

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 735 216**

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 18175497 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.04.2019 EP 3395339**

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

30 Prioridad:

12.09.2003 US 502219 P

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

17.12.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

Observaciones:

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

ES 2 735 216 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 que comprende cinacalcet HCl

Esta solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la solicitud de patente provisional estadounidense No° 60/502.219, presentada el 12 de septiembre de 2003.

- 5 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
- 10 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.
- 15 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*.

Un aspecto de la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende

- (a) del 10% al 40% en peso de cinacalcet HCl;
- 20 (b) del 45% al 85% en peso de al menos un diluyente seleccionado entre almidón, celulosa microcristalina, fosfato dicálcico, lactosa, sorbitol, manitol, sacarosa, metil-dextrinas y mezclas de los mismos;
- c) del 1 al 10% de al menos un desintegrante seleccionado entre crospovidona, glicolato de almidón sódico, croscarmelosa sódica y mezclas de los mismos;
- donde el porcentaje en peso es en relación con el peso total de la composición.

- 25 También se divulga en la presente al menos un compuesto activo en receptores de calcio combinado con al menos un portador farmacéuticamente aceptable. Ciertos ejemplos de la presente divulgación se refieren a una composición farmacéutica con un perfil de disolución definido.

- En el presente documento se divulga también un método para fabricar la composición farmacéutica para conseguir el perfil de disolución deseado, así como un método para tratar una enfermedad usando la composición farmacéutica. Además, ciertos ejemplos en la presente divulgación se refieren a un método para controlar la tasa de disolución de una formulación que comprende la composición farmacéutica.
- 30

- En el presente documento se divulga también una composición farmacéutica que comprende una cantidad de dosificación eficaz de al menos un compuesto activo en receptor de calcio y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, en el que la composición tiene un perfil de disolución en HCl 0,05 N, medido según un ensayo de disolución realizado en la United States Pharmacopeia (USP) – National Formulary (NF) (USP 26/NF 21), capítulo 711, usando un aparato USP 2 a una temperatura de 37°C ± 0,5°C, y a una velocidad de rotación de 75 rpm, que comprende una liberación de aproximadamente el 50% a aproximadamente el 125% de una cantidad objetivo del compuesto activo en receptor de calcio desde la composición antes de aproximadamente 30 minutos desde el inicio del ensayo.
- 35

- En el presente documento se divulga también una composición farmacéutica que comprende una cantidad de dosificación eficaz de al menos un compuesto activo en receptor de calcio y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, en la que la composición tiene un perfil de disolución en HCl 0,05 N, medido según un ensayo de disolución realizado en 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 rpm, que comprende una liberación de aproximadamente el 50% a aproximadamente el 125% de una cantidad objetivo del compuesto activo en receptor de calcio desde la composición antes de aproximadamente 30 minutos después del inicio del ensayo.
- 40
- 45

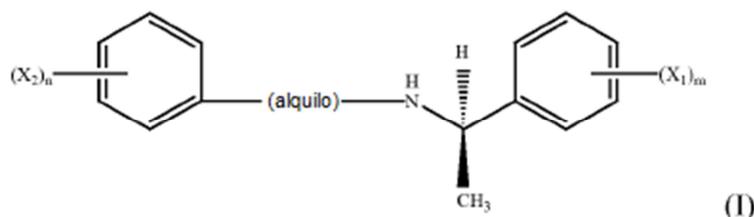
- En el presente documento se divulga también un método para controlar la velocidad de disolución de una formulación que comprende una cantidad de dosificación eficaz de un compuesto activo en receptor de calcio y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, en el que el método comprende producir la formulación en un granulador que tiene un volumen que oscila entre aproximadamente 1 l a aproximadamente 2.000 l, y contiene agua en un nivel de granulación que oscila entre aproximadamente el 10% a aproximadamente el 50% con relación al peso de los polvos secos en el granulador.
- 50

El compuesto activo en receptor de calcio útil en la presente divulgación puede ser un compuesto calcimimético o un compuesto calcifítico. Tal como se usa en el presente documento, la expresión "compuestos calcimiméticos" se

refiere a compuestos que se unen a un receptor de calcio, e inducen un cambio conformacional que reduce el umbral para la activación del receptor de calcio por el ligando endógeno Ca^{2+} , reduciendo de esta manera la secreción de la hormona paratiroidea ("PTH"). Estos compuestos calcimiméticos pueden considerarse también moduladores alostéricos del receptor de calcio. Tal como se usa en el presente documento, la expresión "compuestos calcilíticos" se refiere a compuestos que actúan como antagonistas de los receptores de calcio, y estimulan la secreción de PTH.

