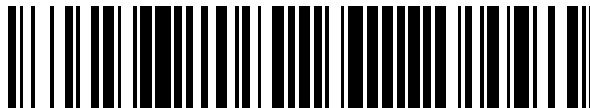


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 547 577**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.11.2012 E 12007638 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.07.2015 EP 2730279**

54 Título: **Formulaciones de liberación inmediata de cinacalcet**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.10.2015

73 Titular/es:

K.H.S. PHARMA HOLDING GMBH (100.0%)
Rheinstrasse 49
55218 Ingelheim am Rhein, DE

72 Inventor/es:

LEITÃO SILVA, GABRIEL;
CADONAU, STEPHANIE;
PAULO SIMÕES, SÉRGIO y
DRESCHER, CHRISTIAN

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 547 577 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

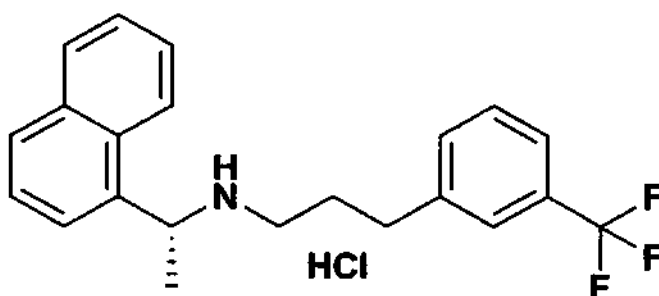
Formulaciones de liberación inmediata de cinacalcet

5 Introducción

El cinacalcet es un compuesto activo receptor de calcio que está aprobado para el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario que resulta del tratamiento de la insuficiencia renal crónica y para el tratamiento de hipercalcemia en pacientes con carcinoma de paratiroides.

10 El cinacalcet en la forma de su sal de adición de ácido clorhídrico (cinacalcet HCl) se comercializa con los nombres comerciales Mimpara® y Parareg® en Europa y Sensipar® en Estados Unidos.

15 En nombre químico del cinacalcet HCl es Clorhidrato de (R)-N-[1-(1-naftil)etil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propan-1-amina y tiene la siguiente estructura:



20 Una síntesis de cinacalcet se desvela en el documento de patente WO 96/12697. El proceso de preparación de la forma I polimórfica más estable de cinacalcet HCl se desvela en el documento de patente WO 2007/62147.

Los comprimidos comercializados en la actualidad con liberación inmediata del fármaco se describen básicamente en el documento de solicitud de patente WO 2005/034928.

25 Con el fin de encontrar ciertas solicitudes reguladoras, el documento de patente WO 2005/034928 enseña el uso de composiciones de cinacalcet HCl que comprenden:

- 30 (a) de un 10 % a un 40 % en peso de cinacalcet HCl
 (b) de un 45 % a un 85 % en peso de al menos un diluyente;
 (c) de un 1 % a un 5 % en peso de al menos un aglutinante;
 (d) de un 1 % a un 10 % en peso de al menos un agente disgregante; y
 (e) de un 0,05 % a un 5 % de al menos un aditivo elegido entre sustancias de deslizamiento, lubricantes, y sustancias adherentes; en las que el porcentaje en peso es con respecto al peso total de la composición.

35 La solicitud de patente WO 2005/034928 informa de una solubilidad muy baja de cinacalcet HCl en agua, entre 0,1 mg/ml y 1,6 mg/ml, dependiendo del valor de pH, dando como resultado una biodisponibilidad baja y limitando las opciones de formulación y administración disponibles para este compuesto.

40 El documento de patente WO 2005/034928 también desvela un proceso de preparación de formulaciones de cinacalcet, que indican varios "Controles Críticos del Proceso", es decir, parámetros tales como el nivel de agua, velocidad del impulsor y tasa de pulverización de agua (durante la granulación), y tiempo de mezcla, velocidad de prensado del comprimido, peso del comprimido, espesor, dureza y friabilidad (durante la compresión) etc., que se podrían adaptar con el fin de conseguir un resultado deseado (es decir, satisfacer las características de disolución de acuerdo con los patrones similares a 26/NF 21 de la USP, capítulo 711). Como se desprende de la solicitud, la composición cuantitativa de los comprimidos también es un parámetro crítico que se pretende adaptar dentro de los límites especificados.

45 De acuerdo con el documento de patente WO 2005/034928, las partículas de cinacalcet HCl pueden tener un D₅₀ menor o igual que aproximadamente 50 µm. sin embargo, la solicitud guarda silencio sobre cualquier implicación técnica relacionada con el tamaño de partícula de las partículas de cinacalcet HCl. Además, la solicitud guarda silencio sobre el D₅₀ del API que se usó realmente.

