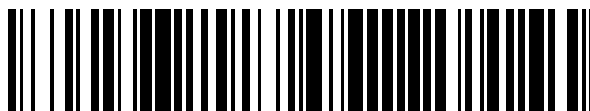


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 468 837**

51 Int. Cl.:

**A61P 9/12** (2006.01)

**A61K 31/519** (2006.01)

**A61K 9/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.07.2009 E 09803550 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.03.2014 EP 2320740**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas de clevidipina y métodos para producir concentraciones de baja impureza de las mismas**

30 Prioridad:

**03.09.2008 US 93772 P**

**01.08.2008 US 85597 P**

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

**17.06.2014**

73 Titular/es:

**THE MEDICINES COMPANY (50.0%)**

**8 Sylvan Way**

**Parsippany, NJ 07054, US y**

**HOSPIRA, INC. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**MOTHERAM, RAJESHWAR;**

**KRISHNA, GOPAL;**

**DING, MIN;**

**FLOOD, KEITH y**

**RAMAKRISHNA, KORNEPATI**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 468 837 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Composiciones farmacéuticas de clevidipina y métodos para producir concentraciones de baja impureza de las mismas

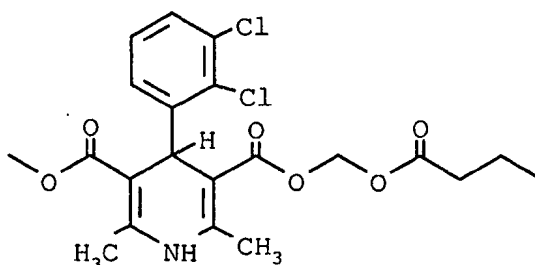
**Campo de la invención**

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas, y en particular a composiciones de clevidipina que tienen un nivel reducido de impurezas, y a un método para mantener la estabilidad de tales composiciones farmacéuticas.

**Antecedentes de la invención**

La clevidipina, que se conoce también como Cleviprex<sup>TM</sup>, es un antagonista selectivo del calcio vascular de corta duración que ha demostrado reducir la presión sanguínea arterial con una rápida terminación de efecto debida al metabolismo por esterasas de la sangre y el tejido. Como vasodilatador selectivo arterial, la clevidipina reduce directamente la resistencia vascular periférica, sin dilatar el lecho de capacitancia venoso.

El nombre químico de la clevidipina es 4-(2',3'-diclorofenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridindicarboxilato de butiroximetil metilo (C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>6</sub>). Su estructura es como sigue:



La clevidipina se formula normalmente como una emulsión líquida adecuada para administración intravenosa. Las emulsiones lipídicas se han utilizado ampliamente en el uso de nutrición parenteral durante aproximadamente 30 años y en el pasado más reciente se han usado como transportadores de fármacos para fármacos insolubles tales como propofol (Diprivan®) y diazepam. Además de su capacidad para suministrar fármacos insolubles, las emulsiones también son formas de dosificación adecuadas para fármacos como la clevidipina que son susceptibles a la degradación hidrolítica. Se ha informado también que las emulsiones previenen que los fármacos se adhieran a los equipos de administración plásticos utilizados durante la inyección intravenosa, y reducen la toxicidad local tras la infusión.

Como composición farmacéutica, es esencial que la clevidipina mantenga su estabilidad. En los últimos años, se han identificado diversas impurezas en composiciones que contienen clevidipina como principio activo. Por ejemplo, algunas impurezas surgen del proceso utilizado en la fabricación de clevidipina, mientras que otras se deben a la degradación gradual del principio activo. Como composición farmacéutica, es esencial mantener la estabilidad y minimizar la cantidad de impurezas independientemente de su fuente o del mecanismo de degradación. Por lo tanto, existe una necesidad de que las composiciones de clevidipina tengan perfiles de estabilidad aceptables con respecto a sus niveles máximos de potencia e impureza. También hay una necesidad de que los métodos mantengan la estabilidad de las composiciones que tienen clevidipina como principio activo.

**Sumario de la Invención**

Se desvelan en el presente documento diversas impurezas que pueden derivar de la clevidipina a través de una reacción de hidrólisis, descarboxilación y condensación. También se desvelan la estructura de estas impurezas y métodos de detección y análisis de estas impurezas.

Un aspecto de la presente invención describe métodos para reducir la cantidad de tales impurezas en composiciones farmacéuticas que tienen clevidipina como principio activo, como se define en las reivindicaciones 8 a 12.

Un aspecto adicional de la presente invención describe composiciones farmacéuticas preparadas o almacenadas utilizando los métodos descritos en el presente documento en las que se minimiza o reduce el nivel de ciertas impurezas, como se define en las reivindicaciones 1 a 6.

En particular, la presente invención describe una composición farmacéutica que tiene clevidipina como principio activo, y que tiene un nivel reducido de una o más impurezas seleccionadas de un grupo que consiste en Sustancia

23, Sustancia 24, Sustancia 25 y H168/79, como se define por las reivindicaciones 1 a 6.

Se desvela en el presente documento una composición farmacéutica que tiene clevidipina como principio activo, en la que la composición contiene igual a o no más del 0,2 % de una impureza en una base en peso de impureza con respecto a clevidipina y la impureza se selecciona de un grupo que consiste en Sustancia 23, 24 y 25.

También se desvela una composición farmacéutica que tiene clevidipina o cualquiera de sus formas salinas farmacéuticamente aceptables, como principio activo, en la que la composición contiene igual a o no más del 0,2 % en una base en peso de impureza con respecto a clevidipina para cada una de las impurezas, Sustancia 23, 24 y 25.

La presente invención incluye composiciones que tienen clevidipina, como principio activo, en las que la composición contiene un nivel reducido de una cantidad de la impureza H168/79 que no es mayor de aproximadamente el 1,5 % en una base en peso de impureza con respecto a clevidipina, o donde la proporción del área bajo la curva cromatográfica entre la clevidipina y H168/79 es igual a, o mayor de, 60 a 0,9, como se define en las reivindicaciones 1 a 6.

