

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 770 178**

51 Int. Cl.:

**A01N 43/90** (2006.01)

**A61K 31/519** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.07.2009 PCT/US2009/004399**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.02.2010 WO10014234**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.07.2009 E 09803270 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.11.2019 EP 2320739**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas y procedimientos de estabilización de las mismas**

30 Prioridad:

**01.08.2008 US 85594 P**  
**03.09.2008 US 93810 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**30.06.2020**

73 Titular/es:

**CHIESI FARMACEUTICI S.P.A. (100.0%)**  
**Vía Palermo 26/A**  
**43122 Parma, US**

72 Inventor/es:

**MOTHERAM, RAJESHWAR;**  
**KRISHNA, GOPAL y**  
**MIN, DING**

74 Agente/Representante:

**GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo**

**ES 2 770 178 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 y procedimientos de estabilización de las mismas

**5 Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar composiciones farmacéuticas estabilizadas que tienen clevidipina como un ingrediente activo con niveles minimizados de impurezas.

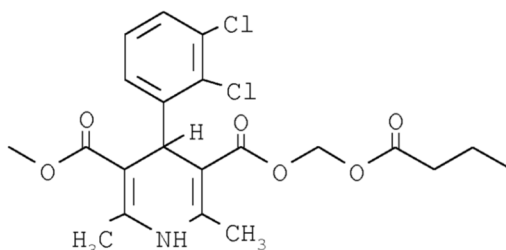
**10 Antecedentes de la invención**

La clevidipina, que también se conoce como Cleviprex™, es un antagonista de calcio selectivo vascular, de acción rápida que ha mostrado reducir la presión sanguínea arterial con una rápida terminación del efecto debido al metabolismo de las esterasas de sangre y tejido. Como un vaso dilatador selectivo arterial, la clevidipina reduce la resistencia vascular periférica directamente, sin dilatar la base de capacitancia venosa.

El nombre químico de clevidipina es 4-(2',3'-diclorofenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridindicarboxilato de butiroximetil metil (C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>6</sub>). Su estructura correspondiente se presenta a continuación:

20

25



30

La clevidipina comúnmente está formulada como una emulsión líquida adecuada para administración intravenosa. Las emulsiones de lípidos se han utilizado ampliamente en el uso de nutrición parenteral durante aproximadamente 30 años y en los últimos años se han utilizado como portadores de fármaco para fármacos insolubles tal como propofol (Diprivan®), y diazepam. Además de su capacidad para suministrar fármacos insolubles, las emulsiones también son formas de dosificación adecuadas para fármacos como clevidipina que son susceptibles a fallos hidrolíticos. También se ha reportado que las emulsiones previenen que los fármacos se adhieran a grupos de administración de plástico utilizados durante inyección intravenosa, y reducen la toxicidad local en la infusión.

35

40

Como una composición farmacéutica, es esencial que la clevidipina mantenga su estabilidad. En los últimos años, se han identificado varias impurezas en composiciones que contienen clevidipina como un ingrediente activo. Por ejemplo, algunas impurezas surgen del procedimiento utilizado al fabricar clevidipina, mientras otros son debido a la degradación gradual del ingrediente activo. Como una composición farmacéutica, es esencial mantener la estabilidad y minimizar la cantidad de impurezas sin importar su fuente o el mecanismo de degradación.

45

Por lo tanto, existe la necesidad de procedimientos para mantener la estabilidad de composiciones que tengan clevidipina como un ingrediente activo. También existe la necesidad de composiciones de clevidipina que tengan perfiles de estabilidad aceptables con respecto a su potencia final y niveles de impureza.

50

El documento de patente US5739152 divulga emulsiones que comprenden clevidipina, lecitina de huevo, glicerol y agua para inyección. También se divulga un procedimiento para fabricar estas emulsiones en términos generales.

**Sumario de la invención**

55

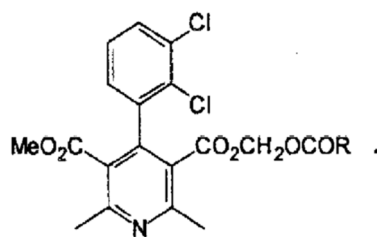
La presente invención se basa en el descubrimiento de ciertas impurezas y una composición farmacéutica que comprende clevidipina que puede minimizarse al reducir o prevenir una reacción de oxidación.

60

Más específicamente, la presente invención se basa en los descubrimientos que una composición farmacéutica que tiene clevidipina como un ingrediente activo es sensible a la exposición de luz de la exposición al aire. Con la exposición a la luz, la clevidipina es propensa a la degradación. La exposición a la luz puede dar surgimiento a un nivel inaceptable de impurezas, conocida como H324/78, que también se denomina 4-(2',3'-diclorofenil)-2,6-dimetil-3,5-piridindicarboxilato) de butiroximetil metil. Su estructura se muestra en la siguiente fórmula:

65

5



10

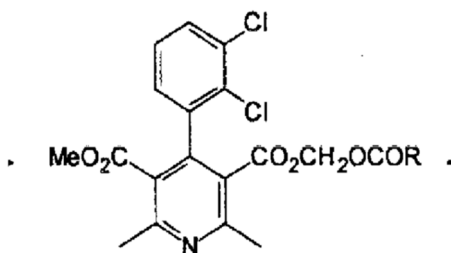
**H324/78**R = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>

15 Por consiguiente, el primer aspecto de la presente invención describe un procedimiento para preparar una composición farmacéutica que se estabiliza contra la oxidación, en el que la composición es una emulsión para administración intravenosa que comprende:

20 0,5 mg por ml de clevidipina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma,  
 20 20% de aceite de soja,  
 glicerina,  
 fosfolípidos de yema de huevo purificada,  
 agua,  
 e hidróxido de sodio,  
 25 en el que el procedimiento comprende las etapas de:

(a) dispensar agua para inyección a un tanque de mezcla a una temperatura de 74°C a 78°C;  
 (b) añadir glicerina al agua y enfriar la fase acuosa resultante a 60°C a 70°C;  
 (c) dispensar aceite de soja en un tanque de disolución para formar una fase oleosa;  
 30 (d) mezclar y calentar el aceite de soja a 70°C a 82°C;  
 (e) añadir clevidipina a la mezcla de aceite de soja y calentar a 78°C a 82°C;  
 (f) añadir fosfolípidos de yema de huevo a la mezcla de clevidipina y aceite de soja;  
 (g) mezclar la fase acuosa y la fase oleosa para formar una emulsión;  
 (h) ajustar el pH con 1N de hidróxido de sodio a un pH de 6,0 a 8,8; y  
 35 (i) homogeneizar la emulsión a una presión de 3,45/55,15 MPa a una temperatura de 50°C a 55°C; y en el que la oxidación de la composición se minimiza al reducir la cantidad de exposición a la luz durante los procedimientos de fabricación y almacenamiento, de modo que la cantidad de H324/78 tiene la siguiente fórmula:

40



45

**H324/78**R = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>

50

es menor o igual que aproximadamente 0,2% en peso respecto de la clevidipina.

