(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 793 724**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/137 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.11.2011 PCT/US2011/062085**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **31.05.2012 WO12071535**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.11.2011 E 11794307 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.04.2020 EP 2642980**

(54) Título: **Formulación pediátrica**

(30) Prioridad:

23.11.2010 US 416662 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
16.11.2020

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

BI, MINGDA;
ALVAREZ-NUNEZ, FERNANDO y
ALVAREZ, FRANCISCO JAVIER

(74) Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 793 724 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 pediátrica

Campo de la invención

La presente invención se refiere a una formulación pediátrica de hidrocloruro de (*R*)-*N*-[-1-(1-naftil)-etil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propan-1-amina (en lo sucesivo denominado Cinacalcet HCl), y a un método de administración de la misma.

Antecedentes de la invención

Cinacalcet HCl es un modulador alostérico del receptor sensible al calcio y está aprobado para el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario (sHPT) en pacientes con ESRD (enfermedad renal en etapa terminal). Su función principal es reducir la PTH y el calcio tanto en pacientes con ESRD como con enfermedad renal crónica (CKD). Actualmente, Cinacalcet HCl se comercializa solo en forma de comprimido. Aunque el comprimido es una de las plataformas de administración de medicamentos más comunes, algunos pacientes, tales como los niños, con trastornos específicos, pueden tener problemas de cumplimiento al tomar esta forma de dosificación. Hace una década se creó una forma de dosificación de comprimido de disgregación oral (ODT) para estos pacientes. Esta forma de dosificación mejoró en gran medida el cumplimiento del paciente. Sin embargo, las tecnologías ODT requieren equipos específicos de fabricación y envasado, lo cual es caro. Además, la mayoría de las tecnologías ODT tienen una tasa de producción baja que aumenta aún más el coste de fabricación. Además, ODT es blando, higroscópico y difícil de manejar. Además, una forma de dosificación ODT puede no funcionar para todas las sustancias farmacológicas, especialmente para aquellas que muestran propiedades organolépticas desfavorables, tales como sabor amargo, olor fuerte, y adormecimiento. El documento WO2008/064202 describe composiciones farmacéuticas que comprenden Cinacalcet-HCl y dióxido de silicona coloidal. El documento WO2005/034928 describe composiciones farmacéuticas que comprenden Cinacalcet-HCl y alrededor de 0,05% a alrededor de 5% en peso, con respecto al peso total de la composición, de al menos un aditivo escogido de dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, talco y similares, y mezclas de cualquiera de los anteriores.

Por lo tanto, se necesitan nuevas formulaciones y una plataforma de administración de Cinacalcet HCl para mejorar el cumplimiento del paciente pediátrico. La presente invención cumple con esta y otras necesidades relacionadas.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona una cápsula de cubierta dura que contiene una formulación de polvo granular de Cinacalcet HCl. Esta formulación de polvo se puede rociar y mezclar con alimentos o bebidas, y después se puede administrar por vía oral a los pacientes pediátricos. Este modo de administración supera los problemas de cumplimiento en pacientes pediátricos asociados con la administración de formulaciones de comprimidos y cápsulas. Los estudios iniciales (véase la Tabla 2) encontraron que Cinacalcet HCl no podía ser rociado completamente fuera de las cápsulas. A veces, más del 50% de Cinacalcet HCl se retuvo en la cápsula, dando de ese modo como resultado una subdosificación grave de los pacientes. Los solicitantes han descubierto sorprendentemente que un agente antiadherente o deslizante, tal como el dióxido de silicio, cuando se mezcla en proporciones apropiadas con la formulación de polvo que contiene Cinacalcet HCl, puede reducir drásticamente la retención de fármaco en las cápsulas después del rociado, haciendo posible así el modo actual de administrar Cinacalcet HCl, en cantidad terapéutica, a pacientes pediátricos.

Por consiguiente, en un aspecto, esta invención se refiere a una formulación de polvo, comprendiendo el polvo una cantidad terapéuticamente eficaz de hidrocloruro de (*R*)-*N*-[-1-(1-naftil)etil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propan-1-amina mezclado con al menos alrededor de 2% a alrededor de 5% p/p de dióxido de silicio. Preferiblemente, la cantidad de dióxido de silicio está entre al menos alrededor de 3% a alrededor de 5% p/p. Más preferiblemente, la cantidad de dióxido de silicio está entre al menos alrededor de 4% a alrededor de 5% p/p. Lo más preferible, la cantidad de dióxido de silicio es alrededor de 5% p/p en peso en la formulación. Preferiblemente, la formulación de polvo está en forma granulada.