Los compuestos calcimiméticos y los compuestos calcilíticos útiles en la presente divulgación incluyen aquellos divulgados, por ejemplo, en la patente europea N° 933 354; las publicaciones internacionales números WO 01/34562, WO 93/04373, WO 94/18959, WO 95/11221, WO 96/12697, WO 97/41090; las patentes US números 5.981.599, 6.001.884, 6.011.068, 6.031.003, 6.172.091, 6.211.244, 6.313.146, 6.342.532, 6.363.231, 6.432.656 y la publicación de solicitud de patente US N° 2002/0107406.

En la presente divulgación, los compuestos activos en receptores de calcio se eligen de entre los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos



en la que:

20 X_1 y X_2 , que pueden ser idénticos o diferentes, son cada uno un radical elegido de entre radicales CH_3 , CH_3O , $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, Br, Cl, F, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , CF_3O , CH_3S , OH, CH_2OH , CONH_2 , CN, NO_2 , CH_3CH_2 , propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, acetoxi y acetilo, o dos X_1 pueden formar juntos una entidad elegida de entre anillos cicloalifáticos fusionados, anillos aromáticos fusionados y un radical metilendioxi, o dos X_2 pueden formar juntos una entidad elegida de entre anillos cicloalifáticos fusionados, anillos aromáticos fusionados y un radical metilendioxi; siempre que X_2 no sea un radical 3-t-butilo;

n oscila entre 0 a 5;

m oscila entre 1 a 5; y

el radical alquilo se elige de entre radicales alquilo C1-C3, que están opcionalmente sustituidos con al menos un grupo elegido de entre los grupos alquilo C1-C9 saturados e insaturados, lineales, ramificados y cíclicos, grupos dihidroindolilo y tiodihidroindolilo, y grupos 2-, 3- y 4-piperid(in)ilo; y los estereoisómeros de los mismos.

Los compuestos activos en receptores de calcio útiles en la presente divulgación pueden ser usados en forma de sales farmacéuticamente aceptables derivadas a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos. Las sales incluyen, pero no se limitan a, las siguientes: acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, benzenosulfonato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, digluconato, ciclopentanopropionato, dodecilsulfato, etanosulfonato, glucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactato, maleato, mandelato, metanosulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, palmoato, pectinato, persulfato, 2-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, salicilato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, tosilato, mesilato y undecanoato. Cuando los compuestos de la divulgación incluyen una función ácida tal como un grupo carboxi, entonces las sales farmacéuticamente aceptables para el grupo carboxi son muy conocidas para los expertos en la técnica e incluyen, por ejemplo, alcalinas, alcalinotérricas, de amonio, cationes de amonio cuaternario y similares. Para ejemplos adicionales de "sales farmacológicamente aceptables", véase anteriormente y Berge et al., J. Pharm. Sci. 66:1 (1977). En ciertos ejemplos divulgados en el presente documento pueden usarse sales de clorhidrato y sales de ácido metanosulfónico.

En algunos ejemplos divulgados en el presente documento, el compuesto activo en receptor de calcio puede elegirse de entre cinacalcet, es decir, N-(1-(R)-(1-naftil)etil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1-aminopropano, cinacalcet HCl y metanosulfonato de cinacalcet. El cinacalcet HCl y el metanosulfonato de cinacalcet pueden 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, micromeréticos y morfología de partículas.

La cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto activo en receptores de calcio en las composiciones divulgadas en el presente documento oscila entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 360 mg, por ejemplo entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 240 mg, o entre aproximadamente 20 mg y aproximadamente 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 aproximadamente 5 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 180 mg, aproximadamente 210 mg, aproximadamente 240 mg, aproximadamente 300 mg o aproximadamente 360 mg.

El compuesto administrado normalmente estará presente como un principio activo en una composición farmacéutica. Por tanto, una composición farmacéutica de la presente divulgación puede comprender una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto activo en receptores de calcio, o una cantidad de dosificación eficaz de al menos un compuesto activo en 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 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 al menos un compuesto activo en receptores de calcio divulgado en el presente documento incluye una cantidad inferior, igual o superior a 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, líquidos y similares, en la que una cantidad eficaz del al menos un compuesto activo en receptores de calcio se administra administrando una porción de la composición.

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 al menos un 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 aproximadamente 1 mg y aproximadamente 360 mg a partir de una forma farmacéutica unitaria, por ejemplo aproximadamente 5 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 180 mg, aproximadamente 210 mg, aproximadamente 240 mg, aproximadamente 300 mg o aproximadamente 360 mg a partir de una forma farmacéutica unitaria.

