

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 698 403**

51 Int. Cl.:

**A61K 47/10** (2007.01)

**A61K 47/14** (2007.01)

**A61K 31/592** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.12.2012** **E 12008626 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.08.2018** **EP 2749266**

54 Título: **Composición farmacéutica inyectable estable de agonista de receptor de vitamina D y proceso para su preparación**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**04.02.2019**

73 Titular/es:  
**PHARMATHEN S.A. (100.0%)**  
**6, Dervenakion Str.**  
**Pallini Attikis 15351, GR**

72 Inventor/es:  
**KOUTRIS, EFTHIMIOS;**  
**KARAVAS, EVANGELOS;**  
**KOUTRI, IOANNA;**  
**ABATZIS, MORFIS;**  
**SAMARA, VASILIKI y**  
**ILIOPOULOU, ATHINA**

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

**ES 2 698 403 T3**

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

**DESCRIPCIÓN**

Composición farmacéutica inyectable estable de agonista de receptor de vitamina D y proceso para su preparación

**Campo técnico de la invención.**

5 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica inyectable estable que comprende un agonista de receptor de vitamina D tal como paricalcitol y un proceso para la fabricación de tal composición.

**Antecedentes de la invención.**

10 Las vitaminas son compuestos químicos orgánicos (o un conjunto de compuestos relacionados) que no se pueden sintetizar en cantidades suficientes por un organismo y se deben obtener de la dieta. En particular, la vitamina D se encuentra en muchas fuentes de la dieta, como pescado, huevos, leche fortificada y aceite de hígado de bacalao. El sol también contribuye significativamente a la producción diaria de vitamina D, y se cree que con tan solo 10 minutos de exposición es suficiente para prevenir las deficiencias. El término "vitamina D" se refiere a varias formas diferentes de esta vitamina. Dos formas son importantes en humanos: ergocalciferol (vitamina D<sub>2</sub>) y colecalciferol (vitamina D<sub>3</sub>). La vitamina D<sub>2</sub> es sintetizada por las plantas. La vitamina D<sub>3</sub> es sintetizada por los humanos en la piel cuando se expone a los rayos ultravioleta B (UVB) de la luz solar. Los alimentos se pueden enriquecer con vitamina D<sub>2</sub> o D<sub>3</sub>.

15 Aunque la síntesis de vitamina D<sub>3</sub> se produce naturalmente en la piel con exposición adecuada a la luz solar, la vitamina D<sub>3</sub> no está activa y debe convertirse a 25(OH)D<sub>3</sub> en el hígado. Desde el hígado, 25(OH)D<sub>3</sub> se transporta al riñón y se hidroxila con 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> 1-hidroxilasa para formar la hormona activa calcitriol. Dicha forma activa se une a los receptores de vitamina D (VDRs) que están presentes en la glándula paratiroides, intestino, riñón y hueso para mantener la función paratiroidea y la homeostasis del calcio y el fósforo y los VDR encontrados en muchos otros tejidos, incluyendo próstata, endotelio y células inmunitarias. La activación de VDR es esencial para la correcta formación y mantenimiento del hueso normal. En el riñón enfermo, la activación de vitamina D disminuye, lo que resulta en un aumento de la hormona paratiroidea, lo que posteriormente conduce a paratiroidismo secundario y trastornos en la homeostasis del calcio y el fósforo.

20 La deficiencia de vitamina D conduce a numerosas enfermedades y dolencias físicas. El raquitismo y la osteomalacia son enfermedades clásicas de deficiencia de vitamina D. En los niños, la deficiencia de vitamina D causa raquitismo, lo que resulta en deformidades esqueléticas. En los adultos, la deficiencia de vitamina D puede conducir a osteomalacia, lo que resulta en debilidad muscular además de huesos débiles.

30 El paricalcitol, también llamado 19-nor-1,25-(OH)<sub>2</sub>-vitamina D<sub>2</sub> o 19-nor-1,25-dihidroxivitamina D<sub>2</sub>, es un análogo de la vitamina D sintético y biológicamente activo del calcitriol con modificaciones en la cadena lateral (D<sub>2</sub>) y el anillo A (19-nor) que permite la activación selectiva del receptor de vitamina D. El paricalcitol reduce los niveles de hormona paratiroidea al inhibir la proliferación de paratiroides. Así, se utiliza para la prevención y tratamiento del hiperparatiroidismo secundario en personas con insuficiencia renal crónica.