En un segundo aspecto, esta invención se refiere a una formulación de polvo, consistiendo el polvo esencialmente en una cantidad terapéuticamente eficaz de hidrocloruro de (R)-N-[-1-(1-naftil)-etil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propan-1-amina mezclado con al menos alrededor de 0,5% a alrededor de 5%, preferiblemente 2% a alrededor de 5% p/p de dióxido de silicio. Más preferiblemente, la cantidad de dióxido de silicio está entre al menos alrededor de 3% a alrededor de 5% p/p. Lo más preferible, la cantidad de dióxido de silicio es alrededor de 5% p/p en peso en la formulación. Preferiblemente, la formulación de polvo está en forma granulada.

En un tercer aspecto, esta invención se refiere a una cápsula de cubierta dura que contiene un polvo, comprendiendo el polvo una cantidad terapéuticamente eficaz de hidrocloruro de (R)-N-[-1-(1-naftil)etil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propan-1-amina mezclado con al menos alrededor de 2% a alrededor de 5% p/p de dióxido de silicio. Preferiblemente, la cantidad de dióxido de silicio está entre al menos alrededor de 3% a alrededor de 5% p/p. Más preferiblemente, la cantidad de dióxido de silicio está entre al menos alrededor de 4% a alrededor de 5% p/p. Lo más preferible, la cantidad

de dióxido de silicio es alrededor de 5% p/p en peso en la formulación. Preferiblemente, la formulación de polvo está en forma granulada.

En un cuarto aspecto, esta invención se refiere a una cápsula de cubierta dura que contiene un polvo, consistiendo el polvo esencialmente en una cantidad terapéuticamente eficaz de hidrocloruro de (R)-N-[-1-(1-naftil)etil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propan-1-amina mezclado con al menos alrededor de 0,5% a alrededor de 2%, preferiblemente 2% a alrededor de 5% p/p de dióxido de silicio. Preferiblemente, la cantidad de dióxido de silicio está entre al menos alrededor de 4% a alrededor de 5% p/p. Más preferiblemente, la cantidad de dióxido de silicio está entre al menos alrededor de 4,5% a alrededor de 5% p/p. Lo más preferible, la cantidad de dióxido de silicio es alrededor de 5% p/p en peso en la formulación. Preferiblemente, la formulación de polvo está en forma granulada.

En un quinto aspecto, esta invención se refiere a un uso en un método para tratar el hiperparatiroidismo secundario en un paciente pediátrico, que comprende administrar al paciente cualquiera de las formulaciones de polvo descritas anteriormente. Preferiblemente, la formulación de polvo se mezcla con alimentos o bebidas y se administra al paciente.

Descripción detallada

En el contexto de la descripción anterior y posterior, incluyendo las reivindicaciones, se entenderá que el término "granulado" se refiere a polvo que tiene un tamaño de partícula dentro del intervalo de alrededor de 1 μm a alrededor de 2000 μm de diámetro. Preferiblemente, la distribución de tamaños de partícula en la formulación de polvo es la siguiente: el intervalo de alrededor de 0,1% p/p a alrededor de 5% p/p tiene un tamaño de partícula superior a 600 μm, alrededor de 0,5% p/p a alrededor de 5% p/p tiene un tamaño de partícula superior a 425 μm, alrededor de 1% p/p a alrededor de 10% p/p tiene un tamaño de partícula superior a 250 μm, alrededor de 5% p/p a alrededor de 30% p/p tiene un tamaño de partícula superior a 180 μm, alrededor de 5% p/p a alrededor de 20% p/p tiene un tamaño de partícula superior a 150 μm, alrededor de 8% p/p a alrededor de 35% p/p tiene un tamaño de partícula superior a 106 μm, alrededor de 10% p/p a alrededor de 40% p/p tiene un tamaño de partícula superior a 75 μm, y alrededor de 10% p/p a alrededor de 50% p/p tiene un tamaño de partícula inferior a 75 μm de diámetro. Más preferiblemente, la distribución de tamaños de partícula en la formulación de polvo es la siguiente: alrededor de 0,54% p/p tiene un tamaño de partícula superior a 600 μm, alrededor de 1,01% p/p tiene un tamaño de partícula superior a 425 μm, alrededor de 4,80% p/p tiene un tamaño de partícula superior a 250 μm, alrededor de 10,5% p/p tiene un tamaño de partícula superior a 180 μm, alrededor de 9,9% p/p tiene un tamaño de partícula superior a 150 μm, alrededor de 18,4% p/p tiene un tamaño de partícula superior a 106 μm, alrededor de 23,1% p/p tiene un tamaño de partícula superior a 75 μm, y alrededor de 31,8% p/p tiene un tamaño de partícula inferior a 75 μm.