La presente invención también incluye composiciones que tienen clevidipina o cualquiera de sus formas salinas farmacéuticamente aceptables, como principio activo, en las que las composiciones contienen un nivel reducido de una cantidad de las impurezas H168/79, Sustancia 23, Sustancia 24 y Sustancia 25 donde el nivel de H168/79 no es mayor de aproximadamente el 1,5 % en una base en peso de impureza con respecto a clevidipina o donde la proporción del área bajo la curva cromatográfica entre la clevidipina y cada una de Sustancia 23, Sustancia 24 y/o Sustancia 25 es igual a, o mayor de, 500 a 1, y la proporción del área bajo la curva cromatográfica entre la clevidipina y la H168/79 es igual a, o mayor de, 60 a 0,9, como se define en la reivindicación 6.

La presente invención también describe un método para fabricar composiciones que tienen clevidipina como principio activo, y una cantidad de la impureza H168/79 que no es mayor de aproximadamente el 1,0 % en peso de impureza con respecto a clevidipina, o donde la proporción entre la clevidipina y H168/79 es igual a, o mayor de, 100 a 1, como se define en la reivindicación 9.

Se desvela adicionalmente un uso de una composición como se describe en el presente documento en un método para tratar o aliviar una enfermedad o afección en un sujeto con necesidad del mismo, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que tiene clevidipina o cualquiera de sus formas salinas farmacéuticamente aceptables como principio activo, donde el nivel de impurezas se reduce o minimiza a no más del 0,2 % en peso de impureza con respecto a clevidipina para cualquiera de Sustancia 23, Sustancia 24 y Sustancia 25, y no más del 1,5 % para H168/79 sobre una base en peso de impureza con respecto a clevidipina. Como se usa en el presente documento, la enfermedad o afección se refiere a cualquier enfermedad o afección que puede tratarse usando un bloqueante selectivo de canales de calcio, tal como clevidipina. Los ejemplos de tal enfermedad o afección incluyen, sin limitación, hipertensión, tal como hipertensión primaria, hipertensión secundaria, hipertensión aguda, hipertensión crónica, presión sanguínea elevada, dolor de pecho (angina), migrañas, complicaciones de aneurisma cerebral, latidos irregulares (arritmia) y enfermedad de Raynaud.

Un aspecto adicional de la invención se refiere al uso de una composición como se describe en el presente documento para tratar o prevenir la hipertensión, como se define en la reivindicación 7.

#### **Descripción de las figuras**

El entendimiento de la presente invención se facilitará teniendo en consideración la siguiente descripción detallada de las realizaciones de la presente invención tomada junto con el dibujo adjunto, en el que los números se refieren a partes similares y donde:

La Figura 1 ilustra una ruta de degradación propuesta de clevidipina.

#### **Descripción detallada de las realizaciones preferidas**

Se debe entender que las figuras y descripciones de la presente invención se han simplificado para ilustrar elementos que son relevantes para un claro entendimiento de la presente invención, mientras que se eliminan, con el propósito de claridad, muchos otros elementos encontrados en composiciones farmacéuticas y métodos de estabilización típicos. Los expertos en la materia reconocerán que otros elementos y/o etapas son deseables y/o necesarios para implementar la presente invención. Sin embargo, ya que tales elementos y etapas son bien conocidos en la técnica, y ya que no facilitan un mejor entendimiento de la presente invención, no se proporciona en el presente documento una discusión de tales elementos y etapas. La divulgación del presente documento está dirigida a todas esas variaciones y modificaciones de tales elementos y métodos conocidos por los expertos en la técnica.

Como se ha mencionado previamente, la clevidipina es un agente bloqueante de los canales de calcio de dihidropiridina de acción rápida desarrollado para el tratamiento de diversas afecciones, tales como hipertensión,

incluyendo hipertensión primaria, hipertensión secundaria, hipertensión aguda, hipertensión crónica e hipertensión perioperatoria en cirugía cardíaca, presión sanguínea elevada, dolor de pecho (angina), migrañas, complicaciones de aneurisma cerebral, latidos irregulares (arritmia) y enfermedad de Raynaud. Como vasodilatador arterial selectivo, la clevidipina reduce directamente la resistencia vascular periférica, sin dilatar el lecho de capacitancia venosa. El efecto final puede ser una reducción de la presión sanguínea sistólica. Se puede encontrar información más detallada sobre dihidropiridinas de corta duración y sus indicaciones clínicas en la Patente de Estados Unidos N° 5.856.346.

Como se usa en el presente documento, el término "clevidipina" se entenderá como, e incluirá, todas las variedades de formas de clevidipina. Salvo que se especifique lo contrario, los ejemplos de tales formas incluyen todas las sales, ésteres, isómeros, esteroisómeros, formas cristalinas y amorfas farmacéuticamente aceptables.

Como se usa en el presente documento, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se referirá a sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo bases orgánicas o inorgánicas y ácidos orgánicos o inorgánicos. Los ejemplos de sales obtenidas a partir de bases inorgánicas incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, litio, magnesio, mangánicas, manganosas, de potasio, sodio, cinc y similares. Se prefieren particularmente sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Las sales obtenidas a partir de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias; aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas naturales existentes, aminas cíclicas, y resinas de intercambio iónico básicas, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares.