55

El procedimiento incluye la disminución o inhibición de la trayectoria de oxidación de clevidipina. Esto se logra al reducir la cantidad de composición farmacéutica que se expone a la luz durante la fabricación y los procedimientos de almacenamiento, para que estos procedimientos no necesiten realizarse bajo cualquier clase de condiciones de iluminación especial o alterada. De acuerdo con este procedimiento, la luz puede bloquearse lo suficiente para que la energía de luz no pueda alcanzar el ingrediente activo de la composición, o se reduce a un nivel que se minimiza la reacción de oxidación inducida por luz que convierte clevidipina a H324/78, para que el nivel detectable total de H324/78 en una muestra de composición dada no exceda aproximadamente 0,2% en una base de peso por peso, o la relación de clevidipina a H324/78 en una base de peso por peso que es igual a o mayor que aproximadamente 450 a 1.

65

La presente invención además incluye un procedimiento para preparar una composición farmacéutica que tiene clevidipina como un ingrediente activo, que comprende colocar la composición en un recipiente sellable que reduce la cantidad de clevidipina que se expone a la luz, para que el nivel de H324/78 no exceda a 0,2% en una base de peso por peso. El recipiente puede entintarse, pigmentarse, colorearse, ser opaco o de otro color o material obscuro. El procedimiento también puede incluir colocar el recipiente en un envase secundario que además reduce la cantidad de clevidipina que se expone a la luz. El envase secundario puede ser un cartón, envoltura, u otras formas de cubierta secundaria.

La presente invención también incluye un procedimiento para preparar una composición farmacéutica que tiene clevidipina como el ingrediente activo, que incluye la disminución o de otra forma la inhibición de la trayectoria de oxidación de clevidipina al reducir o inhibir la cantidad de oxígeno en el procedimiento de fabricación y/o el almacenamiento de la composición. Esto puede lograrse al reemplazar oxígeno con nitrógeno. Lo mismo puede hacerse en el procedimiento de modificación, en el que los componentes se cubren con un gas inerte, tal como nitrógeno, por ejemplo, a través del procedimiento de fabricación para minimizar y/o reemplazar compuestos de oxidación.

Un procedimiento para identificar y cuantificar niveles de H324/78 en muestras farmacéuticas que tienen clevidipina como un ingrediente activo que puede lograrse por cromatografía de columna, tal como cromatografía líquida a alta presión ("HPLC"). Basándose en este procedimiento para detectar H324/78, el límite inferior de detección, o el nivel detectable mínimo de H324/78, puede ser aproximadamente 0,01% del ingrediente activo de clevidipina. Alternativamente, el límite inferior de detección de H324/78 puede establecerse como una relación de clevidipina a H324/78, en el que la relación de las áreas pico HPLC de clevidipina a H324/78 puede ser tan alta como 10.000 a 1.

#### Breve descripción de las figuras

El entendimiento de la presente invención se facilitará por consideración a la siguiente descripción detallada de las realizaciones de la presente invención tomada en conjunto con los dibujos anexos, en los que los números similares se refieren a partes similares y en los que:

La Figura 1 ilustra una trayectoria de degradación propuesta de clevidipina;

La Figura 2A es un cromatograma HPLC que ilustra el nivel de detección de los varios degradantes de clevidipina en la Muestra 2;

La Figura 2B es un cromatograma HPLC que ilustra el nivel de detección de los varios degradantes de clevidipina en la Muestra 3; y

La Figura 3 ilustra una superposición de Cromatogramas HPLC de varios picos que se relacionan con clevidipina y varios otros compuestos.

#### Descripción detallada de las realizaciones preferidas

Se debe entender que las figuras y las descripciones de la presente invención se han simplificado para ilustrar elementos que son relevantes para un entendimiento claro de la presente invención, mientras se eliminan, para el propósito de claridad, muchos otros elementos encontrados en composiciones farmacéuticas comunes y procedimientos para estabilización. Los expertos en la técnica reconocerán que otros elementos y/o etapas son deseables y/o requeridos al implementar la presente invención. Sin embargo, debido a que tales elementos y etapas son bien conocidos en la técnica, y debido a que no facilitan un mejor entendimiento de la presente invención, no se proporciona aquí una descripción de tales elementos y etapas. La divulgación en la presente memoria está dirigida a tales variaciones y modificaciones a tales elementos y procedimientos, conocidos por aquellos expertos en la técnica.

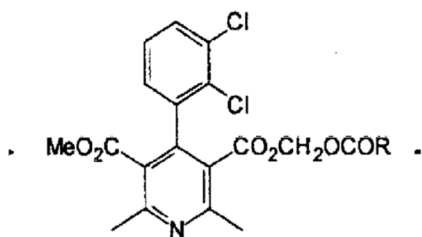
Como se mencionó previamente, la clevidipina es un agente bloqueador de canal de calcio de dihidropiridina de rápida acción desarrollado para el tratamiento de varias afecciones, tal como hipertensión, que incluye hipertensión primaria, hipertensión secundaria, hipertensión aguda, hipertensión crónica e hipertensión preoperatoria en cirugía cardíaca, alta presión sanguínea, dolor de pecho (angina), migrañas, complicaciones de aneurisma cerebral, latidos cardíacos irregulares (arritmia) y enfermedad de Raynaud. Como un vaso dilatador selectivo arterial, la clevidipina reduce la resistencia vascular periférica directamente, sin dilatar la base de capacitancia venosa. El efecto final puede ser una reducción en la presión sanguínea sistólica.

Como se utiliza en la presente memoria, el término "clevidipina" deberá significar e incluir todas las variedades de formas de clevidipina. A menos que se especifique de otra forma, ejemplos de tales formas incluyen todas las sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, isómeros, estereoisómeros, formas cristalinas y amorfas.