Para evitar cualquier duda al usar la expresión % peso por peso (% p/p) de formulación para los constituyentes de la formulación, los expertos en la técnica entienden que, dentro de una unidad de peso de la formulación, estará presente un cierto porcentaje del constituyente en peso, por ejemplo una formulación al 1% p/p contendrá dentro de un peso de 100 g de formulación, 1 g del constituyente. A modo de ilustración adicional:

% p/p de componente X en una formulación	Peso de X en 1 g de formulación
30%	300 mg
20%	200 mg
10%	100 mg
5%	50 mg
1%	10 mg

La formulación de polvo de la presente invención puede comprender además carga o cargas, aglutinante o aglutinantes, disgregante o disgregantes, saborizante o saborizantes, edulcorante o edulcorantes, y otros excipientes adecuados bien conocidos en la técnica de formulación.

Las cargas adecuadas incluyen, pero no se limitan a, almidones, lactosa, manitol, Pearlitol(TM) SD 200, derivados de celulosa, azúcar, y similares. Los diferentes grados de lactosa incluyen, pero no se limitan a, monohidrato de lactosa, lactosa DT (comprimidos de compresión directa), lactosa anhidra, Flowlac(TM) (disponible de los productos Meggle), Pharmatose(TM) (disponible de DMV), y otros. Los diferentes grados de almidones incluyen, pero no se limitan a, almidón de maíz, almidón de patata, almidón de arroz, almidón de trigo, almidón pregelatinizado (disponible comercialmente como PCS PC10 de Signet Chemical Corporation) y Starch 1500, y Starch 1500 LM grade (grado de bajo contenido de humedad) de Colorcon, almidón totalmente pregelatinizado (disponible comercialmente como National 78-1551 de Essex Grain Products), y otros. Los diferentes compuestos de celulosa que pueden usarse incluyen celulosa cristalina y celulosa en polvo. Los ejemplos de productos de celulosa cristalina incluyen, pero no se

limitan a, CEOLUS(TM) KG801, Avicel(TM) PH 101, PH102, PH301, PH302 y PH-F20, celulosa microcristalina 114 y celulosa microcristalina 112. Otras cargas útiles incluyen, pero no se limitan a, carmelosa, alcoholes de azúcar tales como manitol, sorbitol y xilitol, carbonato de calcio, carbonato de magnesio, fosfato de calcio dibásico, y fosfato de calcio tribásico. Preferiblemente, la carga es Starch 1500 pregelatinizado y celulosa microcristalina, Avicel pH 102. Preferiblemente, la cantidad de Starch 1500 y Avicel pH 102 está entre al menos alrededor de 1,0% a alrededor de 99,0% p/p. Más preferiblemente, la cantidad de carga está entre al menos alrededor de 5,0% a alrededor de 80% p/p. Lo más preferible, la cantidad de Starch 1500 y Avicel pH 102 es alrededor de 10,29% y 51,39% p/p en peso, respectivamente en la formulación.

Los aglutinantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, hidroxipropilcelulosa (Klucel(TM)-LF), hidroxipropilmetilcelulosa o hipromelosa (Methocel(TM)), polivinilpirrolidona o povidona (PVP-K25, PVP-K29, PVP-K30, PVP-K90), plasdone S 630 (copovidona), goma arábiga en polvo, gelatina, goma guar, carbómero (por ejemplo, carbopol), metilcelulosa, polimetacrilatos, y almidón. Preferiblemente, el aglutinante es Povidone K29/32. Preferiblemente, la cantidad de aglutinante está entre al menos alrededor de 1,0% a alrededor de 10,0% p/p. Más preferiblemente, la cantidad de aglutinante está entre al menos alrededor de 2,0% a alrededor de 6,0% p/p. Lo más preferible, la cantidad de aglutinante es alrededor de 3,14% p/p en peso en la formulación.

