



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0414254-3 B1



(22) Data do Depósito: 10/09/2004

(45) Data de Concessão: 02/03/2021

(54) Título: COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO HCL DE CINACALCETO

(51) Int.Cl.: A61K 31/00; A61K 31/135; A61K 9/28; A61K 9/20; A61P 5/18.

(30) Prioridade Unionista: 12/09/2003 US 60/502,219.

(73) Titular(es): AMGEN INC..

(72) Inventor(es): FRANCISCO J. ALVAREZ; GLEN GARY LAWRENCE; HUNG-REN H. LIN; TZUCHI R. JU.

(86) Pedido PCT: PCT US2004026732 de 10/09/2004

(87) Publicação PCT: WO 2005/034928 de 21/04/2005

(85) Data do Início da Fase Nacional: 10/03/2006

(57) Resumo: COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, MÉTODOS PARA FABRICAR UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, PARA O TRATAMENTO DE PELO MENOS UMA DOENÇA E PARA CONTROLAR A TAXA DE DISSOLUÇÃO DE UMA FORMULAÇÃO A presente invenção diz respeito a uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto ativo receptor de cálcio e pelo menos um excipiente farmacêuticamente aceitável, em que a composição tem um perfil de dissolução controlado. A presente invenção ainda diz respeito a um método para fabricar a composição farmacêutica, bem como um método de tratar uma doença usando a composição farmacêutica.

“COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO HCL DE CINACALCETO”

Este pedido reivindica o benefício de prioridade do Pedido de Patente Provisório U.S N° 60/502.219, depositado em 12 de setembro de 2003.

Os compostos ativos em receptores de cálcio são conhecidos na técnica. Um exemplo de um composto ativo em receptor de cálcio é HCl de cinacalceto, que é descrito, por exemplo, na Patente U.S. 6.001.884. Tais compostos ativos em receptores de cálcio podem ser insolúveis ou escassamente solúveis em água, particularmente em seu estado não ionizado. Por exemplo, o cinacalceto tem uma solubilidade em água de menos do que cerca de 1 µg/ml em pH neutro. A solubilidade do cinacalceto pode atingir cerca de 1,6 mg/ml quando o pH varia de cerca de 3 a cerca de 5. Contudo, quando o pH é cerca de 1, a solubilidade diminui a cerca de 0,1 mg/ml. Tal solubilidade limitada pode reduzir o número de formulação e opções de liberação disponíveis para estes compostos ativos em receptores de cálcio. A solubilidade em água limitada também pode resultar em baixa biodisponibilidade dos compostos.

Existe portanto uma necessidade de maximizar a dissolução do composto ativo em receptor de cálcio de uma forma de dosagem, e potencialmente durante a exposição *in vivo*. Existe também uma necessidade de melhorar a biodisponibilidade do composto ativo em receptor de cálcio durante a exposição *in vivo*.

Um aspecto da presente invenção fornece uma composição farmacêutica compreendendo pelo menos um composto ativo em receptor de cálcio em combinação com pelo menos um carregador farmacêuticamente

aceitável. Certas formas de realização da presente invenção são direcionadas a uma composição farmacêutica com um perfil de dissolução definido.

A invenção também fornece um método para fabricar a composição farmacêutica para obter o perfil de dissolução desejado, bem como um método de tratar uma doença usando a composição farmacêutica. Além disso, certas formas de realização da presente invenção são direcionadas a um método para controlar a taxa de dissolução de uma formulação compreendendo a composição farmacêutica.

De acordo com um aspecto da invenção, a invenção fornece uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade de dosagem eficaz de pelo menos um composto ativo em receptor de cálcio e pelo menos um excipiente farmacêuticamente aceitável, em que a composição tem um perfil de dissolução em HCl 0,05 N, medido de acordo com um teste de dissolução conduzido na United States Pharmacopeia (USP) - National Formulary (NF) (USP 26/NF 21), capítulo 711 usando um aparelho USP 2 a uma temperatura de $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, e a uma velocidade de rotação de 75 r.p.m., que compreende de cerca de 50% a cerca de 125% de uma quantidade alvo do composto ativo em receptor de cálcio sendo liberado da composição, não mais tarde do que cerca de 30 minutos do início do teste.

De acordo com outro aspecto da invenção, a invenção fornece uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade de dosagem eficaz de pelo menos um composto ativo em receptor de cálcio e pelo menos um excipiente farmacêuticamente aceitável, em que a composição tem um perfil de dissolução em HCl 0,05 N, medido de acordo com um teste de dissolução conduzido na USP 26/NF 21, capítulo 711 usando um aparelho USP 2 a uma temperatura de cerca de 37°C , e a uma velocidade de rotação de cerca de 75 r.p.m., que compreende de cerca de 50% a cerca de 125% de uma quantidade alvo do composto ativo em receptor de cálcio sendo liberado da composição não mais tarde do que cerca de 30 minutos do início do teste.

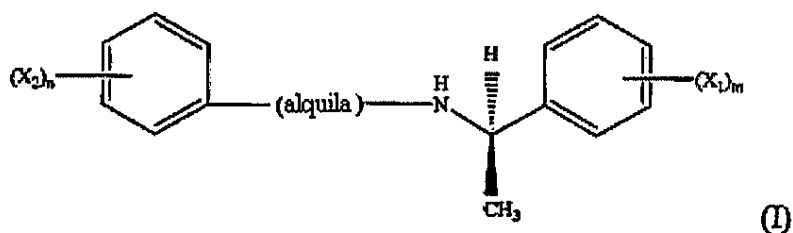
A invenção também fornece um método para controlar a taxa

de dissolução de uma formulação que compreende uma quantidade de dosagem eficaz de um composto ativo em receptor de cálcio e pelo menos um excipiente farmacêuticamente aceitável, o método compreendendo produzir a formulação em um granulador que tem um volume variando de cerca de 1 L a cerca de 2000 L, e contém água em um nível de granulação variando de cerca de 10% a cerca de 50% relativo ao peso dos pós secos no granulador.

O composto ativo em receptor de cálcio útil na invenção reivindicada pode ser um composto calcimimético ou um composto calcilítico. Como aqui usado, o termo “compostos calcimiméticos” se referem aos compostos que se ligam a um receptor de cálcio, e induzem uma mudança conformacional que reduz o limiar para a ativação do receptor de cálcio pelo ligando endógeno Ca^{2+} , reduzindo deste modo a secreção de hormônio paratireóide (“PTH”). Estes compostos calcimiméticos também podem ser considerados moduladores alostéricos do receptor de cálcio. Como aqui usado, o termo “compostos calcilíticos” se referem aos compostos que agem como antagonistas do receptor de cálcio, e estimulam a secreção de PTH.

Os compostos calcimiméticos e compostos calcilíticos úteis na presente invenção, incluem aqueles divulgados, por exemplo, na Patente Européia Nº 933 354; Publicação Internacional Nºs WO 01/34562, WO 93/04373, WO 94/18959, WO 95/11221, WO 96/12697, WO 97/41090; Patente U.S Nºs 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, e Publicação de Pedido de Patente U.S Nºs 2002/0107406. Os compostos calcimiméticos e/ou compostos calcilíticos divulgados nestas patentes e pedidos publicados são aqui incorporados por referência.