En algunas realizaciones de la presente invención, las composiciones de la invención comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de cinacalcet HCl para el tratamiento de hiperparatiroidismo, tal como hiperparatiroidismo primario e hiperparatiroidismo secundario, hiperfosfonia, hipercalcemia y producto de calcio-fósforo elevado. En ciertos ejemplos divulgados en el presente documento, el cinacalcet HCl puede estar presente en una cantidad que oscila desde aproximadamente el 1% hasta aproximadamente el 70%, tal como desde aproximadamente el 5% hasta aproximadamente el 40%, desde aproximadamente el 10% hasta aproximadamente el 30%, o desde aproximadamente el 15% hasta aproximadamente el 20%, en peso en relación con el peso total de la composición.

Las composiciones divulgadas en el presente documento 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 u otro compuesto activo en receptores de calcio que se puede usar 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 " D_{50} 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

5 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.

10 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.

15 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.

20 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 aproximadamente 50 µm y aproximadamente 150 µm, tal como entre aproximadamente 80 µm y aproximadamente 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.

25 Se añaden aproximadamente 100 g de muestra a un agitador de tamiz equipado con rejillas de 40 malla, 60 malla, 80 malla, 100 malla, 140 malla, 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.

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

35 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,

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

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 %).

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.

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.

El al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable puede ser elegido de entre, por ejemplo, diluyentes tales como almidón, celulosa microcristalina, fosfato dicálcico, lactosa, sorbitol, manitol, sacarosa, metil dextrinas; aglutinantes tales como povidona, hidroxipropilmetilcelulosa, dihidroximetilcelulosa y carboximetilcelulosa de sodio; y disgregantes, tales como crospovidona, almidón glicolato sódico, croscarmelosa de sodio, y mezclas de cualquiera de los anteriores. El al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable se puede seleccionar además 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 silicio coloidal, y mezclas de los mismos. En algunos ejemplos divulgados en el presente documento, el al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable se selecciona entre celulosa microcristalina, almidón, talco, povidona, crospovidona, estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal, dodecilsulfato sódico, y mezclas de cualquiera de los anteriores. Los excipientes de la presente invención, pueden ser intragranulares, intergranulares, o mezclas de los mismos.

En algunas realizaciones de la presente invención, la composición y/o los gránulos dentro de la composición pueden comprender celulosa microcristalina y almidón en una relación en peso que oscila desde aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 15:1. Por ejemplo, en la composición, la proporción en peso de la celulosa microcristalina y

el almidón puede oscilar desde aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 15:1, tal como aproximadamente 10:1, y en los gránulos dentro de la composición, la proporción en peso de la celulosa microcristalina y el almidón puede oscilar desde aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 10:1, tal como aproximadamente 5:1.

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

10 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.

Ciertas composiciones divulgadas en el presente documento pueden comprender:

- 15 (a) desde aproximadamente el 10% hasta aproximadamente el 40% en peso de un compuesto activo en receptor de calcio elegido de entre cinacalcet HCl y metanosulfonato de cinacalcet;
- (b) desde aproximadamente el 45% hasta aproximadamente el 85% en peso de al menos un diluyente;
- (c) desde aproximadamente el 1% hasta aproximadamente el 5% en peso de al menos un aglutinante; y
- (d) desde aproximadamente el 1 % hasta aproximadamente 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.

20 Las composiciones pueden comprender además desde aproximadamente el 0,05 % hasta el aproximadamente 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 aproximadamente el 1 % hasta aproximadamente el 6 % en peso de al menos un material de recubrimiento, en relación con el peso total de la composición.

25 En otra realización, la composición divulgada en el presente documento comprende:

- (a) desde aproximadamente el 10 % hasta aproximadamente el 40 % en peso de cinacalcet HCl;
- (b) desde aproximadamente el 5 % hasta aproximadamente el 10 % en peso de almidón;
- (c) desde aproximadamente el 40 % hasta aproximadamente el 75 % en peso de celulosa microcristalina;
- (d) desde aproximadamente el 1 % hasta aproximadamente el 5 % en peso de povidona; y
- 30 (e) desde aproximadamente el 1 % hasta aproximadamente el 10 % en peso de crospovidona;

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

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

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

45 Tal como se ha mencionado anteriormente, las composiciones de ciertos ejemplos divulgados en el presente documento tienen un perfil de disolución que da lugar a que desde aproximadamente el 50% hasta aproximadamente el 125% de una cantidad objetivo del compuesto activo en receptores de calcio se libere de la composición antes de aproximadamente 30 minutos desde el inicio de un ensayo de disolución que se lleva a cabo en HCl 0.05 N en un aparato U.S.P. 2 a una temperatura de 37 °C ± 0.5 °C a una velocidad de rotación de 75 rpm.