Los disgregantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, carmelosa de calcio (Gotoku Yakuhin Co., Ltd.), carboximetilalmidón sódico (Matsutani Kagaku Co., Ltd., Kimura Sangyo Co., Ltd., etc.), croscarmelosa de sodio (FMC-Asahi Chemical Industry Co., Ltd.), crospovidona, ejemplos de productos de crospovidona disponibles en el mercado que incluyen, pero no se limitan a, povidona reticulada, Kollidon(TM) CL [fabricado por BASF (Alemania)], Polyplasdone(TM) XL, XI-10, y INF-10 [fabricado por ISP Inc. (USA)], e hidroxipropilcelulosa poco sustituida. Los ejemplos de hidroxipropilcelulosas poco sustituidas incluyen, pero no se limitan a, hidroxipropilcelulosa poco sustituida LH11, LH21, LH31, LH22, LH32, LH20, LH30, LH32 y LH33 (todas fabricadas por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.). Otros disgregantes útiles incluyen glicolato de almidón sódico, y almidón. Preferiblemente, el disgregante es polyplasdone XL. Preferiblemente, la cantidad de disgregante está entre al menos alrededor de 1,0% a alrededor de 8,0% p/p. Más preferiblemente, la cantidad de disgregante está entre al menos alrededor de 1,5% a alrededor de 5,0% p/p. Lo más preferible, la cantidad de disgregante es alrededor de 1,89% p/p en peso en la formulación.

Los agentes antiadherentes o deslizantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, talco, derivados de sílice, dióxido de silicio coloidal, Syloid 244 FP, y similares, y mezclas de los mismos. Preferiblemente, el agente antiadherente es Syloid 244 FP. Preferiblemente, la cantidad de antiadherente está entre al menos alrededor de 0,5% a alrededor de 5,0% p/p. Más preferiblemente, la cantidad de antiadherente está entre al menos alrededor de 3,0% a alrededor de 5,0% p/p. Lo más preferible, la cantidad de antiadherente es alrededor de 5,0% p/p en peso en la formulación.

Los lubricantes adecuados que se pueden usar incluyen, pero no se limitan a, ácido esteárico y derivados del ácido esteárico tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de zinc, ésteres de sacarosa de ácido graso, polietilenglicol, talco, estearilfumarato de sodio, estearato de zinc, aceites de ricino, y ceras. Preferiblemente, el lubricante es estearato de magnesio. Preferiblemente, la cantidad de lubricante está entre al menos alrededor de 0,10% a alrededor de 2,0% p/p. Más preferiblemente, la cantidad de lubricante está entre al menos alrededor de 0,25% a alrededor de 1,0% p/p. Lo más preferible, la cantidad de lubricante es alrededor de 0,5% p/p en peso en la formulación.

Los agentes de acidez adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, y similares.

Los edulcorantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, edulcorantes artificiales tales como sacarina sódica, sucralosa, acesulfamo K, glicirricina dipotásica, aspartamo, estevia, taumatina, y similares.

Los agentes colorantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, colorantes alimentarios tales como Amarillo Alimentario No. 5, Rojo Alimentario No. 2, Azul Alimentario No. 2, y similares, así como colorantes de lacas alimentarios, óxido de hierro rojo, y similares.