Como se utiliza en la presente memoria, el término “sal farmacéuticamente aceptable” deberá hacer referencia a sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables que incluyen bases inorgánicas u orgánicas y ácidos inorgánicos u orgánicos. Ejemplos de sales derivadas de bases inorgánicas incluyen aluminio, amonio, calcio, cobre, férrico, ferroso, litio, magnesio, sales mangánicas, manganosas, potasio, sodio, zinc, y similares. Particularmente preferidas son las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio, y sodio. Las sales derivadas de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias, y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas que ocurren naturalmente, aminas cíclicas, y resinas de intercambio de ión básicas, tal como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletilenodiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilenodiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrababina, isopropilamina, lisina, metilglutamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamida, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripopilamina, trometamina, y similares.

La presente invención se basa en el descubrimiento de una composición farmacéutica que tiene clevidipina como un ingrediente activo es sensible a degradación bajo ciertas condiciones. De manera más específica, se descubrió que la exposición a la luz y la exposición a oxígeno conducen a una degradación acelerada de clevidipina, y tal degradación puede comprometer la pureza y finalmente la potencia de clevidipina. Como se muestra en el diagrama de flujo de la Figura 1, la trayectoria de degradación para clevidipina incluye un número de procedimientos clínicos y puede conducir a numerosas impurezas, tal como H324/78, H152/66, H152/81, H168/79, H207/59, y H207/36, por ejemplo.

Se ha descubierto que, bajo la luz, clevidipina se oxida en H324/78, el análogo de piridina del ingrediente activo. H324/78 también se denomina 4-(2',3'-diclorofenil)-2,6-dimetil-3,5-piridincarboxilato de butiroxilmetil metil, y se muestra en la siguiente fórmula:



**H324/78**  
R = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>

La oxidación de clevidipina puede disminuirse al reducir la cantidad de exposición de luz a la composición farmacéutica durante la fabricación y el procedimiento de almacenamiento, para que estos procedimientos no necesiten realizarse bajo cualquier clase de condiciones de iluminación especial o alterada. Para lograr lo anterior, la luz debe bloquearse lo suficiente para que la energía de luz pueda alcanzar el ingrediente activo de la composición, o se reduce a un nivel que la reacción de oxidación inducida por luz que cubre la clevidipina a H324/78 se minimice, para que el nivel total de H324/78 en una muestra de composición dada no exceda aproximadamente 0,2%, o la relación de clevidipina a H324/78 no exceda aproximadamente 500 a 1.

En una realización ejemplar de la presente invención, las emulsiones de clevidipina se almacenan en envases primarios sellables y entintados, pigmentados, coloreados, opacos o de otra forma oscuros (tal como botellas, bolsas o tubos, por ejemplo), como se entiende por aquellos expertos en la técnica para reducir la cantidad de exposición de luz a los materiales contenidos. Por ejemplo, pueden utilizarse botellas de vidrio de color oscuro, pueden utilizarse recipientes de polietileno de alta densidad (“HDPE”) pigmentados, o cualquier otra clase de recipiente que bloquea la luz, considerando que el recipiente es de grado farmacéutico y no contamina la composición farmacéutica contenida en el mismo.

En otra realización, el procedimiento puede incluir las etapas de colocar el envase primario en un envase secundario, como un cartón, caja, envoltura u otro recipiente o cubierta adecuado para reducir la cantidad de exposición de luz al envase primario. Por ejemplo, tal envase secundario puede incluir una cubierta o sello de aluminio. También puede utilizarse un recipiente HDPE secundario. El envase secundario también puede estar entintado, pigmentado, a color, opaco de otra forma oscuro para prevenir o reducir la cantidad de exposición de luz al ingrediente activo de la composición farmacéutica.

El envase secundario puede utilizarse en conjunto con la etapa de proporcionar un envase primario protector, o puede utilizarse con un envase primario estándar, no protector. Por ejemplo, el procedimiento puede incluir el almacenamiento de la composición farmacéutica que contiene clevidipina como un ingrediente activo en un envase

primario sellado, de vidrio transparente, y además está cubierto con un sello de aluminio. En una realización ilustrativa adicional, estos recipientes de vidrio cubiertos pueden empaquetarse en cajas de cartón que además reducen la exposición de luz. Como se describe en la presente memoria, puede utilizarse cualquier número o combinación de envases primarios y secundarios protectores y no protectores o envase.

5 La clevidipina se fabrica por la reacción de ácido 4-(2',3'-diclorofenil)-1,4-dihidro-5- metoxicarbonil-2,6-dimetil-3-piridin-carboxílico con butirato de clorometilo para obtener clevidipina. Esta reacción puede realizarse opcionalmente en la presencia de un carbonato de hidrógeno correspondiente, tal como  $\text{KHCO}_3$  en acetonitrilo a reflujo. Las sales inorgánicas pueden removerse por filtración y el producto se cristaliza por la adición de isopropanol y agua con enfriamiento subsecuente. También puede cristalizarse al intercambiar solvente a partir de acetoneitrilo a una mezcla de alcohol, tal como etanol o isopropanol, y agua con evaporaciones repetidas. En la purificación adicional del producto, los cristales se lavaron con una mezcla de etanol o isopropanol. El producto puede disolverse en isopropanol de reflujo, cristalizarse por enfriamiento, a enfriarse por filtración y finalmente lavarse con una mezcla de isopropanol. Una descripción más detallada del procedimiento de fabricación de clevidipina puede encontrarse en la Patente de E.E. U.U. No. 6,350,877.

20 La clevidipina comúnmente se formula como una emulsión líquida adecuada para administración intravenosa. Las emulsiones de lípidos se han utilizado ampliamente en el uso de nutrición parenteral durante aproximadamente 30 años y recientemente se han utilizado como portadores de fármaco tal como propofol (Diprivan®) y diazepam. Además de su capacidad de suministrar fármacos insolubles, las formas de dosificación adecuadas para fármacos como clevidipina que son susceptibles a falla hidrolítica. También se han reportado que las emulsiones previenen que los fármacos se adhieran a grupos de administración de plástico utilizados durante la inyección de intravenosa, y reduce la toxicidad local en la infusión.

25 Comúnmente, cada mililitro puede contener 0,5 mg de clevidipina en aproximadamente 20% de emulsión de aceite de soya para administración intravenosa. Otros ingredientes pueden incluir glicerina, fosfolípidos de yema de huevo purificados e hidróxido de sodio para ajustar el pH. En general, se suministra agua para inyección a un tanque de mezcla a 74°C-78°C. Se agrega glicerina, y se enfría la fase acuosa a 60°C-70°C antes de la adición de la fase oleosa. Para la fase oleosa, se suministra aceite de soya en un tanque de disolución, mezcla de calentado hasta 30 70°C-82°C. Entonces se agrega clevidipina la mezcla de aceite de soya y se calienta hasta 78°C-82°C. Los fosfolípidos de yema de huevo entonces se agregan a la mezcla. Las fases acuosas y de aceite se mezclan para formar una emulsión, y el pH se ajusta con 1N de hidróxido de sodio a un pH de 6,0 a 8,8. La emulsión entonces se homogeneiza a una presión de 3,45/55,15 MPa y una temperatura de 50°C-55°C a un tamaño de partícula fino. Las muestras se filtran y suministran en botellas de 50 ml o 100 ml y se tapan con toques de caucho con silicón, y se sellan de forma comprimida con un sello de aluminio. La información adicional con respecto a la formulación de clevidipina puede encontrarse la Patente de E.E. U.U. No. 5,739,152.