50 La solicitud de patente WO 2010/071689 sugiere métodos mecánicos para la reducción del tamaño de partícula del cinacalcet HCl cristalino con el fin de obtener tamaños de partícula con un D₅₀ menor o igual que 50 µm, pero también guarda silencio sobre cualquier consecuencia técnica al realizar esto, y menos aún de proporcionar

55

información alguna sobre el comportamiento de cinacalcet HCl cuando se formulan composiciones farmacéuticas.

El documento de patente WO 2010/034497 sugiere que el cinacalcet HCl micronizado es difícil de procesar y podría ser sensible a la oxidación. El Ejemplo 4 de la presente solicitud indica además que las formulaciones de acuerdo con el documento de patente WO 2005/034928 con cinacalcet HCl micronizado muestran características de disolución inferiores en comparación con las de cinacalcet HCl no micronizado con un D_{50} de 101 μm .

En conclusión, la técnica anterior enseña a usar preferentemente cinacalcet HCl con un D_{50} superior a 100 μm , pero guarda silencio sobre las implicaciones de los tamaños de partícula de cinacalcet HCl inferiores a 100 μm para la preparación de formulaciones farmacéuticas.

Por lo tanto, un objeto de la presente invención es la investigación de la correlación del tamaño de partícula de cinacalcet HCl y sus características de disolución.

De acuerdo con la enseñanza del documento de patente WO 2010/071689, la cristalización de cinacalcet HCl en condiciones controladas conduce a cristales grandes con forma de aguja, tal como se puede observar en la figura 1. La figura 2 ilustra una muestra de cinacalcet HCl micronizado.

Se ha encontrado que la disolución del API de cinacalcet HCl se ve muy influenciado por su D_{50} . Se observó una disminución de la tasa de disolución con un D_{50} decreciente (véase la figura 4).

Como resultado de esta observación, otro objeto de la presente invención es proporcionar un proceso de formulación que sea flexible con respecto al uso de cinacalcet HCl con tamaños de partícula inferiores a 100 μm .

Para obtener una autorización comercial para el desarrollo de un fármaco genérico, es esencial satisfacer varios requisitos reguladores. Entre ellos, la prueba de bioequivalencia es de gran importancia. La primera etapa en el objetivo de la bioequivalencia es acercarse al perfil de disolución *in vitro* de un producto existente en el mercado. Con el fin de realizar esto, es favorable establecer métodos y procesos que permitan la selección y uso de la sustancia activa y todos los ingredientes necesarios y la adaptación de los parámetros relevantes dentro de amplios intervalos. Por lo tanto, el proceso de formulación farmacéutica será flexible tanto sobre un amplio intervalo de carga de fármaco activo, como también con respecto a las cantidades cuantitativas de los excipientes a usar.

Todos los objetivos que se han mencionado anteriormente se han alcanzado mediante el proceso de formulación y las composiciones farmacéuticas que se describen en lo sucesivo en el presente documento y en las reivindicaciones. Se ha encontrado que las formulaciones ventajosas comprenden de un 5,1 % a un 7 % de uno o más aglutinantes.

Los aglutinantes tales como povidona generalmente no se usan en cantidades inferiores a un 0,5 %, debido al fallo de la actividad de unión. Por otro lado, las cantidades superiores a un 5 % son inusuales ya que la fuerte actividad de unión podría disminuir la disolución del comprimido. Ahora teniendo en cuenta que el cinacalcet HCl es extremadamente insoluble en agua, fue una gran sorpresa cuando los inventos de la presente invención encontraron que el cinacalcet HCl se puede formular con más de un 5 % de aglutinante sin influir en el perfil de disolución de la formulación resultante.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención comprenden adicionalmente

- (a) de un 15 % a un 50 % de cinacalcet HCl;
- (b) de un 33 % a un 80 % de una o más cargas;
- (c) de un 5,1 % a un 7 % de uno o más aglutinantes;

y pueden comprender otros ingredientes farmacéuticos tales como agentes disgregantes, sustancias de deslizamiento o lubricantes, en las que el porcentaje en peso es con respecto al peso total de la composición.

Se entenderá que los términos cargas, agentes disgregantes, alucinantes, lubricantes, sustancias de deslizamiento etc., incluyen un solo compuesto, pero también mezclas de compuestos.

La composición farmacéutica preferente es un comprimido. Los comprimidos se pueden preparar de acuerdo con procesos bien conocidos en la técnica.