35 El nombre químico de paricalcitol es 19-nor-1 $\alpha$ , 3 $\beta$ , 25-trihidroxi-9,10-secoergosta-5(Z), 7(E), 22(E)-trieno. La fórmula molecular es C<sub>27</sub>H<sub>44</sub>O<sub>3</sub>, que corresponde a un peso molecular de 416,64. Es un polvo blanco a casi blanco que es soluble en alcohol e insoluble en agua.

40 El documento EP-B-1073467 se refiere a una composición acuosa esterilizada y autoconservada para administración parenteral que comprende un compuesto de vitamina D, agua y un disolvente orgánico seleccionado de alcoholes alifáticos de 1 a 5 carbonos y derivados de glicol, como el propilenglicol. La formulación del producto inyectable de paricalcitol original, Zemplar® se encuentra dentro del alcance de esta patente y comprende etanol (20% p/v), propilenglicol y agua.

El documento EP-B-0390930 se refiere a una preparación acuosa de forma activa de vitamina D<sub>3</sub> en donde la forma activa de vitamina D<sub>3</sub> se solubiliza con un agente tensoactivo no iónico y se estabiliza con una combinación de al menos un agente quelante seleccionado de ácido cítrico, ácido tartárico y sus sales metálicas con un antioxidante.

45 El documento EP-B-0100459 describe un líquido acuoso que contiene una sustancia soluble en grasa tal como vitamina D, lecitina y al menos un alcohol (etanol o isopropanol) en ciertas proporciones.

Aunque cada una de las patentes anteriores representa un intento de superar los problemas de estabilidad asociados con las composiciones parenterales de paricalcitol, sigue existiendo la necesidad en la técnica de una composición inyectable para el paciente con estabilidad mejorada.

**Compendio de la invención.**

50 Por lo tanto, un objeto de la presente invención es proporcionar un producto soluble termodinámicamente estable y eficaz que comprenda paricalcitol adecuado para administración intravenosa.

Un objeto principal de la presente invención es proporcionar un preparado de fármaco líquido de paricalcitol para administración intravenosa, que supera los principales efectos adversos asociados con dicha vía de administración.

Los efectos secundarios más comunes relacionados con la administración intravenosa son hemólisis, precipitación, irritación, sensibilización, flebitis y dolor en el lugar de la inyección.

5 Otro objeto de la presente invención es proporcionar una preparación inyectable segura y eficaz que contenga paricalcitol. La disolución intravenosa de la presente invención se somete a procesos de esterilización (filtración-autoclave) según los requisitos de la Farmacopea (Farmacopea Europea 5.0; 01/2005:50101 y 01/2005:50102). La esterilización por calor no afecta la forma de dosificación terminada de la presente invención.

El objetivo de la presente invención es desarrollar una formulación que no solo coincida con los atributos físicos y químicos del producto de referencia sino que también supere las desventajas asociadas con las composiciones de la técnica previa.

10 Un enfoque adicional de la presente invención es proporcionar un proceso rápido, simple y rentable para la preparación de una formulación farmacéutica inyectable estable que comprende paricalcitol.

Según los objetos anteriores de la presente invención, presentamos un proceso para la preparación de una composición farmacéutica estable que comprende paricalcitol para administración intravenosa que comprende las siguientes etapas:

- 15
- disolver el paricalcitol o un éster, isómero, solvato, hidrato o polimorfo del mismo en una disolución de hidroxiestearato de macrogol 15 con un alcohol seleccionado de etanol, propanol, butanol o alcohol bencílico,
  - ajustar el volumen con agua para inyección y, opcionalmente,
  - esterilización por filtración y/o autoclave.