Los sabores incorporados en la composición se pueden escoger de aceites de sabor sintéticos y aceites saborizantes aromáticos y/o naturales, extractos de plantas, hojas, flores, frutas, etc., y combinaciones de los mismos. Estos pueden incluir aceite de canela, aceite de gaulteria, aceites de menta, aceite de clavo, aceite de laurel, aceite de anís, eucalipto, aceite de tomillo, aceite de hoja de cedro, aceite de nuez moscada, aceite de salvia, aceite de almendras amargas, y aceite de casia. También son útiles como sabores la vainilla, el aceite cítrico, que incluye limón, naranja, uva, lima y pomelo, y las esencias de frutas, que incluyen manzana, pera, melocotón, fresa, frambuesa, cereza, ciruela, piña, albaricoque, etc. Los sabores que se ha encontrado que son particularmente útiles incluyen sabores de naranja, uva, cereza y goma de mascar disponibles comercialmente, y mezclas de los mismos. La cantidad de saborizante puede depender de varios factores, incluyendo el efecto organoléptico deseado. Los sabores pueden estar presentes en una cantidad que oscila de alrededor de 0,5% a alrededor de 3,0% en peso basado en el peso de la composición. Los sabores particularmente preferidos son los sabores de uva y cereza, y los sabores cítricos, tal como la naranja.

La presente invención es útil para formulaciones de cápsula que contienen dosis bajas de Cinacalcet HCl, preferiblemente la dosis es menor que 30 mg, más preferiblemente menor que 10 mg, lo más preferible menor que 5 mg. Preferiblemente, la formulación de polvo es:

INGREDIENTES	% p/p
Cinacalcet HCl	28,28
Starch 1500	10,29
Avicel pH 102	51,39
Povidone K 29/32	3,14
Polyplasdone XL	1,89
Syloid 244 FP	5,00
Total	100,00

EJEMPLOS

EJEMPLO 1: FABRICACIÓN DE LAS CÁPSULAS PEDIÁTRICAS DE CINACALCET HCl

La presente invención se refiere a la formulación pediátrica de hidrocloruro de (*R*)-*N*-[-1-(1-naftil)-etil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propan-1-amina (en lo sucesivo denominado Cinacalcet HCl), y a un método de administración de la misma.

FIGURA 1: DIAGRAMA DE FLUJO DE LA FABRICACIÓN

ETAPA	INGREDIENTES/COMPONENTES		OPERACIÓN UNITARIA	PARÁMETROS DEL PROCEDIMIENTO
Fabricación intra-granulación	Cinacalcet HCl, celulosa microcristalina, almidón, povidona, crospovidona	→	Mezclamiento en seco en una granuladora de alto cizallamiento ↓	300 RPM 1 minuto
	Agua purificada	→	Granulación en húmedo en una granuladora de alto cizallamiento ↓	Rotor 300 RPM Cortadora 1800 RPM Alrededor de 5 minutos
			Molienda en húmedo usando un molino de impactos ↓	Rotor 1800 RPM
			Secado en una secadora de lecho fluidizado ↓	Pérdida de 2% al secar
			Molienda en seco usando un molino de impactos ↓	Rotor 1800 RPM

Mezclamiento con Syloid 244 FP	Dióxido de silicio	→	Tamizado (manual) ↓	Malla US 40
			Mezclamiento en una mezcladora de difusión en V ↓	25 RPM 10 minutos
			Tamizado manual ↓	Malla US 60
Encapsulamiento y envasado	Cápsula de gelatina dura de tamaño 2	→	Encapsulamiento usando una encapsuladora automática Xcelodose® ↓	
			Pulido usando una pulidora de cápsulas ↓	
	Botellas de HDPE	→	Envasado	

EJEMPLO 2: FORMULACIONES Y ESTUDIO DE ENSAYO DE RETENCIÓN DE FÁRMACO

Se prepararon cápsulas pediátricas de Cinacalcet HCl 1 mg como en el Ejemplo 1 para ilustrar la presente invención. Las diversas formulaciones F1, F2, F3, F4, F5 y F6 que se muestran en la Tabla 1 se fabricaron y rellenaron en las cápsulas de gelatina duras de tamaño dos según las técnicas conocidas en la técnica para lograr una dosis de 1 mg utilizando el sistema de microllenado automático.