El cinacalcet HCl usado en las composiciones farmacéuticas se prepara mediante procedimientos conocidos que se han indicado anteriormente, que presentan un tamaño de partícula con un D_{50} que varía de 5 μm a 95 μm . Preferentemente, el D_{50} varía de 5 μm a 45 μm . Más preferentemente, el D_{50} varía de 10 μm a 30 μm . Lo más preferentemente, el valor de D_{50} varía de 14 μm a 23 μm . El tamaño de partícula del cinacalcet HCl se mide de acuerdo con técnicas de dispersión de luz. La forma de cristal preferente es la forma I cristalina tal como se desvelan el documento de patente WO 2007/62147.

5 Algunas cargas o diluyentes farmacéuticamente aceptables incluyen almidón, celulosa microcristalina, fosfato dicálcico, lactosa, carbonato cálcico, carbonato de magnesio, sorbitol, manitol, sacarosa, dextrina, caolín, óxido de magnesio, sulfato cálcico, xilitol, isomalt, glucosa, fructosa, maltosa, ácidos tales como ácido cítrico, ácido tartárico, ácido fumárico, copolímeros tales como los de vinil pirrolidona y acetato de vinilo o los de polietilenglicol, y mezclas de los mismos. Algunos diluyentes preferentes son almidón de maíz pregelatinizado y celulosa microcristalina.

Algunos agentes aglutinantes farmacéuticamente aceptables incluyen povidona, hidroxipropil metilcelulosa, dihidroxi propilcelulosa, carboxil metilcelulosa sódica, y mezclas de los mismos. El aglutinante preferente es la povidona.

10 Algunos agentes disgregantes farmacéuticamente aceptables incluyen glicolato de almidón sódico, crospovidona, croscarmelosa sódica, y mezclas de los mismos. El agente disgregante preferente es el glicolato de almidón sódico.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención también pueden comprender sustancias de deslizamiento tales como dióxido de silicio coloidal.

15 Algunos agentes lubricantes farmacéuticamente aceptables incluyen estearato de magnesio, estearato cálcico, ácido esteárico, ácido esteárico, behenato de glicerilo, ácido hexanodioico, aceite vegetal hidrogenado estearil fumarato sódico y fumarato de glicerina. El agente lubricante preferente es el estearato de magnesio.

20 Los comprimidos de acuerdo con la invención pueden comprender adicionalmente excipientes farmacéuticamente aceptables habituales y se pueden revestir con película.

En general, el proceso de formulación comprende las siguientes etapas:

- 25 (a) La sustancia farmacológica, agentes aglutinantes, y partes de cargas y agentes disgregantes se mezclan y se combinan.
(b) La premezcla a continuación se granula en húmedo;
(c) Los gránulos húmedos se pasan a través de un tamiz;
(d) Los gránulos húmedos tamizados se secan y los gránulos secos se calibran;
30 (e) Las partes de cargas, agentes disgregantes y sustancias de deslizamiento restantes se mezclan y se tamizan para formar la fase externa.
(f) La mezcla de la fase externa se mezcla con los gránulos.
(g) El agente lubricante se tamiza y se combina con la mezcla de gránulos y la fase externa para formar la mezcla final que se usa para la producción de comprimidos.

35 De forma específica, el proceso de formulación comprende las siguientes etapas:

- (a) mezclar y combinar el cinacalcet HCl con povidona, almidón de maíz pregelatinizado comparte desde el grosor microcristalina y glicolato de almidón sódico;
40 (b) la premezcla se granula a continuación con agua.
(c) el granulado húmedo se pasa a través de un tamiz (1,4 mm);
(d) los gránulos se secan en una secadora de lecho fluido hasta que la pérdida en el secado es de aproximadamente un 3 %;
(e) los gránulos secos se calibran a través de un tamiz de 0,2 mm;
45 (f) las partes restantes de celulosa microcristalina y glicolato de almidón sódico y dióxido de silicio coloidal se mezclan y se tamizan a través de un tamiz de 0,1 mm para formar la fase externa;
(g) la mezcla de la fase externa se mezcla con los gránulos;
(h) el estearato de magnesio se combina con la mezcla de gránulos y la fase externa para formar la mezcla final que se usa para la producción de comprimidos.

50 Los gránulos preparados en la etapa (b) presentan un D_{50} que varía entre 50 μm y 150 μm , medido mediante análisis de tamiz de acuerdo con el documento de patente WO 2005/034928.

