamiz. Se calcula la fracción de peso de tamiz individual dividiendo cada peso de tamiz entre la suma de todos los pesos de tamiz.

$$\text{Fracción en peso de cada tamiz} = \frac{\text{Peso de cada tamiz}}{\text{Suma de todos los tamices}}$$

Antes del cálculo del tamaño de partícula, debe determinarse el intervalo de tamaño medio para cada tamiz y la

bandeja inferior. Este tamaño medio de cada tamiz representa el tamaño medio de partícula retenido en el tamiz. El tamaño medio de cada criba de tamiz se determina por el tamaño de orificio del tamiz (límite inferior) y un tamaño de tamiz mayor (límite superior). En el caso de la criba de tamiz de 40 de malla, se usa el tamaño de orificio de 1410 μm como un límite superior. La tabla 1 expuesta a continuación muestra el intervalo de tamaño de partícula de cualquier material retenido en cada criba y la media del intervalo del tamaño de partícula.

Tabla 1

Cribas	Tamaño de orificio de cada criba (μm)	Intervalo de tamaño de partícula del material retenido en cada criba (μm)	Mediana del tamaño de partícula del tamiz (μm)
40 de malla	425	425-1410	918
60 de malla	250	250-424	337
80 de malla	180	180-249	215
100 de malla	150	150-179	165
140 de malla	106	106-149	128
200 de malla	75	75-105	90
325 de malla	45	45-74	60
Bandeja inferior	0	1-44	23

La fracción en peso de cada tamiz se añade para generar la distribución de frecuencia acumulativa desde la bandeja inferior hasta la criba de 40 de malla. Una vez se ha generado la distribución de frecuencia acumulativa, se determina el tamaño de partícula correspondiente en el percentil 10 (D_{10}), el percentil 50 (D_{50}) y el percentil 90 (D_{90}). El tamaño de partícula del percentil correspondiente se determina mediante interpolación lineal entre dos datos consecutivos de la distribución de frecuencia acumulativa. Por ejemplo, el tamaño de partícula del percentil 50 (D_{50}) se interpola mediante,

$$D_{50} (\mu\text{m}) = \frac{[(50 - X_n) * d_{n+1} + (X_{n+1} - 50) * d_n]}{(X_{n+1} - X_n)}$$

donde,

X_n = cantidad acumulativa de muestra que está justo por debajo del percentil 50 (en %);

d_n = media del intervalo del tamaño de partícula de la criba de tamiz en la que se produce X_n (en mm);

X_{n+1} = siguiente cantidad acumulativa de muestra que está por encima del percentil 50 (en %).

d_{n+1} = media del intervalo del tamaño de partícula de la criba de tamiz en la que se produce X_{n+1} (en mm).

Según todas las realizaciones de la presente invención, el tamaño de partícula de principio activo farmacéutico se mide según técnicas de dispersión de la luz, y el tamaño de partícula de los gránulos de composición se mide según análisis granulométrico.

Las composiciones dadas a conocer en el presente documento pueden estar en una forma elegida de, por ejemplo, comprimidos, cápsulas y polvos. Los comprimidos pueden prepararse prensando los gránulos dando lugar a la forma de comprimidos. Las cápsulas también pueden prepararse usando los gránulos.

El al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable puede elegirse de, por ejemplo, diluyentes tales como almidón, celulosa microcristalina, fosfato de dicalcio, lactosa, sorbitol, manitol, sacarosa, metil dextrinas; aglutinantes tales como povidona, hidroxipropilmetilcelulosa, dihidroxipropilcelulosa y carboximetilcelulosa sódica; y disgregantes tales como crospovidona, glicolato sódico de almidón, croscarmelosa sódica, y mezclas de cualquiera de los anteriores. El al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable puede elegirse adicionalmente de lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, behenato de glicerilo, aceite vegetal hidrogenado, fumarato de glicerina y deslizantes tales como dióxido de sílice coloidal, y mezclas de los mismos. En algunas realizaciones de la presente invención, el al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable se elige de

celulosa microcristalina, almidón, talco, povidona, crospovidona, estearato de magnesio, dióxido de sílice coloidal, dodecilsulfato de sodio y mezclas de cualquiera de los anteriores. Los excipientes de la presente invención, pueden ser intragranulares, intergranulares, o mezclas de los mismos.

5 En algunas realizaciones de la presente invención, la composición y/o los gránulos de la composición pueden comprender celulosa microcristalina y almidón en una razón en peso que oscila entre 1:1 y 15:1. Por ejemplo, en la composición, la razón en peso de la celulosa microcristalina y el almidón puede oscilar entre 1:1 y 15:1, tal como 10:1, y en los gránulos dentro de la composición, la razón en peso de la celulosa microcristalina y el almidón puede oscilar entre 1:1 y 10:1, tal como 5:1.

