

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 705 610**

51 Int. Cl.:

A61K 38/05 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 47/10 (2007.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61K 9/70 (2006.01)
A61K 31/401 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.06.2015 PCT/EP2015/001243**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **04.02.2016 WO16015798**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.06.2015 E 15732161 (3)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.10.2018 EP 3193826**

54 Título: **Composición de película orodispersable que comprende enalapril para el tratamiento de la hipertensión en una población pediátrica**

30 Prioridad:

31.07.2014 WO PCT/EP2014/002095

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.03.2019

73 Titular/es:

PHARMATHEN S.A. (100.0%)
6, Dervenakion Str.
15351 Pallini Attikis, GR

72 Inventor/es:

KARAVAS, EVANGELOS;
KOUTRIS, EFTHYMIOS;
SAMARA, VASILIKI;
KOUTRI, IONNA;
KALASKANI, ANASTASIA;
KALANTZI, LIDA;
KAKOURIS, ANDREAS;
DIAKIDOU, AMALIA;
GOTZAMANIS, GEORGE;
GEORGOUSIS, ZAHARIAS y
KONSTANTI, LOUIZA

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

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

ES 2 705 610 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composición de película orodispersable que comprende enalapril para el tratamiento de la hipertensión en una población pediátrica

Campo técnico de la invención

5 La presente invención se refiere a una forma de dosificación terapéutica aplicable oral, en particular una película orodispersable que comprende Enalapril o sales aceptables para uso farmacéutico del mismo para su uso en el tratamiento de la hipertensión en una población pediátrica. La población pediátrica se define a partir de 1 a 18 años de edad. La presente invención también proporciona un método de fabricación de una forma de dosificación de este tipo.

10 Antecedentes de la invención

La hipertensión o presión sanguínea alta es un problema de salud grave en muchos países. La presión sanguínea es el producto del gasto cardíaco y la resistencia vascular periférica y es creado por la fuerza ejercida por la sangre que circula en las paredes de los vasos sanguíneos. Cuanto mayor es la presión sanguínea, más duro el corazón tiene que trabajar. Las estadísticas muestran que 1 de cada 3 adultos en los países desarrollados tienen hipertensión. Si no se trata, se considera un factor de riesgo importante para las enfermedades cardiovasculares y otras, que incluye la enfermedad coronaria del corazón, 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 causa conocida y puede estar relacionada con una serie de factores medioambientales, de estilo de vida y genéticos tales como el estrés, la obesidad, el tabaquismo, la inactividad y la ingesta de sodio. La hipertensión secundaria puede ser provocada por las intervenciones farmacológicas o quirúrgicas, o por anomalías en el sistema renal, cardiovascular o endócrino.

En los adultos, la hipertensión se define de manera independiente de la edad, el sexo o el peso corporal como la presión sanguínea de 140/90 mm Hg o mayor en la hipertensión de etapa 1 y 160/100 mm Hg o mayor en la hipertensión de etapa 2. En los niños, la hipertensión se caracteriza por ser la presión sanguínea entre el percentil 95 y 99 (de la edad, el sexo y la altura del niño) más 5 mm Hg en la etapa 1 y la presión sanguínea por encima del percentil 99 (de la edad, el sexo y la altura del niño) más 5 mm Hg se caracteriza como hipertensión de etapa 2. Si la etapa 1 es asintomática y sin daño a los órganos permite tiempo para la evaluación antes de la iniciación del tratamiento; mientras que en la etapa 2 se requiere una evaluación y un tratamiento rápido.

En la actualidad, la hipertensión se observa más comúnmente en niños y adolescentes con una incidencia de 2 a 9% dependiendo de la edad, el sexo y el origen étnico y se asocia con riesgos a largo plazo de la mala salud. La prevalencia de la hipertensión en niños está incrementando debido al incremento de la obesidad en los niños. Los síntomas incluyen dolor de cabeza, fatiga, visión borrosa, epistaxis, parálisis de Bell, respiración con trastornos del sueño. La hipertensión en niños y adolescentes se trata con cambios del estilo de vida, que incluyen la pérdida de peso, una dieta saludable, baja en sodio, actividad física regular y la evitación de tabaco y alcohol. Sin embargo, los niños con hipertensión sintomática, hipertensión secundaria, daño a órganos de destino, diabetes o hipertensión persistente deben ser tratados con medicamentos antihipertensivos con prontitud. De manera adicional, se dice que un niño con presión sanguínea mayor o igual al percentil 95 en un entorno médico, pero con presión normal fuera del entorno tiene hipertensión de bata blanca.

En los recién nacidos, la hipertensión se descubre en la observación constante de los signos vitales. La presión sanguínea en los recién nacidos es influenciada por varios factores, que incluyen el peso al nacer, la edad gestacional y la edad postconceptual. Otras presentaciones de hipertensión neonatal a tener en cuenta en lactantes enfermos en forma aguda incluyen insuficiencia cardíaca congestiva y shock cardiogénico, que están potencialmente en peligro de vida, pero se puede resolver de manera gradual con la reducción de la presión sanguínea adecuada. Los síntomas en los bebés incluyen dificultades de alimentación, taquipnea inexplicable, apnea, letargo, irritabilidad o convulsiones y en lactantes mayores la irritabilidad inexplicable o el retraso en el desarrollo pueden ser las únicas manifestaciones.

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

Un número de fármacos antihipertensivos están disponibles para el tratamiento de la hipertensión. Las diversas clases terapéuticas incluyen bloqueantes alfa-adrenérgicos, bloqueadores beta, bloqueadores de los canales de

calcio, inhibidores de la angiotensina-aldosterona, que incluyen antagonistas de los receptores de la angiotensina II e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE, por su sigla en inglés).

5 Los inhibidores de la ACE, en particular, inhiben la enzima convertidora de angiotensina que es una peptidil dipeptidasa que cataliza la angiotensina I a la angiotensina II, un potente vasoconstrictor implicado en la regulación de la presión sanguínea. Sin embargo, el tratamiento de la hipertensión en los niños ha demostrado ser más difícil
10 dado que no hay formas de dosificación de antihipertensivos disponibles, que sean adecuadas para la administración a niños. Dado que la dosis requerida para el tratamiento de la hipertensión en los niños es mucho más pequeña, el padre tiene que utilizar la forma de dosificación de medicamentos para adultos y cortarla teniendo en cuenta el peso del niño. Esto puede llevar a errores de cálculo de la dosis necesaria y lo más importante, es que
15 puede dar lugar a que el padre no le dé una dosis estable al niño, lo que da como resultado un tratamiento inadecuado. Además, los comprimidos y las cápsulas son más difíciles de administrar a niños de una edad más temprana sin quejarse y/o vomitarlas y, por lo tanto, el cumplimiento del tratamiento puede ser difícil.

El Enalapril es un profármaco que pertenece a los medicamentos inhibidores de la ACE. Se hidroliza con rapidez en el hígado al Enalaprilato tras la administración oral y se excreta principalmente por medio de la excreción renal.
15 Además de tratar la hipertensión, el Enalapril 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-4-fenilbutan-2-il]amino]pirrolidin-2 carboxílico y tiene un peso molecular de 376.447 g/mol. Las Patentes de los Estados Unidos 4374829, 4374829, 4472380 y 4510083 describen el Enalapril y los métodos para su preparación.

20 El Enalapril se ha comercializado como un comprimido en su forma de sal maleato, sin embargo no hay forma de dosificación para los niños disponible en el mercado. El maleato de Enalapril tiene un peso molecular de 492,5, que es un polvo cristalino polimórfico blanquecino y es libremente 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 Enalapril es un derivado de dos aminoácidos: L-alanina y L-prolina. La sal de maleato de Enalapril difiere de manera estructural del Enalaprilato por la presencia de un grupo
25 etoxicarbonilo en lugar de un grupo carboxi en la posición 1 de L-alanil-L-prolina y la presencia de la sal de maleato. Estas modificaciones estructurales dan como resultado una mayor absorción de maleato de Enalapril en el tracto gastrointestinal (GI) en comparación con el Enalaprilato.

