

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 014 980**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/401 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.06.2015 PCT/EP2015/001242**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.02.2016 WO16015797**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.06.2015 E 15730967 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.12.2024 EP 3174529**

54 Título: **Minicomprimidos dispersables en agua que comprenden maleato de enalapril para el tratamiento de la hipertensión en una población pediátrica y método de preparación de los mismos**

30 Prioridad:
31.07.2014 WO PCT/EP2014/002096

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.04.2025

73 Titular/es:
**PHARMATHEN S.A. (100.00%)
6, Dervenakion Str.
15351 Pallini Attikis, GR**

72 Inventor/es:
**KARAVAS, EVANGELOS;
KOUTRIS, EFTHYMIOS;
SAMARA, VASILIKI;
KOUTRI, IOANNA;
KALASKANI, ANASTASIA;
KALANTZI, LIDA;
KAKOURIS, ANDREAS;
DIAKIDOU, AMALIA;
GOTZAMANIS, GEORGE;
GEORGIOUSIS, ZAHARIAS y
KONSTANTI, LOUIZA**

74 Agente/Representante:
ELZABURU, S.L.P

ES 3 014 980 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

Minicomprimidos dispersables en agua que comprenden maleato de enalapril para el tratamiento de la hipertensión en una población pediátrica y método de preparación de los mismos

Campo técnico de la invención

- 5 La presente invención se refiere a minicomprimidos dispersables en agua de Enalapril o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de la hipertensión en una formulación pediátrica. La población pediátrica se define como la población de 0 a 18 años. La presente invención también proporciona un método de fabricación de dicha forma de dosificación.

Antecedentes de la invención

- 10 La hipertensión o presión arterial alta es un problema de salud grave en muchos países. La presión arterial es el producto del gasto cardíaco y la resistencia vascular periférica y se crea por la fuerza que ejerce la sangre circulante sobre las paredes de los vasos sanguíneos. Cuanto más alta es la presión arterial, más duro tiene que trabajar el corazón. Las estadísticas muestran que 1 de cada 3 adultos en los países desarrollados tiene hipertensión. Si no se trata, se considera un factor de riesgo importante para las enfermedades cardiovasculares y otras enfermedades, incluidas la enfermedad coronaria, el infarto de miocardio, la insuficiencia cardíaca congestiva, el accidente cerebrovascular y la insuficiencia renal. La hipertensión se clasifica como hipertensión primaria o esencial e hipertensión secundaria. La hipertensión primaria no tiene una causa conocida y puede estar relacionada con una serie de factores ambientales, de estilo de vida y genéticos, como el estrés, la obesidad, el tabaquismo, la inactividad y la ingesta de sodio. La hipertensión secundaria puede ser causada por fármacos o intervenciones quirúrgicas o por anomalías en el sistema renal, cardiovascular o endocrino.

- 20 En los adultos, la hipertensión se define independientemente de la edad, el sexo o el peso corporal como una presión arterial de 140/90 mm Hg o superior en la hipertensión de estadio 1 y de 160/100 mm Hg o superior en la hipertensión de estadio 2. En los niños, la hipertensión se caracteriza por una presión arterial entre el percentil 95 y 99 (de la edad, sexo y altura del niño) más 5 mm Hg en estadio 1 y presión arterial por encima del percentil 99 (de la edad, sexo y altura del niño) más 5 mm Hg se caracteriza como hipertensión en estadio 2. Si el estadio 1 es asintomático y no hay daño orgánico, da tiempo para la evaluación antes de iniciar el tratamiento; mientras que en el estadio 2 se requiere una evaluación y un tratamiento rápidos.

- 30 La hipertensión se observa ahora con mayor frecuencia en niños y adolescentes con una incidencia del 2-9% dependiendo de la edad, el sexo y la etnia y se asocia con riesgos a largo plazo de mala salud. La prevalencia de la hipertensión en niños está aumentando debido al aumento de la obesidad en niños. Los síntomas incluyen dolor de cabeza, fatiga, visión borrosa, epistaxis, parálisis de Bell y trastornos respiratorios del sueño. La hipertensión en niños y adolescentes se trata con cambios en el estilo de vida, incluyendo pérdida de peso, una dieta saludable baja en sodio, actividad física regular y evitar el tabaco y el alcohol. Sin embargo, en niños con hipertensión sintomática, hipertensión secundaria, daño a órganos diana, diabetes o hipertensión persistente se debería tratar con medicamentos antihipertensivos de inmediato. Además, un niño con presión arterial mayor que o igual a percentil 95 en un entorno médico pero presión normal fuera de la consulta se dice que tiene hipertensión de bata blanca.