Em certas formas de realização, os compostos ativos em receptores de cálcio são selecionados dos compostos da fórmula (I) e sais farmacêuticamente aceitáveis destes



em que:

X_1 , e X_2 , que podem ser idênticos ou diferentes, são cada um, um radical selecionado dos radicais 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 , propila, isopropila, butila, isobutila, t-butila, acetóxi, e acetila, ou dois dos X_1 , podem juntos formar uma entidade selecionada de anéis cicloalifáticos fundidos, anéis aromáticos fundidos, e um radical metileno dióxi, ou dois dos X_2 podem juntos formar uma entidade selecionada de anéis cicloalifáticos fundidos, anéis aromáticos fundidos, e um radical metileno dióxi; contanto que o X_2 não seja um radical 3-t-butila;

n varia de 0 a 5;

m varia de 1 a 5; e

o radical alquila é selecionado dos radicais alquila C1-C3, que são opcionalmente substituídos com pelo menos um grupo selecionado de grupos alquila C1-C9 saturados e insaturados, lineares, ramificados, e cíclicos, grupos diidroindolila e tiodiidroindolila, e grupos 2-, 3-, e 4-piperid(in)ila; e os estereoisômeros destes.

Os compostos ativos em receptores de cálcio úteis na presente invenção podem ser usados na forma de sais farmaceuticamente aceitáveis derivados de ácidos inorgânicos ou orgânicos. Os sais incluem, mas não são limitados aos seguintes: acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, benzenossulfonato, bissulfato, butirato, camforato, camforsulfonato, digliconato, ciclopentanopropionato, dodecilsulfato, etanossulfonato, glicoeptanoato, glicerofosfato, hemissulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, cloridreto, bromidreto, iodidreto, 2hidróxi-etanossulfonato, lactato,

maleato, mandelato, metanossulfonato, nicotinato, 2-naftalenossulfonato, oxalato, palmoato, pectinato, persulfato, 2-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, salicilato, succinato, sulfato, tartarato, tiocianato, tosilato, mesilato, e undecanoato. Quando os compostos da invenção incluem uma
5 função ácida tal como um grupo carbóxi, então os sais farmaceuticamente aceitáveis adequados para o grupo carbóxi são bem conhecidos àqueles habilitados na técnica e incluem, por exemplo, cátions alcalinos, alcalinos terrosos, de amônio, de amônio quaternário e outros. Para exemplos adicionais de “sais farmacologicamente aceitáveis” ver *infra* e Berge *et al.*, J. Pharm. Sci. 66:1 (1977). Em certas formas de realização da invenção sais de
10 cloridreto e sais de ácido metanossulfônico podem ser usados.

Em algumas formas de realização da presente invenção, o composto ativo em receptor de cálcio pode ser selecionado de cinacalceto, isto é, N-(1-(R)-(1-naftil)etil)-3[3-(trifluorometil)fenil]-1-aminopropano, HCl
15 de cinacalceto, e metanossulfonato de cinacalceto: O HCl de cinacalceto e metanossulfonato de cinacalceto podem estar em várias formas, tais como, pós amorfos, pós cristalinos, e misturas destes. Por exemplo, os pós cristalinos podem estar nas formas incluindo polimórficas, pseudopolimórficas, hábitos cristalinos, micromeréticos, e morfologia de
20 partícula.

A quantidade terapeuticamente eficaz do composto ativo em receptor de cálcio nas composições aqui divulgadas varia de cerca de 1 mg a cerca de 360 mg, por exemplo de cerca de 5 mg a cerca de 240 mg, ou de cerca de 20 mg a cerca de 100 mg. Como aqui usado, a “quantidade
25 terapeuticamente eficaz” é uma quantidade que muda de uma maneira desejada pelo menos um do nível de cálcio, o nível de fósforo, o nível de PTH, e o produto de cálcio e fósforo em um paciente. Em algumas formas de realização, a quantidade terapeuticamente eficaz de HCl de cinacalceto na composição aqui divulgada pode ser selecionada de cerca de 5 mg, cerca de

15 mg, cerca de 30 mg, cerca de 50 mg, cerca de 60 mg, cerca de 75 mg, cerca de 90 mg, cerca de 120 mg, cerca de 150 mg, cerca de 180 mg, cerca de 210 mg, cerca de 240 mg, cerca de 300 mg, ou cerca de 360 mg.

Embora possa ser possível administrar um composto da invenção sozinho, o composto administrado irá normalmente estar presente como um ingrediente ativo em uma composição farmacêutica. Deste modo, uma composição farmacêutica da invenção pode compreender uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um composto ativo em receptor de cálcio, ou uma quantidade de dosagem eficaz de pelo menos um composto ativo em receptor de cálcio.

Como aqui usado, uma “quantidade de dosagem eficaz” é uma quantidade que fornece uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um composto ativo em receptor de cálcio quando fornecido como uma dose única, em doses múltiplas, ou como uma dose parcial. Deste modo, uma quantidade de dosagem eficaz de pelo menos um composto ativo em receptor de cálcio da invenção inclui uma quantidade menor do que, igual a ou maior do que uma quantidade eficaz do composto; por exemplo, uma composição farmacêutica em que duas ou mais dosagens unitárias, tais como em tablete, cápsula e outros, são necessárias para administrar uma quantidade eficaz do composto, ou alternativamente, uma composição farmacêutica de dosagem múltipla, tais como pós, líquidos e outros, em que uma quantidade eficaz de pelo menos um composto ativo em receptor de cálcio é administrada, administrando-se uma porção da composição.

Alternativamente, uma composição farmacêutica em que duas ou mais dosagens unitárias, tais como em tabletes, cápsulas e outros, são necessárias para administrar uma quantidade eficaz de pelo menos um composto ativo em receptor de cálcio que pode ser administrada em menos do que uma quantidade eficaz por um ou mais períodos de tempo (isto é, uma administração de uma vez ao dia, e uma administração de duas vezes ao dia),

por exemplo, para determinar a dose eficaz para um paciente individual, para dessensibilizar um paciente individual de efeitos colaterais potenciais, para permitir reajuste na dosagem eficaz ou depleção de um ou mais outros produtos terapêuticos administrados a um paciente individual, e/ou outros.

5 A quantidade de dosagem eficaz da composição farmacêutica aqui divulgada varia de cerca de 1 mg a cerca de 360 mg de uma forma de dosagem unitária, por exemplo cerca de 5 mg, cerca de 15 mg, cerca de 30 mg, cerca de 50 mg, cerca de 60 mg, cerca de 75 mg, cerca de 90 mg, cerca de 120 mg, cerca de 150 mg, cerca de 180 mg, cerca de 210 mg, cerca de 240
10 mg, cerca de 300 mg, ou cerca de 360 mg de uma forma de dosagem unitária.