Se sabe en la técnica que muchos de los compuestos que inhiben la ACE tienen una mala estabilidad, ya sea en forma de ácidos libres o sales, cuando están en una forma de dosificación farmacéutica. Estos compuestos se descomponen con facilidad, en primer lugar por medio de hidrólisis y ciclación intramolecular, pero a menudo no se
30 identifica la cantidad de otros productos de descomposición. Esto es en particular cierto para el Enalapril y su sal de maleato y se hace evidente a partir de la técnica anterior.

De acuerdo con la Patente EP0545194, la sal de sodio de Enalapril es más estable en formas de dosificación farmacéuticas que la sal de maleato de Enalapril. Además, la Patente EP0264887 sugiere el uso de ácido ascórbico como agente estabilizante antioxidante o de color cuando el API es un inhibidor de la ACE.
35

Además, la Patente US5562921 describe que el Enalapril se degrada a una tasa 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 tales como crospovidona y glicolato de almidón de sodio. La composición descrita era libre de celulosa microcristalina, derivados de celulosa o
40 polímeros de celulosa, fosfato de calcio, desintegrantes y estearato de magnesio. Por lo menos el 50% en peso de los excipientes farmacéuticos en la composición eran sustancias solubles en agua aceptable para uso farmacéutico de manera tal que la composición se podría disolver suficientemente rápido y no requiere desintegrantes. Además, la Patente US4743450 describe el uso de estabilizantes para reducir al mínimo la ciclación, la hidrólisis y la coloración de los inhibidores de la ACE.

45 Las películas orales u orodispersables se desintegran dentro de segundos cuando se colocan en la lengua y porque la deglución no es necesaria y porque se adhiere a la lengua y no se puede escupir; se trata de una forma de dosificación ideal para poblaciones pediátricas y geriátricas. La idea principal de la fabricación es la adición del componente farmacéutico activo (API, por su sigla en inglés) a una solución de polímero que se cuele, se seca, se corta al tamaño final y se empaqueta en forma individual. Hasta la fecha, no existe una película oral que comprenda
50 Enalapril, en especial una película oral, dirigida a la población pediátrica.

El problema a ser resuelto por la presente invención es fabricar una forma de dosificación para el tratamiento de la hipertensión en niños que es fácil de tragar, que no se puede escupir, no tiene riesgo de asfixia y/o aspiración, tiene un sabor agradable y por lo tanto tiene un cumplimiento incrementado en comparación con otras formas de dosificación dirigidas a las poblaciones de adultos y tiene un proceso de fabricación fácil y rentable. Todavía existe
55 una necesidad de un tratamiento antihipertensivo eficaz y seguro en los niños que cumple con todos los criterios anteriores y el objetivo de las presentes invenciones es proporcionar una forma de dosificación de este tipo.

Sumario de la invención

El principal objetivo de la presente invención es desarrollar una película oral de desintegración rápida que

comprende un medicamento antihipertensión tal como Enalapril o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo. La película oral de desintegración rápida de la presente invención es adecuada para la administración a una población pediátrica de un grupo de edad determinado.

5 Por lo tanto, un objetivo de la presente invención es proporcionar un producto termodinámicamente estable y eficiente en la forma de una película con una cantidad reducida de impurezas pero sin vida media reducida de la película; que comprende Enalapril o una de sus sales aceptable para uso farmacéutico para el tratamiento de la hipertensión en niños.

10 Un objetivo de la presente invención es que la película oral de desintegración rápida se envase en forma individual en diferentes concentraciones y sea adecuada para la administración en niños y adolescentes de todos los grupos de edad de 1 año en adelante. Además, la administración de la película oral se puede hacer sin agua y sin riesgo de asfixiarse o escupirla; dado que tal película se pega a la lengua hasta la desintegración y la deglución.

15 Un enfoque adicional de la presente invención es proporcionar una forma de dosificación con disolución instantánea en la boca y rápido inicio de acción y una forma de dosificación que también es divertida y fácil de administrar a los niños. Además, la forma de dosificación es portátil y muy discreta para la administración a niños y adolescentes que no compromete el cumplimiento.

20 Otro objetivo de la presente invención es proporcionar una película oral de desintegración rápida que comprende Enalapril o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo y un polímero soluble en agua o una mezcla de polímeros solubles en agua que permiten la formación de película y un agente de incremento del pH. La película oral de la presente invención además puede comprender una carga, un tensioactivo, un plastificante, un edulcorante, un agente saborizante, un agente estimulante o combinaciones de los mismos.

Un objetivo adicional de la presente invención es proporcionar un proceso de fabricación para la película oral de desintegración rápida de la presente invención comprende los siguientes pasos principales:

- El pesaje de las materias primas
- 25 - El mezclado de excipientes, agua y el API en un mezclador de vacío de alto cizalladura hasta que se forma una solución de colada homogénea. El paso de mezclado se lleva a cabo bajo cobertura de nitrógeno
- La solución se cuele en un papel recubierto con PE/silicio en una cara y se seca hasta que se forma la película
- Los rollos de películas se convierten en sobres de dosis única
- Los sobres se empaquetan en envases de papel laminado (envase secundario)

30 De acuerdo con los objetivos anteriores de la presente invención, el proceso de fabricación de la presente invención es robusto, rentable y permite la personalización de la forma de dosificación.

Otros objetivos y ventajas de la presente invención serán evidentes para aquéllos con experiencia en la técnica en vista de la siguiente descripción detallada.

Descripción detallada de la invención

35 El objetivo principal de la presente invención es proporcionar una película orodispersable que se pueda administrar a una población pediátrica de una edad específica para el tratamiento de la hipertensión, que comprende Enalapril o sales aceptables para uso farmacéutico del mismo.

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 de más lentamente que lo hace en por sí mismo o en composiciones farmacéuticas conocidas.

40 De acuerdo con la presente invención, el término "película orodispersable" se refiere a películas que se pueden administrar por vía oral a un paciente y que se desintegran o se disuelven en la cavidad oral del paciente y luego se traga para la absorción gastrointestinal. La desintegración o la disolución de la película con preferencia surge del contacto con la saliva y en particular se consigue en un corto período de tiempo tal como, con preferencia, por debajo de 2 minutos, con mayor preferencia por debajo de 1 minuto y con la mayor de las preferencias por debajo de 45 30 segundos.

Con preferencia, la película orodispersable es una forma de dosificación farmacéutica que comprende por lo menos un componente farmacéutico activo que es adecuado para la administración oral, una sustancia formadora de película, un agente de incremento del pH, un edulcorante y por lo menos un componente adicional que se describe a continuación.

50 Los ejemplos de componentes adicionales pueden incluir, pero no se limitan a, aditivos tales como espesantes, cargas, plastificantes, agentes edulcorantes secundarios, agentes saborizantes, agentes ácidos, agentes de ajuste

del pH, emulsionantes, tensioactivos, aglutinantes, conservantes, antioxidantes, pigmentos, refrigerantes y similares. Los componentes de tales aditivos se describirán en gran detalle.

5 Una "sustancia formadora de película", de acuerdo con la invención es una sustancia que es capaz de formar una película o capa cohesiva, sólida o gelatinosa. La película o capa, en particular, se puede formar por medio de colada o de otra manera la aplicación de una formulación que contiene la sustancia formadora de película disuelta o dispersada en un disolvente, y de manera opcional otros componentes sobre una superficie. Con preferencia, la sustancia formadora de película es un polímero.