55 El perfil de disolución de las formulaciones se midió de acuerdo con protocolos de disolución convencionales (pala de USP, 37 °C +/- 0,5 °C, 75 rpm, HCl 0,05 N, 900 ml).

Ejemplo 1: Características de disolución de cinacalcet HCl

60 La distribución del tamaño de partícula de cinacalcet HCl se midió mediante análisis de difracción con láser, usando el equipo y procedimiento que se presentan en la tabla 1:

Tabla 1

Aparato	Mastersizer 2000 de Malvern (MALVERN INSTRUMENTS)
Técnica usada	Método de dispersión
Parámetros	- Lente: lente de Fourier (0,02 μm -2000 μm) - Longitud de onda de rayo láser: luz azul (aproximadamente 475 nm) y luz roja (aproximadamente 650 nm) - Unidad de muestra: Hydro 2000MU (A) - Modelo de análisis: polidisperso - Presentación: Húmeda convencional
Medio de dispersión	n-Hexano
Tensioactivo	Lecitina de Soja
Preparación de la muestra / Procedimiento	i) Preparar una solución de lecitina de soja en n-hexano (1 % en p/v). Esta solución se usará como medio de suspensión. ii) Humedecer una muestra de polvo con algunas gotas de medio de suspensión y mezclar con la ayuda de una espátula, hasta que todo el material esté húmedo. iii) Añadir más medios de suspensión (aproximadamente 40 ml-50 ml). iv) Homogeneizar la suspensión con agitación magnética v) Con agitación, tomar una cierta cantidad de material y colocarla en el equipo hasta un que se obtenga un oscurecimiento entre un 8 % y un 40 %.

200 mg de cinacalcet HCl de diferentes valores de D_{50} se depositaron en un recipiente que contenía 900 ml de medio de disolución (HCl 0,1 N) a 37,0 °C +/- 0,5 °C y se agitó a 75 rpm. Los resultados se presentan en la tabla 2 y en la figura 4.

5

Tabla 2

Tiempo (min)	$D_{50} = 89 \mu\text{m}$	$D_{50} = 82 \mu\text{m}$	$D_{50} = 20 \mu\text{m}$
	% de Disolución*		
0	0	0	0
15	87	90	24
30	98	96	52
45	99	98	74
60	100	98	86
* La tasa de disolución de $D_{50} = 89 \mu\text{m}$ después de 60 min se establece en un 100 %			

Los resultados muestran claramente que el cinacalcet HCl con un D_{50} muy bajo de 20 μm presenta una solubilidad mucho más baja, lo que indica que la solubilidad de cinacalcet HCl disminuye al disminuir el tamaño de partícula.

10

Ejemplos 2-5: Formulaciones farmacéuticas con cinacalcet HCl

Los comprimidos que contienen cinacalcet HCl se prepararon de acuerdo con el proceso que se muestra en la figura 3, usando el equipo y los ajustes usados en el proceso de preparación tal como se describe en la tabla 3.

15

Tabla 3

Etapa	Máquina/Descripción	Ajustes
Fase Interna - Mezcla para Granulación		
Mezcla (Granulación de la premezcla)	ERWEKA - Mezcladora de Doble Cono (escala de lab)	-
	Tiempo de mezcla	5 min – 10 min
Granulación	ERWEKA - Escala de lab	-
Granulación	Concentración de povidona	solución al 6 % en p/p
	Tiempo de granulación/mezcla	1 min – 5 min
	Tamaño de la rejilla (para tamizar los gránulos húmedos)	1,4 mm
Secado	GLATT - Mini-Glatt a escala de lab	-
	Temperatura del aire de entrada	40 °C - 55 °C
	Temperatura del producto	40 °C - 45 °C
	Presión del aire	0,1 MPa
Calibración de los gránulos	Cuchillos de Molino de Martillos	-
	Tamaño de la rejilla (para tamizar los gránulos secos)	0,2 mm
Mezcla (Excipientes externos)	ERWEKA - Mezcladora de Doble Cono (escala de lab)	-
	Tiempo de mezcla	10 min
Fase Externa / Lubricación		
Mezcla (Fase Externa)	ERWEKA - Mezcladora de Doble Cono (escala de lab)	-
	Tiempo de mezcla	15 min
Mezcla (Mezcla Final)	ERWEKA - Mezcladora de Doble Cono (escala de lab)	-
	Tamaño de la rejilla - para tamizar la fase externa/lubricantes	0,71 mm
	Tiempo de mezcla	3 min

La composición de la formulación resultante para un comprimido que comprende 30 mg de Cinacalcet se presentan en la tabla 4:

