

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 655 435**

51 Int. Cl.:

A61K 31/135 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61P 5/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.09.2004 E 14163366 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.10.2017 EP 2821067**

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

30 Prioridad:

12.09.2003 US 502219 P

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

20.02.2018

73 Titular/es:

**AMGEN INC. (100.0%)
One Amgen Center Drive
Thousand Oaks, CA 91320-1799, US**

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

Observaciones :

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques
o Bemerkungen) en el folleto original publicado
por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 655 435 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

5 **Campo técnico**

Se conocen en la técnica compuestos activos en receptores de calcio. Un ejemplo de un compuesto activo en receptores de calcio es cinacalcet HCl, que se describe, por ejemplo, en la patente estadounidense n.º 6.001.884. Tales compuestos activos en 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 de menos 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 de aproximadamente 1, la solubilidad disminuye hasta aproximadamente 0,1 mg/ml. Una solubilidad tan limitada puede reducir el número de opciones de formulación y de administración disponibles para estos compuestos activos en receptores de calcio. La solubilidad en agua limitada puede dar como resultado también una baja biodisponibilidad de los compuestos.

Existe por tanto la necesidad de maximizar la disolución del compuesto activo en receptores de calcio a partir de una forma farmacéutica, y potencialmente durante la exposición *in vivo*. Existe también la necesidad de mejorar la biodisponibilidad del compuesto activo en receptores de calcio durante la exposición *in vivo*.

La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende

25 (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, en la que el al menos un diluyente es una mezcla de celulosa microcristalina y almidón en una proporción en peso que oscila entre 1:1 y 15:1; y

30 desde el 1 % hasta el 5 % en peso de al menos un aglutinante, en la que el aglutinante se selecciona de povidona, hidroxipropilmetilcelulosa, dihidroxipropilcelulosa y carboximetilcelulosa de sodio;

en la que el porcentaje en peso es en relación con el peso total de la composición.

35 Determinadas realizaciones de la composición se definen en las reivindicaciones dependientes y también se describen más adelante.

El cinacalcet HCl también se denomina a continuación compuesto activo en receptores de calcio.

40 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 polimorfos, pseudopolimorfos, hábitos cristalinos, micromerítica y morfología de partículas.

45 La cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto activo en receptores de calcio en las composiciones divulgadas 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 el producto de calcio-fósforo en un sujeto. En algunas realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz de cinacalcet HCl en la composición divulgada 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.

50 Una composición farmacéutica de la invención puede comprender una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto activo en receptores de calcio, o una cantidad de dosificación eficaz del compuesto activo en receptores de calcio.

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

65 Alternativamente, una composición farmacéutica en la que dos o más dosificaciones unitarias, tales como en comprimidos, cápsulas y similares, se requieren para administrar una cantidad eficaz del compuesto activo en

receptores de calcio puede administrarse 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 determinar la dosis eficaz para un sujeto individual, para desensibilizar a un sujeto individual frente a efectos secundarios potenciales, para permitir el reajuste eficaz de la dosificación o el agotamiento 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 divulgada en el presente documento oscila entre 1 mg y 360 mg a partir 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 o 360 mg a partir de una forma farmacéutica unitaria.

En algunas realizaciones de la presente invención, las composiciones divulgadas en el presente documento comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de cinacalcet HCl para el tratamiento de hiperparatiroidismo, tal como hiperparatiroidismo primario e hiperparatiroidismo secundario, hiperfosfatemia, hipercalcemia y producto de calcio-fósforo elevado. El cinacalcet HCl está presente en una cantidad que oscila entre el 10 % y el 40 %, o entre el 10 % y el 30 % en peso en relación con el peso total de la composición.

Las composiciones de la invención pueden contener uno o más principios activos además del compuesto activo en receptores de calcio. El principio activo adicional puede ser otro compuesto activo en receptores de calcio, o puede ser un principio activo que tiene una actividad terapéutica diferente. Los 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 usado en la composición está presente normalmente en forma de partículas. Estas partículas pueden tener un D_{50} de partícula de, por ejemplo, menor de o igual a aproximadamente 50 μm . Tal como se usa en el presente documento, el "D₅₀ de partícula" es el tamaño de partícula del principio farmacéutico activo en el percentil 50 de una distribución de tamaño de partícula. Según determinadas realizaciones de la invención, el principio farmacéutico activo en la formulación tiene un D_{50} de partícula que es menor que el D_{50} de gránulo de la formulación, que se comenta en detalle más adelante.