10 La película orodispersable de la presente invención puede comprender un polímero soluble en agua. Los ejemplos de polímeros solubles en agua incluyen, pero no se limitan a, pululano, gelatina, pectina, pectina de baja viscosidad, HPMC, HPMC de baja viscosidad, hidroxietilcelulosa, HPC, carboximetilcelulosa, alcohol polivinílico, ácido poliacrílico, copolímero de metacrilato de metilo, polímero de carboxivinilo, polietilenglicol, ácido algínico, ácido algínico de baja viscosidad, alginato de sodio, almidón modificado, caseína, extracto de suero en polvo, extracto de proteína de soja, ceína, levano, elsinano, gluten, goma de acacia, carragenano, goma arábiga, goma guar, goma de algarroba, goma de xantano, agar y similares.

15 Con preferencia, el polímero soluble en agua de la presente invención puede incluir por lo menos uno seleccionado del grupo que consiste en pululano, HPMC, HPC y almidón modificado o una combinación de los mismos. Con mayor preferencia, el polímero soluble en agua de la presente invención es una combinación de pululano y un almidón modificado tal como Lycoat®. Una cantidad de la combinación de polímero soluble en agua en la película orodispersable puede variar de 40 a 90% p/p, con preferencia de 50 a 80% p/p, y con mayor preferencia 55 a 75% p/p de la película. La relación de pululano al almidón modificado es de 1:1 a 1:2, y con mayor preferencia de 1:1,5.

20 Se pueden añadir cargas como un componente de película para reducir las características grasientas de la película en la boca y dotar de una estructura de esqueleto a la película. Además, una carga puede controlar el tiempo de desintegración de la película, la velocidad de elución de fármacos y la pegajosidad de la película. Las cargas pueden incluir por lo menos uno seleccionado del grupo que consiste en celulosa microcristalina (MCC), polímero de celulosa, carbonato de magnesio, carbonato de calcio, polvo de piedra caliza, silicato, arcilla, talco, dióxido de titanio y fosfato de calcio. La cantidad de carga puede variar de 1 a 15% p/p de la película.

25 Un plastificante se puede utilizar para mejorar la flexibilidad de la película. El plastificante puede ser uno seleccionado del grupo que consiste en sorbitol, maltitol, xilitol, glicerol, polietilenglicol, propilenglicol, jarabe de almidón hidrogenado, jarabe de almidón, triacetina, oleato de glicerol, glicerol, éster de ácido graso de sacarosa y ácido graso de cadena doble. Con preferencia, el plastificante utilizado en la presente invención es glicerol. La cantidad de plastificante puede variar de 0,1 a 15% p/p de la película, con preferencia de 3 a 13% p/p de la película y con mayor preferencia de 5 a 10% p/p de la película.

30 La película orodispersable de la presente invención puede incluir un agente edulcorante para un sabor más agradable; el edulcorante puede ser por lo menos uno seleccionado del grupo que consiste en sacarosa, glucosa, maltosa, sucralosa, oligosacáridos, dextrina, ciclodextrina alfa, ciclodextrina beta, ciclodextrina gamma, ciclodextrina metil beta, dextrina cluster, azúcar invertido, fructosa, lactosa, galactosa, jarabe de almidón, sorbitol, maltitol, xilitol, eritritol, jarabe de almidón hidrogenado, manitol, trehalosa. Con preferencia, la película orodispersable de la presente invención comprende sucralosa. La cantidad de edulcorante puede variar de 0,1 a 10% p/p de la película, con preferencia de 3 a 8% p/p de la película, con mayor preferencia de 4 a 7% p/p de la película.

35 La película puede incluir además un agente ácido. El agente ácido sirve para controlar el sabor junto con el edulcorante y, además, para estimular la secreción de saliva con el fin de disolver la película orodispersable. El agente ácido puede ser por lo menos uno seleccionado del grupo que consiste en ácido cítrico, ácido málico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido ascórbico, ácido succínico, ácido adipico, ácido láctico. La cantidad de agente ácido puede variar de 0,1 a 10% p/p de la película.

40 Además, la película orodispersable de la presente invención puede comprender un agente saborizante tal como un sabor natural, un sabor artificial o una mezcla de los mismos. El sabor natural puede incluir plantas aromáticas, en especial extractos y/o aceites obtenidos a partir de hojas, flores o frutos de tales plantas y puede incluir aceite de menta verde, aceite de canela, aceite de menta, limón, aceite, aceite de clavo, aceite de heno, aceite de tomillo, aceite de nuez moscada, aceite de salvia, aceite de almendras y similares. El sabor artificial puede incluir sabores de frutas sintéticos tales como limón, naranja, uva, limón, fresa, etc., y otros aromas sintéticos tales como vainilla, chocolate, café, cacao, ginseng, cítricos, etc. La cantidad de agente saborizante puede variar de 1 a 15% p/p de la película.

45 Se pueden añadir tensioactivos tales como emulsionantes, agentes espumantes, detergentes o dispersantes a la composición de película orodispersable de la presente invención. Los tensioactivos pueden incluir, pero no se limitan a éster graso de glicerol de ácido, éster de ácido graso de sacarosa, lecitina, lecitina tratada con enzimas, polisorbato, éster de ácido graso de sorbitán y propilenglicol. La cantidad de tensioactivo puede depender del tipo o la cantidad de los aceites presentes en la composición y puede variar de 0,1 a 10% p/p de la película. Para el propósito de la presente invención, el tensioactivo adecuado es el polisorbato 80, tal como Tween® 80 en una

cantidad de 0,1 a 10% p/p de la película, con preferencia de 2 a 8% p/p de la película, con mayor preferencia de 4 a 6% p/p de la película.

5 La película orodispersable de la presente invención también puede comprender un antioxidante con el fin de minimizar la degradación de Enalapril. Los antioxidantes adecuados incluyen agentes quelantes, tales como ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), ácido glicol tetraacético de etileno (EGTA), bisulfito de sodio, metabisulfito de sodio, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo y tocoferoles tales como alfa-tocoferol, beta-tocoferoles, gamma-tocoferoles, delta-tocoferoles, acetato de tocoferol, tocotrienoles o combinaciones de los mismos. La cantidad adecuada de un antioxidante puede variar de 0,1 a 5% p/p del peso total de la película.

10 La película orodispersable de la presente invención puede incluir un pigmento apropiado, tal como pigmento natural y/o sintético en una cantidad de 0,01% a 10% p/p de la película.

La película orodispersable de la presente invención puede incluir además un agente de enfriamiento. El agente de enfriamiento se puede seleccionar del grupo que consiste en WS3, SW23 o questive-L en una cantidad que varía de 0,01 a 5% p/p de la película.

15 La fabricación de películas orodispersables se lleva a cabo por diversas técnicas tales como colada con disolvente, extrusión de fusión en caliente, colada semisólida, extrusión-dispersión sólida y laminación. La presente invención se fabrica por el uso de la técnica de colada con disolvente debido a que el proceso es muy sencillo y rentable y puede ser tan competitivo como la formación de comprimidos con respecto al costo y el tiempo de fabricación. En el método de colada con disolvente los componentes solubles en agua se disuelven para formar una solución transparente y viscosa. El API y otros excipientes aceptables para uso farmacéutico también se disuelven en la solución acuosa y viscosa. El aire atrapado se elimina por medio de vacío para propiedades de la película y espesor uniformes. La solución resultante se cuele como una película, se deja secar, y se corta al tamaño deseado. Las propiedades del API juegan un papel crítico en la selección del disolvente adecuado y la película que forma excipientes. La película cortada se envasa en bolsas individuales.