Tabla 1. Composiciones de formulación de diversas formulaciones de cápsulas pediátricas de Cinacalcet HCl

	Composición de formulación					
	p/p					
INGREDIENTES	F1	F2	F3	F4	F5	F6
INTRA-GRANULACIÓN						
Cinacalcet HCl	100%	2,5%	95,00%	29,77%	29,77%	18,37%
Avicel PH 101	--	97,5%	--	--	--	--
Starch 1500	--	--	--	10,83%	10,83%	6,68%
Avicel PH 102	--	--	--	54,1%	54,1%	33,38%
Povidone K29/32	--	--	--	3,31%	3,31%	2,04%
Polyplasdone XL	--	--	--	1,99%	1,99%	1,23%
Syloid 244FP	--	--	5,00%	--	--	--
EXTRA-GRANULACIÓN	--	--	--	--	--	--
Avicel PH 102	--	--	--	--	--	34,30%

	Composición de formulación					
	p/p					
Polyplasdone XL	--	--	--	--	--	3,00%
Cab-O-Sil	--	--	--	--	--	0,50%
Estearato de magnesio	--	--	--	--	--	0,50%
Nota: Las formulaciones F1-F4 son mezclas simples de ingredientes de formulación, y F5-F6 son formas de polvo granulares de la intragranulación y mezcla final de formulación de comprimido de Cinacalcet HCl comercial						

La Tabla 2 describe el porcentaje de Cinacalcet HCl que se retuvo en cápsulas después de rociar las formulaciones F1, F2, F3, F4, F5 y F6 que se muestran en la Tabla 1.

Tabla 2. % de Cinacalcet HCl retenido en las cápsulas después de rociar diversas formulaciones de polvo que contienen Cinacalcet HCl

Formulaciones	Ensayo [a]	Recuperación [b]	Retenido [c]	Balance de masas [d]
F1	99,0	8,83 ± 4,50	88,49 ± 4,59	97,3 ± 1,76
F2	98,7	88,4 ± 2,60	9,8 ± 2,01	98,3 ± 3,72
F3	101,1	75,59 ± 1,82	19,62 ± 4,92	95,23 ± 4,05
F4	98,5	35,6 ± 6,34	62,9 ± 11,54	97,67 ± 7,54
F5	97,0	48,0 ± 7,19	45,3 ± 10,21	93,3 ± 6,85
F6	96,7	75,7 ± 8,58	21 ± 6,60	96,7 ± 3,63

[a] Ensayo de cápsulas llenas con un valor diana del 100% de la dosis reivindicada

[b] Ensayo de polvos introducidos que se rocían fuera de la cápsula

[c] Ensayo de cubiertas de cápsulas después de espolvorear fuera los polvos introducidos

[d] Suma de valores de b y c

Los datos presentados en la Tabla 2 indican que el valor de ensayo de las cápsulas llenas fue aceptable. Sin embargo, se descubrió que se retenían diferentes cantidades de Cinacalcet HCl en las cápsulas después del rociado. Entre las formulaciones evaluadas F1, F2, F3, F4, F5 y F6, las cápsulas que contienen sustancias farmacológicas puras (F1) tuvieron la menor recuperación, y por lo tanto, fue la que más se retuvo en la cápsula después del rociado. El porcentaje de recuperación del fármaco aumentó para las formulaciones F2 a F4 con respecto a F1. Además, se descubrió sorprendentemente que el dióxido de silicio era más efectivo y más eficiente que los diluyentes a la hora de mejorar la recuperación cuando se tenía en cuenta la cantidad relativa de cada excipiente añadido en las formulaciones. Además, los datos de recuperación de la formulación F5 indicaron que granular Cinacalcet HCl con otros excipientes es más eficaz mejorando la recuperación del fármaco que simplemente mezclarlo con otros componentes de la formulación (es decir, la formulación F4).

Sobre la base de los resultados de retención del fármaco y el efecto del dióxido de silicio obtenido en la Tabla 2 anterior, las formulaciones de Cinacalcet HCl F7, F8, F9, F10, F12 y F13 en la Tabla 3 se fabricaron y rellenaron en cápsulas de tamaño dos. Se rociaron las formulaciones, y se analizaron las cubiertas de la cápsula para determinar qué cantidad de Cinacalcet HCl se retuvo después del rociado. Los resultados se muestran en la Tabla 4 a continuación.