20 Los codisolventes adecuados preferidos incluyen alcoholes seleccionados de etanol, propanol (preferiblemente isopropanol), butanol y alcohol bencílico. Preferiblemente el alcohol es con agua. Un alcohol preferido es etanol. El co-disolvente debe ayudar a la solubilización del paricalcitol y ser adecuado para su uso en formulaciones inyectables para humanos. El co-disolvente también puede tener una o más funciones secundarias asociadas con ese excipiente, como actuar como un conservante. Sin embargo, la consideración principal para la adición de un co-disolvente a una composición de la invención es que se necesita para ayudar a la disolución de la vitamina D, en particular poaricalcitol.

25 Otros objetos y ventajas de la presente invención serán evidentes para los expertos en la técnica en vista de la descripción detallada que sigue.

#### **Breve descripción de los dibujos.**

La figura 1 muestra los resultados de estabilidad del % de diferencia de ensayo hasta 6 meses de una composición con Solutol®HS 15 sin autoclave.

30 La figura 2 muestra los resultados de estabilidad del % de diferencia de ensayo hasta 6 meses de una composición con Solutol®HS 15 con autoclave.

#### **Descripción detallada de la invención.**

35 Para los fines de la presente invención, una composición farmacéutica que comprende un ingrediente activo se considera "estable" si dicho ingrediente se degrada más o menos lentamente de lo que lo hace por su cuenta y/o en composiciones farmacéuticas conocidas. Los niveles aceptables de estabilidad es donde la composición se almacena a 40°C durante 3 meses y menos del 5% en peso del ingrediente activo en el fluido ha disminuido.

40 La presente invención se prepara según el enfoque de co-disolventes. Los codisolventes se definen como disolventes orgánicos miscibles en agua que se utilizan en formulaciones líquidas de medicamentos para aumentar la solubilidad de sustancias poco solubles en agua como el paricalcitol y para mejorar la estabilidad química del medicamento. Ejemplos de co-disolventes comunes incluyen sales, alcoholes, polioles e hidratos de carbono. Los alcoholes más preferidos, tales como metanol, etanol y alcohol isopropil se usan como co-disolventes con agua.

45 En comparación con otras vías de administración, la vía intravenosa es la forma más rápida de administrar medicamentos al sitio de interés. Es, sin duda, la ruta más eficiente y precisa. Sin embargo, se asocia con efectos adversos que pueden ser perjudiciales o causar molestias al paciente. La osmolalidad, la viscosidad y el pH no fisiológicos de las disoluciones farmacológicas son mecanismos de inflamación y cambios histológicos en los vasos que resultan incómodos para pacientes bajo tal tratamiento. La presente invención tiene como objetivo reducir la incidencia de efectos secundarios cuando se administra paricalcitol por vía intravenosa.

50 El dolor y la irritación en el lugar de la inyección pueden estar relacionados con el vehículo de formulación, en particular aquellos que contienen altas fracciones de co-disolventes o aquellos que tienen altas osmolalidades. Se han publicado numerosos métodos relacionados con la evaluación del dolor. Estos métodos se pueden caracterizar como reflexivo (movimiento de la cola, lamida de la pata, placa caliente o prueba de pellizco), escape consciente (prueba de salto de retroceso), actividad protectora prolongada (fugaz/lucha) y respuestas de rendición/retirada. Se describen pruebas

adecuadas en Neuroscience: Bannon, A. W. y Malmberg, A. B. 2007; Models of Nociception: Hot Plate, Tail-flick y Formalin tests in rodents. Current protocols in neuroscience; 41:8.9.1-8.9.16.

La hemólisis es la descomposición excesiva de células de glóbulos rojos. Puede ser el resultado de la acción osmótica o del efecto del fármaco o de los componentes de la formulación en las membranas celulares. Aunque la hemólisis no es estrictamente proporcional a la tonicidad de la disolución, definitivamente es una función de composición del vehículo. Las disoluciones farmacológicas con alta osmolalidad pueden causar hemólisis. La pérdida de integridad de las membranas de los glóbulos rojos libera el contenido celular en el plasma. Si la liberación de hemoglobina libre en la circulación es más de lo que el cuerpo puede eliminar, pueden aparecer varios síntomas, como fiebre, escalofríos, dolor abdominal y de espalda, falta de aire, postración y shock. Altas concentraciones plasmáticas de hemoglobina pueden conducir a formación de placa y obstrucción de los túbulos renales, afectando así la función renal. La hemólisis también puede producir congestión en las células reticuloendoteliales del bazo y el hígado, causando esplenomegalia e ictericia, respectivamente. Cuando se inyecta una formulación, los glóbulos rojos se desplazan desde el centro por la propia formulación. Solo aquellas células que están en contacto con una concentración suficientemente alta de formulación son propensas a la hemólisis. La concentración máxima tolerable que no producirá hemólisis depende de la composición de la formulación.

