(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 770 403**

(51) Int. CI.:

A61P 9/04 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.10.2013 PCT/US2013/063096**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **10.04.2014 WO14055667**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.10.2013 E 13844343 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.01.2020 EP 2903690**

(54) Título: **Composiciones de Enalapril**

(30) Prioridad:

05.10.2012 US 201261710489 P
06.11.2012 US 201213670355
10.06.2013 US 201313914452

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
01.07.2020

(73) Titular/es:

SILVERGATE PHARMACEUTICALS, INC. (50.0%)
6251 Greenwood Plaza Blvd., Suite 101
Greenwood Village, CO 80111, US y
THE UNIVERSITY OF KANSAS (50.0%)

(72) Inventor/es:

RAJEWSKI, LIAN, G.;
RAJEWSKI, ROGER, A.;
HEPPERT, KATHLEEN;
HASLAM, JOHN, L.;
BECKLOFF, MICHAEL, C.;
SEGRAVE, FRANK;
MAURO, ROBERT y
COLABUONO, PETER

(74) Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

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

Composiciones de Enalapril

Referencia cruzada

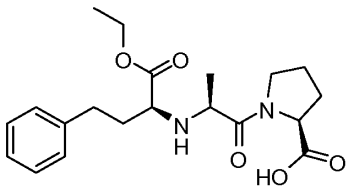
Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud de Estados Unidos con núm. de serie 61/710,489, presentada el 5 de octubre de 2012 y es una Continuación de la solicitud de Estados Unidos con núm. de serie 13/670,355, presentada el 6 de noviembre de 2012, y la solicitud de Estados Unidos con núm. de serie 13/914,452, presentada el 10 de junio de 2013.

Antecedentes de la invención

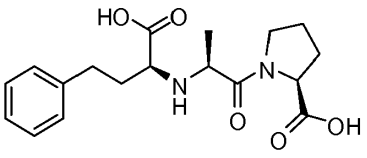
La hipertensión, o la presión arterial alta, es un serio problema de salud en muchos países. De acuerdo con el Instituto Nacional de Sangre y Pulmón del Corazón, se cree que aproximadamente 1 de cada 3 adultos en los Estados Unidos solo tienen hipertensión. Si permanece sin revisión, la hipertensión se considera un factor de riesgo sustancial para las enfermedades cardiovasculares y otras enfermedades como 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 (esencial) o 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 tales como el estrés, la obesidad, el tabaquismo, la inactividad y la ingesta de sodio. La hipertensión secundaria puede ser causada por intervenciones farmacológicas o quirúrgicas, o por anomalías en el sistema renal, cardiovascular o endocrino.

Hay varios fármacos antihipertensivos disponibles para el tratamiento de la hipertensión. Las diversas clases terapéuticas de fármacos antihipertensivos incluyen bloqueadores alfa-adrenérgicos, bloqueadores beta-adrenérgicos, bloqueadores de los canales de calcio, hipotensores, antagonistas de mineralocorticoides, alfa agonistas centrales, diuréticos e inhibidores de renina-angiotensina-aldosterona que incluyen antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARB) e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE). Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) inhiben a la enzima convertidora de angiotensina (ACE), una peptidil dipeptidasa que cataliza angiotensina I a angiotensina II, un potente vasoconstrictor implicado en la regulación de la presión arterial.

El enalapril es un profármaco que pertenece a las medicaciones de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE). Se hidroliza rápidamente en el hígado a enalaprilato después de la administración oral. El enalaprilato actúa como un potente inhibidor de ACE. Las fórmulas estructurales del enalapril y del enalaprilato son las siguientes:



Enalapril



Enalaprilato

Actualmente, el enalapril se administra en forma de tabletas orales, (por ejemplo, Vasotec®). Además del tratamiento de la hipertensión, las tabletas de enalapril se han usado para la insuficiencia cardíaca congestiva sintomática y la disfunción ventricular izquierda asintomática.

Nahata y otros, Stability of enalapril maleate in three extemporaneously prepared oral liquids", AMERICAN JOURNAL OF HEALTH-SYSTEM PHARMACY, 1998, 1: 55(11), 1155-7 describen la preparación extemporánea de tabletas de enalapril triturados y añadidos al agua desionizada, a tampón de citrato o al vehículo endulzado.

Resumen de la invención

En la presente descripción se proporcionan composiciones en polvo de enalapril para una formulación líquida oral. En un aspecto, el polvo consiste en a) aproximadamente 14 % (p/p) de enalapril o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y b) aproximadamente 85 % (p/p) de manitol, y c) aproximadamente 1 % (p/p) de dióxido de silicio coloidal, en donde el polvo se reconstituye en un líquido oral, el líquido es homogéneo y estable durante al menos 12 semanas a aproximadamente 25±5 °C y 55±10 % de humedad relativa. En otras modalidades, el polvo es estable durante al menos seis meses en condiciones ambientales, aceleradas o refrigeradas. En ciertos casos, las condiciones ambientales son 25±5 °C y 55±10 % de humedad relativa. En ciertos casos, las condiciones de refrigeración son 5±3 °C. En algunos casos, las condiciones aceleradas son de aproximadamente 40 °C o 60 °C y/o hasta 80 % de humedad relativa.

En ciertas modalidades, el enalapril es maleato de enalapril. En ciertas modalidades, el polvo se reconstituye en agua para el líquido oral. En ciertas modalidades, el polvo se reconstituye en un jarabe para el líquido oral. En ciertos casos, el

polvo se reconstituye en un edulcorante líquido (por ejemplo, jarabe). En ciertas modalidades, el polvo comprende aproximadamente 150 mg de enalapril, aproximadamente 890 mg de manitol y 10 mg de dióxido de silicio coloidal.

En ciertas modalidades, el líquido mantiene no más de 2,5 % de las impurezas totales durante al menos 12 semanas. En ciertas modalidades, el líquido mantiene no más de 2,5 % de enalaprilato durante al menos 12 semanas. En ciertas modalidades, el líquido mantiene no más de 2,5 % de dicetopiperazina durante al menos 12 semanas. En ciertas modalidades, el polvo mantiene no más de 2,5 % de impurezas totales durante al menos seis meses. En ciertas modalidades, el polvo mantiene no más de 1 % de enalaprilato durante al menos seis meses. En ciertas modalidades, el polvo mantiene no más de 1 % de dicetopiperazina durante al menos seis meses.

En otro aspecto, la presente invención proporciona polvos farmacéuticos que consisten en (a) aproximadamente 14 % (p/p) de enalapril o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) aproximadamente 85 % (p/p) de manitol, y (c) aproximadamente 1 % (p/p) de dióxido de silicio coloidal, para usar en el tratamiento de la hipertensión, prehipertensión, insuficiencia cardíaca o disfunción ventricular izquierda, en donde el polvo es para reconstituir en una formulación líquida oral antes de la administración al sujeto, y en donde el polvo se reconstituye en un líquido oral, el líquido es homogéneo y estable durante al menos 12 semanas a aproximadamente 25±5 °C y 60±10 % de humedad relativa.

Se describen además en la presente descripción formulaciones líquidas orales de enalapril. La formulación líquida comprende (a) aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5 mg/mL de enalapril o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (b) aproximadamente 3 a aproximadamente 10 mg/mL de manitol, y (c) un edulcorante; en donde, el líquido es homogéneo y estable durante al menos 12 semanas en condiciones ambientales o refrigeradas.

La formulación líquida comprende (a) aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5 mg/mL de enalapril o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (b) aproximadamente 3 a aproximadamente 10 mg/mL de manitol, (c) aproximadamente 0,03 a aproximadamente 0,13 mg/mL de dióxido de silicio coloidal y (d) un edulcorante; en donde, el líquido es homogéneo y estable durante al menos 12 semanas en condiciones ambientales o refrigeradas.

En ciertos casos, el enalapril es maleato de enalapril. En ciertos casos, la formulación líquida comprende aproximadamente 1 mg/mL de enalapril. En ciertos casos, la formulación líquida comprende aproximadamente 5 mg/mL de manitol. En ciertos casos, la formulación líquida comprende aproximadamente 6 mg/mL de manitol. En ciertos casos, la formulación líquida comprende aproximadamente 0,06 mg/mL de dióxido de silicio coloidal. En ciertos casos, la formulación líquida comprende aproximadamente 1 mg/mL de enalapril, aproximadamente 6 mg/mL de manitol y aproximadamente 0,06 mg/mL de dióxido de silicio coloidal.

En ciertos casos, el edulcorante es sorbitol. En ciertos casos, la formulación líquida comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable adicional. En ciertos casos, el excipiente farmacéuticamente aceptable es un agente saborizante o conservante. En ciertos casos, la formulación líquida comprende agua como vehículo líquido. En ciertos casos, la formulación líquida comprende un jarabe como vehículo líquido.

Como se describe en la presente descripción, la formulación líquida comprende (a) aproximadamente 1 mg/mL de enalapril o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (b) aproximadamente 6 mg/mL de manitol, (c) aproximadamente 0,07 mg/mL de dióxido de silicio coloidal y (d) un edulcorante, en donde la formulación líquida mantiene un 80 - 125 % de C_{max} de 58 ng/mL después de la administración oral a una dosis de enalapril de 10 mg durante al menos 12 semanas.

En algunos casos, cuando la formulación líquida se almacena hasta 12 semanas en condiciones ambientales o refrigeradas después de la reconstitución, la formulación líquida proporciona una C_{max} 80 - 125 % de 58 ng/mL de enalapril después de la administración oral a una dosis de enalapril de 10 mg. En algunos casos, cuando la formulación líquida se almacena hasta 12 semanas en condiciones ambientales o refrigeradas, la formulación líquida proporciona una C_{max} 80 - 125 % de 41 ng/mL de enalapril después de la administración oral a una dosis de enalapril de 10 mg.

En algunos casos, cuando la formulación líquida se almacena hasta 12 semanas en condiciones ambientales o refrigeradas después de la reconstitución, la formulación líquida proporciona una AUC_{inf} 80 - 125 % de 102,6 h*ng/mL de enalapril después de la administración oral a una dosis de enalapril de 10 mg. En algunos casos, cuando la formulación líquida se almacena hasta 12 semanas en condiciones ambientales o refrigeradas, la formulación líquida proporciona una AUC_{inf} 80 - 125 % de 405,3 h□ng/mL de enalaprilato después de la administración oral a una dosis de enalapril de 10 mg.

En algunos casos, cuando la formulación líquida se almacena hasta 12 semanas en condiciones ambientales o refrigeradas después de la reconstitución, la formulación líquida proporciona una T_{max} 80 - 125 % de 0,87 h para el enalapril después de la administración oral a una dosis de enalapril de 10 mg. En algunos casos, cuando la formulación líquida se almacena hasta 12 semanas en condiciones ambientales o refrigeradas, la formulación líquida proporciona una T_{max} 80 - 125 % de 3,45 h para el enalaprilato después de la administración oral a una dosis de enalapril de 10 mg.

En la presente descripción se proporcionan procesos para preparar una formulación líquida oral de enalapril. El proceso comprende las etapas de (i) proporcionar un polvo uniforme que comprende aproximadamente 10 a aproximadamente 20 % (p/p) de enalapril o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, aproximadamente 60 a aproximadamente 90 %

(p/p) de manitol y aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1 % (p/p) de dióxido de silicio coloidal en una botella; (ii) añadir una cantidad de edulcorante en forma de jarabe líquido; (iii) agitar la formulación líquida durante al menos 10 segundos; (iv) añadir una segunda cantidad de edulcorante en forma de jarabe líquido; (v) agitar la formulación líquida durante al menos 10 segundos; y (vi) permitir que la formulación en la botella repose durante al menos una hora para permitir la disipación de burbujas.

En la presente descripción se proporcionan además métodos para tratar la hipertensión o la insuficiencia cardíaca que comprenden administrar a un paciente que lo necesite una formulación líquida oral reconstituida a partir de un polvo de enalapril como se describe en la presente descripción. En algunos casos, el paciente es un niño. En otro caso, el paciente es anciano.

Breve descripción de las figuras

Las características novedosas de la invención se exponen con particularidad en las reivindicaciones adjuntas. Una mejor comprensión de las características y ventajas de la presente invención se obtendrá por referencia a la siguiente descripción detallada que expone las modalidades ilustrativas, en las que se utilizan los principios de la invención, y las figuras adjuntas en las que:

La Figura 1: Composición A escalada de polvo de enalapril mezclado durante 60 minutos que muestra la formulación de bolas y la segregación.

La Figura 2: Reconstitución de varias composiciones en polvo de enalapril: enalapril y manitol (2A), enalapril puro (2B) y enalapril, manitol y dióxido de silicio coloidal (2C).

La Figura 3: Perfiles medios de concentración-tiempo de enalapril (lineal, *parte superior;* logarítmica, *parte inferior)* después de la administración de la formulación de prueba - en ayunas (Tratamiento A), producto de referencia - en ayunas (Tratamiento B) y la formulación de prueba - con alimento (Tratamiento C).

La Figura 4: Perfiles medios de concentración-tiempo de enalaprilato (lineal, *parte superior;* logarítmica, *parte inferior)* después de la administración de la formulación de prueba - en ayunas (Tratamiento A), producto de referencia - en ayunas (Tratamiento B) y la formulación de prueba - con alimento (Tratamiento C).

Descripción detallada de la invención

En la presente descripción se proporcionan composiciones en polvo estables de enalapril para la administración líquida oral. En la presente descripción se proporcionan además composiciones líquidas orales estables de enalapril. Estas composiciones de enalapril descritas en la presente descripción son útiles para el tratamiento de la hipertensión, la insuficiencia cardíaca, así como también la disfunción ventricular. Las composiciones son ventajosas respecto a la administración de dosificación sólida convencional de enalapril que varía desde la facilidad de administración, mejor absorción, accesibilidad a poblaciones de pacientes adicionales tales como niños y ancianos, y un mayor cumplimiento del paciente con la medicación.

Se conoce generalmente que ciertos segmentos de la población tienen dificultades para ingerir y tragar formas farmacéuticas orales sólidas, como tabletas y cápsulas. Hasta una cuarta parte de la población total tiene esta dificultad. A menudo, esto lleva al incumplimiento de la terapia médica recomendada con las formas de dosificación sólidas, lo que resulta de esta manera en que la terapia sea ineficaz. Además, no se recomiendan formas de dosificación sólidas para niños o ancianos debido al mayor riesgo de asfixia.