50 El ensayo de disolución se realiza usando un aparato USP 2, y según el protocolo de disolución descrito en USP

26/NF 21, capítulo 711. Según este ejemplo que utiliza este protocolo de disolución, un volumen indicado del medio de disolución ($\pm 1\%$) se coloca en un recipiente del aparato USP 2, el aparato se ensambla, el medio de disolución se equilibra a $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0.5\text{ }^{\circ}\text{C}$, el termómetro se retira, la forma de dosificación se coloca en el recipiente y se mide la cantidad de principio farmacéutico activo que es liberada en función del tiempo.

- 5 Según otra realización de la invención, un volumen indicado del medio de disolución es colocado en el recipiente del aparato USP 2, el aparato es ensamblado, el medio de disolución es equilibrado a aproximadamente 37°C , el termómetro es retirado, la forma de dosificación es colocada en el recipiente y se mide la cantidad de principio farmacéutico activo que es liberada en función del tiempo.

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

15 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. Según este protocolo, la uniformidad del contenido es determinada midiendo la cantidad de principio farmacéutico activo en 10 muestras de unidades de dosificación, y calculando si la cantidad de principio farmacéutico activo en todas las muestras de unidades de dosificación está o no dentro del intervalo del 85% al 115% de la cantidad objetivo. Si una muestra de unidades 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 (RSD), que es la desviación estándar de la muestra expresada como un porcentaje de la media, no es superior al 6%, entonces se analizan 20 unidades de dosificación adicionales. Después de tratar al menos 30 unidades de dosificación, el requisito de uniformidad del contenido se cumple si no hay más de una muestra de dosificación 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 RSD de al menos 30 unidades de dosificación no excede el 7,8%.

25 En ciertos ejemplos, el perfil de disolución de las composiciones divulgadas en el presente documento puede resultar, por ejemplo, en al menos una liberación de aproximadamente el 50%, al menos aproximadamente el 70%, al menos aproximadamente el 75%, o al menos aproximadamente el 85%, de la cantidad objetivo del compuesto activo en receptor de calcio desde la composición antes de aproximadamente 30 minutos desde el inicio del ensayo. En ciertos ejemplos, el perfil de disolución de las composiciones divulgadas en el presente documento puede comprender la liberación de como máximo aproximadamente el 125%, por ejemplo, como máximo aproximadamente el 115%, como máximo aproximadamente el 110% o como máximo aproximadamente el 100% de la cantidad objetivo del compuesto activo en receptor de calcio desde la composición antes de aproximadamente 30 minutos desde el inicio del ensayo. En ejemplos adicionales, el perfil de disolución de las composiciones divulgadas en el presente documento puede comprender la liberación de aproximadamente el 50% a aproximadamente el 125%, por ejemplo, de aproximadamente el 70% a aproximadamente el 110%, de la cantidad objetivo del compuesto activo en receptor de calcio desde la composición antes de aproximadamente 30 minutos desde el inicio del ensayo.

La presente divulgación se refiere también a un método para preparar una composición farmacéutica que comprende:

- 40 (a) formar un gránulo que comprende un compuesto activo en receptor de calcio y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable tal como se divulga en el presente documento; y
- (b) controlar el tamaño de partícula del gránulo de manera que de aproximadamente el 50% a aproximadamente el 125% de una cantidad objetivo de compuesto activo en receptor de calcio sea liberada desde la composición antes de aproximadamente 30 minutos desde el inicio de un ensayo en HCl 0,05 N según un ensayo de disolución realizado en un aparato USP 2 a una temperatura de $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, y una velocidad de rotación de 75 rpm.

La presente divulgación se refiere también a un método para preparar una composición farmacéutica que comprende:

- (b) formar un gránulo que comprende un compuesto activo en receptor de calcio y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable tal como se divulga en el presente documento; y
- 50 (b) controlar el tamaño de partícula del gránulo de manera que se libere de aproximadamente el 50% a aproximadamente el 125% de una cantidad objetivo de compuesto activo en receptor de calcio desde la composición antes de aproximadamente 30 minutos desde el inicio de un ensayo en HCl 0,05 N según un ensayo de disolución realizado en un aparato USP 2 a una temperatura de aproximadamente 37°C y una velocidad de rotación de aproximadamente 75 rpm.