10 La celulosa microcristalina puede estar presente en una cantidad que oscila entre el 25% y el 85%, por ejemplo entre el 50% y el 80% o entre 60% y el 75% en peso respecto al peso total de la composición. El almidón puede estar presente en una cantidad que oscila entre el 5% y el 35%, por ejemplo, entre el 5% y el 25% o entre el 5% y el 10% en peso respecto al peso total de la composición.

15 Las composiciones dadas a conocer en el presente documento pueden comprender además al menos un componente elegido de materiales de recubrimiento que se conocen en la técnica tal como, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa.

Determinadas composiciones pueden comprender:

(a) desde el 10% hasta el 40% en peso de un compuesto activo frente a receptores de calcio elegido de cinacalcet HCl y;

(b) desde el 45% hasta el 85% en peso de al menos un diluyente;

20 (c) desde el 1% hasta el 5% en peso de al menos un aglutinante; y

(d) desde el 1% hasta el 10% en peso de al menos un disgregante;

25 en las que el porcentaje en peso es respecto al peso total de la composición. Las composiciones pueden comprender además desde el 0,05% hasta el 5% en peso, respecto al peso total de la composición, de al menos un aditivo elegido de deslizantes, lubricantes y adherentes. La composición puede comprender adicionalmente desde el 1% hasta el 6% en peso de al menos un material de recubrimiento, respecto al peso total de la composición.

En otra realización, la composición dada a conocer en el presente documento comprende:

(a) desde el 10% hasta el 40% en peso de cinacalcet HCl;

(b) desde el 5% hasta el 10% en peso de almidón;

(c) desde el 40% hasta el 75% en peso de celulosa microcristalina;

30 (d) desde el 1% hasta el 5% en peso de povidona; y

(e) desde el 1% hasta el 10% en peso de crospovidona;

en la que el porcentaje en peso es respecto al peso total de la composición.

35 La povidona puede estar presente en una cantidad que oscila entre el 1% y el 5%, por ejemplo, entre el 1% y el 3% en peso respecto al peso total de la composición. La crospovidona puede estar presente en una cantidad que oscila entre el 1% y el 10%, por ejemplo entre el 3% y el 6% en peso respecto al peso total de la composición.

40 La composición puede comprender además desde el 0,05% hasta el 5% en peso, respecto al peso total de la composición, de al menos un aditivo elegido de dióxido de sílice coloidal, estearato de magnesio, talco y similares, y mezclas de cualquiera de los anteriores. En determinadas realizaciones de la invención, la composición comprende desde el 0,05% hasta el 1,5% de dióxido de sílice coloidal, desde el 0,05% hasta el 1,5% de estearato de magnesio, desde el 0,05% hasta el 1,5% de talco, o mezclas de cualquiera de los anteriores. La composición incluso puede comprender además desde el 1% hasta el 6% en peso de al menos un material de recubrimiento, respecto al peso total de la composición.

45 Las composiciones de determinadas realizaciones de la presente invención tienen un perfil de disolución que da como resultado del 50% al 125% de una cantidad objetivo del compuesto activo frente a receptores de calcio que se libera de la composición no más tarde de 30 minutos desde el inicio de una prueba de disolución que se realiza en HCl 0,05 N en un aparato U.S.P. 2 a una temperatura de $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ a una velocidad de rotación de 75 r.p.m. La prueba de disolución se realiza usando un aparato USP 2, y según el protocolo de disolución descrito en el documento USP 26/NF 21, capítulo 711. Según esta realización, usando este protocolo de disolución, se coloca un volumen indicado del medio de disolución ($\pm 1\%$) en el recipiente del aparato USP 2, se ensambla el aparato, se equilibra el medio de disolución a $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, se retira el termómetro, se coloca la forma farmacéutica en el

recipiente y se mide la cantidad de principio activo farmacéutico que se libera como función del tiempo.

Según otra realización de la invención, se coloca un volumen indicado del medio de disolución en el recipiente del aparato USP 2, se ensambla el aparato, se equilibra el medio de disolución a aproximadamente 37°C, se retira el termómetro, se coloca la forma farmacéutica en el recipiente y se mide la cantidad de principio activo farmacéutico que se libera como función del tiempo.

El perfil de disolución representa el porcentaje del principio activo farmacéutico liberado basándose en una cantidad objetivo del principio activo farmacéutico en la formulación. Tal como se usa en el presente documento "cantidad objetivo" se refiere a la cantidad de principio activo farmacéutico en cada formulación. En determinadas realizaciones, la cantidad objetivo se refiere a la cantidad en la etiqueta y/o declarada en la etiqueta.