Para enalapril, la solución actual para superar el uso de la forma de tableta es que un farmacéutico que prepara formulaciones magistrales pulverice y triture la(s) tableta(s) de enalapril en un polvo a través de mortero y mano de mortero y reconstituya el polvo en alguna forma líquida. Sin embargo, la formación de un líquido oral de enalapril de esta manera tiene inconvenientes significativos que incluyen una gran variabilidad en la dosis real, solubilización incompleta de la tableta de enalapril en el líquido, inestabilidad rápida, métodos de formulación inconsistentes por la farmacia de fórmulas magistrales y una serie de otros problemas potenciales. La formulación líquida de la tableta triturada además puede ser potencialmente insegura debido a la contaminación con fármacos residuales y otras sustancias del mortero y la mano de mortero u otro agente triturador.

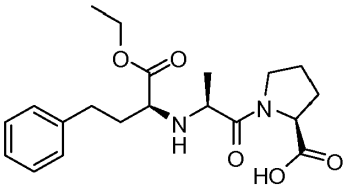
Las presentes modalidades proporcionan una administración oral segura y eficaz de enalapril para el tratamiento de la hipertensión y otros trastornos.

Como se usa en la presente, "enalapril" se refiere a la base de enalapril, su sal, o solvato o derivado o isómero o polimorfo del mismo. Los compuestos adecuados incluyen la base libre, las sales orgánicas e inorgánicas, isómeros, sales de isómeros, solvatos, polimorfos, complejos, etc. Las patentes de Estados Unidos Núms. 4,374,829; 4,472,380 y 4,510,083 describen métodos ilustrativos en la preparación de enalapril. En algunas modalidades, el enalapril usado en las composiciones descritas en la presente descripción es una sal de enalapril. En algunos casos, la sal de enalapril es maleato de enalapril. En otros casos, la sal de enalapril está en forma de enalapril sódico.

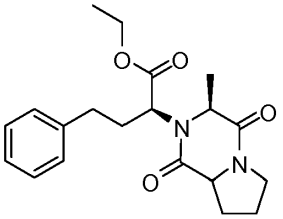
Otros inhibidores de la ACE se contemplan en las formulaciones dentro e incluyen, pero sin limitarse a, quinapril, indolapril, ramipril, perindopril, lisinopril, benazepril, imidapril, zofenopril, trandolapril, fosinopril, captopril y sus sales, solvatos, derivados, polimorfos, complejos, de los mismos.

Composiciones en polvo de enalapril

En un aspecto, las composiciones en polvo de enalapril en la presente descripción comprenden enalapril y manitol como agente estabilizante. Por sí solo, el enalapril es estable a la temperatura en condiciones secas o estables. Sin embargo, cuando se mezcla en una matriz, tal como en una tableta con excipientes adicionales, el enalapril es inestable y puede degradarse en una dicetopiperazina ciclada (DKP) no deseada.



Enalapril



Dicetopiperazina

Se contempla que la lactosa en las formulaciones de tabletas sólidas de enalapril ayudan a prevenir la degradación a dicetopiperazina y/u otras sustancias relacionadas. Sin embargo, sorprendentemente, como se muestra en el Ejemplo 1, las mezclas en polvo de lactosa con enalapril mostraron la mayor degradación, mientras que el polvo de enalapril/manitol fue más estable en condiciones aceleradas. Esto también se observó para las soluciones preparadas a partir de las mezclas en polvo (Ejemplo 2).

El enalapril está presente en aproximadamente 1 % p/p de la composición en polvo.

El manitol está presente en aproximadamente 85 % p/p de la composición en polvo. Los agentes tamponantes mantienen el pH cuando las composiciones en polvo de enalapril se reconstituyen en forma líquida. Los ejemplos no limitantes de agentes tamponantes incluyen, pero no se limitan a, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, hidróxido de magnesio, lactato de magnesio, glucomato de magnesio, hidróxido de aluminio, coprecipitado de hidróxido de aluminio/bicarbonato de sodio, una mezcla de un aminoácido y un tampón, una mezcla de glicinato de aluminio y un tampón, una mezcla de una sal ácida de un aminoácido y un tampón, y una mezcla de una sal alcalina de un aminoácido y un tampón. Los agentes tamponantes adicionales incluyen citrato de sodio, tartarato de sodio, acetato de sodio, carbonato de sodio, polifosfato de sodio, polifosfato de potasio, pirofosfato de sodio, pirofosfato de potasio, fosfato ácido de disodio, fosfato ácido de dipotasio, fosfato trisódico, fosfato de tripotasio, acetato de sodio, metafosfato de potasio, óxido de magnesio, hidróxido de magnesio, carbonato de magnesio, silicato de magnesio, acetato de calcio, glicerofosfato de calcio, cloruro de calcio, hidróxido de calcio, lactato de calcio, carbonato de calcio, bicarbonato de calcio y otras sales de calcio. Algunos agentes tamponantes imparten además cualidades efervescentes cuando un polvo se reconstituye en una solución.

Los agentes de deslizamiento son sustancias que mejoran la fluidez de un polvo. Los agentes de deslizamiento adecuados incluyen, pero sin limitarse a, fosfato de calcio tribásico, silicato de calcio, celulosa (en polvo), dióxido de silicio coloidal, silicato de magnesio, trisilicato de magnesio, dióxido de silicio, almidón, talco y similares. Las composiciones en polvo de enalapril descritas en la presente descripción comprenden aproximadamente 1 % (p/p) de dióxido de silicio coloidal.

Los conservantes incluyen antimicrobianos, antioxidantes y agentes que mejoran la esterilidad. Los conservantes ilustrativos incluyen ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, BHA, BHT, ácido cítrico, ácido eritórbico, ácido fumárico, ácido málico, galato de propilo, ascorbato de sodio, bisulfato de sodio, metabisulfito de sodio, sulfito de sodio, parabenos (metil-, etil-, butil-), ácido benzoico, sorbato de potasio, vainillina y similares. Los edulcorantes o agentes edulcorantes incluyen cualquier compuesto que proporcione un sabor dulce. Esto incluye azúcares naturales y sintéticos, edulcorantes naturales y artificiales, extractos naturales y cualquier material que inicie una sensación dulce en un sujeto. En algunos casos, las composiciones en polvo de enalapril descritas en la presente descripción comprenden un edulcorante. En una modalidad, los edulcorantes en forma líquida denominados jarabes se usan para solvatar o disolver las composiciones en polvo de enalapril descritas en la presente descripción.

Los azúcares ilustrativamente incluyen glucosa, fructosa, sacarosa, xilitol, tagatosa, sucralosa, maltitol, isomaltulosa, Isomalt™ (isomaltulosa hidrogenada), lactitol, sorbitol, manitol, eritritol, trehalosa, maltodextrina, polidextrosa y similares. Otros edulcorantes ilustrativamente incluyen glicerina, inulina, eritritol, maltol, acesulfamo y sales de los mismos, por ejemplo, acesulfamo de potasio, alitame, aspartamo, neotamo, ciclamato de sodio, sacarina y sales de los mismos, por ejemplo, sacarina sódica o sacarina de calcio, dihidrochalcona de neohesperidina, esteviósido, taumatina, y similares. Los edulcorantes pueden usarse en forma de productos crudos o refinados tal como hidrolizados de almidón hidrogenado, jarabe de maltitol, jarabe de maíz con alto contenido de fructosa, etc., y como productos de marca, por ejemplo, líquido Sweet Am™ (Código de producto 918.003--propilenglicol, alcohol etílico y combinación de sabores artificiales patentados,

Flavors of North America) y polvo Sweet Am™ (Código de producto 918.005--combinación de maltodextrina, sorbitol y fructosa y Código de producto 918.010--agua, propilenglicol, sorbitol, fructosa y combinación de sabores artificiales y naturales patentados, Flavors of North America), ProSweet™ (1-10 % de extracto de plantas/vegetales patentados y 90-99 % de combinación de dextrosa, Viriginia Dare), Maltisweet™ (solución de maltitol, Ingredion) y Sorbo™ (sorbitol y solución de sorbitol/xilitol, polioles SPI), Invertose™ (jarabe de maíz de alto contenido de fructosa, Ingredion) y jarabe saborizado sin azúcar Ora-Sweet® (Paddock Laboratories, Inc.). Los edulcorantes pueden usarse solos o en combinaciones de dos o más. Pueden seleccionarse concentraciones adecuadas de diferentes edulcorantes basado en la información publicada, las hojas de datos de fabricantes y las pruebas de rutina. En ciertos casos, se usa un jarabe descrito anteriormente para solvatar o disolver las composiciones en polvo de enalapril descritas en la presente descripción. En casos adicionales, se usa jarabe Ora-Sweet® saborizado sin azúcar para solvatar o disolver las composiciones en polvo de enalapril descritas en la presente descripción.

En algunos casos, el edulcorante imparte una sensación dulce equivalente a aproximadamente 50 % a aproximadamente 95 % p/v de sacarosa en agua. En algunos casos, el edulcorante imparte una sensación dulce equivalente a aproximadamente 50 % p/v, aproximadamente 55 % p/v, aproximadamente 60 % p/v, aproximadamente 65 % p/v, aproximadamente 70 % p/v, aproximadamente 75 % p/v, aproximadamente 85 % p/v (por ejemplo, jarabe simple NF), aproximadamente 90 % p/v, o aproximadamente 95 % p/v de sacarosa en agua. En algunos casos, el edulcorante imparte una sensación dulce equivalente a aproximadamente 60 % a aproximadamente 80 % p/v de sorbitol en agua. En algunos casos, el edulcorante imparte una sensación dulce equivalente a aproximadamente 60 %, aproximadamente 65 % p/v, aproximadamente 70 % p/v, aproximadamente 75 % p/v, o aproximadamente 80 % p/v de sorbitol en agua. En algunos casos, el edulcorante imparte una sensación dulce equivalente a aproximadamente 64 % p/v de sorbitol en agua.
Los espesantes imparten viscosidad o peso a las formas líquidas resultantes de las composiciones de enalapril descritas en la presente descripción. Los espesantes ilustrativos incluyen dextrina, derivados de celulosa (etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, hipromelosa y similares) almidones, pectina, polietilenglicol, óxido de polietileno, trehalosa y ciertas gomas (goma xantana, goma de algarrobilla, etc.).

Preparación de composiciones en polvo de enalapril

La preparación de las composiciones en polvo de enalapril descritas en la presente descripción incluye cualquier método farmacéutico conocido. En una modalidad, las composiciones en polvo de enalapril descritas en la presente descripción se preparan mediante un método de granulación. En un método de granulación ilustrativo, el enalapril se disuelve en agua o en una solución (por ejemplo, bicarbonato de sodio) que posteriormente se pulveriza sobre manitol. Después el material humedecido se seca por calor (por ejemplo, con horno de 40° -60 °C) o se seca al aire. La granulación seca se pasa después a través de, por ejemplo, un tamiz de malla 40.

En otra modalidad, las composiciones en polvo de enalapril descritas en la presente descripción se preparan mediante un método de mezclado directo. En un ejemplo, el enalapril se mezcla con manitol junto con cualquier otro excipiente en una mezcladora o licuadora en seco. En ciertos casos, los polvos se pasan a través de un tamiz de malla antes y/o después del mezclado. La mezcla en seco se facilita por equipos de mezcla convencionales a gran escala, tal como mezcladores de carcasa giratoria (por ejemplo, mezcladores de tipo tambor, de forma cúbica, de doble cono y de doble carcasa), mezcladores de carcasa fija (de cinta), mezcladores de cuchilla sigma y de paletas planetarias, mezcladores de impulsor vertical y mezcladoras inmóviles. El mezclado se realiza para para la uniformidad de la combinación de las composiciones en polvo de enalapril descritas en la presente descripción. En modalidades con excipientes adicionales, los métodos de mezclado pueden incluir todos los componentes juntos o incorporar ciertos componentes juntos primero con otros componentes añadidos posteriormente.

Las composiciones en polvo de enalapril descritas en la presente descripción comprenden la preparación escalada de dióxido de silicio coloidal. Aunque se ha informado que el dióxido de silicio coloidal disminuye la estabilidad del enalapril, (Rezende y otros, Stability and Compatibility Study on Enalapril Maleate using Thermoanalytical Techniques, J. Thermal Anal. & Calorimetry, 2008 (93) 881-886), la adición de dióxido de silicio coloidal ayudó sorprendentemente en la uniformidad de la mezcla y el contenido de la botella, así como también en la preparación de la forma líquida (ver Ejemplo 4).
El dióxido de silicio coloidal está presente en aproximadamente 1,0 % p/p de la composición en polvo.

Estabilidad de las composiciones de enalapril en polvo

Las composiciones en polvo de enalapril descritas en la presente descripción son estables en diversas condiciones de almacenamiento, lo que incluye condiciones refrigeradas, ambientales y aceleradas. Estable como se usa en la presente se refiere a composiciones en polvo de enalapril que tienen aproximadamente 95 % de enalapril y aproximadamente 5 % o menos de impurezas o sustancias totales al final de un período de almacenamiento dado. La estabilidad se evalúa mediante HPLC o cualquier otro método de prueba conocido. En algunas modalidades, las composiciones en polvo de enalapril estables tienen aproximadamente 5 %, aproximadamente 4 %, aproximadamente 3 %, aproximadamente 2.5 %, aproximadamente 2 %, aproximadamente 1.5 %, aproximadamente 1 %, o aproximadamente 0.5 % de impurezas o sustancias totales. En otras modalidades, las composiciones en polvo de enalapril estables tienen aproximadamente 5 % de impurezas o sustancias totales. En otras modalidades más, las composiciones en polvo de enalapril estables tienen aproximadamente 4 % de impurezas o sustancias totales. En otras modalidades más, las composiciones en polvo de

enalapril estables tienen aproximadamente 3 % de impurezas o sustancias totales. En otras modalidades más, las composiciones en polvo de enalapril estables tienen aproximadamente 2 % de impurezas o sustancias totales. En otras modalidades más, las composiciones en polvo de enalapril estables tienen aproximadamente 1 % de impurezas o sustancias totales. En modalidades adicionales, las composiciones en polvo de enalapril estables tienen aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 % o aproximadamente 99 % de enalapril al final de un período de almacenamiento dado.