- 40 En los neonatos, la hipertensión se detecta mediante la monitorización rutinaria de los signos vitales. La presión arterial de los lactantes se ve influida por diversos factores, incluido el peso al nacer, la edad gestacional y la edad posconcepcional. Otras manifestaciones de hipertensión neonatal que se deben tener en cuenta en los lactantes con enfermedades agudas son la insuficiencia cardíaca congestiva y el shock cardiogénico, que pueden poner en peligro la vida, pero que pueden resolverse gradualmente con una reducción adecuada de la presión arterial. Los síntomas en los lactantes incluyen dificultades para alimentarse, taquipnea inexplicable, apnea, letargo, irritabilidad o convulsiones y, en los lactantes mayores las únicas manifestaciones pueden ser la irritabilidad inexplicable o el retraso del crecimiento.

- 45 Las causas de la hipertensión en niños y adolescentes son similares a las de los adultos. Sin embargo, las etiologías más comunes en niños se observan en niños más pequeños que en adolescentes y, en particular, en aquellos con hipertensión en estadio 2. Cuanto menor sea el niño, mayor es la probabilidad de identificar la causa subyacente de la hipertensión en estadio 2. En niños menores de 12 años, la enfermedad renal y la hipertensión renovascular son las causas más comunes, seguidas de la coartación aórtica y la hipertensión primaria. Las causas endocrinas como el feocromocitoma, el aldosteronismo primario y el síndrome de Cushing son causas más raras. En niños mayores de 12 años, la hipertensión primaria es la causa más común y se caracteriza por una presión arterial sistólica elevada o una presión arterial sistólica y diastólica elevada. Más recientemente, la apnea obstructiva del sueño se ha reconocido como una causa de hipertensión secundaria; siendo la afección más prevalente en niños y adolescentes obesos.

- 55 Existen varios fármacos antihipertensivos para tratar la hipertensión. Las diversas clases terapéuticas incluyen bloqueadores alfa-adrenérgicos, betabloqueantes, bloqueantes de los canales de calcio, hipotensores, antagonistas de los mineralocorticoides, agonistas alfa centrales, diuréticos e inhibidores de la renina-angiotensina-aldosterona, que incluyen antagonistas del receptor de angiotensina II e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA).

Los inhibidores de la ECA, en particular, inhiben la enzima convertidora de angiotensina, que es una peptidil dipeptidasa que cataliza la angiotensina I en angiotensina II, un potente vasoconstrictor que participa en la regulación de la presión arterial. Sin embargo, el tratamiento de la hipertensión en niños ha resultado más difícil, ya que no existen formas de dosificación antihipertensivas disponibles que sean adecuadas para su administración a niños. Como la dosificación necesaria para tratar la hipertensión en niños es mucho menor, los padres deben utilizar la forma de dosificación del fármaco para adultos y reducirla teniendo en cuenta el peso del niño. Esto puede dar lugar a cálculos erróneos de la dosis necesaria y, lo que es más importante, puede dar lugar a que los padres no administren una dosis estable al niño, lo que da lugar a un tratamiento inadecuado. Además, los comprimidos y las cápsulas son más difíciles de administrar a niños de una edad más temprana sin provocar quejas y/o vómitos y, por tanto, el cumplimiento del tratamiento puede resultar difícil.

El enalaprilato es un profármaco que pertenece a los medicamentos inhibidores de la ECA. Se hidroliza rápidamente en el hígado a Enalaprilato después de la administración oral y se excreta principalmente por excreción renal. Además de tratar la hipertensión, el Enalaprilato se ha utilizado para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca sintomática y la disfunción ventricular izquierda asintomática. Su nombre químico es ácido (2S)-1-[[92S0-1-etoxi-1-oxo-4fenilbutan-2-il]amino]pirrolidin-2-carboxílico y tiene un peso molecular de 376,447 g/mol. Las patentes de EE. UU. 4374829, 4374829, 4472380 y 4510083 divulgan Enalaprilato y métodos para su preparación.

El enalaprilato se comercializa como un comprimido en su forma de sal maleato, pero no existe en el mercado una forma de dosificación disponible para niños. El maleato de enalaprilato tiene un peso molecular de 492,5, es un polvo cristalino polimórfico blanco roto y es muy soluble en metanol y dimetilformamida, soluble en alcohol, escasamente soluble en agua, ligeramente soluble en disolventes orgánicos semipolares y prácticamente insoluble en disolventes orgánicos no polares. El maleato de enalaprilato es un derivado de dos aminoácidos: L-alanina y L-prolina. La sal maleato de Enalaprilato difiere estructuralmente del Enalaprilato por la presencia de un grupo etoxicarbonilo en lugar de un grupo carboxi en la posición 1 de la L-alanil-L-prolina y la presencia de la sal maleato. Estas modificaciones estructurales dan como resultado una mayor absorción del maleato de Enalaprilato en el tracto gastrointestinal (GI) en comparación con el Enalaprilato.

En la técnica se sabe que muchos compuestos que inhiben la ECA tienen una estabilidad deficiente, ya sea en forma de ácidos libres o de sales, cuando se encuentran en una forma de dosificación farmacéutica. Estos compuestos se descomponen fácilmente, en primer lugar por hidrólisis y ciclización intramolecular, pero a menudo no se identifica la cantidad de otros productos de descomposición. Esto es particularmente cierto para el Enalaprilato y su sal maleato y se desprende claramente de la técnica anterior.