El documento USP 26/NF 21, capítulo 905, define un protocolo usado para determinar la conformidad de la unidad de dosificación según la presente invención, y este protocolo de uniformidad de contenido se incorpora en el presente documento como referencia. Según este protocolo, la uniformidad de contenido se determina midiendo la cantidad de principio activo farmacéutico en 10 muestras de unidades de dosificación, y calculando si la cantidad de principio activo farmacéutico en todas las muestras de unidades de dosificación se encuentra dentro de un intervalo del 85% al 115% de la cantidad objetivo. Si una muestra de unidad de dosificación está fuera del intervalo del 85% al 115% de la cantidad objetivo y ninguna unidad está fuera del intervalo del 75% al 125% de la cantidad objetivo, o si la desviación estándar relativa (DER), que es la desviación estándar de la muestra expresada como un porcentaje de la media, no es mayor del 6%, entonces se someten una prueba 20 muestras de unidades de dosificación adicionales. Tras tratar al menos 30 unidades de dosificación, se cumplen los requerimientos de la uniformidad de contenido si no más de una muestra de unidad de dosificación está fuera del intervalo del 85% al 115% de la cantidad objetivo, y ninguna unidad está fuera del intervalo del 75% al 125% de la cantidad objetivo, y la DER de las al menos 30 unidades de dosificación no supera el 7,8%.

En determinadas realizaciones, el perfil de disolución de las composiciones dadas a conocer en el presente documento puede dar como resultado que, por ejemplo, al menos el 50%, al menos el 70%, al menos el 75% o al menos el 85%, de la cantidad objetivo del compuesto activo frente a receptores de calcio se libere de la composición no más tarde de 30 minutos desde el inicio de la prueba. En determinadas realizaciones, el perfil de disolución de las composiciones dadas a conocer en el presente documento puede comprender como máximo el 125%, por ejemplo como máximo el 115%, como máximo el 110% o como máximo el 100% de la cantidad objetivo del compuesto activo frente a receptores de calcio que se libera de la composición no más tarde de aproximadamente 30 minutos desde el inicio de la prueba. En realizaciones adicionales, el perfil de disolución de las composiciones dadas a conocer en el presente documento puede comprender desde el 50% hasta el 125%, por ejemplo desde el 70% hasta el 110%, de la cantidad objetivo del compuesto activo frente a receptores de calcio que se libera de la composición no más tarde de 30 minutos desde el inicio de la prueba.

Se ilustra un método de preparación de una composición farmacéutica que comprende:

(a) formar un gránulo que comprende un compuesto activo frente a receptores de calcio y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable tal como se da a conocer en el presente documento; y

(b) controlar el tamaño de partícula del gránulo de manera que se libere desde el 50% hasta el 125% de una cantidad objetivo del compuesto activo frente a receptores de calcio de la composición no más tarde de 30 minutos desde el inicio de una prueba en HCl 0,05 N según una prueba de disolución realizada en un aparato USP 2 a una temperatura de 37°C ± 0,5°C y una velocidad de rotación de 75 r.p.m.

Además se ilustra un método de preparación de una composición farmacéutica que comprende:

(b) formar un gránulo que comprende un compuesto activo frente a receptores de calcio y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable tal como se da a conocer en el presente documento; y

(b) controlar el tamaño de partícula del gránulo de manera que se libere desde el 50% hasta el 125% de una cantidad objetivo del compuesto activo frente a receptores de calcio de la composición no más tarde de 30 minutos desde el inicio de una prueba en HCl 0,05 N según una prueba de disolución realizada en un aparato USP 2 a una temperatura de 37°C y una velocidad de rotación de aproximadamente 75 r.p.m.

El gránulo puede formarse mediante cualquier procedimiento conocido, tal como granulación de alta cizalladura por vía húmeda, granulación de baja cizalladura por vía húmeda, granulación en lecho fluido, granulación rotatoria, extrusión-esferonización, granulación en seco, compactación por rodillos y similares.

El tamaño de partícula del gránulo de la composición puede controlarse mediante diversos factores. En determinadas realizaciones de la presente invención, el tamaño de partícula del gránulo de la composición puede controlarse por la cantidad de agua añadida a los materiales presentes en una granuladora. Por ejemplo, un tamaño de partícula deseado del gránulo puede lograrse cuando la granuladora tiene un volumen que oscila entre 1 l y 1200 l, tal como entre 65 l y 1200 l o entre 300 l y 800 l, y la cantidad de agua añadida oscila entre el 20% y el 40%, tal como entre el 30% y el 36%, respecto a la cantidad de polvos secos presentes en la granuladora para formar los

gránulos.

La velocidad periférica del impulsor de la granuladora también puede afectar al tamaño de partícula de los gránulos. En algunas realizaciones, la velocidad periférica del impulsor, medida en metros por segundo (m/s), puede oscilar entre 5 m/s y 10 m/s, tal como entre 7 m/s y 9 m/s.