En condiciones ambientales y refrigeradas, las composiciones en polvo de enalapril descritas en la presente descripción son estables durante al menos 3 meses, al menos 6 meses, al menos 9 meses, al menos 12 meses, al menos 15 meses, al menos 18 meses, al menos 24 meses, al menos 30 meses y al menos 36 meses. En condiciones aceleradas, las composiciones en polvo de enalapril descritas en la presente descripción son estables durante al menos 1 mes, al menos 2 meses, al menos 3 meses, al menos 4 meses, al menos 5 meses, al menos 6 meses, al menos 7 meses, al menos 8 meses, al menos 9 meses, al menos 10 meses, al menos 11 meses, o al menos 12 meses. Las condiciones aceleradas incluyen temperatura y/o humedad relativa (RH) que están por encima de los niveles ambientales (por ejemplo, 25±5 °C; 55±10 % de RH). En algunos casos, una condición acelerada es de aproximadamente 30 °C, aproximadamente 35 °C, aproximadamente 40 °C, aproximadamente 45 °C, aproximadamente 50 °C, aproximadamente 55 °C o aproximadamente 60 °C. En otros casos, una condición acelerada es superior al 65 % de RH, aproximadamente 70 % de RH, aproximadamente 75 % de RH o aproximadamente 80 % de RH. En otros casos, una condición acelerada es aproximadamente 40 °C o 60 °C a humedad ambiente. En otros casos más, una condición acelerada es aproximadamente 40 °C a 75±5 % de humedad RH. Las condiciones ambientales incluyen temperatura y/o humedad relativa (RH) que están en los niveles ambientales (por ejemplo, 25±5 °C; 55±10 % de RH). En algunos casos, una condición ambiental es de aproximadamente 20 °C, aproximadamente 21 °C, aproximadamente 22 °C, aproximadamente 23 °C, aproximadamente 24 °C, aproximadamente 25 °C, aproximadamente 26 °C, aproximadamente 27 °C, aproximadamente 28 °C, aproximadamente 29 °C o aproximadamente 30 °C. En otros casos, una condición ambiental es aproximadamente 45 % de RH, aproximadamente 50 % de RH, aproximadamente 55 % de RH, aproximadamente 60 % de RH, o aproximadamente 65 % de RH. Las condiciones refrigeradas incluyen temperatura y/o humedad relativa (RH) en unidades de refrigeración típicas (por ejemplo, 5±3 °C). En algunos casos, una condición refrigerada es de aproximadamente 2 °C, aproximadamente 3 °C, aproximadamente 4 °C, aproximadamente 5 °C, aproximadamente 6 °C, aproximadamente 7 °C o aproximadamente 8 °C. En otros casos, una condición refrigerada es de aproximadamente 4 °C.

Composiciones líquidas orales de enalapril

Las composiciones en polvo de enalapril descritas en la presente descripción son útiles para la preparación o reconstitución de un líquido oral de enalapril. Los líquidos orales incluyen, pero no se limitan a, soluciones (tanto acuosas como no acuosas), suspensiones, emulsiones, jarabes, pulpas, jugos, elixires, dispersiones y similares. Se prevé que estén incluidas además las soluciones/suspensiones cuando ciertos componentes de las composiciones en polvo de enalapril descritas en la presente descripción estén en una solución mientras que otros componentes estén en una suspensión. Solo a modo de ilustración, cuando una composición en polvo de enalapril que comprende enalapril, manitol y un excipiente tal como dióxido de silicio coloidal o una celulosa en polvo, se disuelve en agua u otro solvente acuoso, el enalapril y el manitol están en solución mientras que el dióxido de silicio coloidal o la celulosa en polvo formarían una suspensión en el ambiente acuoso. En algunos casos, las composiciones líquidas orales de enalapril son soluciones. En otros casos, las composiciones líquidas orales de enalapril son suspensiones. En otros casos, las composiciones líquidas orales de enalapril son soluciones/suspensiones.

Los vehículos líquidos adecuados para las composiciones en polvo de enalapril descritas en la presente descripción se seleccionan por una composición líquida oral particular (solución, suspensión, etc.) así como también por otras cualidades tales como transparencia, toxicidad, viscosidad, compatibilidad con excipientes, inercia química, cualidades de sabor, olor, color y ahorro de costos. Los vehículos líquidos ilustrativos incluyen agua, alcohol etílico, glicerina, propilenglicol, jarabe (a base de azúcar u otro edulcorante, por ejemplo, jarabe saborizado sin azúcar Ora-Sweet® SF), jugos (manzana, uva, naranja, arándano, cereza, tomate y similares), otras bebidas (té, café, refrescos, leche y similares), aceites (oliva, soja, maíz, mineral, ricino y similares) y combinaciones o mezclas de los mismos. Ciertos vehículos líquidos, por ejemplo, aceite y agua, pueden combinarse para formar emulsiones. En algunos casos, se usa agua como vehículo para un líquido oral de enalapril. En algunos casos, se usa un jarabe como vehículo para un líquido oral de enalapril. En otros casos más, se usa un jugo como vehículo para un líquido oral de enalapril.

Los líquidos de enalapril preparados a partir de las composiciones en polvo descritas en la presente descripción, en algunos casos, son homogéneos. Los líquidos homogéneos como se usan en la presente se refieren a aquellos líquidos que son uniformes en apariencia, identidad, consistencia y concentración del fármaco por volumen. Los líquidos no homogéneos incluyen tales líquidos que tienen coloración, viscosidad y/o agregación variadas de partículas sólidas, así como también una concentración del fármaco no uniforme en un volumen unitario dado. La homogeneidad en los líquidos se evalúa mediante identificación cualitativa o pruebas de apariencia y/o pruebas cuantitativas de HPLC o similares. Tales pruebas ilustrativas incluyen la inspección visual del líquido resultante para detectar burbujas de aire y/o sólidos no disueltos que pueden causar una dosificación variable. Las pruebas analíticas de HPLC pueden determinar además la uniformidad de la concentración del fármaco al examinar alícuotas de ciertas secciones de volumen (por ejemplo, 5 o 10 mL desde la parte superior, media e inferior de una botella de 150 mL). Los métodos de mezclado y los excipientes

descritos en la presente descripción se seleccionan para impartir una calidad homogénea a un líquido de enalapril resultante.

Los métodos de mezclado abarcan cualquier tipo de mezclado que de como resultado una composición líquida de enalapril homogénea. En algunos casos, se añade una cantidad de una composición en polvo de enalapril a un vehículo líquido y después se mezcla mediante un elemento de agitación para revolver, agitar, remover o una combinación de los mismos. En ciertos casos, una fracción de una composición en polvo de enalapril (es decir, la mitad, un tercio, un cuarto, etc.) se añade a un vehículo líquido, se mezcla por agitación al revolver, agitar, remover o una combinación de los mismos, y la(s) fracción(es) de polvo subsiguiente(s) se añade(n) y se mezcla(n). En otros casos, se añade un vehículo líquido a una composición en polvo de enalapril en un recipiente, por ejemplo, una botella, vial, bolsa, vaso de precipitados, jeringa o similares. Después, el recipiente se mezcla por agitación, al revolver, agitar, remover, por inversión o una combinación de los mismos. En ciertos casos, se añade un volumen fraccionario del vehículo líquido (es decir, la mitad, un tercio, un cuarto de volumen, etc.) a una composición en polvo de enalapril en un recipiente, se mezcla por agitación al revolver, agitar, remover, por inversión o una combinación de los mismos; y la(s) fracción(es) de polvo subsiguiente(s) se añade(n) y se mezcla(n). En ciertos casos, se añade un volumen fraccionario de la mitad del vehículo líquido a una composición en polvo de enalapril en un recipiente y se mezcla al revolver; la otra mitad de volumen fraccionario del vehículo líquido se añade después y se mezcla posteriormente. En cualquiera de los casos anteriores, el mezclado (es decir, por agitación al revolver, agitar, remover, por inversión o una combinación de los mismos) se produce durante ciertos intervalos de tiempo, tal como aproximadamente 10 segundos, aproximadamente 20 segundos, aproximadamente 30 segundos, aproximadamente 45 segundos, aproximadamente 60 segundos, aproximadamente 90 segundos, aproximadamente 120 segundos, aproximadamente 2,5 minutos, aproximadamente 3 minutos, aproximadamente 3,5 minutos, aproximadamente 4 minutos o aproximadamente 5 minutos. En casos, donde hay dos o más etapas de mezclado, los intervalos de tiempo para cada mezclado pueden ser los mismos (por ejemplo, 2x10 segundos) o diferentes (por ejemplo, 10 segundos para el primer mezclado y 20 segundos para el segundo mezclado). En cualquiera de los casos anteriores, una composición líquida de enalapril se deja reposar durante un período de tiempo tal como aproximadamente 10 minutos, aproximadamente 20 minutos, aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 45 minutos, aproximadamente 1 hora, aproximadamente 1,5 horas o aproximadamente 2 horas, para permitir que se disipen las burbujas de aire resultantes de cualquiera de los métodos de mezclado.

Estabilidad de las composiciones líquidas orales de enalapril

Las composiciones líquidas orales de enalapril descritas en la presente descripción son estables en diversas condiciones de almacenamiento, lo que incluye condiciones refrigeradas y ambientales. Estable como se usa en la presente se refiere a composiciones líquidas orales de enalapril que tienen al menos aproximadamente 90 % de enalapril y 5 % o menos de impurezas o sustancias totales al final de un período de almacenamiento dado. La estabilidad se evalúa mediante HPLC o cualquier otro método de prueba conocido. En algunos casos, las composiciones líquidas orales estables de enalapril tienen aproximadamente 5 %, aproximadamente 4 %, aproximadamente 3 %, aproximadamente 2,5 %, aproximadamente 2 %, aproximadamente 1,5 %, aproximadamente 1 %, o aproximadamente 0,5 % de impurezas o sustancias totales. En otros casos, las composiciones líquidas orales estables de enalapril tienen aproximadamente 5 % de impurezas o sustancias totales. En otros casos más, las composiciones líquidas orales estables de enalapril tienen aproximadamente 4 % de impurezas o sustancias totales. En otros casos más, las composiciones líquidas orales estables de enalapril tienen aproximadamente 3 % de impurezas o sustancias totales. En otros casos más, las composiciones líquidas orales estables de enalapril tienen aproximadamente 2 % de impurezas o sustancias totales. En otros casos más, las composiciones líquidas orales estables de enalapril tienen aproximadamente 1 % de impurezas o sustancias totales. En casos adicionales, las composiciones líquidas orales estables de enalapril tienen al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 91 %, al menos aproximadamente 92 %, al menos aproximadamente 93 % o al menos aproximadamente 94 % de enalapril al final de un período de almacenamiento dado.

En condiciones refrigeradas y ambientales, en algunos casos, las composiciones líquidas orales de enalapril descritas en la presente descripción son estables durante al menos 1 semana, 2 semanas, 4 semanas, 6 semanas, 8 semanas, 10 semanas, 12 semanas, 16 semanas, 20 semanas, al menos 24 semanas, al menos 30 semanas o al menos 36 semanas. En otros casos, las composiciones líquidas orales de enalapril descritas en la presente descripción son estables en condiciones refrigeradas y ambientales durante al menos 12 semanas. Las condiciones ambientales incluyen temperatura y/o humedad relativa (RH) que están en los niveles ambientales (por ejemplo, 25±5 °C; 55±10 % de RH). En algunos casos, una condición ambiental es de aproximadamente 20 °C, aproximadamente 21 °C, aproximadamente 22 °C, aproximadamente 23 °C, aproximadamente 24 °C, aproximadamente 25 °C, aproximadamente 26 °C, aproximadamente 27 °C, aproximadamente 28 °C, aproximadamente 29 °C o aproximadamente 30 °C. En otros casos, una condición ambiental es aproximadamente 45 % de RH, aproximadamente 50 % de RH, aproximadamente 55 % de RH, aproximadamente 60 % de RH, o aproximadamente 65 % de RH. Las condiciones refrigeradas incluyen temperatura y/o humedad relativa (RH) en unidades de refrigeración típicas (por ejemplo, 5±3 °C). En algunos casos, una condición refrigerada es de aproximadamente 2 °C, aproximadamente 3 °C, aproximadamente 4 °C, aproximadamente 5 °C, aproximadamente 6 °C, aproximadamente 7 °C o aproximadamente 8 °C. En otros casos, una condición refrigerada es de aproximadamente 4 °C.

En casos adicionales, las composiciones líquidas orales estables de enalapril descritas en la presente descripción que se almacenan en condiciones ambientales o refrigeradas durante un período de almacenamiento dado después de la

reconstitución proporcionan parámetros farmacocinéticos similares, consistentes o equivalentes como una composición líquida oral de enalapril que se formula antes de la administración a un sujeto (es decir, recién preparada). En otras palabras, las composiciones líquidas orales de enalapril descritas en la presente descripción tienen estabilidad después de un período de almacenamiento para proporcionar parámetros farmacocinéticos similares, consistentes o equivalentes como una composición líquida oral de enalapril recién preparada. Por ejemplo, una composición líquida oral de enalapril estable de 12 semanas proporciona parámetros farmacocinéticos similares, consistentes o equivalentes a una composición líquida oral de enalapril que se hace cinco minutos antes de la administración. Los parámetros farmacocinéticos incluyen C_{max}, T_{max}, AUC_{last}, AUC_{inf}, $T_{1/2}$, C_{last} para enalapril y/o enalaprilato y se obtienen valores ilustrativos y se describen en el Ejemplo 7. En algunos casos, las composiciones líquidas orales estables de enalapril descritas en la presente descripción proporcionan dentro de 80 % a 125 %, 80 % a 120 %, 85 % a 125 %, 90 % a 110 % de los parámetros farmacocinéticos de una composición líquida oral de enalapril recién preparada cuando la composición estable se almacena al menos 1 semana, 2 semanas, 4 semanas, 6 semanas, 8 semanas, 10 semanas, 12 semanas, 16 semanas, 20 semanas, al menos 24 semanas, al menos 30 semanas o al menos 36 semanas después de la reconstitución. En otros casos, las composiciones líquidas orales estables de enalapril descritas en la presente descripción proporcionan dentro de 80 % a 125 %, 80 % a 120 %, 85 % a 125 %, 90 % a 110 % de los parámetros farmacocinéticos de una composición líquida oral de enalapril recién preparada cuando la composición estable se almacena durante 12 semanas después de la reconstitución.

Kits y artículos de fabricación

Para las composiciones líquidas y en polvo de enalapril descritas en la presente descripción, se describen además kits y artículos de fabricación. Tales kits pueden comprender un portador, paquete o recipiente que está compartimentado para recibir uno o más recipientes, tales como viales, tubos y similares, cada uno de los recipientes o el recipiente comprende uno de los elementos separados que se usarán en un método descrito en la presente descripción que incluyen una composición líquida o en polvo de enalapril. Los recipientes adecuados incluyen, por ejemplo, botellas, viales, jeringas y tubos de ensayo. Los recipientes pueden formarse a partir de una variedad de materiales tales como vidrio o plástico.