De acuerdo con el documento EP0545194 la sal sódica de Enalaprilato es más estable en formas de dosificación farmacéuticas que la sal maleato de Enalaprilato. Además, el documento EP0264887 sugiere el uso de ácido ascórbico como antioxidante o agente estabilizador del color cuando el API es un inhibidor de la ECA.

Además, el documento US5562921 divulga que el Enalaprilato se degrada a una velocidad más rápida en presencia de algunos diluyentes, a saber, celulosa microcristalina, fosfato de calcio dibásico y fosfato de calcio tribásico, lubricantes, a saber, estearato de magnesio y estearato de calcio, y desintegrantes como crospovidona y glicolato de almidón sódico. La composición divulgada estaba libre de celulosa microcristalina, derivados de celulosa o polímeros de celulosa, fosfato de calcio, desintegrantes y estearato de magnesio. Al menos el 50% en peso de los excipientes farmacéuticos en la composición eran sustancias solubles en agua farmacéuticamente aceptables de modo que la composición pudiera disolverse con la suficiente rapidez y no requerir desintegrantes. Además, el documento US4743450 divulga el uso de estabilizadores para minimizar la ciclización, hidrólisis y coloración de los inhibidores de la ECA.

El documento WO9826765A1 divulga composiciones farmacéuticas de maleato de enalaprilato en donde se utiliza ácido maleico como estabilizador. Según esta divulgación, el maleato de enalaprilato se descompone ampliamente en presencia de vehículos, sustancias de relleno, lubricantes o agentes desintegrantes de uso común (p.3/ln.1-3). La solución que se propone es el uso de ácido maleico como estabilizador en las composiciones preparadas en la misma. En composiciones particulares, se emplea estearato de magnesio así como talco (véanse los ejemplos 1, 2 y 11 para estearato de magnesio y los ejemplos 9-10 para talco). Sin embargo, ambos excipientes no se divulgan en una única composición de dicha divulgación. Además, el documento no dice nada sobre la estabilidad de las composiciones divulgadas.

El documento US20040171669A1 divulga comprimidos bucodispersables de inhibidores de enzima que convierten la angiotensina (CEI), que incluyen enalaprilato, entre otros. La solicitud de patente tiene por objeto proporcionar formulaciones bucodispersables en donde el sabor se enmascara suficientemente mientras el comprimido se desagrega en la boca mediante la saliva. El enmascaramiento del sabor se consigue mediante el uso de polímeros celulósicos, polímeros acrílicos y mezclas de los mismos, en gránulos recubiertos. Esos gránulos se utilizan posteriormente para preparar los comprimidos bucodispersables, en donde se incorpora un desintegrante, un agente soluble y un lubricante. Los comprimidos que comprenden enalaprilato tienen un tamaño de 8 mm, presentan una dureza de aproximadamente 30 N y se desagregan en menos de 25 segundos en la boca. Sin embargo, la solicitud no proporciona formulaciones que permitan el acceso a dosificaciones con fuerzas menores, adecuadas para su uso en poblaciones pediátricas, ni tampoco proporciona formulaciones que sean uniformemente dispersables en agua en menos de un minuto, es decir, comprimidos dispersables.

5 El documento WO2008079342 divulga la mezcla de varios excipientes con el objetivo de preparar comprimidos bucodispersables con métodos de fabricación mejorados, en donde los comprimidos supuestamente presentan propiedades físicas mejoradas, tales como resistencia y sensación en la boca. La mezcla puede comprender una variedad de excipientes, incluyendo material polimérico hinchable en agua, un excipiente soluble en agua, sales inorgánicas hidrófobas insolubles en agua y sales inorgánicas hidrófobas insolubles en agua. La solicitud no divulga ningún ejemplo específico con Enalapril como ingrediente activo, ni proporciona ningún ejemplo o enseñanza sobre comprimidos dispersables en agua.

10 El documento EP1944017A2 se refiere a comprimidos que se desintegran rápidamente en la cavidad oral. La solicitud tiene por objeto proporcionar comprimidos que se desintegran rápidamente en la boca y que presentan la dureza necesaria para su producción y almacenamiento y una sensación aceptable en la boca. En los ejemplos que comprenden enalapril, los comprimidos comprenden además celulosa cristalina, D-manitol, estearato de magnesio, entre otros. Sin embargo, los comprimidos preparados en la presente solicitud, incluidos aquellos con enalapril, preforman gránulos del API y, a continuación, se mezclan con otros excipientes para producir los comprimidos desintegrables en la boca. No se divulga nada relacionado con un comprimido homogéneo preparado en una sola etapa de mezcla. Tampoco se divulga nada relacionado con comprimidos desintegrables en agua. Además, aunque se divulgan las propiedades físicas de los comprimidos para el caso de comprimidos preparados sin principios activos, la solicitud no dice nada sobre las propiedades específicas que presentan los comprimidos que comprenden un principio activo.