55 El gránulo puede ser formado mediante cualquier proceso conocido, tal como granulación húmeda de alto cizallamiento, granulación húmeda a bajo cizallamiento, granulación en lecho fluido, granulación rotativa, esfertonización por extrusión, granulación en seco, compactación con rodillo, y similares.

El tamaño de partícula del gránulo de la composición puede ser controlado mediante diversos factores. En ciertas realizaciones de la presente invención, el tamaño de partícula del gránulo de la composición puede ser controlado mediante la cantidad de agua añadida a los materiales presentes en un granulador. Por ejemplo, puede conseguirse un tamaño de partícula deseado del gránulo cuando el granulador tiene un volumen que oscila entre aproximadamente 1 l a aproximadamente 1.200 l, tal como entre aproximadamente 65 l a aproximadamente 1.200 l, o entre aproximadamente 300 l a aproximadamente 800 l, y la cantidad de agua añadida oscila entre aproximadamente el 20% a aproximadamente el 40%, tal como entre aproximadamente el 30% a aproximadamente el 36%, con relación a la cantidad de polvos secos presentes en el granulador para formar los gránulos.

La velocidad de la punta del impulsor del granulador puede afectar también al tamaño de partícula de los gránulos. En algunas realizaciones, la velocidad de la punta del impulsor, medida en metros por segundo (m/s), puede variar de aproximadamente 5 m/s a aproximadamente 10 m/s, tal como de aproximadamente 7 m/s a aproximadamente 9 m/s.

La presente divulgación se refiere también a un método para preparar una composición farmacéutica que comprende

- (a) formar una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de partículas de un compuesto activo en receptor de calcio y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable tal como se divulga en el presente documento; y
- (b) controlar el tamaño de partícula del compuesto activo en receptor de calcio de manera que se libere de aproximadamente el 50% a aproximadamente el 125% de una cantidad objetivo del compuesto activo en receptor de calcio desde la composición antes de aproximadamente 30 minutos desde el inicio de un ensayo en HCl 0,05 N según un ensayo de disolución realizado en un aparato USP 2 a una temperatura de $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, y una velocidad de rotación de 75 rpm.

Los ejemplos adicionales en la presente divulgación se refieren a un método para preparar una composición farmacéutica que comprende

- (a) formar una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de partículas de un compuesto activo en receptor de calcio y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable tal como se divulga en el presente documento; y
- (b) controlar el tamaño de partícula del compuesto activo en receptor de calcio de manera que se libere de aproximadamente el 50% a aproximadamente el 125% de una cantidad objetivo del compuesto activo en receptor de calcio desde la composición antes de aproximadamente 30 minutos desde el inicio de un ensayo en HCl 0,05 N según un ensayo de disolución realizado en un aparato USP 2 a una temperatura de aproximadamente 37°C y una velocidad de rotación de aproximadamente 75 rpm.

El tamaño de las partículas es controlado durante la producción del principio farmacéutico activo, por ejemplo, mediante el uso de una etapa de molienda, o un proceso de cristalización controlado. Por ejemplo, el principio farmacéutico activo puede ser molido usando un molino de martillo de acero inoxidable con una rejilla de 5 mm y 12 martillos hacia adelante a una velocidad de molienda de 8.100 ± 100 rpm, con la velocidad de alimentación establecida a 90 ± 10 rpm.

La presente divulgación proporciona también un método para el tratamiento de una enfermedad o trastorno que puede ser tratada alterando la actividad del receptor de calcio de un sujeto. En algunos ejemplos, un método para el tratamiento de una enfermedad seleccionada entre hiperparatiroidismo, tal como hiperparatiroidismo primario e hiperparatiroidismo secundario, hiperfosfonia, hipercalcemia y cantidad elevada de producto de calcio-fósforo comprende administrar a un paciente, tal como un ser humano, una cantidad de dosificación eficaz de una composición farmacéutica que comprende un compuesto activo en receptores de calcio y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable tal como se divulga en el presente documento, en el que la composición tiene un perfil de disolución en HCl 0,05 N, medido según un ensayo de disolución realizado en un aparato USP 2 a una temperatura de $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, y a una velocidad de rotación de 75 rpm, que comprende la liberación de aproximadamente el 50% a aproximadamente el 125% de una cantidad objetivo del compuesto activo en receptor de calcio desde la composición antes de aproximadamente 30 minutos desde el inicio del ensayo.