Por ejemplo, un kit típicamente puede comprender uno o más recipientes adicionales, cada uno con uno o más de diversos materiales (tales como reactivos, opcionalmente en forma concentrada y/o dispositivos) deseables desde el punto de vista comercial y del usuario para la composición líquida o en polvo de enalapril descrita en la presente descripción. Los ejemplos no limitantes de tales materiales incluyen, pero sin limitarse a, tampones, diluyentes, filtros, agujas, jeringas; portador, empaque, recipiente, vial y/o etiquetas de los tubos que enumeran el contenido y/o las instrucciones de uso, y los prospectos con instrucciones de uso asociadas con una composición líquida o en polvo de enalapril. Típicamente también se incluirá un conjunto de instrucciones.

Una etiqueta puede estar en o asociada con el recipiente. Una etiqueta puede estar en un recipiente cuando las letras, números u otros caracteres que forman la etiqueta estén pegados, moldeados o grabados en el recipiente en sí mismo; una etiqueta puede estar asociada con un recipiente cuando esté presente dentro de un receptáculo o portador que también contiene el recipiente, por ejemplo, como un prospecto. Una etiqueta puede usarse para indicar que los contenidos se usarán para una aplicación terapéutica específica. Además, la etiqueta indica las indicaciones de uso de los contenidos, tal como en los métodos descritos en la presente descripción.

Métodos

En la presente descripción se describen métodos de tratamiento que comprenden la administración de las composiciones líquidas orales de enalapril descritas en la presente descripción a un sujeto. En algunos casos, las composiciones líquidas orales de enalapril descritas en la presente descripción tratan la hipertensión en un sujeto. La hipertensión como se usa en la presente incluye tanto la hipertensión primaria (esencial) como la hipertensión secundaria. En ciertos casos, la hipertensión se clasifica en los casos en que los valores de presión arterial son mayores o iguales a 140/90 (sistólica/diastólica) mm de Hg en un sujeto. En ciertos casos, las composiciones líquidas orales de enalapril descritas en la presente descripción tratan a un sujeto que tiene valores de presión arterial superiores o iguales a 140/90 mm de Hg. En ciertos casos, las composiciones líquidas orales de enalapril descritas en la presente descripción tratan la hipertensión primaria (esencial) en un sujeto. En otros casos, las composiciones líquidas orales de enalapril descritas en la presente descripción tratan la hipertensión secundaria en un sujeto.

En otros casos, las composiciones líquidas orales de enalapril descritas en la presente descripción tratan la prehipertensión en un sujeto. La prehipertensión, como se usa en la presente, se refiere a casos en los que la presión arterial de un sujeto está elevada por encima de lo normal, pero no al nivel considerado para ser hipertensión. En algunos casos, la prehipertensión se clasifica en los casos en que los valores de presión arterial son 120-139/80-89 mm de Hg. En ciertos casos, las composiciones líquidas orales de enalapril descritas en la presente descripción tratan a un sujeto que tiene un valor de presión arterial de 120-139/80-89 mm de Hg.

En otros casos más, las composiciones líquidas orales de enalapril descritas en la presente descripción se administran profilácticamente a sujetos sospechosos de tener predisposición a o riesgo de desarrollar hipertensión. En algunos casos, la administración de las composiciones líquidas orales de enalapril descritas en la presente descripción permiten una intervención temprana antes del inicio de la hipertensión. En ciertos casos, tras la detección de un marcador biológico,

ambiental, genético u otro, las composiciones líquidas orales de enalapril descritas en la presente descripción se administran profilácticamente a sujetos.

En casos adicionales, las composiciones líquidas orales de enalapril descritas en la presente descripción tratan la insuficiencia cardíaca (por ejemplo, la congestiva sintomática), disfunción ventricular izquierda asintomática, infarto de miocardio, nefropatía diabética e insuficiencia renal crónica. En ciertos casos, las composiciones líquidas orales de enalapril descritas en la presente descripción tratan la insuficiencia cardíaca congestiva sintomática. En otros casos, las composiciones líquidas orales de enalapril descritas en la presente descripción tratan la disfunción ventricular izquierda asintomática. En casos adicionales, las composiciones líquidas orales de enalapril descritas en la presente descripción tratan el infarto de miocardio. En otros casos adicionales, las composiciones líquidas orales de enalapril descritas en la presente descripción tratan la nefropatía diabética. En otros casos adicionales, las composiciones líquidas orales de enalapril descritas en la presente descripción tratan la insuficiencia renal crónica.

Dosificación

En un caso, las composiciones líquidas orales de enalapril se usan para el tratamiento de enfermedades y afecciones descritas en la presente descripción. Además, un método para tratar cualquiera de las enfermedades o afecciones descritas en la presente descripción en un sujeto que necesita tal tratamiento, implica la administración de composiciones líquidas orales de enalapril en cantidades terapéuticamente eficaces para dicho sujeto.

Las dosis de las composiciones líquidas orales de enalapril descritas pueden determinarse por cualquier método adecuado. Las dosis máximas toleradas (MTD) y las dosis de respuesta máxima (MRD) para enalapril y/o enalaprilato pueden determinarse mediante protocolos experimentales establecidos en animales y seres humanos, así como también en los ejemplos descritos en la presente descripción. Por ejemplo, La toxicidad y la eficacia terapéutica de enalapril y/o enalaprilato pueden determinarse mediante procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o animales experimentales, que incluyen, pero sin limitarse a, la determinación de la LD_{50} (la dosis letal para 50 % de la población) y la ED_{50} (la dosis terapéuticamente eficaz en 50 % de la población). La relación de dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico y puede expresarse como la relación entre LD_{50} y ED_{50}. Las dosis de enalapril que exhiben altos índices terapéuticos son de interés. Los datos obtenidos a partir de ensayos en cultivos celulares y estudios en animales pueden usarse en la formulación de un intervalo de dosis para el uso en seres humanos. La dosificación de tales compuestos está preferentemente dentro de un intervalo de concentraciones circulantes que incluyen la ED_{50} con mínima toxicidad. La dosificación puede variar dentro de este intervalo en dependencia de la forma de dosificación empleada y de la vía de administración utilizada. Las dosificaciones relativas adicionales, representadas como un porcentaje de la respuesta máxima o de la dosis máxima tolerada, se obtienen fácilmente a través de los protocolos.

En algunos casos, la cantidad de una composición líquida oral de enalapril dada que corresponde a dicha cantidad varía en dependencia de factores tales como la sal o forma de enalapril particular, el estado de la enfermedad y su gravedad, la identidad (por ejemplo, edad, peso, sexo) del sujeto o el huésped que necesita tratamiento, pero sin embargo puede determinarse de acuerdo con las circunstancias particulares que rodean el caso, que incluyen, por ejemplo, el agente específico que se administra, el tipo de composición líquida, la afección que se trata y el sujeto o el huésped que se trata.

En algunos casos, las composiciones líquidas orales de enalapril descritas en la presente descripción se proporcionan en una dosis por día de aproximadamente 0,01 mg a 100 mg, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 80 mg, de aproximadamente 1 a aproximadamente 60, de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 40 mg. de enalapril. En ciertos casos, las composiciones líquidas orales de enalapril descritas en la presente descripción se proporcionan en una dosis diaria de aproximadamente 0,01 mg, aproximadamente 0,05 mg, aproximadamente 0,1 mg, aproximadamente 0,2 mg, aproximadamente 0,4 mg, aproximadamente 0,6 mg, aproximadamente 0,8 mg, aproximadamente 1mg, aproximadamente 1,5 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 2,5 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 4 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 6 mg, aproximadamente 7 mg, aproximadamente 8 mg, aproximadamente 9 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 11 mg, aproximadamente 12 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 35 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 45 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 55 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 65 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 76 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 85 mg, aproximadamente 90 mg o aproximadamente 100 mg o cualquier intervalo derivable entre estos. En ciertos casos, las composiciones líquidas orales de enalapril descritas en la presente descripción se proporcionan en una dosis por día de aproximadamente 1 mg. En ciertos casos, las composiciones líquidas orales de enalapril descritas en la presente descripción se proporcionan en una dosis por día de aproximadamente 2 mg. En ciertos casos, las composiciones líquidas orales de enalapril descritas en la presente descripción se proporcionan en una dosis por día de aproximadamente 3 mg. En ciertos casos, las composiciones líquidas orales de enalapril descritas en la presente descripción se proporcionan en una dosis por día de aproximadamente 4 mg. En ciertos casos, las composiciones líquidas orales de enalapril descritas en la presente descripción se proporcionan en una dosis por día de aproximadamente 5 mg. En ciertos casos, las composiciones líquidas orales de enalapril descritas en la presente descripción se proporcionan en una dosis por día de aproximadamente 6 mg. En ciertos casos, las composiciones líquidas orales de enalapril descritas en la presente descripción se proporcionan en una dosis por día de aproximadamente 7 mg. En ciertos casos, las composiciones líquidas orales de enalapril descritas en la presente descripción se proporcionan en una dosis por día de aproximadamente 8 mg. En ciertos casos, las composiciones líquidas orales de enalapril descritas

en la presente descripción se proporcionan en una dosis por día de aproximadamente 9 mg. En ciertos casos, las composiciones líquidas orales de enalapril descritas en la presente descripción se proporcionan en una dosis por día de aproximadamente 10 mg. En ciertos casos, las composiciones líquidas orales de enalapril descritas en la presente descripción se proporcionan en una dosis por día de aproximadamente 11 mg. En ciertos casos, las composiciones líquidas orales de enalapril descritas en la presente descripción se proporcionan en una dosis por día de aproximadamente 12 mg. La dosis por día descrita en la presente descripción puede darse una vez por día o varias veces por día en forma de subdosis dadas b.i.d., t.i.d., q.i.d., o similares, donde el número de subdosis es igual a la dosis por día.

En casos adicionales, las dosificaciones adecuadas diarias para las composiciones líquidas orales de enalapril descritas en la presente descripción son de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1,0 mg/kg por peso corporal. En un caso, las dosificaciones adecuadas diarias para las composiciones líquidas orales de enalapril son de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 0,8 mg/kg por peso corporal. En otro caso, las dosificaciones adecuadas diarias para las composiciones líquidas orales de enalapril son de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,6 mg/kg por peso corporal. En otro caso, la dosificación diaria apropiada para las composiciones líquidas orales de enalapril es de aproximadamente 0,05 mg/kg, aproximadamente 0,06 mg/kg, aproximadamente 0,07 mg/kg, aproximadamente 0,08 mg/kg, aproximadamente 0,10 mg/kg, aproximadamente 0,15 mg/kg, aproximadamente 0,20 mg/kg, aproximadamente 0,25 mg/kg, aproximadamente 0,30 mg/kg, aproximadamente 0,40 mg/kg, aproximadamente 0,50 mg/kg o aproximadamente 0,60 mg/kg. En un caso adicional, la dosificación diaria adecuada para las composiciones líquidas orales de enalapril es de aproximadamente 0,08 mg/kg.

En otros casos, las composiciones líquidas orales de enalapril se proporcionan a la dosis máxima tolerada (MTD) para enalapril y/o enalaprilato. En otros casos, la cantidad de las composiciones líquidas orales de enalapril administradas es de aproximadamente 10 % a aproximadamente 90 % de la dosis máxima tolerada (MTD), de aproximadamente 25 % a aproximadamente 75 % de la MTD, o aproximadamente 50 % de la MTD. En casos particulares, la cantidad de las composiciones líquidas orales de enalapril administradas es de aproximadamente 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 99 % o más, o cualquier rango derivable en estos, de la MTD para enalapril y/o enalaprilato.

En casos adicionales, las composiciones líquidas orales de enalapril se proporcionan en una dosificación que es similar, comparable o equivalente a una dosificación de una formulación de tableta de enalapril conocida. En otros casos, las composiciones líquidas orales de enalapril se proporcionan en una dosificación que proporciona parámetros farmacocinéticos similares, comparables o equivalentes (por ejemplo, AUC, C_{max}, T_{max}, C_{min}, $T_{1/2}$) como una dosificación de una formulación conocida de tabletas de enalapril. Los parámetros farmacocinéticos similares, comparables o equivalentes, en algunos casos, se refieren a 80 % a 125 %, 80 % a 120 %, 85 % a 125 %, 90 % a 110 %, o incrementos en estos, de los valores dados. Debe reconocerse que los intervalos pueden, pero no necesitan ser simétricos, por ejemplo, 85 % a 105 %.

Administración

La administración de una composición líquida oral de enalapril es a una dosificación descrita en la presente descripción o a otros niveles de dosis y composiciones determinadas y contempladas por un médico. En ciertos casos, las composiciones líquidas orales de enalapril descritas en la presente descripción se administran para tratamientos profilácticos y/o terapéuticos. En ciertas aplicaciones terapéuticas, las composiciones líquidas orales de enalapril se administran a un paciente que ya padece una enfermedad, por ejemplo, hipertensión, en una cantidad suficiente para curar la enfermedad o al menos detener o mejorar parcialmente los síntomas, por ejemplo, la presión arterial más baja. Las cantidades eficaces para este uso dependen de la edad del paciente, la gravedad de la enfermedad, la terapia previa, el estado de salud del paciente, el peso y la respuesta a las composiciones de enalapril, y el criterio del médico que lo trata. Las cantidades terapéuticamente eficaces se determinan opcionalmente por métodos que incluyen, pero no se limitan a, un ensayo clínico de escalado de dosis.

En aplicaciones profilácticas, las composiciones líquidas orales de enalapril descritas en la presente descripción se administran a un paciente susceptible a, o de cualquier otra manera en riesgo de una enfermedad, por ejemplo, hipertensión. Tal cantidad se define como una "dosis o cantidad profilácticamente eficaz". En este uso, las cantidades precisas dependen además de la edad del paciente, estado de salud, peso, y similares. Cuando se usan en un paciente, las cantidades eficaces para este uso dependerán del riesgo o susceptibilidad de desarrollar la enfermedad particular, de la terapia previa, el estado de salud del paciente y la respuesta a las composiciones de enalapril, y del criterio del médico que lo trata.

En ciertos casos en donde el estado del paciente no mejora, a criterio del doctor la administración de las composiciones líquidas orales de enalapril descritas en la presente descripción se administran crónicamente, es decir, durante un período de tiempo prolongado, que incluye en toda la duración de la vida del paciente para mejorar o de cualquier otra manera controlar o limitar los síntomas de la enfermedad del paciente. En otros casos, la administración de una composición líquida oral de enalapril continúa hasta la respuesta completa o parcial de una enfermedad.

En ciertos casos en donde el estado de un paciente mejora, la dosis de una composición líquida oral de enalapril que se administra puede reducirse temporalmente o suspenderse temporalmente durante un cierto período de tiempo (*es decir,*

unos "días libres de fármacos"). En casos específicos, la duración de los días libres de fármacos está entre 2 días y 1 año, que incluyen a manera de ejemplo, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 10 días, 12 días, 15 días, 20 días, 28 días, 35 días, 50 días, 70 días, 100 días, 120 días, 150 días, 180 días, 200 días, 250 días, 280 días, 300 días, 320 días, 350 días y 365 días. La reducción de la dosis durante unos días libres de fármacos es, solo a manera de ejemplo, en un 10 %-100 %, que incluye solo a manera de ejemplo 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % y 100 %.