15 Los comprimidos dispersables son formas farmacéuticas sólidas administradas oralmente, que deben disolverse uniformemente en menos de un minuto en agua. Los parámetros que definen a los comprimidos dispersables son su alta velocidad de desintegración en agua y la uniformidad de dispersión de las partículas en las que se desintegran. Tanto la velocidad de desintegración como la uniformidad de dispersión dependen de los excipientes farmacéuticamente aceptables y del principio activo. Un comprimido dispersable que se diluye en agua puede administrarse potencialmente a una población pediátrica de todas las edades, incluso en el grupo de edad de 0 a 1 año. No se conoce ningún comprimido dispersable comercializado, como un minicomprimido dispersable, que comprenda Enalapril que sea adecuado para el tratamiento de la hipertensión en una población pediátrica.

20 Aún persiste la necesidad de fabricar una forma de dosificación para el tratamiento de la hipertensión en una población pediátrica de 0 a 18 años que sea fácil de tragar, que no presente riesgo de atragantamiento y/o aspiración, que tenga un sabor agradable y por lo tanto que tenga una mayor conformidad en comparación con otras formas farmacéuticas dirigidas a poblaciones adultas y que tenga un proceso de fabricación fácil y rentable. Aún persiste la necesidad de un tratamiento antihipertensivo efectivo y seguro en niños que cumpla todos los criterios anteriores y el objetivo de la presente invención es proporcionar tal forma de dosificación.

30 Sumario de la invención

El objetivo principal de la presente invención es desarrollar un minicomprimido dispersable en agua que comprende una medicación antihipertensiva como el maleato de Enalapril.

35 El minicomprimido dispersable de la presente invención es adecuada para su administración a una población pediátrica de un grupo de edad específico.

Es por tanto un objeto de la presente invención proporcionar un producto termodinámicamente estable y eficiente en forma de minicomprimido dispersable con una cantidad reducida de impurezas pero sin vida media reducida; que comprende maleato de Enalapril para el tratamiento de la hipertensión en niños.

40 Un objeto de la presente invención es fabricar minicomprimidos dispersables en agua que comprenden maleato de Enalapril que son adecuados para su administración a una población pediátrica de 0 a 18 años, pero que son particularmente seguros para su administración a lactantes de 0 a 1 año. Otro aspecto de la presente invención es que la palatabilidad de la solución formada es bien recibida por la población pediátrica, aun cuando se añade una cantidad mínima de un edulcorante.

45 Otro objeto de la presente invención es proporcionar un minicomprimido dispersable en agua de concentración única y 3 mm de diámetro que comprende maleato de Enalapril, en donde la concentración de la dosificación administrada se puede ajustar fácilmente según la edad y el peso de la población pediátrica; por lo tanto, la presente invención tiene un coste de fabricación particularmente bajo.

50 Un objeto de la presente invención es proporcionar una formulación de minicomprimidos dispersables en agua que comprende maleato de Enalapril junto con un desintegrante, un diluyente, un deslizante, un lubricante y cualquier otro excipiente farmacéutico adecuado o combinaciones de los mismos; en donde la técnica de fabricación es sencilla y rentable.

Un objeto adicional de la presente invención es proporcionar un proceso de fabricación para la preparación de los minicomprimidos que comprende las siguientes etapas:

- 55
- pesar las materias primas

- mezclar los excipientes farmacéuticamente aceptables y el API hasta formar un polvo homogéneo.
- lubricar la mezcla
- compactar la mezcla en minicomprimidos mediante compresión directa
- envasar los minicomprimidos individualmente en láminas de blíster de aluminio-aluminio (paquetes de blíster Alu-Alu)

5 Otros objetos y ventajas de la presente invención serán evidentes para los expertos en la materia a la vista de la siguiente descripción detallada.

Descripción detallada de la invención

10 El objeto principal de la presente invención es proporcionar una formulación de minicomprimidos que se pueden dispersar en agua para formar una solución que se puede administrar a una población pediátrica de una edad específica para el tratamiento de la hipertensión, que comprende maleato de Enalapril.

15 Para el propósito de la presente invención, una composición farmacéutica que comprende un agente activo o una combinación de agentes activos se considera "estable" si dicho agente o combinación de agentes se degrada menos o más lentamente que por sí solo o en composiciones farmacéuticas conocidas. La fabricación de comprimidos y minicomprimidos dispersables requiere tener en cuenta las incompatibilidades fisicoquímicas del principio activo y buscar excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados que permitan satisfacer el cumplimiento de los requerimientos de diversas *Pharmacopeas*.

20 Los parámetros que se deben considerar al utilizar la compresión directa para la fabricación de comprimidos y minicomprimidos dispersables son su alta velocidad de desintegración en agua y la uniformidad de dispersión de las partículas en donde se desintegran. La velocidad de desintegración y la uniformidad de dispersión dependen de la combinación del API con los excipientes. Por lo tanto, la desintegración como una medida de la liberación del principio activo de las preparaciones farmacéuticas comprimidas es el parámetro crítico en el desarrollo de las formas dispersables, de modo que la selección de los excipientes es la fase más importante.