 Em algumas formas de realização da presente invenção, as composições aqui divulgadas compreendem uma quantidade terapeuticamente eficaz de HCl de cinacalceto para o tratamento de hiperparatireoidismo, tal como hiperparatireoidismo primário e hiperparatireoidismo secundário,
15 hiperfosfonia, hipercalcemia, e produto de cálcio-fósforo elevado. Por exemplo, em certas formas de realização, o HCl de cinacalceto pode estar presente em uma quantidade variando de cerca de 1% a cerca de 70%, tal como de cerca de 5% a cerca de 40%, de cerca de 10% a cerca de 30%, ou de cerca de 15% a cerca de 20%, em peso relativo ao peso total da composição.

20 As composições da invenção podem conter um ou mais ingredientes ativos além do composto ativo em receptor de cálcio. O ingrediente ativo adicional pode ser um outro composto ativo em receptor de cálcio, ou pode ser um ingrediente ativo tendo uma atividade terapêutica diferente. Exemplos de tais ingrediente ativos adicionais incluem, por
25 exemplo, vitaminas e seus análogos, tal como vitamina D e análogas desta, antibióticos, e agentes cardiovasculares.

 O HCl de cinacalceto ou outro composto ativo em receptor de cálcio que podem ser usados na composição, estão tipicamente presentes na forma de partículas. Estas partículas podem ter uma partícula D_{50} de, por

exemplo, menos do que ou igual a cerca de 50 μm . Como aqui usado, a “partícula D_{50} ” é o tamanho da partícula do ingrediente farmacêutico ativo no 50º percentil de uma distribuição de tamanho de partícula. De acordo com certas formas de realização da invenção, o ingrediente farmacêutico ativo na
 5 formulação tem uma partícula D_{50} que é menor do que a D_{50} do grânulo da formulação, debatida em detalhes abaixo.

A partícula D_{50} das partículas de HCl de cinacalceto pode ser determinada por uma pessoa de habilidade comum na técnica usando técnicas de dispersão de luz conhecidas. Em uma forma de realização da invenção, a
 10 partícula D_{50} das partículas de HCl de cinacalceto é determinada usando-se um analisador de tamanho de partícula, tal como um analisador Malvern Mastersizer, que usa um raio laser para escanear uma suspensão de partículas. As partículas desviam a luz que entra nos detectores: as partículas menores desviam a luz em ângulos maiores, enquanto as partículas maiores desviam a
 15 luz em ângulos menores. As intensidades de luz observadas em cada detector são traduzidas em uma distribuição de tamanho de partícula com base no diâmetro de uma esfera que tem um volume equivalente àquele das partículas medidas.

Especificamente, a distribuição do tamanho da partícula do
 20 ingrediente farmacêutico ativo, por exemplo, HCl de cinacalceto, pode ser determinado de acordo com o seguinte procedimento. As seguintes condições do instrumento em um analisador de tamanho de partícula Malvern Mastersizer são especificadas neste software:

Amostra de Índice de Refração	1,630
Índice de absorção	0,1
Dispersante de Índice de Refração	1,375
Modelo de Análise	Esférico de Propósito Geral
Sensibilidade do Cálculo	Realçado
Medição disparos e tempo	20.000 disparos em 20 segundos
Fundamentos disparos e tempo	20.000 disparos em 20 segundos
Velocidade de Agitação	1750 rpm

Enquanto agitado, cerca de 170 ml de uma dispersão de cerca
 25 de 0,1% de trioleato sorbitano (por exemplo Span 85®, disponível da Kishida

Chemical) em hexano (“dispersante B”), são adicionados à unidade de amostragem, e o raio laser é alinhado para tomar uma medição de fundo do dispersante B.

A suspensão inteira contendo o HCl de cinacalceto é adicionada até uma faixa de obscurecimento adequada que varia de cerca de 10 a cerca de 20% seja obtida. A amostra é medida após o valor de obscurecimento ter estabilizado. Após a medição, o sistema é drenado e enxaguado uma vez com cerca de 170 ml de dispersante B, o dispersante B é drenado, e a unidade de amostragem é re-enchida com cerca de 170 ml de dispersante B. A medição é repetida mais duas vezes com frações retidas diferentes. A retenção é realizada em amostras amplas para obter frações de tamanho de partícula representativas pequenas de cerca de 15 mg em tamanho.

Os valores de obscurecimento, $D(v,0,1)$, $D(v,0,5)$, $D(v,0,9)$ são depois calculados a partir destas medições. A média, o desvio padrão, e o desvio padrão relativo (RSD) dos valores $D(v,0,1)$, $D(v,0,5)$, $D(v,0,9)$ também são calculados. A RSD (%) é calculada como segue:

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

onde X_i é uma medição individual em um conjunto de N medições e a média aritmética do conjunto.

A composição aqui divulgada pode estar em várias formas, por exemplo, na forma granular. Os grânulos que podem ser usados na presente invenção podem ter um grânulo D_{50} variando de cerca de 50 μm a cerca de 150 μm , tal como de cerca de 80 μm a cerca de 130 μm . Como aqui definido, a “grânulo D_{50} ” é o tamanho da partícula da composição ao 50º percentil de uma distribuição de tamanho de partícula. O grânulo D_{50} pode facilmente ser determinado por uma pessoa de habilidade comum na técnica usando técnicas

de análise de peneira. Especificamente, o grânulo D_{50} é determinado de acordo com o seguinte procedimento.

Aproximadamente 100 g da amostra é adicionada ao agitador de peneira equipado com malha 40, malha 60, malha 80, malha 100, malha 140, malha 200, malha 325, e o tacho de fundo. O agitador de peneira é então ligado por cerca de 10 minutos para separar a amostra de acordo com o tamanho da partícula. Cada peneira é pesada para determinar a quantidade da amostra retida em cada peneira e no tacho de fundo. O peso da peneira individual é normalizado para gerar fração do peso da peneira. A fração do peso da peneira individual é calculada dividindo-se cada peso de peneira com a soma do peso de todas as peneiras.

$$\text{Fração de Peso de cada peneira} = \frac{\text{Peso de cada peneira}}{\text{Soma de todas peneiras}}$$

Antes de calcular o tamanho da partícula, a faixa de tamanho médio deve ser determinada para cada peneira e para o tacho de fundo. Este tamanho médio de cada tela de peneira representa o tamanho da média da partícula retida na tela. O tamanho médio de cada tela de peneira é determinado pelo tamanho do furo da tela (limite inferior) e um tamanho de peneira maior (limite superior). No caso da tela de peneira de malha 40, o tamanho do furo de cerca de 1410 μm é usado como um limite superior. A Tabela 1 apresentada abaixo mostra a faixa de tamanho de partícula de qualquer material retido em cada tela e a média da faixa de tamanho de partícula.