En algunos casos, las composiciones líquidas orales de enalapril descritas en la presente descripción se administran crónicamente. Por ejemplo, en algunos casos, una composición líquida oral de enalapril se administra como una dosis continua, es decir, se administra diariamente a un sujeto. En algunos otros casos, las composiciones líquidas orales de enalapril descritas en la presente descripción se administran de manera intermitente (por ejemplo, días libres de fármacos que incluyen un período de tiempo en el que la composición no se administra o se administra en una cantidad reducida).

En algunos casos, se administra una composición líquida oral de enalapril a un sujeto que está en un estado de ayuno. Un estado de ayuno se refiere a un sujeto que se ha quedado sin comida o ha ayunado durante un cierto período de tiempo. Los períodos generales de ayuno incluyen al menos 4 horas, al menos 6 horas, al menos 8 horas, al menos 10 horas, al menos 12 horas, al menos 14 horas y al menos 16 horas sin alimentos. En algunos casos, se administra por vía oral una composición líquida oral de enalapril a un sujeto que está en un estado de ayuno durante al menos 8 horas. En otros casos, se administra una composición líquida oral de enalapril a un sujeto que está en un estado de ayuno durante al menos 10 horas. En otros casos más, se administra una composición líquida oral de enalapril a un sujeto que está en un estado de ayuno durante al menos 12 horas. En otros casos, se administra una composición líquida oral de enalapril a un sujeto que ha ayunado durante la noche.

En otros casos, se administra una composición líquida oral de enalapril a un sujeto que está en un estado alimentado. Un estado alimentado se refiere a un sujeto que ha tomado alimento o ha comido. En ciertos casos, se administra una composición líquida oral de enalapril a un sujeto en estado alimentado 5 minutos después de la comida, 10 minutos después de la comida, 15 minutos después de la comida, 20 minutos después de la comida, 30 minutos después de la comida, 40 minutos después de la comida, 50 minutos después de la comida, 1 hora después de la comida o 2 horas después de la comida. En ciertos casos, se administra una composición líquida oral de enalapril a un sujeto en un estado alimentado 30 minutos después de la comida. En otros casos, se administra una composición líquida oral de enalapril a un sujeto en un estado alimentado 1 hora después de la comida. En otros casos adicionales, se administra una composición líquida oral de enalapril a un sujeto con alimentos.
En casos adicionales descritos en la presente descripción, una composición líquida oral de enalapril se administra a una determinada hora del día durante todo el período de administración. Por ejemplo, una composición líquida oral de enalapril puede administrarse a cierta hora de la mañana, de la noche o antes de acostarse. En ciertos casos, se administra una composición líquida oral de enalapril en la mañana. En otros casos, una composición líquida oral de enalapril puede administrarse en diferentes horas del día durante todo el período de administración. Por ejemplo, una composición líquida oral de enalapril puede administrarse a las 8:00 am en la mañana durante el primer día, a las 12 pm del mediodía para el día siguiente de administración, a las 4 pm en la tarde para el tercer día de administración, etcétera.

Combinaciones Adicionales

El tratamiento de ciertas enfermedades o afecciones (por ejemplo, hipertensión, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio y similares) en un sujeto con una composición líquida oral de enalapril descrita en la presente descripción incluye, en algunos casos, terapias adicionales y regímenes de tratamiento con otros agentes. Dichas terapias y regímenes de tratamiento adicionales pueden incluir otra terapia, por ejemplo, con antihipertensivos adicionales, para el tratamiento, en algunos casos, de la enfermedad o afección particular. Alternativamente, en otros casos, las terapias y regímenes de tratamiento adicionales incluyen otros agentes usados para tratar afecciones complementarias asociadas con la enfermedad o afección o un efecto secundario de la composición líquida oral de enalapril en la terapia.

Los agentes adicionales para su uso en combinación con una composición líquida oral de enalapril descrita en la presente descripción incluyen, pero sin limitarse a, diuréticos (del asa, tiazida, ahorradores de potasio y similares), betabloqueadores (metoprolol, propanolol, pronetalol y similares), alfabloqueadores (fentolamina, fenoxibenzamina, tamsulosina, prazosina y similares), alfa y betabloqueadores mixtos (bucindolol, carvedilol, labetalol), bloqueadores de canales de calcio (dihidropiridinas como nifedipina, amlodipina, etc., dilitazem, verapamilo y similares), antagonistas del receptor de angiotensina II (saralasina, lsartán, eprosartina, irbesartán, valsartán y similares), otros inhibidores de la ACE (captopril, quinapril, ramipril, lisinopril, zofenopril y similares), antagonistas de la aldosterona (eplerenona, espironolactona y similares), vasodilatadores (hidralazina y similares) y alfa-2 agonistas (clonidina, moxonidina, guanabenz y similares).

Determinadas definiciones

A menos que se defina de cualquier otra manera, todos los términos técnicos y científicos que se usan en la presente descripción tienen el mismo significado que el que entiende comúnmente un experto en la técnica. Aunque puede usarse cualesquiera métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en la presente descripción al llevar a la práctica o probar las modalidades descritas en la presente descripción, se describen ahora determinados métodos, dispositivos y materiales preferidos.

Como se usa en la presente y en las reivindicaciones anexas, las formas del singular “uno", "una" y "el/la" incluyen referencias del plural a menos que el contexto lo establezca claramente de cualquier otra manera. Por lo tanto, por ejemplo, la referencia a "un excipiente" es una referencia a uno o más excipientes y equivalentes de este conocidos por los expertos en la técnica, etcétera.

El término “aproximadamente” se usa para indicar que un valor incluye el nivel estándar de error para el dispositivo o método que se emplea para determinar el valor. El uso del término “o” en las reivindicaciones se usa para significar “y/o” a menos que se indique explícitamente que se refiere sólo a las alternativas o que las alternativas se excluyen mutuamente, aunque la descripción respalda una definición que se refiere sólo a las alternativas y a “y/o”. Los términos “comprender”, “tener” e “incluir” son verbos copulativos abiertos. Cualquier forma o tiempo de uno o más de estos verbos, tales como “comprende”, “que comprende”, “tiene”, “que tiene”, “incluye” y “que incluye”, son también abiertos. Por ejemplo, cualquier método que “comprende”, “tiene” o “incluye” una o más etapas no se limita a poseer sólo estas una o más etapas y cubre, además, otras etapas no enumeradas.

“Opcional” u “opcionalmente” debe asumirse que significa que la estructura, evento o circunstancia subsecuentemente descritos puede o no ocurrir, y que la descripción incluye casos donde dicho evento ocurre y casos en los que no.

Como se usa en la presente, el término "terapéutico" significa un agente utilizado para tratar, combatir, aliviar, prevenir o mejorar una afección o enfermedad no deseada de un paciente. En algunas modalidades, un agente terapéutico tal como enalapril se dirige al tratamiento y/o el alivio de, la reversión de o la estabilización de los síntomas de hipertensión descritos en la presente descripción.

"Administrar", cuando se usa junto con un producto terapéutico, significa administrar un producto terapéutico sistémica o localmente, como directamente en o sobre un tejido objetivo, o administrar un producto terapéutico a un paciente, de manera que el producto terapéutico impacta positivamente el tejido al que se dirige. Por lo tanto, como se usa en la presente, el término "administrar", cuando se usa junto con una composición de enalapril, puede incluir, pero no se limita a, proporcionar una composición de enalapril dentro o sobre el tejido objetivo; proporcionar una composición de enalapril sistémicamente a un paciente mediante, por ejemplo, administración oral de manera que el agente terapéutico alcanza el tejido o las células objetivo. "Administrar" una composición puede realizarse mediante inyección, administración tópica y administración oral o mediante otros métodos solos o en combinación con otras técnicas conocidas.

El término "animal" como se usa en la presente incluye, pero no se limita a, vertebrados humanos y no humanos tales como animales salvajes, domésticos y de granja. Tal como se usa en la presente, los términos "paciente", "sujeto" e "individuo" pretenden incluir organismos vivos en los que pueden ocurrir ciertas condiciones como las descritas en la presente descripción. Los ejemplos incluyen seres humanos, monos, vacas, ovejas, cabras, perros, gatos, ratones, ratas y especies transgénicas de los mismos. En una modalidad preferida, el paciente es un primate. En ciertas modalidades el primate o sujeto es un ser humano. En ciertos casos, el ser humano es un adulto. En ciertos casos, el ser humano es un niño. En otros casos, el ser humano es menor de 12 años. En ciertos casos, el ser humano es un anciano. En otros casos, el ser humano tiene 60 años o más. Otros ejemplos de sujetos incluyen animales experimentales como ratones, ratas, perros, gatos, cabras, ovejas, cerdos y vacas. El animal experimental puede ser un modelo animal para un trastorno, por ejemplo, un ratón transgénico con patología hipertensiva. Un paciente puede ser un ser humano que padece hipertensión, o sus variantes o formas etiológicas.

Por "farmacéuticamente aceptable" se entiende que el portador, diluyente o excipiente debe ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no perjudicial para el receptor del mismo.

El término "composición farmacéutica" significará una composición que comprende al menos un ingrediente activo, de manera que la composición es susceptible de investigación para un resultado eficaz especificado en un mamífero (por ejemplo, sin limitación, un ser humano). Los expertos en la técnica entenderán y apreciarán las técnicas apropiadas para determinar si un ingrediente activo tiene un resultado eficaz deseado basado en las necesidades del artesano.

El término "cantidad eficaz terapéuticamente" o "cantidad eficaz", como se usa en la presente, se refiere a una cantidad del compuesto o agente farmacéutico activo que provoca una respuesta medicinal o biológica en un tejido, sistema, animal, individuo o humano que se busca por un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro clínico, que incluye uno o más de los siguientes: (1) prevenir la enfermedad; por ejemplo, prevenir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que puede estar predispuesto a la enfermedad, afección o trastorno pero que aún no experimenta o muestra la patología o sintomatología de la enfermedad, (2) inhibir la enfermedad; por ejemplo, inhibir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que experimenta o muestra la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, detener el desarrollo posterior de la patología y/o sintomatología), y (3) mejorar la enfermedad; por ejemplo, mejorar una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que experimenta o muestra la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, revertir la patología y/o sintomatología). Como tal, un ejemplo no limitante de una "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad eficaz" de una composición de la presente descripción puede usarse para inhibir, bloquear o revertir la activación, migración o proliferación de células o para tratar eficazmente la hipertensión o aliviar los síntomas de la hipertensión.

Los términos "trata", "tratado", "tratamiento" o "tratar", como se usan en la presente, se refieren tanto al tratamiento terapéutico en algunas modalidades como a medidas profilácticas o preventivas en otras modalidades, en donde el objetivo es prevenir o disminuir (reducir) una condición, trastorno o enfermedad fisiológica no deseada, u obtener resultados clínicos beneficiosos o deseados. Para los fines descritos en la presente descripción, los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero no se limitan a, alivio de los síntomas; disminución de la extensión de la afección, trastorno o enfermedad; estabilización (es decir, no empeoramiento) del estado de la afección, trastorno o enfermedad; retraso en el inicio o ralentización de la progresión de la afección, trastorno o enfermedad; mejora del estado de la afección, trastorno o enfermedad; y remisión (ya sea parcial o total), ya sea detectable o no detectable, o mejoría o remedio de la afección, trastorno o enfermedad. El tratamiento incluye provocar una respuesta significativa clínicamente sin niveles excesivos de efectos secundarios. "Tratamiento" puede incluir, además, prolongar la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada si no se recibe tratamiento. Un beneficio profiláctico del tratamiento incluye la prevención de una afección, retrasar el progreso de una afección, estabilizar una afección o disminuir la probabilidad de que se produzca una afección. Como se usa en la presente, "trata", "tratado", "tratamiento" o "tratar" incluye la profilaxis en algunas modalidades.

EJEMPLOS

Ejemplo de referencia 1: Estabilidad del polvo formulado de Enalapril

Formulación de Enalapril en polvo: La estabilidad de enalapril con lactosa, sacarosa o manitol se evaluó en diversas condiciones de almacenamiento. El 2 % p/p de enalapril en polvo se formuló mediante granulación de acuerdo con la siguiente tabla.

Componente	Cantidad en botella de 150 mL (mg)	Peso (% p/p de sólidos)	Lote (g)
Maleato de enalapril	150	2,0	6,000
Agente de estabilidad (Lactosa, Sacarosa o Manitol)	7350	98,0	294,0
Bicarbonato de sodio	---	---	3,074
Agua	---	---	25,00
Solidos totales	7500	100,0	300,0

El maleato de enalapril se disolvió lentamente en una solución de bicarbonato de sodio al 12 %. El agente de estabilidad (lactosa, sacarosa o manitol) se mezcló en un mezclador a baja velocidad y la solución de enalapril se roció lentamente sobre el agente de estabilidad durante un período de aproximadamente 20 minutos. El material humedecido se extendió sobre un plato y se colocó en un horno a 60 °C durante al menos 4 h. La granulación seca se pasó a través de un tamiz de malla 40.

Estudios de Estabilidad: Se evaluó el efecto de los tres agentes de estabilidad, lactosa, manitol y sacarosa sobre la estabilidad del polvo granulado. Se colocaron 7,5 g de polvo en botellas de PET graduadas de color ámbar de 8 onzas y se almacenaron en condiciones refrigeradas, 25 °C/60 % de humedad relativa (RH), condiciones 40 °C/ambiente y 60 °C/ambiente. En diversos puntos de tiempo, el polvo en la botella se analizó para enalapril por análisis HPLC/UV. Las siguientes tablas representan la estabilidad del polvo de enalapril+agente de estabilidad en la botella en las diversas condiciones de almacenamiento.

