

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 737 756**

51 Int. Cl.:

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 31/00 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/135 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.12.2013 PCT/EP2013/077523**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.06.2014 WO14096277**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.12.2013 E 13814126 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.05.2019 EP 2934485**

54 Título: **Composición de comprimido que comprende clorhidrato de cinacalcet**

30 Prioridad:

21.12.2012 WO PCT/EP2012/076732

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

15.01.2020

73 Titular/es:

**SYNTHON B.V. (100.0%)
Microweg 22
6545 CM Nijmegen, NL**

72 Inventor/es:

**MURPANI, DEEPAK y
VIVANCOS MARTÍNEZ, MARTA**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 737 756 T3

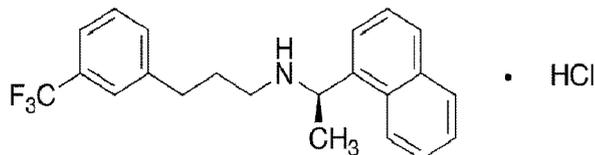
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

Composición de comprimido que comprende clorhidrato de cinacalcet

5 Antecedentes de la presente invención

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica, particularmente una composición de comprimido que comprende una alta carga de fármaco de clorhidrato de cinacalcet, teniendo biodisponibilidad mejorada.



10

El cinacalcet, que tiene la estructura química mostrada anteriormente, es un agente calcimimético y como tal aumenta la sensibilidad al calcio extracelular de los receptores de detección de calcio de la glándula paratiroides, llevando a niveles reducidos de hormona paratiroidea, calcio en suero y fosfato. Está indicado para el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario en pacientes con enfermedad renal crónica en diálisis.

15

La base libre de cinacalcet y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo se describen en la Solicitud de Patente Europea EP1203761.

20 Un producto farmacéutico que contiene clorhidrato de cinacalcet está aprobado en muchos países del mundo bajo la marca comercial Mimpara® (Amgen) en la UE y Sensipar® (Amgen) en los EE.UU. En general, los comprimidos de clorhidrato de cinacalcet comercializados comprenden 30, 60 o 90 mg de clorhidrato de cinacalcet.

25 El clorhidrato de cinacalcet es poco soluble en agua y tiene una solubilidad dependiente del pH. A un pH básico es prácticamente insoluble (<0,001 mg/ml). La solubilidad es de aproximadamente 1,6 mg/ml en un intervalo de pH de aproximadamente 3-5, sin embargo, a pH 1 la solubilidad disminuye a aproximadamente 0,1 mg/ml. En el estado de la técnica, se han hecho diversas propuestas sobre cómo formular este principio farmacéutico activo.

30 La formulación comercializada de clorhidrato de cinacalcet se describe en el documento WO2005034928. La composición de comprimido descrita en ese documento contiene clorhidrato de cinacalcet con una distribución de tamaño de partícula D_{50} menor o igual a 50 μm (véase el párrafo [021]) en una cantidad de aproximadamente el 18 % en peso basado en el peso total de la composición del comprimido (véanse los párrafos [019] y [057]).

35 El comprimido del documento WO2005034928 contiene una alta cantidad (es decir, el 70 % en peso) de diluyente entre otros excipientes farmacéuticos, teniendo un peso del comprimido de hasta 540 mg para la dosificación de comprimido de cinacalcet de 90 mg. La incorporación de una cantidad relativamente alta de excipientes (por ejemplo, diluyentes y disgregantes) en la formulación de una forma de dosificación oral sólida puede mejorar la velocidad de disolución de los principios farmacéuticos activos, especialmente aquellos que son relativamente hidrófobos y poco solubles en agua como el cinacalcet. Aumentar la cantidad de excipientes en la composición, sin embargo, conlleva una serie de inconvenientes. De forma destacable, el tamaño del comprimido aumentará significativamente causando problemas de cumplimiento del paciente. Además, la uniformidad del contenido puede ser problemática, así como pueden producirse problemas de estabilidad relacionados con la interacción del principio farmacéutico activo con uno o más de los excipientes.