El propilenglicol es un vehículo ampliamente utilizado para medicamentos insolubles en agua. También se encuentra propilenglicol en la formulación original de paricalcitol de la marca Zemplar®. Se utiliza como un disolvente no solo en inyectables sino también en formulaciones orales y tópicas. Sin embargo, la inyección de compuestos de vitamina D formulados con este disolvente a menudo produce dolor, hemólisis y tromboflebitis. El dolor se puede reducir por premedicación con anestésicos locales u opioides. La premedicación, sin embargo, no elimina el mecanismo subyacente del daño tisular. Después de extensos estudios, se encontró sorprendentemente que el uso de un solubilizante no-iónico y particularmente uno con baja osmolalidad redujo efectivamente la incidencia de efectos secundarios.

La cantidad de solubilizante no iónico de la composición intravenosa de la presente invención varía entre 0,1% p/v a 5% p/v del volumen total. Al menos 0,2% p/v, 0,3% p/v, 0,4% p/v, al menos 0,45% p/v. Preferiblemente, menos del 5% p/v, 4,5% p/v, 4% p/v, 3,5% p/v y 3% p/v.

Los solubilizantes no iónicos que se pueden usar como vehículos para formas de dosificación parenteral según la presente invención incluyen, pero no se limitan a uno o más de los siguientes monoésteres de ácidos grasos de polioxietilendorbano (Tween®, Liposorb®), monoésteres de ácidos grasos de sorbitán (Span®), polietilenglicol 15-hidroxiestearato (Solutol HS 15®), ésteres de polietilenglicol de ácidos grasos (Kessco®, Emerest®), ésteres de polioxietilenglicol (Emulphor®), aceites de ricino polietoxilados (Cremophor®, Simusol®), ésteres de poliglicerol de ácidos grasos (Caprol®, Nikkol®), ésteres de polietilenglicol (Volpe®, Brij®), poloxámeros (Lutrol®, Pluronic®), polioxietileno ésteres fenílicos (Triton®, Igepal®), o mezclas de los mismos.

Los solubilizadores no iónicos específicamente preferidos se seleccionan de uno de los siguientes: macrogol (25) -cetoestearil éter, polietilenglicol 1100 mono (hexadecil/octadecil) éter poloxámero 188 poli (etilenglicol) -bloque-poli (propilenglicol) -bloque -poli (etilenglicol), poloxámero 407 poli (etilenglicol) -bloque-poli (propilenglicol) -bloque de poli (etilenglicol), macrogol glicerolricinoleato, aceite de ricino PEG-35, aceite de ricino hidrogenado polioxilo 35, aceite de castor polioxil-35, macrogol (15) -hidroxiestearato, polietilenglicol (15) -hidroxiestearato, ácido polioxietilado 12-hidroxiesteárico, macrogol 15 hidroestearato, aceite de ricino macrogol glicero hidroxiestearato PEG-40, aceite de ricino hidrogenado polioxil 40, polietilén glicol 300, poli (etilenglicol) -bloque poli (propilenglicol) -bloque-poli (etilenglicol), alcohol cetílico, ceteth-2, ceteth-20, alcohol cetearílico, aceite de ricino hidrogenado con PEG-40, aceite de ricino hidrogenado con PEG-60, alcohol laurílico, laureth-12 y similares, oleth-10 y similares, alcohol oleil, éster de estearilo PPG-15, alcohol estearílico, steareth-2 y similares, alcohol cetearílico, cetareth-20, trideceth-12, estearato de glicerilestearato y PEG-100, alcohol cetearílico y estearato de glicerilo y estearato de PEG-40 y cetareth-20, estearil estearato, estearato de PEG-20, sorbitan esquiolato, sorbititan oleato, sorbitan palmitato, sorbitán estearato, polisorbato 85, sorbitan tristearato, polisorbato 60, PEG-2 laurato SE, glicoldi estearato, gliceril estearato, glicol estearato y estearamida AMP y macrogol-glicerol hidroxi estearato.