2 % p/p de Polvo de Enalapril/Lactosa en Formulación de Botella				
Tiempo (semanas)	Refrigerado	25 °C/60 % de RH	40 °C/ambiente	60 °C/ambiente
0	101,54	101,54	101,54	101,54
1	100,27	100,59	98,61	94,74
2	100,37	100,60	98,82	94,51
3	101,10	99,58	98,45	93,44
4	99,03	98,53	96,94	92,66
8	100,23	99,63	98,89	90,56
12	102,20	99,53	100,02	89,76
26	101,28	95,83	97,89	75,57
52	101,50	91,90	93,70	N/A

2 % p/p de Polvo de Enalapril/Manitol en Formulación de Botella				
Tiempo (semanas)	Refrigerado	25 °C/60 % de RH	40 °C/ambiente	60 °C/ambiente
0	100,16	100,16	100,16	100,16
1	99,61	99,57	93,42	96,96
2	98,56	98,41	94,41	101,14
3	99,21	98,51	99,42	101,24
4	99,20	98,59	101,26	99,97
8	101,26	98,88	102,17	100,80
12	103,33	99,67	103,31	95,15
26	102,19	96,89	102,68	94,66
52	102,50	94,30	99,70	N/A

2 % p/p de Polvo de Enalapril/Sacarosa en Formulación de Botella				
Tiempo (semanas)	Refrigerado	25 °C/60 % de RH	40 °C/ambiente	60 °C/ambiente
0	98,68	98,68	98,68	98,68
2	97,67	100,60	98,87	99,92
4	97,40	100,50	98,97	99,06
8	98,40	99,56	98,83	97,74
12	97,17	98,47	97,13	94,97
26	97,90	96,40	99,00	93,50
52	N/A	N/A	N/A	N/A

En base a la estabilidad del polvo en la botella en condiciones aceleradas (25 °C/60 % de RH, 40 °C/ambiente, 60 ° C/ambiente), se determinó que la formulación de enalapril/manitol fue la más estable.

Ejemplo de referencia 2: Estabilidad de la Solución Preparada de Enalapril

Formulación de la solución de enalapril: Se prepararon soluciones de enalapril de 1,0 mg/mL a partir de las granulaciones de lactosa y manitol (Ejemplo 1) que se hicieron con la adición de jarabe saborizado OraSweet SF® y se colocaron en condiciones refrigeradas, 25 °C/60 % de RH y 40 °C/condiciones ambientales. Se preparó una solución de enalapril/sacarosa a una concentración de 2 mg/mL para evaluar el efecto de la concentración más alta sobre la estabilidad de la solución. Las siguientes tablas muestran la estabilidad de la solución de enalapril+agente de estabilidad en las diversas condiciones de almacenamiento.

1 mg/mL de solución preparada de Enalapril/Lactosa			
Tiempo (semanas)	Refrigerado	25 °C/60 % de RH	40 °C/ambiente
0	101,66	101,66	101,66
1	100,63	100,33	97,18
2	101,35	99,77	93,69
3	101,25	98,68	90,03
4	100,65	97,25	86,21
8	101,27	94,19	73,69
12	102,15	92,99	65,91

1 mg/mL de solución preparada de Enalapril/Manitol			
Tiempo (semanas)	Refrigerado	25 °C/60 % de RH	40 °C/ambiente
0	95,86	95,86	95,86
1	94,56	94,08	91,28
2	94,98	93,90	87,48
3	95,06	92,59	83,86
4	94,42	91,28	80,45
8	95,10	88,39	68,52
12	95,74	86,99	60,43
Solución preparada de 2 mg/mL de enalapril/sacarosa			
Tiempo (semanas)	Refrigerado	25 °C/60 % de RH	40 °C/ambiente
0	99,16	99,16	99,16
2	101,1	98,71	89,05
4	101,3	95,48	79,86
8	99,79	90,35	62,94
12	99,40	86,18	40,24

En las soluciones preparadas, la solución de enalapril + manitol fue más estable a 40 °C/condiciones ambientales.

Ejemplo 3: Composiciones en Polvo de Enalapril de Mezcla Directa

Composición A en Polvo de Enalapril (Ref.): Se prepara una composición en polvo de enalapril como se expone en la siguiente tabla.

Componente	Cantidad en botella de 150 mL (mg)	Peso (% p/p de sólidos)
Maleato de enalapril	150	14,29
Manitol	900	85,71
Solidos totales	1050	100,0

La composición se prepara mediante adición de los componentes juntos. Después el polvo se tamiza y se mezcla directamente hasta lograr una uniformidad de mezcla.

Composición B en Polvo de Enalapril: Se prepara una composición en polvo de enalapril como se expone en la siguiente tabla.

Componente	Cantidad en botella de 150 mL (mg)	Peso (% p/p de sólidos)
Maleato de enalapril	150	14,29
Manitol	890	84,76
Dióxido de silicio coloidal	10	0,95
Solidos totales	1050	100,0

La composición se prepara mediante adición de los componentes juntos. Después el polvo se tamiza y se mezcla directamente hasta lograr una uniformidad de mezcla.

Enalapril Polvo Composición C (Ref.): Se prepara una composición en polvo de enalapril como se expone en la siguiente tabla.

Componente	Cantidad en botella de 150 mL (mg)	Peso (% p/p de sólidos)
Maleato de enalapril	150	14,29
Manitol	590	56,19
Dióxido de silicio coloidal	10	0,95
Sorbitol	300	28,57
Solidos totales	1050	100,0

La composición se prepara mediante adición de los componentes juntos. Después el polvo se tamiza y se mezcla directamente hasta lograr una uniformidad de mezcla.

Composición D en Polvo de Enalapril (Ref.): Se prepara una composición en polvo de enalapril como se expone en la siguiente tabla.

Componente	Cantidad en botella de 150 mL (mg)	Peso (% p/p de sólidos)
Maleato de enalapril	150	12,5
Manitol	590	49,17
Dióxido de silicio coloidal	10	0,83
Sorbitol	300	25,0
Sabor a cereza silvestre	150	12,5
Solidos totales	1200	100,0

Composición E en Polvo de Enalapril (Ref.): Se prepara una composición en polvo de enalapril como se expone en la siguiente tabla.

Componente	Cantidad en botella de 150 mL (mg)	Peso (% p/p de sólidos)
Maleato de enalapril	150	7,5
Manitol	590	29,5
Dióxido de silicio coloidal	10	0,5
Sorbitol	300	15
Bicarbonato de sodio	800	40
Sabor a limón	150	7,5
Solidos totales	2000	100,0

Ejemplo 4: Estudios de Optimización del Escalado de la Composición de Enalapril

Los estudios de escalado investigaron la uniformidad del contenido de la mezcla y la botella

Uniformidad de la Mezcla y Contenido de la Botella de la Composición A en Polvo de Enalapril (Ref): La composición en polvo de Enalapril A (150 mg de enalapril, 900 mg de manitol/botella) se escaló y la formulación resultante se probó para determinar la uniformidad de la mezcla y del contenido. Para la uniformidad de la mezcla, se tomaron 10 muestras de 1 g de la mezcladora (frontal derecha superior, frontal derecha central, frontal inferior, frontal izquierda superior, frontal izquierda central, posterior derecha superior, posterior derecha central, posterior inferior, posterior izquierda superior y posterior izquierda central) por una muestra de polvo adecuada en los siguientes tiempos.

Uniformidad de la mezcla - Composición A en Polvo de Enalapril		
Tiempo de mezcla (min)	Promedio de ensayo de fármacos (%)	% RSD
10	96,0	2,80
15	96,6	2,13
20	99,5	3,69

Los valores de uniformidad del contenido de la botella se evaluaron mediante un estudio de tolva después de llenar y tapar la mezcla de composición de polvo de Enalapril en botellas de 150 mL:

Uniformidad del Contenido de la Botella - Composición A en Polvo de Enalapril			
Punto de Tiempo	Promedio de ensayo de fármacos (%)	% RSD	Acc, Valor (límite ≤15)
Inicio	89,9	2,12	13,2
Medio	104,7	2,66	9,9
Final	99,8	3,14	7,5

El estudio de uniformidad de contenido reveló que podría haberse producido cierta segregación de la composición en polvo después de la mezcla.

Variación del tiempo de mezcla para la Composición A en Polvo de Enalapril (Ref.): Se evaluó el tiempo de mezcla para determinar la posibilidad de contribuir a la segregación de la composición en polvo. El tiempo de mezcla se acortó a 5 minutos y la uniformidad de la mezcla y la uniformidad del contenido de la botella se evaluaron como anteriormente:

Uniformidad de la mezcla - Composición A en Polvo de Enalapril		
Tiempo de mezcla (min)	Promedio de ensayo de fármacos (%)	% RSD
5	96,7	1,25
Uniformidad del Contenido de la Botella - Composición A en Polvo de Enalapril		
Estudio	Promedio de ensayo de fármacos (%)	% RSD
Uniformidad de contenido	95,9	6,14
En Peso	97,7	6,69

El alto porcentaje de % RSD se observó en los estudios de uniformidad del contenido de la botella, lo que indica una variación en el llenado y el taponamiento de la composición en polvo del fármaco.

El tiempo de mezcla se cambió de nuevo a 10 minutos en un intento de optimizar la mezcla y el relleno, sin embargo, no tuvo éxito.

Alargar el tiempo de mezcla a 20, 30, 40 y 60 minutos reveló las siguientes observaciones:

Uniformidad de la mezcla - Composición A en Polvo de Enalapril		
Tiempo de mezcla (min)	Observaciones visuales	Promedio de ensayo de fármacos (%)
20	Homogéneo	89,9, 102,8, 96,1
30	Pequeñas bolas redondas segregadas en la mezcla	90,4, 90,1, 100,9
40	Pequeñas bolas redondas que se segregan en la mezcla y aumentan gradualmente en proporción	105,4
60	Segregación mucho mayor y clara de bolas redondas en la mezcla	139,8; finos: 55,8

La Figura 1 muestra una representación visual de la composición A en polvo de enalapril mezclado durante 60 minutos. Por lo tanto, se considera que un tiempo de mezcla más bajo (por ejemplo, aproximadamente 10 - 20 minutos) es más óptimo para evitar la formación de bolas y la segregación de la mezcla en polvo.

Las composiciones en polvo de enalapril y manitol escaladas (composición A en polvo de Enalapril y similares) se examinaron en estudios de reconstitución en los que se usaron 150 mL de jarabe saborizado sin azúcar Ora-Sweet® SF para las composiciones en polvo. Las composiciones en polvo de enalapril y manitol escaladas, tal como la composición A en Polvo de Enalapril, no se disolvieron en el jarabe, sino que dieron lugar a aglomeraciones y salpicaduras de polvo en la superficie del líquido, lo que se denominó 'enturbiamiento'. Se examinaron diversas formulaciones de enalapril y manitol a diferentes concentraciones, lo que dio como resultado un 'enturbiamiento' similar. La Figura 2A muestra el fenómeno de enturbiamiento de una formulación en polvo ilustrativa de enalapril y manitol.

Reconstitución de Enalapril en polvo puro en botella: Debido al 'enturbiamiento' en la reconstitución, así como también a los problemas de uniformidad en los estudios de escalado de la composición A en Polvo de Enalapril, se examinó el enalapril puro, es decir, el fármaco solo, sin ningún excipiente, para el escalado de llenado en botella y la reconstitución

posterior. Se observó que durante la reconstitución con 150 mL de jarabe saborizado sin azúcar Ora-Sweet® SF, el enalapril puro no se disolvió, sino que flotó en la superficie del líquido, incluso después de 2 horas de reposo después de la reconstitución (Figura 2B).

Adición de Dióxido de Silicio Coloidal para formar la Composición B en Polvo de Enalapril:

Aunque se ha informado que el dióxido de silicio coloidal disminuye la estabilidad del enalapril (Rezende y otros, Stability and Compatibility Study on Enalapril Maleate using Thermoanalytical Techniques, J. Thermal Anal. & Calorimetry, 2008 (93) 881-886), la adición de dióxido de silicio coloidal a una composición en polvo de enalapril durante el escalado dio como resultado niveles mejores y aceptables de uniformidad de la mezcla y de uniformidad del contenido de la botella. La composición B en polvo de Enalapril (150 mg de enalapril, 890 mg de manitol, 10 mg de dióxido de silicio coloidal/botella) se escaló y la formulación resultante se probó para determinar la uniformidad de la mezcla y del contenido. Los ensayos de uniformidad de mezcla y de contenido mostraron que la adición de dióxido de silicio coloidal confirió uniformidad en la composición en polvo:

Uniformidad de la mezcla - Composición B en Polvo de Enalapril		
Tiempo de mezcla (min)	Promedio de ensayo de fármacos (%)	% RSD
10	99,8	1,34
10	99,7	1,08
Uniformidad del Contenido de la Botella - Composición B en Polvo de Enalapril		
Estudio	Promedio de ensayo de fármacos (%)	% RSD
Uniformidad de contenido	102,6	1,98
Uniformidad de contenido	98,5	2,77

Sorprendentemente, en los estudios de reconstitución, la adición de dióxido de silicio coloidal dio como resultado una solución que, tras una inspección visual, se disolvió verdaderamente y fue homogénea (Figura 2C).

Se estudió, además, una cantidad menor de dióxido de silicio coloidal (150 mg de enalapril, 895 mg de manitol, 5 mg de dióxido de silicio coloidal/botella). Sin embargo, la composición en polvo de enalapril tenía una fluidez menor que la de la composición B en polvo de enalapril.

La estabilidad del polvo de enalapril y la composición líquida con respecto a la adición de dióxido de silicio coloidal se analizó en el Ejemplo 6.

Ejemplo 5: Métodos y Estudios de Reconstitución Adicionales

La eficacia general de la mezcla y la homogeneidad de la concentración del fármaco en solución/suspensión se evaluaron en una serie de métodos y tiempos de mezclado.

Método de Mezclado A: Se añadieron 75 mL de jarabe saborizado sin azúcar Ora-Sweet® SF a una botella de 150 mL de la Composición B en Polvo de Enalapril y la botella se agitó vigorosamente. Posteriormente se añadió un segundo volumen de 75 mL de jarabe Ora-Sweet® SF y la botella se agitó vigorosamente.

Observaciones: El líquido resultante contenía burbujas de aire atrapadas. Se determinó que las burbujas interferirían con la dosificación ya que un volumen variable del líquido podría administrarse en jeringas de dosificación para la administración.

Método de Mezclado B: Se añadieron 75 mL de jarabe saborizado sin azúcar Ora-Sweet® SF a una botella de 150 mL de la Composición B en Polvo de Enalapril y la botella se removió suavemente. Posteriormente se añadió un segundo volumen de 75 mL de jarabe Ora-Sweet® SF y la botella se removió suavemente. Después se invirtió la botella lentamente durante aproximadamente 5 veces.

Observaciones: Remover suavemente y las inversiones posteriores minimizaron la formación de burbujas. Sin embargo, en un ensayo clínico similar al Ejemplo 7, se observó que los sujetos habían recibido una dosis más baja (aproximadamente 1,30 mg) de enalapril en lugar de la dosificación estándar de 10 mg. Basado en esta observación, se determinó que el método de mezclado no introdujo suficiente energía en el proceso y dio como resultado la humectación y mezclado inadecuados del polvo.