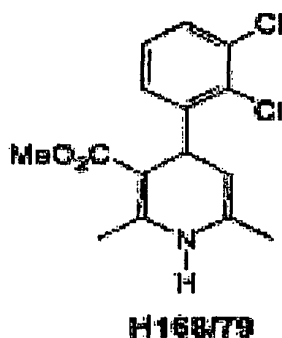
La clevidipina se fabrica por la reacción de ácido 4-(2',3'-diclorofenil)-1,4-dihidro-5-metoxicarbonil-2,6-dimetil-3-piridincarboxílico con butirato de clorometilo para obtener clevidipina. Esta reacción puede hacerse opcionalmente en presencia de un carbonato de hidrógeno correspondiente, tal como  $\text{KHCO}_3$ , en acetonitrilo a reflujo. Las sales inorgánicas se pueden eliminar por filtración y el producto cristalizarse por la adición de isopropanol y agua con posterior enfriamiento. También puede cristalizarse por intercambio de disolvente de acetonitrilo a una mezcla de alcohol, tal como etanol o isopropanol, y agua con evaporaciones repetidas. En la purificación adicional del producto, los cristales se lavan con una mezcla de agua y etanol o isopropanol. El producto puede disolverse en isopropanol a reflujo, cristalizarse por enfriamiento, aislarse por filtración y finalmente lavarse con una mezcla de agua e isopropanol. Una descripción más detallada del proceso de fabricación de clevidipina puede encontrarse en la Patente de Estados Unidos N° 6.350.877.

La clevidipina es prácticamente insoluble en agua, y de esta manera se formula normalmente como una emulsión líquida adecuada para administración intravenosa. Normalmente, cada ml puede contener 0,5 mg de clevidipina en una emulsión aproximadamente al 20 % de aceite de semilla de soja para administración intravenosa. Otros ingredientes pueden incluir glicerina, agua, fosfolípidos de yema de huevo purificados e hidróxido de sodio para ajustar el pH.

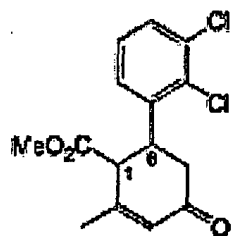
Las emulsiones ofrecen mucha mejor solubilidad, menos efectos secundarios del vehículo y mejor estabilidad que las soluciones convencionales. Las emulsiones de aceite en agua también evitan que el compuesto se adhiera a los equipos de infusión plásticos que van a utilizarse cuando se administra el compuesto. Estas emulsiones proporcionan una liberación y disgregación rápidas, y ofrecen propiedades de solubilidad *in vivo* mucho mejores, menores efectos secundarios del vehículo y mejor estabilidad que las soluciones convencionales. Se puede encontrar información adicional con respecto a la formulación de la clevidipina en la Patente de Estados Unidos N° 5.739.152, cuya divulgación completa se incorpora por referencia en el presente documento como si se hubiese expuesto en su totalidad.

Se desconocía previamente que las composiciones que tienen clevidipina como principio activo son intolerantes al calor y sensibles al contenido en agua. Sin embargo, basándose en este descubrimiento de que tales condiciones adversas pueden dar lugar a niveles inaceptables de impurezas de composiciones farmacéuticas que tienen clevidipina como principio activo, la presente invención proporciona composiciones que incluyen clevidipina y niveles de impureza minimizados, junto con métodos de fabricación y conservación de estas composiciones farmacéuticas.

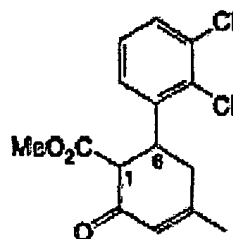
Se ha descubierto que la clevidipina se degrada en condiciones adversas en diversas impurezas que comprometen la pureza y, en último término, la potencia de la clevidipina. Por ejemplo, en condiciones adversas, la clevidipina se metaboliza en H168/79, que también se denomina 4-(2',3'-diclorofenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetil-5-piridincarboxilato de metilo, y se muestra en la fórmula siguiente:



5 Basándose en este descubrimiento, se propone una ruta de degradación de la clevidipina, y se muestra en la Figura 1. Esta ruta incluye un número de productos de degradación de la clevidipina, tales como, por ejemplo, H324/78, H152/66, H152/81, H168/79, H207/59 y H207/36. La ruta también ilustra la degradación adicional de H168/79, por medio de hidrólisis y condensación, en Sustancia 23, Sustancia 24 y/o Sustancia 25. La composición de Sustancia 23, Sustancia 24 y Sustancia 25 es como sigue:



Sustancia 23 (1,6 cis)  
Sustancia 24 (1,6 trans)



Sustancia 25 (1,6 trans)

10 Se evaluaron los niveles de impureza para determinar la estabilidad de las emulsiones de clevidipina y su capacidad para minimizar la degradación de la clevidipina bajo la exposición a la luz. Además, H152/81, H168/79 y H207/59 son metabolitos de clevidipina. El H324/78 es un análogo de piridina del principio activo y se forma por la oxidación de la clevidipina. El producto de degradación H152/81 es un ácido carboxílico de dihidropiridina y se forma por la hidrólisis de la clevidipina. El H152/81 puede someterse secuencialmente a descarboxilación y oxidación para formar H168/79 y H207/59, respectivamente. El producto de degradación H168/79 puede someterse a hidrólisis para formar el dicetoéster H207/36 que puede adicionalmente ciclarse para formar impurezas de derivados de ciclohexenona sustituidos tales como Sustancia 23 y Sustancia 25. La Sustancia 24, un diastereómero de la Sustancia 23, también puede formarse durante esta reacción.

20 Como con cualquiera de las realizaciones a modo de ejemplo de composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento, se prefiere que el nivel de impurezas en la composición sea lo más bajo posible. Por lo tanto, mientras que diversas realizaciones a modo de ejemplo de composiciones farmacéuticas incluyen cantidades de impurezas con intervalos aceptables y eficaces para las composiciones en su conjunto, cuanto más pura sea la composición, o lo que es lo mismo, cuanto mayor sea el porcentaje de clevidipina o de cualquiera de sus formas salinas aceptables, mejor.

30 La sustancia 23 es una impureza generada a través de la degradación de H168/79. La degradación de H168/79 se acelera cuando se expone a temperaturas por encima de 25 °C en comparación con temperaturas por debajo de 5 °C. Por lo tanto, el nivel de Sustancia 23 aumenta a temperaturas más altas.

De forma similar, la sustancia 25 es una impureza generada a través de la degradación de H168/79 y puede aumentar en cantidad a medida que H168/79 se degrada.