25 La formulación farmacéutica de la presente invención es adecuada para la fabricación de un minicomprimido dispersable en agua que comprende maleato de Enalapril y puede comprender además cantidades adecuadas de desintegrantes, lubricantes, deslizantes y, opcionalmente, edulcorantes y saborizantes.

30 Dado que el parámetro más crítico en el minicomprimido dispersable en agua es la velocidad de desintegración, la selección del desintegrante adecuado es una de las etapas más importantes en el proceso de fabricación. En el sentido utilizado en la descripción, el término "desintegrante" se refiere a un agente que crea un aumento en la superficie de modo que el API del comprimido se libera muy rápidamente. Los desintegrantes adecuados incluyen, entre otros, glicolato de almidón sódico, derivados poliméricos del ácido acrílico y crospovidona. La crospovidona es el desintegrante esencial de la presente invención.

35 También se le conoce como polivinilpirrolidona insoluble (PVP) y se obtiene por polimerización de la vinilpirrolidona. Se cree que la alta acción desintegrante de la crospovidona reticulada e insoluble se debe a su altísima capacidad de hidratación, lo que significa que se alcanza una velocidad de desintegración muy alta con la consiguiente mejora de la disolución del Enalapril en agua. La concentración de Crospovidona en la formulación es de 5 a 6 % p/p del peso total de la formulación.

40 La elección de la técnica de compresión directa para la fabricación de los minicomprimidos dispersables de la presente invención presenta una ventaja adicional en la elección de los excipientes. La posibilidad de utilizar el desintegrante en forma extragranular potencia su efecto hinchante, ya que el efecto desintegrante no se altera ni por la humectación ni por el secado.

45 Los diluyentes incluyen excipientes que facilitan la compresión de los materiales en polvo y le dan fuerza al comprimido. Los diluyentes pueden seleccionarse, entre otros, del grupo que consiste en celulosa microcristalina (MCC), lactosa, manitol como Pearlitol®, hidroxipropilcelulosa (HPC), HPC de baja sustitución, almidón pregelatinizado, almidón fluido seco, sacarosa, glucosa, sorbitol y combinaciones de los mismos. El diluyente esencial de la presente invención es Pearlitol® ya que permite fabricar comprimidos con un alto grado de pureza mediante la técnica de compresión directa. La concentración de Pearlitol® es de 85 a 90% p/p del peso total de la formulación.

50 Los lubricantes incluyen excipientes con fricción reducida entre partículas dentro del comprimido, reduciendo las fuerzas de reacción que aparecen en las paredes de la matriz. La adición del lubricante mejora el deslizamiento de la formulación que se va a comprimir. También asegura un llenado uniforme del espacio en la matriz de modo que hay muy poca o ninguna variación de peso del comprimido. Los lubricantes adecuados para su uso en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, talco, fumarato de estearilo sódico, estearato de magnesio, sílice, estearina, ácido esteárico o combinaciones de los mismos. El lubricante esencial de la presente invención es estearato de magnesio a una concentración de 0,4 a 0,6% p/p del peso total de la formulación.

Los deslizantes se pueden utilizar en combinación con lubricantes para evitar la adhesión de partículas, evitando o reduciendo así la compactación y limitando la fricción entre ellas. El deslizante también puede actuar como absorbente, captando la humedad que absorbería el Enalapril, retardando así la degradación del principio activo por hidrólisis. Los deslizantes utilizados se pueden seleccionar, pero no se limitan a, el grupo que consiste en dióxido de silicio coloidal, talco, fosfato de calcio dibásico, fosfato de calcio tribásico y combinaciones de los mismos. El deslizante esencial de la presente invención es el talco y se incorpora a la formulación a una concentración de 2 a 4% p/p del peso total de la formulación.

La formulación de la presente invención también puede comprender edulcorantes y saborizantes. Los edulcorantes para un sabor más agradable se pueden seleccionar del grupo que consiste en sacarosa, glucosa, maltosa, sucralosa, oligosacáridos dextrina, alfa ciclodextrina, beta ciclodextrina, gamma ciclodextrina, metil beta ciclodextrina, dextrina agregada, azúcar invertido, fructosa, lactosa, galactosa, jarabe de almidón, sorbitol, maltitol, xilitol, eritritol, jarabe de almidón hidrogenado, manitol, trehalosa, sacarina y combinaciones de los mismos. La cantidad del edulcorante puede variar de 0,4 a 5% p/p del peso total de la formulación.