25 Más en particular, el proceso para la fabricación de la película orodispersable de la presente invención se puede resumir en los siguientes pasos:

- La dosificación y el pesaje de las materias primas;

- El mezclado de maleato de Enalapril, la combinación de polímeros solubles en agua, el agente de incremento del pH, el tensioactivo, el agente plastificante, el edulcorante y agua bajo una cobertura de nitrógeno en un mezclador de vacío hasta que se haya formado una solución de colada homogénea;

30 - El colado de la solución en el papel recubierto con PE/silicio en una cara y el secado de la solución a 40 °C durante 4 horas;

- El cortado y la conversión de rollos de película en sobres de dosis única;

- El envasado de las bolsas en un envase de hoja laminada secundaria con un color diferente de acuerdo con la concentración de la dosificación.

35 La película orodispersable tiene un espesor de 20 a 700 μm , con preferencia de 40 a 400 μm y con mayor preferencia de 65 a 100 μm , y un peso de 5 a 500 mg, con preferencia de 10 a 300 mg y con mayor preferencia de 20 a 150 mg. La forma de la película oral puede ser de forma común tal como rectángulo, cuadrado, círculo y una elipse.

40 Además, el tamaño de la película orodispersable de la presente invención es de 1 a 10 cm^2 . El proceso de fabricación de la presente invención tiene ventajas adicionales por sobre otros procesos porque más de una concentración de la dosis se puede preparar a partir del mismo rollo de película dependiendo del tamaño de la película. Este hallazgo reduce el costo de fabricación de manera significativa.

45 La forma preferida de Enalapril es maleato de Enalapril. De manera sorprendente, la película orodispersable de la presente invención es estable y las impurezas del maleato de Enalapril se mantienen al mínimo. Las películas orodispersables se producen con diversas dosis de maleato de Enalapril y serán adecuadas para la administración a todos los niños y adolescentes de la edad de 1 año a la edad de 18 años. Las diversas concentraciones incluyen 1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg, 10 mg y 20 mg de maleato de Enalapril por película orodispersable. Por otra parte, las diferentes concentraciones se envasan en sobres de diferente color para evitar cualquier riesgo de un error de dosificación. Las diferentes concentraciones serán capaces de cubrir todas las dosis de 0,08 a 0,50 mg/kg administradas en función del peso del niño. Con mayor preferencia, la dosis será de 0,1 mg/kg a 0,42 mg/kg una vez al día.

50 Un hallazgo sorprendente de la presente invención fue que la estabilidad del componente activo mejoró de manera significativa al incrementar el pH de la solución de colada por el uso de un agente alcalino o básico. Además, la estabilidad del Enalapril dependía más del incremento del valor de pH en lugar de la adición de un antioxidante. Otro

hallazgo importante fue que el incremento del pH también mejoró de manera significativa la humedad relativa y el tiempo de desintegración de la película seca.

Cualquier agente de incremento del pH comestible o aceptable para uso farmacéutico tal como un metal alcalino o agente básico se puede utilizar para incrementar el pH al intervalo óptimo. Los agentes crecientes de pH se pueden seleccionar del grupo que consiste en hidróxidos, carbonatos comestibles, bicarbonatos comestibles, aminoácidos básicos, tampones y mezclas de los mismos. Los hidróxidos adecuados incluyen hidróxido de sodio, hidróxido de calcio, hidróxido de magnesio y mezclas de los mismos. Los carbonatos comestibles adecuados incluyen carbonatos de metales alcalinos, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio y carbonato de potasio. Los bicarbonatos comestibles incluyen carbonatos de metales alcalinos, tales como bicarbonato de sodio y bicarbonato de potasio. Los aminoácidos básicos incluyen lisina y arginina. Los tampones incluyen tampones de citrato de sodio y tampones de citrato de potasio. Con preferencia, el agente de incremento del pH utilizado en la presente invención es hidróxido de sodio (NaOH). La cantidad de NaOH en la película orodispersable puede variar de 0,1 a 5% p/p del peso total de la película, con preferencia de 0,5 a 4,5% p/p del peso total de la película, y con mayor preferencia de 1,0% a 4% p/p del peso total de la película. El intervalo de pH óptimo es de 6,0 a 7,0, con preferencia de 6,3 a 6,7 y con mayor preferencia es de 6,4 a 6,5.

La película orodispersable de la presente invención tiene muchas ventajas por sobre otras formas de dosificación dirigidas a la población pediátrica. En primer lugar, la forma de dosificación es apropiada para la edad para tragar la película una vez dispersada sin el riesgo de asfixia o aspiración para todos los niños y adolescentes mayores de 1 año. La película se pega a la lengua durante el tiempo que se dispersa, por lo tanto, el riesgo de asfixiarse y escupir el medicamento se reduce de manera significativa para todas las edades. Otras ventajas de la película orodispersable de la presente invención incluyen que la película puede ser portátil y se puede administrar sin agua potable; por lo tanto, la administración puede ser discreta y conveniente en especial para la población adolescente. Entonces, la película orodispersable de la presente invención se puede administrar de una manera discreta, no requiere cambios en el estilo de vida, toma en cuenta todas las características de comportamiento del grupo de edad, en especial los adolescentes, y por lo tanto, tendrá un mayor cumplimiento del tratamiento.

La presente invención se describirá con mayor detalle por medio de los siguientes ejemplos. Sin embargo, estos ejemplos están destinados para fines ilustrativos y aquéllos con experiencia en la técnica apreciarán que estos ejemplos no limitan el alcance de la presente invención de ninguna manera.

Ejemplos

Ejemplo 1

Un número de diferentes polímeros se consideraron como la sustancia formadora de película de la presente invención. Los polímeros probados incluyeron pululano, almidón modificado tal como Lycoat®, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa (HPC), HPC LF y HPC F y combinaciones de los mismos. De manera sorprendente, y con base en resultados de homogeneidad y viscosidad del líquido de colada la mejor sustancia formadora de película fue una combinación de dos polímeros, pululano y Lycoat®.

El siguiente paso fue desarrollar diferentes formulaciones que comprenden combinaciones de pululano y Lycoat® y excipientes aceptables para uso farmacéutico adicionales. Se desarrollaron dieciséis formulaciones diferentes que comprendían las diferentes combinaciones de pululano y Lycoat® y que además comprendían celulosa microcristalina 102 (MCC 102) como una carga, glicerol como un agente plastificante, sucralosa como un edulcorante, ácido cítrico como un agente estimulante de la saliva y Tween® 80 como un tensioactivo. Se llevó a cabo un diseño de cribado de las dieciséis formulaciones diferentes donde los factores fueron los excipientes y las respuestas fueron las propiedades fisicoquímicas del líquido de colada y la película. Se midieron los siguientes parámetros para el líquido de colada: la viscosidad y el pH; y para la película: el espesor, la desintegración, Karl Fisher, y su aspecto y su fragilidad. Todos los experimentos se llevaron a cabo para 50 ml de líquido de colada, una película de concentración de 10 mg como un tamaño de 2x2 cm y la película fue de 0,5 mm de espesor antes del secado. Las condiciones de secado de la película fueron 25 °C (RT); hasta el día siguiente. Los resultados se recogieron y la formulación óptima se determinó para ser la siguiente: 10 mg/película de maleato de Enalapril, 20 mg/película de pululano, 20 mg/película de Lycoat®, 18,16 mg/película de MCC 102, 5 mg/película de glicerol, 2 mg/película de ácido cítrico, 4 mg/película de Tween® 80 y 10 mg/película de sucralosa. Las características fisicoquímicas de la formulación fueron: colada viscosidad del líquido de colada: 3250 cP y pH del líquido de colada: 2,47; y espesor de la película: 0,20 a 0,24 mm (después del secado), tiempo de desintegración de la película: 19 segundos, Karl Fisher: 3,681, fragilidad: no frágil (difícil de manejar).