35 La sustancia 24 previamente no identificada es también un producto de degradación de H168/79. Dado que la Sustancia 24 es un diastereómero de la Sustancia 23, se desarrolló un método de separación por HPLC para validar y cuantificar la Sustancia 24.

40 La presente invención incluye adicionalmente un método para identificar y cuantificar niveles de Sustancia 24 en muestras farmacéuticas que tienen clevidipina como principio activo. En una realización, el método de detección de Sustancia 24 en muestras farmacéuticas que tienen clevidipina como principio activo incluye la etapa de aislar los compuestos químicos individuales que constituyen los degradantes o impurezas encontrados en la ruta de degradación de la clevidipina. Esto puede conseguirse por cromatografía en columna, tal como, por ejemplo,

cromatografía líquida a alta presión ("HPLC"). La muestra farmacéutica que tiene clevidipina como principio activo puede introducirse en un pequeño volumen en la columna y el análisis resultante del eluyente puede ilustrar el aislamiento e identificación de picos representativos de Sustancia 24. Como se entenderá por los expertos en la técnica, puede realizarse cualquier optimización del método de HPLC para dar la mejor separación de picos entre las diversas impurezas encontradas en la degradación de la clevidipina. En los Ejemplos 1 y 2 se presentan métodos típicos de HPLC útiles en la presente invención. Basándose en este método de detección de la Sustancia 24, el límite inferior de detección, o el mínimo nivel detectable de Sustancia 24, puede ser aproximadamente del 0,01 % del área de la composición farmacéutica que contiene clevidipina como principio activo. De forma alternativa, podría haber un límite inferior de Sustancia 24, donde la proporción de clevidipina y Sustancia 24 podría ser igual a, o similar a, 9000 a 1, que es igual al, o similar al, 0,01 %. De forma similar, el límite inferior de detección de Sustancia 25 o Sustancia 23 puede establecerse como una proporción de clevidipina con respecto a la Sustancia 25 o Sustancia 23, donde la proporción de clevidipina con respecto a la Sustancia 25 o Sustancia 23 puede ser igual a, o similar a, 9000 a 1, que es igual al, o similar al, 0,01 %.

#### 15 Ejemplo 1 Procedimiento HPLC

El ensayo de clevidipina y sustancias relacionadas se realizó en cada punto de tiempo por un método que indica la estabilidad. Este método es un método de HPLC isocrático en fase normal con detección de picos a una longitud de onda de 220 nm.

20 Temperatura de columna: 35-40 °C.

Volumen de inyección: 20 µl.

Caudal: 1,0 ml/min.

Tiempo de proceso de aproximadamente 25 minutos.

25 Se emplea y se utiliza una fase móvil de Heptano: etanol (90:10) para el ensayo de clevidipina y los productos de degradación con la excepción de la Sustancia 24.

Condiciones de la columna con fase móvil de clevidipina a 1,0 ml/min durante 4 horas.

La nueva columna debe acondicionarse durante toda la noche a 0,2 ml/min. Cuando se eluye un producto de degradación, la columna puede lavarse con etanol filtrado durante aproximadamente 2 horas a 1,0 ml/min, y después se procede con el equilibrado.

30 Ejemplos de Columna: columna de sílice PVA de 4,6 mm x 150 mm, PC12s051546WT de 5 micrómetros o equivalente.

#### Ejemplo 2. Procedimiento de HPLC. Sustancia 24

35 Este método es un método de HPLC isocrático en fase normal con detección de picos a una longitud de onda de 220 nm.

Temperatura de columna: 35-40 grados C.

Volumen de inyección: de 20 µl a 100 µl.

Tiempo de proceso aproximadamente 60 minutos.

40 Se emplea y se utiliza una fase móvil de Heptano: Alcohol Isopropílico (95:5) para el ensayo de la Sustancia 24.

Condiciones de la columna con fase móvil de 95:5 de Heptano: Alcohol Isopropílico a 1,0 ml/min hasta que la inyección del blanco de línea de base es estable. La nueva columna debe acondicionarse durante toda la noche a 0,2 ml/min.

45 Ejemplos de Columna: dos columnas de sílice PVA de 4,6 mm x 150 mm, PC12s051546WT de 5 micrómetros o equivalente.

Caudal 1,0 ml/min.

Cálculo del porcentaje de impureza basado en el área total de los picos:

$$50 \quad \frac{\text{Área de Picos de impureza (100)}}{(\text{área total de picos de productos de degradación} + \text{área de picos de H324/38 (área de picos de clevidipina)})}$$

Cálculo del porcentaje de impureza basado en el área total de picos usando el H168/79 como ejemplo de impureza:

$$55 \quad \frac{\text{Área de Picos de H168/79 (100)}}{(\text{área total de picos de productos de degradación} + \text{área de picos de H324/38 (área de picos de clevidipina)})}$$

60 Cuando está disponible un patrón de un producto de descomposición particular, se puede lograr la cuantificación de la impureza por procedimientos convencionales conocidos en la técnica tales como la construcción de una curva patrón o calculando un factor de respuesta relativa (RRF). Cuando no hay disponible un patrón, se puede usar una proporción del área bajo la curva para la impureza con respecto a clevidipina asumiendo un RRF previamente calculado, o si no se conoce el RRF, se utiliza un RRF de 1,0 para calcular el porcentaje de impureza.