Tabla 3. Composiciones de formulación de diversas formulaciones de cápsulas pediátricas de Cinacalcet HCl

	% de composición, p/p					
INGREDIENTES	F7	F8	F9	F10	F11	F12
Intra-granulación						
Cinacalcet HCl	2,45%	2,38%	29,17%	29,17%	28,28%	18,00%
Avicel PH 101	94,55%	92,6%	--	--	--	--
Starch 1500	--	--	10,61%	10,61%	10,29%	6,55%
Avicel PH 102	--	--	53,02%	53,02%	51,39%	32,71%
Povidone K29/32	--	--	3,24%	3,24%	3,14%	2,00%
Polyplasdone XL	--	--	1,95%	1,95%	1,89%	1,21%
Syloid 244FP	2,00%	5,00%	2,00%	--	--	--
Extra-granulación						
Avicel PH 102	--	--	--	--	--	33,61%
Polyplasdone XL	--	--	--	--	--	2,94%
Cab-O-Sil	--	--	--	--	--	0,49%
Estearato de magnesio	--	--	--	--	--	0,49%
Syloid 244 FP	--	--	--	2,00%	5,00%	2,00%
Nota: Las formulaciones F7-F9 son simples mezclas de ingredientes de formulación. Las formulaciones F10-F11 son mezclas binarias de intragranulación de comprimidos comerciales de Cinacalcet HCl y syloid 244 FP, en las que el 98% y el 95% de la intragranulación se mezclaron con 2% y 5% de Syloid 244 FP, respectivamente. La formulación F12 es la mezcla de la mezcla final de la formulación comercial de comprimidos de Cinacalcet HCl y Syloid 244 FP, en la que se añadió Syloid 244 FP al 2% a la mezcla final de la formulación de comprimidos comercial.						

Tabla 4: % de Cinacalcet HCl retenido en las cápsulas después de rociar diversas formulaciones de polvo que contienen Cinacalcet HCl

FORMULACIONES	ENSAYO [a]	RECUPERACIÓN [b]	RETENIDO [c]	BALANCE DE MASAS [d]
F7	98,6	98,06 ± 1,22	1,75 ± 0,22	99,8 ± 1,41
F8	101,8	98,35 ± 0,27	1,57 ± 0,44	99,97 ± 0,40
F9	91,5	77,78 ± 1,97	15,08 ± 1,62	92,87 ± 0,95
F10	93,2	92,25 ± 2,17	2,91 ± 2,44	95,17 ± 0,35
F11	97,8	96,2 ± 1,51	1,6 ± 0,44	97,8 ± 1,67
F12	99,8	96,17 ± 4,67	1,27 ± 0,16	97,43 ± 4,80

[a] Ensayo de cápsulas llenas con un valor diana del 100% de la dosis reivindicada

[b] Ensayo de polvos introducidos que se rocían fuera

[c] Ensayo de cubiertas de cápsulas después de espolvorear fuera los polvos introducidos

[d] Suma de valores de b y c

Los datos presentados en la Tabla 4 muestran que la recuperación del fármaco mejoró para todas las formulaciones F7, F8, F9, F10, F12 y F13, lo que da como resultado una menor retención de Cinacalcet HCl en las cubiertas de cápsulas en comparación con las formulaciones F1, F2, F3, F4, F5 y F6. Cabe señalar que al añadir 2% a 5% p/p de Syloid 244 FP a la formulación F2, la retención de Cinacalcet HCl se redujo en más de 6 veces en las formulaciones F7 y F8; al añadir 2% p/p de Syloid 244 FP a la formulación F4, se logró una reducción de más de 4 veces en la retención de Cinacalcet HCl en la Formulación F9. Los datos presentados en la Tabla 4 también indican que la adición de 2% a 5% p/p de Syloid 244 FP a la formulación F5 dio como resultado una reducción de más de 18 veces en la retención de Cinacalcet HCl en las formulaciones F10 y F11. Una persona experta en la técnica puede apreciar fácilmente que en la presente invención también se pueden usar otros grados comerciales de dióxido de silicio, tales como, pero no se limitan a, Cab-O-Sil M-5, Cab-O-Sil S-17, Cab-O-Sil M-7D, Cab-O-Sil EH-5, Aerosil OX50, Aerosil 200VV, Aerosil 130VV, Aerosil R972V, Aerosil R974V, Wacker H2000, H2015, y H2050.