Se llevaron a cabo estudios de estabilidad en diversas condiciones (5 °C; 25 °C; 30 °C; 40 °C) y se midieron las impurezas (C, B, H, D). Los resultados mostraron un incremento de la impureza D que podría ser debido a la oxidación.

Ejemplo 2

Un incremento de impurezas se detectó en la formulación del ejemplo 1; por lo tanto, diferentes modificaciones fueron necesarias para mejorar la formulación. Se consideró necesario un factor antioxidante y se añadió a la

ES 2 705 610 T3

5 formulación y además el procedimiento de mezcla se llevó a cabo bajo cobertura de nitrógeno con el fin de evitar la posible oxidación del Enalapril. Además, se incrementó la cantidad de polímeros solubles en agua para optimizar la formación de viscosidad y de la película, que se utilizó como el ensayo en blanco del ejemplo 2. También se probaron diferentes antioxidantes que eran tocoferol, EDTA y una combinación de los mismos. Las formulaciones probadas se muestran en la Tabla 1. Se midieron las propiedades fisicoquímicas de los líquidos de colada de las formulaciones y los resultados también se muestran en la Tabla 1. El líquido de colada se secó y la película formada se cortó en una dimensión de 2x2 cm para la concentración de la dosis de 10 mg de Enalapril por película. Las características fisicoquímicas de la película se midieron y los resultados también se muestran en la Tabla 1.

10 Tabla 1: Formulaciones preparadas con y sin antioxidantes (ensayo en blanco). Se muestran las mediciones de viscosidad y el pH del líquido de colada y el tiempo de desintegración, las mediciones de Karl Fisher para la película seca de acuerdo con las formulaciones del ejemplo 2.

	Ensayo en blanco	Ensayo 2	Ensayo 3	Ensayo 4
	Mg/película	Mg/película	Mg/película	Mg/película
API	15	15	15	15
Pululano	30	30	30	30
MCC	20	20	20	20
Glicerol	5	5	5	5
Lycoat®	45	45	45	45
Ácido Cítrico	1	1	1	1
Tween® 80	3	3	3	3
dla-tocoferol	-	0,1	-	0,05
EDTA	-	-	0,1	0,05
Sucralosa	10	10	10	10
Viscosidad (cP)	5488	6450	5100	4300
pH	2,47	2,47	2,48	2,46
Espesor de la película	0,22 a 0,25	0,26	0,25	0,24
Desintegración (s)	40	75	38	52
Karl Fisher (%)	9,34	5,223	4,714	6,188

15 Se llevaron a cabo estudios de estabilidad extensos para las formulaciones de película del Ejemplo 2. Para los estudios de estabilidad las impurezas C, B, H, D se midieron en diversas condiciones y una atmósfera de argón (25 °C; 30 °C; 40 °C; diferente Humedad Relativa). Los resultados se muestran en las Tablas a continuación.

Tabla 2: Estudios de estabilidad para las formulaciones de película del Ejemplo 2 en el Tiempo 0 (T = 0)

T = 0	MUESTRAS A GRANEL HOMOGENEIZADAS			
	Ensayo en blanco	Ensayo 2	Ensayo 3	Ensayo 4
Impureza C	0,12	0,13	0,12	0,11
Impureza B	-	-	-	-
Impureza H	0,05	0,05	0,05	0,04
Impureza D	0,04	0,09	0,04	0,04
Total	0,21	0,27	0,21	0,19

Tabla 3: Estudios de estabilidad para las formulaciones de película del Ejemplo 2 en el Tiempo después de 15 días (T = 15 días) y en una atmósfera de argón a 25 °C y 60% de Humedad Relativa

T = 15 días	PELÍCULA DE ENALAPRIL			
	25°C/60% de HR			
	Ensayo en blanco	Ensayo 2	Ensayo 3	Ensayo 4
Impureza C	0,24	0,31	0,25	0,26
Impureza B	-	-	-	-
Impureza H	0,05	0,05	0,05	0,05

ES 2 705 610 T3

Impureza D	0,75	0,85	0,76	0,89
Total	1,04	1,21	1,06	1,20

Tabla 4: Estudios de estabilidad para las formulaciones de película del Ejemplo 2 en el Tiempo después de 15 días (T = 15 días) y en una atmósfera de argón a 30 °C y 75% de Humedad Relativa

T = 15 días	PELÍCULA DE ENALAPRIL			
	30 °C/75% de HR			
	Ensayo en blanco	Ensayo 2	Ensayo 3	Ensayo 4
Impureza C	0,38	0,46	0,35	0,45
Impureza B	-	-	-	-
Impureza H	0,05	0,05	0,05	0,05
Impureza D	1,7	1,9	1,5	2,3
Total	2,13	2,41	1,90	2,80

5 Tabla 5: Estudios de estabilidad para las formulaciones de película del Ejemplo 2 en el Tiempo después de 15 días (T = 15 días) y en una atmósfera de argón a 40 °C y 75% de Humedad Relativa

T = 15 días	PELÍCULA DE ENALAPRIL			
	40 °C/75% de HR			
	Ensayo en blanco	Ensayo 2	Ensayo 3	Ensayo 4
Impureza C	0,75	0,92	0,82	0,87
Impureza B	-	-	-	-
Impureza H	0,05	0,05	0,05	0,05
Impureza D	5,7	6,8	4,2	7,4
Total	6,50	7,77	5,07	8,32

De acuerdo con los datos de los estudios de estabilidad, la formulación que comprende EDTA (Ensayo 3) mostró consistentemente niveles más bajos de impurezas.

10 Ejemplo 3

La formulación del Ensayo 3 del ejemplo 2 se estudió de manera adicional con el fin de evaluar el proceso de secado más adecuado. Los criterios importantes para la evaluación del proceso de secado son la humedad relativa de la formulación de película final y evitar la degradación del Enalapril. Se probaron tres procesos de secado: secado por congelación, secado en horno a 40 °C y secado en habitación de aire caliente de hasta 40 °C durante 18 h. Se prepararon 200 ml del líquido de colada de una formulación del Ensayo 3 mejorada del Ejemplo 2. La formulación preparada se muestra en la tabla a continuación (Ensayo 5):

Tabla 6: Formulación del Ensayo 5 del Ejemplo 3

	Ensayo 5 (200 ml)
	Mg/película
API	15
Pululano	30
MCC	30
Glicerol	14,7
Lycoat®	40

Ácido Cítrico	3
Tween® 80	6
EDTA	0,04
Sucralosa	22,5
Viscosidad (cP)	4235
pH	2,47

El líquido de colada se secó por el uso de las tres técnicas de secado diferentes mencionadas con anterioridad y se cortaron en una dimensión 2x2 con la concentración de la dosis de 10 mg por película. Las películas secadas se probaron luego para determinar su tiempo de desintegración y se compararon los resultados. Las películas secadas con la técnica de secado por congelación eran demasiado frágiles; por lo tanto, esta técnica se excluyó como opción. La técnica de secado en horno y la técnica de habitación de aire caliente se examinaron de manera adicional para definir el tiempo de secado más adecuado para la película.

Se llevaron a cabo otros experimentos para determinar el tiempo de secado apropiado y se utilizaron tres puntos de tiempo: 3 h, 4 h, y 24 h. Se llevó a cabo un experimento, en el que la humedad de la formulación líquida de colada del Ensayo 5 se midió durante el secado y los resultados se muestran en las tablas a continuación (Tabla 7).

Tabla 7: Mediciones de humedad de la formulación del Ensayo 5 después del secado.