- La presente invención incluye composiciones farmacéuticamente aceptables que tienen clevidipina como principio activo, en las que en nivel de impureza H168/79 no es mayor del 1,5 % en una base en peso. En una realización de la presente invención, la composición farmacéutica incluye clevidipina como principio activo y una cantidad de H168/79 que no es mayor de aproximadamente el 1,2 %. En otras realizaciones, la cantidad de H168/79 preferentemente no es mayor de aproximadamente el 1,0 %, y más preferentemente no mayor de aproximadamente el 0,5 %. Estas composiciones pueden incluir adicionalmente otros degradantes en cantidades variables como se describen en el presente documento, siempre que el nivel requerido de potencia de la clevidipina siga siendo satisfactorio y eficaz para utilizarlo para tratar cualquier indicación como se describe en el presente documento.
- La composición farmacéutica ejemplificada en las Tablas 1, 2 y 3 son emulsiones. Las emulsiones comprenden: 0,5 mg/ml de clevidipina, 1,2 % de fosfolípido de yema de huevo, 20 % de aceite de semilla de soja, 2,25 % de glicerol. Siendo el resto agua ajustada a un pH de entre 6 y 8,8. Los productos se envasaron en botellas de vidrio tipo II de 100 ml con 28 mm de compuesto West 1821 con tapón negro y sello de aluminio.
- En otra realización de la presente invención, la composición farmacéutica incluye clevidipina como principio activo y H168/79, donde la proporción de las áreas bajo el pico de un cromatograma de HPLC entre la clevidipina y la H168/79 es igual a, o está por encima de, 60 a 0,9. De forma alternativa, la proporción entre la clevidipina y la H168/79 puede ser igual a, o estar por encima de, 100 a 1, 200 a 1 o 1000 a 1. En otras realizaciones, la proporción entre la clevidipina y la H168/79 puede estar entre 2000 a 1 y 1000 a 1. Estas composiciones pueden incluir adicionalmente otros degradantes en cantidades variables como se describe en el presente documento, siempre que el nivel requerido de potencia de la clevidipina siga siendo satisfactorio y eficaz para utilizarse para tratar cualquier indicación como se describe en el presente documento.
- El porcentaje de H168/79 aumenta y se estabiliza a bajas temperaturas que se acercan a aproximadamente 5 °C, mientras que disminuye a unas temperaturas que se acercan de aproximadamente 25 °C a 40 °C, por ejemplo. Esta tendencia muestra que, a temperaturas más altas, H168/79 experimenta adicionalmente una degradación a Sustancia 23, Sustancia 24 y/o Sustancia 25, por medio del intermediario H207/36, como se ilustra en la Figura 1.
- De esta manera, como se ilustra en la Tabla 1, Tabla 2 y Tabla 3 a continuación, la disminución de temperatura también proporciona estabilidad para la H168/79 y, como consecuencia, disminuye e inhibe la cantidad de impurezas resultantes de segundo orden.

Tabla 1 - Porcentaje de H 168/79

<b>Tiempo</b>	<b>KV 1322</b>	<b>KV1328</b>	<b>KV 1329</b>	<b>TMC 001</b>	<b>TMC 002</b>						
<i>0 meses</i>	0,4	0,3	0,3	0,2	0,3						
<b>5 °C vertical</b>						<b>5 °C invertido</b>					
<b>Tiempo</b>	<b>KV 1322</b>	<b>KV1328</b>	<b>KV 1329</b>	<b>TMC 001</b>	<b>TMC 002</b>	<b>Tiempo</b>	<b>KV 1322</b>	<b>KV1328</b>	<b>kV 1329</b>	<b>TMC 001</b>	<b>TMC 002</b>
<i>3 meses</i>	0,1	<0,1	<0,1	0,1	0,1	<i>3 meses</i>	0,2	<0,1	<0,1	<0,1	0,2
<i>6 meses</i>	0,2	0,1	0,1	0,2	0,2	<i>6 meses</i>	0,2	0,1	0,1	0,2	0,2
<i>9 meses</i>	0,3	0,1	0,3	-'	0,3	<i>9 meses</i>	0,3	0,1	0,3	0,2	0,3
<i>12 meses</i>	0,3	-'	0,5	0,3	0,5	<i>12 meses</i>	0,3	-'	0,4	0,3	0,5
<i>18 meses</i>	0,8	0,3	0,3	0,5	0,6	<i>18 meses</i>	0,6	0,3	0,3	0,4	0,6
<i>24 meses</i>	0,6	0,3	0,3	0,5	0,7	<i>24 meses</i>	0,7	0,3	0,4	0,5	0,6
<i>30 meses</i>	0,8	0,4	0,3	0,5	0,7	<i>30 meses</i>	0,6	0,4	0,4	0,5	0,7

25 °C vertical						25 °C invertido					
Tiempo	KV 1322	KV1328	KV 1329	TMC 001	TMC 002	Tiempo	KV 1322	KV1328	KV 1329	TMC 001	TMC 002
3 meses	0,8	0,5	0,4	0,7	1,0	3 meses	0,8	0,5	0,4	0,7	1,0
6 meses	0,7	0,4	0,4	0,5	0,9	6 meses	0,6	0,4	0,3	0,3	0,9
9 meses	0,5	0,4	0,4	0,5	-'	9 meses	0,5	0,4	0,4	-'	0,8
12 meses	0,4	-'	0,4	0,4	0,5	12 meses	0,4	-'	0,4	0,4	0,5
18 meses	0,4	0,3	0,2	0,4	0,5	18 meses	0,4	0,3	0,2	0,5	0,5
24 meses	0,3	0,3	0,2	0,3	0,4	24 meses	0,3	0,3	0,2	0,3	0,4

40 °C vertical						40 °C Invertido					
Time	KV 1322	KV1328	KV 1329	TMC 001	TMC 002	Time	KV 1322	KV1328	KV 1329	TMC 001	TMC 002
1 mes	0,9	0,6	0,4	0,9	1,2	1 mes	0,9	0,6	0,4	0,9	1,3
2 meses	0,6	-'	0,3	0,0	1,1	2 meses	0,7	-'	0,3	0,7	1,0
3 meses	0,4	0,3	0,3	0,5	0,8	3 meses	0,4	0,3	0,3	0,5	0,7
6 meses	0,3	0,2	0,2	0,6	0,4	6 meses	0,3	0,3	0,2	0,3	0,4