Método de Mezclado C: Primero se golpeó ligeramente una botella de 150 mL de la Composición B en polvo de Enalapril sobre una superficie dura para dispersar cualquier apelmazamiento del polvo. Se añadieron 75 mL de jarabe saborizado sin azúcar Ora-Sweet® SF a la botella de 150 mL y la botella se agitó durante intervalos de tiempo especificados (10, 20, 30, 45 y 60 segundos). Posteriormente se añadió un segundo volumen de 75 mL de jarabe Ora-Sweet® SF y la botella

se agitó durante el intervalo de tiempo especificado. Se dejó que las burbujas se disiparan (durante al menos una hora). Se tomaron dos muestras inmediatamente después de la segunda agitación. Una muestra se filtró a través de un filtro de 0,45 micras. Se tomó una tercera muestra 1 h después de la segunda agitación y después de que se disiparan cualesquiera burbujas del líquido. Las tres muestras se analizaron por HPLC. Los resultados del mezclado y de la homogeneidad son los siguientes:

Método de Mezclado C: Enalapril por HPLC como % de 1 mg/mL			
Tiempo (segundos)	Muestra 1 (sin filtrar)	Muestra 2 (filtrada)	Muestra 3 (1 h)
2 x 10	101,3	101,2	101,2
2 x 20	100,9	100,8	100,8
2 x 30	101,5	101,3	101,1
2 x 45	101,6	101,7	101,7
2 x 60	100,9	100,9	101,1

Observaciones: No se observó diferencia percibida entre las muestras filtradas y no filtradas, lo que indica que el líquido de enalapril reconstituido no es una suspensión. La adición de 75 mL de jarabe Ora-Sweet® SF seguido de agitación durante 10 segundos y la adición de otros 75 mL de jarabe Ora-Sweet® SF seguido de agitación durante 10 segundos dio como resultado una solución homogénea. Todos los tiempos de agitación más largos produjeron resultados equivalentes.

Ejemplo 6: Estudios de Estabilidad Adicionales

Estabilidad del polvo: La Composición B en Polvo de Enalapril y su forma líquida oral reconstituida se investigaron adicionalmente en estudios de estabilidad. Se examinó la estabilidad de la composición B en polvo de enalapril de 1050 mg en botellas de plástico blanco de 150 mL en condiciones de 25±2 °C/60±5 % de RH hasta 9 meses y condiciones (aceleradas) de 40±2 °C/75±5 % de RH hasta 6 meses. En cada punto de tiempo dado, el enalapril y sustancias relacionadas se analizaron por HPLC. Las siguientes tablas muestran la estabilidad del polvo en las diversas condiciones.

Composición B en Polvo de Enalapril - 25 °C/60 % de RH			
Tiempo (meses)	Enalapril (%)	Enalaprilato (%)	DKP (%)
0	97,8	0,05	0,02
1	98,6	0,05	0,03
2	97,6	0,12	0,05
3	98,6	0,06	0,07
6	96,8	0,09	0,11
9	98,6	0,12	0,15

Composición B en Polvo de Enalapril - 40 °C/75 % de RH			
Tiempo (meses)	Enalapril (%)	Enalaprilato (%)	DKP (%)
0	97,8	0,05	0,2
1	97,9	0,12	0,23
2	96,8	0,15	0,32
3	97,2	0,16	0,42
6	96,2	0,18	0,63

La Composición B en Polvo de Enalapril se mantuvo estable durante 6 meses en condiciones de estabilidad acelerada y 9 meses en condiciones ambientales (25±2 °C/60±5 % de RH) en condiciones de hasta 9 meses con un ligero aumento en los niveles de enalaprilato y DPK. Sin embargo, ninguna de las impurezas totales relacionadas excedió el 5 %. Se examinó además la estabilidad en condiciones ambientales para dos lotes adicionales de la Composición B en Polvo de Enalapril. Se observaron resultados similares para los niveles de enalaprilato y DPK.

Estabilidad del líquido reconstituido: La Composición B en Polvo de Enalapril se reconstituyó en botellas de 150 mL de acuerdo con el Método de Mezclado C (2x30 s de agitación) y se almacenó en condiciones ambientales. Se tomaron alícuotas durante puntos de tiempo seleccionados durante el período de estudio. Las siguientes tablas muestran la estabilidad del líquido reconstituido en las diversas condiciones.

Líquido Reconstituido de Enalapril - ambiente			
Tiempo (semanas)	Enalapril (%)	Enalaprilato (%)	DKP (%)
0	97,4	0,43	0,04
2	96,8	0,73	0,08
4	96,9	0,87	0,08
8	95,4	1,35	0,12
12	93,7	2,22	0,17

Después de estar reconstituido, el líquido de enalapril fue estable en condiciones ambientales con valores esencialmente sin cambios de sus atributos, que incluyen los límites microbianos, la eficacia del conservante y el análisis del conservante hasta el final del período de estudio (12 semanas).

Ejemplo 7: Ensayo clínico: Estudio de biodisponibilidad de 10 mg de maleato de enalapril líquido oral frente a tabletas Vasotec® de 10 mg en ayunas y 10 mg de maleato de enalapril líquido oral en condiciones de alimentación en adultos sanos

Los objetivos de este estudio cruzado de dosis única, abierto, aleatorizado, de tres períodos, tres tratamientos y tres vías fueron:

- Evaluar la biodisponibilidad de una formulación de prueba de 10 mg de líquido oral reconstituido a partir de la Composición B en Polvo de Enalapril frente a las tabletas Vasotec® de 10 mg de enalapril en condiciones de ayuno en adultos sanos

- Evaluar el efecto de los alimentos en una formulación de prueba de 10 mg de líquido oral reconstituido a partir de la Composición B en Polvo de Enalapril en adultos sanos

Diseño del estudio: Los sujetos adultos sanos recibirían cada uno de los siguientes tres tratamientos de forma aleatoria durante tres períodos de estudio:

- Tratamiento A, Formulación de prueba: Líquido oral de maleato de enalapril reconstituido a partir de la Composición B en Polvo de Enalapril a través del Método de Mezclado C (2x30 s de agitación), 10 mg/10 mL, administrado en ayunas

- Tratamiento B, Producto de referencia: Vasotec®, una tableta de 10 mg, administrada en ayunas

- Tratamiento C, Formulación de prueba: Líquido oral de maleato de enalapril reconstituido a partir de la Composición B en Polvo de Enalapril a través del Método de Mezclado C (2x30 s de agitación), 10 mg/10 mL, administrado en condiciones de alimentación

El investigador o la persona designada realizaron evaluaciones de selección dentro de los 28 días anteriores al inicio del estudio. Los Tratamientos A y B debían administrarse después de un ayuno durante la noche de al menos 10 horas; el Tratamiento C debía administrarse después de un ayuno durante la noche de al menos 10 horas y una comida estándar de la FDA de desayuno de alto contenido en calorías y grasas que comenzara 30 minutos antes de la administración del fármaco del estudio. Cada dosis debía administrarse por vía oral con 240 mL (8 onzas líquidas) de agua corriente a temperatura ambiente; después de la dosificación, no se permitieron alimentos hasta 4 horas después de la dosis. Cada administración de fármacos se separó por un período de lavado de ≥ 7 días.

Durante cada período de estudio, las comidas fueron las mismas y se programaron aproximadamente las mismas veces en relación con la dosis. Además, durante cada período, se obtuvieron muestras de sangre antes y después de cada dosis en momentos seleccionados hasta 72 horas después de la dosis. Las muestras de farmacocinética (PK) en plasma se analizaron para enalapril y enalaprilato mediante el uso de un método analítico validado; se calcularon los parámetros PK apropiados para cada formulación mediante el uso de métodos compartimentales. Además, se extrajo sangre y se recogió orina para pruebas de laboratorio clínico en la selección y al final del estudio.

Cada sujeto debía recibir un total de tres dosis únicas, una dosis en cada uno de los tres períodos de estudio; la duración del estudio para cada sujeto sería de aproximadamente 45 días.

Criterios de los Sujetos: Los sujetos deben haber sido hombres o mujeres no embarazadas, que no estén amamantando; 18 a 55 años de edad; con índice de masa corporal (BMI) entre 18 y 30 kg/m^2 y pesar un mínimo de 50 kg (110 lbs). Los

sujetos no debían tener antecedentes o presencia de enfermedad cardiovascular, pulmonar, hepática, renal, hematológica, gastrointestinal, endocrina, inmunológica, dermatológica, neurológica, oncológica o psiquiátrica clínicamente significativas, o cualquier otra afección que, en opinión del investigador, pondría en peligro la seguridad del sujeto o la validez de los resultados del estudio; y no debían tener antecedentes de tos crónica, hipercalemia, insuficiencia renal, estenosis de la arteria renal o angioedema relacionados con el tratamiento previo con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina.

Resultados

Diversos parámetros farmacocinéticos se resumen más abajo para enalapril y enalaprilato.

Parámetros PK medios					
Dosis individuales de 10 mg					
$C_{máx}$ (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{last} (h*ng/mL)	AUC_{inf} (h*ng/mL)	$T_{1/2}$ (h)	C_{last} (ng/mL)
Tratamiento A - Enalapril					
58,0	0,87	102,6	103,7	1,70	0,460
Tratamiento B - Enalapril					
61,8	0,92	106,5	107,5	1,45	0,467
Tratamiento C - Enalapril					
31,3	1,21	88,47	88,70	1,34	0,507
Tratamiento A - Enalaprilato					
41,0	3,45	405,3	443,3	30,49	0,841
Tratamiento B - Enalaprilato					
44,5	3,51	417,1	455,9	30,78	0,860
Tratamiento C - Enalaprilato					
26,4	4,49	315,7	360,1	33,94	0,889

Los datos de concentración-tiempo se resumen gráficamente para enalapril en la Figura 3 (lineal, *parte superior;* logarítmica, *parte inferior*) y enalaprilato en la Figura 4 (lineal, *parte superior;* logarítmica, *parte inferior*).

Formulación de Prueba frente al Producto de Referencia (en ayunas): Basado en las relaciones geométricas medias de las AUC de enalapril y enalaprilato (Prueba/Referencia para AUC_{last} y AUC_{inf}), la biodisponibilidad de la formulación de prueba en relación con el producto de referencia fue aproximadamente de 96 % a 97 %. Las relaciones geométricas medias de enalapril y enalaprilato C_{max} fueron 92,45 % y 90,94 %, respectivamente. Los intervalos de confianza de 90 % sobre las relaciones geométricas medias (Prueba/Referencia) de enalapril y enalaprilato C_{max} y las AUC se encontraban dentro del intervalo aceptado de 80 % a 125 %, lo que indica que no hay diferencias significativas.

Formulación de Prueba (en ayunas) frente al Producto de Prueba (con alimentación): Basado en las proporciones medias geométricas de las AUC de enalapril (con alimentación/ayuno para AUC_{last} y AUC_{inf}), una comida rica en grasas disminuye la biodisponibilidad de enalapril de la formulación de prueba en aproximadamente 14 % a 15 %; C_{max} disminuye en aproximadamente 46 %. Para enalaprilato, la comida disminuye C_{max} en aproximadamente 36 % y AUC en aproximadamente 20 % a 23 %.

Ensayo Clínico con Método de Mezclado B: El ensayo anterior se realizó con el líquido oral de maleato de enalapril reconstituido a partir de la Composición B en polvo de enalapril mediante el Método de mezclado A (agitar enérgicamente). El estudio se suspendió antes de la dosificación después de que se observó que el método de mezcla creaba burbujas de aire atrapadas en el líquido y podría dar como resultado una dosificación desigual a través de jeringas de dosificación. *Ensayo Clínico con Método de Mezclado B:* El ensayo anterior se realizó con el líquido oral de maleato de enalapril reconstituido a partir de la Composición B en polvo de enalapril mediante el Método de Mezclado B (remover suavemente e inversión). Se observó que algunos sujetos en el producto de prueba solo tenían niveles muy bajos de enalapril y enalaprilato en los tratamientos de prueba en ayunas y y con alimentación. En base a esta observación, se analizó la formulación de prueba de maleato de enalapril reconstituido y se determinó que la dosis de prueba administrada no era una dosis de 10 mg como se especifica en el protocolo del estudio, sino que era una dosis media de aproximadamente

1,30 mg. Tras una investigación adicional, se determinó que la baja concentración de enalapril en la dosis se produjo debido al método de mezcla.

Si bien las modalidades preferidas de la presente invención se han demostrado y descrito en la presente descripción, será obvio para los expertos en la técnica que dichas modalidades se proporcionan sólo a manera de ejemplo. Ahora se les ocurrirán numerosas variaciones, cambios y sustituciones a los expertos en la técnica sin apartarse de la invención. Debe entenderse que diversas alternativas a las modalidades de la invención descritas en la presente descripción pueden emplearse en la práctica de la invención. Se pretende que las siguientes reivindicaciones definan el alcance de la invención y que se cubran de esta manera los métodos y estructuras dentro del alcance de estas reivindicaciones y sus equivalentes.

REIVINDICACIONES

1. Un polvo farmacéutico para la reconstitución en una formulación líquida oral, el polvo consiste en:
(a) aproximadamente 14 % (p/p) de enalapril o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
(b) aproximadamente 85 % (p/p) de manitol, y
(c) aproximadamente 1 % (p/p) de dióxido de silicio coloidal,
en donde, cuando el polvo se reconstituye en un líquido oral, el líquido es homogéneo y estable durante al menos 12 semanas a aproximadamente 25±5 °C y 55±10 % de humedad relativa.

2. El polvo farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el polvo es para reconstitución en:
(a) agua; o
(b) jarabe;
para el líquido oral.

3. Un polvo farmacéutico para usar en el tratamiento de la hipertensión en un sujeto necesitado, en donde el polvo consiste en:
(a) aproximadamente 14 % (p/p) de enalapril o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
(b) aproximadamente 85 % (p/p) de manitol, y
(c) aproximadamente 1 % (p/p) de dióxido de silicio coloidal,
en donde, el polvo es para la reconstitución en una formulación líquida oral antes de la administración al sujeto, y en donde, cuando el polvo se reconstituye en un líquido oral, el líquido es homogéneo y estable durante al menos 12 semanas a aproximadamente 25±5 °C y 60±10 % de humedad relativa.

4. El polvo farmacéutico para usar en el tratamiento de la hipertensión de acuerdo con la reivindicación 3, en donde la hipertensión es:
(a) hipertensión primaria (esencial); o
(b) hipertensión secundaria.

5. El polvo farmacéutico para usar en el tratamiento de la hipertensión de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el sujeto tiene valores de presión arterial mayores o iguales a 140/90 mm de Hg.