Horno a 40 °C		Habitación de aire caliente a 40 °C	
Karl Fisher	%	Karl Fisher	%
3 horas	13,046	3 horas	10,999
4 horas	2,209	4 horas	2,430
24 horas	3,110	24 horas	5,184

Los resultados demuestran claramente que el límite de tiempo de 4 h es el óptimo para el secado de la película como en 3 h, la humedad de la película era demasiado alta y a las 24 horas de secado no hay ningún beneficio añadido o los niveles de humedad son peores. El secado a 40 °C en un horno parece tener consistentemente mejores resultados por encima del secado en una habitación de aire caliente. El secado en horno también es adecuado para producción a gran escala; es simple y no tiene costos adicionales de fabricación. Sin embargo, el secado en habitación de aire caliente también podría ser una opción adecuada. Por último, el secado a una temperatura más alta no estaría indicado porque la cantidad de impurezas de Enalapril se incrementaría.

Ejemplo 4

Si bien el proceso de secado se ha optimizado, el problema de estabilidad todavía existe y la optimización adicional de la formulación es necesaria. Con el fin de incrementar el pH del líquido de colada y reducir la cantidad de impurezas, el ácido cítrico se excluyó de la formulación y además se utilizó una solución 10N de óxido de sodio (NaOH). Un intervalo de valores de pH se probó con y sin el agente antioxidante. Se prepararon lotes de 50 ml y se secaron en un horno durante 4 horas a 40 °C con un promedio de viscosidad de 9750 cP. Los lotes denominados como Ensayo 6, 7, 8, 9 se muestran en la Tabla 8. Las películas secadas se cortaron en las dimensiones de 2x2 cm para una concentración de la dosis de 10 mg y un espesor de 0,20 a 0,25 mm y las características fisicoquímicas de las películas; también se midieron la humedad relativa y el tiempo de desintegración, (Tabla 8).

Tabla 8: Formulaciones preparadas de acuerdo con el ejemplo 4 y características fisicoquímicas de las películas producidas.

	Ensayo 6	Ensayo 7	Ensayo 8	Ensayo 9
	Mg/película	Mg/película	Mg/película	Mg/película
API	3,75	3,75	3,75	3,75
Pululano	7,50	7,50	7,50	7,50
MCC 102	7,50	7,50	7,50	7,50
Glicerol	3,68	3,68	3,68	3,68
Lycoat®	10	10	10	10
Tween® 80	1,5	1,5	1,5	1,5
EDTA	0,10	0,10	-	-
Sucralosa	5,63	5,63	5,63	5,63

ES 2 705 610 T3

NaOH 10N (ml)	1,00	1,80	1,80	2,30
pH	5	6	6	6,8
Karl Fisher (%)	6,186	6,488	5,812	5,812
Desintegración (s)	20 a 25	31 a 41	17 a 25	18 a 23

5 En comparación los resultados entre las formulaciones del Ensayo 7 y el Ensayo 8 que ambas tienen un pH de 6,0 se hace evidente que la humedad relativa y el tiempo de desintegración son mejores sin EDTA, lo que sugiere que el pH de la película es más importante para la humedad y el tiempo de desintegración de la película que el uso de un antioxidante. Además, al comparar las formulaciones del Ensayo 8 y el Ensayo 9, podemos concluir que no hay diferencia en la humedad relativa en el intervalo de pH entre 6,0 y 6,8. Además, todas las formulaciones del ejemplo 4 se probaron en un estudio de estabilidad. Los resultados se muestran en las tablas a continuación.

Tabla 9: Estudios de estabilidad para las formulaciones de película del Ejemplo 4 en el Tiempo 0 (T = 0)

T = 0	MUESTRAS A GRANEL HOMOGENEIZADAS			
	Ensayo 6	Ensayo 7	Ensayo 8	Ensayo 9
Impureza C	0,20	0,20	0,17	0,18
Impureza B	-	-	-	-
Impureza H	0,05	0,05	0,05	0,05
Impureza D	0,17	0,07	0,05	0,04
Total	0,42	0,32	0,27	0,27

10 Tabla 10: Estudios de estabilidad para las formulaciones de película del Ejemplo 4 en el Tiempo después de 1 mes y en una atmósfera de argón a diferentes temperaturas y humedad relativa: 25 °C y 60% de HR; 30 °C y 75% de HR, 40 °C y 75% de HR.

T = 1 mes	PELÍCULA DE ENALAPRIL											
	Ensayo 6			Ensayo 7			Ensayo 8			Ensayo 9		
	25 °C	30 °C	40 °C	25 °C	30 °C	40 °C	25 °C	30 °C	40 °C	25 °C	30 °C	40 °C
Impureza C	0,25	0,64	1,10	0,40	0,80	2,00	0,40	0,80	0,01	2,80	2,90	4,30
Impureza B	-	-	-	-	-	0,01	-	-	0,05	-	-	-
Impureza H	0,05	0,05	0,04	0,07	0,06	0,05	0,07	0,06	0,05	0,06	0,07	0,06
Impureza D	0,66	2,00	7,80	0,54	1,30	4,70	0,54	1,30	4,70	0,08	0,18	0,36
Total	0,96	2,69	8,94	1,01	2,16	6,76	1,01	2,19	6,76	2,94	3,15	4,72

15 A partir de los estudios se puede concluir que un incremento del valor de pH tiene un efecto significativo en la estabilidad del Enalapril a 40 °C, lo que sugiere que un intervalo de pH de 6,0 a 7,0, con preferencia de 6,3 a 6,7 y con mayor preferencia es 6,4 a 6,5 es óptimo y es más importante que la presencia de un antioxidante en la formulación. Tomados en conjunto con los resultados de los estudios de estabilidad del ejemplo 2, los resultados claramente demuestran que un valor de pH de 6,0 a 7,0 estabiliza el Enalapril y disminuye las cantidades de impurezas y es más importante que la adición de un antioxidante.

20 Ejemplo 5

En este punto del desarrollo de la formulación de película orodispersable y de acuerdo con los documentos de la técnica anterior con respecto a la estabilidad del Enalapril, se decidió excluir la celulosa microcristalina 102 (MCC 102) con el fin de ver una mejora adicional en la estabilidad del API y el aspecto de la película.

25 El objetivo principal de la presente invención es producir películas orodispersables que comprenden Enalapril con una técnica de colada simple que tiene un costo de fabricación competitivo. Con el fin de mantener bajo el costo de fabricación, se decidió tratar de producir una formulación líquida de colada que cuando se seca podría producir diferentes concentraciones de dosificación de acuerdo con el espesor y la dimensión de la formulación de película

5 final. Teniendo en cuenta el hecho de que el volumen final de la solución de colada incrementaría debido a la adición de sólidos en el agua y además el espesor de la película se reduce durante el secado, de este modo, la concentración final del Enalapril cambia durante el desarrollo; la cantidad de Enalapril en la formulación se incrementó de manera significativa a una concentración de 75 mg/ml. Además, la concentración de NaOH se incrementó para mantener el pH en el valor óptimo de 6,4 y se utilizó en forma de pélets para fines de pesaje. La combinación de los polímeros solubles en agua también se incrementó para alcanzar una viscosidad más alta. Se desarrollaron las siguientes dos formulaciones del Ensayo 10 y el Ensayo 11 con una relación diferente de pululano a Lycoat® de 1:1,3 a 1:1,5 y se muestran en la Tabla 11. Se determinaron las propiedades del líquido de colada, que incluye la gravedad específica, la masa total, el volumen teórico, la concentración del API, la viscosidad y el pH y los resultados se muestran en la Tabla 11.

Tabla 11: Formulaciones preparadas de acuerdo con el ejemplo 5. Se muestran las propiedades del líquido de colada.