5

Tabla 4

Sustancias	Función	Ejemplos 2 y 3		Ejemplos 4 y 5	
		Porcentaje	Cantidad (mg)	Porcentaje	Cantidad (g)
cinacalcet HCl	Sustancia Farmacológica	18,4 %	33,1 *	44,0 %	33,1*
D ₅₀ (partícula de sustancia farmacológica)		Ejemplo 2: 23 µm Ejemplo 3: 14 µm		Ejemplo 4: 23 µm Ejemplo 5: 14 µm	
Almidón de Maíz Pregelatinizado (1500 - Colorcon)	Carga	30,0 %	54,0	23,0 %	17,3

Celulosa Microcristalina (FMC 102)	Carga	6,0 % (Int ¹)	10,8	5,0 % (Int ¹)	3,8
		27,6 % (Ext ¹)	49,4	10,0 % (Ext ²)	7,5
Povidona (Kollidon 25)	Aglutinante	6,0 %	10,8	6,0 %	4,5
Glicolato de Almidón Sódico	Disgregante	5,0 % (Int ¹)	9,0	5,0 % (Int ¹)	3,8
		6,0 % (Ext ²)	10,8	6,0 % (Ext ²)	4,5
Dióxido de Silicio Coloidal (Aerosil 200)	Sustancia de Deslizamiento	0,5 %	0,9	0,5 %	0,38
Estearato de Magnesio	Lubricante	0,5 %	0,9	0,5 %	0,38
	TOTAL	100,0 %	180	100,0 %	
* correspondiente a 30 mg de base libre de cinacalcet ¹) Fase intragranular ²) Fase extragranular					

Los comprimidos que contienen 60 mg y 90 mg de cinacalcet HCl se pueden preparar en consecuencia mediante la comprensión de la misma mezcla en comprimidos con un peso del comprimido doble o triple.

5 Características de la disolución de las composiciones farmacéuticas

La disolución *in vitro* de los comprimidos (30 mg) de acuerdo con los ejemplos 2 a 5 se analizó de acuerdo con la Ph. Eur. 2.9.3 y <711> de la USP - Método 2 (Aparato de Palas) con los ajustes tal como se presentan en la tabla 5.

Tabla 5

Equipo:	Variedad
Medio:	HCl 0,05 N
Volumen:	900 ml
Temperatura:	37.0 °C ± 0,5 °C
Velocidad de agitación:	75 rpm

10

Los perfiles de disolución de las formulaciones se presentan en la tabla 6 y en la figura 5. A diferencia de los experimentos de disolución con cinacalcet HCl sin formular con un tamaño de partícula muy pequeño, todas las composiciones sometidas a ensayo liberan al menos aproximadamente un 85 % del cinacalcet HCl de la composición en no más de 30 minutos desde el comienzo del ensayo. Además, la comparación con los productos originales Mimpara® de Francia (Referencia FR) y de Estados Unidos (Referencia US) mostró un perfil de disolución casi idéntico.

15

Tabla 6

	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5	Referencia FR	Referencia US
Tiempo (min)	% de Disolución					
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
5	43,1	49,9	38,5	43,5	51,4	49,7
10	83,7	91,9	76,1	79,1	84,2	87,4
15	92,9	100,2	90,8	90,1	95,1	95,4
20	95,5	102,3	97,3	95,1	99,1	99,4
30	97,2	104,1	102,1	98,7	98,3	99,2

ES 2 547 577 T3

45	98,2	104,7	103,4	99,8	98,0	100,3
60	98,7	105,1	103,6	99,9	99,7	100,9

Ensayo de estabilidad de las composiciones farmacéuticas

- 5 Los comprimidos del ejemplo 3 se almacenaron durante un periodo de 1 mes en condiciones convencionales de temperatura acelerada y humedad relativa (40 °C/75 % de HR) y a continuación se analizaron para perfil de ensayo e impureza. Las condiciones para la determinación del ensayo y la pureza por HPLC se hicieron de acuerdo con la tabla 8.

Columna analítica:	Luna C5 (5 µm, 250 mm * 4,6 mm)
Fase móvil A:	Acetonitrilo
Fase móvil B:	Acetato de Amonio 0,02 M
Caudal:	1,0 ml/min
Temperatura del horno de columna:	30 °C
Longitud de onda de detección:	220 nm

- 10 Gradiente:

Tabla 7

Tiempo	% de A	% de B
0	55	45
20	70	30
25	70	30
33	95	5"

- 15 No se observó influencia de la temperatura o de la humedad en el perfil de impureza de los comprimidos. Adicionalmente, parece que no hay influencia del oxígeno en la estabilidad de la formación, tal como se desprende de los resultados de los experimentos con matraces abiertos en comparación con matraces cerrados (véase la tabla 8).