Tabela 1

Telas	Tamanho do furo de cada tela (μm)	Faixa do tamanho da partícula do material retido em cada tela (μm)	Tamanho médio da partícula da peneira (μm)
Malha 40	425	425 a 1410	918
Malha 60	250	250 a 424	337
Malha 80	180	180 a 249	215
Malha 100	150	150 a 179	165
Malha 140	106	106 a 149	128
Malha 200	75	75 a 105	90
Malha 325	45	45 a 74	60
Tacho de fundo	0	1 a 44	23

A fração de peso de cada peneira é adicionada para gerar distribuição de frequência cumulativa começando do tacho de fundo até a tela malha 40. Uma vez que a distribuição de frequência cumulativa é gerada, o tamanho da partícula correspondente a 10 percentil (D_{10}), 50 percentil (D_{50}), e 90 percentil (D_{90}) é determinado. O tamanho da partícula do percentil correspondente é determinado por interpolação linear entre dois dados consecutivos da distribuição de frequência cumulativa. Por exemplo, o tamanho da partícula de 50 percentil (D_{50}) é interpolado por,

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

onde,

10 X_n = quantidade cumulativa da amostra que é apenas abaixo de 50 percentil (em%);

d_n = média da faixa de tamanho da partícula da tela da peneira onde X_n ocorre (em mm);

15 X_{n+1} = quantidade cumulativa seguinte da amostra que é acima de 50 percentil (em%).

d_{n+1} = média da faixa do tamanho da partícula da tela da peneira onde X_{n+1} ocorre (em mm).

De acordo com todas as formas de realização da presente invenção, o tamanho da partícula do ingrediente farmacêutico ativo é medido de acordo com técnicas de dispersão de luz, e o tamanho da partícula dos grânulos da composição é medido de acordo com a análise de peneira.

20 As composições aqui divulgadas podem estar em uma forma selecionada de, por exemplo, tabletes, cápsulas, e pós. Os tabletes podem ser fabricados pressionando-se os grânulos na forma de tabletes. As cápsulas 25 também podem ser fabricadas usando os grânulos.

O pelo menos um excipiente farmacêuticamente aceitável pode ser selecionado de, por exemplo, diluentes tais como amido, celulose

microcristalina, fosfato de cálcio, lactose, sorbitol, manitol, sacarose, metil dextrinas; aglutinantes tais como povidona, hidroxipropil metilcelulose, diidróxi propilcelulose, e carboxil metilcelulose de sódio; e desintegrantes tais como crospovidona, amido de sódio glicolato, croscarmelose sódica, e misturas de quaisquer um dos precedentes. O pelo menos um excipiente farmacêuticamente aceitável pode ser ainda selecionado de lubrificantes tais como estearato de magnésio, estearato de cálcio, ácido esteárico, beenato de glicerila, óleo vegetal hidrogenado, fumerato de glicerina e agentes de deslizamento tais como dióxido de silício coloidal, e misturas destes. Em algumas formas de realização da presente invenção, o pelo menos um excipiente farmacêuticamente aceitável é selecionado de celulose microcristalina, amido, talco, povidona, crospovidona, estearato de magnésio, dióxido de silício coloidal, dodecil sulfato de sódio, e misturas de quaisquer um dos precedentes. Os excipientes da presente invenção, podem ser intragranulares, intergranulares, ou misturas destes.

Em algumas formas de realização da presente invenção, a composição e/ou os grânulos dentro da composição podem compreender celulose microcristalina e amido em uma razão de peso variando de cerca de 1:1 a cerca de 15:1. Por exemplo, na composição, a razão do peso da celulose microcristalina e amido pode variar de cerca de 1:1 a cerca de 15:1, tal como cerca de 10:1, e nos grânulos dentro da composição, a razão do peso da celulose microcristalina e amido pode variar de cerca de 1:1 a cerca de 10:1, tal como cerca de 5:1.

A celulose microcristalina pode estar presente em uma quantidade variando de cerca de 25% a cerca de 85%, por exemplo de cerca de 50% a cerca de 80%, ou de cerca de 60% a cerca de 75% em peso relativo ao peso total da composição. O amido pode estar presente em uma quantidade variando de cerca de 5% a cerca de 35%, por exemplo, de cerca de 5% a cerca de 25%, ou de cerca de 5% a cerca de 10% em peso relativo ao peso total da

composição.

As composições aqui divulgadas podem ainda compreender pelo menos um ingrediente selecionado de materiais de revestimento que são conhecidos na técnica tais como, por exemplo, hidroxipropil metilcelulose.

5 Certas composições podem compreender:

(a) de cerca de 10% a cerca de 40% em peso de um composto ativo em receptor de cálcio selecionado de HCl de cinacalceto e metanossulfonato de cinacalceto;

10 (b) de cerca de 45% a cerca de 85% em peso de pelo menos um diluente;

(c) de cerca de 1% a cerca de 5% em peso de pelo menos um aglutinante; e

(d) de cerca de 1% a cerca de 10% em peso de pelo menos um desintegrante;

15 em que a porcentagem em peso é relativa ao peso total da composição. As composições podem ainda compreender de cerca de 0,05% a cerca de 5% em peso relativo ao peso total da composição, de pelo menos um aditivo selecionado de agentes de deslizamento, lubrificantes, e aderentes. A composição pode adicionalmente compreender de cerca de 1% a cerca de 6%
20 em peso de pelo menos um material de revestimento, relativo ao peso total da composição.

Em uma outra forma de realização, a composição aqui divulgada compreende:

25 (a) de cerca de 10% a cerca de 40% em peso de HCl de cinacalceto;

(b) de cerca de 5% a cerca de 10% em peso de amido;

(c) de cerca de 40% a cerca de 75% em peso de celulose microcristalina;

(d) de cerca de 1% a cerca de 5% em peso de povidona; e

(e) de cerca de 1% a cerca de 10% em peso de crospovidona; em que a porcentagem em peso é relativa ao peso total da composição.

A povidona pode estar presente em uma quantidade variando de cerca de 1% a cerca de 5%, por exemplo, de cerca de 1% a cerca de 3% em peso relativo ao peso total da composição. A crospovidona pode estar presente em uma quantidade variando de cerca de 1% a cerca de 10%, por exemplo de cerca de 3% a cerca de 6%, em peso relativo ao peso total da composição.

A composição pode ainda compreender de cerca de 0,05% a cerca de 5% em peso relativo ao peso total da composição, de pelo menos um aditivo selecionado de dióxido de silício coloidal, estearato de magnésio, talco, e outros, e misturas de quaisquer um dos precedentes. Em certas formas de realização da invenção, a composição compreende de cerca de 0,05% a cerca de 1,5% de dióxido de silício coloidal, de cerca de 0,05% a cerca de 1,5% de estearato de magnésio, de cerca de 0,05% a cerca de 1,5% de talco, ou misturas de quaisquer um dos precedentes. A composição pode ainda compreender de cerca de 1% a cerca de 6% em peso de pelo menos um material de revestimento, relativo ao peso total da composição.

Como mencionado acima, as composições de certas formas de realização da presente invenção têm um perfil de dissolução que resulta em cerca de 50% a cerca de 125% de uma quantidade alvo do composto ativo em receptor de cálcio sendo liberado da composição não mais tarde do que cerca de 30 minutos do início de um teste de dissolução que é conduzido em HCl 0,05 N em um aparelho U.S.P. 2 a uma temperatura de $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ a uma velocidade de rotação de 75 r.p.m. O teste de dissolução é conduzido usando um aparelho USP 2, e de acordo com a o protocolo de dissolução descrito na USP 26/NF 21, capítulo 711, que é aqui incorporado por referência. De acordo com esta forma de realização usando este protocolo de dissolução, um volume determinado de um meio de dissolução ($\pm 1\%$) é colocado no vaso do aparelho USP 2, o aparelho é montado, o meio de dissolução é equilibrado a

37°C $\pm$ 0,5°C, o termômetro é removido, a forma de dosagem é colocada no vaso, e a quantidade de ingrediente farmacêutico ativo que é liberado como uma função do tempo é medido.