Mg/200ml	Ensayo 10	Ensayo 11
Agua purificada	200,00	200,00
API	20,00	20,00
Pululano	22,00	23,00
Lycoat®	30,00	34,00
Glicerol	10,31	10,31
Tween® 80	4,50	4,50
Sucralosa	5,00	5,00
NaOH (pélets)	4,10	4,10
Sólidos totales	95,91	100,91
Gravedad específica	1,123	1,124
Masa total	295,90	300,90
Volumen teórico	263,60	267,70
Concentración de API (mg/ml)	75,87	74,72
Viscosidad	1045,00	1775,00
pH	6,37	6,38

15 Las formulaciones del Ensayo 10 y el Ensayo 11 se colaron con diferente espesor (0,30 mm, 0,50 mm y 0,75 mm) y se secaron en un horno a 40 °C durante 4 horas. A continuación, las películas producidas se cortaron en dimensiones de 2x2 mm y las propiedades fisicoquímicas de las películas se presentan en la Tabla 12.

Tabla 12: Características fisicoquímicas de las formulaciones del Ejemplo 5.

	Ensayo 10		Ensayo 11	
	Esperado	Real	Esperado	Real
Concentración (mg/ml) 0,30 mm de película colada	8,97	4,74	8,97	4,66
Concentración (mg/ml) 0,50 mm de película colada	14,94	9,39	14,94	8,79
Concentración (mg/ml) 0,75 mm de película colada	22,42	15,99	22,42	10,84
Peso (%) 0,30 mm de película seca	52,02		51,97	
Peso (%) 0,50 mm de película seca	61,88		58,83	
Peso (%) 0,75 mm de película seca	70,24		48,34	
Espesor (mm) 0,30 mm de película seca	0,02 a 0,03		0,04 a 0,06	
Espesor (mm) 0,50 mm de película seca	0,05 a 0,08		0,07 a 0,11	
Espesor (mm) 0,75 mm de película seca	0,13 a 0,17		0,11 a 0,13	
Desintegración (s) 0,30 mm de película seca	8,67		6,67	
Desintegración (s) 0,50 mm de película seca	20,33		18,33	
Desintegración (s) 0,75 mm de película seca	42,33		42,00	

20 Las películas coladas en un espesor de 0,30 mm eran demasiado frágiles para manejar después del secado, mientras que las películas coladas en un espesor de 0,75 mm eran ligeramente pegajosas después del secado; además, los tiempos de desintegración no eran óptimos. Por lo tanto, se decidió que el espesor óptimo de colada es de 0,50 mm. Las películas producidas con una relación de pululano a Lycoat® ligeramente superior de 1:1.5 muestran ligeramente mejores características fisicoquímicas. Por lo tanto las películas producidas con la formulación

ES 2 705 610 T3

del Ensayo 11 y un espesor de 0,50 mm se probaron de manera adicional en estudios de estabilidad de 1 mes y 6 meses en diversas condiciones y los resultados se muestran en las Tablas a continuación.

Tabla 13: Estudios de estabilidad para las formulaciones de película del Ejemplo 5 en el Tiempo 0 (T = 0)

T = 0	MUESTRAS A GRANEL HOMOGENEIZADAS	
	Ensayo 10	Ensayo 11
Impureza C	0,21	0,19
Impureza B	0,03	0,03
Impureza H	0,05	0,04
Impureza D	0,05	0,04
Total	0,34	0,30

5 Tabla 14: Estudios de estabilidad para la formulación de película del Ensayo 11 y un espesor de colada de 0,50 mm en el Tiempo después de 1 mes en una atmósfera de argón a diferentes temperaturas y diferente humedad relativa.

T = 1 mes	PELÍCULA DE ENALAPRIL		
	Ensayo 11		
	25°C/60% de HR	30 °C/75% de HR	40 °C/75% de HR
Impureza C	0,59	0,78	0,82
Impureza B	-	-	-
Impureza H	0,04	0,05	0,05
Impureza D	0,25	0,48	0,54
Desconocido	0,19	0,31	0,50
Total	1,07	1,62	1,91

10 Tabla 15: Estudios de estabilidad para la formulación de película del Ensayo 11 y un espesor de colada de 0,50 mm en el Tiempo después de 6 meses y en una atmósfera de argón a diferentes temperaturas y diferente humedad relativa.

T = 6 meses	PELÍCULA DE ENALAPRIL		
	Ensayo 11		
	25 °C/60% de HR	30 °C/75% de HR	40 °C/75% de HR
Impureza C	1,00	1,90	2,20
Impureza B	-	-	-
Impureza H	0,06	0,06	0,06
Impureza D	0,49	1,30	1,40
Desconocido	0,58	1,10	1,50
Total	2,13	4,36	5,16

Ejemplo 6

15 Los resultados de la formulación del Ensayo 11 fueron satisfactorios; por lo tanto, se decidió preparar una formulación de producción a gran escala. Se llevaron a cabo los siguientes ajustes para optimizar la formulación para el nuevo equipo. La cantidad de agua se redujo en un 35% para alcanzar una viscosidad adecuada para el revestimiento y para disminuir la naturaleza elástica de las películas, el contenido de glicerol se redujo a 6,3% (p/p

en seco) y la concentración de Enalapril se ajustó a 20,8% p/p (en seco). Todos los ajustes se hicieron teniendo en cuenta que una solución de colada puede preparar todas las concentraciones de dosificación y la formulación se muestran en la tabla a continuación (Tabla 16).

Tabla 16: Formulación preparada de acuerdo con el ejemplo 6.

	Ensayo 12
	% p/p
API	20,80
Pululano	23,70
Glicerol	6,27
Lycoat®	35,06
Tween® 80	4,76
Sucralosa	5,15
Pélets de NaOH	4,27
Agua	1,44 agua:1 Sólidos
Sólidos totales	100,01

5

Las relaciones entre las dimensiones de la película, el peso y la concentración de API se evaluaron y un espesor de colada apropiado se seleccionó para todas las concentraciones de dosificación. Las propiedades fisicoquímicas de todas las concentraciones de dosificación se presentan en la tabla a continuación (Tabla 17)

Tabla 17: Características de la formulación del Ensayo 12 para todas las concentraciones de dosificación.

	1,25 mg	2,5 mg	5 mg	10 mg	20 mg
Dimensiones (mm)	10x10	10x20	15x15	30x15	30x30
Espesor (mm):	0,072	0,074	0,077	0,076	0,084
Peso (mg):	9,79	21	25,08	52,41	114,02
Desintegración (s):	23	27	20	22	26,5
Carga pico de dureza (g):	79	80	583	576	406,5
Carga pico de tensión (g):	150	123	1105	1295,5	1156,5

10

Los resultados muestran muy buenas características para las películas con concentraciones de dosificación de 5 mg, 10 mg y 20 mg; sin embargo, las películas con concentraciones de dosificación de 1,25 mg y 2,5 mg eran frágiles y difíciles de manejar durante el proceso de fabricación tanto en el paso de colada de la película como en el paso de corte. Esto también se demostró por medio de la medición de las propiedades mecánicas de las tiras. La carga pico para el valor de la Dureza y la Tensión era bastante bajo en comparación con otros productos disponibles en el mercado. También las dimensiones finales eran demasiado pequeñas para que el profesional de la salud las pueda manejar de manera adecuada. Las películas con concentraciones de dosificación de 5 mg, 10 mg, y 20 mg se estudiaron de manera extensa con estudios de estabilidad de 6 meses en diversas condiciones. Los resultados se muestran en las tablas a continuación.