Tabla 8

	Especificación	tiempo = 0	tiempo = 1 mes	
			matraz cerrado	matraz abierto
Impurezas totales (HPLC)	NMT 0,5 %	≤ 0,1 %	≤ 0,1 %	≤ 0,1 %
Ensayo de Cinacalcet HCl (HPLC)	95,0 % – 105,0 %	99,3 %	99,0 %	99,2 %

- 20 En conclusión, las presentes formulaciones no presentaban degradación de la sustancia farmacológica, por lo tanto una buena estabilidad, lo que indica la solidez del presente proceso de formulación y composiciones farmacéuticas.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica, que comprende:

- 5 (a) de un 15 % a un 50 % en peso de cinacalcet HCl;
 (b) de un 30 % a un 80 % en peso de una o más cargas;
 (c) de un 5,1 % a un 7 % en peso de uno o más aglutinantes;

10 y opcionalmente uno o más agentes disgregantes, una o más sustancias de deslizamiento y/o uno o más lubricantes o uno u otros excipientes farmacéuticamente aceptables más, en los que el porcentaje de peso es con respecto al peso total de la composición.

2. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende:

- 15 (b) de un 35 % a un 70 % en peso de una o más cargas.

3. Composición farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, que comprende adicionalmente:

- 20 (d) de un 10,1 % a un 15 % en peso de uno o más agentes disgregantes.

4. Composición farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, que comprende:

- 25 (a) de un 18 % a un 45 % en peso de cinacalcet HCl;
 (b) de un 35 % a un 64 % en peso de una o más cargas;
 (c) de un 5,1 % a un 7 % en peso de uno o más aglutinantes;
 (d) de un 10,1 % a un 12 % en peso de uno o más agentes disgregantes.

5. Composición farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende:

- 30 (a) de un 18 % a un 20 % en peso de cinacalcet HCl;
 (b) de un 60 % a un 64 % en peso de una o más cargas;
 (c) de un 5,1 % a un 7 % en peso de uno o más aglutinantes;
 (d) de un 10,1 % a un 12 % en peso de uno o más agentes disgregantes.

35 6. Composición farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende:

- 40 (a) de un 41 % a un 44 % en peso de cinacalcet HCl;
 (b) de un 35 % a un 40 % en peso de una o más cargas;
 (c) de un 5,1 % a un 7 % en peso de uno o más aglutinantes
 (d) de un 10,1 % a un 12 % en peso de uno o más agentes disgregantes.

7. Composición farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones 3 a 6, que comprende:

- 45 (d) de un 10,5 % a un 11,5 % en peso de uno o más agentes disgregantes.

8. Composición farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende una fase intragranular, que comprende

- 50 (a) de un 18 % a un 20 % en peso de cinacalcet HCl;
 (b') de un 30 % a un 40 % en peso de una o más cargas;
 (c) de un 5,1 % a un 7 % en peso de uno o más aglutinantes;
 (d) de un 5 % a un 6 % en peso de uno o más agentes disgregantes;

y una fase extragranular, que comprende

- 55 (b'') de un 25 % a un 28 % en peso de una o más cargas;
 (d'') de un 5 % a un 6 % en peso de uno o más agentes disgregantes;
 (e) de un 0,2 % a un 1 % en peso de una o más sustancias de deslizamiento.

60 9. Composición farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende una fase intragranular, que comprende

- 65 (a) de un 41 % a un 44 % en peso de cinacalcet HCl;
 (b') de un 25 % a un 30 % en peso de una o más cargas;
 (c) de un 5,1 % a un 7 % en peso de uno o más aglutinantes;
 (d') de un 5 % a un 6 % en peso de uno o más agentes disgregantes;

y una fase extragranular, que comprende

- (b'') de un 8 % a un 12 % en peso de una o más cargas;
- (d'') de un 5 % a un 6 % en peso de uno o más agentes disgregantes;
- (e) de un 0,2 % a un 1 % en peso de una o más sustancias de deslizamiento.

5

10. Composición farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, que comprende:

- (c) de un 5,5 % a un 6,5 % en peso de uno o más aglutinantes.

10

11. Composición farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, que comprende:

- (f) de un 0,2 % a un 1,5 % en peso de uno o más lubricantes.