40 De acuerdo con un aspecto de la presente invención, el procedimiento antes descrito incluye la remoción de oxígeno de cualquiera o ambos de los procedimientos de fabricación y almacenamiento. Por ejemplo, esto puede hacerse al reemplazar oxígeno con un gas inerte, tal como nitrógeno. Lo mismo puede hacerse en el procedimiento de emulsificación, en el que los componentes están cubiertos con un gas inerte, tal como nitrógeno, a través del procedimiento para minimizar y/o reemplazar compuestos de oxidación.

45 Los procedimientos antes mencionados de estabilizar compuestos farmacéuticos que tienen clevidipina como un ingrediente activo proporcionan una vida útil de al menos 36 meses para las composiciones, cuando se almacenan a 2°C a 8°C. Después de removerse de esta condición refrigerada y colocarse a temperatura ambiente aproximada (15°C a 30°C), las composiciones permanecen estables hasta por al menos 2 meses adicionales.

50 Un procedimiento para detectar H324/78 en muestras farmacéuticas que tienen clevidipina como un ingrediente activo incluye la etapa de aislar los compuestos químicos individuales que forman los degradantes o impurezas encontrados en la trayectoria de degradación de clevidipina. Esto puede realizarse por cromatografía de columna, tal como cromatografía líquida a alta presión ("HPLC"), por ejemplo. La muestra farmacéutica que tiene clevidipina como un ingrediente activo puede introducirse en pequeño volumen a la columna y el análisis resultante del diluyente puede ilustrar el aislamiento y la identificación de picos representativos de los degradantes, tal como H324/78. Como se puede entender por los expertos en la técnica, cualquier optimización del procedimiento HPLC puede realizarse para proporcionar la mejor separación de picos, entre las varias impurezas encontradas en la degradación de clevidipina. Ejemplos de tal detección pueden observarse en la Figura 2, en la que la detección de varios degradantes dentro de las muestras de emulsión de clevidipina se hizo mediante HPLC. Otros procedimientos para detección también pueden utilizarse, tal como espectroscopia de resonancia magnética nuclear, u otras técnicas espectroscópicas como se entiende por aquellos expertos en la técnica.

60 Basándose en estos procedimientos para detectar H324/78, el límite inferior de detección, o el nivel detectable mínimo de H324/78, puede ser de aproximadamente 0,01% de la composición farmacéutica que contiene clevidipina con un ingrediente activo. Alternativamente, el límite inferior de detección de H324/78 puede establecerse como una relación de clevidipina a H324/78, en el que la relación de las áreas pico HPLC de

clevidipina a H324/78 puede ser tan alta como 10.000 a 1. Sin embargo, se debe entender que debido a que pueden utilizarse otros procedimientos de detección, estos otros procedimientos pueden permitir la detección de H324/78, o cualquier otro degradante o impureza, incluso en niveles más bajos.

5 La presente invención además incluye composiciones farmacéuticas que tienen clevidipina y cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables, como un ingrediente activo, en la que la composición farmacéutica se almacena o prepara para minimizar la degradación de oxidación.

10 Las composiciones farmacéuticas preparadas por el procedimiento de la invención tienen una cantidad eficaz de clevidipina, o cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables, como un ingrediente activo, en la que la cantidad de H324/78 es igual a o no mayor que 0,2% en una base de peso por peso. Por ejemplo, tales composiciones farmacéuticas pueden incluir una cantidad de clevidipina que varía entre 90% y 99,99% y una cantidad de H324/78 que varía entre 0,01% y 0,2% en una base de peso a peso a clevidipina. Estas composiciones además pueden incluir cualquiera de los excipientes como se utilizó por aquellos expertos en la técnica, así como otros degradantes en cantidades variables como se describe en la presente memoria, ya que el nivel requerido de potencia de clevidipina permanece suficiente y efectivo para uso para tratar cualquier indicación como se describe en la presente memoria. La cantidad de clevidipina puede ser de 90% a 110%. La cantidad de H324/78 puede ser igual a o no mayor que aproximadamente 0,2% y preferentemente 0,1% y muy preferentemente 0,05% en una base de peso a peso, por ejemplo.

20 La composición farmacéutica preparada por el procedimiento de la invención incluye clevidipina como un ingrediente activo H324/78, en la que la relación de las áreas pico HPLC entre clevidipina y H324/78 está entre 500 a 1 y 10.000 a 1. En realizaciones más particulares de la composición farmacéutica de la presente invención, la relación entre clevidipina y H324/78 puede ser de 1000 a 1, y 2000 a 1, Como se mencionó previamente, estas composiciones además pueden incluir cualquier excipiente como se entiende por aquellos expertos en la técnica, así como otros degradantes en cantidades variables como se describe en la presente memoria, ya que el nivel requerido de potencia de clevidipina permanece suficiente y efectivo para usarse para tratar cualquier indicación como se describe en la presente memoria.

30 Como se muestra en los siguientes ejemplos, se evalúan los niveles de impureza para determinar la estabilidad de emulsiones de clevidipina contenidas en varios materiales de envase por su capacidad para minimizar la degradación de clevidipina bajo exposición a la luz.

35 Como se describe en la presente memoria, las diversas composiciones farmacéuticas preparadas por el procedimiento de la presente invención pueden utilizarse para tratar o prevenir una enfermedad o afección. Como se utiliza en la presente memoria, una enfermedad o afección debe hacer referencia a una enfermedad o afección que puede tratarse o prevenirse por un bloqueador de canal de calcio selectivo. Ejemplos de tales enfermedades o afecciones incluyen, sin limitación, hipertensión, tal como hipertensión primaria, hipertensión secundaria, hipertensión aguda, hipertensión crónica, alta presión sanguínea, dolor de pecho (angina), migrañas, complicaciones de aneurisma cerebral, latidos cardíacos irregulares (arritmia) y enfermedad de Raynaud. Las composiciones pueden formularse como una emulsión y administrarse intravenosamente por inyección.