5 Además se ilustra un método de preparación de una composición farmacéutica que comprende

(a) formar una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de partículas de un compuesto activo frente a receptores de calcio y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable tal como se da a conocer en el presente documento; y

10 (b) controlar el tamaño de partícula del compuesto activo frente a receptores de calcio de manera que se libere desde el 50% hasta el 125% de una cantidad objetivo del compuesto activo frente a receptores de calcio de la composición no más tarde de 30 minutos desde el inicio de una prueba en HCl 0,05 N según una prueba de disolución realizada en un aparato USP 2 a una temperatura de 37°C ± 0,5°C y una velocidad de rotación de 75 r.p.m.

Además se ilustra un método de preparación de una composición farmacéutica que comprende

15 (a) formar una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de partículas de un compuesto activo frente a receptores de calcio y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable tal como se da a conocer en el presente documento; y

20 (b) controlar el tamaño de partícula del compuesto activo frente a receptores de calcio de manera que se libere desde el 50% hasta el 125% de una cantidad objetivo del compuesto activo frente a receptores de calcio de la composición no más tarde de 30 minutos desde el inicio de una prueba en HCl 0,05 N según una prueba de disolución realizada en un aparato USP 2 a una temperatura de aproximadamente 37°C y una velocidad de rotación de aproximadamente 75 r.p.m.

25 El tamaño de las partículas se controla durante la producción del principio activo farmacéutico, por ejemplo, mediante el uso de una etapa de molienda o un proceso de cristalización controlada. Por ejemplo, puede molerse el principio activo farmacéutico usando un molino de martillos de acero inoxidable con una criba de 5 mm y 12 martillos en la parte delantera a una velocidad de molino de 8100 ± 100 rpm, con la velocidad de alimentación fijada a 90 ± 10 rpm.

30 Además se ilustra un método para el tratamiento de una enfermedad o trastorno que puede tratarse alterando la actividad de los receptores de calcio de un sujeto. En algunas realizaciones, las composiciones de la invención son para su uso en el tratamiento de una enfermedad elegida de hiperparatiroidismo, tal como hiperparatiroidismo primario e hiperparatiroidismo secundario, hiperfosfonia, hipercalcemia y cantidad elevada de productos de calcio-fósforo. El paciente puede ser un ser humano.

A continuación se hará referencia a los siguientes ejemplos.

Ejemplos

35 Se prepararon tres formulaciones farmacéuticas con cantidades objetivo de 30 mg, 60 mg y 90 mg de principio activo farmacéutico con los siguientes componentes:

	% en peso (p/p)	Comprimido de 30 mg	Comprimido de 60 mg	Comprimido de 90 mg
		Cantidad (mg)	Cantidad (mg)	Cantidad (mg)
Cinacalcet HCl	18,367	33,06	66,12	99,18
Almidón pregelatinizado (Almidón 1500)	33,378	60,08	120,16	180,24
Celulosa microcristalina (Avicel PH102)	6,678	12,02	24,04	36,06
Povidona (Plasdone K29/32)	2,044	3,68	7,36	11,04
Crospovidona (Polyplasdone XL)	1,233	2,22	4,44	6,66
Agua purificada ¹	----	----	----	----
Celulosa microcristalina (Avicel PH102)	34,300	61,74	123,48	185,22