Un ejemplo adicional en la presente divulgación se refiere a un método para el tratamiento de una enfermedad seleccionada entre hiperparatiroidismo, hiperfosfonia, hipercalcemia y una cantidad elevada de producto de calcio-fósforo comprende administrar a un paciente, tal como un ser humano, una cantidad de dosificación eficaz de una composición farmacéutica que comprende un compuesto activo en receptores de calcio y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable tal como se divulga en el presente documento; en el que la composición tiene un perfil de disolución en HCl 0,05 N, medido según un ensayo de disolución realizado en un aparato USP 2 a una temperatura de aproximadamente 37°C , y a una velocidad de rotación de aproximadamente 75 rpm, que comprende la liberación de aproximadamente el 50% a aproximadamente el 125% de una cantidad objetivo del compuesto activo en receptor de calcio desde la composición antes de aproximadamente 30 minutos desde el inicio del ensayo.

A continuación, se hará referencia a los siguientes ejemplos.

Ejemplos

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

	% en peso (p/p)	Comprimido 30 mg	Comprimido 60 mg	Comprimido 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
Estearato de magnesio	0,500	0,90	1,80	2,70
Dióxido de silicio coloidal (Silice anhidra coloidal) (Cab-O-Sil M5P)	0,500	0,90	1,80	2,70
Crospovidona (Polyplasdone XL)	3,000	5,40	10,80	16,20
Núcleo del comprimido	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	----	----	----	----
Opady® Clear (formador de película transparente)	1,500	2,70	5,40	8,10
Polvo de cera de carnauba	0,010	0,018	0,036	0,054
Tinte Opacode® (Negro) ²	----	----	----	----

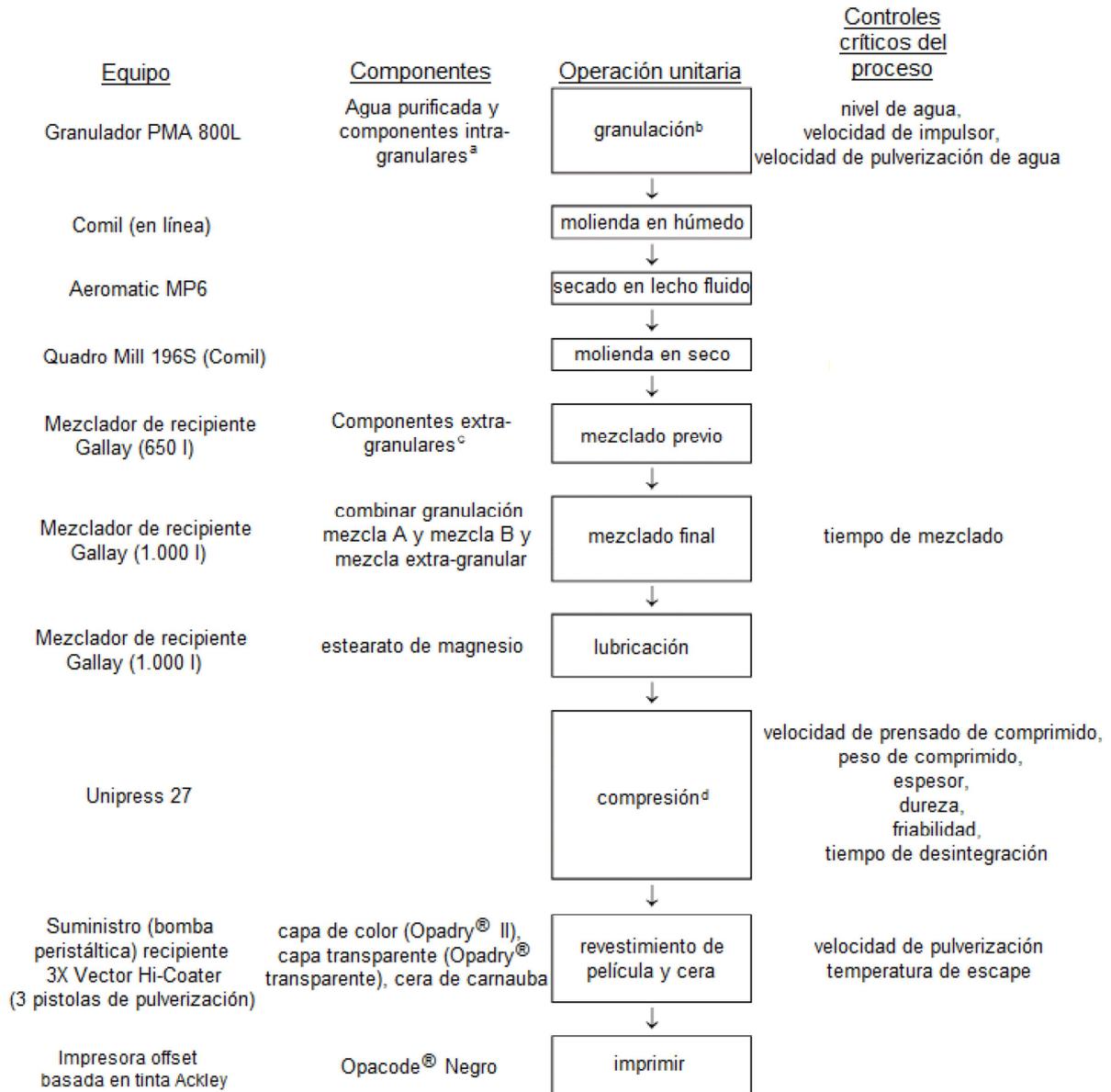
¹El agua purificada se eliminó durante el procesamiento.