**Ejemplo 1. Estudio de fotoestabilidad**

45 En un primer estudio, se empaquetaron 0,5 mg/ml de muestras de emulsión de clevidipina en botellas tipo II de 100 ml y se sellaron con toques de bromobutilo negro.

**Tabla 1.** Descripción de muestras para el estudio de fotoestabilidad

ID de muestra	No. de botellas	Descripción de muestra	Envase secundario	Condición de Exposición a la luz
Muestra 1	16	Botellas sin envase secundario	Ninguno	Ninguna, almacenado en 5 ± 3°C/ humedad ambiental
Muestra 2	16	Botellas que se envuelven en lámina de aluminio	Ninguno	Requerimientos de luz ICH 25 ± 2°C/ 60 ± 5% de HR
Muestra 3	16	Botellas sin envase secundario	Ninguno	Requerimientos de luz ICH 25 ± 2°C/ 50 ± 5% de HR
Muestra 4	16	Botellas con envase secundario	Caja de cartón	Requerimientos de luz ICH 25 ± 2°C/ 60 ± 5% de HR

65 Como se muestra en la Tabla 1, estas muestras se colocaron en cuatro grupos iguales, identificados como Muestras 1-4. La Muestra 1 sirve como un control y no se tuvo que exponer a la luz. La Muestra 2 se envolvió en

aluminio y se iba a exponer a la luz. La Muestra 3 fue la emulsión de clevidipina embotellada y se iba a exponer a la luz. La Muestra 4 fue la emulsión de clevidipina embotellada contenida en el envase secundario que consiste de cartones blancos, planos individuales y se iba a exponer a la luz.

5 Las Muestras 2-4 se expusieron a la luz en una cámara de luz mantenida a  $\pm 2^{\circ}\text{C}/60\% + 5\%$  de HR y se ajustaron con luces de fluorescencia blancas frías y cerca de luz ultravioleta. Esta exposición proporcionó una iluminación general de aproximadamente 1,32 millones de horas luz y una energía casi ultravioleta integrada de aproximadamente 220 horas de vatio/metro cuadrado. Después de la exposición a la luz a los grupos de muestra apropiados, se analizaron todas las muestras por HPLC. Un ejemplo de la detección de los varios degradantes por HPLC en las Muestras 2 y 3 se ilustra en la Figura 2.

10 Como se muestra en la Tabla 2, se presentó un aumento en el pico de degradación H324/38 en la Muestra 3, que es igual a un degradante de aproximadamente 0,3%, cuando se compara con niveles de degradante de aproximadamente 0,1% para las Muestras 1, 2 y 4.

15

**Tabla 2.** Resultados del estudio de fotoestabilidad en el envase secundario para emulsión de clevidipina

Prueba/Método de Prueba	Criterios de Aceptación	Con Exposición a la Luz a $25 \pm 2^{\circ}\text{C}/60 \pm 5$ HR			5 $\pm 3^{\circ}\text{C}/$ Humedad ambiental	
		Muestra 4	Muestra 3	Muestra 2	Muestra 1	
Aspecto/QAC 3-0017	Aprobado	Aprobado	Aprobado	Aprobado	Aprobado	
pH/QAC 3-0017	6,0-8,9	7,5	7,5	7,5	7,6	
Distribución de tamaño de gota / QAC 2-0195	NMT 0,7 $\mu\text{m}$	0,4	0,4	0,4	0,4	
	NMT 4% de pequeñas gotas: > 1 $\mu\text{m}$	0	0	0	0	
	100% de pequeñas gotas: $\leq 1 \mu\text{m}$	1	1	1	1	
Materia en partículas en inyecciones / QAC 2-0023	$\leq 10 \mu\text{m}$ : partículas de NMT 3000 por recipiente	11	6	15	8	
	$\leq 25 \mu\text{m}$ : partículas de NMT 3000 por recipiente	2	3	6	4	
Identificación de clevidipina / QAC 2-0191	Para pasar la prueba	Aprobado	Aprobado	Aprobado	Aprobado	
Ensayo de clevidipina / QAC 2-0191	90-110% de reclamación de etiqueta	102	101	101	101	
Productos de degradación / QAC 2-0191	H152/81	NMT 4,0%	0,4	0,3	0,4	0,5
	H207/59	NMT 0,5%	0,0	0,0	0,0	0,0
	H168/79	NMT 2,0%	0,4	0,4	0,5	0,4
	H324/78	% de Área de Reporte	0,1	0,3	0,1	0,1
	Otro <sup>1</sup>	% de Área de Reporte	0,8	0,8	0,8	0,8
Productos de degradación total (%) / QAC 2-0191	NMT 5,0%	1,7	1,8	1,8	1,8	

<sup>1</sup> % de área total de todos los picos no especificados

**Ejemplo 2. Estudio de fotoestabilidad**

60 En un segundo estudio de fotoestabilidad, se empaquetaron dos grupos de 20 muestras de emulsión de 0,5 mg/ml de clevidipina en botellas tipo I de 50 ml y se sellaron con tapones de bromobutilo negros.

65



**Tabla 3.** Muestras de fotoestabilidad

Descripción	Intensidad luminosa total (hrs. luz)	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4
Exposición de 7 días	1,32 millones	-	2	2	2
Exposición de 4 días	0,75 millones	-	2	2	2
Exposición de 2 días	0,38 millones	-	2	2	2
Sin exposición	-	2			
Muestra por tipo	-		6	6	6
Muestras totales por estudio		20			

Como se muestra en la Tabla 3, se colocaron estas muestras en cuatro grupos, identificados como Muestras 1-4. La Muestra 1 sirvió como un control y no se iba a exponer a la luz. La Muestra 2 se envolvió en papel aluminio y se iba a exponer a la luz. La Muestra 3 fueron las muestras de emulsión de clevidipina embotelladas y se iban a exponer a la luz. La Muestra 4 fue las muestras de emulsión de clevidipina embotelladas contenidas en el envase secundario que consiste de cartones blancos, planos individuales y se iban exponer a la luz.

Las Muestras 2-4 se expusieron a la luz en una cámara de luz mantenida a  $25 \pm 2^\circ\text{C}/40\%$  de HR y se ajustaron con luces de fluorescencia blancas frías y luz casi ultravioleta. Las Muestras 2-4 se expusieron a la luz hasta un periodo de 7 días junto con periodos de exposición intermedios de 2 y 4 días. La intensidad luminosa total se calculó para hacer 380.000, 750.000 y 1.320.000 durante 2, 4 y 7 días, respectivamente. Se calculó la energía casi ultravioleta integrada para hacer 220 vatios horas/metros cuadrados. Después de la exposición a la luz por la Tabla 3, se analizaron todas las muestras mediante HPLC. Entonces se corrieron las mismas muestras para ambos grupos de muestras de emulsión de clevidipina.