Tabla 2 - Porcentaje de Sustancia 23

Tiempo	KV 1322	KV1328	KV 1329	TMC 001	TMC 002
0 meses	ND	ND	ND	ND	ND

5 °C vertical						5 °C Invertido					
Tiempo	KV 1322	KV1328	KV 1329	TMC 001	TMC 002	Tiempo	KV 1322	KV1328	KV 1329	TMC 001	TMC 002
3 meses	ND	NO	ND	ND	ND	3 meses	ND	ND	ND	ND	ND
8 meses	0,1	ND	ND	ND	ND	6 meses	<0,1	ND	ND	ND	ND
9 meses	ND	ND	ND	-'	ND	9 meses	NO	ND	ND	ND	ND
12 meses	NO	-'	ND	ND	ND	12 meses	ND	-'	ND	ND	ND
18 meses	NO	ND	<0,1	ND	ND	18 meses	ND	ND	ND	ND	ND
24 meses	<0,1	NO	ND	<0,1	<0,1	24 meses	<0,1	ND	<0,1	<0,1	<0,1
30 meses	<0,1	<0,1	ND	ND	NO	30 meses	ND	<0,1	NO	ND	ND



25 °C vertical						25 °C Invertido					
Tiempo	KV 1322	KV1328	KV 1329	TMC 001	TMC 002	Tiempo	KV 1322	KV1328	KV 1329	TMC 001	TMC 002
3 meses	NO	ND	NO	<0,1	0,1	3 meses	<0,1	ND	ND	<0,1	0,1
6 meses	0,2	<0,1	ND	0,2	0,3	6 meses	0,2	ND	ND	0,3	0,3
9 meses	0,3	0,1	ND	0,3	-'	9 meses	0,4	0,1	ND	-'	0,4
12 meses	0,4	-'	0,1	0,4	0,6	12 meses	0,4	-'	0,1	0,4	0,6
18 meses	0,4	0,2	0,5	0,6	0,8	18 meses	0,4	0,2	0,4	0,5	0,8
24 meses	0,3	0,6	0,3	0,7	0,8	24 meses	0,3	0,5	0,8	0,8	0,9

40 °C vertical						40 °C Invertido					
Tiempo	KV 1322	KV1328	KV 1329	TMC 001	TMC 002	Tiempo	KV 1322	KV1328	KV 1329	TMC 001	TMC 002
1 mes	ND	ND	0,1	0,1	0,1	1 mes	ND	NO	0,1	0,1	0,1
2 meses	0,2	-'	0,2	0,3	0,4	2 meses	0,3	-'	0,1	0,3	0,4
3 meses	0,4	0,3	0,2	0,4	0,6	3 meses	0,3	0,2	0,2	0,4	0,5
8 meses	0,8	0,6	ND	1,1	1,1	6 meses	0,8	0,6	ND	0,9	1,0

Tabla 3 - Porcentaje de Sustancia 25

Tiempo	KV 1322	KV1328	kV 1329	TMC 001	TMC 002
0 meses	ND	ND	ND	ND	ND

5 °C vertical						5 °C Invertido					
Tiempo	KV 1322	KV 1328	KV 1329	TMC 001	TMC 002	Tiempo	KV 1322	KY1328	KV 1329	TMC 001	TMC 002
3 meses	NO	ND	NO	ND	ND	3 meses	ND	NO	ND	ND	ND
6 meses	<0,1	NO	ND	NO	0,3	8 meses	<0,1	ND	ND	ND	0,2
9 meses	ND	<0,1	0,1	-'	0,1	9 meses	ND	<0,1	<0,1	0,1	0,1
12 meses	ND	-'	<0,1	0,1	ND	12 meses	ND	-'	<0,1	0,1	NO
18 meses	ND	NO	0,1	NO	NO	18 meses	NO	ND	<0,1	NO	ND
24 meses	ND	ND	<0,1	ND	<0,1	24 meses	ND	ND	<0,1	ND	<0,1
30 meses	ND	<0,1	NO	ND	NO	30 meses	NO	<0,1	ND	ND	ND

25° C vertical						25° C Invertido					
Tiempo	KV 1322	KV1328	KV 1329	TMC 001	TMC 002	Tiempo	KV 1322	KV1328	KV 1329	TMC 001	TMC 002
3 meses	NO	ND	ND	ND	ND	3 meses	ND	ND	ND	ND	ND
6 meses	<0,1	NO	ND	<0,1	0,2	6 meses	<0,1	NO	ND	ND	0,2
9 meses	0,1	<0,1	0,1	0,1	-'	9 meses	0,2	<0,1	<0,1	-'	0,2
12 meses	0,2	-'	0,1	0,1	0,3	12 meses	0,2	-'	0,1	0,1	0,3
18 meses	0,3	0,2	0,1	0,3	0,3	18 meses	0,2	0,2	<0,1	0,3	0,4
24 meses	0,4	0,3	0,3	0,4	0,5	24 meses	0,3	0,3	0,3	0,4	0,5
40° C vertical						40° C Invertido					
Tiempo	KV 1322	KV1328	KV 1329	TMC 001	TMC 002	Tiempo	KV 1322	KV1328	KV 1329	TMC 001	TMC 002
1 mes	NO	NO	<0,1	ND	ND	1 mes	ND	ND	<0,1	ND	NO
2 meses	0,1	-'	<0,1	0,1	<0,1	2 meses	0,1	NCR05833	<0,1	0,1	0,2
3 meses	0,2	0,2	0,2	0,1	0,2	3 meses	0,2	0,2	0,2	0,1	0,2
6 meses	ND	0,3	0,3	0,6	0,7	6 meses	<0,1	0,3	0,3	ND	0,6

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, los métodos anteriormente mencionados para estabilizar compuestos farmacéuticos que tienen clevidipina como principio activo proporcionan una vida útil de al menos 36 meses para las composiciones, cuando se almacenan a aproximadamente de 2 °C a 8 °C. Después de retirarse de estas condiciones de refrigeración y de colocarse más o menos a temperatura ambiente (de 15 °C a 30 °C), las composiciones permanecen estables durante al menos dos meses más.