45 El objetivo de la presente invención era, por lo tanto, superar las desventajas mencionadas anteriormente.

Descripción detallada de la presente invención

50 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene una alta cantidad de clorhidrato de cinacalcet que tiene una distribución de tamaño de partícula D_{90} igual a o menor que 30 μm , preferentemente igual a o menor que 25 μm , más preferentemente igual a o menor que 10 μm , exhibiendo un buen perfil de liberación de fármacos y biodisponibilidad. La composición de comprimido preferida tiene una alta carga de fármaco, un tamaño reducido y es bioequivalente en comparación con el comprimido disponible en el mercado.

55 En una realización, la presente invención se refiere a una composición de comprimido que comprende una dosis terapéuticamente eficaz de clorhidrato de cinacalcet que tiene una distribución de tamaño de partícula D_{90} igual a o menor que 30 μm , preferentemente igual a o menor que 25 μm , más preferentemente igual a o menor que 10 μm , en una cantidad del 40 % al 60 %, preferentemente del 45 % al 55 % en peso basado en el peso total de la composición, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

60

El valor D_{90} de la distribución del tamaño de partícula se define como el diámetro de partícula al cual el 90 % en

volumen de las partículas tiene un diámetro más pequeño que el diámetro que corresponde al valor D_{90} medido por difracción láser. Específicamente, se usó un Mastersizer de Malvern Instruments para determinar la distribución del tamaño de partícula.

- 5 El uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables para su uso de acuerdo con la presente invención pueden elegirse de, por ejemplo, diluyentes, aglutinantes, disgregantes, lubricantes y deslizantes.

10 Los diluyentes son cargas que se utilizan para aumentar el volumen de un comprimido o una cápsula. En general, combinando un diluyente con el principio farmacéutico activo, se da al producto final el peso y el tamaño adecuados para ayudar en la producción y el manejo. Los aglutinantes mantienen juntos los excipientes que están presentes en un comprimido. Los aglutinantes aseguran que los comprimidos y los gránulos puedan formarse con la resistencia mecánica deseada o requerida y dan volumen a los comprimidos de baja dosis activa. Los ejemplos adecuados de diluyentes para su uso de acuerdo con la presente invención incluyen almidón, almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina y fosfato de calcio, lactosa, sorbitol, manitol y sacarosa.

15 La composición del comprimido de la presente invención contiene preferentemente al menos un diluyente hidrófilo. Almidón, almidón pregelatinizado, lactosa, sorbitol, manitol y sacarosa son diluyentes hidrófilos adecuados.

20 En una realización preferida de la presente invención, el al menos un diluyente hidrófilo es almidón pregelatinizado.

La composición del comprimido de la invención comprende preferentemente:

- 25 a) del 30 % al 50 % de uno o más diluyentes en peso basado en el peso total de la composición;
b) al menos un aglutinante en una cantidad del 1 % al 5 % en peso basado en el peso total de la composición.

30 Los aglutinantes que son adecuados para su uso de acuerdo con la presente invención incluyen povidona, hidroxipropilmetilcelulosa, dihidroxipropilcelulosa y carboxil metilcelulosa sódica. Los aglutinantes se usan preferentemente en una cantidad del 1 % al 5 % en peso basado en el peso total de la composición. Un aglutinante preferido es povidona.

35 La composición del comprimido de la presente invención también puede contener un disgregante. Los disgregantes se añaden a la composición de comprimido para promover la división del comprimido en fragmentos más pequeños en un ambiente acuoso, aumentando de esta manera el área superficial disponible y promoviendo una liberación más rápida del principio farmacéutico activo. Los ejemplos adecuados de disgregantes para su uso de acuerdo con la presente invención incluyen crospovidona, glicolato sódico de almidón, croscarmelosa sódica y mezclas de cualquiera de los anteriores. Los disgregantes se usan preferentemente en una cantidad del 1 % al 10 % en peso basado en el peso total de la composición.

40 La composición del comprimido de la invención también puede contener un lubricante. Los lubricantes se usan generalmente para reducir la fricción de deslizamiento. En particular, para disminuir la fricción en la interfaz entre la superficie de un comprimido y la pared del troquel durante la eyección y para reducir el desgaste en los punzones y matrices. Los lubricantes adecuados para su uso de acuerdo con la presente invención incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, behenato de glicerilo, aceite vegetal hidrogenado y fumarato de glicerina. La composición del comprimido de la invención también puede contener un deslizante. Los deslizantes mejoran el flujo del producto al reducir la fricción interparticulada. Un ejemplo adecuado es el dióxido de silicio coloidal.