Como se muestra en las Tablas 4 y 5, el nivel de potencia de clevidipina y la cantidad de impurezas en las Muestras 2 y 4 permaneció relativamente sin cambios en ambos flujos durante el periodo de 7 días. En la Muestra 3, el nivel de potencia de clevidipina y la cantidad de impurezas, con la excepción de H324/78, permaneció relativamente sin cambios en ambos grupos durante el periodo de 7 días. En el primer grupo, el nivel de H324/78 aumentó, y así excedió 0,2% después de 4 días de exposición a la luz. Sin embargo, los niveles de H324/78 permanecieron relativamente sin cambios después del día 4 y a través del resto del periodo de 7 días. En el segundo grupo, los niveles de H324/78 aumentaron, pero no excedieron de 0,2% a través del periodo de 7 días.

**Tabla 4.** Resultados de fotoestabilidad de emulsión de clevidipina (0,5) mg/ml)

Especificación 1	90-110%	NMT 4,0%	NMT 2,0%	NMT 0,5%	F10	F10	F10	F10	F10	NMT 5,0%
Especificación 2	90-110%	NMT 1,5%	NMT 1,5%	NMT 0,7%	NMT 0,2%	NMT 0,2%	NMT 0,2%	NMT 0,2%	NMT 0,2%	NMT 2,5%
Muestra 1	101	0,7	0,3	<0,1	0,1	ND	ND	<0,1	ND	1,23
Muestra 2 Día 7	101	0,6	0,5	<0,1	0,1	ND	ND	<0,1	ND	1,3
Muestra 4 Día 7	102	0,6	0,5	<0,1	0,1	ND	ND	<0,1	ND	1,3
Muestra 2 Día 2	103	0,4	0,4	<0,1	0,2	ND	ND	ND	0,1	1,2
Muestra 2 Día 4	102	0,3	0,3	<0,1	0,3	ND	ND	ND	0,2	1,2
Muestra 2 Día 7	100	0,3	0,4	<0,1	0,3	0,2	ND	ND	0,3	1,6

**Tabla 5.** Resultados de fotoestabilidad de emulsión de clevipina (0,5) mg/ml)

5	Especificación 1	90-110%	NMT 4,0%	NMT 2,0%	NMT 0,5%	NMT 0,2%	F10	F10	F10	F10	NMT 5,0%
	Especificación 2	90-110%	NMT 1,5%	NMT 1,5%	NMT 0,7%	NMT 0,2%	NMT 0,2%	NMT 0,2%	NMT 0,2%	NMT 0,2%	NMT 2,5%
10	Muestra 1	98	1,2	0,4	<0,1	0,1	ND	ND	ND	ND	1,8
	Muestra 2 Día 7	98	1,1	0,6	<0,1	0,1	ND	ND	ND	ND	1,8
15	Muestra 4 Día 7	98	1,0	0,6	<0,1	0,1	ND	ND	ND	ND	1,7
	Muestra 2 Día 2	98	0,7	0,4	<0,1	0,2	ND	ND	<0,1	0,1	1,5
20	Muestra 2 Día 4	98	0,7	0,4	<0,1	0,2	ND	ND	<0,1	0,2	1,6
	Muestra 2 Día 7	98	0,6	0,5	<0,1	0,2	0,2	0,1	ND	0,4	2,0

25 Como se muestra en los estudios precedentes, los niveles de H324/78 aumentaron cuando las muestras de emulsión de clevipina se expusieron a la luz. Adicionalmente, como se muestra en el segundo estudio, se descubrió un producto de degradación en la Muestra 3. Se formó inicialmente aproximadamente 0,1% después de 2 días de exposición a la luz, y se encontró que aumenta a 0,35% y 0,38% después de 7 días de exposición a la luz en los primeros y segundos grupos, respectivamente. El aumento en el nuevo degradante ocurrió con el aumento concomitante en H152/81, que es el análogo des-esterificado de clevipina. De esa forma, se sospechó que el nuevo degradante era H152/66, que es un análogo de piridina que resulta de la oxidación de la dihidropiridina H152/81. Haciendo referencia de nuevo a la trayectoria de degradación ilustrada en la Figura 1, H152/66 puede prepararse alternativamente por la hidrólisis de base de H324/78. Todas las muestras, después de exposición a la luz, retuvieron la potencia requerida de otra forma necesaria de clevipina para tratar cualquiera de las indicaciones como se describe en la presente memoria.

35 Para mostrar que la estructura del nuevo degradante de hecho fue H152/66, se hidrolizó una muestra de H324/78 por hidróxido de sodio. La muestra de hidrólisis de H324/78 se analizó por HPLC y se comparó con el perfil HPLC del nuevo degradante a partir del segundo estudio. Una cubierta del cromatograma HPLC de H324/78, su muestra de hidrólisis, y el nuevo degradante se mostraron en la Figura 3. Como se muestra en la Figura 3, el nuevo degradante se disuelve por solventes al mismo tiempo de retención que el del producto de hidrólisis de base de H324/78, y por lo tanto confirma que el nuevo producto de degradación formado fue H152/66.

En los Ejemplos 3 y 4, se presentan procedimientos HPLC comunes útiles en la presente invención.

### 45 **Ejemplo 3. Procedimiento de HPLC**

Se probó el ensayo de clevipina y Substancias relacionadas en cada punto en el tiempo por un procedimiento que indica estabilidad. Este procedimiento es un procedimiento HPLC de fase normal, isocrático con detección de pico a una longitud de onda de 220 nm.

50 Temperatura de columna: 35-40 °C.  
 Volumen de inyección: 20 µl.  
 Caudal: 1,0 ml/min.  
 Tiempo de ejecución de aproximadamente 25 minutos.

55 Fase móvil de Heptano:Etanol (90:10) se emplea y utiliza para el ensayo de clevipina y los productos de degradación con la excepción de la Substancia 24.

Columna de condición con fase móvil de clevipina en 1,0 ml/min durante 4 horas.

60 Debe acondicionarse la nueva columna durante la noche a 0,2 ml/min.

Cuando se extrae con disolventes un producto de degradación, la columna puede lavarse con etanol filtrado durante aproximadamente 2 horas a 1,0 ml/min, y entonces se procede con equilibrio.