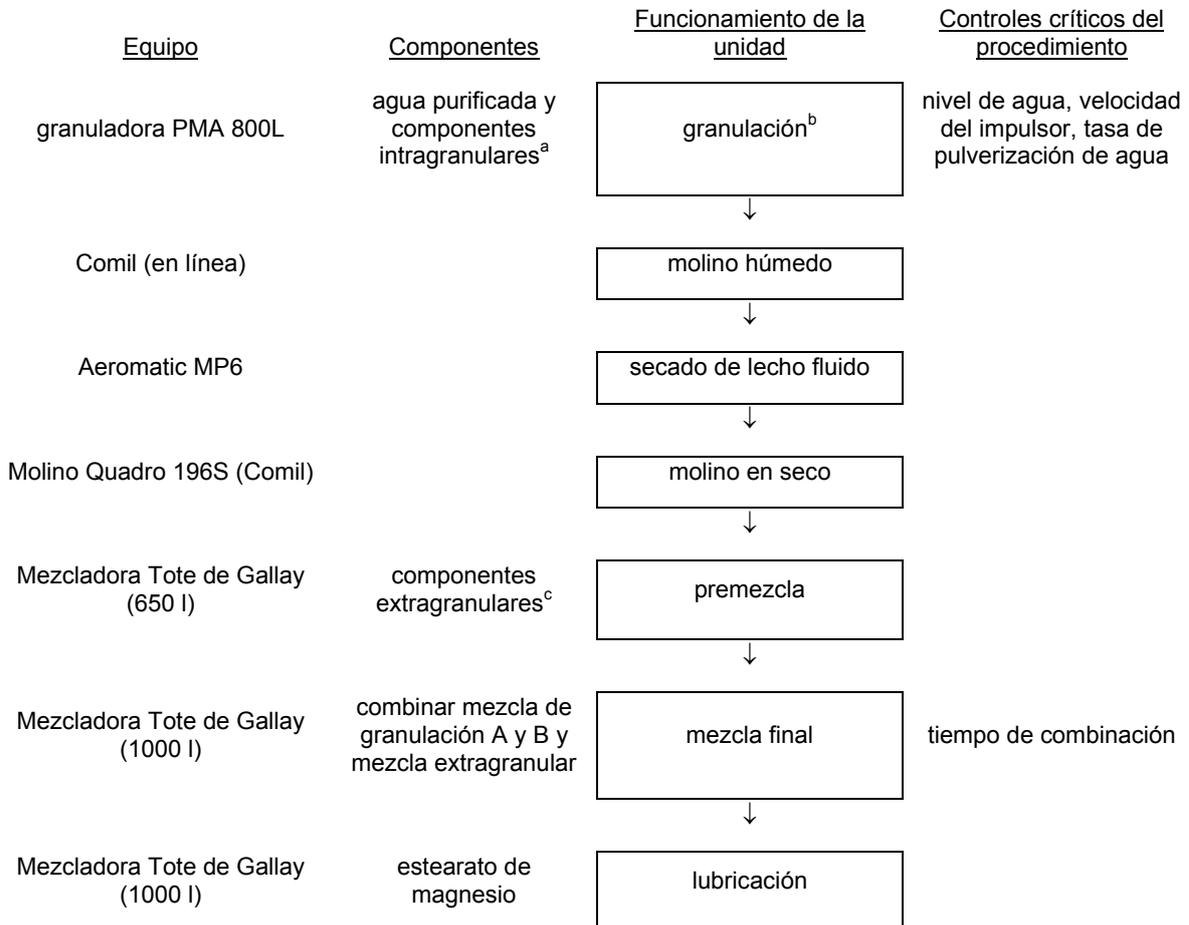
ES 2 401 769 T3

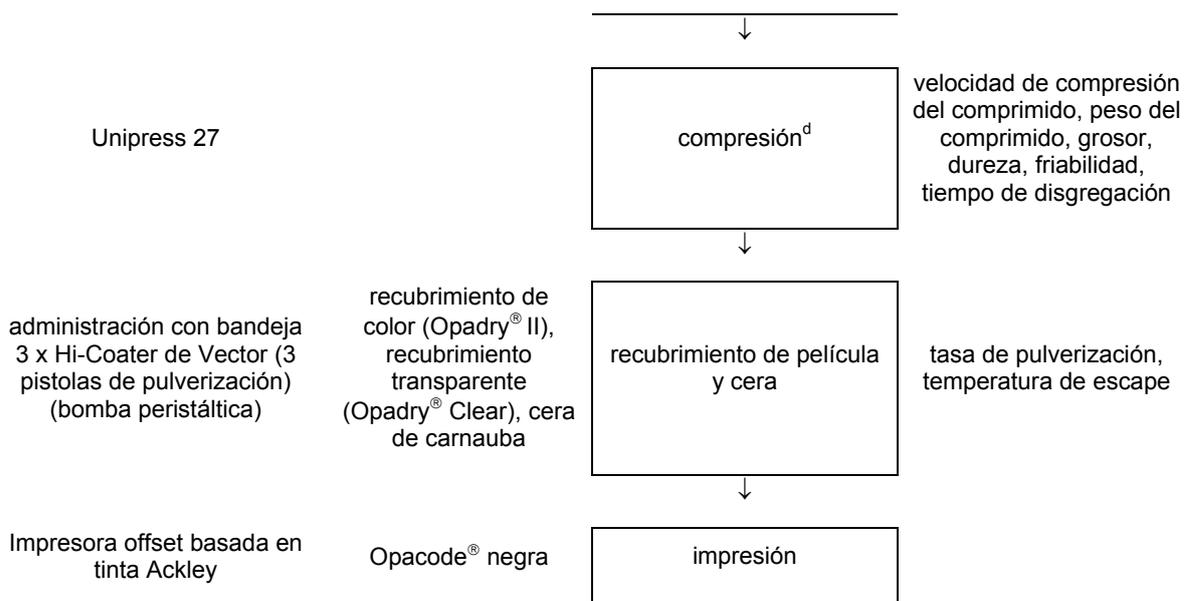
Estearato de magnesio	0,500	0,90	1,80	2,70
Dióxido de sílice coloidal (sílice anhídrido coloidal) (Cab-O-Sil M5P)	0,500	0,90	1,80	2,70
Crospovidona (Polyplasdone XL)	3,000	5,40	10,80	16,20
Comprimido base	100,000	180,00	360,00	540,00
Agua purificada ¹	----	----	----	----
Opadry [®] II (formador de película coloreada)	4,000	7,20	14,40	21,60
Agua purificada ¹	----	----	----	----
Opadry [®] Clear (formador de película transparente)	1,500	2,70	5,40	8,10
Cera de carnauba en polvo	0,010	0,018	0,036	0,054
Tinta Opacode [®] (negra) ²	----	----	----	----

¹ Se eliminó el agua purificada durante el procesamiento.