²Se aplicaron cantidades traza al comprimido revestido.

5

Los comprimidos de 30, 60 y 90 mg se elaboraron según el diagrama de flujo de proceso representado a continuación.

ES 2 735 216 T3



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

^b De la etapa de granulación a la etapa de molienda en seco se repite para generar 2 cuencos de granulación en húmedo (Mezcla A y B).

^c Los componentes extra-granulares con celulosa microcristalina, crospovidona y dióxido de silicio coloidal

^d La dimensión de la herramienta depende del tamaño y de la resistencia del comprimido, (30 mg, forma plana ovalada de 6,0249 mm x 9,6520 mm (0,2372" x 0,3800"), 60 mg; plana ovalada modificada (doble radio) de 7,6200 mm x 12,1920 (0,3000" x 0,4800"), 90 mg; plana ovalada modificada (doble radio) de 8,6868 mm x 13,9192 mm (0,3420" x 0,5480"))

5 El proceso de granulación en húmedo se realizó en un granulador PMA 800L de alto cizallamiento con agua que servía como fluido de granulación. El HCl de cinacalcet y los excipientes de intra-granulación (almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina, povidona y crospovidona) se mezclaron en seco durante 1 a 2 minutos con un ajuste de velocidad de impulsor de 116 ± 10 rpm, seguido de granulación con entre el 30,0% y el 36,0% p/p de agua (según el tamaño del lote intra-granular; el objetivo era 34,9% p/p) con un ajuste de velocidad de impulsor a 116 ± 10 rpm y a una velocidad de corte lenta o rápida (el objetivo era baja velocidad). Durante el proceso de granulación, el agua se suministró a $9,8 \pm 0,5$ kg/min.

Después de la granulación, la mezcla se molió en húmedo usando un dispositivo Comil en línea equipado con una rejilla de abertura de 0,953 cm (0,375") y un ajuste de velocidad de impulsor a 1.400 ± 50 rpm. A continuación, la mezcla se descargó a un secador de lecho fluido.

5 Una vez completado el proceso de molienda en húmedo, la mezcla de granulación se secó en un secador Aeromatic MP6 de lecho fluido con un ajuste de la temperatura de entrada a $70^\circ \pm 5^\circ\text{C}$. Cuando la temperatura de salida alcanzó una temperatura entre 37°C y 41°C , se tomaron muestras para determinar los niveles de humedad por pérdida en el secado (LOD). Los gránulos se secaron hasta que los niveles de humedad promedio alcanzaron un valor comprendido entre 1,0% a 2,5%.

10 La mezcla de granulación seca se molió en un dispositivo Quadro Mill 196S (Comil) equipado con una rejilla con una abertura de 0,140 cm (0,055") a una velocidad del impulsor de 1.650 ± 50 rpm a un recipiente Gallay de 1.000 l.

A excepción del estearato de magnesio, los excipientes extra-granulares se mezclaron en un mezclador de recipiente Gallay de 650 l durante 7 ± 1 minutos a 12 ± 1 rpm. Esta mezcla se mezcló adicionalmente con la granulación molida en seco en un mezclador de recipiente Gallay de 1.000 l durante 15 ± 5 minutos a 12 ± 1 rpm, y a continuación durante 6 ± 1 minutos a 12 ± 1 rpm después de añadir estearato de magnesio para lubricación.

15 La mezcla lubricada final se comprimió en comprimidos que contenían 30, 60 o 90 mg del equivalente de la base libre de cinacalcet HCl activo usando una prensa de fabricación de comprimidos Unipress 27 ajustada a una velocidad de 2.000 ± 300 comprimidos por minuto y equipada con un alimentador de fuerza. Durante la operación de compresión, se controlaron, a intervalos determinados, los pesos de los comprimidos individuales (pesos objetivo de 180, 360 y 540 mg para los comprimidos de 30, 60 y 90 mg, respectivamente), el peso promedio de 10 comprimidos, la dureza y el espesor de los comprimidos.