6. El polvo farmacéutico para usar en el tratamiento de la hipertensión de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el sujeto es:
(a) un adulto;
(b) anciano; o
(c) un niño.

7. El polvo farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1, o el polvo farmacéutico para usar en el tratamiento de la hipertensión de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el enalapril o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es el maleato de enalapril.

8. El polvo farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1, o el polvo farmacéutico para usar en el tratamiento de la hipertensión de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el polvo es estable durante al menos seis meses en condiciones ambientales, aceleradas o refrigeradas.

9. El polvo farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1, o el polvo farmacéutico para usar en el tratamiento de la hipertensión de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el polvo comprende aproximadamente 150 mg de enalapril, aproximadamente 890 mg de manitol y 10 mg de dióxido de silicio coloidal.

10. El polvo farmacéutico para usar en el tratamiento de la hipertensión de acuerdo con la reivindicación 3, en donde la formulación líquida oral de enalapril se administra además en combinación con un agente seleccionado del grupo que consiste en diuréticos, betabloqueadores, alfabloqueadores, alfa y betabloqueadores mixtos, bloqueadores de los canales de calcio, antagonistas del receptor de angiotensina II, inhibidores de la ACE, antagonistas y alfa-2 agonistas de la aldosterona.

11. Un polvo farmacéutico para usar en el tratamiento de la prehipertensión en un sujeto necesitado, en donde el polvo consiste en:
(a) aproximadamente 14 % (p/p) de enalapril o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
(b) aproximadamente 85 % (p/p) de manitol, y
(c) aproximadamente 1 % (p/p) de dióxido de silicio coloidal,
en donde, el polvo es para la reconstitución en una formulación líquida oral antes de la administración al sujeto, y en donde, cuando el polvo se reconstituye en un líquido oral, el líquido es homogéneo y estable durante al menos 12 semanas a aproximadamente 25±5 °C y 60±10 % de humedad relativa.

12. El polvo farmacéutico para usar en el tratamiento de la prehipertensión de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el sujeto tiene valores de presión arterial de aproximadamente 120-139/80-89 mm de Hg.

13. Un polvo farmacéutico para usar en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca en un sujeto necesitado, en donde el polvo consiste en:
(a) aproximadamente 14 % (p/p) de enalapril o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
(b) aproximadamente 85 % (p/p) de manitol, y
(c) aproximadamente 1 % (p/p) de dióxido de silicio coloidal,
en donde, el polvo es para la reconstitución en una formulación líquida oral antes de la administración al sujeto, y en donde, cuando el polvo se reconstituye en un líquido oral, el líquido es homogéneo y estable durante al menos 12 semanas a aproximadamente 25±5 °C y 60±10 % de humedad relativa.

14. Un polvo farmacéutico para usar en el tratamiento de la disfunción ventricular izquierda en un sujeto necesitado, en donde el polvo consiste en:
(a) aproximadamente 14 % (p/p) de enalapril o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
(b) aproximadamente 85 % (p/p) de manitol, y
(c) aproximadamente 1 % (p/p) de dióxido de silicio coloidal,
en donde, el polvo es para la reconstitución en una formulación líquida oral antes de la administración al sujeto, y en donde, cuando el polvo se reconstituye en un líquido oral, el líquido es homogéneo y estable durante al menos 12 semanas a aproximadamente 25±5 °C y 60±10 % de humedad relativa.

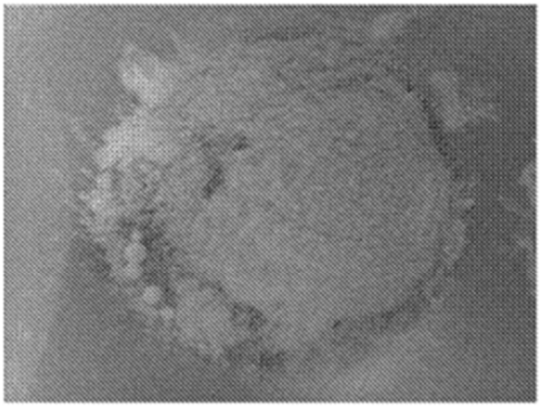


FIGURA 1

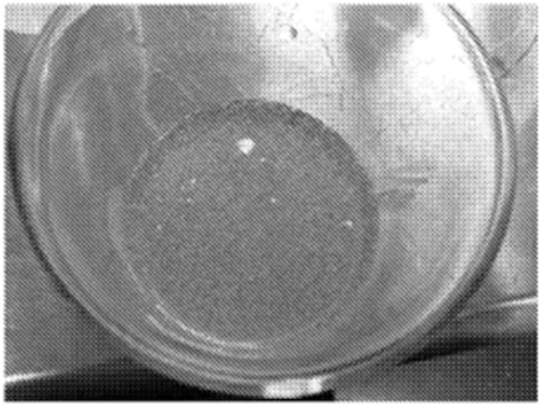


FIGURA 2A

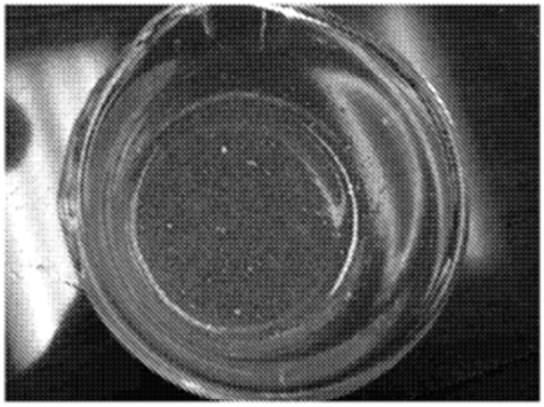


FIGURA 2B

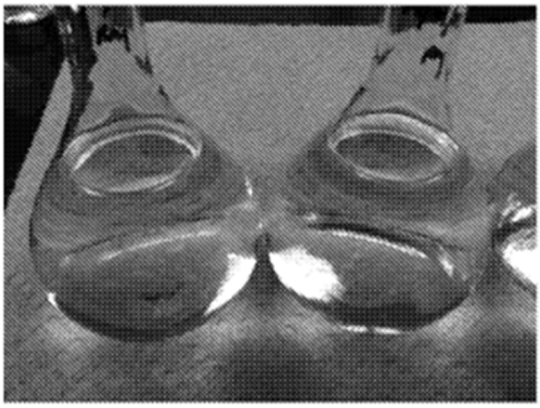


FIGURA 2C

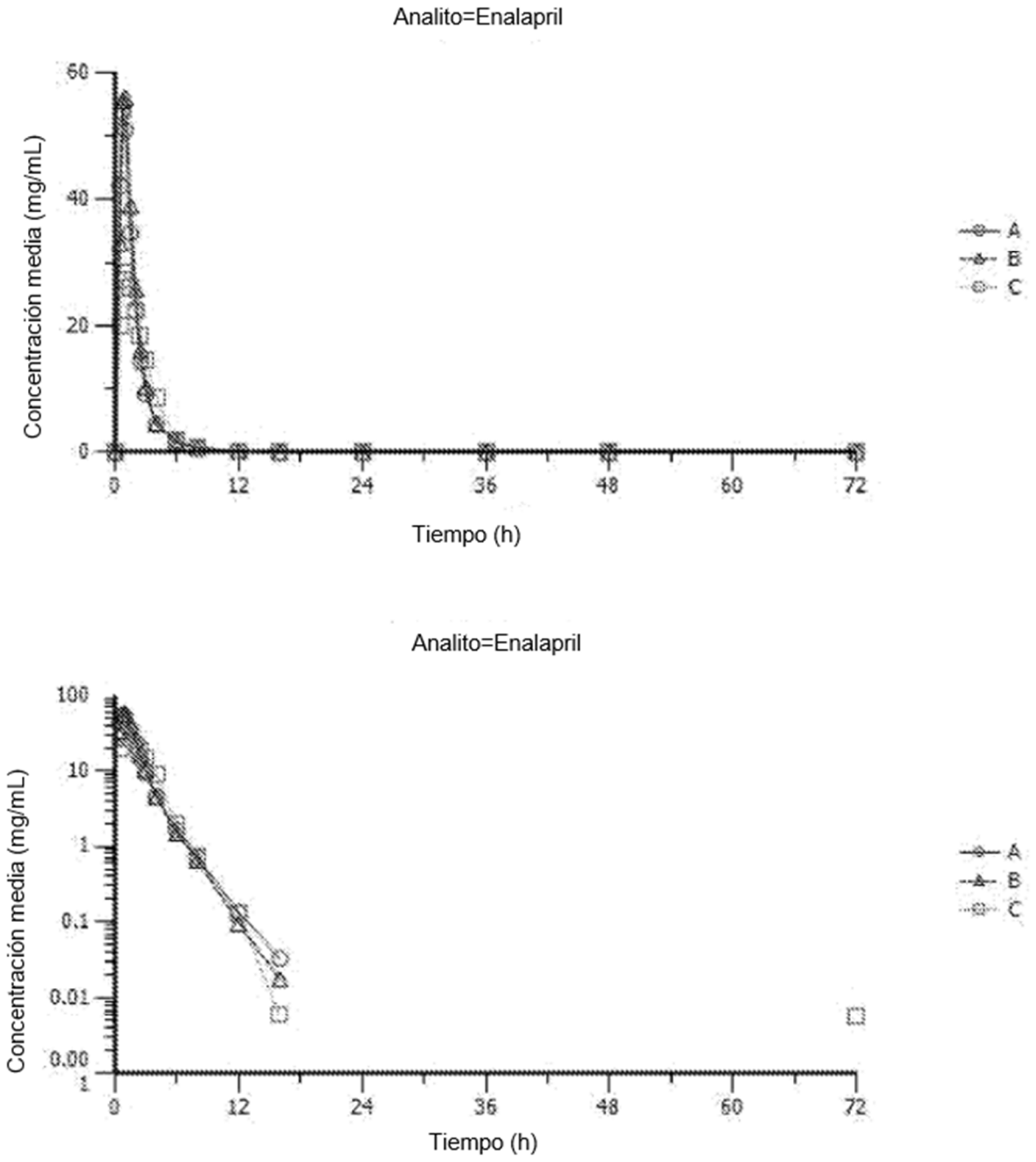

Analito=Enalapril
Concentración media (mg/mL)
60
40
20
0
0
12
24
36
48
60
72
Tiempo (h)
A
B
C
Analito=Enalapril
Concentración media (mg/mL)
100
10
1
0.1
0.01
0.001
0
12
24
36
48
60
72
Tiempo (h)
A
B
C

FIGURA 3

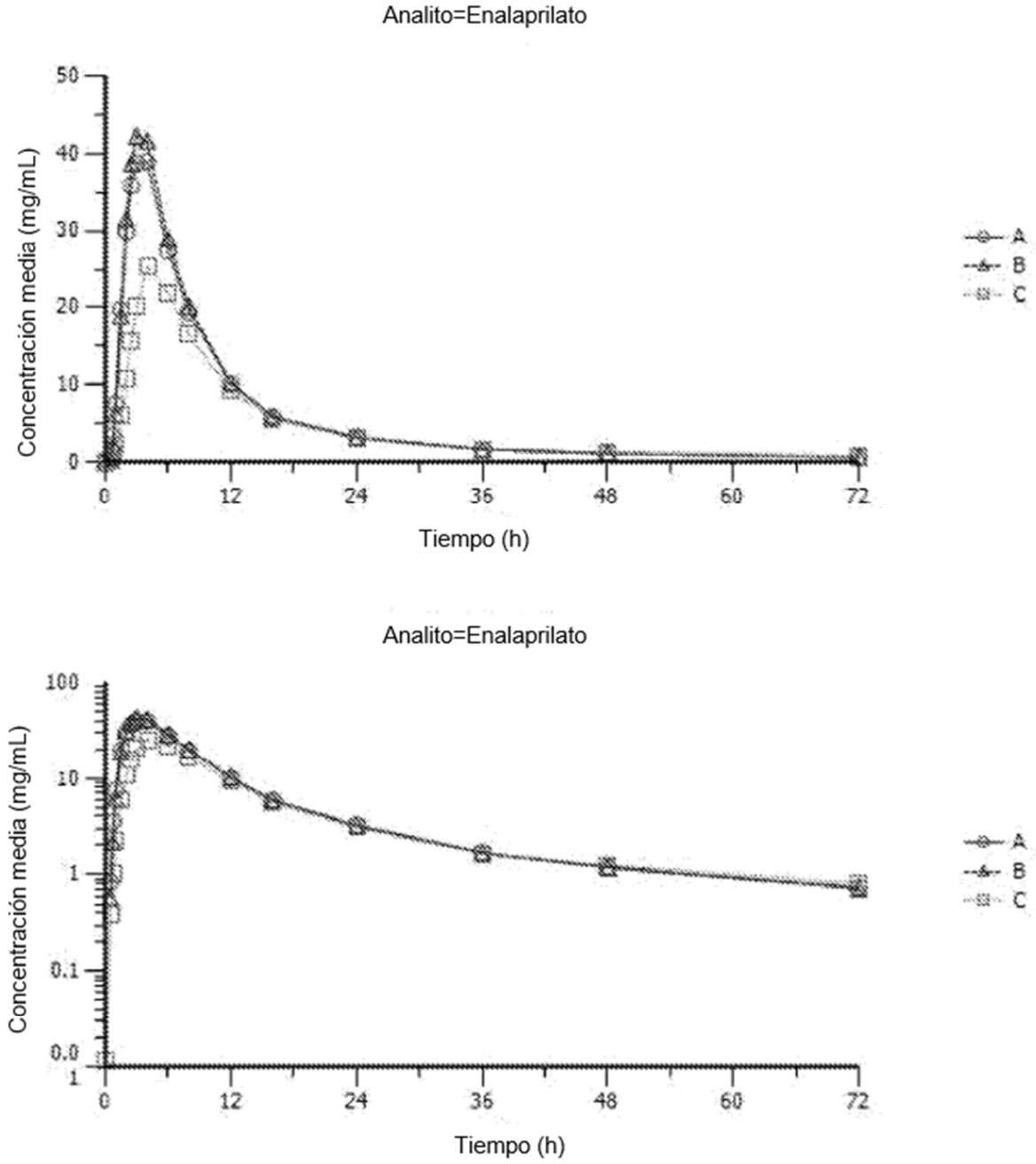

Analito=Enalaprilato
Concentración media (mg/mL)
50
40
30
20
10
0
0
12
24
36
48
60
72
Tiempo (h)
A
B
C
Analito=Enalaprilato
Concentración media (mg/mL)
100
10
1
0.1
0.01
0
12
24
36
48
60
72
Tiempo (h)
A
B
C

FIGURA 4