65 Ejemplos de columna: columna de sílice PDA 4,6 mm × 150 mm, 5 micrómetros PV12s051546WT o equivalente.

**Ejemplo 4. Substancia 24 por Procedimiento HPLC**

5 Este procedimiento es un procedimiento HPLC de fase normal, isocrático con detección de pico a una longitud de onda de 220 nm.

Temperatura de columna: 35-40 °C.

Volumen de inyección: 20 µl a 100 µl.

Tiempo de ejecución de aproximadamente 60 minutos.

10 Fase móvil de Heptano:Alcohol Isopropílico (95:5) se emplea y se utiliza para el ensayo de la Substancia 24. Columna de condición con fase móvil de Heptano:Alcohol Isopropílico 95:5 a 1,0 ml/min bajo la línea de base de inyección en blanco es estable. La nueva columna debe acondicionarse durante la noche a 0,2 ml/minuto. Ejemplos de columna: dos columnas de sílice PVA de 4,6 mm × 150 mm, 5 micrómetros PV12s051546WT o equivalente.

15 Caudal 1,0 ml/min.

20 Cuando está disponible un estándar de un producto de descomposición particular, puede realizarse la cuantificación de la impureza por procedimientos estándares conocidos en la técnica tal como al construir una curva estándar o al calcular un factor de respuesta relativa (RRF). Cuando un estándar no está disponible puede utilizarse una relación del área bajo la curva para la impureza a clevidipina al asumir un RRF previamente calculado o si el RRF no es conocido se utiliza un RRF de 1,0 para calcular el porcentaje de impureza.

Cálculo de porcentaje de impureza basado en área de pico total:

25 
$$\frac{\text{Área de pico de impureza (100)}}{(\text{área de pico total de productos de degradación} + \text{área de pico H324/38 (área de pico de clevidipina)})}$$

Calculo de porcentaje de impureza basado en área de pico total al utilizar H324/78 como el ejemplo de impureza:

30 
$$\frac{\text{Área de Pico H324/78 (100)}}{(\text{área de pico total de productos de degradación} + \text{área de pico H324/38 (área de pico de clevidipina)})}$$

35

40

45

50

55

60

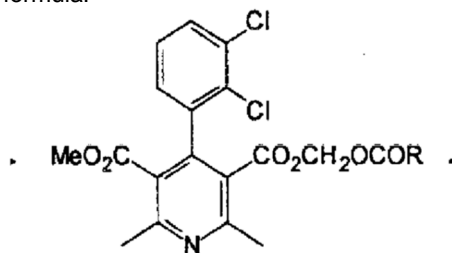
65

## REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de preparación de una composición farmacéutica que es estabilizada contra la oxidación, en el que la composición es una emulsión para administración intravenosa que comprende:

0,5 mg por ml de clevidipina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma,  
20% de aceite de soja,  
glicerina,  
fosfolípidos de yema de huevo purificada,  
agua, e  
hidróxido de sodio,  
en el que el procedimiento comprende las etapas de:

- (a) dispensar agua para inyección a un tanque de mezcla a una temperatura de 74°C a 78°C;  
(b) añadir glicerina al agua y enfriar la fase acuosa resultante a 60°C a 70°C;  
(c) dispensar aceite de soja en un tanque de disolución para formar una fase oleosa;  
(d) mezclar y calentar el aceite de soja a 70°C a 82°C;  
(e) añadir clevidipina a la mezcla de aceite de soja y calentar a 78°C a 82°C;  
(f) añadir fosfolípidos de yema de huevo a la mezcla de clevidipina y aceite de soja;  
(g) mezclar la fase acuosa y la fase oleosa para formar una emulsión;  
(h) ajustar el pH con 1N de hidróxido de sodio a un pH de 6,0 a 8,8; y  
(i) homogeneizar la emulsión a una presión de 3,45/55,15 MPa a una temperatura de 50°C a 55°C;  
y en el que la oxidación de la composición es minimizada al reducir la cantidad de exposición a la luz durante los procedimientos de fabricación y almacenamiento, de modo que la cantidad de H324/78 tiene la siguiente fórmula:



**H324/78**

**R = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>**

es menor o igual que aproximadamente 0,2% en peso respecto de la clevidipina.

2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la cantidad de H324/78 es tal que la relación de clevidipina, o sales farmacéuticamente aceptables de la misma, a H324/78 es mayor o igual que aproximadamente 500 a 1 en base peso a peso.
3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que la composición es estabilizada mediante almacenamiento en un recipiente oscurecido, con el fin de reducir la exposición de la composición a la luz.
4. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el recipiente oscurecido está cubierto al menos parcialmente por un envase secundario.
5. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la degradación por oxidación de clevidipina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se reduce a una tasa menor de aproximadamente 0,5% por día en base peso a peso.
6. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1,  
en el que los componentes se cubren con un gas inerte durante el procedimiento de fabricación y almacenamiento de la emulsión, y  
en el que la composición es almacenada en un recipiente sellable y teñido, pigmentado, coloreado, opaco o, de otro modo, oscuro que reduce la cantidad de exposición a la luz.

7. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el gas inerte es nitrógeno.
8. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el recipiente está cubierto al menos parcialmente por un envase secundario.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