15

12. Composición farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, en la que las partículas de cinacalcet HCl presentan un D_{50} que varía de 5 μm a 95 μm , que varía preferentemente de 5 μm a 45 μm , que varía más preferentemente de 10 μm a 30 μm , que varía incluso más preferentemente de 14 μm a 23 μm .

20

13. Proceso para la preparación de una composición farmacéutica que comprende cinacalcet HCl de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, que comprende las siguientes etapas:

- (a) Mezclar cinacalcet HCl, los agentes aglutinantes, una parte de las cargas y una parte de los agentes disgregantes para formar una fase intragranular;
- (b) Granular en húmedo la fase intragranular para formar gránulos húmedos;
- (c) Tamizar los gránulos húmedos;
- (d) Secar los gránulos húmedos y calibrar los gránulos secos;
- (e) Mezclar y tamizar las partes restantes de las cargas y de los agentes disgregantes con las sustancias de deslizamiento para formar una fase extragranular;
- (f) Combinar la fase extragranular con los gránulos secos;
- (g) Tamizar los lubricantes y mezclarlos con la mezcla de gránulos secos y la fase extragranular para formar la mezcla final que se usa para la producción de los comprimidos.

25

30



FIG 1: cristales de cinacalcet HCl



**FIG 2: cristales de cinacalcet HCl
después de micronización**

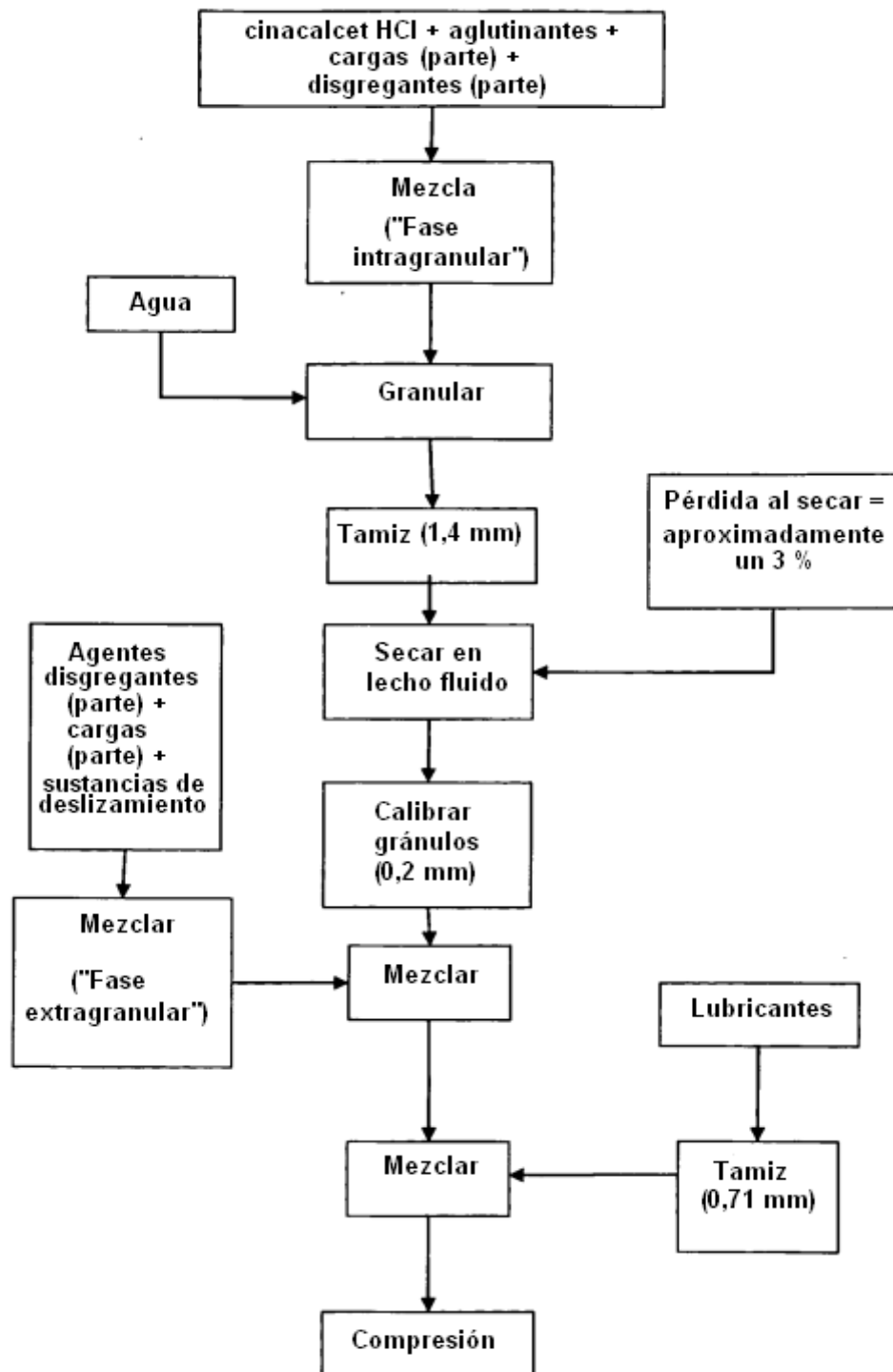


FIG 3: Diagrama de flujo del proceso de formulación farmacéutica

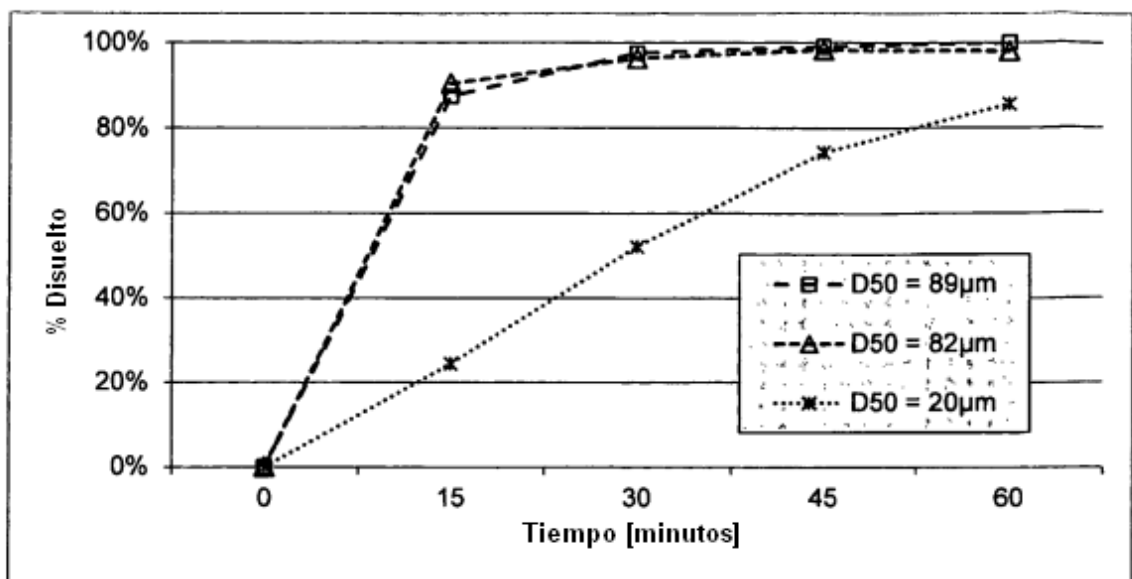


FIG 4: Ensayos de disolución in vitro de cinacalcet HCl - API

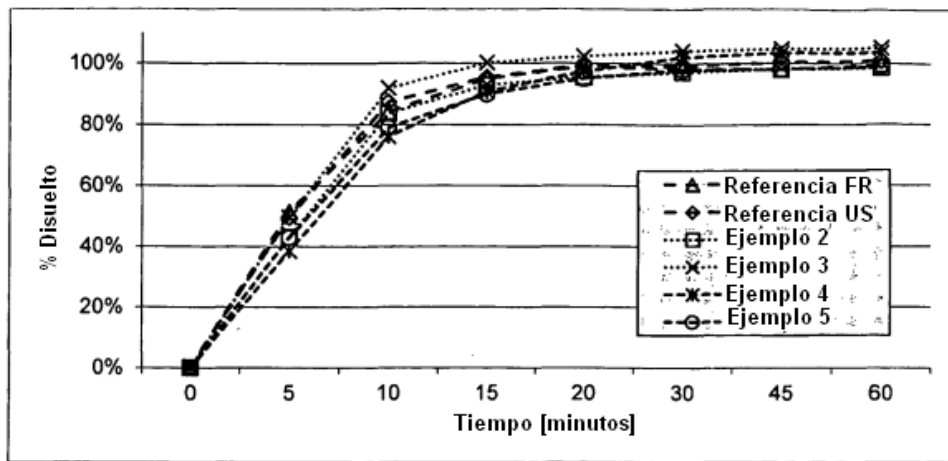


FIG 5: Ensayos de disolución in vitro de composiciones farmacéuticas con cinacalcet HCl