² Se aplicaron cantidades traza de tinta al comprimido recubierto.

5 Se prepararon comprimidos de 30, 60 y 90 mg según el diagrama de flujo del procedimiento representado a continuación





^a cinacalcet HCl, almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina, povidona y crospovidona

^b Se repite de la etapa de granulación a la etapa de molienda en seco para generar 2 cubetas de granulación húmeda (Mezcla de A y B).

^c Los componentes extragranulares son celulosa microcristalina, crospovidona y dióxido de sílice coloidal.

^d La dimensión de las herramientas depende del tamaño y la dureza del comprimido, (30 mg; 0,2372" x 0,3800" plano de forma oval, 60 mg; 0,3000" x 0,4800" plano oval modificado (radio doble), 90 mg; 0,3420" x 0,5480" plano oval modificado (radio doble))

- 5 El procedimiento de granulación por vía húmeda se realizó en una granuladora de alta cizalladura PMA 800L, sirviendo el agua como fluido de granulación. Se mezclaron en seco el cinacalcet HCl y los excipientes de intragranulación (almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina, povidona y crospovidona) durante de 1 a 2 minutos con una velocidad de impulsor fijada a 116 ± 10 rpm, seguido por granulación con agua del 30,0% al 36,0% p/p (basándose en el tamaño del lote intragranular; el objetivo era 34,9% p/p) con un velocidad de impulsor fijada a 116 ± 10 rpm y a una velocidad de cortadora lenta o rápida (el objetivo era velocidad baja). Durante el procedimiento de granulación se administró agua a $9,8 \pm 0,5$ kg/min.
- 10 Tras la granulación, se molió la mezcla por vía húmeda usando un dispositivo Comil en línea equipado con una criba de 0,375" (0,953 cm) de apertura y una velocidad de impulsor fijada a 1400 ± 50 rpm. Entonces se descargó la mezcla en un secador de lecho fluido.
- 15 Tras completarse el procedimiento de molienda por vía húmeda, se secó la mezcla de granulación en un secador de lecho fluido Aeromatic MP6 con una temperatura de entrada fijada a $70^\circ \pm 5^\circ\text{C}$. Cuando la temperatura de salida alcanzó de 37°C a 41°C , se tomaron muestras para determinar los niveles de humedad mediante pérdida por desecación (LOD). Se secaron los gránulos hasta que los niveles de humedad promedio alcanzaron del 1,0% al 2,5%.
- 20 Se molió la mezcla de granulación seca mediante un molino Quadro 196S (Comil) equipado con una criba de apertura de 0,055" (0,140 cm) a una velocidad de impulsor de 1650 ± 50 rpm en un mezcladora Tote de Gallay de 1000 l.
- 25 Excepto el estearato de magnesio, se mezclaron los excipientes extragranulares en un mezcladora Tote de Gallay de 650 l durante de 7 ± 1 minutos a 12 ± 1 rpm. Además se mezcló esta mezcla con granulación molida por vía seca en un mezcladora Tote de Gallay de 1000 l durante de 15 ± 5 minutos a 12 ± 1 rpm, y luego durante de 6 ± 1 minutos a 12 ± 1 rpm tras añadir estearato de magnesio para la lubricación.
- Se comprimió la combinación lubricada final en comprimidos que contenían 30, 60 ó 90 mg de del equivalente de base libre del cinacalcet HCl activo usando una prensa de comprimidos Unipress 27 fijada a una velocidad de 2000 ± 300 comprimidos por minuto y equipada con un alimentador de fuerza. Durante la operación de compresión, se monitorizaron los pesos de los comprimidos individuales (pesos objetivo de 180, 360 y 540 mg para comprimidos de 30, 60 y 90 mg, respectivamente), el peso promedio de 10 comprimidos, la dureza de los comprimidos y el grosor a

intervalos predeterminados.

5 Se prepararon la suspensión de recubrimiento de color y la disolución de recubrimiento transparente añadiendo lentamente o bien Opadry® II (verde) o bien Opadry® Clear en agua purificada mientras se mezclaba hasta la uniformidad (≥ 45 minutos). Se desaerearon la suspensión de color y la disolución transparente durante ≥ 45 minutos antes de que empezara el procedimiento de pulverización, y se usaron dentro de un límite de tiempo predeterminado.