Los lubricantes y deslizantes se usan preferentemente en una cantidad total del 0,05 % al 5 % en peso basado en el peso total de la composición.

- 50 En una realización preferida, la composición del comprimido de la presente invención contiene los siguientes ingredientes, basados en el peso total de la composición:

- 55 a. Una dosis terapéuticamente eficaz de clorhidrato de cinacalcet en una cantidad del 45 % al 55 % en peso;
b. Celulosa microcristalina o almidón pregelatinizado o una mezcla de los mismos en una cantidad del 30 % al 50 % en peso;
c. Povidona en una cantidad del 1 % al 5 % en peso;
d. Crospovidona en una cantidad del 1 % al 10 % en peso; y
e. Del 0,05 % al 5 % en peso de un lubricante y un deslizante.

- 60 En una realización de la presente invención, la dosis terapéuticamente eficaz de clorhidrato de cinacalcet es de 30 mg, 60 mg o 90 mg.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables para su uso de acuerdo con la presente invención, pueden usarse solamente de forma intragranular, solamente de forma extragranular o ambas.

65 La presente invención se refiere además a una composición de comprimido como se describe anteriormente en el

presente documento, preparada por un proceso de granulación en húmedo, cuyo proceso comprende:

1. Mezclar clorhidrato de cinacalcet y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables para formar una mezcla;
2. Granular en húmedo la mezcla resultante;
3. Mezclar adicionalmente el granulado obtenido con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales para formar una mezcla adicional;
4. Comprimir la mezcla obtenida en la etapa (3) en un comprimido; y opcionalmente
5. Recubrir el comprimido.

La presente invención se refiere aún además a un granulado adecuado para fabricar una composición de comprimido como se describe anteriormente en el presente documento, preparada por un proceso de granulación en húmedo, cuyo proceso comprende:

1. Mezclar clorhidrato de cinacalcet y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables para formar una mezcla y
2. Granular en húmedo la mezcla resultante.

En una realización preferida, el granulado de la invención contiene un diluyente hidrófilo. Más preferentemente contiene almidón pregelatinizado y opcionalmente otros diluyentes hidrófilos. El almidón pregelatinizado es un excipiente que generalmente puede actuar como un diluyente pero también como un aglutinante que mejora la cohesión del granulado. Los presentes inventores han descubierto que sorprendentemente al añadir almidón pregelatinizado de forma intragranular a la presente formulación, se mejora el perfil de disolución. Esta mejora es significativa en comparación con otros diluyentes y aglutinantes conocidos. El almidón pregelatinizado crea un ambiente hidrófilo que facilita la desintegración de los comprimidos y mejora la disolución de Cinacalcet significativamente más que cualquier otro diluyente hidrófilo similar.

Los gránulos de la presente invención tienen normalmente una distribución de tamaño de partícula D_{50} de 200-300 μm .

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un granulado como se describe anteriormente en el presente documento en forma de una cápsula o un comprimido, preferentemente un comprimido.

Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden prepararse usando métodos y equipos convencionales bien conocidos en la técnica.

Las composiciones farmacéuticas (comprimidos) de la presente invención tienen una alta carga de clorhidrato de cinacalcet y muestran un perfil de disolución *in vitro* en donde al menos el 75 % del cinacalcet se libera a los treinta minutos cuando la composición se somete a un estudio de disolución en 900 ml de HCl 0,05 N (pH 1,3) usando un aparato USP II a 75 rpm a 37 °C. Preferentemente, al menos el 85 % del cinacalcet se libera de la composición farmacéutica a los treinta minutos y las composiciones de comprimidos de acuerdo con la presente invención son bioequivalentes *in vitro* e *in vivo* a los comprimidos de clorhidrato de cinacalcet disponibles en el mercado.

La Figura 1 muestra el perfil de disolución *in vitro* de composiciones de comprimidos de acuerdo con la presente invención en comparación con comprimidos disponibles en el mercado.

La presente invención se ilustra mediante los siguientes Ejemplos.