Tabla 5: Formulación de cápsula pediátrica que contiene Cinacalcet HCl

INGREDIENTES	% P/P
Cinacalcet HCl	28,28
Starch 1500	10,29
Avicel pH 102	51,39
Povidone K 29/32	3,14
Polyplasdone XL	1,89
Syloid 244 FP	5,00
Total	100,00

Tabla 6. Formulación de comprimido comercial de Cinacalcet HCl

INGREDIENTES	% P/P
Componentes intra-granulares	
Cinacalcet HCl	18,37
Starch 1500	6,68
Avicel pH 102	33,38
Povidone K 29/32	2,04
Polyplasdone XL	1,23
SUB-TOTAL	61,70
Componentes extra-granulares	
Avicel pH 102	34,30
Polyplasdone XL	3,00
Cab-O-Sil	0,50
Estearato de magnesio	0,50
TOTAL DEL NÚCLEO	100,00

La invención anterior se ha descrito con cierto detalle a modo de ilustración y ejemplo, con fines de claridad y comprensión. Será obvio para un experto en la técnica que se pueden hacer cambios y modificaciones dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Por lo tanto, debe entenderse que la descripción anterior pretende ser ilustrativa y no restrictiva. Por lo tanto, la invención no debe determinarse con referencia a la descripción anterior, sino que debe determinarse con referencia a las siguientes reivindicaciones adjuntas, junto con el alcance completo de equivalentes a los que tienen derecho tales reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación de polvo que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de hidrocloruro de (R)-N-[-1-(1-naftil)etil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propan-1-amina mezclado con al menos 2% p/p a 5% p/p de dióxido de silicio.

2. Una cápsula que contiene una formulación de polvo que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz hidrocloruro de (R)-N-[-1-(1-naftil)etil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propan-1-amina mezclado con al menos 2% p/p a 5% p/p de dióxido de silicio.

3. Una formulación de polvo que comprende hidrocloruro de (R)-N-[-1-(1-naftil)etil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propan-1-amina mezclado con al menos 2% p/p a 5% p/p de dióxido de silicio, para uso en un método de tratamiento del hiperparatiroidismo secundario en un paciente pediátrico.

4. Una formulación de polvo que consiste esencialmente en hidrocloruro de (R)-N-[-1-(1-naftil)etil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propan-1-amina mezclado con al menos 0,5% p/p a 5% p/p de dióxido de silicio, para uso en un método de tratamiento del hiperparatiroidismo secundario en un paciente pediátrico.

5. La formulación de polvo de la reivindicación 1 o 2, que comprende además un aglutinante, una carga, y un disgregante.

6. La formulación de polvo de cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 5, en la que la cantidad de dióxido de silicio es 5% p/p.

7. Una formulación de polvo que comprende:

INGREDIENTES	% P/P
Cinacalcet HCl	28,28
Starch 1500	10,29
Avicel pH 102	51,39
Povidone K 29/32	3,14
Polyplasdone XL	1,89
Syloid 244 FP	5,00

8. La formulación de polvo según la reivindicación 7, en la que la cantidad de cinacalcet HCl es 1 mg, o es 5 mg o menos.

9. La formulación de polvo para uso según la reivindicación 3 o 4, en la que la formulación de polvo comprende además un aglutinante, una carga, y un disgregante.

10. La formulación de polvo para uso según cualquiera de las reivindicaciones 3 o 4, en la que la cantidad de dióxido de silicio en la formulación de polvo es 5% p/p.

11. Una formulación de polvo como se define en la reivindicación 7 u 8:

para uso en un método de tratamiento del hiperparatiroidismo secundario en un paciente pediátrico.

12. Una formulación de polvo que consiste esencialmente en:

INGREDIENTES	% P/P
Cinacalcet HCl	28,28
Starch 1500	10,29
Avicel pH 102	51,39
Povidone K 29/32	3,14
Polyplasdone XL	1,89
Syloid 244 FP	5,00

para uso en un método de tratamiento del hiperparatiroidismo secundario en un paciente pediátrico.

13. La formulación de polvo según cualquiera de las reivindicaciones 3, 4, y 9-12, en la que la formulación de polvo se mezcla con alimentos o bebidas antes de administrar dicha formulación al paciente.

14. La formulación de polvo de cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 5, en la que la cantidad de dióxido de silicio es 5% p/p, y la formulación está en forma granulada.

15. Una formulación de polvo que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de hidrocloruro de (R)-N-[-1-(1-naftil)etil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propan-1-amina mezclado con al menos 2% p/p a 5% p/p de dióxido de silicio, para uso en el tratamiento de pacientes pediátricos.