10 Cada lote se recubrió con película con recubrimientos de color y transparente en una bandeja Hi-Coater 48" de Vector. Se aplicó la suspensión de recubrimiento de color sobre un lecho móvil de comprimido base (velocidad de bandeja = de 4 a 7 rpm) y una tasa de pulverización de 250 ± 50 gramos por minuto por 3 pistolas. La distancia entre las pistolas de pulverización y el lecho de comprimidos era de aproximadamente de 8" (20 cm) a 11" (28 cm), y el volumen de aire era de 600 ± 200 ft³ por minuto ($17,1 \pm 5,7$ m³ por minuto) manteniéndose un diferencial de presión de bandeja a entre -0,1" (-0,25 cm) y -0,3" (-0,76 cm) de agua. Se ajustó la temperatura del suministro de aire a $80 \pm 10^\circ\text{C}$ para mantener una temperatura de escape de $41 \pm 3^\circ\text{C}$.

15 Cuando se completó la aplicación del recubrimiento transparente, se desconectaron el calentador y el suministro de aire y se extendió la cera de manera uniforme sobre el lecho móvil de comprimidos (tras alcanzar $\leq 37^\circ\text{C}$) con una velocidad de bandeja de 4 a 7 rpm. Se hicieron rotar los comprimidos durante 5 ± 1 minutos, y tras desconectar el suministro de aire y el ventilador de escape, se hicieron rotar los comprimidos durante unos 5 ± 1 minutos adicionales con una velocidad de bandeja de 4 a 7 rpm y un suministro de aire de 600 ± 200 ft³ por minuto ($17,1 \pm 5,7$ m³ por minuto). Se sacudió la bandeja hasta que la temperatura del lecho de comprimidos alcanzó $\leq 30^\circ\text{C}$.

20 Se usó una impresora offset basada en tinta Ackley para producir comprimidos impresos por las dos caras.

25 Se midió el perfil de disolución de las tres formulaciones según el protocolo de disolución descrito en el documento USP 26/NF 21, capítulo 711 usando un aparato USP 2 a una temperatura de aproximadamente 37°C , y a una velocidad de rotación de aproximadamente 75 r.p.m. El perfil de disolución de las formulaciones en las que se liberó al menos aproximadamente el 75% del HCl de la composición no más tarde de aproximadamente 30 minutos desde el inicio de la prueba se expone en la tabla 2.

Tabla 2

Tiempo (min.)	Comprimido de 30 mg	Comprimido de 60 mg	Comprimido de 90 mg
15	85,3	81,9	80,8
30	95,2	93,8	93,4
45	97,7	97,7	97,9
60	98,7	98,8	99,8

30 Se midió la uniformidad de contenido de las tres formulaciones según el documento USP 26/NF 21, capítulo 905, descrito en detalle anteriormente. La uniformidad de contenido y para cada una de las tres formulaciones se expone en la tabla 3.

Tabla 3

Envase	Comprimido de 30 mg		Comprimido de 60 mg		Comprimido de 90 mg	
	Media (10 comprimidos)	%DER	Media (10 comprimidos)	% DER	Media (10 comprimidos)	% DER
1 (inic.)	98,5	0,8	96,7	1,6	99,7	1,2
5	98,8	0,8	98,5	0,8	100,7	0,9
11	98,5	0,6	98,3	1,0	99,9	0,7
16	98,3	0,8	97,6	1,3	99,9	0,5
22	98,3	1,0	96,3	1,8	100,7	0,9
fin	98,0	0,6	95,8	1,9	99,3	0,8