Ejemplos

Ejemplo 1

Se prepararon tres dosificaciones de comprimidos de clorhidrato de cinacalcet de una manera convencional como se describe más adelante en el presente documento y tienen las siguientes composiciones:

	% (p/p)	30 mg	60 mg	90 mg
<u>Intragranular</u>				
Clorhidrato de cinacalcet	50,860	33,06	66,12	99,18
Almidón pregelatinizado (Almidón 1500)	33,378	21,70	43,39	65,09
Crospovidona (Polyplasdone XL-10)	2,000	1,30	2,60	3,90
Povidona (Plasdone K29/32)	2,000	1,30	2,60	3,90
Agua purificada	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.

(continuación)

	% (p/p)	30 mg	60 mg	90 mg
<u>Extragranular</u>				
Celulosa microcristalina (Avicel PH102)	7,262	4,72	9,44	14,16
	% (p/p)	30 mg	60 mg	90 mg
Crospovidona (Polyplasdone XL)	3,000	1,95	3,90	5,85
Dióxido de silicio coloidal (sílice coloidal anhidra)	0,500	0,33	0,65	0,98
Estearato de magnesio	1,000	0,65	1,30	1,95
<u>Núcleo del comprimido</u>	100,000	65,00	130,00	195,00
Opadry II 85F210073	4,000	2,60	3,35	7,80
<u>Comprimido recubierto</u>	104,000	67,60	133,35	202,80

Ejemplo 2

Comprimidos de 90 mg de clorhidrato de cinacalcet

	% (p/p)	90 mg
<u>Intragranular</u>		
Clorhidrato de cinacalcet	50,09	99,18
Almidón pregelatinizado (Almidón 1500)	32,87	65,09
Crospovidona (Polyplasdone XL-10)	2,95	5,8
Povidona (Plasdone K29/32)	1,97	3,90
Agua purificada	c.s.	c.s.
<u>Extragranular</u>		
Celulosa microcristalina (Avicel PH102)	7,68	15,21
Crospovidona (Polyplasdone XL)	2,96	5,85
Dióxido de silicio coloidal (sílice coloidal anhidra)	0,49	0,98
Estearato de magnesio	0,98	1,95
<u>Núcleo del comprimido</u>	100,000	198,00
Opadry II, verde	4,000	7,92
<u>Comprimido recubierto</u>		205,92

5

Los comprimidos de 30, 60 y 90 mg del Ejemplo 1 y 2 se fabricaron de acuerdo con el proceso representado en la Figura 2.

10

La Figura 1 muestra los perfiles de disolución *in vitro* de comprimidos de clorhidrato de cinacalcet de 90 mg de acuerdo con la presente invención en comparación con los comprimidos de 90 mg Mimpara® disponibles en el mercado.

REIVINDICACIONES

1. Una composición de comprimido, que comprende:
- 5 a) una dosis terapéuticamente eficaz de clorhidrato de cinacalcet, que tiene una distribución de tamaño de partícula D_{90} igual a o menor de 30 μm en una cantidad del 45 % al 55 % en peso, basado en el peso total de la composición,
b) almidón pregelatinizado en una cantidad del 30 % al 50 % en peso, basado en el peso total de la composición;
y
10 c) al menos un aglutinante en una cantidad del 1 % al 5 % en peso, basado en el peso total de la composición.
2. Una composición de comprimido de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el clorhidrato de cinacalcet tiene una D_{90} igual o menor de 25 μm , preferentemente igual a o menor de 10 μm .
3. Una composición de comprimido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde la composición comprende además un disgregante en una cantidad del 1 % al 10 % en peso, basado en el peso total de la composición.
- 15 4. Una composición de comprimido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la composición comprende además un lubricante y un deslizante en una cantidad total del 0,05 % al 5 % en peso basado en el peso total de la composición.
- 20 5. Una composición de comprimido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, preparada mediante un proceso de granulación en húmedo, proceso que comprende:
- 25 1. mezclar clorhidrato de cinacalcet y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables para formar una mezcla;
2. granular en húmedo la mezcla resultante;
3. mezclar adicionalmente el granulado obtenido con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales para formar una mezcla adicional;
30 4. comprimir la mezcla obtenida en la etapa (iii) en un comprimido; y, opcionalmente,
5. recubrir el comprimido.
6. Una composición de comprimido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende, basándose en el peso total de la composición:
- 35 a) una dosis terapéuticamente eficaz de clorhidrato de cinacalcet en una cantidad del 45 % al 55 % en peso;
b) almidón pregelatinizado en una cantidad del 30 % al 50 % en peso;
c) povidona en una cantidad del 1 % al 5 % en peso;
40 d) crospovidona en una cantidad del 1 % al 10 % en peso; y
e) del 0,05 % al 5 % en peso de un lubricante y/o de un deslizante.
7. Una composición de comprimido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende, además, al menos un material de recubrimiento en una cantidad del 1 % al 6 % en peso, basado en el peso total de la composición.
- 45 8. Una composición de comprimido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la dosis terapéuticamente eficaz de clorhidrato de cinacalcet es de 30 mg, 60 mg o 90 mg.