Más preferiblemente, el solubilizante no iónico es Solutol HS 15®.

Como indicativo de la osmolalidad que se puede alcanzar con el uso de un solubilizante no iónico en comparación con el propilenglicol, se prepararon formulaciones que comprenden paricalcitol y propilenglicol o Solutol HS 15®. Los resultados se presentan en la tabla 1 siguiente.

Tabla 1: Comparación de osmolalidades entre Solutol HS 15® y propilenglicol

% concentración de la disolución inicial	Propilen glicol	0,5% p/v Solutol HS 15®
10	827	305
12,5	1.078	348
16,7	1.524	477
20	1.923	596
25	2.675	787

Las mediciones de osmolalidad son en mili-osmoles por kilogramo. Un intervalo preferido de osmolalidad es menos de 800, idealmente menos de 750, 700, 650 o 600, pero más de 200, idealmente más de 250 o 300 mili-osmoles por kilogramo, medido por un osmómetro de membrana.

Hidroxiestearato de macrogol 15 (Solutol HS 15®) es una mezcla de principalmente monoésteres y diésteres de ácido 12-hidroxiesteárico y macrogoles obtenidos por la etoxilación de 12-ácido hidroxiesteárico. El número de moles de óxido de etileno reaccionado por mol de ácido 12-hidroxiesteárico es 15. Contiene aproximadamente 30% de macrogoles libres.

Solutol HS 15® ha sido monografiado en la Farmacopea Europea bajo el nombre de monografía "Macrogol 15 Hydroxystearate" (Farmacopea Europea 5.0; 01/2005: 2052). Su nombre químico es polietilenglicol-15-hidroxiestearato. El hidroxiestearato de Macrogol 15 forma micelas esféricas. La incorporación de fármacos insolubles en agua, como paricalcitol, en las micelas es un método favorable para producir una disolución de fármaco suficiente y adecuada. La capacidad de solubilización del hidroxiestearato de Macrogol 15 aumenta casi linealmente a medida que aumenta la concentración del agente solubilizante debido a la formación de micelas esféricas sueltas y porosas con una baja densidad de paquetes incluso en altas concentraciones. De manera similar, las pruebas han revelado que la viscosidad aumenta al aumentar la cantidad de solubilizante, pero la cantidad de paricalcitol solubilizado no tiene ninguna influencia adicional sobre la viscosidad cinemática. El hidroxiestearato de Macrogol 15 cumple los requisitos de un solubilizante eficaz para uso parenteral que combina una alta capacidad de solubilización y una baja toxicidad.

Otra ventaja de Macrogol 15 hidroxiestearato a diferencia de otros solubilizantes, es que no se ve afectado por el proceso de esterilización (autoclave/T = 121°C). Un ensayo de hasta 6 meses demostró que el hidroxiestearato de Macrogol 15 era estable para la esterilización por calor (figura 1, 2). Las pruebas no han revelado ningún cambio en las propiedades después de la esterilización, lo que indica que se dio hidrólisis no considerable. También el diámetro de la micela se mantuvo sin cambios.

El único problema puramente físico asociado con la inyección intravenosa de fármacos es la separación de fases, es decir, la formación de gotitas de aceite o cristales de fármaco al mezclar la formulación con sangre. Los fármacos solubilizados por co-solventes pueden precipitarse cuando se diluyen o inyectan en el torrente sanguíneo. Cuando la formulación se diluye hasta el punto en que la concentración de co-disolvente no es suficiente para mantener la solubilidad del fármaco, se producirá una precipitación. Si un fármaco precipita en la vena, aumenta el potencial de irritación venosa, debido no solo a la irritación mecánica sino también a la exposición local prolongada del fármaco en la pared de la vena. Esta condición dolorosa se llama flebitis. La flebitis puede resultar de irritación mecánica, irritación química o como respuesta farmacológica de las células de la pared de la vena al fármaco. Si el material precipitado es cristalino, las partículas pueden causar abrasión celular al moverse a lo largo de la pared de la vena y también a la toxicidad local. La precipitación de fármacos solubilizados también puede resultar en una biodisponibilidad desigual o retardada. De hecho, la mera presencia de una fase de fármaco separada indica una concentración reducida en la fase acuosa. Si la segunda fase se vuelve a disolver rápidamente puede no haber pérdida en la eficacia total. Sin embargo, si se incrusta o absorbe en la pared celular de la vena y la redistribución es gradual, puede resultar en una eficacia reducida o prolongada. La formulación de Paricalcitol IV con Solutol HS 15® después de un mes de almacenamiento a temperatura baja (4°C) y normal (25°C) no presentó precipitación del compuesto de vitamina D.