Los agentes aromatizantes pueden utilizarse para mejorar el sabor de la formulación, como un aroma natural, un aroma artificial o una mezcla de los mismos. El aroma natural puede incluir plantas aromáticas, especialmente extractos y/o aceites obtenidos de hojas, flores o frutos de tales plantas y puede incluir aceite de menta verde, aceite de canela, aceite de menta, aceite de limón, aceite de clavo, aceite de laurel, aceite de tomillo, aceite de nuez moscada, aceite de salvia, aceite de almendras y similares. El aroma artificial puede incluir aromas de frutas sintéticas como limón, naranja, uva, lima, fresa, etc. y otros aromas sintéticos como vainilla, chocolate, café, cacao, ginseng, cítricos, etc. La cantidad del agente aromatizante puede variar de 1 a 15% en peso del peso total de la formulación. Sorprendentemente, no se requirió la adición de un edulcorante o un aromatizante para la formulación de la presente invención, lo que hace que la formulación sea aún más adecuada para administración a una formulación pediátrica.

Los comprimidos dispersables son muy sensibles a la humedad y su estabilidad se ve comprometida por las operaciones de granulación, por lo que la compresión directa es la técnica preferida por ser la que presenta mayores ventajas. Por un lado, la fabricación es rápida y, por otro, se evita la posible degradación del principio activo. También se reduce el riesgo de contaminación. Sin embargo, la ventaja más significativa es que los comprimidos presionados directamente se desintegran normalmente más rápidamente que aquellos elaborados mediante granulación húmeda, que requieren la adición de agentes aglutinantes, que ralentizan la velocidad de desintegración.

Aunque la compresión directa puede ocasionar algunos inconvenientes, como problemas de uniformidad y compresibilidad del comprimido, sorprendentemente no se presentó ninguno de estos problemas. De hecho, los comprimidos variaron muy poco en peso y contenido de ingrediente activo. La compresibilidad fue aceptable y la dureza del comprimido y la velocidad de desintegración se encontraban dentro de los límites requeridos.

Los minicomprimidos dispersables que comprenden Enalapril pueden fabricarse mediante un proceso estándar, por ejemplo, en una máquina de compresión rotatoria o excéntrica convencional que comprime el producto farmacéutico preparado que se alimenta a la máquina. El minicomprimido dispersable preparado según la presente invención es sólido, está destinado al uso oral, de apariencia uniforme y con suficiente resistencia mecánica para soportar posibles daños durante el almacenamiento y el transporte, con una resistencia a la dureza de 19 a 32 N. El principio activo se distribuye de manera uniforme en la forma farmacéutica y la velocidad de desintegración es sorprendentemente muy alta, con un tiempo de desintegración de menos de 1 minuto, preferiblemente menos de 30 segundos, más preferiblemente menos de 15 segundos y, lo más preferiblemente, el tiempo de desintegración es de 4 a 6 segundos. Los minicomprimidos de la presente invención tendrán un tamaño de 3 mm de diámetro, otro factor que contribuye a la velocidad de desintegración muy rápida. Finalmente el sabor de la solución cuando los minicomprimidos se dispersan en agua es neutro ya que no hay adición de edulcorante ni saborizante por lo que es adecuada para su administración a población pediátrica sin riesgo de adicción al azúcar y también es adecuada para su administración a pacientes diabéticos.

Para medir el tiempo de desintegración de los minicomprimidos se utilizó el ensayo estándar *Pharmacopea (Ph. Eur. 01/2009:20901)* y una máquina de desintegración. Sin embargo, debido al tamaño muy pequeño del minicomprimido, se utilizó un método adicional utilizando un rotor como recipiente de desintegración. En particular, se colocaron 5 minicomprimidos y 5 ml de agua en un vial de 10 ml, que luego se colocó en un rotor con una velocidad de 36 rpm y se midió el tiempo de desintegración. Los tiempos de desintegración inferiores a 1 minuto se consideran como "desintegración rápida".

El procedimiento según la presente invención para la fabricación de minicomprimidos dispersables que comprenden Enalapril o sales aceptables del mismo comprende las siguientes etapas:

- pesar las materias primas
- mezclar el desintegrante, diluyente y deslizante farmacéuticamente aceptable con el API hasta formar un polvo homogéneo.
- lubricar la mezcla con la adición de un lubricante.

- compactar la mezcla en minicomprimidos mediante compresión directa
- envasar los minicomprimidos individualmente en láminas de blíster de aluminio-aluminio (paquetes de blíster Alu-Alu)

La forma esencial de Enalaprilato es maleato de Enalaprilato. Sorprendentemente, los minicomprimidos dispersables en agua de la presente invención son estables y las impurezas de maleato de Enalaprilato se mantuvieron al mínimo. Otra ventaja significativa de la presente invención es que la concentración deseada del minicomprimido se establece en 0,3125 mg por comprimido. Dado que la concentración administrada a una población pediátrica para cualquier medicamento se determina según el grupo de edad y el peso del niño, la presente invención tiene una ventaja adicional. Dependiendo del peso del niño, se puede dispersar una cantidad adecuada de minicomprimidos en una cantidad adecuada de agua. Esto también minimiza el coste de fabricación de la presente invención.