Figura 1

Disolución (USP II, 75 rpm, HCl 0,05 N, pH 1,3) del comprimido de Cinacalcet HCl frente a Mimpara (comprimidos comercializados)

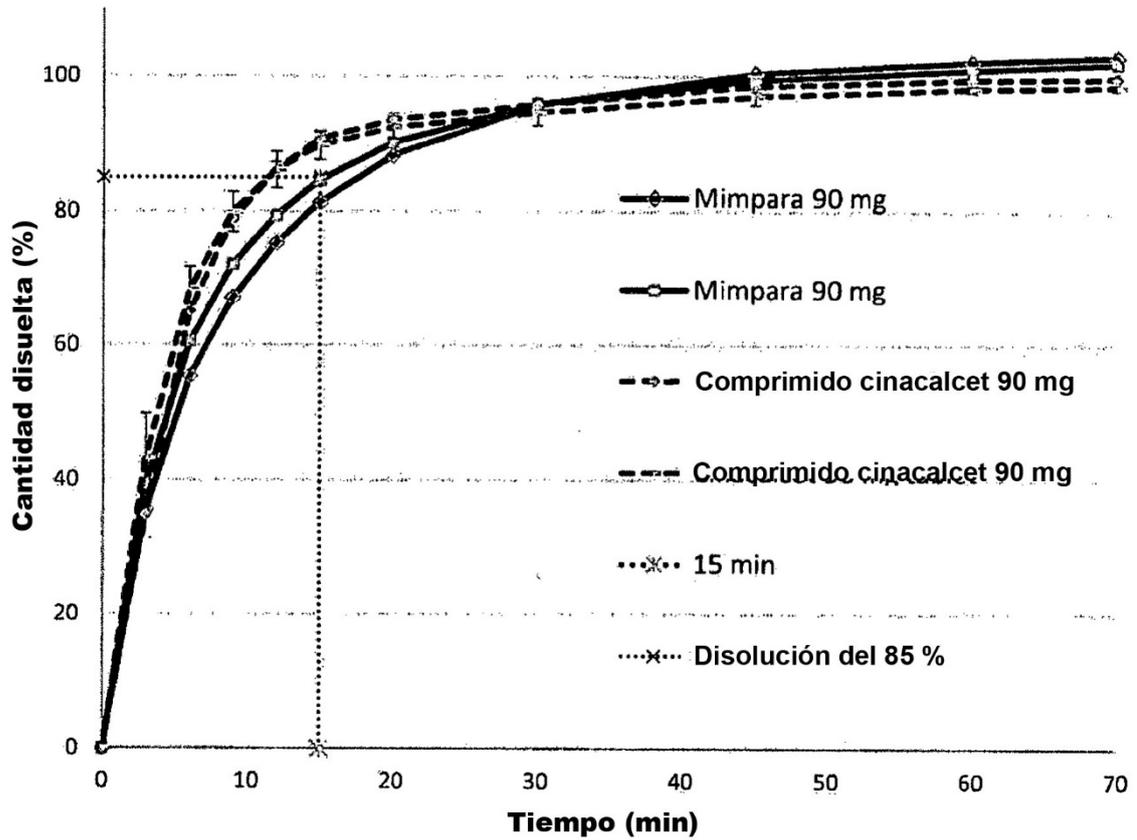


Figura 2