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica que comprende
 - (a) desde el 10% hasta el 40% en peso de cinacalcet HCl;
 - (b) desde el 45% hasta el 85% en peso de al menos un diluyente; y
 - (c) desde el 1% hasta el 5% en peso de al menos un aglutinante;
 en la que el porcentaje en peso es respecto al peso total de la composición.
2. Composición según la reivindicación 1, que comprende además desde el 1% hasta el 10% en peso de al menos un disgregante, en la que el porcentaje en peso es respecto al peso total de la composición.
3. Composición según la reivindicación 1, que comprende además desde el 0,05% hasta el 5% de al menos un aditivo elegido de deslizantes, lubricantes y adherentes, en la que el porcentaje en peso es respecto al peso total de la composición.
4. Composición según la reivindicación 1, que comprende desde el 0,05% hasta el 1,5% en peso de al menos un deslizante.
5. Composición según la reivindicación 1, que comprende desde el 0,05% hasta el 1,5% en peso de adherente.
6. Composición según la reivindicación 1, que comprende además al menos un componente elegido de lubricantes y materiales de recubrimiento transparentes y con color.
7. Composición según la reivindicación 1, en la que el cinacalcet HCl está en una forma elegida de polvos amorfos, partículas cristalinas, partículas de matriz y mezclas de cualquiera de las anteriores.
8. Composición según la reivindicación 1, en la que el cinacalcet HCl está en una forma elegida de partículas con forma de aguja, partículas con forma de varilla, partículas con forma de placa y mezclas de cualquiera de las anteriores.
9. Composición según la reivindicación 8, en la que el D_{50} de partícula de las partículas de cinacalcet HCl es menor de o igual a $50\ \mu\text{m}$.
10. Composición según la reivindicación 1, en la que la composición está en forma de gránulos.
11. Composición según la reivindicación 1, en la que la composición está en una forma elegida de comprimidos, cápsulas y polvos.
12. Composición según la reivindicación 10, en la que los gránulos tienen un D_{50} de gránulo medido usando un análisis granulométrico que oscila entre $50\ \mu\text{m}$ y $150\ \mu\text{m}$, preferiblemente entre $80\ \mu\text{m}$ y $130\ \mu\text{m}$.
13. Composición según la reivindicación 1, en la que el cinacalcet HCl está presente en una cantidad que oscila entre el 15% y el 20% en peso respecto al peso total de la composición.
14. Composición según la reivindicación 1, en la que el al menos un diluyente se elige de celulosa microcristalina, almidón y mezclas de los mismos.
15. Composición según la reivindicación 14, en la que la celulosa microcristalina está presente en una cantidad que oscila entre el 40% y el 75% en peso, y el almidón está presente en una cantidad que oscila entre el 5% y el 10% en peso, respecto al peso total de la composición.
16. Composición según la reivindicación 1, en la que el al menos un aglutinante es povidona.
17. Composición según la reivindicación 16, en la que la povidona está presente en una cantidad que oscila entre el 1% y el 5% en peso, respecto al peso total de la composición.
18. Composición según la reivindicación 1, en la que el al menos un disgregante es crosopovidona.
19. Composición según la reivindicación 18, en la que la crosopovidona está presente de manera intergranular, de manera intragranular, o una combinación de las mismas.
20. Composición según la reivindicación 1, en la que la composición comprende celulosa microcristalina y almidón en una razón en peso que oscila entre 1:1 y 15:1, preferiblemente en una razón en peso de 10:1.
21. Composición según la reivindicación 11 ó 28, en la que los gránulos dentro de la composición comprenden

celulosa microcristalina y almidón en una razón en peso que oscila entre 1:1 y 10:1, preferiblemente la razón en peso es 5:1.

22. Composición según la reivindicación 1, que comprende
- 5 (a) desde el 10% hasta el 40% en peso de cinacalcet HCl;
- (b) desde el 5% hasta el 35% en peso de almidón;
- (c) desde el 40% hasta el 75% en peso de celulosa microcristalina;
- (d) desde el 1% hasta el 5% en peso de povidona; y
- (e) desde el 1% hasta el 10% en peso de crospovidona;
- en la que el porcentaje en peso es respecto al peso total de la composición.
- 10 23. Composición según la reivindicación 22, que comprende además desde el 0,05% hasta el 1,5% en peso de dióxido de sílice coloidal respecto al peso total de la composición.
24. Composición según la reivindicación 22, que comprende además desde el 0,05% hasta el 1,5% en peso de estearato de magnesio respecto al peso total de la composición.
- 15 25. Composición según la reivindicación 1 ó 22, que comprende además desde el 1% hasta el 6% en peso de al menos un material de recubrimiento elegido de materiales de recubrimiento transparentes y con color respecto al peso total de la composición.
26. Composición según la reivindicación 1, en la que el cinacalcet HCl está presente en una cantidad terapéuticamente eficaz o una cantidad de dosificación eficaz para el tratamiento de al menos uno de hiperparatiroidismo, hiperfosfonia, hipercalcemia y cantidad elevada de productos de calcio-fósforo.
- 20 27. Composición según la reivindicación 26, en la que el hiperparatiroidismo se elige de hiperparatiroidismo primario e hiperparatiroidismo secundario.
28. Composición según la reivindicación 1, en la que la cantidad de dosificación eficaz o la cantidad terapéuticamente eficaz de cinacalcet HCl oscila entre 1 mg y 360 mg, preferiblemente entre 5 mg y 240 mg, más preferiblemente entre 20 mg y 100 mg, o se elige de 5 mg, 15 mg, 30 mg, 50 mg, 60 mg, 75 mg,
- 25 90 mg, 120 mg, 150 mg, 180 mg, 210 mg, 240 mg, 300 mg y 360 mg.
29. Uso de una cantidad de dosificación eficaz de una composición según la reivindicación 1, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un paciente que padece al menos una enfermedad elegida de hiperparatiroidismo, hiperfosfonia, hipercalcemia y cantidad elevada de productos de calcio-fósforo.
- 30 30. Uso según la reivindicación 29, en el que el paciente es un ser humano.
31. Uso según la reivindicación 29, en el que una cantidad de dosificación eficaz de la composición farmacéutica se elige de 5 mg, 15 mg, 30 mg, 50 mg, 60 mg, 75 mg, 90 mg, 120 mg, 150 mg, 180 mg, 210 mg, 240 mg, 300 mg y 360 mg.