Para una fuerza de dosificación de 0,08 a 0,50 mg/kg, dependiendo del peso del niño, se han desarrollado las siguientes condiciones. Para niños que pesen ≥ 4 kg, se puede dispersar 1 minicomprimido (0,3125 mg) en 2 ml de agua. Para niños que pesen < 4 kg y ≥ 6 kg, se pueden dispersar 2 minicomprimidos (0,625 mg) en 2 ml de agua. Para niños que pesen < 6 kg y ≥ 9 kg, se pueden dispersar 3 minicomprimidos (0,9375 mg) en 2 ml de agua. Para niños que pesen < 9 kg y ≥ 12 kg, se pueden dispersar 4 minicomprimidos (1,25 mg) en 2 ml de agua. Para niños que pesen < 12 kg y ≥ 18 kg, se pueden dispersar 6 minicomprimidos (1,875 mg) en 2 ml de agua. Esta dosificación es posible porque el Enalaprilato es soluble en agua con una solubilidad de 25 mg/ml. Más preferiblemente, la dosificación es de 0,08 mg/Kg a 0,31 mg/Kg una vez al día. En los casos en que el médico prescribe una dosis inicial inferior a 0,8 mg/Kg, se puede seguir el siguiente procedimiento. Se pueden diluir 2 minicomprimidos (0,625 mg) en 4 ml de agua para una concentración final de 0,16 mg/ml. Se puede administrar una fracción de la solución correspondiente a la dosis adecuada según el peso del niño. Además, en los casos en que la dosis inicial es mucho mayor, la dosis puede incluso ser tan alta como 1,65 mg/ml si se dispersan 18 minicomprimidos en 5 ml de agua.

En el envase se incluirá un dispensador reutilizable y un dispositivo dosificador de 5 ml, así como instrucciones completas según la fuerza de dosificación requerida, junto con instrucciones de almacenamiento, lo que facilita la administración de la dosis a todos los padres/cuidadores. Otra ventaja de la presente invención es que se reduce el riesgo de sobredosis o errores de dosificación.

La presente invención se describirá con mayor detalle mediante los siguientes ejemplos. Sin embargo, estos ejemplos tienen fines ilustrativos y una persona experta en la materia apreciará que estos ejemplos no restringen el alcance de la presente invención de ninguna manera.

Ejemplos

Ejemplo comparativo 1

Se utilizaron varios desintegrantes y diluyentes diferentes en diversas combinaciones en un diseño experimental para identificar los excipientes farmacéuticamente aceptables más adecuados para la formulación de minicomprimidos dispersables en agua que comprende maleato de Enalaprilato. Los excipientes incluyeron Ac-Di-Sol®, Crospovidona, Primojel®, HPC de baja sustitución, sucralosa, Pearlitol®. Se estableció que las mejores características fisicoquímicas para los minicomprimidos se adquirieron con la formulación que comprende Crospovidona y Pearlitol®. La siguiente formulación se desarrolló como se muestra en la Tabla 1 y las características fisicoquímicas, incluyendo dureza y tiempo de desintegración con dos técnicas diferentes como se describe en la descripción, se midieron a partir de 3 experimentos que se muestran en la Tabla 2.

Tabla 1: Formulación del Ensayo 1

ENSAYO 1	%	Mg/minicomp.
Maleato de Enalaprilato	1,805	0,3125
Crospovidona	11,552	2
Pearlitol®	57,762	10
Talco	17,329	3
Estearato de magnesio	11,552	2
Total (mg)	100,000	17,313

40

Tabla 2: Características fisicoquímicas del Ensayo 1 medidas en una máquina desintegradora y un rotor. Se muestran los resultados de 3 experimentos diferentes.

Dureza (N)	Máquina de desintegración (s)	Rotor (s)
16	31	50
16	31	57
16	34	47

Ejemplo comparativo 2

- 5 Con el fin de mejorar la desintegración de la formulación del Ensayo 1 se redujeron las cantidades del lubricante y del deslizante y se desarrollaron las dos formulaciones siguientes que se muestran en la Tabla 3. Las características fisicoquímicas de los Ensayos del ejemplo 2 se midieron en tres experimentos diferentes y se muestran en la Tabla 4.

Tabla 3: Formulaciones del ejemplo 2

	Ensayo 2 (%)	Ensayo 2 (Mg/minicomp.)	Ensayo 3 (%)	Ensayo 3 (Mg/minicomp.)
Maleato de Enalapril	2,262	0,3125	2,330	0,3125
Crospovidona	14,480	2	14,911	2
Pearlitol®	72,398	10	74,557	10
Talco	7,240	1	7,456	1
Estearato de magnesio	3,620	0.5	0,746	0.1
Total (mg)	100,000	13,81	100,00	13,41

- 10 Tabla 4: Características fisicoquímicas del Ensayo 2 y el Ensayo 3 medidas en una máquina desintegradora y un rotor. Se muestran los resultados de 3 experimentos diferentes.