De acordo com uma outra forma de realização da invenção, um volume determinado do meio de dissolução é colocado no vaso do aparelho USP 2, o aparelho é montado, o meio de dissolução é equilibrado a cerca de 37°C, o termômetro é removido, a forma de dosagem é colocada no vaso, e a quantidade de ingrediente farmacêutico ativo que é liberado como uma função de tempo é medido.

O perfil de dissolução representa a porcentagem do ingrediente farmacêutico ativo liberado com base em uma quantidade alvo do ingrediente farmacêutico ativo na formulação. Como aqui usado “quantidade alvo” se refere à quantidade de ingrediente farmacêutico ativo em cada formulação. Em certas formas de realização, a quantidade alvo se refere à quantidade de rótulo e/ou reivindicação de rótulo.

A USP 26/NF 21, capítulo 905, define um protocolo usado para determinar a conformidade de unidade de dosagem de acordo com a presente invenção, e este conteúdo de protocolo de uniformidade é aqui incorporado por referência. De acordo com este protocolo, o conteúdo de uniformidade é determinado medindo-se a quantidade de ingrediente farmacêutico ativo em 10 amostras de unidade de dosagem, e calculando se a quantidade de ingrediente farmacêutico ativo em todas as amostras de unidade de dosagem caem dentro um faixa de 85% a 115% da quantidade alvo. Se uma amostra de unidade de dosagem está fora da faixa de 85% a 115% da quantidade alvo e nenhuma unidade está fora de uma faixa de 75% a 125% da quantidade alvo, ou se o Desvio Padrão Relativo (RSD), que é o desvio padrão de amostra expressa como uma porcentagem da média, não é maior do que 6%, então 20 amostras adicionais de unidade de dosagens são testadas. Após tratar pelo menos 30 unidades de dosagem, a exigência de uniformidade

do produto é atingida se não mais do que uma amostra de unidade de dosagem está fora da faixa de 85% a 115% da quantidade alvo, e nenhuma unidade está fora da faixa de 75% a 125% da quantidade alvo, e o RSD de pelo menos 30 unidades de dosagem não ultrapasse 7,8%.

5 Em certas formas de realização, o perfil de dissolução das composições aqui divulgadas podem resultar em, por exemplo, pelo menos cerca de 50%, pelo menos cerca de 70%, pelo menos cerca de 75%, ou pelo menos cerca de 85% da quantidade alvo do composto ativo em receptor de cálcio sendo liberado da composição não mais tarde do que cerca de 30 minutos do início do teste. Em certas formas de realização, o perfil de dissolução das composições aqui divulgadas podem compreender no máximo cerca de 125%, por exemplo no máximo cerca de 115%, no máximo cerca de 110%, ou no máximo cerca de 100% da quantidade alvo do composto ativo em receptor de cálcio sendo liberado da composição não mais tarde do que cerca de 30 minutos do início do teste. Em formas de realização adicionais, o perfil de dissolução das composições aqui divulgadas podem compreender de cerca de 50% a cerca de 125%, por exemplo de cerca de 70% a cerca de 110%, da quantidade alvo do composto ativo em receptor de cálcio sendo liberado da composição não mais tarde do que cerca de 30 minutos do início do teste.

Outras formas de realização da presente invenção são direcionadas a um método para fabricar uma composição farmacêutica que compreende:

25 (a) formar um grânulo que compreende um composto ativo em receptor de cálcio e pelo menos um excipiente farmacêuticamente aceitável como aqui divulgado; e

 (b) controlar o tamanho da partícula do grânulo tal que de cerca de 50% a cerca de 125% de uma quantidade alvo do composto ativo em receptor de cálcio seja liberado da composição não mais tarde do que cerca de

30 minutos do início de um teste em HCl 0,05 N de acordo com um teste de dissolução conduzido em um aparelho USP 2 a uma temperatura de $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, e uma velocidade de rotação de 75 r.p.m.

Formas de realização adicionais da presente invenção são direcionadas a um método para fabricar uma composição farmacêutica que compreende:

(a) formar um grânulo que compreende um composto ativo em receptor de cálcio e pelo menos um excipiente farmacêuticamente aceitável como aqui divulgado; e

(b) controlar o tamanho da partícula do grânulo tal que de cerca de 50% a cerca de 125% de uma quantidade alvo do composto ativo em receptor de cálcio é liberado da composição não mais tarde do que cerca de 30 minutos do início de um teste em HCl 0,05 N de acordo com um teste de dissolução conduzido em um aparelho USP 2 a uma temperatura de cerca de 37°C , e uma velocidade de rotação de cerca de 75 r.p.m.

O grânulo pode ser formado por qualquer processo conhecido, tal como granulação de cisalhamento úmido alto, granulação de cisalhamento úmido baixo, granulação de leito fluido, granulação rotativa, extrusão-esferonização, granulação seca, compactação de rolo, e outros.

O tamanho da partícula do grânulo da composição pode ser controlado por vários fatores. Em certas formas de realização da presente invenção, o tamanho da partícula do grânulo da composição pode ser controlado pela quantidade de água adicionada aos materiais presentes em um granulador. Por exemplo, um tamanho da partícula desejado do grânulo pode ser obtido quando o granulador tem um volume variando de cerca de 1 L a cerca de 1200 L, tal como de cerca de 65 L a cerca de 1200 L, ou de cerca de 300 L a cerca de 800 L, e a quantidade de água adicionada varia de cerca de 20% a cerca de 40%, tal como de cerca de 30% a cerca de 36%, relativo à quantidade de pós secos presentes no granulador para formar os grânulos.

A velocidade da ponta do impulsor do granulador também pode afetar o tamanho da partícula dos grânulos. Em algumas formas de realização, a velocidade da ponta do impulsor, medido em metros por segundo (m/s), pode variar de cerca de 5 m/s a cerca de 10 m/s, tal como de cerca de 7 m/s a cerca de 9 m/s.

Outras formas de realização da presente invenção são direcionadas a um método para fabricar uma composição farmacêutica que compreende:

(a) formar uma composição que compreende uma quantidade terapêuticamente eficaz de partículas de um composto ativo em receptor de cálcio e pelo menos um excipiente farmacêuticamente aceitável como aqui divulgado; e

(b) controlar o tamanho da partícula do composto ativo em receptor de cálcio tal que de cerca de 50% a cerca de 125% de uma quantidade alvo do composto ativo em receptor de cálcio seja liberado da composição não mais tarde do que cerca de 30 minutos do início de um teste em HCl 0,05 N de acordo com um teste de dissolução conduzido em um aparelho USP 2 a uma temperatura de $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, e uma velocidade de rotação de 75 r.p.m.