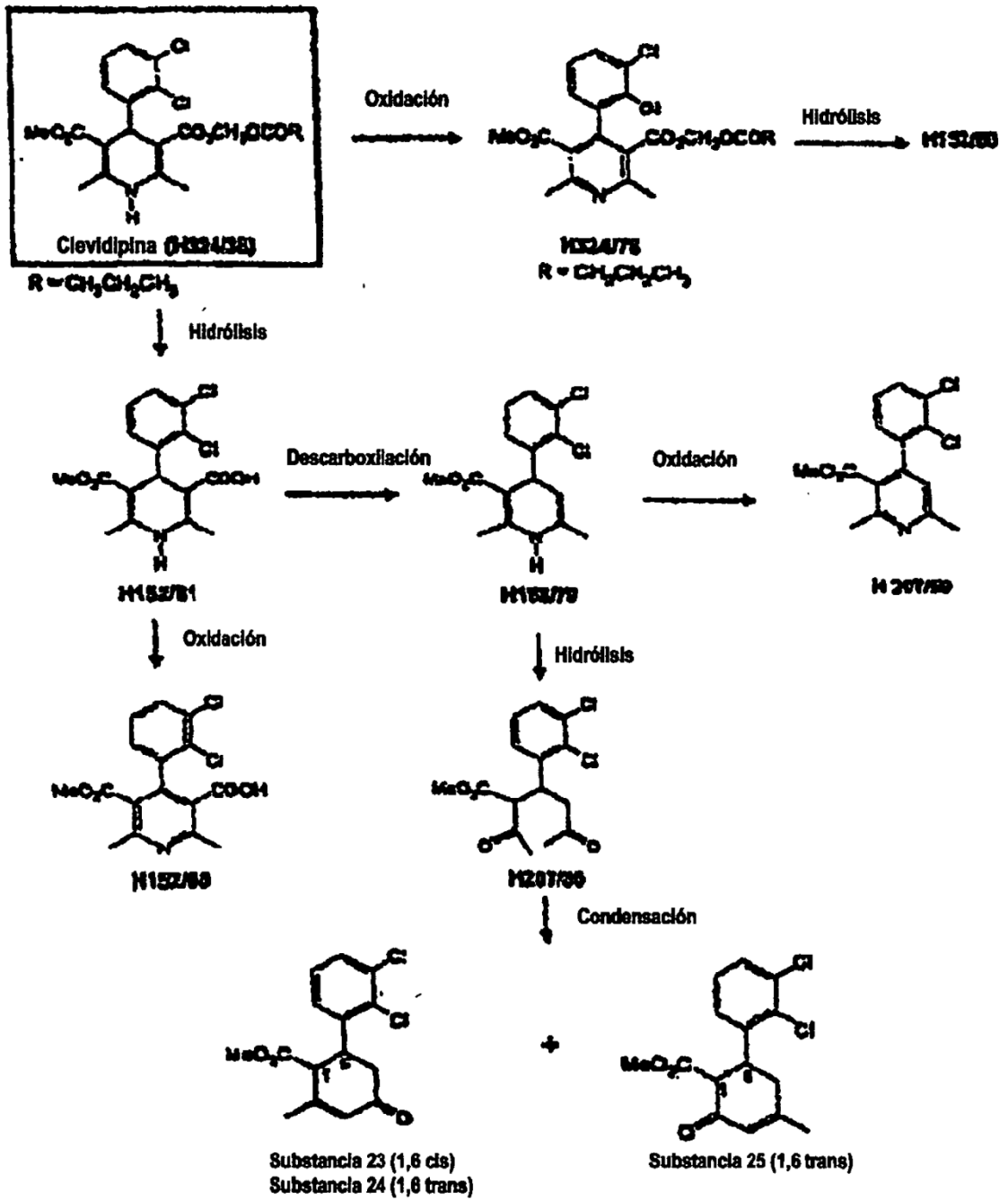
50

55

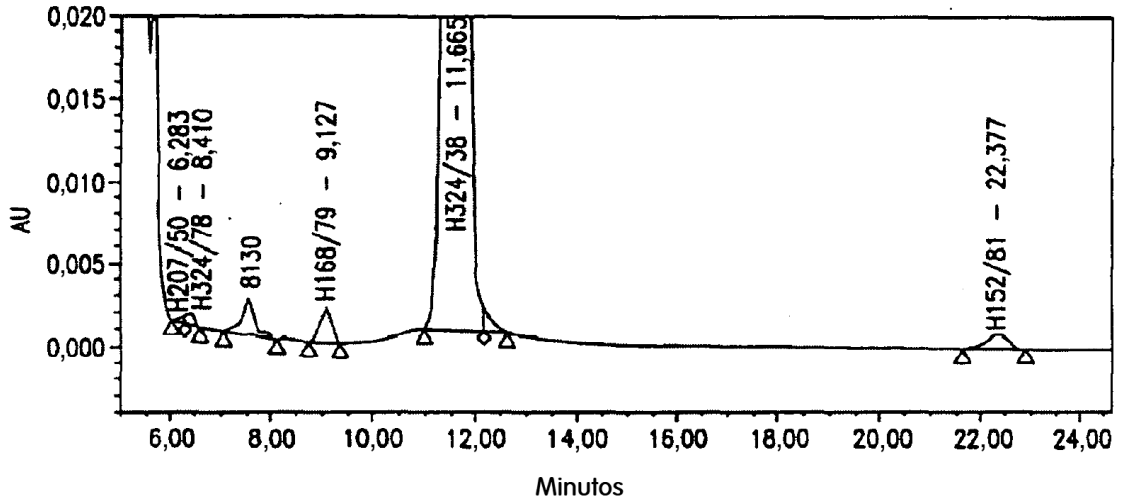
60

65

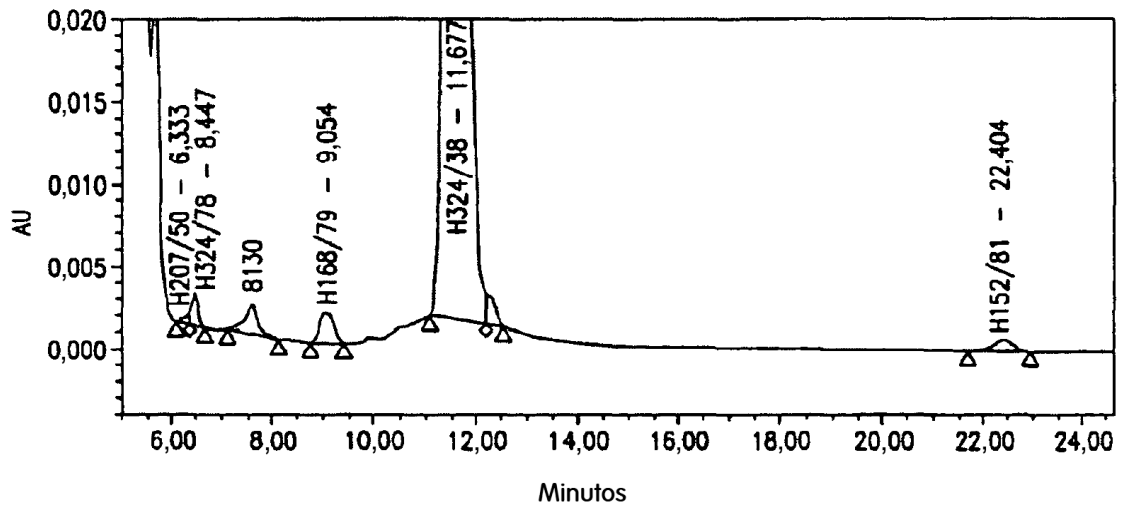
Figura 1. Trayectorias de degradación propuestas de clevidipina



**Figura 2A**  
Muestra 2 de degradantes de clevidipina



**Figura 2B**  
Muestra 3 de degradantes de clevidipina



**Figura 3**

Superposición de cromatogramas HPLC de muestras de hidrólisis y fotoestabilidad H324/78