Ensayo 2			Ensayo 3		
Dureza (N)	Máquina de desintegración (s)	Rotor (s)	Dureza (N)	Máquina de desintegración (s)	Rotor (s)
24	8	16	16	3	6
23	9	18	20	5	7
19	6	13	14	5	4

Ejemplo 3

- 15 Para mejorar aún más la friabilidad del minicomprimido fue necesario aumentar los valores de dureza. Además, era necesario optimizar el tiempo de desintegración. En el siguiente ensayo se aumentó la cantidad de Pearlitol® y se disminuyó la cantidad de Crospovidona y de talco. El Ensayo 4 se muestra en la Tabla 5 y las características fisicoquímicas de los tres experimentos se muestran en la Tabla 6.

Tabla 5: Formulaciones del ejemplo 3

Ensayo 4	%	Mg/minicomp.
Maleato de Enalapril	1,848	0,3125
Crospovidona	5,913	1
Pearlitol®	88,692	15
Talco	2,956	0,5
Estearato de magnesio	0,591	0,1
Total (mg)	100,000	16,91

Tabla 6: Características fisicoquímicas del Ensayo 4 medidas en una máquina desintegradora y un rotor. Se muestran los resultados de 3 experimentos diferentes.

Dureza (N)	Máquina de desintegración (s)	Rotor (s)
32	5	6
29	4	5
19	5	6

5

La formulación del Ensayo 4 mostró características fisicoquímicas realmente buenas. La formulación también fue ensayada en cuanto a sabor. Los resultados en cuanto a sabor mostraron que el sabor es neutro. Esto es una clara ventaja porque se ha evitado el uso de edulcorantes y saborizantes, lo que la convierte en una formulación adecuada para su administración en niños de todas las edades sin el riesgo de adicción al azúcar y a los edulcorantes artificiales, así como en subpoblaciones diabéticas.

10

La formulación del Ensayo 4 mostró buenas características fisicoquímicas y se produjo una producción a gran escala (5000 minicomprimidos) de la formulación, que se envasó en blíster de aluminio-aluminio y se sometió a ensayos de estabilidad en diversas condiciones. Los resultados se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7: Estudios de estabilidad del Ensayo 4 en diversas condiciones.

Tiempo=0	Impurezas totales (%)		
	25 °C 60 % HR	30 °C 65 % HR	30 °C 75 % HR
	0,42		
Tiempo=1 mes	0,57	0,81	0,96
Tiempo=6 meses	1,30	2,97	2,40

15

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un minicomprimido dispersable en agua que comprende maleato de Enalapril, un desintegrante, un diluyente, un lubricante y un deslizante, en donde el desintegrante es crospovidona, el diluyente es manitol, el lubricante es estearato de magnesio y el deslizante es talco, en donde la concentración de Crospovidona es de 5 a 6 % p/p del peso total de la formulación, la concentración de manitol es de 85 a 90 % p/p del peso total de la formulación, la concentración de estearato de magnesio es de 0,4 a 0,6 % p/p del peso total de la formulación y la concentración de talco es de 2 a 4 % p/p del peso total de la formulación.
2. El minicomprimido dispersable en agua según la reivindicación 1, que comprende un edulcorante, un saborizante o una combinación de los mismos.
- 10 3. El minicomprimido dispersable en agua según la reivindicación 1, en donde la concentración de maleato de Enalapril es de 0,3125 mg por minicomprimido.
4. El minicomprimido dispersable en agua según la reivindicación 1, en donde el tamaño de dicho minicomprimido es de 3 mm.
- 15 5. Un proceso de fabricación de un minicomprimido dispersable en agua que comprende maleato de Enalapril y excipientes farmacéuticamente aceptables que comprende las siguientes etapas:
- (1) pesar las materias primas;
 - (2) mezclar un desintegrante, un diluyente y un deslizante con maleato de Enalapril hasta formar un polvo homogéneo;
 - (3) lubricar la mezcla con la adición de un lubricante;
 - 20 (4) compactar la mezcla en minicomprimidos mediante compresión directa;
 - (5) envasar los minicomprimidos individualmente en láminas de blíster de aluminio-aluminio (paquetes de blíster Alu-Alu);
- 25 en donde el desintegrante es Crospovidona, el diluyente es manitol, el lubricante es estearato de magnesio y el deslizante es talco, y en donde la concentración de Crospovidona es de 5 a 6% p/p del peso total de la formulación, la concentración de manitol es de 85 a 90% p/p del peso total de la formulación, la concentración de estearato de magnesio es de 0,4 a 0,6% p/p del peso total de la formulación y la concentración de talco es de 2 a 4% p/p del peso total de la formulación.
6. Una formulación de minicomprimido según la reivindicación 1 para su uso en un método de tratamiento de la hipertensión en una población pediátrica.
- 30 7. Una formulación de minicomprimido según la reivindicación 1 para su uso según la reivindicación 6, en donde la población pediátrica tiene entre 0 y 18 años.
8. Una formulación de minicomprimido según la reivindicación 1 para su uso según la reivindicación 6, en donde el minicomprimido se administra al paciente que la necesita en una cantidad no superior a 0,5 mg/kg de peso.