Formas de realização adicionais da presente invenção são direcionadas a um método para fabricar uma composição farmacêutica que compreende:

(a) formar uma composição que compreende uma quantidade terapêuticamente eficaz de partículas de um composto ativo em receptor de cálcio e pelo menos um excipiente farmacêuticamente aceitável como aqui divulgado; e

(b) controlar o tamanho da partícula do composto ativo em receptor de cálcio tal que de cerca de 50% a cerca de 125% de uma quantidade alvo do composto ativo em receptor de cálcio seja liberado da composição não mais tarde do que cerca de 30 minutos do início de um teste

em HCl 0,05 N de acordo com um teste de dissolução conduzido em um aparelho USP 2 a uma temperatura de cerca de 37°C, e uma velocidade de rotação de cerca de 75 r.p.m.

O tamanho das partículas é controlado durante a produção do ingrediente farmacêutico ativo, por exemplo, usando-se uma etapa de moagem, ou um processo de cristalização controlada. Por exemplo, o ingrediente farmacêutico ativo pode ser moído usando um moinho de martelos de aço inoxidável com tela de 5 mm e 12 martelos avançados a uma velocidade de moagem de 8100 ± 100 rpm, com a velocidade de alimentação ajustada a 90 ± 10 rpm.

Ainda outras formas de realização da presente invenção são direcionadas a um método para o tratamento de uma doença ou distúrbio que podem ser tratadas alterando-se uma atividade do receptor de cálcio do paciente. Em algumas formas de realização, um método para o tratamento de uma doença selecionada de hiperparatireoidismo, tal como hiperparatireoidismo primário e hiperparatireoidismo secundário, hiperfosfonia, hipercalcemia, e produto de cálcio-fósforo elevado, compreende administrar a um paciente, tal como um ser humano, uma quantidade de dosagem eficaz de uma composição farmacêutica que compreende um composto ativo em receptor de cálcio e pelo menos um excipiente farmacêuticamente aceitável como aqui divulgado, em que a composição tem um perfil de dissolução em HCl 0,05 N, medido de acordo com um teste de dissolução conduzido em um aparelho USP 2 a uma temperatura de $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, e a uma velocidade de rotação de 75 r.p.m., que compreende de cerca de 50% a cerca de 125% de uma quantidade alvo do composto ativo em receptor de cálcio sendo liberado da composição em não mais tarde do que cerca de 30 minutos do início do teste.

Uma forma de realização adicional da presente invenção é direcionada a um método para o tratamento de uma doença selecionada de hiperparatireoidismo, hiperfosfonia, hipercalcemia, e produto de cálcio-fósforo elevado compreende administrar a um paciente, tal como um ser

humano, uma quantidade de dosagem eficaz de uma composição farmacêutica que compreende um composto ativo em receptor de cálcio e pelo menos um excipiente farmacêuticamente aceitável como aqui divulgado, em que a composição tem um perfil de dissolução em HCl 0,05 N, medido de acordo com um teste de dissolução conduzido em um aparelho USP 2 a uma temperatura de cerca de 37°C, e a uma velocidade de rotação de cerca de 75 r.p.m., que compreende de cerca de 50% a cerca de 125% de uma quantidade alvo do composto ativo em receptor de cálcio sendo liberado da composição em não mais tarde do que cerca de 30 minutos do início do teste.

As referências serão agora feitas aos seguintes exemplos que não são intencionados a limitar a invenção. Ao contrário, será avaliado que várias alternativas, modificações, e equivalentes podem ser incluídos dentro do espírito e escopo da invenção.

Exemplos

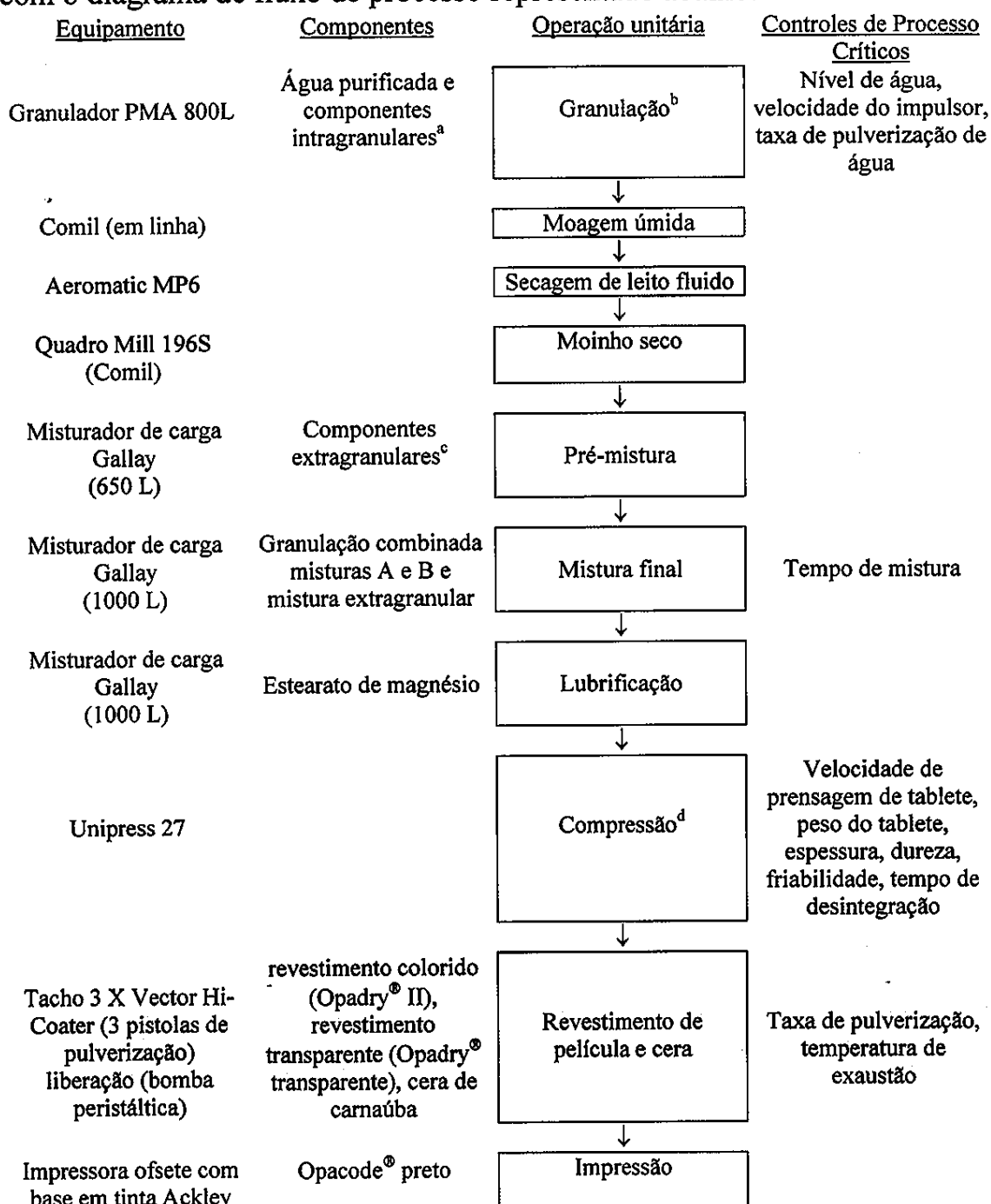
Três formulações farmacêuticas com quantidades alvo de 30 mg, 60 mg, e 90 mg de ingrediente farmacêutico ativo com os seguintes componentes foram preparados:

	Peso% (p/p)	Tablete de 30 mg	Tablete de 60 mg	Tablete de 90 mg
		Quantidade (mg)	Quantidade (mg)	Quantidade (mg)
HCl de cinacalceto	18,367	33,06	66,12	99,18
Amido pré-gelatinizado (Amido 1500)	33,378	60,08	120,16	180,24
Celulose microcristalina (Avicel PH102)	6,678	12,02	24,04	36,06
Povidona (Plasdone K29/32)	2,044	3,68	7,36	11,04
Crospovidona (Poliplasdone XL)	1,233	2,22	4,44	6,66
Água Purificada ¹	----	----	----	----
Celulose microcristalina (Avicel PH102)	34,300	61,74	123,48	185,22
Estearato de Magnésio	0,500	0,90	1,80	2,70
Dióxido de silício coloidal (Sílica anidra coloidal) (Cab-O-Sil MSP)	0,500	0,90	1,80	2,70
Crospovidona (Poliplasdone XL)	3,000	5,40	10,80	16,20
Tablete de Núcleo	100,000	180,00	360,00	540,00
Água purificada ¹	----	----	----	----
Opadry® (formador de película colorida)	4,000	7,20	14,40	21,60
Água purificada	----	----	----	----
Opadry® Transparente (formador de película transparente)	1,500	2,70	5,40	8,10
Pó de Cera de Carnaúba	0,010	0,018	0,036	0,054
Tinta Opacode® (Preta)	----	----	----	----

¹ A água purificada foi removida durante o processo.

² Quantidades traço de tinta foram aplicadas aos tabletes revestidos.

Os tabletes de 30-, 60- e 90- mg foram fabricados de acordo com o diagrama de fluxo de processo representado abaixo.



^a HCl de cinacalceto, amido pré-gelatinizado, celulose microcristalina, povidona, e crospovidona.

^b A etapa de granulação à etapa de moagem seca é repetida para gerar 2 tachos de granulação úmida (Mistura A e B).

^c Componentes extra granulares, são celulose microcristalina, crospovidona, e dióxido de silício coloidal.

^d Dimensão da ferramenta é dependente do tamanho e da concentração do tablete, (30 mg; 0,2372" x 0,3800" plano de forma oval, 60 mg; 0,3000" x 0,4800" plano oval modificado (dobro do raio), 90 mg; 0,3420" x 0,5480" plano oval modificado (dobro do raio))

O processo de granulação a úmido foi conduzido em um granulador de cisalhamento alto PMA 800 L com água servindo como o fluido de granulação. O HCl de cinacalceto e os excipientes intragranulação (amido pré-gelatinizado, celulose microcristalina, povidona, e crospovidona) foram misturados a seco por 1 a 2 minutos com um ponto de ajuste da velocidade do impulsor a 116 ± 10 rpm, seguido por granulação com 30,0% a 36,0% p/p de água (fundamentado em um tamanho de lote intragranular; o alvo foi 34,9% p/p) com um ponto de ajuste de velocidade do impulsor a 116 ± 10 rpm e a uma velocidade do pulsador devagar ou rápido (alvo foi velocidade baixa). Durante o processo de granulação, a água foi liberada a $9,8 \pm 0,5$ kg/min.

Seguindo a granulação, a mistura foi moída úmida usando um Comil em linha equipado com uma tela aberta 0,375" (0,953 cm) e um ponto de ajuste de velocidade do impulsor a 1400 ± 50 rpm. A mistura foi então descarregada em um secador de leito fluido.

Após a conclusão do processo de moagem a úmido, a mistura de granulação foi secada em um secador de leito fluido Aeromatic MP6 com um ponto de ajuste de temperatura na entrada a $70^\circ \pm 5^\circ\text{C}$. Quando a temperatura de saída atingiu 37°C a 41°C as amostras foram tomadas para determinar os níveis de umidade pela perda na secagem (LOD). Os grânulos foram secados até os níveis de umidade média atingirem 1,0% a 2,5%.

A mistura de granulação seca foi moída através de um Quadro Mill 196S (Comil) equipado com uma tela aberta de 0,055" (0,140 cm) a uma velocidade do impulsor de 1650 ± 50 rpm em um Gallay de carga de 1000 L.

Exceto pelo estearato de magnésio, os excipientes extragranulares foram misturados em um misturador Gallay de carga de 650 L por 7 ± 1 minutos a 12 ± 1 rpm. Esta mistura foi ainda misturada com a granulação moída a seco em um misturador Gallay de carga de 1000 L por 15 ± 5 minutos a 12 ± 1 rpm, e então por 6 ± 1 minutos a 12 ± 1 rpm após o

estearato de magnésio ser adicionado para lubrificação.

A mistura lubrificada final foi comprimida em tabletes contendo 30-, 60-, ou 90 mg da base livre equivalente de HCl de cinacalceto ativo usando uma prensa de tabletes Unipress 27 ajustada a uma velocidade de 2000 $\pm$ 300 tabletes por minuto e equipado com um alimentador de força. Durante toda a operação de compressão, os pesos dos tabletes individuais (peso alvo de 180, 360, e 540 mg para tabletes de 30-, 60-, e 90- mg, respectivamente), o peso médio de 10 tabletes, a dureza e a espessura do tablete foram monitoras em intervalos predeterminados.

A suspensão de revestimento colorido e a solução de revestimento transparente foram preparadas adicionando-se lentamente ou o Opadry® II (verde) ou Opadry® transparente em água purificada enquanto se mistura até a uniformidade (≥ 45 minutos). A suspensão colorida e a solução transparente desaerada por ≥ 45 minutos antes do processo de pulverização começar, e foram usadas dentro de um tempo limite predeterminado.

Cada lote foi revestido com películas com revestimentos a cores ou transparentes em um tacho Vector Hi-Coater 48". A suspensão de revestimento colorido foi aplicada em um leito de tablete de núcleo em movimento (velocidade do tacho = 4 a 7 rpm) e uma taxa de pulverização de 250 $\pm$ 50 gramas por minuto por 3 pistolas. A distância entre as pistolas de pulverização e o leito do tablete foi de aproximadamente 8" (20 cm) a 11" (28 cm), e o volume de ar foi de 600 $\pm$ 200 ft³ por minuto (17,1 $\pm$ 5,7 m³ por minuto) com um diferencial de pressão do tacho mantido entre - 0,1" (- 0,25 cm) a - 0,3" (- 0,76 cm) de água. A temperatura do ar fornecido foi ajustada para 80 $\pm$ 10°C para manter uma temperatura de descarga de 41 $\pm$ 3°C.