También se desvela un método para mantener la estabilidad de una composición farmacéutica que tiene clevidipina como principio activo, que incluye la ralentización o inhibiendo de cualquier otro modo la ruta de hidrólisis de la clevidipina reduciendo o inhibiendo la cantidad de agua en el proceso de fabricación de la composición, así como el proceso de emulsificación en la formulación final.

La clevidipina se fabrica por reacción de ácido 4-(2',3'-diclorofenil)-1,4-dihidro-5-metoxicarbonil-2,6-dimetil-3-piridincarboxílico con butirato de clorometilo para obtener clevidipina. Esta reacción puede realizarse opcionalmente en presencia de un carbonato del hidrógeno correspondiente, tal como KHCO<sub>3</sub>, en acetonitrilo a reflujo. Las sales inorgánicas se pueden eliminar por filtración y el producto cristalizarse por adición de isopropanol con posterior enfriamiento. También se puede cristalizar por intercambio del disolvente de acetonitrilo a una mezcla de alcohol, tal como etanol o isopropanol, con evaporaciones repetidas. En la purificación adicional del producto, los cristales se lavan con una mezcla de etanol o isopropanol. El producto puede disolverse en isopropanol a reflujo, cristalizarse por enfriamiento, aislarse por filtración y finalmente lavarse con una mezcla de isopropanol. Una descripción más detallada del proceso de fabricación de clevidipina puede encontrarse en la Patente de Estados Unidos N° 6.350.877, cuya divulgación completa se incorpora por referencia en el presente documento como si se hubiese expuesto en su totalidad.

La clevidipina se formula normalmente como una emulsión líquida adecuada para administración intravenosa. Las emulsiones lipídicas se han utilizado ampliamente en el uso de la nutrición parenteral durante aproximadamente 30 años y en el pasado más reciente se han usado como transportadores de fármacos para fármacos insolubles tales como propofol (Diprivan®) y diazepam. Además de su capacidad para suministrar fármacos insolubles, las emulsiones también son formas de dosificación adecuadas para fármacos como la clevidipina que son sensibles a la degradación hidrolítica. Se ha informado de que las emulsiones también evitan que los fármacos se adhieran a los equipos de administración plásticos utilizados durante la inyección intravenosa, y reducen la toxicidad local tras la infusión.

Normalmente, cada ml puede contener 0,5 mg de clevidipina en una emulsión de aceite de semilla de soja aproximadamente al 20 % para administración intravenosa. Otros ingredientes pueden incluir glicerina, fosfolípidos de yema de huevo purificados e hidróxido de sodio para ajustar el pH. Generalmente, el agua para inyección se dispensa en un tanque de mezcla de aproximadamente 74 °C a aproximadamente 78 °C. Se añade la glicerina y la fase acuosa se enfría de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 70 °C antes de la adición de la fase oleosa. Para la fase oleosa, el aceite de semilla de soja se dispensa en un tanque de disolución, se mezcla y se calienta de aproximadamente 70 °C a aproximadamente 82 °C. Después se añade la clevidipina a la mezcla de aceite de

semilla de soja y se calienta de aproximadamente 78 °C a aproximadamente 82 °C. Los fosfolípidos de yema de huevo se añaden entonces a la mezcla. Las fases acuosa y oleosa se mezclan juntas para formar una emulsión y el pH se ajusta con hidróxido de sodio 1 N a un pH de aproximadamente 6 a aproximadamente 8,8. La emulsión después se homogeneiza a una presión de aproximadamente 3447,38 a 55158,06 kPa (de 500 a 8000 psi) y a una temperatura de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 55 °C hasta alcanzar un tamaño de partículas fino. Preferentemente, la emulsión se homogeneiza a aproximadamente 25 °C, más preferentemente a aproximadamente 15 °C, todavía más preferentemente a aproximadamente 10 °C y aún más preferentemente a aproximadamente 5 °C. Las muestras se filtran y se dispensan en botellas de 50 ml o 100 ml, se tapan con tapones de caucho siliconado, y se cierran herméticamente con un sello de aluminio. Se puede encontrar información adicional con respecto a la formulación de la clevidipina en la Patente de Estados Unidos N° 5.739.152.

Las emulsiones de la presente invención comprenden una emulsión aceite en agua que comprende: a) clevidipina, b) una fase lipídica, c) un emulsionante y d) agua o un tampón. La emulsión puede contener también codisolventes u otros potenciadores de la solubilidad, antioxidantes, estabilizantes, agentes de ajuste del pH o agentes modificadores de la tonicidad, tales como glicerol.

En una emulsión de la presente invención, la clevidipina está presente de aproximadamente 0,4 mg/ml a aproximadamente 0,6 mg/ml. Preferentemente, la clevidipina está presente de aproximadamente 0,45 mg/ml a aproximadamente 0,55 mg/ml. La fase lipídica está presente de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 35 %, preferentemente de aproximadamente el 18 % a aproximadamente el 22 %. El emulsionante está presente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 2 veces el peso de la fase lipídica, preferentemente de aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 4 % y más preferentemente de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 1,32 %. El resto de la emulsión es agua o tampón. El intervalo preferido de agua o tampón es de aproximadamente el 75 % a aproximadamente el 90 %. El pH de la emulsión se ajusta de aproximadamente 6 a aproximadamente 8,8, preferentemente de aproximadamente 7,5 a aproximadamente 8,8. Cuando está presente, el glicerol está presente de aproximadamente el 2 % a aproximadamente el 2,5 %. Los porcentajes de la composición en emulsión se expresan como peso/peso.

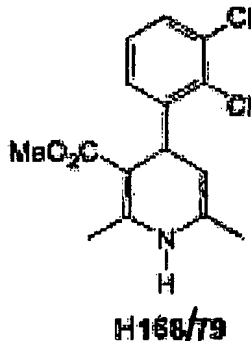
Son fases lipídicas en la emulsión cualquier aceite farmacéuticamente aceptable, preferentemente triglicéridos tales como aceite de semilla de soja, aceite de semilla de cártamo, aceite de oliva, aceite de semilla algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de cacahuete, aceite de maíz, triglicéridos de cadena media (tales como Migliol.RTM. 812 u 810) o triacetina. La fase lipídica puede ser también ésteres de propilenglicol o monoglicéridos (tales como monoglicéridos de acetilacetil). La fase lipídica puede ser también una mezcla de dichos ingredientes. La fase lipídica más preferida es aceite de semilla de soja.