La composición inyectable de la presente invención que comprende paricalcitol o un éster, isómero, solvato, hidrato o polimorfo del mismo, comprende además al menos un co-disolvente. Preferiblemente, el co-disolvente está en una cantidad inferior al 50% (v/v) y lo más preferiblemente en una cantidad inferior al 45% (v/v), inferior al 40% (v/v), inferior al 35% (v/v), menos de 30% (v/v) o menos de 25% (v/v). Una cantidad preferida es 20% (v/v). Preferiblemente al menos otro disolvente preferiblemente agua, en una cantidad de más de 50% (v/v), más de 55% (v/v), más de 60% (v/v) y preferiblemente más de 65% (v/v), y lo más preferiblemente en una cantidad de más de 70% (v/v).

La presente invención incluye el compuesto de vitamina D paricalcitol o una de sus sales, isómeros, solvatos, ésteres, hidratos o polimorfos.

Sorprendentemente, se encontró que la composición parenteral según la presente invención es una formulación

5 autoconservada y posee una excelente estabilidad física y química. La composición de la presente invención está libre de cualquier conservante adicional. No se observa precipitación y permanece estéril sin la presencia de ningún conservante adicional. Algunos conservantes comunes de amplio uso se seleccionan de uno o más de los siguientes: ácido propiónico, nitratos y nitritos, alcohol bencílico, clorbutanol, parabenos, ácido benzoico, clorhexidina, cloruro de benzalconio e imidurea.

La composición de la presente invención está preferiblemente lista para usar, pero puede formularse como polvo liofilizado que se puede reconstituir antes de la administración. Dicha composición puede estar en un vial, una ampolla o una jeringa precargada, pero también se puede proporcionar como un kit que comprende polvo liofilizado en un vial y el líquido de reconstitución en un vial separado.

10 La composición farmacéutica según la presente invención puede incluir excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes quelantes, conservantes, según la reivindicación 1 de la presente memoria, tensioactivos, tampones, agentes de ajuste del pH y otros excipientes conocidos utilizados para formulaciones de administración de administración parenteral.

15 Se pueden seleccionar tensioactivos adecuados de laurilsulfato de sodio, docusato de sodio, butilparabeno, polisorbato.

Los tampones o agentes de ajuste de pH se pueden seleccionar de ácido clorhídrico, hidrógeno sulfato de sodio, citrato de sodio deshidratado. Agentes quelantes se pueden seleccionar de fosfatos inorgánicos u orgánicos, edentado disódico, ácido fumárico.

**Ejemplos.**

20 Ejemplo 1.

Tabla 3: Composición de paricalcitol del ejemplo 1.

Ingredientes	% contenido
Paricalcitol	0,0005 p/v
Solutol HS 15®	0,5000 p/v
Etanol absoluto	20,0000 v/v
Agua para inyección	q.s.
TOTAL	100.00 v/v

La disolución intravenosa de paricalcitol de la tabla 3 se prepara según el siguiente proceso de fabricación:

- Se pesa la cantidad apropiada de paricalcitol;
- 25 – Solutol HS 15® se agrega a etanol absoluto y la mezcla resultante se agita hasta la completa disolución del primero;
- Se añade paricalcitol en la disolución anterior y la mezcla resultante se agita hasta la completa disolución del activo;
- El volumen se ajusta con agua para inyección.