El D_{50} de partícula de las partículas de cinacalcet HCl puede determinarse por un experto habitual en la técnica usando técnicas de dispersión de 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 Malvern Mastersizer, que usa un láser para explorar una suspensión de partículas. Las partículas difractan la luz que llega a los detectores: las partículas más pequeñas difractan la luz a ángulos más grandes, mientras que las partículas más grandes difractan la luz a ángulos más pequeños. Las intensidades de luz observadas en cada detector se traducen en una distribución de tamaño de partícula basada en el diámetro de una esfera que tiene un volumen equivalente al de las partículas medidas.

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

Índice de refracción, muestra	1,630
Índice de absorción	0,1
Índice de refracción, dispersante	1,375
Modelo de análisis	Uso general, esférico
Sensibilidad de cálculo	Mejorada
Instantáneas y tiempo de la medición	20.000 instantáneas a lo largo de 20 segundos
Instantáneas y tiempo del fondo	20.000 instantáneas a lo largo de 20 segundos
Velocidad de agitación	1750 rpm

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

Se añade toda la suspensión que contiene el cinacalcet HCl hasta que se obtiene un intervalo de oscurecimiento adecuado que oscila entre aproximadamente el 10 y aproximadamente el 20 %. Se mide la muestra después de que el valor de oscurecimiento se haya estabilizado. Después de la medición, el sistema se drena y se enjuaga una vez con aproximadamente 170 ml de dispersante B, el dispersante B se drena, y la unidad de muestreo vuelve a llenarse con aproximadamente 170 ml de dispersante B. Las mediciones se repiten dos veces más con diferentes fracciones mezcladas. El mezclado se lleva a cabo en muestras grandes para obtener fracciones de tamaño de partícula representativas pequeñas de aproximadamente 15 mg de tamaño.

Los valores de oscurecimiento, $D(v,0,1)$, $D(v,0,5)$, $D(v,0,9)$ se calculan entonces a partir de estas mediciones. Se calcula también 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:

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

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

La composición divulgada 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. El D₅₀ de gránulo puede determinarse fácilmente por un experto habitual en la técnica usando técnicas de análisis con tamiz. Específicamente, el D₅₀ de gránulo se calcula según el siguiente procedimiento.

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

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

Antes del cálculo del tamaño de partícula, debe calcularse el intervalo de tamaño medio para cada tamiz y la bandeja inferior. Este tamaño medio de cada rejilla de tamiz representa el tamaño de partícula medio retenido sobre la rejilla. El tamaño medio de cada rejilla de tamiz se determina por el tamaño de orificio de la rejilla (límite inferior) y un tamaño de tamiz mayor (límite superior). En el caso de la rejilla de tamiz de 40 mesh, el tamaño de orificio de aproximadamente 1410 μm se usa como límite superior. La tabla 1 expuesta a continuación muestra el intervalo de tamaño de partícula de cualquier material retenido sobre cada rejilla y la media del intervalo de tamaño de partícula.

Tabla 1

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

La fracción de peso de cada tamiz se añade para generar una distribución de frecuencia acumulada que comienza desde la bandeja inferior hasta la rejilla de 40 mesh. Una vez que se genera la distribución de frecuencia acumulada, se determina el tamaño de partícula correspondiente al percentil 10 (D₁₀), percentil 50 (D₅₀) y percentil 90 (D₉₀). El tamaño de partícula del correspondiente percentil se determina por interpolación lineal entre dos datos consecutivos de la distribución de frecuencia acumulada. Por ejemplo, el tamaño de partícula del percentil 50 (D₅₀) se interpola por,

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

en donde,

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

d_n = media del intervalo de tamaño de partícula de la rejilla de tamiz donde aparece X_n (en mm);

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

5 d_{n+1} = media del intervalo de tamaño de partícula de la rejilla de tamiz donde aparece X_{n+1} (en mm).

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

10 Las composiciones divulgadas en el presente documento pueden estar en una forma elegida de, por ejemplo, comprimidos, cápsulas y polvos. Los comprimidos pueden prepararse prensando los gránulos para dar la forma de los comprimidos. Las cápsulas también pueden prepararse usando los gránulos.

15 La composición farmacéutica de la presente invención comprende al menos un diluyente en una cantidad del 45 al 85 % en peso, en la que el al menos un diluyente es una mezcla de celulosa microcristalina y almidón en una proporción en peso que oscila entre 1:1 y 15:1; y al menos un aglutinante en una cantidad del 1 al 5 % en peso, en la que el aglutinante se selecciona de povidona, hidroxipropilmetilcelulosa, dihidroximetilcelulosa y carboximetilcelulosa de sodio. La composición puede comprender además disgregantes, tales como crospovidona, almidón glicolato sódico, croscarmelosa de sodio, y mezclas de cualquiera de los anteriores. La composición farmacéutica puede comprender además 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 silicio coloidal, y mezclas de los mismos.