15

20

Tabla 18: Estudios de estabilidad en una atmósfera de argón para las formulaciones de película del Ensayo 12 en el Tiempo 0 (T = 0)

T = 0	MUESTRAS A GRANEL HOMOGENEIZADAS Ensayo 12		
	5 mg	10 mg	20 mg
Impureza C	0,28	0,39	0,44
Impureza B	-	-	-
Impureza H	0,05	0,05	0,05
Impureza D	0,10	0,07	0,07

ES 2 705 610 T3

Desconocido	0,25	0,25	0,25
Desconocido	0,04	0,05	0,06
Total	0,72	0,80	0,9

Tabla 19: Estudios de estabilidad en una atmósfera de argón para las formulaciones de película del Ensayo 12 en el Tiempo de 6 meses en las siguientes condiciones: 25 °C y 60% de HR; 30 °C y 75% de HR, 40 °C y 75% de HR.

T = 6 meses	PELÍCULA DE ENALAPRIL								
	Ensayo 12								
	5 mg			10 mg			20 mg		
	25 °C	30 °C	40 °C	25 °C	30 °C	40 °C	25 °C	30 °C	40 °C
Impureza C	0,69	1,0	0,99	0,78	1,10	1,30	2,40	2,80	1,90
impureza B	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Impureza H	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Impureza D	0,37	0,50	0,54	0,31	0,44	0,47	0,41	0,28	0,69
Desconocido	0,22	0,35	0,35	0,22	0,35	0,40	0,26	0,40	0,44
Desconocido	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Total	1,33	1,9	1,93	1,36	1,94	2,22	3,12	3,53	3,08

- 5 Tomados en conjunto, todos los datos muestran que la formulación del Ensayo 12 es la óptima para la producción de películas con concentraciones de 5 mg, 10 mg y 20 mg.

Ejemplo 7

- 10 Para optimizar aún más la formulación de película para las concentraciones de 1,25 mg y 2,5 mg se llevó a cabo otro ensayo con el mismo tamaño del lote y sólo cambios menores de formulación que se muestran en la tabla a continuación (Tabla 20). La película se secó y se cortó de acuerdo con la concentración de la dosis y las propiedades fisicoquímicas de las películas se presentan en la tabla a continuación (Tabla 21).

Tabla 20: Formulación preparada de acuerdo con el ejemplo 7.

	Ensayo 13
	% p/p
API	6,06
Pululano	29,16
Glicerol	9,35
Lycoat®	42,15
Tween® 80	5,71
Sucralosa	6,35
Pélets de NaOH	1,21
Agua	1,76 agua:1 sólidos
Sólidos totales	100,01

Tabla 21: Características de la formulación del Ensayo 13.

	1,25 mg	2,5 mg
Dimensiones (mm)	15x15	15x30
Espesor (mm):	0,058	0,059
Peso (mg):	22,21	44,22
Desintegración (s):	23	27

ES 2 705 610 T3

Carga pico de dureza (g):	200	203
Carga pico de tensión (g):	619	512

5

Los resultados muestran que las mediciones de Dureza y Tensión para las películas de concentraciones de 1,25 mg y 2,5 mg mejoraron de manera significativa. Además, también se han mejorado el aspecto y la fragilidad de las películas. Por lo tanto, se decidió llevar a cabo estudios de estabilidad para las películas de esas dos concentraciones durante 6 meses y los resultados se muestran en las Tablas a continuación.

Tabla 22: Estudios de estabilidad en una atmósfera de argón para las formulaciones de película del Ensayo 13 en el Tiempo de 0 (T = 0)

T = 0	MUESTRAS A GRANEL HOMOGENEIZADAS Ensayo 13	
	1,25 mg	2,5 mg
Impureza C	0,67	0,65
Impureza B	-	-
Impureza H	0,05	0,05
Impureza D	0,12	0,12
Desconocido	0,22	0,22
Desconocido	-	-
Total	1,06	1,06

10

Tabla 23: Estudios de estabilidad en una atmósfera de argón para las formulaciones de película del Ensayo 13 en el Tiempo de 6 meses en las siguientes condiciones: 25 °C y 60% de HR; 30 °C y 75% de HR, 40 °C y 75% de HR.

T = 6 meses	PELÍCULA DE ENALAPRIL					
	Ensayo 13					
	1,25 mg			2,5 mg		
	25 °C	30 °C	40 °C	25 °C	30 °C	40 °C
Impureza C	0,64	0,80	0,79	0,66	0,92	0,87
Impureza B	-	-	-	-	-	-
Impureza H	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Impureza D	0,14	0,21	0,20	0,14	0,22	0,21
Desconocido	0,23	0,34	0,34	0,23	0,39	0,37
Desconocido	-	-	-	-	-	-
Total	1,06	1,40	1,38	1,06	1,40	1,38

Tomados en conjunto todos los datos, la formulación del Ensayo 13 es la óptima para la producción de películas con concentraciones de 1,25 mg y 2,5 mg.

REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación de película orodispersable, que comprende Enalapril o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, y por lo menos un polímero soluble en agua y una cantidad efectiva de un agente de incremento del pH.
- 5 2. La película orodispersable de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el por lo menos un polímero soluble en agua se selecciona de pululano, almidón modificado o una combinación de los mismos.
3. La película orodispersable de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el polímero soluble en agua es una combinación de pululano y almidón modificado en una cantidad de 55% a 75% p/p del peso total de la película.
- 10 4. La película orodispersable de acuerdo con la reivindicación 3, en la que la relación entre el pululano y el almidón modificado es de 1:1 a 1:2.
5. La película orodispersable de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el agente de incremento del pH es NaOH en una concentración de 1 a 3% p/p del peso total de la película.
6. La película orodispersable de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en la que el pH de la película es de 6,4 a 6,5.
- 15 7. La película orodispersable de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, que además comprende un agente plastificante, un tensioactivo y un edulcorante.
8. La película orodispersable de acuerdo con la reivindicación 7, en la que el agente plastificante es glicerol, el tensioactivo es polisorbato 80 y el edulcorante es sucralosa.
- 20 9. La película orodispersable de acuerdo con la reivindicación 8, en la que el glicerol está en una concentración de 5 a 10% p/p, el polisorbato 80 está en una concentración de 4 a 6% p/p, y el edulcorante está en una concentración de 4 a 7% p/p del peso total de la película.
- 25 10. La película orodispersable de acuerdo con la reivindicación 7 u 8, en la que la película orodispersable puede comprender por lo menos un aditivo seleccionado del grupo que consiste en una carga, un plastificante, un segundo edulcorante, un agente ácido, un saborizante, un emulsionante, un antioxidante, un pigmento y un agente de enfriamiento.
11. La película orodispersable de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en la que el tamaño de la película es de 1 a 10 cm².
12. Un proceso de fabricación de la película orodispersable, que comprende los siguientes pasos:
 - La dosificación y el pesaje de las materias primas;
 - 30 - El mezclado de maleato de Enalapril, la combinación de polímeros solubles en agua, el agente de incremento del pH, el tensioactivo, el agente plastificante, el edulcorante y agua bajo una cobertura de nitrógeno en un mezclador de vacío hasta que se haya formado una solución de colada homogénea;
 - El colado de la solución en el papel recubierto con PE/silicio en una cara y el secado de la solución a 40 °C durante 4 horas;
 - 35 - El cortado y la conversión de rollos de película en sobres de dosis única;
 - El envasado de las bolsas en un envase de hoja laminada secundaria con un color diferente de acuerdo con la concentración de la dosificación.
13. La película orodispersable de acuerdo con la reivindicación 1 para el tratamiento de la hipertensión en la población pediátrica.
- 40 14. La película orodispersable de acuerdo con la reivindicación 13, en la que la población pediátrica es de 1 a 18 años de edad.
15. La película orodispersable de acuerdo con la reivindicación 13, en la que dicha película se administra al paciente en necesidad de la misma en una cantidad de no más de 0,5 mg/kg de peso.