Los emulsionantes son cualquier emulsionante farmacéuticamente aceptable, preferentemente fosfolípidos extraídos de yema de huevo o de semilla de soja, fosfatidilcolinas sintéticas o fosfatidilcolinas purificadas de origen vegetal. También pueden utilizarse derivados hidrogenados, tales como fosfatidilcolina hidrogenada (huevo) y fosfatidilcolina hidrogenada (soja). Los emulsionantes pueden ser también tensioactivos no iónicos tales como poloxámeros (por ejemplo, Poloxámero 188 y 407), poloxaminas, estearatos de polioxietileno, ésteres de ácidos grasos de polioxietileno sorbitán o ésteres de ácidos grasos de sorbitán. También se pueden utilizar tensioactivos iónicos tales como ácido cólico y ácido desoxicólico o derivados activos de superficie o sales de los mismos. El emulsionante más preferido es el fosfolípido de yema de huevo.

Los expertos en la técnica reconocerán que muchas modificaciones y variaciones de la presente invención pueden implementarse sin apartarse del alcance de la invención. De esta manera, se entiende que la presente invención incluye la modificación y las variaciones de esta invención siempre que estén dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

## REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende clevidipina o cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables como principio activo y un degradante que tiene la siguiente fórmula:



10 en la que la cantidad de degradante es aproximadamente igual a, o menor de, aproximadamente el 1,5 % en peso sobre una base en peso y en la que la composición farmacéutica se prepara como una emulsión de aceite en agua que tiene un pH de aproximadamente 6 a aproximadamente 8,8.

15 2. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el nivel de degradante H168/79 en la composición es aproximadamente igual a, o menor de, aproximadamente el 1,5 % cuando la composición se almacena a una temperatura eficaz.

3. Una composición farmacéutica que comprende clevidipina o cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables como principio activo, preparada por un proceso que comprende:

20 calentar un aceite a entre aproximadamente 70 °C y aproximadamente 82 °C;

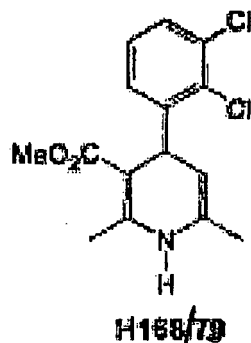
añadir clevidipina al aceite calentado y calentar la mezcla a entre aproximadamente 78 °C y 82 °C;

añadir a la mezcla fosfolípidos de yema de huevo; y

añadir una fase acuosa;

25 en la que la fase acuosa consiste esencialmente en glicerina y el pH se ajusta a entre aproximadamente 6 y aproximadamente 8,8; y

en la que la cantidad de degradante con la fórmula de:

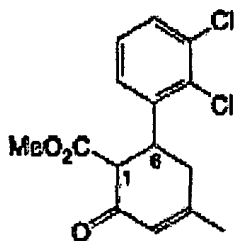


30 es aproximadamente igual a, o menor de, aproximadamente el 1,5 %.

4. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que la cantidad de degradante H168/79 es aproximadamente igual a, o menor de, aproximadamente el 1,0 %.

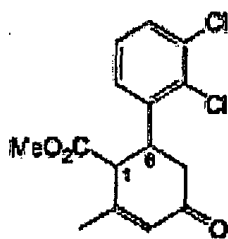
35 5. La composición de la reivindicación 4, en la que la cantidad de degradante H168/79 es aproximadamente igual a, o menor de, aproximadamente el 0,5 %.

6. Las composiciones de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5, en las que la composición comprende adicionalmente un nivel reducido de uno o más degradantes seleccionados de un grupo que consiste en:



Sustancia 25 (1,6 trans)

y



Sustancia 23 (1,6 cis)  
Sustancia 24 (1,6 trans)

5

en las que las composiciones contienen igual al, o no más del, 0,2 % de cada impureza sobre una base de peso de impureza con respecto a peso de clevidipina.

10 7. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso en el tratamiento o la prevención de hipertensión.

15 8. Un método de reducción de impurezas en una composición de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2 y las reivindicaciones 4 a 6 como dependientes de la reivindicación 1, que comprende:

calentar un aceite a entre aproximadamente 70 °C y aproximadamente 82 °C;  
añadir clevidipina al aceite calentado y calentar la mezcla a entre aproximadamente 78 °C y aproximadamente 82 °C;

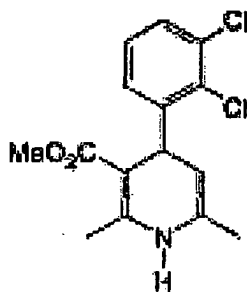
añadir a la mezcla fosfolípidos de yema de huevo; y

20 añadir una fase acuosa;

en la que el pH se ajusta a entre aproximadamente 6 y aproximadamente 8,8;

homogeneizar la emulsión; y

en la que la cantidad de degradante con la fórmula de:



**H168/79**

25

es aproximadamente igual a, o menor de, aproximadamente el 1,5 %.

30 9. El método de la reivindicación 8, en el que la cantidad de degradante H168/79 es aproximadamente igual a, o menor de, aproximadamente el 1,0 %.

10. El método de la reivindicación 9, en el que la cantidad de degradante H168/79 es aproximadamente igual a, o menor de, aproximadamente el 0,5 %.

11. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, en el que la fase acuosa consiste esencialmente en glicerina.
- 5 12. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, en el que la mezcla se homogeneiza a aproximadamente 25 °C, preferentemente a aproximadamente 15 °C, más preferentemente a aproximadamente 10 °C e incluso más preferentemente a aproximadamente 5 °C.