30 La disolución de paricalcitol resultante se filtra a través de filtros de 0,22 µm y se rellena en ampollas o viales de vidrio. Las ampollas o viales de disolución de paricalcitol se esterilizan en autoclave a 121°C durante al menos 15 minutos.

35 Se realizaron procedimientos analíticos y pruebas para el producto paricalcitol IV con el fin de demostrar que cumple con las especificaciones técnicas actuales. Los resultados de estabilidad para las impurezas mostraron que la forma de dosificación terminada no se vio afectada por la esterilización por calor (autoclave/T = 121°C). Los resultados del ensayo de estabilidad se resumen en la tabla 4 siguiente.

ES 2 698 403 T3

Tabla 4: Resultados de estabilidad para impurezas hasta 6 meses (Producto sin autoclave/con autoclave)

	Sin autoclave			
	25°C	30°C	40°C	4°C
3 meses	Imp A: ND Imp B: ND Imp C: 0,04 Imp D: ND Imp E: 0,18 Imp F: ND Imp G: ND Imp H: ND Imp I: ND Total desconocido: 0,28 Total: 0,50	Imp A: ND Imp B: ND Imp C: 0,05 Imp D: ND Imp E: 0,23 Imp F: 0,11 Imp G: ND Imp H: ND Imp I: ND Total desconocido: 0,67 Total: 1,06	Imp A: ND Imp B: ND Imp C: 0,05 Imp D: ND Imp E: ND Imp F: ND Imp G: ND Imp H: ND Imp I: ND Total desconocido: 1,1 Total: 1,15	Imp A: ND Imp B: ND Imp C: 0,07 Imp D: ND Imp E: 0,08 Imp F: 0,21 Imp G: ND Imp H: ND Imp I: ND Total desconocido: 0,23 Total: 0,59
6 meses	Imp A: ND Imp B: 0,06 Imp C: ND Imp D: ND Imp E: ND Imp F: ND Imp G: ND Imp H: ND Imp I: ND Total desconocido: 0,94 Total: 1,0	Imp A: ND Imp B: 0,07 Imp C: 0,11 Imp D: ND Imp E: ND Imp F: ND Imp G: ND Imp H: ND Imp I: ND Total desconocido: 1,61 Total: 1,79	Imp A: ND Imp B: 0,2 Imp C: 0,05 Imp D: ND Imp E: ND Imp F: ND Imp G: ND Imp H: ND Imp I: ND Total desconocido: 1,71 Total: 1,96	Imp A: ND Imp B: 0,06 Imp C: 0,03 Imp D: ND Imp E: 0,22 Imp F: ND Imp G: ND Imp H: ND Imp I: ND Total desconocido: 0,89 Total: 1,20
	Con autoclave			
3 meses	Imp A: ND Imp B: ND Imp C: 0,03 Imp D: ND Imp E: 0,08 Imp F: 0,16 Imp G: ND Imp H: ND Imp I: ND Total desconocido: 0,19 Total: 0,46	Imp A: ND Imp B: ND Imp C: ND Imp D: ND Imp E: ND Imp F: ND Imp G: ND Imp H: ND Imp I: ND Total desconocido: 0,73 Total: 0,73	Imp A: ND Imp B: ND Imp C: ND Imp D: ND Imp E: 0,19 Imp F: ND Imp G: ND Imp H: ND Imp I: ND Total desconocido: 0,63 Total: 0,82	Imp A: ND Imp B: ND Imp C: ND Imp D: ND Imp E: ND Imp F: 0,19 Imp G: ND Imp H: ND Imp I: ND Total desconocido: 0,26 Total: 0,45
6 meses	Imp A: ND Imp B: 0,07 Imp C: 0,1 Imp D: ND Imp E: 0,25 Imp F: ND Imp G: ND Imp H: ND Imp I: ND Total desconocido: 1,09 Total: 1,51	Imp A: ND Imp B: ND Imp C: ND Imp D: ND Imp E: ND Imp F: ND Imp G: ND Imp H: ND Imp I: ND Total desconocido: 1,13 Total: 1,13	Imp A: ND Imp B: ND Imp C: ND Imp D: ND Imp E: ND Imp F: ND Imp G: ND Imp H: ND Imp I: ND Total desconocido: 1,84 Total: 1,84	Imp A: Imp B: Imp C: 0,09 Imp D: Imp E: 0,23 Imp F: 0,31 Imp G: Imp H: Imp I: Total desconocido: 0,66 Total: 1,30