Quando a aplicação do revestimento transparente foi completada, o aquecedor e o fornecimento de ar foram desligados e a cera foi espalhada uniformemente sobre o leito de tablete em movimento (após atingir 37°C) com uma velocidade do tacho de 4 a 7 rpm. Os tabletes foram

rotacionados por 5 ± 1 minutos, e após o ar fornecido e o ventilador de exaustão serem ligados, os tablets foram rotacionados por 5 ± 1 minutos adicionais com uma velocidade do tacho de 4 a 7 rpm e o ar fornecido de $600 \pm 200 \text{ ft}^3$ por minuto ($17,1 \pm 5,7 \text{ m}^3$ por minuto). O tacho foi deslocado até a temperatura do leito de tablete alcançar 30°C .

Uma impressora ofsete com base em tinta Ackley foi usada para produzir tablets impressos nos 2 lados.

O perfil de dissolução das três formulações foram medidos de acordo com o protocolo de dissolução descrito na USP 26/NF 21, capítulo 711 usando um aparelho USP 2 a uma temperatura de cerca de 37°C , e a uma velocidade de rotação de cerca de 75 r.p.m. O perfil de dissolução das formulações em que pelo menos cerca de 75% do HCl de cinacalceto foi liberado da composição em não mais tarde do que cerca de 30 minutos do início do teste é apresentado na Tabela 2.

Tabela 2

Tempo (min)	Tablete de 30 mg	Tablete de 60 mg	Tablete 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

A uniformidade de conteúdo das três formulações foi medida de acordo com a USP 26/NF 21, capítulo 905, descrito em detalhes abaixo. A uniformidade de conteúdo para cada uma das três formulações é apresentada na Tabela 3.

Tabela 3

Recipiente	Tablete de 30 mg		Tablete de 60 mg		Tablete de 90 mg	
	Média 10 tablets	% RSD	Média 10 tablets	% RSD	Média 10 tablets	% RSD
1 (com.)	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
Final	98,0	0,6	95,8	1,9	99,3	0,8

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende

(a) de 5% a 40% em peso de HCl de cinacalceto, em que a porcentagem em peso é relativa ao peso total da forma de dosagem, e em que o tamanho médio de partícula D₅₀ do HCl de cinacalceto é menor do que ou igual a 50 µm;

(b) um excipiente farmacêuticamente aceitável compreendendo celulose microcristalina e amido em uma razão de peso variando de 1:1 a 15:1;

(c) de 1% a 5% de um agente aglutinante; e

(d) de 1% a 5% um agente desintegrante;

em que uma unidade de dosagem da composição tenha um perfil de dissolução em HCl 0,05 N, medido de acordo com um teste de dissolução conduzido em um aparelho USP 2 a uma temperatura de 37 °C, ou a uma temperatura de 37 °C ± 0,5 °C, e a uma velocidade de rotação de 75 r.p.m., que compreende de 50% a 125% de uma quantidade alvo do cinacalceto sendo liberada da composição não mais tarde do que 30 minutos do início do teste.

2. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a celulose microcristalina está presente em uma quantidade variando de 40% a 75% em peso relativo ao peso total da composição, e o amido está presente em uma quantidade variando de 5% a 35% em peso relativo ao peso total da composição.

3. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende

(a) de 10% a 40% em peso de HCl de cinacalceto;

(b) de 40% a 75% em peso de celulose microcristalina;

(c) de 1% a 5% em peso de povidona;

(d) de 5% a 35% em peso de amido;

(e) de 1% a 10% em peso de crospovidona;

(f) de 0,05% a 1,5% em peso de dióxido de silício coloidal; e

(g) de 0,05% a 1,5% em peso de estearato de magnésio;

5 em que a porcentagem em peso é relativa ao peso total da composição.

4. Composição de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo fato de que ainda compreende um ingrediente selecionado de lubrificantes e materiais de revestimento transparentes ou coloridos.

10 5. Composição de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo fato de que o HCl de cinacalceto está na forma selecionada de pós amorfos, partículas microcristalinas, partículas de matriz, e misturas de quaisquer um dos precedentes.

15 6. Composição de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo fato de que o HCl de cinacalceto está em uma forma selecionada de partículas em forma de agulha, partículas em forma de bastão, partículas em forma de placa, e misturas de quaisquer um dos precedentes.

20 7. Composição de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo fato de que a partícula D₅₀ das partículas de HCl de cinacalceto é menor do que ou igual a 50 µm.

8. Composição de acordo com a reivindicação 1 a 3, caracterizada pelo fato de que a composição está na forma selecionada de grânulos, tabletes, cápsulas e pós.

25 9. Composição de acordo com a reivindicação 8, caracterizada pelo fato de que os grânulos têm um grânulo D₅₀ medido usando uma análise de peneira variando de 50 µm a 150 µm.

10. Composição de acordo com a reivindicação 9, caracterizada pelo fato de que os grânulos têm um grânulo D₅₀ medido usando uma análise de peneira variando de 80 µm a 130 µm.

11. Composição de acordo com a reivindicação 9 ou 10, caracterizada pelo fato de que os grânulos são comprimidos na forma de um comprimido, ou em que cápsulas são feitas utilizando os grânulos.

5 12. Composição de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo fato de que o HCl de cinacalceto está presente em uma quantidade variando de 10% a 30%, preferencialmente de 15% a 20% em peso com relação ao peso total da composição.

10 13. Composição de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo fato de que a crospovidona está presente intergranularmente, intragranularmente, ou uma combinação destes.

15 14. Composição de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo fato de que a composição compreende celulose microcristalina e amido em uma razão em peso variando de 1:1 a 15:1, preferencialmente em uma razão de peso de 10:1, mais preferencialmente em uma razão de peso de 5:1.

15. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que compreende

20 (a) de 10% a 40% em peso de HCl de cinacalceto;
(b) de 5% a 10% em peso de amido;
(c) de 40% a 75% em peso de celulose microcristalina; e
(d) de 1% a 10% em peso de crospovidona;
em que a percentagem em peso é relativa ao peso total da composição.

25 16. Composição de acordo com a reivindicação 15, caracterizada pelo fato de que ainda compreende de 0,05% a 1,5% em peso de dióxido de silício coloidal relativo ao peso total da composição.

17. Composição de acordo com a reivindicação 15, caracterizada pelo fato de que ainda compreende de 0,05% a 1,5% em peso de estearato de magnésio relativo ao peso total da composição.

18. Composição de acordo com a reivindicação 15, caracterizada pelo fato de que ainda compreende de 1% a 5% em peso de povidona relativo ao peso total da composição.

5 19. Composição de acordo com a reivindicação 3 ou 15, caracterizada pelo fato de que ainda compreende de 1% a 6% em peso de um material de revestimento selecionado de materiais de revestimento transparentes ou coloridos, relativo ao peso total da composição.

10 20. Composição de acordo com a reivindicação 15, caracterizada pelo fato de que ainda compreende um material de revestimento compreendendo hidroxipropilmetilcelulose.

21. Composição de acordo com a reivindicação 1 ou 3, caracterizada pelo fato de ser para uso no tratamento de um dente hiperparatireoidismo, hiperfosfonia, hipercalcemia, e produto de cálcio-fósforo elevado.

15 22. Composição de acordo com a reivindicação 21, caracterizada pelo fato de que o hiperparatireoidismo é selecionado de hiperparatireoidismo primário e hiperparatireoidismo secundário.