20 La suspensión de revestimiento de color y la solución de revestimiento transparente se prepararon añadiendo lentamente Opadry® II (verde) u Opadry® Transparente a agua purificada mientras se mezclaba hasta la uniformidad (≥ 45 minutos). La suspensión de color y la solución transparente se des-airearon durante ≥ 45 minutos antes de iniciar el proceso de pulverización, y se usaron dentro de un tiempo límite predeterminado.

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

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

Se usó una impresora offset basada en tinta Ackley para producir comprimidos impresos en 2 caras.

40 El perfil de disolución de las tres formulaciones se midió según el protocolo de disolución descrito en 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 rpm. El perfil de disolución de las formulaciones en las que se liberó al menos aproximadamente el 75% del HCl de cinacalcet desde la composición antes de aproximadamente 30 minutos desde el inicio del ensayo se muestra 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

45 La uniformidad del contenido de las tres formulaciones se midió según USP 26/NF 21, capítulo 905, descrito en detalle anteriormente. La uniformidad del contenido y para cada una de las tres formulaciones se expone en la Tabla 3.

Tabla 3

Recipiente	Comprimido de 30 mg		Comprimido de 60 mg		Comprimido de 90 mg	
	Media (10 comprimidos)	%RSD	Media (10 comprimidos)	%RSD	Media (10 comprimidos)	%RSD
1 (inicio)	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. Una composición farmacéutica que comprende
 - (a) del 10% al 40% en peso de cinacalcet HCl;
 - (b) del 45% al 85% en peso de al menos un diluyente seleccionado entre almidón, celulosa microcristalina, fosfato dicálcico, lactosa, sorbitol, manitol, sacarosa, metil-dextrinas, y mezclas de los mismos;
 - (c) del 1 al 10% de al menos un desintegrante seleccionado entre crospovidona, glicolato de almidón sódico, croscarmelosa sódica, y mezclas de los mismos;
- 5 donde el porcentaje en peso es en relación con el peso total de la composición.
2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, donde al menos una unidad de dosificación de la composición

10 tiene un perfil de disolución en HCl 0.05 N, medido de acuerdo con un ensayo de disolución llevado a cabo en un aparato USP 2 a una temperatura de $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0.5\text{ }^{\circ}\text{C}$, y a una velocidad de rotación de 75 rpm, que comprende desde el 50% hasta el 125% de una cantidad objetivo del cinacalcet que se libera de la composición antes de aproximadamente 30 minutos desde el inicio del ensayo.
 3. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además desde el 0.05% hasta el 5% de al

15 menos un aditivo seleccionado entre deslizantes, lubricantes y adherentes, donde el porcentaje en peso es en relación con el peso total de la composición.
 4. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además al menos un ingrediente seleccionado

entre lubricantes y materiales de recubrimiento transparentes o de color.
 5. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además desde el 1% hasta el 6% en peso de

20 al menos un material de recubrimiento seleccionado entre materiales de recubrimiento transparentes y de color en relación con el peso total de la composición.
 6. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el D_{50} de partícula de las partículas de cinacalcet

HCl es inferior o igual a aproximadamente $50\text{ }\mu\text{m}$.
 7. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la composición se encuentra en forma de gránulos.
 8. La composición de acuerdo con la reivindicación 7, en la que los gránulos son prensados en la forma de un

25 comprimido, o en la que se fabrican cápsulas usando los gránulos.
 9. La composición de acuerdo con la reivindicación 7 o la reivindicación 8, en la que los gránulos tienen un D_{50} de

gránulo medido utilizando análisis con tamiz, que oscila desde $50\text{ }\mu\text{m}$ hasta $150\text{ }\mu\text{m}$.
 10. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además desde el 0,05 % hasta el 1,5 % en

30 peso de dióxido de silicio coloidal en relación con el peso total de la composición.
 11. La composición según la reivindicación 1, 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.
 12. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el cinacalcet HCl está presente en una cantidad de

35 dosificación eficaz para el tratamiento de al menos una de hiperparatiroidismo, hiperfosfonia, hipercalcemia y cantidad elevada de producto de calcio-fósforo.
 13. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que al menos un desintegrante es crospovidona.
 14. La composición de acuerdo con la reivindicación 13, en la que la crospovidona está presente intergranularmente,

intragranularmente o una combinación de las mismas.
 15. La composición de la reivindicación 1, que comprende además un material de recubrimiento que comprende

40 hidroxipropilmetilcelulosa.