25 Los excipientes de la presente invención, pueden ser intragranulares, intergranulares, o mezclas de los mismos.

En la presente invención, la composición comprende celulosa microcristalina y almidón en una proporción en peso que oscila entre 1:1 y 15:1. Por ejemplo, en la composición, la proporción en peso de la celulosa microcristalina y almidón puede ser de 10:1.

30 La celulosa microcristalina puede estar presente en una cantidad que oscila entre el 40 % y el 75 % en peso en relación con el peso total de la composición. El almidón puede estar presente en una cantidad que oscila entre el 5 % y el 10 % en peso en relación con el peso total de la composición.

35 Las composiciones divulgadas en el presente documento pueden comprender además al menos un componente elegido de materiales de recubrimiento que se conocen en la técnica tales como, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa.

Determinadas composiciones pueden comprender además:

40 desde el 1 % hasta el 10 % en peso de al menos un disgregante;

en las que el porcentaje en peso es en relación con el peso total de la composición.

45 Las composiciones pueden comprender además desde el 0,05 % hasta el 5 % en peso, en relación con el 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, en relación con el peso total de la composición.

50 En otra realización, la composición divulgada 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;

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

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

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

en la que el porcentaje en peso es en relación con el peso total de la composición.

65 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 en relación con el 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 en relación con el peso total de la

composición.

5 La composición puede comprender además desde el 0,05 % hasta el 5 % en peso, en relación con el peso total de la composición, de al menos un aditivo elegido de dióxido de silicio 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 silicio coloidal, desde el 0,05 % hasta el 1,5 % de estearato de magnesio, desde el 0,05 % hasta aproximadamente el 1,5 % de talco, o mezclas de cualquiera de los anteriores. La composición puede comprender incluso adicionalmente desde el 1 % hasta el 6 % en peso de al menos un material de recubrimiento, en relación con el peso total de la composición.

10

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica que comprende
 - 5 (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, en la que el al menos un diluyente es una mezcla de celulosa microcristalina y almidón en una proporción en peso que oscila entre 1:1 y 15:1; y
 - 10 (c) desde el 1 % hasta el 5 % en peso de al menos un aglutinante, en la que el aglutinante se selecciona de povidona, hidroxipropilmetilcelulosa, dihidroxipropilcelulosa y carboximetilcelulosa de sodio;

en la que el porcentaje en peso es en relación con el peso total de la composición.
- 15 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 en relación con el 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 en relación con el peso total de la composición.
- 20 4. Composición según la reivindicación 1, que comprende además al menos un componente elegido de lubricantes y materiales de recubrimiento transparentes y de color.
- 25 5. Composición según la reivindicación 1, 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 de color en relación con el peso total de la composición.
- 30 6. Composición según la reivindicación 1, en la que el D_{50} de partícula de las partículas de cinacalcet HCl es menor de o igual a 50 μm .
7. Composición según la reivindicación 1, en la que la composición está en una forma elegida de gránulos, comprimidos, cápsulas y polvos.
- 35 8. Composición según la reivindicación 7, en la que los gránulos tienen un D_{50} de gránulo medido usando análisis con tamiz que oscila entre 50 μm y 150 μm .
9. Composición según la reivindicación 1, en la que el cinacalcet HCl está presente en una cantidad que oscila entre el 10 % y el 30 % en peso en relación con el peso total de la composición.
- 40 10. Composición según la reivindicación 9, 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, en relación con el peso total de la composición.
- 45 11. Composición según la reivindicación 1, en la que el al menos un aglutinante es povidona.
12. Composición según la reivindicación 1, en la que el al menos un disgregante es crospovidona.
- 50 13. Composición según la reivindicación 1 que comprende
 - (a) desde el 10 % hasta el 40 % en peso de cinacalcet HCl;
 - (b) desde el 5 % hasta el 10 % en peso de almidón;
 - 55 (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;
 - 60 en la que el porcentaje en peso es en relación con el peso total de la composición.
- 14 14. Composición según la reivindicación 13, que comprende además desde el 0,05 % hasta el 1,5 % en peso de dióxido de silicio coloidal en relación con el peso total de la composición.
- 65 15. Composición según la reivindicación 13, que comprende además desde el 0,05 % hasta el 1,5 % en peso

de estearato de magnesio en relación con el peso total de la composición.