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición farmacéutica para administración parenteral que comprende paricalcitol o un éster, isómero, solvato, hidrato o polimorfo del mismo, un alcohol seleccionado de etanol, propano, butanol o alcohol bencílico y una cantidad eficaz de hidroxistearato de macrogol 15 que estabiliza la composición físicamente y químicamente y proporciona baja osmolalidad, en donde la composición está libre de cualquier conservante adicional.
- 5 2. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en donde el hidroxistearato de macrogol 15 está en una cantidad entre 0,1% p/v a 5% p/v del volumen total de la composición.
3. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores envasada en un vial o ampolla o jeringa precargada.
- 10 4. Un proceso para la preparación de una composición farmacéutica estable que contiene paricalcitol o un éster, isómero, solvato, hidrato o polimorfo del mismo para administración intravenosa que comprende las siguientes etapas:
  - disolver el paricalcitol o un éster, isómero, solvato, hidrato o polimorfo del mismo en una disolución de hidroxistearato de macrogol 15 con un alcohol seleccionado de etanol, propano, butanol o alcohol bencílico;
  - 15 – ajustar el volumen con agua para inyección y, opcionalmente,
  - esterilización por filtración y/o autoclave.



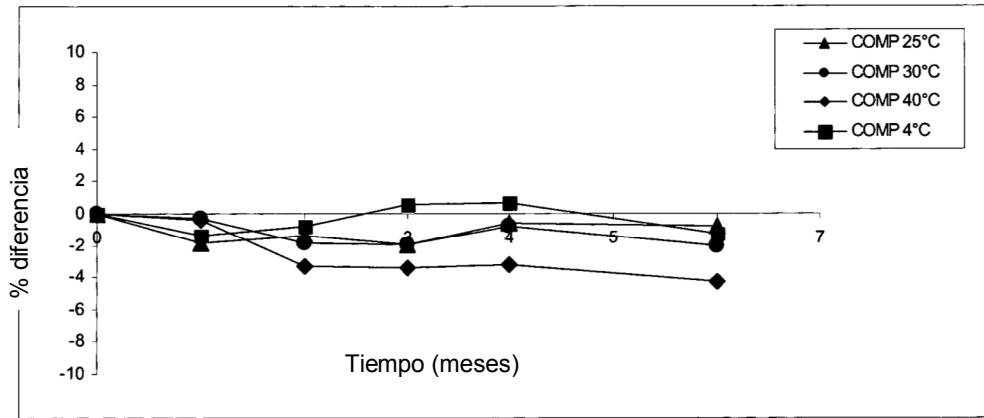


Fig. 1

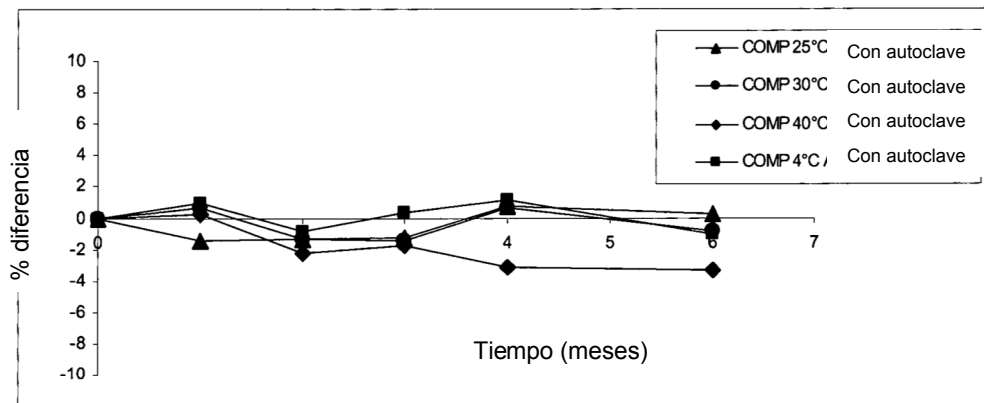


Fig. 2